

# Ratlarda Devamlı ve Aralıklı Renal İskemi Modellerinin Patolojik ve Biyokimyasal Sonuçlarının Karşılaştırılması

## A Comparison of Pathological and Biochemical Results of Intermittent and Continuous Renal Ischemia Models in Rats

Metin YİĞMAN,<sup>a</sup>  
Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU,<sup>b</sup>  
Serkan DOĞAN,<sup>b</sup>  
Eymen GAZEL,<sup>b</sup>  
Aysun GÖKÇE,<sup>c</sup>  
Gülfer ÖZTÜRK,<sup>d</sup>  
Öner ODABAŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Üroloji AD,  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Üroloji Kliniği,  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>c</sup>Patoloji Kliniği,  
<sup>d</sup>Biyokimya Kliniği,  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Metin YİĞMAN  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
m.yigman@hotmail.com

Bu çalışma, 23. Ulusal Üroloji Kongresi  
(16-19 Ekim 2014, Antalya)'nde  
poster olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** Rat modelinde farklı renal vasküler klempaj modellerinin böbrek dokusunda oluşturacağı patolojik ve biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 28 adet Wistar albino cinsi yaklaşık dört aylık dişi ratlar kullanıldı. Anestezi uygulamasından sonra abdomen bilateral subkostal insizyonu ile açıldı, bilateral böbrekler açığa çıkarıldı ve renal pediküller diseke edildi. Grup 1; devamlı iskemi grubuna (n=10) 60 dk renal iskemi uygulandı. Grup 2; aralıklı iskemi grubuna (n=10) 15 dk'dan aralarda ikişer dk perfüzyona izin verilecek şekilde dört kez toplamda 60 dk renal iskemi uygulandı. Grup 3; kontrol grubuna (n=8) ise girişim yapılmadan 60 dk anestezi altında bekletildi. **Bulgular:** Grup 1 ve Grup 2'nin biyokimyasal (serum üre, serum kreatinin, idrar albumin, idrar albumin/kreatinin oranı) ve patolojik skor değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da (p>0,05) Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). **Sonuç:** İki grup arasında biyokimyasal parametrelerde ve böbrek dokusunun patolojik incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Renal iskemiye neden olacak cerrahi girişimlerde iskemi/reperfüzyon hasarını en aza indirmek için uygun vasküler klempaj tekniğini belirlemede daha net sonuçlara varmak için ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Reperfüzyon hasarı; iskemi; vasküler klempaj

**ABSTRACT Objective:** The purpose of this study is to compare different renal vascular clamping's pathological and biochemical results in renal tissue in the rat model. **Material and Methods:** In the study, we used 28 Wistar albino rats were used which were 4-months-old female after the application of anesthesia, abdomen was opened with bilateral subcostal incision, revealed the bilateral kidneys and dissected the renal pedicles. The first group was the continuous ischemia group (n= 10); renal ischemia was applied for 60 minutes. The second group was the intermittent ischemia group (n= 10); renal ischemia was applied was done 4 times for 15 minutes allowing 2 minutes of perfusion between sets totally for 60 minutes. The third group was the control group (n= 8); the rats were kept under anesthesia without any other attempts. Four hours later, anesthesia was applied to all the rats, laparotomy incisions were reopened and applied bilateral nephrectomy for histopathological examination. For biochemical tests, blood sample and urine sample were taken. **Results:** The biochemical (serum urea, serum creatinine, urine albumin and urine albumin/creatinine ratio) and pathological score values of Group 1 and Group 2 were compared, there was no statistically significant difference (p>0,05), however, the difference between these values of Group 3 compared to Group 1 and Group 2 was statistically significant (p<0,05). **Conclusion:** There's no statistically significant difference between biochemical parameters and pathological kidney tissue examinations of two groups There is a need for further studies in order to reach better results in terms of determining the vascular clamping technique which will minimize the ischemia/reperfusion damage in surgical attempt that may cause renal ischemia.

**Keywords:** Reperfusion injury; ischemia; vascular clamping

**B**öbrekte; sistemik hipotansiyon, hipovolemik şok, kardiyak arrest gibi cerrahi dışı durumlarda olabileceği gibi transplantasyon, travma, anatrofik nefrolitotomi, nefron koruyucu cerrahi ve renal arter cerrahisi gibi renal kan akımını azaltan cerrahi girişimlerde de iskemi/reperfüzyon (I/R) ortaya çıkabilmektedir. Özellikle nefron koruyucu nefrektomi gibi renal cerrahiler sırasında uygulanan renal pedikül klempajı; daha emniyetli ve kolay uygun cerrahi ortamı hazırlamasının yanı sıra daha az kan kaybı ve daha kısa operasyon süresini mümkün kılmaktadır.<sup>1,2</sup> Bununla birlikte, renal hiler klempaj sıcak iskemiye neden olmakta ve iskemik renal hasara zemin hazırlayabilmektedir.

İskemi sonrası reperfüzyon ile serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana gelmekte ve patogenepte önemli rol oynamaktadır. Lipit peroksidasyonun en fazla iskemiye takiben reperfüzyon sırasında arttığı saptanmış ve antioksidanlarla bu hasarların azaltılabileceği gösterilmiştir.<sup>3</sup> Dokuda reperfüzyon başladığında dokuya gelip yerleşen polimorf nüveli lökosit (PMNL)'ler tarafından salınan SOR'ları dokudaki yıkımı artırıcı etki yapmaktadır. Oksijen radikallerinin aşırı oluşumu, hücrede hasar, membran lipitlerinin peroksidasyonunu içeren çeşitli mekanizmalarla nekroz, protein denatürasyonu ve DNA hasarı meydana getirmektedir.<sup>4</sup>

Renal cerrahi sırasında uygulanan renal pedikül klempajının sürekli olarak uygulanması genel kabul gören görüş olmakla birlikte, aralıklı perfüzyona izin verilen bir klempajın, ulaşılabilen literatürde, patolojik ve biyokimyasal sonuçlarını ve bu farklı klempaj modellerinin vasküler klempaj sürelerine bağlı olarak I/R katkılarını net olarak gösteren bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, ile rat modelinde farklı renal vasküler klempaj modellerinin süreyle ilişkili olarak renal dokuda oluşturacağı patolojik ve biyokimyasal sonuçları karşılaştırılarak etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 01.10.2012 tarihli 2012/15 proto-

kol no'lu Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul kararı ile Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 28 adet Wistar albino cinsi yaklaşık dört aylık dişi ratlar kullanıldı.

Anestezi intraperitoneal (i.p.) 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid ile sağlandı; gerektiğinde ratların anestezi derinliğini sabit tutmak için ketamin (yarı dozda, 25 mg/kg), refleks yanıtına (pensetle ayağa ağırlı uyaran verilmesi-pedal refleksi, palpebral ve korneal refleksler) bakılarak tekrarlandı. Tüm ratlarda anestezi uygulamasından sonra operasyon masasına sabitlenerek supin pozisyonunda, karın cildi traş edilerek %10 poviiodin ile temizlendikten sonra abdomen bilateral subkostal insizyonu ile açıldı, bilateral böbrekler açığa çıkarıldı ve renal pediküller diseke edildi.

Ratlar üç deney grubuna ayrıldı. Birinci gruptaki 10 rata (Grup 1; devamlı iskemi grubu) mikrovasküler klipe (anevrizma klipsi) bilateral renal pedikül oklüzyonu yapıldı ve 60 dk renal iskemi uygulandı. İkinci gruptaki 10 rata (Grup 2; aralıklı iskemi grubu) yine mikrovasküler klipe bilateral renal pedikül oklüzyonu 15 dk'dan aralarda ikişer dk perfüzyona izin verilecek şekilde dört kez, toplamda 60 dk renal iskemi uygulandı. Üçüncü gruptaki sekiz rat ise (Grup 3; kontrol grubu) girişim yapılmadan 60 dk anestezi altında bekletildi. Böbrek iskemisi; böbrekte solukluk oluşması ve renal arter nabızlarının alınmaması ile doğrulandı. Ratları hipotermiden korumak için çalışma süresince operasyon masası ısıtıcı bir lamba ile ısıtıldı. İlk laparotominin kapatılmasından önce rat ağırlığının %2,5'i kadar fizyolojik salin solüsyonu i.p. olarak verildi. Bekleme süreleri boyunca batin ıslak steril tamponlar ve cerrahi pens ile kapatıldı. İskemi sonrası mikrovasküler klipler reperfüzyon için çıkarıldı. Abdominal bölgedeki insizyon hattı 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. Operasyon sonrası derlenme döneminde ratlar kafeslerinde gözlem altında tutuldu. Dört saat sonra, kontrol grubu dâhil tüm ratlara anestezi uygulanarak laparotomi yapıp, histopatolojik inceleme için bilateral nefrektomi uygula-

arak biyokimyasal testler için portal venden 5 cc kan ve mesaneden 1-2 cc idrar örneği alındı. Ratların sakrifikasyon işlemi ise yüksek doz anestezik kullanımı ile gerçekleştirildi.

Histomorfolojik inceleme için ratlardan elde edilen böbrek dokuları %10'luk formaldehid içinde fikse edildikten sonra pelvisten geçecek şekilde kesilerek, en geniş kesit yüzeyleri işleme alındı, sonra dokular parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Boyama işleminden sonra kesitler ışık mikroskopisinde değerlendirildi. Böbrek dokularının patolojik olarak incelenmesinde tübüler hasar için tübüler dilatasyon/düzleşme, tübüler cast ve tübüler dejenerasyon/vakuolizasyonun değerlendirildiği semikantitatif skorlama kullanıldı. Etkilenen tübüller %5'in altında ise skor 0; %5-33 arasında ise skor 1; %34-66 arasında ise skor 2; %66'nın üstünde ise skor 3 olarak değerlendirildi (*Kaynak, "Gereç ve Yöntemler" başlığı altında olduğu için; nasıl değerlendirme yapıldığına dair bilgi içerdiği için açıklanmayıp, "Tartışma" kısmında 15, 16 no'lu kaynaklar şeklinde belirtilmiştir*).

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Biyokimyasal değerlendirmede serum üre, serum kreatinin, idrar albumin ve idrar albumin/kreatinin olmak üzere dört farklı parametre bakımından karşılaştırıldı.

Bağımsız grupların karşılaştırılması amacıyla denek sayısı göz önünde bulundurularak normallik testleri uygulanmaksızın parametrik olmayan tek yönlü varyans analizi (Kruskal-Wallis) uygulandı ve bağımsız gruplar arasında farkın istatistik-

sel olarak anlamlı bulunması durumunda post-hoc testlerle farklılığı yaratan gruplar belirlendi. İki muamele grubunun patoloji skorlarını karşılaştırırken ise dağılımlar göz önünde bulundurularak kikkare testi kullanıldı. Sonuçlar ilgili tablolarda median, minimum ve maksimum değerler kullanılarak özetlendi. Analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla SPSS 15.0 paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

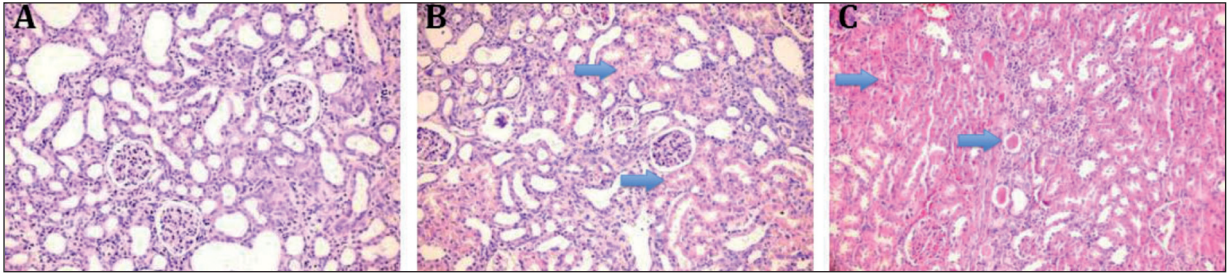
## BULGULAR

Her üç grubun kan ve idrar numuneleri alınarak serum üre, serum kreatinin, idrar albumin ve idrar albumin/kreatinin oranları karşılaştırıldı (Tablo 1). Grup 1 ve Grup 2'nin serum üre, serum kreatinin, idrar albumin ve idrar albumin/kreatinin oranı değerlerinin karşılaştırılmasında tüm değişkenlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesine karşın ( $p > 0,05$ ); bu grupların kontrol grubu ile ikili karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak fark anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 1).

Böbrek dokularının patolojik olarak incelenmesinde tübüler hasar için tübüler dilatasyon/düzleşme, tübüler cast ve tübüler dejenerasyon/vakuolizasyonun değerlendirildiği semikantitatif skorlama kullanıldı. Kontrol grubundaki tüm ratların böbrek dokularının patoloji skorları 0 olarak değerlendirildi. Grup 1'de dört ratın böbrek dokusu patoloji skoru 2 (%40) iken altı ratın böbrek dokusu patoloji skoru 3 (%60); Grup 2'de ise 3 ratın böbrek dokusu patoloji skoru 2 (%30) iken, yedi ratın böbrek dokusu patoloji skoru 3 (%70) olarak değerlendirildi. Grup 1 ve Grup 2'nin patoloji skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında

**TABLO 1:** Grupların biyokimyasal parametrelerinin "medyan (minimum-maksimum)" olarak değerleri.

	Kontrol	Grup 1	Grup 2	p
Serum üre (mg/dL)	52,43 (35,76-89,88)	116,86 (94,16-132,68)	113,06 (92,02-126,26)	1,0
Serum kreatinin (mg/dL)	0,38 (0,31-0,89)	1,12 (0,90-1,23)	1,06 (0,87-1,18)	0,7
İdrar albumin (mg/dL)	5,55 (4,00-9,10)	22,54 (13,60-25,00)	19,16 (16,60-20,70)	0,3
İdrar albumin/kreatinin	0,43 (0,23-0,88)	1,89 (1,13-2,51)	2,16 (1,13-3,73)	1,0



**RESİM 1:** A) Kontrol grubu (Skor 0) (H&E, x200), B) Tübül dejenerasyon/vakuolizasyon (Skor 2) (H&E, x200), C) Şiddetli/yaygın tübül hasar (Skor 3) (H&E, x200).

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$ ) (Resim 1A-C).

## TARTIŞMA

Transplantasyon, travma, anatrofik nefrolitotomi, nefron koruyucu cerrahi ve renal arter cerrahisi gibi renal kan akımını azaltan cerrahi girişimler veya sistemik hipotansiyon, hipovolemik şok, kardiyak arrest gibi klinik durumlarda I/R ortaya çıkabilmektedir. Bu hasarın ciddiyeti, iskeminin süresi ve şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir. Sonuçta ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği (ABY), belirgin doku hasarı olmaksızın gelişen hafif prerenal azotemiden tübül veya kortikal nekroza bağlı ciddi yetmezliğe kadar değişen geniş bir yelpaze ile karşımıza çıkabilmektedir.<sup>5</sup> Literatürdeki çalışmaların hemen hepsi, I/R hasarının sadece bir etkene bağlı olmayıp, birbirini aktive eden ve birbiriyle etkileşen, birçok etkenin rol aldığı bir dizi olayın sonucu olarak ortaya çıkan nonimmünolojik bir olay olduğu sonucuna varmaktadır.<sup>6,7</sup>

Konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde genellikle iskemi süresi üzerinde yoğunlaşmış, ancak farklı vasküler klempaj modellerinin etkileri değerlendirilmemiştir. Ayrıca renal vasküler klempaj sonrası ideal sıcak iskemi süresi hakkında da bir görüş birliği olmamakla birlikte, 30 dk'nın altındaki iskemi sürelerinde böbrekteki etkilenmenin minimal olduğu kabul edilmektedir.<sup>2,8,9</sup> Üç saatten uzun süreli sıcak iskemi maruziyeti böbrekte kalıcı hasar yapabilmekte iken, bir saatten kısa bir süre geçici fonksiyon kaybı için yeterlidir.<sup>10</sup> Yapılan çalışmalarda, daha kısa veya uzun süreli yapılanlar olsa da çoğunlukla iskemi süresi 60 dk ile sınırlı tu-

tulmuştur. Jablonski ve ark. 30 dk'lık sıcak renal iskemi sonrası proksimal tübülüste nekroz ve fonksiyonel değişiklikler saptarken, Selçuk ve ark. da benzer şekilde 30 dk sıcak renal iskemi sonrası tübülüslerde saptadıkları iskemik nekrozun 60 dk'lık reperfüzyonu takiben daha da yaygınlaştığını göstermişlerdir.<sup>3,11</sup> Williams ve ark. ise bilateral renal arter ve veni klemplayerek 45 dk. iskemi uyguladıkları modelde reperfüzyonu takiben renal hasarın en erken dördüncü saatte başlayıp 24. saatte pik yaptığını bildirmişlerdir ki bizim çalışmamızda da 60 dk'lık iskemi sonrası dördüncü saat kan ve idrar numuneleri biyokimyasal değerlendirme için, böbrek spesimeni de patolojik değerlendirme için alınmıştır.<sup>12</sup> Diğer yandan, reperfüzyon süreleri 15 dk ile günler arasında değişen geniş bir yayılım göstermektedir.<sup>3,5,13</sup> Serum üre-kreatinin düzeyleri I/R hasarının oluşumunu gösteren en basit ve önemli parametrelerdendir.<sup>14</sup> Deneklerin üre ve kreatinin düzeylerindeki yükselme I/R hasarını oluşturmada başarılı olduğumuzu göstermiştir. Ayrıca histopatolojik değerlendirmede kullanılan skorlama literatürde birçok çalışmada kullanılmıştır ve deneklerde iskemi hasarı için seçilen sürenin yeterli olduğunu göstermektedir.<sup>15-17</sup>

Çalışmamızda devamlı ve aralıklı iskemi gruplarında laboratuvar ve patolojik olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen kontrol grubuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Buna karşın daha önce yaptığımız bir çalışmada; renal pedikül ve arterin ayrı ayrı devamlı ve aralıklı klempenmesiyle dört grup olarak ratlarda renal I/R oluşturulmuş, geç dönem böbrek fonksiyonları karşılaştırılmış ve sintigrafik değerlendirme de yapılmıştır.<sup>18</sup> Her ne kadar çalışmamızda laboratuvar ve patolojik bulgular arasında



fark saptanmasa da diğer çalışmamızda dört grubu devamlı ve aralıklı iskemi grubu olarak ikiye ayırdığımızda, aralıklı iskemi grubunda sintigrafik değerlendirilmede renogram parametrelerinin daha kötü olduğunu gösteren istatistiksel açıdan fark bulunmuştur. Bu çalışmamızda iskemi grupları arasında biyokimyasal ve patolojik fark bulamayıp, sintigrafik değerlendirme yaptığımız önceki çalışmada gruplar arasında fark olması, muhtemelen iskemi sonrası sintigrafik değerlendirmenin geç dönemde (10. gün) yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar daha önce bahsedilen Williams ve ark.'nın yaptığı çalışmada renal hasarın 45 dk'lık iskemiyi takiben en erken dördüncü saatte başladığı bildirilse de bu süre, laboratuvar ve patolojik incelemelerle farklı iskemi modellerinde böbrek fonksiyon farklılıklarını karşılaştırmak için uygun olmayabilir.<sup>12</sup>

Çalışmamızda aralıklı iskemi grubundaki reperfüzyon periyotlarında devamlı iskemi grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde çalışmamızla benzer olmamakla birlikte, I/R hasarı modelinde kısa aralıklı reperfüzyonun etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Özkısacık ve ark. bir saat iskemi sonrasında 6 saat reperfüzyon grubunda doku nitrik oksit ve glutatyon redüktaz seviyelerini, bir saat iskemi sonrası 5 saniye reperfüzyon, 15 saniye iskemi olacak şekilde toplam altı kez (2 dk. süreyle) kontrollü reperfüzyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha az bulmuş, ancak histopatolojik bulgularda fark saptamamışlardır.<sup>19</sup> Bu çalışmayla benzer olarak Liu ve ark., böbrek I/R modelinde 10 saniye reperfüzyonu takiben 10 saniye iskemik periyotlar oluşturarak, toplam altı kez olacak şekilde kontrollü reperfüzyonlar sonrasında tam bir reperfüzyon periyodu oluşturmuşlardır.

Araştırmacılar, bu kontrollü reperfüzyonlar sonucunda doku nitrik oksit seviyesinin yükseldiğini, endotelin-1 düzeyinin ise düştüğünü ve apoptozun da azaldığını göstermişlerdir. Kontrollü reperfüzyon grubunda böbrek fonksiyonlarını daha iyi bulmaları nedeni ile artmış olan nitrik oksit düzeyinin böbreği I/R hasarından koruduğunu savunmuşlardır.<sup>20</sup>

## SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, ratlarda farklı renal vasküler klempaj modelleri ile oluşturulan iskemi hasarının biyokimyasal ve patolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Her ne kadar çalışmamızda I/R hasarı dikkate alındığında aralıklı iskemi grubunda renal hasarın daha fazla olacağı öngörülse de her iki grup arasında biyokimyasal parametrelerde ve böbrek dokusunun patolojik incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak; renal iskemiye neden olacak cerrahi girişimlerde I/R hasarını en aza indirmek için uygun vasküler klempaj tekniğini belirlemede daha net sonuçlara varmak için ayrıntılı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

### Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

### Yazar Katkıları

**Makalenin yazımı, tartışılması, kaynak bulunması:** Metin Yiğman, Eymen Gazel, Serkan Doğan; **Fikir, tasarım, yazım:** Metin Yiğman, Öner Odabaş; **Analiz:** Metin Yiğman, Aysun Gökçe, Gülfer Öztürk; **Eleştirel inceleme:** Öner Odabaş, Erkan Ölçücüoğlu, Metin Yiğman.

## KAYNAKLAR

1. Bermudez H, Guillonneau B, Gupta R, Adorno Rosa J, Cathelineau X, Fromont G, et al. Initial experience in laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor with clamping of renal vessels. *J Endourol* 2003;17(6):373-8.
2. Desai MM, Gill IS, Ramani AP, Spaliviero M, Rybicki L, Kaouk JH. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 2005;95(3):377-83.
3. Selçuk NY, Yakan B, San A, Başoğlu M, Tonbul Z, Kızıltunç A, et al. [The evaluation of lipid peroxidation and alpha-tocopherol treatment in experimental warm renal ischemia and reperfusion.] *Official Journal of the Turkish Nephrology Association* 1996;1:5-10.
4. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993;23(1):21-48.
5. Onal A, Astarcioglu H, Ormen M, Atila K, Sarıoğlu S. [The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10(3):160-7.
6. Walker LM, York JL, Imam SZ, Ali SF, Muldrew KL, Mayeux PR. Oxidative stress and reactive nitrogen species generation during renal ischemia. *Toxicol Sci* 2001;63(1):143-8.
7. Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78(6):651-5.
8. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1264-6.
9. Laven BA, Orvieto MA, Chuang MS, Ritch CR, Murray P, Harland RC, et al. Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2471-4.
10. Singbartl K, Ley K. Protection from ischemia-reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-selectin. *Crit Care Med* 2000;28(7):2507-14.
11. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, Birrell CS, Marshall VC, Tange J. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. *Transplantation* 1983;35(3):198-204.
12. Williams P, Lopez H, Britt D, Chan C, Ezrin A, Hottendorf R. Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1997;37(1):1-7.
13. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000;205(1-2):1-11.
14. Thiemermann C, Patel NS, Kvale EO, Cocke-erill GW, Brown PA, Stewart KN, et al. High density lipoprotein (HDL) reduces renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1833-43.
15. Guo R, Wang Y, Minto AW, Quigg RJ, Cunningham PN. Acute renal failure in endotoxemia is dependent on caspase activation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3093-102.
16. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002;168(11):5817-23.
17. Nomura A, Nishikawa K, Yuzawa Y, Okada H, Okada N, Morgan BP, et al. Tubulointerstitial injury induced in rats by a monoclonal antibody that inhibits function of a membrane inhibitor of complement. *J Clin Invest* 1995;96(5):2348-56.
18. Gültekin SS, Odabaş Ö, Giniş Z, Gökçe A, Yiğman M, Doğan S, et al. Scintigraphic comparison of renal ischemia-reperfusion injury models in rats: correlations with biochemical and histopathological findings. *Ann Nucl Med* 2013;27(6):564-71.
19. Özkısacık S, Yazıcı M, Çulhacı N, Serter M, Gürsoy MH. [Does short-interval postconditioning protect the kidneys against ischemia-reperfusion injury?]. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2010;24(1):7-11.
20. Liu X, Chen H, Zhan B, Xing B, Zhou J, Zhu H, et al. Attenuation of reperfusion injury by renal ischemic postconditioning: the role of NO. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(3):628-34.