

1-1-2003

## Investigation of the Lipid Peroxidation, Antioxidant Substances, Antioxidant Vitamins and Some Hematologic-Biochemical Parameter Levels in Gentamycine Induced Nephrotoxicosis in Dogs

ALİ ERTEKİN

MEHMET KARACA

HASAN ALTAN AKKAN

MUSTAFA CEMEK

NESLİHAN ORMANCI

Follow this and additional works at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary>



Part of the [Animal Sciences Commons](#), and the [Veterinary Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

ERTEKİN, ALİ; KARACA, MEHMET; AKKAN, HASAN ALTAN; CEMEK, MUSTAFA; and ORMANCI, NESLİHAN (2003) "Investigation of the Lipid Peroxidation, Antioxidant Substances, Antioxidant Vitamins and Some Hematologic-Biochemical Parameter Levels in Gentamycine Induced Nephrotoxicosis in Dogs," *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: Vol. 27: No. 3, Article 8. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol27/iss3/8>

This Article is brought to you for free and open access by TÜBİTAK Academic Journals. It has been accepted for inclusion in Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences by an authorized editor of TÜBİTAK Academic Journals. For more information, please contact [academic.publications@tubitak.gov.tr](mailto:academic.publications@tubitak.gov.tr).

## Köpeklerde Gentamisin Nefrotoksikozisinde Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Maddeler, Antioksidan Vitaminler ve Bazı Hematolojik-Biyokimyasal Parametre Düzeylerinin Araştırılması

Ali ERTEKİN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

Mehmet KARACA, Hasan Altan AKKAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

Mustafa CEMEK, Neslihan ORMANCI

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 30.10.2001

**Özet:** Bu çalışmada, nefrotoksikoziste malondialdehit (MDA), antioksidan vitaminler, antioksidan maddeler ve bazı hematolojik-biyokimyasal parametre seviyeleri araştırıldı. Çalışmayı altı sokak köpeği oluşturdu. Uygulama öncesi alınan kanlar kontrol grubunu oluşturmak amacıyla kullanıldı. Deneme süresince 2., 5., 7. ve 10. günlerde kan örnekleri alındı. Yapılan analizlerde kontrol grubu değerlerine göre deneme grubu retinol ve Vit C düzeylerindeki değişimlerin istatistik olarak anlamlı olmadığı,  $\beta$ -karotin ( $P < 0,05$ ) ve Vit E' deki ( $P < 0,001$ ) düşüşlerin önemli olduğu tespit edildi. Malondialdehit, serüloplazmin ve idrar  $\gamma$ - glutamil transferaz (GGT) enzim seviyelerinde gözlenen artışların  $P < 0,001$ ; glutatyon miktarlarında saptanan düşmelerin  $P < 0,001$  düzeylerinde anlam ifade ettikleri saptandı. Eritrosit ve hematokrit değerlerinde gözlenen değişimlerin önemli olmadığı, lökosit miktarlarındaki artışın  $P < 0,01$ ; kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN)' ndeki artışın ise  $P < 0,001$  düzeyinde önemli olduğu da gözlemlendi.

Sonuç olarak, nefrotoksikoziste hücrelerde oksidatif hasarın şekillenebileceği ve bu nedenle hastalığın tedavisi süresince kullanılan ilaçlarla beraber antioksidanların da kullanılmasının yararlı olacağı kanaatine varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Nefrotoksikozis, malondialdehit, glutatyon, serüloplazmin, antioksidan vitaminler

### Investigation of the Lipid Peroxidation, Antioxidant Substances, Antioxidant Vitamins and Some Hematologic-Biochemical Parameter Levels in Gentamycine Induced Nephrotoxicosis in Dogs

**Abstract:** In our study, malondialdehyde, antioxidant vitamins, antioxidant substances and some hematologic-biochemical parameter levels in nephrotoxicosis were investigated. Six dogs were used in the study. Blood samples taken before the experiment were used as the control. Blood samples were taken on days 2, 5, 7 and 10 during the experiment. During analysis, we found that the statistical changes were not significant in the retinol and Vitamin C levels of the experiment group when compared to those of the control group.  $\beta$ -carotene ( $P < 0.05$ ) and Vitamin E ( $P < 0.001$ ) levels were significantly decreased. Increases in the levels of malondialdehyde, seruloplasmin and urine  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) enzyme were  $P < 0.001$ , while decreases in the amounts of glutathione were  $P < 0.001$ . We also found that changes in erythrocyte and hemotocrit levels were not significant. On the other hand, increases in the levels of leucocyte ( $P < 0.01$ ), creatinin and blood urea nitrogen (BUN)  $P < 0.001$  were significant.

In conclusion, oxidative damage can occur in cells in nephrotoxicosis, the use of antioxidants could be of benefit during treatment with chemotherapeutics.

**Key Words:** Nephrotoxicosis, malondialdehyde, glutathione, ceruloplasmin, antioxidant vitamins

### Giriş

Böbrek, kan akışının fazlalığı, konsantrasyon yüksekliği, metabolik aktivitenin fazla olması, zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırılması ve aktif transport fonksiyonlarından dolayı toksik maddeler için hedef bir organ durumundadır (1).

Gentamisin mitokondriyumda fonksiyon kaybı, hücre içi fosforilasyonda düzensizlik meydana getirerek böbrek tübül hücrelerinin sitoplazmalarında birikerek histopatolojik bozukluklara neden olabilmektedir (2).

Lipit peroksidasyonu, vücutta oluşan serbest radikallerin etkisi sonucu membran yapısında bulunan

doymamış yağ asidi zincirlerinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucunda, yağ asiti zinciri bir lipit radikali niteliği kazanır. Oluşan bu lipit radikallerinin moleküler oksijenle etkileşimiyle lipit peroksil radikali meydana gelir. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarlar. Kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlere dönüşürler ve böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder. Lipit peroksidasyonunun en önemli ürünü malondialdehittir (3).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek veya serbest radikalleri toplayarak lipit peroksidasyonunu ve hücre zararını engellerler. Başlıca endojen antioksidanlar olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSPx), katalaz (CAT),  $\beta$ -karotin, retinol,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, glutatyon ve serüloplazmin sayılabilir (4).

Antioksidan maddelerden Vit C'nin, süperoksit ve hidroksil radikali ile reaksiyona girip bu radikalleri temizleyerek (5),  $\beta$ -karotin ve retinolün herhangi bir ayırım yapmaksızın ortamdaki radikalleri toplayarak (6), Vit E'nin hidroperoksitlerin oluşumunu önleyerek glutatyonun indirgenmiş durumda kalmasını sağlayarak (7), glutatyonun serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girip hücreleri oksidatif hasara karşı koruyarak (8), serüloplazminin ise ferro demiri ferri demire yükseltgeyip serbest radikal oluşumunu inhibe ederek (9) etkilerini gösterdikleri bildirilmektedir.

Serum enzimleri molekül ağırlıkları büyük olduğundan glomerüllerden filtre edilemezler. Bu yüzden idrar enzim aktivitesi böbrekle ilgili tübüler aktivitenin erken belirleyicisi olup, aminoglikozit antibiyotiklerin oluşturduğu böbreklere ait hasarın tespitinde kullanılmaktadır (10).

Bu çalışma, gentamisin nefrotoksikosisinde lipit peroksidasyonu, antioksidan vitaminler, antioksidan maddeler ve bazı hematolojik-biyokimyasal parametre düzeylerindeki değişiklikleri irdelemek amacıyla planlanmıştır.

## Materyal ve Metot

Bu çalışmada deney hayvanı olarak, Van ve yöresinden toplanan sağlıklı, her iki cinsiyetten melez altı sokak köpeği kullanıldı. Köpekler klinik muayeneleri yapıp

adaptasyon süresince bekletilmelerinin ardından uygulamaya alındılar.

Hayvanlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi klinik bokslarında barındırıldı. Günlük beslenmeleri için gerekli gıdalar üniversite yemekhanesinden ve zaman zaman mezbahanedan temin edildi. Barındırma ve deneme süresince köpeklerin önlerinde sürekli içme suyu bulunduruldu.

Köpeklerde nefrotoksikozis oluşturmak amacıyla, her sekiz saatte bir, günde üç kez 10 gün süreyle kas içi yolla 15 mg/kg dozunda Gentamisin Sülfat (Gentavet flk, Vetaş) kullanıldı.

Deneme grubu köpeklerden uygulama öncesi bir kez ve uygulama süresince 2., 5., 7. ve 10. günlerde EDTA'lı ve normal tüplere kan örnekleri alındı.

GGT enzim düzeyleri için idrar örnekleri belirli aralıklarla kateter yardımıyla 15 ml'lik deney tüplerine alındı. Ölçümleri +4 °C'de saklanmak koşuluyla 24 saat içerisinde yapıldı.

**Hematolojik ve Biyokimyasal İncelemeler:** EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde eritrosit, lökosit ve hematokrit ölçümleri Coulter MAXM kan sayım cihazı ile, BUN, kreatinin ve idrar GGT ölçümleri ise Technicon RA-TX otoanalizörü ile ticari kitlerle (Randox) yapıldı. Antioksidan parametrelerden Vit E absölu etanol ve ksilen ekstraksiyonu ile elde edilen filtratın 2,4,6-tripridil-5-tirozinin (TPTZ) ve FeCl<sub>3</sub> ile renklendirilmesi esasına dayanan Martinek'in metoduna göre (11); Vit C, perklorik asit ekstraksiyonundan sonra fenilhidrazin-CuSO<sub>4</sub>-tiyöüre'den oluşan reaksiyon çözeltisiyle elde edilen yeni ürünün kolorimetrik ölçümüne dayanan Omaya ve ark. (12)'nin metoduna göre;  $\beta$ -karotin ve retinol ise etanol ve n-hekzan ekstraksiyonu ile elde edilen filtratın 453 nm'de  $\beta$ -karotin, 325 nm'de retinol okumalarına dayanan Suzuki ve Katoh'un metoduna göre (13) UV-spektrofotometrede gerçekleştirildi. Malondialdehit ölçümleri tiyobarbitirik asit reaktivitesi metodu ile (8), glutatyon EDTA'lı tam kanın presipite edilmesinden sonra elde edilen süzütünün 5-5-dithio-bis-2 nitrobenzoik asit (DTNB) ile verdiği renk reaksiyonunun ölçülmesi esasına göre (14) ve serüloplazmin tayini ise değiştirilmiş Ravin metoduna göre (15) spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.

**Histopatolojik İncelemeler:** Köpeklerden ultrasonografi eşliğinde alınan böbrek biyopsi örnekleri 24 saat % 10'luk nötral formalin çözeltisinde tesbit edildi

ve bunlardan parafin bloklar hazırlanarak 7 mm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hematoksilen eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi (16).

**İstatistik İncelemeler:** Gruplar arası farkın önemi varyans analizi ile kontrol edildi, çoklu karşılaştırma için Tukey testi kullanıldı (17).

## Bulgular

**Klinik Bulgular:** Köpeklerin tümünde iştahsızlık ve durgunluk, bazılarında ishal, dehidrasyon, poliüri, mukozalarda hiperemi ve abdominal palpasyonda ağrı gözlemlendi.

**İdrar mikroskopisi:** İdrar sedimentinin mikroskopik bakışında eritrosit, lökosit ve böbreğe ait tübüler hücrelere rastlandı.

**Hematolojik-Biyokimyasal ve Histopatolojik Bulgular:** Biyokimyasal parametrelerden  $\beta$ -karotin, retinol, Vit C, Vit E, malondialdehit, glutatyon ve serüloplazmin düzeyleri Tablo 1'de, lökosit, eritrosit, hematokrit, kreatinin, BUN ve idrar GGT düzeyleri Tablo 2'de, histopatolojik görünüm ise Şekil 1'de sunulmuştur.

Yapılan analizlerde  $\beta$ -karotin, Vit E, MDA, glutatyon ve serüloplazmindeki değişimler anlamlı bulundu, retinol ve Vit C'deki değişimler anlamlı bulunmadı. Yine aynı analizlerde lökosit, kreatinin, BUN ve i-GGT'da saptanan değişimler önemli bulunurken eritrosit ve hematokritteki değişimler önemli bulunmadı.

## Tartışma

Böbrekler başlıca sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi, vücut ihtiyacından fazla olan inorganik

Tablo 1. Uygulama öncesi ve sonrası köpeklere ait  $\beta$ -karotin, retinol, Vit C, Vit E, malondialdehit, glutatyon ve serüloplazmin düzeyleri.

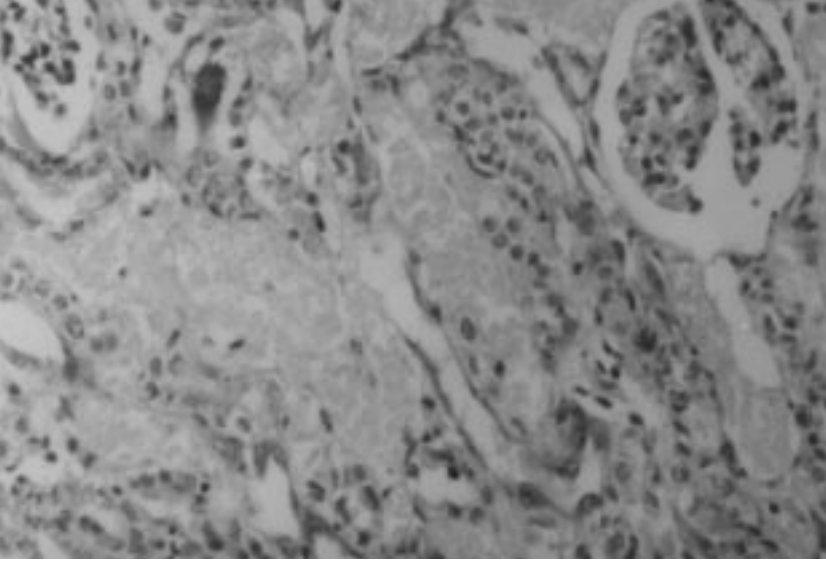
Parametreler	n	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası			
			2. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün
$\beta$ -karotin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	6	26.86 $\pm$ 0.33	25.41 $\pm$ 0.68 <sup>b</sup>	25.25 $\pm$ 0.85 <sup>a</sup>	24.65 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>	25.45 $\pm$ 0.78 <sup>b</sup>
Retinol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	6	96.9 $\pm$ 0.98	97.36 $\pm$ 0.36 <sup>d</sup>	97.35 $\pm$ 1.53 <sup>d</sup>	96.48 $\pm$ 1.87 <sup>d</sup>	97.16 $\pm$ 1.32 <sup>d</sup>
Vit C (mg/dl)	6	1.56 $\pm$ 0.1	1.42 $\pm$ 0.68 <sup>d</sup>	1.45 $\pm$ 0.86 <sup>d</sup>	1.47 $\pm$ 0.1 <sup>d</sup>	1.46 $\pm$ 0.45 <sup>d</sup>
Vit E (mg/dl)	6	0.31 $\pm$ 0.09	0.18 $\pm$ 0.08 <sup>c</sup>	0.17 $\pm$ 0.08 <sup>c</sup>	0.18 $\pm$ 0.06 <sup>c</sup>	0.19 $\pm$ 0.01 <sup>c</sup>
MDA (nmol/ml)	6	2.57 $\pm$ 0.14	3.20 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	4.09 $\pm$ 0.83 <sup>c</sup>	4.18 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>	4.62 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>
Glutatyon (mg/dl)	6	14.01 $\pm$ 0.39	13.06 $\pm$ 0.73 <sup>b</sup>	12.94 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>	11.90 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>	11.11 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>
Serüloplaz.(mg/dl)	6	11.62 $\pm$ 0.41	14.31 $\pm$ 0.39 <sup>c</sup>	15.71 $\pm$ 0.35 <sup>c</sup>	16.33 $\pm$ 0.33 <sup>c</sup>	16.73 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>

\* <sup>a</sup> P<0.01, <sup>b</sup> P<0.05, <sup>c</sup> P<0.001, <sup>d</sup> P>0.05

Tablo 2. Uygulama öncesi ve sonrası köpeklere ait lökosit, eritrosit, hematokrit, kreatinin, BUN ve idrar-GGT enzim düzeyleri.

Parametreler	n	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası			
			2. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün
Lökosit( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6	10.64 $\pm$ 0.4	12.28 $\pm$ 0.37 <sup>d</sup>	14.54 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	13.93 $\pm$ 0.76 <sup>a</sup>	14.57 $\pm$ 0.74 <sup>b</sup>
Eritrosit( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	6	6.64 $\pm$ 0.11	6.77 $\pm$ 0.08 <sup>d</sup>	6.55 $\pm$ 0.13 <sup>d</sup>	6.70 $\pm$ 0.09 <sup>d</sup>	6.20 $\pm$ 0.16 <sup>d</sup>
Hematokrit (%)	6	39.45 $\pm$ 0.15	39.78 $\pm$ 0.09 <sup>d</sup>	40.60 $\pm$ 0.64 <sup>d</sup>	40.37 $\pm$ 0.81 <sup>d</sup>	39.55 $\pm$ 0.11 <sup>d</sup>
Kreatinin (mg/dl)	6	0.83 $\pm$ 0.04	1.17 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	2.98 $\pm$ 0.03 <sup>c</sup>	5.86 $\pm$ 0.07 <sup>c</sup>	9.87 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>
BUN (mg/dl)	6	13.78 $\pm$ 0.08	17.83 $\pm$ 0.14 <sup>c</sup>	49.41 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>	93.55 $\pm$ 0.18 <sup>c</sup>	124.90 $\pm$ 0.37 <sup>c</sup>
İ.GGT (U/L)	6	68.84 $\pm$ 6.4	138.1 $\pm$ 16.35 <sup>c</sup>	268.85 $\pm$ 20.5 <sup>c</sup>	535.58 $\pm$ 21.2 <sup>c</sup>	568.38 $\pm$ 33.4 <sup>c</sup>

\* <sup>a</sup> P<0.05, <sup>b</sup> P<0.01, <sup>c</sup> P<0.001, <sup>d</sup> P>0.05



Şekil 1. Akut tübüler nekrozun histopatolojik görünümü (HEEx400) ( 10. gün).

maddelerin ve metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması, vücudun ihtiyacı olan maddelerin vücutta tutulması, toksik maddelerin atılması gibi pek çok göreve sahiptir (18).

Böbrek paranziminde biriken gentamisin, tübülüs, glomerül ve interstisyumda nekroz, tübüler epitel hücrelerinde granüler dejenerasyon, proksimal ve topalayıcı tübüllerde yaygın tübüler nekroz ve nekrobiyöz, tübülüslerde asidofilik ya da bazofilik boyalı silindirler, akut tübüler nekroz gibi histopatolojik bozukluklara neden olmaktadır (1).

Yapılan çalışmada, deneme öncesi elde edilen antioksidan vitaminlerin verilerine göre karşılaştırmalı olarak yapılan istatistik analizlerde, deneme sonrası  $\beta$ -karotin miktarlarında gözlenen değişikliklerin 2. ve 10. günlerde  $P<0,05$ , 5. günde  $P<0,01$  ve 7. günde  $P<0,001$  düzeylerinde bir önem arzettiği saptandı. Yine deneme öncesine kıyasla Vit E miktarlarındaki gözlenen değişikliklerde tüm günlerde  $P<0,001$  seviyesinde bir önemin bulunduğu, retinoldeki artış ve azalış şeklinde seyreden değişiklikler ile Vit C'deki düşmelerin istatistik açıdan bir anlam ifade etmediği gözlemlendi (Tablo 1). Sunulan çalışmada, antioksidan vitaminlerde gözlenen istenmeyen değişimler, olası serbest radikal ataklarından kaynaklanabilir. Bu da, serbest radikallerin antioksidan savunma mekanizmalarının koruyucu etkilerini aşacak şekilde fazla oluştuğunu göstermektedir. Çünkü, serbest radikallerin metabolizma üzerindeki zararlı etkileri bu mekanizmanın aşılması sonucunda şekillenmektedir.

Pek çok hastalıkta iskemi, reperfüzyon ve toksikasyonlara bağlı hücre hasarlarında serbest oksijen radikallerinin oluşumu artmaktadır. Glutasyon, serüloplazmin, katalaz, SOD, antioksidan vitaminler ve diğer serbest radikal gidericilerin sözü edilen durumlarda koruyucu etkilerinin olması pek çok olayda serbest radikallerin önemli bir rol oynadıklarını ortaya koymaktadır. Serbest radikallerin; nefritis, glomerülofrit, hepatit, ilaç ve toksinlere bağlı reaksiyonlar, kanser, karaciğer zedelenmesi ve aminoglikozid nefrotoksitesi gibi pek çok hastalığın patogeneğinde etkin oldukları öne sürülmektedir (19).

$\beta$ -karotin ve retinol antioksidan aktivitesini serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ve ortamdaki radikalleri toplayarak gerçekleştirmektedir (6). Vit C'nin singlet oksijen, süperoksit, hidroksil, hidroperoksil, lipit peroksil ve alkoksil radikallerini ortamdaki temizleyerek antioksidan etkisini gösterebileceği bildirilmektedir (20). Vit E ise antioksidan aktiviteyi lipit peroksidasyonunun erken aşamasında serbest radikal türlerini yok ederek ya da oluşumlarını engelleyerek ve serbest radikalleri kararlı hale getirip peroksidasyon zincirini kırarak göstermektedir (21).

Sunulan çalışmada, lipit peroksidasyon ürünü malondialdehit miktarlarında deneme öncesi değerlerine göre istatistik olarak 2. günde  $P<0,01$ , 3., 5. ve 7. günlerde  $P<0,001$  seviyelerinde anlamlı yükselişlerin olduğu, aynı şekilde serüloplazmin miktarlarında da tüm gruplardaki artışların  $P<0,001$  düzeyinde önem arzettiği,

glutatyondaki düşmelerin ise, 2. günde  $P<0,05$ ; 5. günde  $P<0,01$ ; 7. ve 10. günde  $P<0,001$  düzeylerinde bir anlam ifade ettikleri saptandı (Tablo 1). Oksidatif hasara bağlı olarak şekillenen lipit peroksidasyonu sonucunda peroksidasyon ürünlerinde artma, glutasyon miktarlarında azalmaların olacağı literatürde bildirilmektedir (22). Araştırmamızda kan MDA düzeylerindeki artışa bağlı olarak glutasyon miktarlarındaki gözlenen düşüşler literatür bilgileriyle uyum göstermektedir.

Lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehit organizma için oldukça zararlı bir madde olup, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin bozulması, DNA bazlarıyla reaksiyona girerek mutagenik karakter kazanması gibi pek çok olumsuz etkilere sahiptir (3).

Hücre dışı bir antioksidan olan serüloplazmin süperoksit radikallerini nötralize ederken (22), aynı zamanda serbest oksijen radikallerini kendisine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici bir etkiye de sahiptir (8). Serüloplazminin bu etkisini yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar da desteklemektedir. Sürekli artan lipit peroksidasyonuna karşı serüloplazminde de süregelen artışlar saptanmıştır ve bu artışlar tüm günlerde istatistik açıdan anlamlı bulunmuştur.

Hücre içi bir antioksidan olan glutasyon (22), çok önemli bir antioksidan olmasının yanında ksenobiyotiklerin zehirsizleştirilmesinde de görev üstlenir. Glutasyon ve glutasyon peroksidazın aktivitelerinin yeterli olması halinde, hücrelerin ksenobiyotiklere ve bunlardan kaynaklanan serbest radikallere karşı direnci artar. Eğer aktivite noksanlığı olursa hücre membranlarında bulunan poliansatüre yağ asitleri, radikaller tarafından oksitlenerek, hücrelerde patolojik değişikliklerin oluşmasına neden olur (23). Glutasyon antioksidan etkisini ortamdaki radikallerle birleşip hücrenin oksidatif hasarını engelleyerek diğer taraftan ise proteinlerin sülfidril gruplarını redükte halde tutarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önleyerek göstermektedir (8). Sunulan çalışmada, hem bir antioksidan olan hem de zehirsizleştirme mekanizmasında rol oynayan glutasyon miktarlarında önemli değişimlerin olduğu ve bu değişimlerin istatistik açıdan da önem ifade ettiği gözlemlendi.

Çalışmamızda, uygulama grubu ile uygulama öncesi grup, idrar GGT enzim düzeyleri bakımından

karşılaştırıldığında; GGT enzim düzeylerindeki artışlarda istatistik olarak tüm günlerde  $P<0,001$  kadar bir anlamın olduğu gözlemlendi (Tablo 2). GGT, proksimal tübüllerde tübüler epitelyumun fırçamsı kenarlarından salgılanan bir enzimdir. Serum GGT molekül ağırlığı büyük olduğu için glomeruluslardan filtre edilemez. Bu yüzden idrar enzim aktivitesi, böbreklere ait tübüler fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde önemli bir kriterdir (10).

Sunulan çalışmada, deneme öncesi kontrol miktarlarına göre deneme grubunda saptanan eritrosit ve hematokrit miktarlarındaki değişimler istatistik olarak önemli çıkmadı. Lökosit miktarlarındaki artışlar 2. günde istatistik bakımdan önemli olmazken, 5. ve 10. günlerde  $P<0,01$  düzeyinde; 7. günde ise  $P<0,05$  seviyesinde; kreatinin ve BUN'daki artışların ise  $P<0,001$  düzeyinde istatistik açıdan anlamlı oldukları gözlemlendi (Tablo 2). Literatürde, strese bağlı olarak lökosit miktarlarında artışların şekillenebileceği bildirilmektedir (24).

Serum kreatinin ve BUN değerleri böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan parametrelerdendir. Serumdaki bu maddelerin önemli ölçülerde artışı ancak böbrek fonksiyonunun yaklaşık % 75'inin kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır (10). Çalışmamızda, kreatinin ve BUN miktarlarında gözlenen artışlar, azotemi için verilen ortalama değerlerin (Kreatinin için 2 mg/dl, BUN için 30 mg/dl (10)) üzerindedir, bu da; etkenin böbrekler tarafından iyi tolere edilmediğini ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir.

Serbest radikaller pek çok hastalığın patogenezinde önemli rol oynarlar. Çoğu hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı gösterilmiştir (9,23). Ancak, bu artışın hastalığın bir sebebi mi yoksa sonucu olarak mı meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir.

Bu bağlamda sunulan çalışmada, aminoglikozid nefrotoksikozisinde malondialdehit, antioksidan maddeler ve vitaminlerde gözlenen değişimler, hücrelerde oksidatif stres ile ilgili yıkımlanmanın şekillenmiş olabileceğini göstermektedir. Hastalığın radikal tedavisi süresince kullanılan ilaçlardan kaynaklanabilecek olan oksidatif stres tehditine karşı bu ilaçlara ek olarak hem koruyucu hem de tedavi amaçlı olarak antioksidan uygulamalarının da göz önünde bulundurulmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.



## Kaynaklar

1. Coles, E.H.: Veterinary Clinical Pathology. 4<sup>th</sup> Ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1986.
2. Conzelman, G.M.: Pathogenesis of Renal Failure due to Aminoglycosides and Contrast Media Used in Roentgenography. Am. J. Med., 1980; 69: 767-774.
3. Moslen, M.T.: Reactive Oxygen Species in Normal Physiology, Cell Injury and Phagocytosis, Free Radicals in Diagnostic Medicine. pp:1-15, edit.: D. Armstrong, Plenum Press, New York, 1994.
4. Sinclair, A.J., Barnett, A.H., Junec, J.: Free Radicals and Antioxidant Systems in Health and Disease. Bri. J. Hosp. Med., 1990; 43: 334-344.
5. Erenel, G., Erbaş, D., Arıoğlu, A.: Radikaller ve Antioksidan Sistemler. Gazi Ü. Tıp Fak. Derg., 1992; 3: 243-250.
6. Aalt, B., Haenen, R.M., Doelman, J.A.: Oxidants and Antioxidants: State of the Art. Am. J. Med., 1991; 91: 3-13.
7. Zhang, M., Song, G., Minuc, G.Y.: Effects of Hepatic Stimulator Substance, Herbal Medicine, Selenium/Vit.E and Ciprofloxacin on cirrhosis in the Rat. Gastroenterology, 1996; 110: 1150-1155.
8. Akkuş, İ.: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yay. Konya, 1995.
9. Draper, H.H., Bettger, W.J.: Role of Nutrients in the Cause and Prevention of Oxygen Radical Pathology, Free radicals in the Diagnostic Medicine. pp.: 269-289, Edit: D. Armstrong, Plenum Press, New York, 1994.
10. Turgut, K.: Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. Baskı. Bahçivanlar Basımevi. Konya, 2000.
11. Martinek, R.: Method for Determination of Vitamin E (total tocopherol) in Serum. Clin. Chem., 1964; 10: 1078-1086.
12. Omay, S.T., Turbul, J.D., Savberlich, H.E.: Ascorbic Acid Analyses. II. Determination after Derivation with 2,2-dinitrophenylhydrazine, Selected Methods for Determination of Ascorbic Acid in Animal Cells, Tissues and Fluids. Meth. Enzymol., 1979; 62: 7-8.
13. Suzuki, I., Katoh, N.: A Simple and Cheap Method for Measuring Serum Vit. A in Cattle Using Only a Spectrophotometer. Jpn. J. Vet. Sci., 1990; 52: 1281-1283.
14. Beutler, E., Duran, O., Kelly, B.M.: Improved Method for the Determination of Blood Glutathione. J. Lab. Clin. Med., 1963; 61: 882-888.
15. Ravin, H.A.: Lancet, 1956, 1: 726. Alındı: Yenson, M.: Klinik Biyokimya Ders Notları. Beta Yayın Ltd. Şti. İstanbul, 1986.
16. Bancroft, J.D., Cook, H.J.: Manual of Histological Techniques. Churchill Livingstone, New York, 1984.
17. Akgül, A.: Tıbbi Araştırmalarda İstatistik Analiz Teknikleri. Yüksek Öğretim Kurulu Matbaası, Ankara, 1997.
18. Akpolat, T., Arık, N.: Nefroloji El Kitabı. Doktorlar Bir. Yay., s: 1-33, Ank., 1996.
19. Özden S.S., Şadan, G.: Serbest Oksijen Radikallerinin Oluşumu ve Klinik Açısından Önemi. Akd. Üniv. Tıp Fak. Derg., 1994; 11: 63-71.
20. Tanaka, K., Tokumaru, S., Kojo, S.: Interactions between Vitamin C and Vitamin E Are Observed in Tissues of Inherently Scorbutics Rats. J. Nutr., 1997; 127: 2060-2064.
21. Thomas, M.J.: The Role of Free Radicals and Antioxidants. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. Res., 1995; 27: 122-138.
22. Byung, P.Y.: Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. Physiol. Rev., 1994; 74: 139-172.
23. Yagi K.: Lipid Peroxidase and Related Radicals in Clinical Medicine, Free Radicals in Diagnostic Medicine. Ed.: D. Armstrong, Plenum Press, pp: 17-27, New York, 1994.
24. Fadel, A.A., Larkin, H.A.: Gentamicin-Induced Nephrotoxicosis in Lambs. Res. Vet. Sci, 1996; 61: 187-192.