

**T.C.**  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN  
NEFROTOKSİSİTEDE ÇUHA ÇİÇEĞİ (OENOTHERA BIENNİS)  
YAĞININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Hemşire Murat MEDİNELİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Handan MERT

VAN-2016

**T.C.**  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN  
NEFROTOKSİSİTEDE ÇUHA ÇİÇEĞİ (OENOTHERA BIENNİS)  
YAĞININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Hemşire Murat MEDİNELİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Handan MERT

VAN-2016

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından  
2015-SBE-YL036 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN  
NEFROTOKSİSİTEDE ÇUHA ÇİÇEĞİ (OENOTHERA BIENNİS)  
YAĞININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Hemşire Murat MEDİNELİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

  
Prof. Dr. Handan MERT  
Jüri Başkanı

  
Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İRAK  
Üye

TEZ KABUL TARİHİ  
19/ 12 / 2016

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında yol gösteren, tezin yapılmasında büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Handan MERT'e, değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nihat MERT'e ve anabilim dalımızın değerli öğretim üyelerine, tezin deneme ve laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Kıvanç IRAK'a, Öğr. Gör. Nesrullah AYŞİN'e Öğr. Gör. Mesut YILMAZ'a istatistik analizlerini yapan Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e, çalışmama maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na, Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına, beni bu günlere getiren aileme ve desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olduğunu hissettiğim eşim Esra Demet MEDİNELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| TEZ KABUL TARİHİ.....                                       | II  |
| TEŞEKKÜR.....                                               | III |
| İÇİNDEKİLER .....                                           | IV  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                               | VII |
| TABLolar LİSTESİ.....                                       | IX  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                      | X   |
| 1. GİRİŞ .....                                              | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                     | 3   |
| 2.1. Böbreklerin Genel Yapısı.....                          | 3   |
| 2.1.1. Rat böbreğinin yapısı .....                          | 5   |
| 2.1.2. Böbreğin fonksiyonları .....                         | 5   |
| 2.1.3. Böbrek fonksiyon testleri .....                      | 7   |
| 2.2 Aminoglikozidler .....                                  | 9   |
| 2.2.1 Aminoglikozidlerin yapı ve kimyasal özellikleri. .... | 9   |
| 2.2.2. Aminoglikozidlerin etki mekanizması .....            | 10  |
| 2.2.3. Farmakokinetik-farmakodinamik .....                  | 10  |
| 2.2.4. Aminoglikozid dozu .....                             | 11  |
| 2.2.5. Klinik kullanımları .....                            | 12  |
| 2.2.6. Yan etkileri .....                                   | 12  |
| 2.3. Gentamisin.....                                        | 13  |
| 2.3.1. Gentamisin nefrotoksisitesi .....                    | 13  |
| 2.4. Çuha Çiçeği .....                                      | 15  |
| 2.4.1. Çuha çiçeğinin genel özellikleri .....               | 15  |
| 2.4.2. Çuha çiçeği yağı .....                               | 17  |
| 2.4.3. Farmakolojik etkileri .....                          | 17  |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 2.4.4. $\gamma$ -Linoleik asit (GLA) .....           | 18 |
| 2.4.5. Fiziksel ve kimyasal özellikleri .....        | 18 |
| 2.4.6. Kullanım alanları .....                       | 18 |
| 2.5. Biyokimyasal Parametreler .....                 | 19 |
| 2.5.1. Kreatinin .....                               | 19 |
| 2.5.2. Kan üre nitrojeni (BUN) .....                 | 20 |
| 2.5.3. Prostaglandinler .....                        | 20 |
| 2.5.4. Kalsitriol (1,25 (OH) <sub>2</sub> D).....    | 23 |
| 2.5.5. Kalsiyum (Ca) .....                           | 24 |
| 2.5.6. Sodyum (Na) .....                             | 25 |
| 2.5.7. Klorür (Cl). .....                            | 25 |
| 2.5.8. Potasyum (K).....                             | 25 |
| 2.5.9. Fosfor (P).....                               | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                              | 27 |
| 3.1. Gereç.....                                      | 27 |
| 3.1.1. Canlı materyal .....                          | 27 |
| 3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler .....           | 27 |
| 3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler .....            | 28 |
| 3.2. Yöntem .....                                    | 28 |
| 3.2.1. Çalışma grupları ve deneyin uygulanması ..... | 28 |
| 3.2.2. Numunelerin alınması .....                    | 28 |
| 3.3. Biyokimyasal Analizler .....                    | 28 |
| 3.3.1. Kreatinin analizi .....                       | 29 |
| 3.3.2. BUN analizi. ....                             | 29 |
| 3.3.3. PGE <sub>2</sub> analizi.....                 | 29 |
| 3.3.4. Kalsitriol analizi .....                      | 31 |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.5. Ca analizi .....                                                             | 31 |
| 3.3.6. Na tayini .....                                                              | 32 |
| 3.3.7. CI analizi .....                                                             | 32 |
| 3.3.8. K analizi.....                                                               | 32 |
| 3.3.9. P analizi.....                                                               | 32 |
| 3.4. Histopatolojik İnceleme .....                                                  | 33 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz.....                                                      | 33 |
| 4. BULGULAR.....                                                                    | 34 |
| 4.1. Biyokimyasal Bulgular .....                                                    | 34 |
| 4.2. Histopatolojik Bulgular .....                                                  | 43 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                                          | 46 |
| ÖZET .....                                                                          | 60 |
| SUMMARY .....                                                                       | 61 |
| KAYNAKLAR .....                                                                     | 62 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                      | 72 |
| EK-1 YYÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi..... | 73 |
| EK-2 Araştırma Başvuru Onay Belgesi.....                                            | 74 |
| EK-3 İntihal Raporu.....                                                            | 75 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| <b>ABY</b>             | : Akut Böbrek Yetmezliği       |
| <b>ADH</b>             | : Antidiüretik Hormon          |
| <b>ATP</b>             | : Adenozin trifosfat           |
| <b>BUN</b>             | : Kan üre nitrojen             |
| <b>Ca</b>              | : Kalsiyum                     |
| <b>Cl</b>              | : Klorür                       |
| <b>Cm</b>              | : Santimetre                   |
| <b>Dl</b>              | : Desilitre                    |
| <b>Rpm</b>             | : Dakikadaki devir sayısı      |
| <b>BUN</b>             | : Kan-Üre Nitrojeni            |
| <b>PGE2</b>            | : Prostoglandin E2             |
| <b>DNA</b>             | : Deoksiribonükleik Asit       |
| <b>FDA</b>             | : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi |
| <b>GFR</b>             | : Glomerüler filtrasyon hızı   |
| <b>GGT</b>             | : Gama glutamil transferaz     |
| <b>GLA</b>             | : Gamma linolenik asit         |
| <b>GM</b>              | : Gentamisin                   |
| <b>gr</b>              | : Gram                         |
| <b>H</b>               | : Hidrojen                     |
| <b>HCO<sub>3</sub></b> | : Bikarbonat                   |
| <b>HE</b>              | : Hematoksilen-Eozin           |
| <b>i.p</b>             | : İntraperitoneal              |
| <b>K</b>               | : Potasyum                     |

|                       |                                  |
|-----------------------|----------------------------------|
| <b>L</b>              | : Litre                          |
| <b>LA</b>             | : Linoleik asit                  |
| <b>mg</b>             | : Miligram                       |
| <b>MIK</b>            | : Minimum konsantrasyon          |
| <b>ml</b>             | : Mililitre                      |
| <b>mmol</b>           | : Milimol                        |
| <b>Na</b>             | :Sodyum                          |
| <b>NADH</b>           | : Nikotinamit adenin dinükleotid |
| <b>NH<sub>3</sub></b> | : Amonyak                        |
| <b>nmol</b>           | : Nanomol                        |
| <b>P</b>              | : Fosfor                         |
| <b>pg</b>             | : Pikogram                       |
| <b>PAE</b>            | : Post antibiyotik etkileri      |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                 |                                                                                                                     |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> | Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri..... | 34 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Böbreğin kesitsel anatomisi.....                                                                         | 3  |
| Şekil 2. Nefronun kısımlar.....                                                                                   | 4  |
| Şekil 3. Aminoglikozidlerin etki mekanizması.....                                                                 | 9  |
| Şekil 4. Çuha çiçeği.....                                                                                         | 16 |
| Şekil 5. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kreatinin düzeyleri.....                      | 35 |
| Şekil 6. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait BUN düzeyleri.....                            | 36 |
| Şekil 7. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait böbrek dokusu PGE <sub>2</sub> düzeyleri..... | 37 |
| Şekil 8. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kalsitriol düzeyleri.....                     | 38 |
| Şekil 9. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kalsiyum düzeyleri.....                       | 39 |
| Şekil 10. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait sodyum düzeyleri.....                        | 40 |
| Şekil 11. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait klorür düzeyleri.....                        | 41 |
| Şekil 12. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait potasyum düzeyleri.....                      | 42 |
| Şekil 13. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait fosfor düzeyleri.....                        | 43 |
| Şekil 14. Kontrol grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü.....                                 | 44 |
| Şekil 15. Çuha çiçeği yağı grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü.....                        | 44 |
| Şekil 16. GM grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü.....                                      | 44 |
| Şekil 17. GM+ çuha çiçeği yağı grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü.....                    | 45 |

## 1.GİRİŞ

Gentamisin (GM) bir çok gram negatif enfeksiyonun tedavisinde kullanılan bakterisit etkili bir ajandır. Düşük tedavi dozlarında ortaya çıkabilen nefrotoksisitesi klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Son zamanlarda elde edilen bulgular, bize GM nefrotoksisitesinde reaktif oksijen metabolitlerinin rolü olduğunu göstermektedir (Carlos ve ark., 2005). Gram (-) bakterilere karşı geniş bakterisid spektruma sahip olması, beta-laktamlara dirençli mikroorganizmalara karşı etkinliği ve maliyetinin düşük olması nedeni ile kullanım alanı oldukça yaygındır (Maldonado ve ark., 2003). En önemli yan etkisi nefrotoksitedir. Akut böbrek yetmezliği olan olgularının % 10-20'si GM kaynaklıdır (Walker ve Shah, 1988; Erdem ve ark., 2012). GM yüksek nefrotoksositeye sebep olması nedeniyle klinik kullanımları oldukça sınırlanmaktadır. Aminoglikozid antibiyotiklerin nefrotoksik yan etkileri birçok deneysel hayvan çalışmasında da rapor edilmiştir (Ali, 1995; Volpini ve ark., 2006). GM oral yol ile alındığında, gastrointestinal kanaldan absorbe olmaz, fakat intramüsküler (im.) ya da subkutan (sc.) yolla verildiğinde hızlı bir şekilde absorbe olur. İntravenöz veya intratrakeal olarak da kullanılabilir. Renal korteks dışındaki dokularda birikmesi oldukça azdır. Eliminasyonu tamamen böbrekte glomerüler filtrasyon yolu ile olmaktadır (Ali, 1995). GM glomerülden filtre olduktan sonra proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda birikir (Ali, 1995; Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999; Li ve ark., 2008). Ortaya çıkan hasarlar; bazal membran erozyonları, proksimal tübül hücre şişkinliği ve fırçamsı kenar kayıpları, tübüler atrofi veya dilatasyon, interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonları (Volpini ve ark., 2006) ve bazolateral membran katlantılarının azalmasıdır (Tulkens, 1989). GM nefrotoksisitesinin mekanizması hala kesinlik kazanmamış olup, multifaktöriyel nedenler ileri sürülmektedir (Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999; Ali ve ark., 2005). Bu mekanizmalar arasında serbest oksijen radikallerinin artması major faktör olarak sayılmaktadır (Priuska ve Schacht, 1995; Yanagida ve ark., 2004).

Çuha çiçeği yağı, *Oenothera biennis* bitkisinin tohumlarından elde edilen, esansiyel yağ asitleri (linoleik asit, gama linoleik asit) ile bazı fenolik karakterdeki bileşikleri yüksek oranda içeren bir üründür. Günümüzde kalp-damar sistemi, solunum sistemi, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, üro-genital sistem hastalıkları gibi olgularda

geniş ölçekte kullanım alanı bulmaktadır (Anon, 2009).

Çuha çiçeği 30'dan fazla ülkede ticari olarak yetiştirilmektedir. Kuzey Amerika'da bu bitki en fazla Kanada'da (Nova Scotia ve Ontario) ve Birleşik Devletlerin doğusunda yüksek miktarda yağış alan ılıman bölgelerde ticari olarak üretilmektedir. Çuha çiçeği yağı üretimi ise en fazla Çin'de yapılmaktadır. Tohumlardan yağ elde edilirken soğuk-baskı yöntemi veya hekzanla özütleme yöntemi kullanılır. Ham çuha çiçeği yağı özütü yüksek miktarda antioksidan içerir (Jennifer ve ark., 2001). Bunlar arasında tokoferoller de bulunur. Tokoferoller damıtma sürecinde ayrılır. Son ürüne paketlemeden önce vitamin E ve/veya diğer antioksidanlar ilave edilerek oksidasyona karşı dayanıklılığı artırılabilir (Jennifer ve ark., 2001; Anon, 2009).

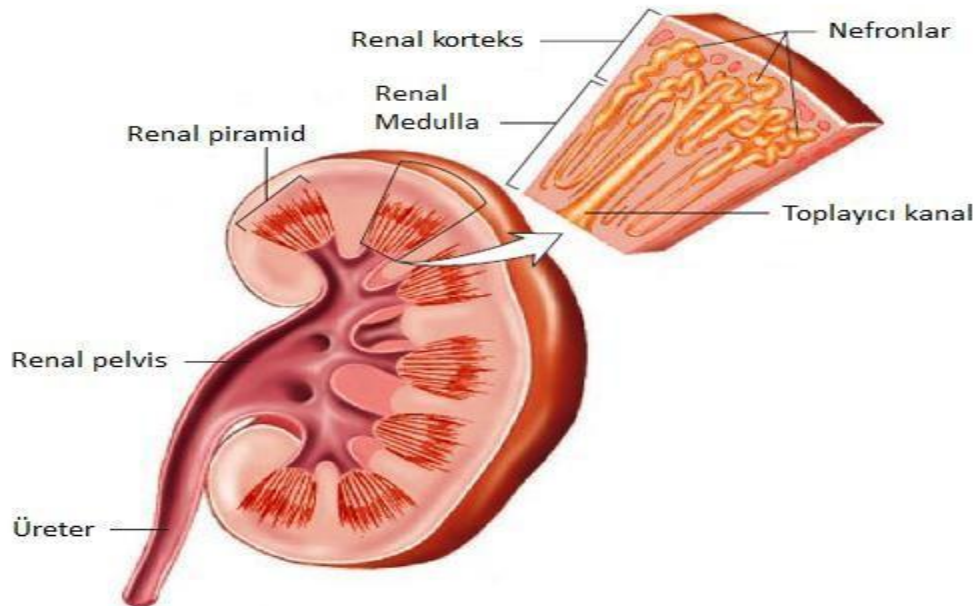
Çuha çiçeği yağı, yüksek miktarda gama linoleik asit (GLA) içerir. GLA etkin bir esansiyel yağ asididir ve prostaglandin E ve türevlerinin ön maddesi olması nedeniyle klinik ve farmakoloji alanında çok talep görmektedir (Anon, 2009; Jennifer ve ark., 2001; Birch ve ark., 2001). Romatoid artrit, ekzema, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, multipl sklerozun da aralarında olduğu birçok enflamatuvar hastalık prostaglandinlerle alakalıdır. Çuha çiçeği yağı yoluyla GLA uygulaması bu hastalıklarda etkili olmaktadır. Çuha çiçeği yağı, öksürük, astım ve deri hastalıklarında da kullanılmaktadır (Henkel, 1911; Hederos ve Berg, 1996). Bu bitkinin yağı elde edildikten sonra kalan posası, hayvan beslenmesinde (yemlerde) protein kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Favati ve ark., 1991; Riaz ve ark., 2009). Çuha çiçeği protein özütü metioninin de aralarında olduğu sülfür amino asitler bakımından zengindir.

Sunulan çalışma ile gentamisine bağlı olarak gelişen nefrotoksisitede; çuha çiçeği yağının gentamisine beraber ratlara verilmesinin bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi (PGE<sub>2</sub>, kalsitriol, kreatinin, BUN, Ca, Na, Cl, K, P) ve böbrek dokusunda oluşacak histopatolojik değişimlerin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Böbreklerin Genel Yapısı

Böbrekler, retroperitoneal alanda, vertebral kolonun her iki yanında torakal 12. ve lomber 3. vertebra seviyeleri arasında yerleşmiştir. Erişkin insanda bir böbreğin uzunluğu yaklaşık 12 cm, ağırlığı yaklaşık olarak erkeklerde 150 gr, kadınlarda 135 gr kadardır (David, 2005).

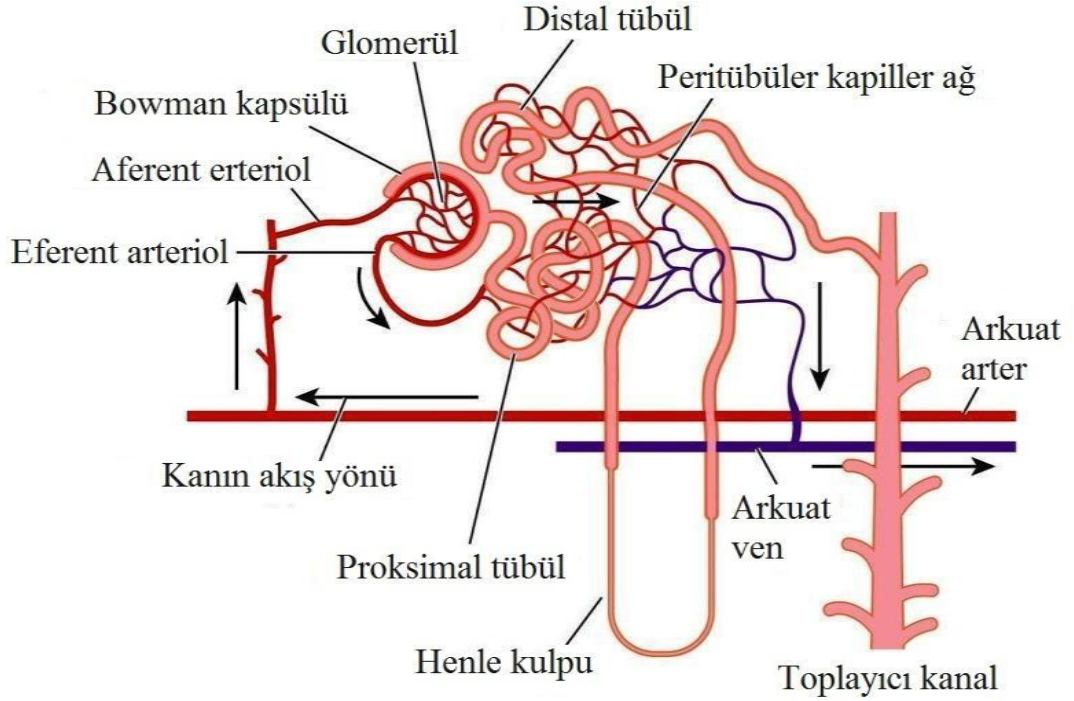


**Şekil 1.** Böbreğin kesitsel anatomisi (David, 2005)

Her bir böbrek en dışta fibroz bir kapsül ile sarılıdır. Kapsülün altında dıştan içe doğru korteks ve en içte medulla tabakası bulunur (Şekil 1). Medulla tabanı kortekse oturan ve uç kısımları (papilla) böbreğin kaliksleri içine uzanan piramitleri ‘pyramides renalis’ oluşturur. Piramitlerin arasında renal korteksin uzantısı olan bertini sütunları ‘columna renalis’ yer alır. Böbreğin ortasında ise sinus renalis denen bir boşluk vardır. Bu boşluğun içinde 2-3 minör kaliksin birleşmesinden oluşan major kaliksler bulunur. Major kaliksler birleşerek renal pelvisi oluşturur ve renal pelvis te üreterle birleşir. Sinus renaliste ayrıca sinirler ve damarlar bulunur. İnsanda her bir böbrekte yaklaşık bir

milyon nefron vardır. Nefron, plazmadan filtrasyon işlevini gerçekleştiren bir renal korpuskül ile glomerüler filtrattan seçici emilim işlevini gerçekleştiren ve toplayıcı kanala açılan bir renal tübül içerir (Arıncı ve Elhan, 1997; David, 2005). Nefronun temel görevi vücut için zararlı olan maddeleri plazmadan temizlemektir. Burada etkili olan temel mekanizmalar: a) Glomerüler filtrasyon, b) Tübüler reabsorbsiyon ve c) Tübüler sekresyondur (Guyton ve Hall, 2007).

## Nefron



**Şekil 2.** Nefronun kısımları (Rang ve ark., 1999)

Renal korpuskül afferent ve efferent arteriollerden oluşan bir kapiller yumağı olan glomerül ile bunu saran bir kapsülden (glomerüler kapsül) meydana gelir. Bowman kapsülü de denene kadeh şeklindeki bu yapı renal tübülün kör ve genişlemiş ucu tarafından oluşturulur ve renal tübülün ilk kısmı olan proksimal kıvrımlı tübülün başlangıcını oluşturur. Renal tübülün diğer bileşenleri henle kıvrımının ince ve kalın uzantıları, distal tübül ve toplayıcı tübüldür (Dyson, 1995; David, 2005; Aytekin ve Solakoğlu, 2006) (Şekil 2). Nefronların % 20-30'unun glomerülleri korteksin medullaya

yakın bölgelerinde bulunurken bunlara jukstamedüller nefron denir ve uzun henle kıvrımları vardır. Damarlarında dış medullaya kadar uzanmış efferent arteriyolları bulunur. Medullanın içlerine doğru henle kulpu ile yan yana uzanan özel peritübüler kapiller ağa vasa rekta adı verilir. Bunun görevi idrarın yoğunlaştırılmasını sağlamaktır (Guyton ve Hall, 2007). Renal tübülün ilk kısmı olan proksimal tübül, glomerüler filtrat hacminin % 60-80'inin geri emilimini sağlayan nefronun metabolik olarak en aktif kısmıdır. Filtre edilen glukoz, fosfat, klor, sülfat, bikarbonat, sodyum ve potasyum gibi minerallerin büyük bir kısmının geri emilimi burada oluşur. Proksimal tübül descendes Henle'nin ince kulpuna boşalırken temel fonksiyonu hipotonik ve yoğunlaşmış idrar üretimini sağlamaktır. Distal tübül, ascendes Henle kulpunu toplayıcı tübülle birleştirip,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}^+$  atılımı ve reabsorpsiyonunda görevlidir. Toplayıcı tübüller sıvıları böbrek tübülünden papiller kanala taşır. Papiller yüzeyler çok sayıda küçük kanallar içerir (Dyson, 1995; David, 2005).

#### **2.1.1. Rat böbreğinin yapısı**

Ratlarda bir çift böbrek vardır. Dorsal karın kavitesinin retroperitonealinde bulunurlar. Sol böbrek sağ böbrekten biraz daha kaudalde olup, böbrekler tek papillalıdır ve fibrötik bir kapsül ile sarılı olarak adipoz doku içine gömülüdür. Ratların böbrekleri de renal korteks, medulla, papilla ve pelvis renalis kısımlarına sahiptir. Renal korteks içinde glomerüler ve kortikal labirentler denilen medulla içine uzanmış kıvrımlar vardır. Glomerüler Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Medulla bölümü ise medullar radiuslar ve en altta papilladan oluşur. Bu bölgede üst, orta, alt ve toplayıcı kanallar bulunur. Papillar kanallar pelvis renalise, sonrada ureterlere açılır. Ratlarda renal besleyici damarlarının organa giriş ve dallanma şekli diğer memeli türlerine benzemektedir. Dişilerde kortikomedullar birleşim bölgesinde nefrokalsinozis görülebilir (Soylu, 2012).

#### **2.1.2. Böbreğin fonksiyonları**

Böbrek fonksiyonları arasında;

- a) Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin homeostazı ve sürdürülmesi
- b) Metabolik atıkların (üre, ürik asit, kreatinin) atılması

- c) İlaçlar, toksinler ve metabolitlerin detoksifikasyonu ve atılması
- d) Ekstrasellüler sıvı volümü ve kan basıncının hormonal regülasyonu
- e) Eritropoetin, D vitamini gibi hormonların sentezi ve metabolizmalarına destek
- f) İnsülin, glukagon gibi peptit hormonların yıkımlanması
- g)  $\beta_2$  - mikroglobulin ve benzeri küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı
- h) Glukoneogenez, lipid metabolizmasına metabolik etkileri vardır (Akpolat ve ark., 1996)

Böbreklerin temel işlevlerinden en önemlisi olarak toksik eliminasyon ürünlerinin vücuttan atılması ve metabolik atıkların yoğunlaştırılmış çözeltisi olan idrarın oluşturulmasıdır. Böbreklerin atılım görevinde glomerüller vasıtasıyla plazmanın filtre edilmesi, tübüler lümeninden kana suda eriyen maddelerin transportu ve tübüler hücrelerden lümene madde taşınması yer alır. İdrar; steril, açık sarı renkte, hafif asidik ve karakteristik kokusu olan sıvıdır. İçinde çözünmüş inorganik ve organik bileşikler yanında hücre parçaları, üriner sistem hücreleri, proteinli atıklar ve kristaller bulunabilir (David, 2005). İdrar oluşumunda ilk önce glomerüllerden plazma sıvısı filtre edilir, buna ultrafiltrat adı verilir. Bileşimi temelde plazma ile aynıdır. Glomerüllerden bir günde yaklaşık 170-200 L ultrafiltrat geçer. Su ve çözünmüş maddeler tübüllerin değişik bölgelerinden geri emilerek total volüm azaltılır. Filtratın % 99'u geri emilirken, ancak % 1 kadarı yani 2000 ml'si günlük normal idrar miktarını oluşturur (İşlekel 2002).

Tübülün farklı bölgeleri spesifik görevler için özellik kazanmıştır. Glomerüllerden filtre edilen glukozun tamamı ve amino asitlerin birçoğu buradan geri emilir. Normalde filtre edilen glukozun tamamı geri emildiğinden idrarla glukoz atılmaz. Henle kulplarında klor iyonu ve daha fazla su içermeyen sodyum iyonu geri emilerek dilue idrar şekillenir. Distal tübüller ve toplayıcı kanallar vasıtasıyla suyun reabsorpsiyonu vazopressin yani antidiüretik hormon (ADH) tarafından ayarlanır (İşlekel, 2002; David, 2005).

Vücudun gereksinimine ve kandaki seviyelerine bağlı olarak glukoz, amino asitler, düşük molekül ağırlıklı proteinler, ürik asit, fosfat, sodyum, magnezyum,

kalsiyum, klor ve bikarbonat gibi maddelerin Emilimi düzenlenir. Fakat su, üre ve klor iyonu için pasif geri Emilim uygulanır (İşlekel, 2002).

Vücut sıvılarının miktar ve elektrolit bileşimlerinin ayarlanmasında böbreğin rolü büyüktür. Elektrolit fazlalığında idrarla atılımı, azlığında ise böbrekler tarafından geri Emilimi ayarlanır. Bikarbonatın geri Emilim miktarı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve  $H^+$  salgılanma hızına bağlıdır. Geri Emililen fosfat iyonu ve kalsiyum iyonu miktarı kısmen parathormonun etkisine göre kontrol edilir. Glukoz ve amino asitler hücre içi aktif transport sistemlerince proksimal kıvrımlı tübüllerden geri Emilirler (David, 2005).

Vücut sıvılarının pH'sı akciğer ve böbrekler tarafından doku yıkımlanmasının yan ürünü olan fazla miktardaki  $H^+$  atılmasıyla ayarlanır. Normal plazma pH'sının korunması için distal tübül hücreleri;  $H^+$  atılımını, amonyak ( $NH_3$ ) formasyonunu ve  $Na^+-H^+$  değişimini azaltıp, bikarbonat atılımını artırırlar. Tübüler sıvıda bulunan suyun yaklaşık % 70'i proksimal tübülde, % 10'u distal tübülde, % 5'i Henle kulpunda, geri kalanı ise toplayıcı kanallardan geri Emilir (Ricos ve ark., 1994; Ozbek ve ark., 2000; David, 2005).

Protein metabolizması sonucunda şekillenen üre, kreatinin ve ürik asit yine böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Amino asit deaminasyonu ürünü olan  $NH_4^+$ 'ün kanda toksik düzeylere ulaşmaması, karaciğerde üre senteziyle sağlanır. Kan üre azotu olarak adlandırılan (BUN) düzeyi karaciğerde fazla miktarda amino asit metabolize edildiğinde artar. Kolayca filtre olabilen ürenin % 40-50'si proksimal tübüllerde geri Emilir. Kreatinin iskelet kasında kreatinden non-enzimatik dehidrasyon ile oluşup, glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Tübüllerden geri Emilmez. Bu özelliğinden dolayı renal problemlerin diagnozu ve GFR hesaplamasında kreatinin klirensi kullanılır. Pürin bazlarının oksidasyonu ile oluşan ürik asitin plazma düzeyi değişkendir. Tamamen süzülen plazma üratları proksimal tübüllerden geri Emilir ve distal tübüllerden atılırlar (İşlekel, 2002).

### 2.1.3. Böbrek fonksiyon testleri

Böbrekteki fonksiyon bozuklukları yoğunlaştırma ve dilüe etme yeteneklerinin ölçülmesi yoluyla saptanır. Bunlara ilave olarak idrar analizi, idrarda  $\alpha 1$ -mikroglobulin,

retinol bağlayıcı protein, gama glutamil transferaz (GGT),  $\beta$ 2-mikroglobulin, sodyum iyon miktarının ölçülmesi gibi testler de tübüler fonksiyon bozukluklarının incelenmesinde kullanılır. Tübüler hücreler parçalandığında veya tübüler geçirgenlik bozulduğunda böbrek enzim atılımı artar (Taşman ve Bilaloğlu, 1994; İşlekel, 2002; David, 2005).

Gama-glutamil grubunu bir peptitten veya bu grubu taşıyan bir bileşikten kimi alıcılara transferini katalize eden GGT renal glutatyon sentezini regüle eder. Akut renal infeksiyonlar ve böbrek doku hasarına yol açan patolojilerde idrarda enzim artışı görülür (Handerson ve Moss, 2005).

Glomerüler kapiller, proteinlere karşı geçirgen değildir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon sıvısında protein bulunmaz. Eritrosit dahil hiçbir hücresel eleman içermez. Plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlı olup bunlar glomerüler kapillerden süzülmezler (Süleymanlar, 2003; David, 2005).

Her iki böbrek nefronları tarafından dakikada oluşturulan glomerüler filtrat hacmini ifade eden GFR ölçümü böbrek fonksiyonlarının en önemlisidir. Normal referans aralığı 70-145 mL/dak'dır. Renal plazma akışının yaklaşık % 20'si glomerüllerden filtre olur. GFR ölçümü ile glomerüllerdeki harabiyeti ve derecesini belirlemek mümkündür. Total GFR, çalışan bütün nefronların filtrasyon hızları toplamına eşittir. Nefron kitlesindeki azalma neticesinde total GFR düşer (İşlekel, 2002; Guyton ve Hall, 2007).

Renal klirens, verilen bir maddenin renal olarak belirli bir zamanda temizlendiği plazma hacmini ifade eder. Klirens ölçümü için kullanılacak maddenin dolaşımda serbest bulunması, sabit hızda endojen üretilmesi, glomerülden serbestçe filtre olması, nefron boyunca atılmaması, reabsorbe edilmemesi ve kolaylıkla ölçülebilmesi istenir. Klinik olarak kreatinin, sistatin c, üre ve düşük molekül ağırlıklı proteinler gibi endojen markerler, inülin klirensi ve iohekzol klirensi gibi ekzojen markerler klirens ölçümünde kullanılırlar (Akpola ve ark., 1996; Arık ve ark., 2001; İşlekel, 2002; David, 2005).

Kreatinin klirensi, GFR hızının ölçülmesinde en sık kullanılan metottur. Kreatinin iskelet kasında bulunan kreatin ve fosfokreatinden köken alır. Kreatin böbrekler, karaciğer ve pankreasta sentezlenip fosfokreatine dönüştürülmek amacıyla kan yoluyla kaslara ve beyine transfer edilir. Fosfokreatin ve kreatinin birbirlerine

dönüşümü, kas kasılmasıyla ilişkili metabolik olayların bir özelliğidir. Kastaki serbest kreatin ve fosfokreatin toplamının belirli miktarı, kendiliğinden ve irreverzibl olarak susuz formu olan kreatinini oluşturur. Serbest kreatinin tüm vücut sıvıları ve sekresyonlarında bulunur. Serbestçe glomerüler filtrasyona uğrar. Kreatinin *in vivo* oluşup, vücut sıvılarına sabit bir hızla verildiğinden, plazma düzeyleri sınırlı miktarlarda bulunur. Renal klirensi GFR'nin bir göstergesi olarak kan ve idrar örneği kullanılarak saptanır (Önen, 1986; Süleymanlar, 2003; Benohr ve ark., 2006).

## **2.2. Aminoglikozidler**

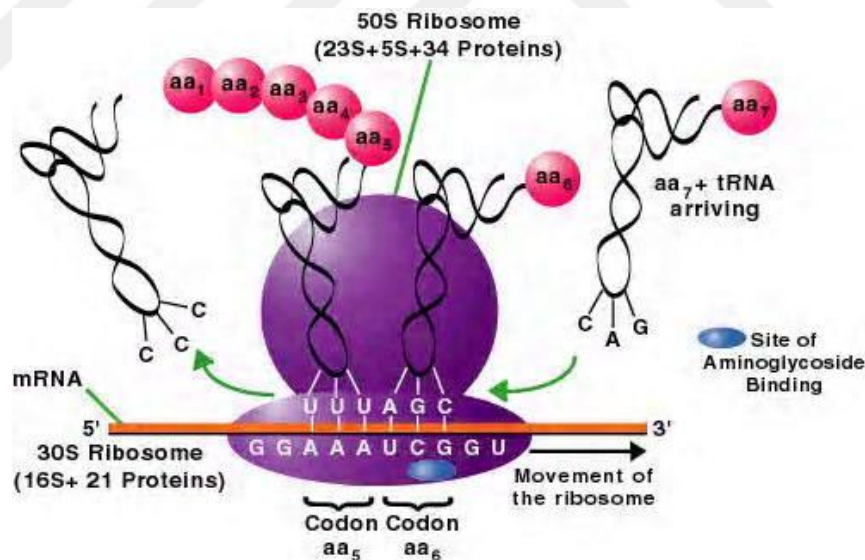
Aminoglikozidler; Streptomyces ve Micromonospora cinsi funguslardan elde edilen doğal ya da semisentetik antibiyotiklerdir. Elde ediliş ve klinik olarak kullanımı tarih sırasına göre; streptomisin (1944), neomisin (1949), kanamisin (1957), gentamisin (1963), tobramisin (1967), sisomisin (1970), dibekasin (1971), amikasin (1972), netilmisin (1975), izepamisin (1978), arbekasin (1990)' dir. Paromomisin ve spektinomisin aminoglikozid grubunda ele alınan ancak aminosiklitol antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler daha yeni ve daha az toksik antibakteriyal ajanların rekabetine karşın bugün hala tek başına veya kombine edilerek aerob gram-negatif basillerin etken olduğu ağır enfeksiyonlarda ve betalaktamlarla birlikte stafilokok ve enterokok gibi gram-pozitif bakterilerin etken olduğu önemli birçok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Paromomisin protozoon, spektinomisin gonokok, streptomisin tüberküloz tedavisinde etkili antibiyotiklerdir. Diğer birçok antibiyotikle karşılaştırıldıklarında özellikle kombine kullanımında direnç gelişimi daha nadirdir (Aygün, 2002; Wilke, 2003; Leblebicioğlu, 2004).

### **2.2.1. Aminoglikozidlerin yapı ve kimyasal özellikleri**

Aminoglikozidlerin kimyasal yapıları; genellikle merkeze yerleşen “heksoz” çekirdeğine yani aminosiklitol halkasına iki veya daha fazla amino şekerin glikozidik bağlarla bağlanmasından oluşur. pH 6-8 arasında oldukça stabildirler. pH 7.4'te ise güçlü pozitif yüke sahiptir. Bu güçlü polariteleri yoluyla hücrede bulunan lipopolisakkarit ile hücre içindeki DNA ve fosfolipitler gibi anyonik moleküllere bağlanırlar. Suda çok iyi çözünürken, organik solventlerde erimezler. Alkali pH'da etkileri artarken, asidik pH'da azalır (Rybak ve ark., 1985).

### 2.2.2. Aminoglikozidlerin etki mekanizması

Aminoglikozidler hassas bakteri hücrelerine karşı çok hızlı bakterisidal etkiye sahiptir. Bu etkinin oluşmasında bakteri ribozomlarındaki protein sentezini inhibe etmesi ve mRNA'daki genetik informasiyonun doğru okunuşunu engelleme fonksiyonları önemli yer tutar. Bu etkileri yapabilmek için ribozomal 30S alt biriminin mRNA kodlayan bölgesine bağlanırlar, bu bölge mRNA'nın translasyonunda önemli bir kodon ve tRNA translasyonunda önemli bir antikodon bölgesidir. Bu bölge 30S alt biriminin 16S bölgesidir (Şekil 3). Burada peptid sentezinin başlangıç basamağı engellendiği için peptid zincirinin uzaması da bozulur. Bütün bu bilgilere karşın aminoglikozidlerin bakterisidal etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılarının polar olması nedeniyle bakteri hücresine ancak aktif transportla girerler. Aminoglikozidler doza bağlı bakterisidal etkisi, yani doz artıkcı artan öldürme gücünün olması ve post antibiyotik etkileri (PAE), doz artıkcı PAE'nin artması nedeniyle günde tek doz kullanılmalıdır. Günlük doz bir kerede uygulanır. Bu durumda toksik etkilerin yükselmediği saptanmıştır (Yanagida ve ark., 2004).



**Şekil 3. Aminoglikozidlerin etki mekanizması (Başhan, 2009)**

### 2.2.3. Farmakokinetik-farmakodinamik

Ağız yoluyla alındıklarında absorpsiyonu çok zayıftır. İntramusküler uygulamada emilimi iyidir ve 30-90 dakika içinde serumda pik düzeye ulaşırlar. Hücre dışı alanda hızla yayılırken dokulara girişi yetersizdir. Merkezi sinir sistemi, solunum

yolları, prostat ve intraoküler düzeyleri arzulanan seviyenin altındayken idrarda, renal dokuda, iç kulak endolenf ve perilenf sıvılarında yoğunlaşırlar. BOS geçişleri yığı varlığında bile çok yetersizdir. İntratekal uygulamada ventrikül içine ulaşamazlar. Safraya geçişleri yetersiz iken sinoviya sıvısına, kemiğe ve peritona geçişleri çok iyidir. Lipit dokusuna giremezler. Vücutta metabolize olamadan idrarla atılırlar. Renal fonksiyonları normal olan kişilerde yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 1.5-3.5 saattir. Yaklaşık % 99'u idrarla, geri kalanı dışkı ve tükürkle atılır. Verilen miktarın % 90'ı 24 saatte idrara geçerken reabsorpsiyon ve sekresyon siklusu ile renal dokudaki atılma yarı ömrü 30-70 saattir. Renal yetmezliği olanlarda farklı şekillerde doz ayarlama şemaları geliştirilmiştir. Ancak hastaların aminoglikozid düzeylerini izlemek en iyi yoldur. Günde tek doz aminoglikozid verilmesi önemli bir gelişmedir. Bu tekniğin üç önemli temeli vardır;

1. Aminoglikozidlerin bakterisidal etkisi miktara bağlıdır. Aminoglikozidlerin pik miktarı/minimum konsantrasyon (MİK) oranı arttıkça öldürme hızı da yükselir.

2. Aminoglikozidler gram negatif basiller için önemli seviyede post-antibiyotik etkiye sahiptirler. MİK değeri altında dahi üreme, bir süre daha bloke edilir. Bu süre yaklaşık olarak 1-13 saat arasında değişmektedir.

3. Aminoglikozidlerle karşılaşan bakterilerin bazıları temas etme sonrasında, 6- 16 saat süreyle antibiyotiğin intrasellüler girişini sağlayan aktif sistemlerini yavaşlatıp adaptif direnç oluşturur. Günde tek doz verilmesi bu direnç gelişimini de engeller. Böylece günde tek doz aminoglikozid uygulaması oldukça etkindir ve bu yolla toksik etkiler de azaltılır. Ayrıca geleneksel uygulama kadar tesirli, daha ekonomik ve uyumu daha kolay olduğu da bulunmuştur (Pascual ve ark., 1994; Blaser ve König, 1995; Gür, 1996; Özbakkaloğlu, 1999 ; Mısıtık, 2000).

#### **2.2.4. Aminoglikozid dozu**

Aminoglikozidlerin yükleme dozu renal işlevlerden bağımsızdır ve hızla tedavi edici miktarlara ulaşmak amacıyla uygulanır. Terapinin başlangıcını takiben ilk 48 saatte ve her 3-4 günde bir aminoglikozidlerin etkin kan düzeyinin belirlenmesi ve toksisitenin izlenmesi açısından yüksek ve düşük düzeyleri saptanmalıdır. Yüksek

düzey verilen dozdan yarım saat sonra, düşük düzeyler ise ikinci dozdan önce alınan serum numunelerinde saptanır (Özbakkaloğlu, 1999).

### **2.2.5. Klinik kullanımları**

Aminoglikozidler, başta sepsis olmak üzere çok farklı alanlarda, ağır enfeksiyonlarda veya bir ampirik başlangıç tedavisinde beta laktam antibiyotik kombinasyonlarıyla kullanılır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda mutlaka reçeteye eklenmesi gerekir. Karın içindeki enfeksiyonlarda anaerobik ilaçlarla, endokarditten korunma için ürogenital ve bağırsak sistem müdahalelerinde beta laktamlarla birlikte kombine olarak verilebilir (Aygün, 2002). İdrar yolu enfeksiyonlarında monoterapi olarak kullanılır. Daha önceki yıllarda febril nötropenik hastaların ampirik ve kombinasyon tedavisinde uygulanmıştır. Amikasin, aminoglikozidlere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır (Aygün, 2002; Leblebicioğlu, 2004).

### **2.2.6. Yan etkileri**

Aminoglikozidlerin güvenli kullanılabileceği doz aralıkları çok dardır. En önemli kısıtlayıcı özellik toksisiteleridir. Nefrotoksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj sıklıkla meydana gelen yan etkilerdir. Bunlardan nefrotoksisite tüm aminoglikozid uygulamalarında oluşabilen ve % 5-10 oranında saptanabilen bir yan etkidir (Özbakkaloğlu, 1999; Wilke, 2003). Aminoglikozidler, tromboksan B2 ile böbrekte damar daraltıcı etkiye neden olur. Özellikle ilaçları emip lizozomda depolayan proksimal tübülde direkt sellüler toksisite yaparlar. Sonucunda tübüler nekroz, tübüler atrofi, tübül arası myoloid cisimler ve interstisyel nefritis şekillenir (Dobrowolski ve ark., 1991; Sudina ve ark., 1993; Maldonado ve ark., 2003; Cuzzocrea ve ark., 2002). Serumda üre, kreatinin yükselmesi, proteinüri ve genelde non-oligürik renal yetmezlik gelişir. Toksik etki genellikle proksimal tübülusta izlenir ve intrasellüler fosfolipaz aktivitesi inhibe edildiğinden toksisite gelişmektedir (Kayaalp, 2002a; Sehirli ve ark., 2003). Başlangıçta idrarda silindir yapılar görülürken oligoürik dönem oluşunca geri dönüşüm olmayabilir. Daha erken evreler reverzibldir. Nefrotoksik etki en çok gentamisin, daha sonra sırasıyla tobramisin, amikasin ve netilmisin tedavilerini takiben oluşur. Hastaya ve uygulanan tedavi şekline göre nefrotoksik etkiyi artıran bazı

özellikler vardır. Bunlar arasında aminoglikozidin serum düzeyinin fazla olması, tedavi süresinin on günü aşması, furosemid gibi bazı diüretiklerle beraber kullanılması, sikloserin, amfoterisin B, vankomisin, sefalotin gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte verilmesi olarak sıralanabilir. Diğer yandan yaşlı hastalarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği varlığında, dehidratasyonda nefrotoksisite artar ve özellikle toksisite yönünden yüksek riskli olanlarda aminoglikozid serum düzeyinin mutlaka takibi gerekir. Food and Drug Administration (FDA) risk kategorisinde D grubunda bulunur ve gebelikte kullanılmaz (Sheppard ve Lampiris, 2001; Aygün, 2002; Kayaalp, 2002a ; Wilke, 2003; Leblebicioğlu, 2004).

### 2.3. Gentamisin

Gentamisin ilk olarak *Micromonospora purpurea*'dan elde edilmiştir. Aminoglikozid ilaçlar içerisinde amikasiniden sonra spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olanıdır. Özellikle Enterobacteriaceae ve Pseudomonas türleri üzerine bakterisid etkilidir (Kayaalp, 2002b). Kanda yaklaşık % 10 oranında eritrositlere bağlandığı için anemik hastalarda serbest gentamisin konsantrasyonu yükselir. Böbrekler, kaslar, akciğerler ve karaciğerde toplanır, plasentayı geçer ve anne kanındaki konsantrasyonunun yarısı fötüs kanında bulunur. Değişikliğe uğramadan böbrekler yolu ile atılır. Parenteral ve lokal uygulanabilir. Günümüzde aminoglikozidlerin klinik kullanımı antibiyogram testlerine dayandırılmaktadır. Önemli toksik potansiyele sahip olduklarından ve bakterilerde kısa sürede direnç oluştuğundan aminoglikozid uygulaması dikkatle yapılmalıdır (Dökmeci, 1992). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma süresi uzar. Toksisitesinin fazlalığı ve terapötik indeksinin düşük olması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu ayarlanmalı ve mümkünse serum düzeyi izlenmelidir. Doz ayarlamasında yaş, cinsiyet, kreatinin klirensi ve vücut ağırlığı dikkate alınmalıdır (Kayaalp, 2002b).

#### 2.3.1. Gentamisin nefrotoksitesi

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Akut böbrek yetmezliklerinin % 10-15'inin nedeni aminoglikozid kullanımıdır (Humes ve Weinberg, 1986). Aminoglikozidler böbrek korteksinde proksimal tübülüs hücrelerinde birikerek lümene bakan membranda ve lizozomlarda hasar oluştururlar.

Gentamisinin 40 mg/kg günlük doz ile 10 gün süreyle uygulanması sonrasında böbrek korteksinin dış üçte ikilik kısmında kortikal nekroz ve toplayıcı kanallar, distal tübüller ve proksimal tübüllerin düz segmentlerinde harabiyet gözlenir. Elektron mikroskopide proksimal tübülde epitel hasarı ortaya çıkar. Hücrelerin tamamına yakın bir kısmında belirgin nekroz olmasa da ağır ve geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (Houghton ve ark., 1978). Aminoglikozid nefrotoksisitesinin en erken bulgusu idrarda enzimüri görülmesidir. Genellikle 1 haftalık uygulama sonrasında oligüri görülmeksizin BUN ve kreatinin düzeylerinde yükselme izlenir. Gentamisin bir tek enjeksiyonundan sonra böbrek korteksinde konsantrasyonu serum konsantrasyonundan 20 kez daha fazladır. Nefrotoksisiteyi azaltmak için klinik kullanımda bazı önlemlerin alınması gerekebilir. Tedaviye düşük dozlarda başlanmalı ve yan etkileri nedeni ile serum düzeyleri devamlı kontrol altında tutulmalıdır. Ayrıca hastanın böbrek fonksiyonları da yakından izlenmelidir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, yaşlılarda, hacim ve potasyum deplesyonu durumlarında nefrotoksik etkinlik artar (Kayaalp, 2002b).

Gentamisin 40 mg/kg üzerindeki dozları hayvan deneylerinde, kortikal nekroz ve böbrek disfonksiyonunu kısa süre içerisinde oluşturmak amacı ile uygulanmaktadır. Bu dozlarda oluşturdukları nefrotoksisitenin patogenezi açıklamak amacı ile 3 hipotez ortaya atılmıştır. Birincisi aminoglikozidlerin nefrotoksik etkilerini doğrudan lokal konsantrasyonlarının artması yolu ile gösterdiklerini, yani gentamisin böbrek korteksinde birikmesinin önemli olduğunu savunmaktadır. İkinci hipoteze göre aminoglikozidler lizozomlardan salındıktan sonra mitokondrial solunum zincirini inhibe ederek, hücre içerisinde kalsiyum birikmesine ve lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Üçüncü hipoteze göre ise mitokondrial demir ile birleşerek yüksek oksidasyon kapasitesine sahip Fe(II)-gentamisin kompleksi oluşturmaktadır (Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999). Böbrek korteksinde aminoglikozidlerin birikme kinetiklerini inceleyen bir hayvan deneyinin sonuçları, günde tek doz gentamisin uygulamasının toksik etkilerinin, infüzyon yada tekrarlayan enjeksiyonlardan daha az olduğunu göstermektedir (Aronof ve ark., 1983).

Gentamisin böbrek korteksinde mitokondrilerde süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (Walker ve ark., 1999). Gentamisin nefrotoksisitesi modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada böbrek korteksinde daha belirgin olmak üzere lipid peroksidasyonu ürünlerinde artış,

antioksidan enzim aktivitelerinde ise inhibisyon saptanmıştır (Banday ve ark., 2008). Diğer bir ilgi çekici bulgu da kronik böbrek yetmezliğinde melatoninin sirkadyen ritminin bozulduğunun gösterilmesidir. Hemodiyaliz hastalarından belirli zaman aralıkları ile alınan kan örneklerinde melatonin düzeyleri çalışılmış ve melatonin salınım eğrisinin inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu hastaların böbreklerinde adrenerejik fonksiyonun yetersizliğine bağlanmıştır (Karasek ve ark., 2005). Kronik böbrek yetmezliği sürecinde ortaya çıkan anemi, eritropoetin tedavisi ile düzeltildiği zaman nokturnal melatonin salınımı eğrisinde normale yakın değerler elde edilebilmektedir (Vaziri ve ark., 1996). Aminoglikozidlerin diğer yan etkileri arasında vestibüler ve kohlear hücrelerin yıkımı ile oluşan ototoksisite, nöromusküler blokaj yapıcı (kürarizan) etkisi ile oluşan nörotoksisite en önemlileridir (Dökmeci, 1992).

#### **2.4. Çuha Çiçeği**

Çuha çiçeği (*Oenothera biennis*) Onagraceae ailesine bağlı iki yıllık bir bitkidir. Anavatanı Kuzey Amerika'dır. Asya ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde de bulunur. Sarı renkli ve güzel kokulu çiçekleri vardır. Bu çiçekler akşamları açar ve tüm akşam boyunca açık kalır. Olumsuz iklim şartlarında, kumlu topraklarda, yollarda, meralarda veya açık alanlarda yetişir. Bitkinin tüm kısımları yenabilir. Çiçekleri salatalara katılır, yaprakları diğer yeşil salatalar gibi yenabilir. Kökleri patates gibi tüketilebilir. Ancak bu bitki öncelikle tohumlarından yağ çıkarılmak için kullanılır. Bu yağ da gıda takviyesi olarak kullanılır (Anon, 2009) (Şekil 4)

##### **2.4.1. Çuha çiçeğinin genel özellikleri**

Çuha çiçeği yağı, *Oenothera biennis* bitkisinin tohumlarından elde edilen, esansiyel yağ asitleri (linoleik asit, gamma linoleik asit) ile bazı fenolik karakterdeki bileşikler yüksek oranda içeren bir üründür. Günümüzde kalp-damar sistemi, solunum sistemi, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, üro-genital sistem hastalıkları gibi olgularda geniş ölçüde kullanım alanı bulmaktadır.

*Oenothera biennis* için gecese fası, yabani gecese fası, kır çuha çiçeği, ateş bitkisi, gece yakı otu, kralların panzehiri ve geniş çan çiçeği gibi isimlerde kullanılır. Bu bitkinin çiçekleri gündüz açmaz, sadece geceleri açar. Kuvvetli yapısı olan, dikine

büyüyen bir bitkidir. 35 cm-150 cm yüksekliğe ulaşır. Yapraklarının uzunluğu 2.5-5 cm arasındadır. Yaprakları mızrak şeklindedir ve üst kısmı keskindir. Yaprakların kenarında dalgalı bir biçimde dişler vardır. Bunlar yaprağın kaidesine doğru daralır. Bitkinin ana kaidesine yakın olanlar haricinde yapraklar genellikle sapsızdır. Sülfür sarısı renginde güzel kokulu çiçekleri hazirandan ocak ayına kadar açar ve isminden de anlaşılacağı üzere (gecesefası) gece açar. Her bir çiçeğin dört adet taç yaprağı vardır. Bunlar yaklaşık 2.5-5 cm genişliğindedir. Tohum kapsülleri dikdörtgen şeklinde ve tüylüdür. Yaklaşık 2.5 cm genişliğindedir. Üst kısmı dardır (Henkel, 1911).

Çuha çiçeği 30'dan fazla ülkede ticari olarak yetiştirilmektedir. Kuzey Amerika'da bu bitki en fazla Kanada'da (Nova Scotia ve Ontario) ve Birleşik Devletlerin doğusunda yüksek miktarda yağış alan ılıman bölgelerde ticari olarak yetiştirilmektedir. Çuha çiçeği yağı üretimi ise en fazla Çin'de yapılmaktadır. Tohumlardan yağ elde edilirken soğuk-baskı yöntemi veya hekzanla özütleme yöntemi kullanılır. Ham çuha çiçeği yağı özütü yüksek miktarda antioksidan içerir (Jennifer ve ark., 2001). Bunlar arasında tokoferoller de bulunur. Tokoferoller damıtma sürecinde ayrılır. Son ürüne paketlemeden önce vitamin E ve/veya diğer antioksidanlar ilave edilerek oksidasyona karşı dayanıklılığı artırılabilir (Jennifer ve ark., 2001; Anon, 2009).



**Şekil 4.** Çuha çiçeği (Anon, 2009)

#### 2.4.2. uha ieği yağı

uha ieği yağı, yüksek miktarda gamma linoleik asit (GLA, -linoleik asit) içerir. GLA etkin bir esansiyel yağ asididir ve prostaglandin E ve türevlerinin n maddesi olması nedeniyle klinik ve farmakoloji alanında çok talep görmektedir (Jennifer ve ark., 2001; Birch ve ark., 2001; Anon, 2009). Romatoid artrit, ekzema, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, multipl sklerozun da aralarında olduğu birçok enflamatuvar hastalık prostaglandinlerle alakalıdır. uha ieği yağı yoluyla GLA uygulaması bu hastalıklarda etkili olmaktadır. Yiyeceklerle alınan GLA'nın dalaktaki lenfosit çoğalmasını baskıladığı bildirilmektedir (Birch ve ark., 2001; Ismail ve ark., 2008). uha ieği yağı, öksürük, astım ve deri hastalıklarında da kullanılmaktadır (Henkel, 1911; Hederos ve Berg, 1996). Bu bitkinin yağı elde edildikten sonra kalan posası, hayvan beslenmesinde (yemlerde) protein kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Favati ve ark., 1991; Riaz ve ark., 2009). uha ieği protein özütü metioninin de aralarında olduğu sülfür amino asitler bakımından zengindir. Ancak lizin bakımından fakirdir (Golabczak ve ark., 2004).

#### 2.4.3. Farmakolojik etkileri

Esansiyel yağ asitleri enflamatuvar hücre fonksiyonlarında kimyasal düzenleyici prekürsör moleküller olarak zgn bir rol oynarlar. Bu düzenleyici moleküller, prostaglandinler ve lkotrienlerdir. Bu maddeler vücutta hemen hemen tüm dokulardan sentezlenirler ve salınırlar. Enflamatuvar ve immun süreçler de dahil olmak üzere birçok biyolojik fonksiyona katılırlar. Gıdalarda bulunan esansiyel yağ asitlerinin içeriğini değiştirmek veya takviye olarak farklı yağ asitleri vermek, farklı prostaglandin ve lökotrienlerin üretimine yol açabilir. uha ieği yağı bakımından zengin bir diyet -linoleik asit açısından da zengindir. Bu durumda serumda dihomog--linoleik asit yoğunluğu artar. Bu artış, prostaglandin E1 seviyesinde artışa sebep olur. Prostaglandin E1 kronik enflamasyonlarda negatif geri bildirim rolü oynar. Başlangıçta prostaglandin E1 enflamasyonun belli başlı belirtilerinin oluşmasına sebep olur. Ancak daha sonra enflamasyonu baskılar. Dolayısıyla uha çiçeği yağı romatoid artrit gibi enflamasyonla karakterize hastalıklarda faydalı olabilir (Ammar ve ark., 2000).

#### **2.4.4. $\gamma$ -Linoleik asit (GLA)**

GLA reçetesiz olarak satılmaktadır ve deri hastalıkları, diyabetik komplikasyonlar, otoimmün hastalıklar, kronik halsizlik sendrom ve depresyon gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılır. Ağırlıklı olarak romatoid artrit, akut solunum ağrısı sendromu ve diyabetik nöropati vakalarında yararlıdır. Aynı zamanda göğüs kanseri tedavisinde tamoksifen ile beraber kullanılmaktadır. LA'nın GLA'ya dönüşümü için gerekli olan  $\Delta 6$ -desaturaz, enflamatuvar hastalıklarda, stres durumlarında, yaşlılıkta, diyabet hastalığında, alkol tüketimi olduğunda (insan ve hayvan) azalmaktadır. Bu da değişik hastalıklara yol açmaktadır. Teorik olarak çuha çiçeği yağı ve diğer GLA içeren yağların gıda takviyesi olarak kullanılması,  $\Delta 6$ -desaturazın azalmasına bağlı durumlarda faydalı olabilmektedir (Favati ve ark., 1991; Kerscher ve Korting, 1992; Hederos ve Berg, 1996; Yoon ve ark., 2002; Anon, 2009).

#### **2.4.5. Fiziksel ve kimyasal özellikleri**

Çuha çiçeği yağı çeşitli yağ asitlerinden oluşur. Bunlar, non-esansiyel  $\omega$ -6 doymamış yağ asidi  $\gamma$ -linoleik asit (GLA), esansiyel  $\omega$ -6 doymamış yağ asidi linoleik asit (LA), oleik asit, palmitik asit ve stearik asittir. Asıl bileşenleri, LA (~%75) ve GLA (~%9) olarak bilinir (Cerolini ve ark., 2005; Anon, 2009).

#### **2.4.6. Kullanım alanları**

Çuha çiçeği yağı birçok durumda kullanılmaktadır. Pre-menstrual sendrom, meme ağrısı, sıcak basması (menapozda), atopik ekzema, sedef hastalığı, akne, ülserler, osteoporoz, Raynaud sendromu, multipleskleroz, kanser, hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalıkları, çocuk dispraksisi, nükseden topallık, alkolizm, osteoporoz (balık yağı ile kombine edilerek), fenil ketonüri, skleroderma, Alzheimer hastalığı, şizofreni, kronik yorgunluk sendromu, astım, diyabetik nöropati, nörodermatitis, dikkat eksikliği, hiperaktivite hastalığı, miyalji, dismenore, depresyon, alerjiler, boğmaca, enflamasyon, astım, otoimmün durumlar, obezite, doğumu uyarma-kısıltmada ve erken doğumu önlemede kullanılmaktadır. Kozmetik ürün ve sabun üretiminde, ayrıca esansiyel yağ asitleri diyet kaynağı olarak da kullanılmaktadır (Hederos ve Berg, 1996; Belch ve Hill, 2000; Darlington ve Stone, 2001; Anon, 2009).

## 2.5. Biyokimyasal Parametreler

### 2.5.1. Kreatinin

Kreatin karaciğerde sentez edilir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatin'in % 98'i kaslardadır ve bunun % 60-70'i fosfokreatin şeklini alır. Kas kreatin'in nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur (Perrone ve ark., 1992). Diyetteki kas proteinlerinden de bir miktar kreatinin alınabilir (Mert, 1996). Klinik pratikte böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem, serum kreatinin seviyesi ölçümüdür. Kreatinin, küçük boyutludur ve kreatinini bağlayan bir protein de olmadığı için glomerüllerden serbestçe geçer. Buna karşın, proksimal tübüllerden de aktif olarak sekrete edilir. Bu nedenle, sadece kreatinin ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonları ve /veya böbrek hastalığının tipini tahmin etmede yetersiz kalabilir (Andersen, 2012). GFR'nin azalmasıyla, tübüler kreatinin sekresyonu artar, bu da inülinle karşılaştırıldığında GFR'nin % 10-40 kadar fazla hesaplanmasına yol açabilir. Glomerulopati hastalarda bu fazla hesaplanma daha da fazla olabilir (Andersen, 2012; Shemesh ve ark., 1985). Ortalama kreatinin yapımı kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve beyaz ırka göre siyahılarda daha fazladır. Bu durumda serum kreatinin konsantrasyonunda da yaş, cins ve ırka göre farklılıklar vardır (Hacıbekiroğlu, 2007).

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli bir kriter olarak kabul edilen serum kreatinini, aşağıdaki nedenlerden ötürü Akut Böbrek Yetmezliği (ABH) tanısında iyi bir belirteç değildir:

1- Serum kreatinin değeri yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması ve hidrasyon durumu ile büyük değişkenlik gösterir.

2- Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50'si kaybedildikten sonra artmaya başlar.

3- Glomeruler filtrasyon hızının çok azaldığı dönemde tübüler sekresyonla idrara kreatinin atılımı fazla olduğundan, ileri düzeyde böbrek yetmezliği oluştuğundan sonra serum kreatinini kullanılarak hesaplanan GFR, olduğundan daha yüksek olarak bulunur.

4- Glomeruler filtrasyon hızının akut değişimlerinde serum kreatinin değerinin bunu tam olarak yansıtmaması birkaç günde gerçekleşebilir. Oysa böbrek hasarının erken dönemde belirlenmesi, zamanında müdahaleye olanak sağlama yönünden önem taşır.

5- Diyaliz yapılmaya başlandıktan sonra yüksek difüzyon kapasitesi nedeniyle serum kreatinin ölçümüyle, gerçek böbrek fonksiyonları değerlendirilemez (Nguyen ve Devarajan, 2008; Askenasi ve ark., 2009).

### **2.5.2. Kan üre nitrojeni (BUN)**

Karaciğerde üretilen ve kanda belli oranlarda bulunan atık ürünüdür. Böbrek fonksiyon testlerini değerlendirmede önemli bir tahlildir. Böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği gibi önemli böbrek hastalıklarında ve diyaliz hastalarının takibinde sıkça kullanılır. BUN testi, böbreklerin ve karaciğerin ne kadar iyi çalıştığıyla ilgili önemli bilgileri açığa çıkarır, kandaki kimyasal atık ürün olan üre nitrojen miktarını ölçer (Coles, 1986; Mert, 1996).

Açlık ve karaciğer hastalıkları durumunda daha çok düşük değerler beklenirken yüksek protein alımı, gastrointestinal sistemde kan ve artmış katabolizmada BUN artışı gözlenebilir. Normal BUN değerleri 8-20 mg/dl'dir. BUN konsantrasyonundaki bozukluk GFR için çok önemli bir kriterdir. Ürenin büyük bir kısmı reabsorbe edilir ve yaklaşık idrar akım miktarı az olduğunda filtre edilenin % 60'ı, yüksek iken % 40'ı reabsorbe edilir. BUN konsantrasyonunun 50 mg/dl'nin üzerinde olması genellikle böbrek bozukluğu ile ilişkilidir (Aronson, 2005). Normal bir gebelik sırasında düşük ve yüksek BUN konsantrasyonları görülebilir. Bir böbrek tam olarak işlev görüyorsa, diğer böbrekte önemli işlev bozukluğu olsa bile BUN konsantrasyonları normal olabilir (Kaneko, 1989; Mert, 1996).

### **2.5.3. Prostaglandinler**

Prostaglandinler hayvanlarda çeşitli hormon benzeri etkilere sahip olan bir grup fizyolojik olarak aktif lipit grubudur. Prostaglandinler, insan ve diğer hayvanlardaki hemen hemen her dokuda bulunur. Yağ asitlerinden enzimatik olarak türetilirler. Her prostaglandin, 5 karbon halkası da dahil olmak üzere 20 karbon atomu içerir. Bunlar,

eikozanoidlerin ve prostanoid sınıfı yağlı asit türevlerinin bir alt sınıfıdır (Nelson ve Randy, 2005).

Prostaglandinler arasındaki yapısal farklılıklar, bunların farklı biyolojik faaliyetlerinden kaynaklanmaktadır. Verilen bir prostaglandin, bazı durumlarda farklı dokularda farklı ve hatta ters etkilere sahip olabilir. Aynı prostaglandinin bir dokudaki bir reaksiyonu uyarması ve aynı reaksiyonu başka bir dokuda inhibe etme kabiliyeti, prostaglandinin bağlandığı reseptör türüne göre belirlenir. Otokrin veya parakrin faktörler olarak hareket ederler ve hedef hücreleri salgılanmanın olduğu bölgenin hemen yakınında bulunurlar. Prostaglandinler endokrin hormondan farklı olarak, belirli bir bölgede değil, insan vücudundaki birçok yerde üretilir.

Prostaglandinlerin iki türü vardır: prostasiklinler ve tromboksanlar. Prostasiklinler güçlü lokal etkili vazodilatörlerdir ve kan trombositlerinin toplanmasını önlerler. Vasodilatasyondaki rolleri sayesinde prostasiklinler de inflamasyon olaylarına katılırlar. Kan damarı duvarlarında sentezlenirler ve gereksiz pıhtı oluşumunu önlemenin yanı sıra düz kas dokusunun kasılmasını düzenleyen fizyolojik işlevde de görev alırlar (Nelson ve Randy, 2005). Tersine, tromboksanlar (trombosit hücreleri tarafından üretilir) vazokonstriktörler olup, trombosit agregasyonunu kolaylaştırır. Adı pıhtı oluşumundaki rolünden (tromboz) dolayı verilmiştir. Spesifik prostaglandinler, bir harf ile başlayan (halka yapısı türünü belirtir) bir sayı ilavesiyle devam eden (hidrokarbon yapısındaki çift bağ sayısını belirtir) sistemle adlandırılır. Örneğin, prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub> olarak kısaltılır ve prostaglandin I<sub>2</sub> ise PGI<sub>2</sub> olarak kısaltılıp yazılır.

Prostaglandinler çoğu dokuda ve organlarda bulunur. Neredeyse tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilirler. Bunlar, platelet, endotel, uterin ve mast hücrelerine etki eden otokrin ve parakrin lipid araçlardır. Hücrede esansiyel yağ asitleri tarafından sentezlenirler. Bir aracı olarak arahidonik asit, diasilgliserolden fosfolipaz-A2 vasıtasıyla oluşturulur ve daha sonra siklooksijenaz veya lipoksijenaz geçitlerine getirilir. Siklooksijenaz yolu, tromboksan, prostasiklin ve prostaglandin D, E ve F'yi üretir. Alternatif olarak, lipoksijenaz enzim yolu lökositler ve makrofajlarda aktiftir ve lökotrienleri sentezler.

Prostaglandinlerin başlangıçta yüksek lipofilik özelliklerinden dolayı hücreleri pasif difüzyon yoluyla terk ettikleri düşünülmektedir. Prostaglandinin hücre alımını yönlendiren prostaglandin nakil aracının (PGT, SLCO2A1) keşfi, difüzyonun tek başına prostaglandinin hücresel membrandan penetrasyonunu açıklayamadığını ortaya koymuştur. Prostaglandinin serbest bırakılmasına, özel bir nakil aracısı, yani ATP bağlayıcı mekik taşıyıcı süper aileden bir üyesi olan çoklu ilaç direnci proteini 4 (MRP4, ABCC4) tarafından aracılık ettiği gösterilmiştir. MRP4, prostaglandinleri hücrelerden salan tek taşıyıcı madde olup olmadığı hala belirsizdir.

Prostaglandinler, araşidonik asit, DGLA veya EPA'nın siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) ve terminal prostaglandin sentazlar tarafından ardışık oksidasyonunu takiben üretilir. Klasik oluşum şu şekildedir: COX-1, başlangıçtaki prostaglandin seviyelerinden sorumludur. COX-2 stimülasyon yoluyla prostaglandinler üretir. Bununla birlikte, COX-1 ve COX-2 hem kan damarlarında, hem de midede ve böbreklerde bulunurken, iltihaplanma ve büyüme senaryolarında prostaglandin seviyeleri COX-2 tarafından artırılır.

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) prostaglandin E sentazlarının prostaglandin H<sub>2</sub> üzerindeki etkisinden (prostaglandin H<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) üretilir. Çeşitli prostaglandin E sentezleri tanımlanmıştır. Bugüne kadar, mikrosomal prostaglandin E sentaz-1, PGE<sub>2</sub> oluşumunda anahtar bir enzim olarak ortaya çıkmaktadır.

Diğer prostaglandinlerin oluşumundan sorumlu olan terminal prostaglandin sentazlar tanımlanmıştır. Örneğin, hematopoietik ve lipokalin prostaglandin D sentezleri (hPGDS ve lPGDS), PGH<sub>2</sub>'den PGD<sub>2</sub>'nin oluşumundan sorumludur. Benzer şekilde, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentaz (PGIS) PGH<sub>2</sub>'yi PGI<sub>2</sub>'ye dönüştürür. Tromboksan sentaz (TxAS) da tanımlanmıştır. Prostaglandin-F sentazı (PGFS), NADPH varlığında PGD<sub>2</sub>'den 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ,  $\beta$  ve PGH<sub>2</sub>'den PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın oluşumunu katalize eder. Bu enzim son zamanlarda PGD<sub>2</sub> (Komoto ve ark., 2004) ve bimatoprost (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın sentetik bir analogu) (Komoto ve ark., 2006) ile kompleks içinde kristalleştirilmiştir.

Çeşitli hücre tiplerinde şu anda on adet bilinen prostaglandin reseptörü bulunmaktadır. Prostaglandinler, hücre yüzeyi yedi-transmembran reseptörlerinin, G proteine bağlı reseptörlerin bir alt ailesini bağlar. Bu reseptörler, karşılık gelen

prostaglandini (örneğin DP1-2 reseptörleri PGD<sub>2</sub>'ye bağlanır) bağlayan reseptöre karşılık gelen DP1-2, EP1-4, FP, IP12 ve TP olarak adlandırılır.

Reseptörlerin çeşitliliği, prostaglandinlerin bir dizi hücre üzerinde hareket ettiği ve aşağıdakiler gibi çok çeşitli etkilere sahip olduğu anlamına gelir:

Vasküler düz kas hücrelerinde daralmaya veya genişlemeye neden olur.

Trombositlerin bir araya toplanması veya parçalanmasına neden olur.

Omurilik nöronlarını ağrıya duyarlı hale getirir.

Doğumu uyarır.

Göz içi basıncını azaltır.

Enflamasyonu düzenler.

Kalsiyum hareketini düzenler.

Hormonları düzenler.

Hücre çoğalmasını kontrol eder.

Ateş üretmek için hipotalamusun termoregülasyon merkezi üzerinde hareket eder.

Glomeruler filtrasyon hızını arttırmak için böbrek glomerülünde mezangiyal hücrelere (özel düz kas hücreleri) etki eder.

Asit salgısını inhibe etmek için mide duvarı içindeki parietal hücreler üzerine etki yapar.

Beyin maskülinizasyonu (sıçanlarda) oluşturur (Lenz ve ark., 2013).

#### **2.5.4. Kalsitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub>D)**

D vitamini sekosteroid yapıda bir hormondur. D vitamini, yeterli miktarda ultraviyole ışığa maruz kalındığında ciltte üretilir; ayrıca bazı yağlı balıklar, balık yağı ve yumurta sarısı gibi bazı yiyeceklerde de bulunur; ancak az sayıda yiyecek doğal olarak bulunması sebebiyle D vitamininin birincil kaynağı güneşten alınan ultraviyole B radyasyon ile epidermisteki üretimidir (Holick, 2005). D vitamini eksikliğinin risk faktörleri arasında birinci sırayı güneşe yetersiz maruziyet almaktadır (Schwalfenberg, 2007). Yetersiz güneş ışığı maruziyetini etkileyen faktörler; cilt tipi, yaşanan coğrafi bölge, güneşe maruz kalınan saat (Holick, 2005), giyiniş tarzı ve güneş koruyucu

kullanılmasıdır (Matsuoka, ve ark., 1988; Tangpricha ve ark., 2002). Tüm dünyada D vitamini eksikliği gittikçe artan bir sıklıkta izlenmektedir. Ülkemizde D vitamini sıklığı bilinmemektedir.

Vitamin D'nin bilinen 2 formu vardır: Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) (Hollis, 2010). Vitamin D<sub>3</sub> dışarıdan alınır, ya da ciltte UV radyasyon etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Ciltteki D vitamini sentezi maruz kalınan UV radyasyonun yoğunluğuna göre değişir. UV radyasyon yoğunluğu, mevsim ve yaşanan yükseklik ile ilişkilidir (Webb ve ark., 1988).

Aktif D vitamininin (kalsitriol) en önemli biyolojik etkisi, enterosit differansiasyonunu ve intestinal kalsiyum emilimini arttırmasıdır. Ayrıca, intestinal fosfat emilimini arttırmak, paratiroid bezinden PTH salınımını baskılamak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve kemik rezorpsiyonu ve PTH ile uyarılmış osteoklast aktivasyonunu düzenlemek de kalsitriolün diğer işlevleri arasındadır. Bu işlevlerle kalsitriol, normal plazma kalsiyum ve fosfat düzeylerinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

#### 2.5.5. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum, insan vücudunda miktar olarak en çok bulunan elementtir. İskelet sistemi çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri halinde vücut kalsiyumunun % 99'unu içerir. Plazmada 8.6-10.3 mg/dl (2.15-2.57 mmol/L) kalsiyum normal kabul edilir. Plazma kalsiyumunun yaklaşık % 40'ı başlıca albümin olmak üzere proteinlere bağlanır; % 10'u laktat, bikarbonat, fosfat, sülfat veya sitrat gibi iyonlara sıkıca bağlanarak kompleks yapar; kalan % 50'si ise, iyonize kalsiyum olarak bulunur ve bu form, biyolojik olaylarda önemlidir. Protein bağlı kalsiyum, albümin konsantrasyonu ile direkt olarak orantılıdır ve pH bağımlıdır. Çünkü, H<sup>+</sup> iyonları albümine bağlanma yerleri için Ca<sup>+2</sup> ile yarışır. 1 g/dl albumin 0.8 mg/dl kalsiyum bağlar (Burtis ve Ashwood, 1996). İntrasellüler kalsiyum pek çok hücrede endoplazmik retikulum ve mitokondride depolanır. İskelet ve kalp kasında ise majör depo organeli sarkoplazmik retikulumdur. Kalsiyum, ekstrasellüler alandan hücre içine çeşitli tipte kalsiyum kanalları ve Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+2</sup> değiştiricisi aracılığı ile girer ve hücre içinden kalsiyum pompaları ve Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+2</sup> değiştiricisi aracılığı ile aktif olarak dışarı çıkar. Kalsiyum taşıyıcılarındaki mutasyonlar ve fonksiyonel anormallikler çeşitli patolojilere yol açar (Yamakage ve Namiki, 2002).

Kalsiyum nöral transmisyon, enzim aktivitesi, kan koagülasyonu, hormon salınımı, hücre bölünmesi, kas kontraksiyonu, hücre proliferasyonu gibi pek çok hücrel fonksiyonda rol alır (Burtis ve Ashwood, 1996).

#### **2.5.6. Sodyum (Na)**

Ekstrasellüler alanda en fazla bulunan katyondur. Ekstrasellüler osmotik regülasyonun tayininde temel iyon iken, vücut sıvı hacmi tayininde de merkezi rol oynar. Böbrekler Na ve akabinde su hacmini düzenleyen temel organdır. Deride çok az Na kaybı vardır. Aldosteron ve ADH, böbrek fonksiyonunu ve sodyum dengesini ayarlar. Aldosteron böbrekten Na reabsorbsiyonunu düzenler, ADH böbrekten su emilimini uyarır. Na homeostazisini dengeli ve düzenli tutmak vücut sıvılarının ayarlanması için gereklidir. Ayrıca kas hücrelerinin elektrik potansiyeli, hücrel membran permeabilitesinin kontrolünde de Na gereklidir. Klinik olarak plazma Na düzeyi gastroenterit, diyare, Addison hastalığı, akut renal yetmezliğin teşhis ve tedavi şekillerine yön vermede önemlidir (Guyton ve Hall, 2001).

#### **2.5.7. Klorür (Cl)**

Klor vücutta ekstrasellüler sıvıdaki temel anyondur. Elektriksel nötralityi, normal osmolalityi, elde etmede ve asit baz dengesinin ayarlanmasında önemli rol oynar. Vücuttaki Cl'ün temel düzenleyicileri böbreklerdir. Serum Cl dengesi azalmış veya artmış Na düzeyi ile ilişkilidir. Klinik olarak serum Cl düzeyi tek başına bir anlam ifade etmez. Cl miktarındaki değişim birçok hastada önemli açıklama yapmaz. Tüm elektrolit veya sıvı değişimi içinde mütaala edilmelidir (Guyton ve Hall, 2001).

Hipokloremi, hiponatremi durumunda gözlenir. Ancak pilorik stenozda Cl düzeyi Na düzeyinden oransal olarak düşüktür. Hipokloremi fazla Cl verilmesi ve renal yetmezlikte gözlenir. İlave olarak Cl düzeyi oldukça sabit olduğundan “anyon gap” hesaplamada değerlidir (Guyton ve Hall, 2001).

#### **2.5.8. Potasyum (K)**

İntrasellüler sıvının temel katyonudur. Nöyromusküler dokudaki membran potansiyelini ayarlama da önemli rol oynar. Hücre içindeki düzeyi 150 mmol/L iken, ekstrasellüler sıvıda 4 mmol/L değere sahiptir. Ekstrasellüler K yoğunluğu

transmembran elektriksel potansiyel gradientini arttıracğından impuls oluşumunu engeller (Guyton ve Hall, 2001).

K genellikle böbreklerle atılır, böbrekler genel K düzenleyicileridir. Aslında böbrek iyi bir Na tutucusu ve K atıcısıdır. K alımı durunca böbrek K atılımını ayarlar, durdurur. İnsülin ve aldesteron ekstrasellüler K düzeyine etki eder. Her iki hormonda intrasellüler K salınımını etkiler. Aldesteron ise böbrekten K atılımına neden olur (Guyton ve Hall, 2001).

Serum seviyesi çok düşük olduğundan çok küçük değişimler önemlidir. Bu nedenle cerrahi müdahaledeki hastalarda, kardiyak aritmilerde, akut renal yetmezliği olanlarda ve diüretik ile yapılan tedavilerde dikkatle gözlenmesi gerekir. İlave olarak kalp hastalıklarında digitalis alanlarda, hipokalemi digoksine karşı kardiyak duyarlılığı artırdığından serum K regülasyonu önemlidir (Guyton ve Hall, 2001).

#### **2.5.9. Fosfor (P)**

İnsan vücudunda total fosfor miktarı yaklaşık 700 gr'dır, bunun % 85'i hidroksiapatit şeklinde kemik dokusunda bulunmaktadır, geri kalanın % 14' hücre içinde, % 1'i hücre dışındadır (Moe ve Sprague, 2008).

Hücre içindeki fosforun % 90'ı organik formda bulunur. Fosfor içeren organik bileşikler hücre fonksiyonları için yaşamsal öneme sahiptir. Bu bileşiklerin başlıcaları, nükleik asitler, fosfoproteinler, membran fosfolipitleri, ATP gibi yüksek enerjili bileşikler gibi düzenleyici faktörlerdir. Hücre dışındaki fosfor esas olarak fosfat halinde bulunur. Plazmadaki fosfatın % 70'i lipitlere bağlı halde organik formda, % 30'u da inorganik halde bulunur. Rutin çalışmalarda ölçülen sadece inorganik fosfor miktarıdır. Hücre dışındaki fosfor esas olarak fosfat halinde bulunur. Plazmadaki inorganik fosfatın % 85'i serbest durumdadır. Normal plazma inorganik fosfor konsantrasyonu 2.5-4.5 mg/dl arasında, ortalama 3.5 mg/dl'dir (1 meq/L). Çocuklarda normal sınırlar daha yüksek (3.5-6 mg/dl), menapoz sonrası kadınlarda daha yüksek ve yaşlı erkeklerde ise daha düşüktür (Anonim, 2014).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Gereç

##### 3.1.1 Canlı materyal

Araştırmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden sağlanan sağlıklı, 250-300 gr canlı ağırlığında, 32 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Deney öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Araştırma, deneysel uygulamalarda laboratuvar hayvanlarının bakım şartlarına (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık ve 24±3°C) uygun olarak yürütüldü. Deneysel uygulamalar süresince ratlara standart ticari rat yemi (pellet yem) ve içme suyu *ad libitum* verildi.

##### 3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

- Tüp (Eppendorf )
- Cam tüp (Antikoagülansız)
- Spektrofotometre (Boeco S-22 UV/Vis)
- Santrifüj (Heraeus Sepatech Minifuge RF)
- Otomatik pipet (Socorex micropipette )
- Otomatik pipet (Socorex macropipette)
- Derin dondurucu (Uğur)
- Otoanalizör (Roche Modüler P 800)
- Hassas terazi (Bosch S 2000)
- Sıcak su banyosu (BM 101 Nüve)
- Vorteks (MS2 Minishaker)
- Plastik mikroküvet
- Plastik makroküvet

### 3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

-PGE<sub>2</sub> ELISA Kiti (abcam, ab133021)

-RIPA Lysis Buffer

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. Çalışma grupları ve deneyin uygulanması

**Birinci grup (Kontrol) (8 rat):** Fizyolojik tuzlu su 8 gün süreyle (i.p) verildi.

**İkinci grup, (Çuha çiçeği yağı grubu) (8 rat ):** Hayvanlara 0.1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı sonda ile ağızdan 8 gün süreyle verildi (Kaya, 2010).

**Üçüncü grup (Gentamisin grubu= GM) (8 rat) :** Gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p olarak 8 gün verildi.

**Dördüncü grup (Gentamisin+çuha çiçeği yağı grubu) (GM+çuha çiçeği yağı grubu) (8 rat):** Hayvanlara gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p ve ağızdan sonda ile 0.1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 8 gün süreyle birlikte verildi.

#### 3.2.2. Numunelerin alınması

Deneyisel uygulamalardan sonra (9. gün) tüm ratlara 90 mg/kg ketamin i.p olarak verilip, dorso-ventral pozisyonda masa üzerine yatırıldı, sağ el ratın ensesinden kavranıp baş ve işaret parmaklar ile ön bacaklar sıkıca tutulup gerdirildi. Hayvanın toraksı tıraşlanarak, alkol ile temizlenip orta hattan dikey insizyonla açıldıktan sonra kalp doğrudan kanüle edilerek kan örneği alındı. Biyokimyasal parametrelerin çalışılabilmesi için kanlar tüplere alındı, tüplere numara verilerek kanların serumu 2500 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek çıkarıldı ve analizler yapılınca kadar -18 °C' de saklandı. Hayvanlar sakrifiye edilip, PGE<sub>2</sub> analizi ve histopatolojik incelemeler için her iki böbrek hemen uzaklaştırıldı.

### 3.3. Biyokimyasal Analizler

Ratların serum kreatinin, BUN, kalsitriol, Ca, Na, Cl, K ve P analizleri otoanalizörde, böbrek dokusu PGE<sub>2</sub> analizi ise ELISA'da yapıldı.

### 3.3.1. Kreatinin analizi

Kreatinin tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 694563) marka kit kullanılarak tespit edildi.

**Prensip:** Bu kinetik kolorimetrik test Jaffé yöntemine dayanmaktadır. Alkalın solüsyonunda kreatinin pikrat ile sarı-turuncu renkte bir kompleks oluşturur. Boya oluşumunun oranı örnek içindeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Testte, bilirubin interferansının en aza indirgenmesi için "rate-blanking" (hız örtücü) kullanılır. Proteinler ve ketonlar dahil olmak üzere serum/plazma psödo-kreatinin kromojenlerin neden olduğu spesifik olmayan reaksiyonu düzeltmek için, serum veya plazma sonuçları -26 µmol/L (-0.3 mg/dL) ile düzeltilir.



### 3.3.2. BUN analizi

BUN tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 693369) marka kit kullanılarak tespit edildi. Prensip:  $\text{BUN} = \text{Üre} \times 0.467$  formülü ile hesaplanmıştır.

### 3.3.3. PGE<sub>2</sub> analizi

PGE<sub>2</sub> analizi için tüm böbrek dokusu alındı ve tartıldı. %1 PMSF proteaz inhibitörü içeren soğuk RIPA lysis buffer'da homojenize edildi. Lizat 12.000 x g'da 10 dakika 4°C'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ELISA analizinde kullanıldı (Niu ve ark., 2014).

#### Yapılışı:

- 1- 100 µl appropriate sulandırıcısı NSB kuyucuklarına eklendi (standart olarak da assay buffer ve doku kültürü ortam olarak kullanılır).
- 2- 100 µl appropriate sulandırıcının B<sub>0</sub> kuyucuklarına eklendi ( 0 pg/ml standart).
- 3- 100 µl hazırlanmış standart ve 100 µl sulandırılmış numune uygun kuyucuklara konuldu.
- 4- 50 µl assay buffer NSB kuyucuklarına konuldu.

5- 50 µl PGE<sub>2</sub> alkali fosfat konjugatına (mavi) NSB, B<sub>0</sub> standart numune kuyularına konuldu. (Total aktivite-(TA) ve B<sub>s</sub>'e değil).

6- 50 µl PGE<sub>2</sub> antikoru (sarı) B<sub>0</sub> standart numune kuyularına konuldu (B<sub>s</sub>, TA ve NSB kuyularına değil).

Her kuyu NSB hariç yeşil olmalıdır. NSB mavidir. B<sub>s</sub> ve TA boş olduğu için bu sırada renksizdir.

7- Plate oda sıcaklığında bir çalkalayıcı üzerinde 2 saat 500 rpm' de inkübe edildi. Plate sarıcı materyal ile kaplandı.

8- Kuyular boşaltıldı ve 400 µl IX yıkama buffer (wash buffer) her kuyucuğa ilave edilerek yıkandı. Bu işlem 2 defa tekrar edildi, yani toplam 3 yıkama yapıldı.

Son yıkamadan sonra boşaltıldı ve kuyucuklar aspire edildi. Plate tamamen ketensiz kağıt havlu ile temizlendi ve yıkama solüsyonunun kalmamasına dikkat edildi.

9- 5 µl PGE<sub>2</sub> alkali fosfat konjugatı sadece TA kuyucuğuna konuldu.

10- 200 µl pNpp standart solusyonu tüm kuyucuklara konuldu ve oda sıcaklığında 45 dakika sallamadan inkübe edildi.

11- 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara konuldu ve derhal okuma yapıldı.

12- B<sub>s</sub> (blank)'e karşı okuyucuyu sıfırlandı, 405 nm'de optik dansitesi okundu ve sonuçlar PGE<sub>2</sub> standart eğrisine göre hesaplandı.

### **Standart Hazırlama**

1- 50.000 pg/ml PGE<sub>2</sub> stok standardı oda sıcaklığında, kullanılmadığı zaman -20°C de saklanır.

2- 1'den 8'e kadar tüpler işaretlendi.

3- Tüp 2-7 arasına 500 µl assay buffer eklendi, serum assay buffer standart sulamada kullanıldı.

4- 2.500 pg/ml standart 1 için 50 µl, assay buffer 50.000 pg/ml stoktan alındı, üzerine 950 µl tüp1 konuldu ve yavaşça karıştırıldı.

5- 1 numaralı tüpten 500 µl alındı, 2 nolu tüpe konuldu ve iyice karıştırıldı.

6- 2 numaralıdan 500 µl alındı, 3 nolu tüpe konuldu ve iyice karıştırıldı. Bu işlem 4-7 tüplere de yapıldı.

#### 3.3.4. Kalsitriol analizi

**Prensip:** Kalsitriol (1, 25 (OH)<sub>2</sub> D) tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 05894913) marka kit kullanılarak tespit edildi.

##### Yapılışı:

1. inkübasyon: Numune (15 µL) ön işlem reaktifi 1 ve 2 ile enkübe edilerek, bağlı D vitamini (1, 25 (OH)<sub>2</sub> D), D vitamini bağlayıcı proteinden salınır.

2. inkübasyon: Ön işleme tabi tutulmuş numune, rutenyumla işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı protein ile enkübe edilerek, D vitamini (1,25(OH)<sub>2</sub> D) ve rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein arasında bir kompleks oluşturulur.

3.inkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ve biotinle işaretlenmiş D vitamininin (1, 25 (OH)<sub>2</sub> D) eklenmesinden sonra, rutenyumla işaretlenmiş bağlanmamış D vitamini bağlayıcı proteinler dolu hale gelir. Rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein ve biotinlenmiş D vitamininden (1, 25 (OH)<sub>2</sub> D) oluşan bir kompleks şekillenir ve biotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

#### 3.3.5. Ca analizi

**Prensip:** Arsenazo-III renklendiricisi bir mavi-mor bileşeni oluşturmak üzere kalsiyum ile bir asit solüsyonunda reaksiyona girer. Geliştirilen renk 660 nm’de ölçülür ve numunedeki kalsiyum konsantrasyonuna orantılıdır.

### 3.3.6. Na tayini

Na tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 693473) marka ticari kit kullanılarak belirlendi.

**Prensip:** Otomatik olarak seyreltilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi ile Na tayini yapılır.

### 3.3.7. Cl analizi

Cl tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 699020) marka kit kullanılarak belirlendi.

**Prensip:** Otomatik olarak seyreltilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi ile Cl tayini yapılır.

### 3.3.8. K analizi

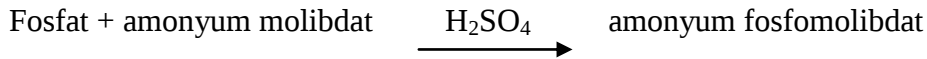
K tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No:696550) marka kit kullanılarak belirlendi.

**Prensip:** Otomatik olarak seyreltilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi ile K tayini yapılır.

### 3.3.9. P analizi

P tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 697630) marka kit kullanılarak belirlendi. P tayini fotometrik yöntemle çalışılmıştır.

**Prensip:** Anorganik fosfat sülfürik asit bulunan ortamda amonyum molibdat ile  $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$  formülüne sahip amonyum fosfomolibdat oluşturur.



Oluşan fosfomolibdatın konsantrasyonu anorganik fosfat konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

### **3.4. Histopatolojik İnceleme**

Histopatolojik incelemeler için % 10'luk formaldehit ile tespit edilerek hazırlanan böbrek dokusu preparatları Van Gieson ve Mallory'nin üçlü boyama teknikleri ile boyanıp mikroskopta incelendi.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama ve Standart Sapma, olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal Wallis analizi yapılmıştır. Farklı grupları belirlemede Dunnett testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

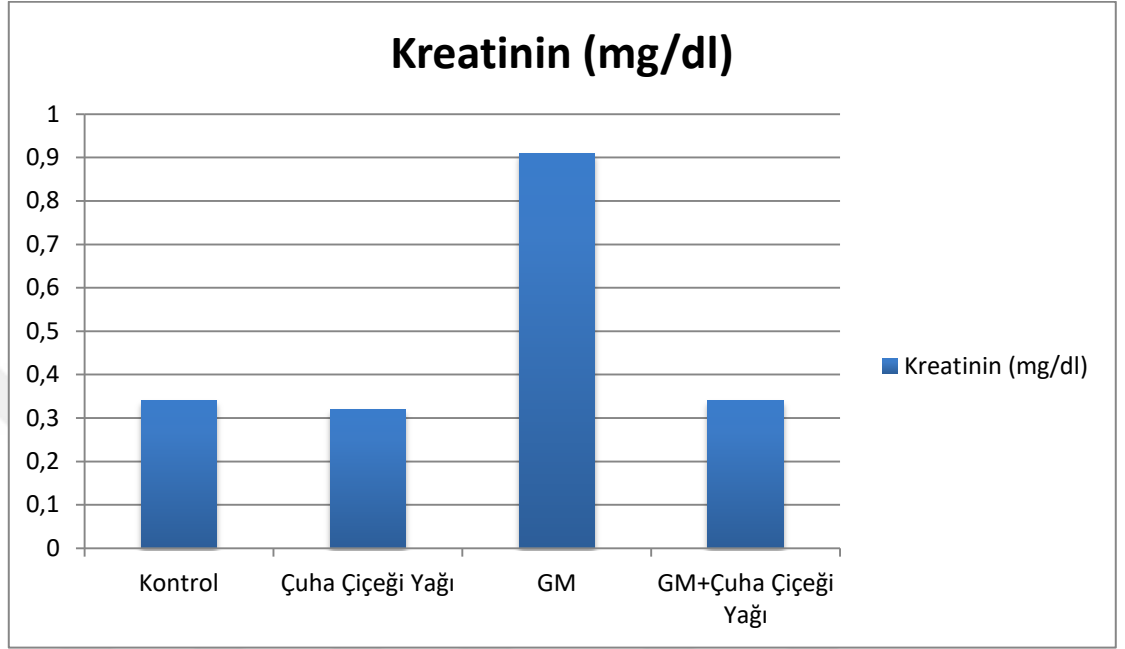
Kontrol, çuha çiçeği yağı, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubu ratlara ait böbrek dokusu PGE<sub>2</sub> düzeyi ile serum kreatinin, BUN, kalsitriol, kalsiyum, sodyum, klorür, potasyum ve fosfor düzeylerinin ortalamaları Tablo 1'de verildi.

**Tablo 1.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri

|                                   | Kontrol |                           | Çuha Çiçeği Yağı |                           | GM |                           | GM+Çuha Çiçeği Yağı |                           |       |
|-----------------------------------|---------|---------------------------|------------------|---------------------------|----|---------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
|                                   | N       | X ± Sx                    | n                | X ± Sx                    | n  | X ± Sx                    | n                   | X ± Sx                    | p     |
| Kreatinin (mg/dl)                 | 8       | 0.34±0.05 <sup>b</sup>    | 8                | 0.32±0.03 <sup>b</sup>    | 8  | 0.91±0.07 <sup>a</sup>    | 8                   | 0.34±0.03 <sup>b</sup>    | 0.001 |
| BUN (mg/dl)                       | 8       | 18.38±1.06 <sup>b</sup>   | 8                | 17.88±1.73 <sup>bc</sup>  | 8  | 27.63±1.06 <sup>a</sup>   | 8                   | 16.50±2.00 <sup>c</sup>   | 0.001 |
| PGE <sub>2</sub> (pg/gr yaş doku) | 8       | 264.40±24.99 <sup>a</sup> | 8                | 282.10±33.45 <sup>a</sup> | 8  | 159.30±35.40 <sup>c</sup> | 8                   | 215.40±28.70 <sup>b</sup> | 0.01  |
| Kalsitriol (ng/ml)                | 8       | 33.10±9.89 <sup>a</sup>   | 8                | 30.66±5.00 <sup>a</sup>   | 8  | 26.33±3.37 <sup>a</sup>   | 8                   | 28.63±10.17 <sup>a</sup>  | 0.295 |
| Kalsiyum (mg/dl)                  | 8       | 9.30±0.41 <sup>ab</sup>   | 8                | 9.24±0.23 <sup>ab</sup>   | 8  | 9.03±0.12 <sup>b</sup>    | 8                   | 9.54±0.37 <sup>a</sup>    | 0.008 |
| Sodyum (nmol/L)                   | 8       | 135.75±1.98 <sup>a</sup>  | 8                | 136.00±1.07 <sup>a</sup>  | 8  | 135.88±0.83 <sup>a</sup>  | 8                   | 134.75±1.28 <sup>a</sup>  | 0.256 |
| Klorür (nmol/L)                   | 8       | 96.09±3.18 <sup>b</sup>   | 8                | 98.91±1.34 <sup>a</sup>   | 8  | 100.40±1.33 <sup>a</sup>  | 8                   | 96.23±2.04 <sup>b</sup>   | 0.02  |
| Potasyum (nmol/L)                 | 8       | 4.91±0.36 <sup>a</sup>    | 8                | 4.57±0.25 <sup>b</sup>    | 8  | 4.99±0.32 <sup>a</sup>    | 8                   | 4.88±0.22 <sup>a</sup>    | 0.039 |
| Fosfor (mg/dl)                    | 8       | 7.23±0.87 <sup>a</sup>    | 8                | 7.07±0.52 <sup>a</sup>    | 8  | 7.15±0.76 <sup>a</sup>    | 8                   | 7.39±0.99 <sup>a</sup>    | 0.850 |

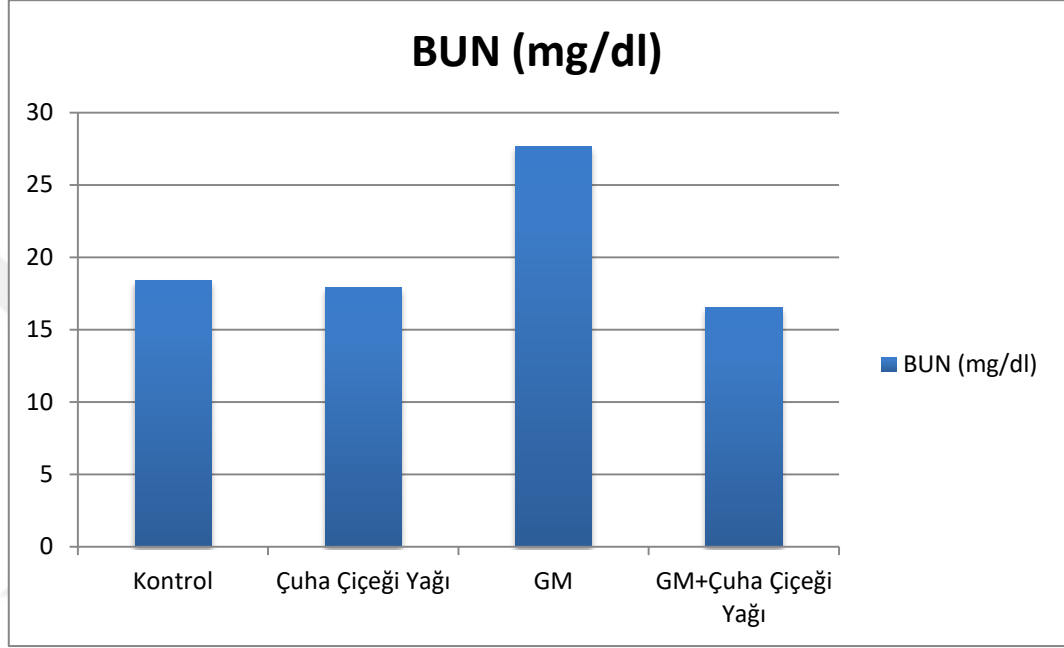
a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Serum kreatinin düzeyi en yüksek olarak GM grubunda (0.91 mg/dl) tespit edildi. Kontrol, çuha çiçeği yağı ve GM+çuha çiçeği yağı grubunun kreatinin düzeyi sırasıyla 0.34 mg/dl, 0.32 mg/dl, 0.34 mg/dl olarak bulundu. GM grubu ile bu üç grup arasında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde önem saptandı (Şekil 5).



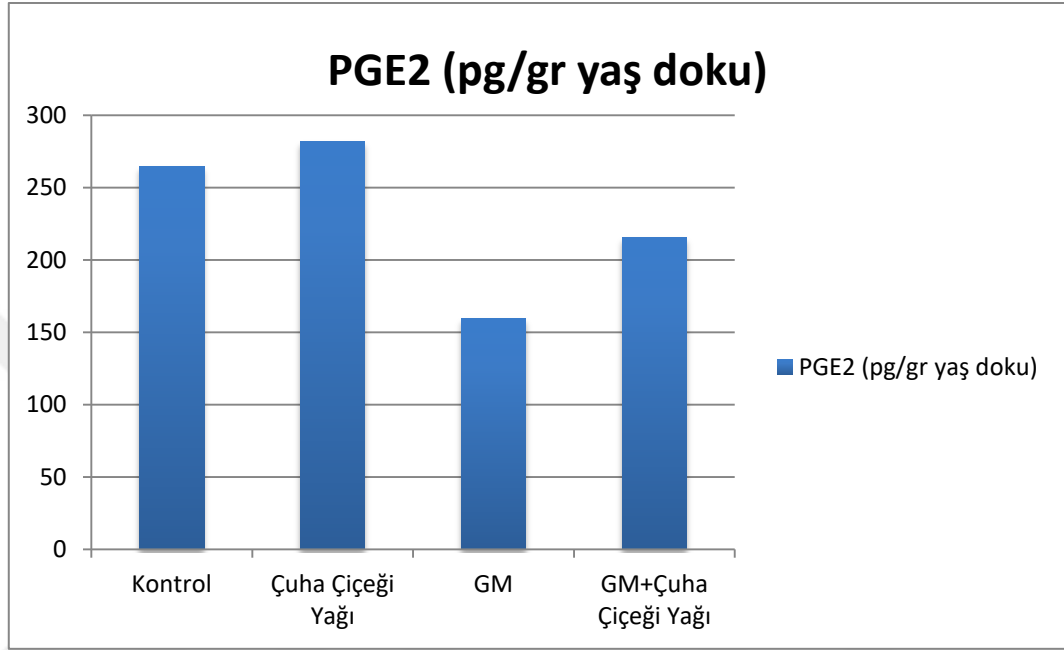
**Şekil 5.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kreatinin düzeyleri

BUN düzeyi kontrol, çuha çiçeği yağı, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubunda sırasıyla 18.38 mg/dl, 17.88 mg/dl, 27.63 mg/dl, 16.50 mg/dl olarak tespit edildi ve en yüksek BUN seviyesine sahip GM grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde önem saptandı (Şekil 6). En düşük BUN değerine sahip olan GM+çuha çiçeği yağı grubu ile kontrol grubu arasında da  $p<0.001$  düzeyinde önem tespit edildi.



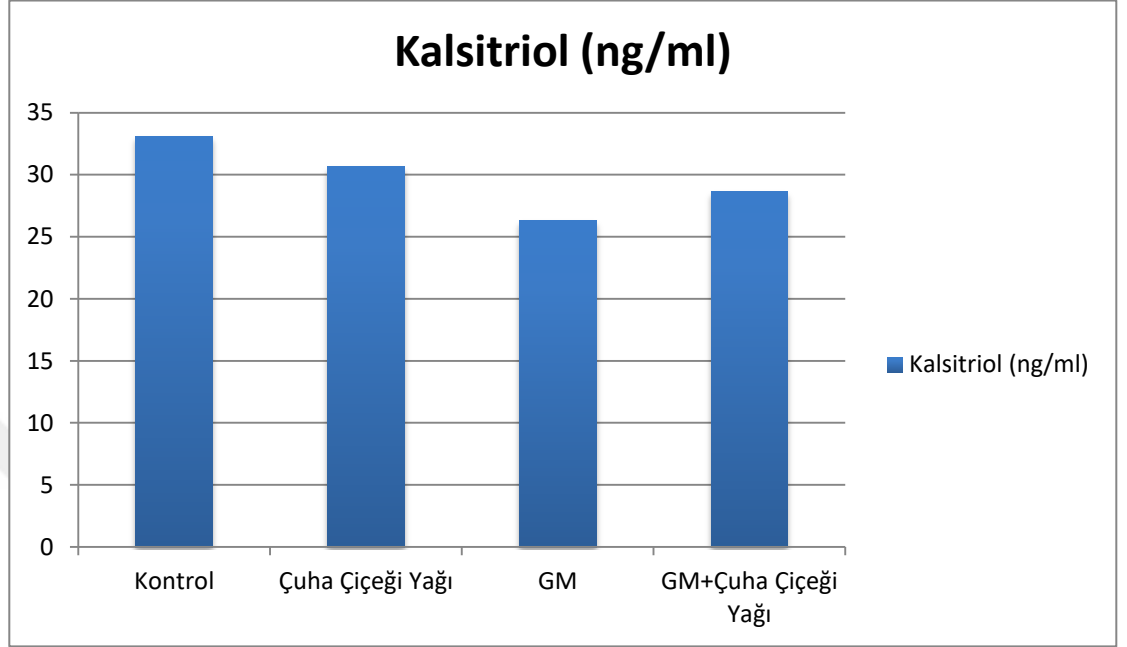
**Şekil 6.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait BUN düzeyleri

GM grubunda böbrek dokusu PGE<sub>2</sub> düzeyi diğer üç gruba göre istatistiksel olarak düşük saptandı (159.30 pg/gr yaş doku) ( $p<0.01$ ). GM grubuna çuha çiçeği yağı verilmesiyle PGE<sub>2</sub> düzeyinin yükseldiği görüldü (215.40 pg/gr yaş doku), GM grubu ile GM+ çuha çiçeği yağı grubu arasında istatistiksel olarak  $p<0.01$  düzeyinde önem bulundu (Şekil 7).



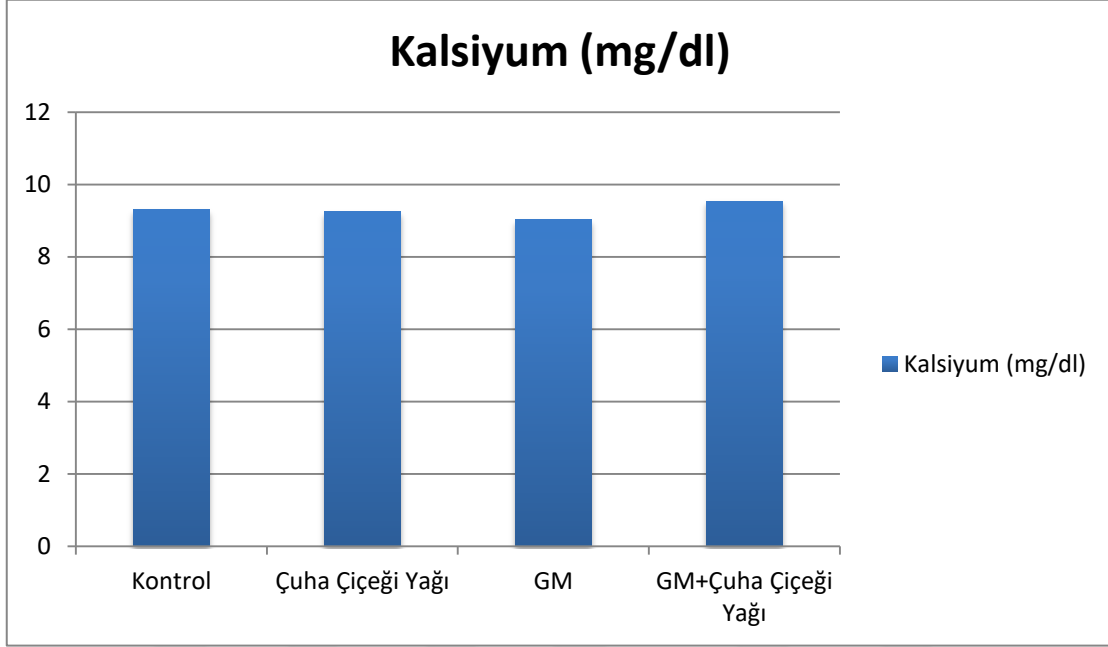
**Şekil 7.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait böbrek dokusu PGE<sub>2</sub> düzeyi

Serum kalsitriol düzeyi kontrol, çuha çiçeği yağı, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubunda sırasıyla 33.10 ng/ml, 30.66 ng/ml, 26.33 ng/ml, 28.63 ng/ml olarak gruplar arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmedi (Şekil 8).



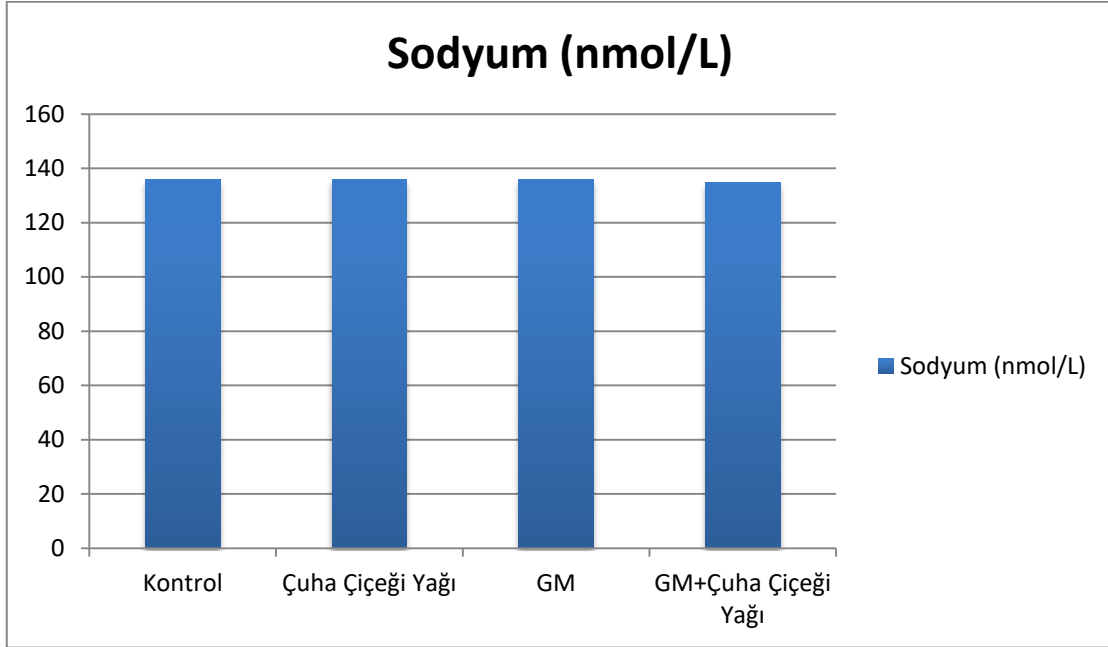
**Şekil 8.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kalsitriol düzeyleri

En düşük kalsiyum düzeyine sahip olan GM grubu ile (9.03 mg/dl) ile en yüksek kalsiyum düzeyine sahip GM+çuha çiçeği yağı grubu (9.54 mg/dl) arasında  $p<0.01$  düzeyinde önem saptandı. GM grubu ile kontrol ve çuha çiçeği yağı grubu arasında önem tespit edilmedi (Şekil 9).



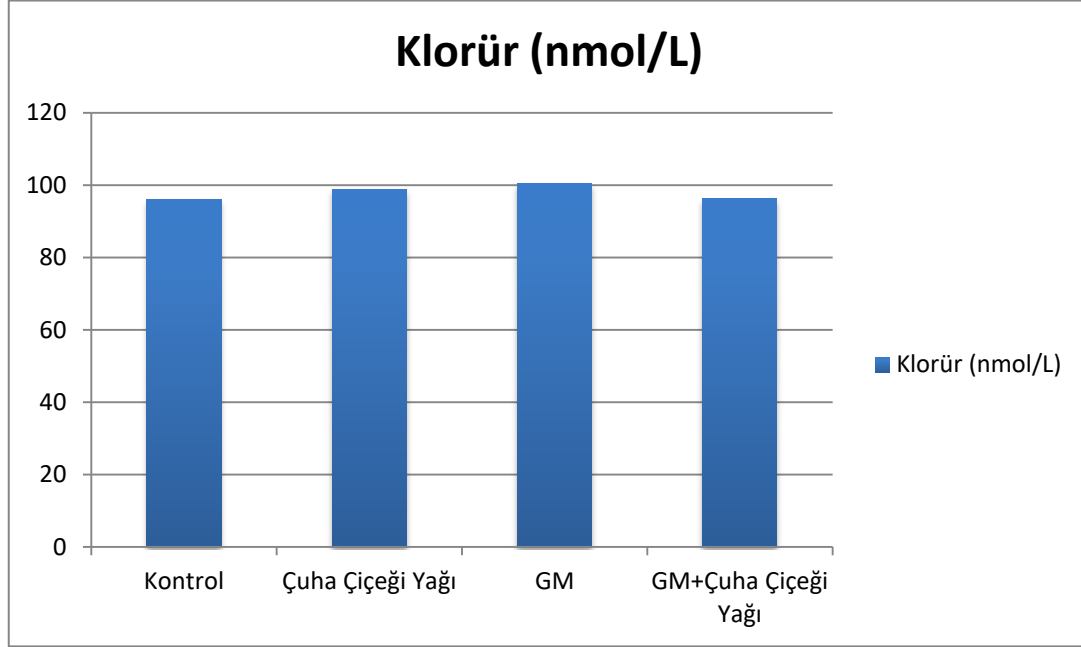
**Şekil 9.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait kalsiyum düzeyleri

Serum sodyum düzeyi kontrol, çuha çiçeği yağı, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubunda sırasıyla 135.75 nmol/L, 136.00 nmol/L, 135.88 nmol/L, 134.75 nmol/L olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmedi (Şekil 10).



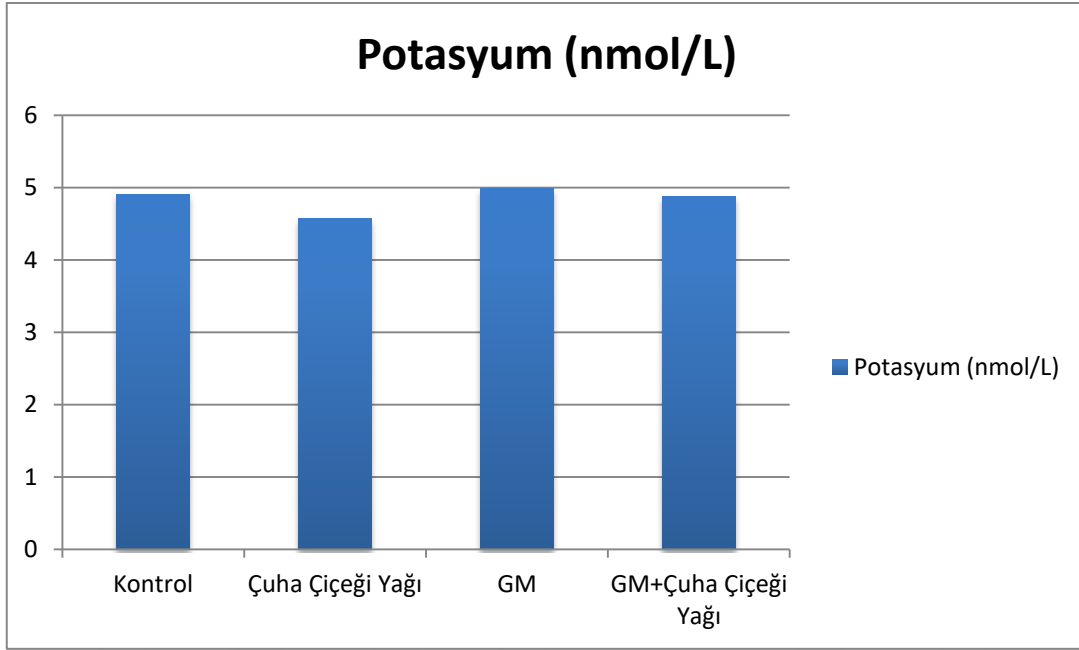
**Şekil 10.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait sodyum düzeyleri

Serum klorür düzeyi 100.40 nmol/L olarak GM grubunda en yüksek düzeyde bulundu. GM grubu ile kontrol ve GM+çuha çiçeği yağı arasında  $p<0.05$  düzeyinde önem saptanırken, GM grubu ile çuha çiçeği yağı grubunda önem saptanmadı (Şekil 11).



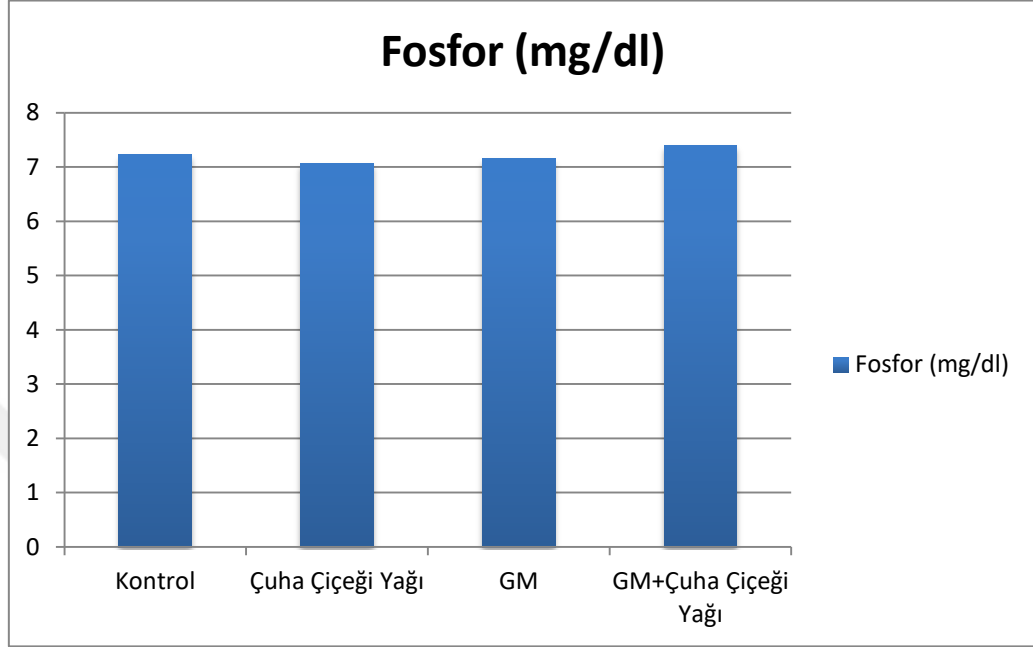
**Şekil 11.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait klorür düzeyleri

En düşük serum potasyum seviyesi çuha çiçeği yağı grubunda tespit edildi (4.57 nmol/L). Serum potasyum seviyesi kontrol, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubunda sırasıyla 4.91 nmol/L, 4.99 nmol/L, 4.88 nmol/L olarak bulundu. Çuha çiçeği yağı grubu ile bu üç grup arasında istatistiksel olarak  $p < 0.05$  düzeyinde önem saptandı (Şekil 12).



**Şekil 12.** Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait potasyum düzeyleri

Serum fosfor düzeyi kontrol, çuha çiçeği yağı, GM, GM+çuha çiçeği yağı grubunda sırasıyla 7.23 mg/dl, 7.07 mg/dl, 7.15 mg/dl, 7.39 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önem tespit edilmedi (Şekil 13).



Şekil 13. Kontrol, çuha çiçeği, GM, GM+çuha çiçeği grubu ratlara ait fosfor düzeyleri

#### 4.2. Histopatolojik Bulgular

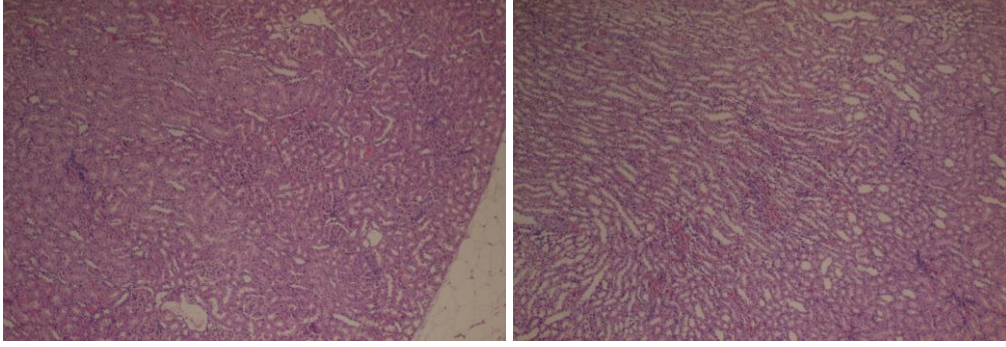
Histopatolojik incelemeler için % 10'luk formaldehit ile tespit edilerek hazırlanan böbrek dokusu preparatları Van Gieson ve Mallory'nin üçlü boyama teknikleri ile boyanıp mikroskopta incelendi.

Böbreklerin histopatolojik incelemelerinde; kontrol grubundaki ratlarda interstisyel hafif konjesyon dışında böbrekler olağan durumda görüldü (Şekil 14).

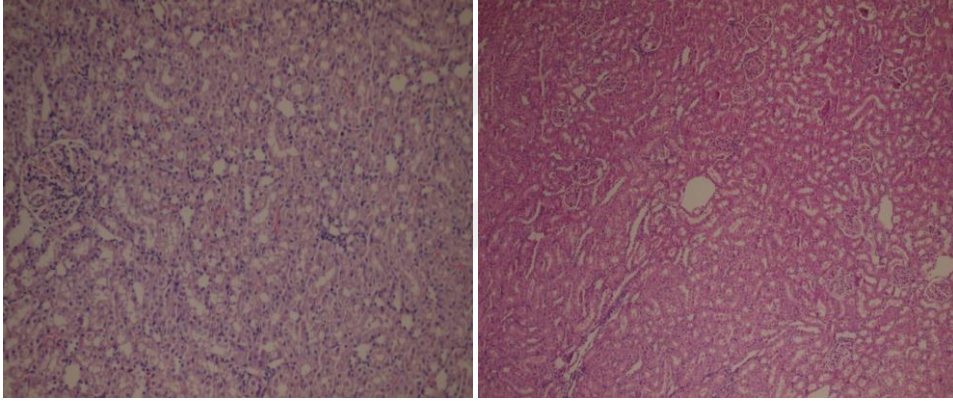
Çuha çiçeği yağı grubundaki ratların böbrekleri kontrol grubunda olduğu gibi interstisyel hafif konjesyon dışında böbrekler olağan durumda gözlemlendi (Şekil 15).

Gentamisin grubundaki ratların böbreklerinde ise interstisyel alanda mononükleer hücre artışı ve ağır tübüler hasar mevcuttu. Glomerüller korunamamış ve toksisitesinde büyük oranda artış meydana gelmişti (Şekil 16).

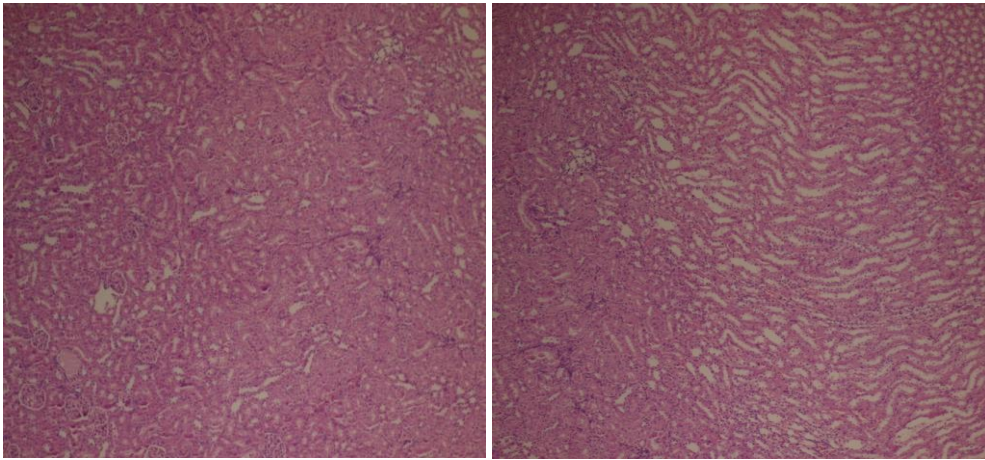
GM+çuha çiçeği yağı grubundaki ratların böbreklerinde ise interstisyel alanda mononükleer hücre artışı orta derecedeydi. Tübüler hasar mevcut fakat orta derecede azalma gözlemlendi. Böbrek toksisitesinde azalma izlendi (Şekil 17).



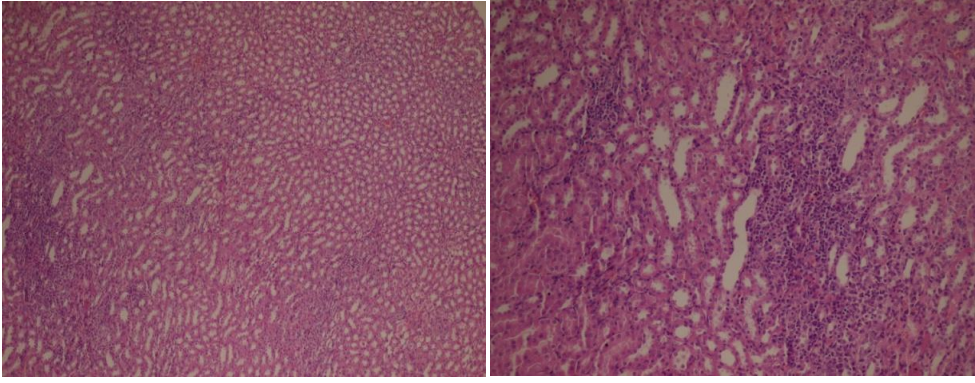
**Şekil 14.** Kontrol grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü



**Şekil 15.** Çuha çiçeği yağı grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü



**Şekil 16.** GM grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü



**Şekil 17.** GM+ çuha çiçeği yağı grubundaki ratlara ait böbreklerin histopatolojik görünümü

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bir aminoglikozid olan gentamisin gram (-) bakteri enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olmasına rağmen nefrotoksik yan etkisi ve akut renal yetmezliğe yol açan oksidatif hasar nedeniyle uygulaması sınırlıdır. Gentamisin kullanan bütün hastaların yaklaşık % 10-25'inde nefrotoksisite gözlenir (Lopez-Novoa ve ark., 2011).

Aminoglikozidler renal tübüler hasar, glomerular filtrasyonun azalması ve renal kan akışının düşmesi gibi 3 genel mekanizma aracılığıyla nefrotoksik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Birinci mekanizma renal tübüler hasardır. Nefronların proksimal tübülünde bu ajanlar endositozise uğrar, golgi cisimciği, lizozom ve endoplazmik retikulumda yoğunlaşırlar. Bir kez eşik değere ulaşıldığında aminoglikozidler sitozole boşalır, apoptozis ve nekrozisi uyarmak için mitokondriyaya etki eder. Ayrıca tübüler reabsorpsiyona etki eden ve hücre canlılığı için gerekli olan proksimal tübüldeki bir takım taşıyıcıları da inhibe eder (Lopez-Novoa ve ark., 2011; Wargo ve Edwards, 2014).

İkinci mekanizma azalan glomerular filtrasyondur. Glomerülüslerde aminoglikozidler glomerüler filtrasyon oranının (GFR) azalmasına yol açan mezengial kontraksiyonu uyarır. Birkaç mekanizma yoluyla aminoglikozidler, bu mezengial kontraksiyona yol açan intrasellüler kalsiyum seviyesini artırır. Bunlar trombosit aktive edici faktör salınımını, renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonunu, endotelin-1, tromboksan A2 gibi vazokonsriktörlerin üretimini ve reaktif oksijen türleri ile oksidatif stresin artışı içerir. Bu mekanizmalarla hücre içi kalsiyum seviyelerini yükselterek GFR'nın azalmasına neden olan mezengial hücre kontraksiyonu uyarılır (Lopez-Novoa ve ark., 2011; Wargo ve Edwards, 2014).

Üçüncü mekanizma renal kan akışında azalmadır. Renal vasküler yatakta sekonder olarak vasküler direnç artar. Bu proksimal tübüldeki hasardan sonra sıvı ve elektrolit kaybını önlemek için bir araç olarak başlangıçtaki yerde oluşur. Sonra endotelin-1 ve tromboksan A2 salınır, renal kan akışında azalma oluşur, sonuç olarak GFR düşer (Lopez-Novoa ve ark., 2011; Wargo ve Edwards, 2014).

Gentamisin sitotoksitesisi ilacın depolandığı hücrede meydana gelir. Böbreklerde bu hücreler kortekste ve hatta distal ve toplayıcı tüplerdeki epitel hücrelerde oluşur. Bu hücrelerde gentamisinin aşırı depolanması, taşıyıcı proteinlerin ve katyonların ekspresyonu ile tutarlıdır, yani devasa endositik kompleks megalin ve kübülinden oluşur ve bu proksimal tüp ile sınırlıdır. Bu kompleks gentamisinin ve genelde aminoglikozidlerin endositozla taşınması olarak bilinir. Bu ilaçlar sonra endosomal kompartmandan geçer ve çoğunlukla lizozom, golgi ve endoplazmik retikulumda birikir. Gentamisin membran fosfolipitlerine bağlanır ve fosfolipitlerin dönüşümünü ve metabolizmasını değiştirir. Sonuç olarak insanlar ve deneysel hayvanlarda görülen, ilaçla tedavi edilen fosfolipidozis olarak bilinen bir duruma yol açar. Lizozomal fosfolipidozis fosfolipazların doğru çalışması için gerekli olan mevcut negatif yükün azaltılması ve A1, A2 ve C1 fosfolipazların inhibisyonu ile sonuçlanır. Fosfolipidozis aminoglikozidin toksisitesinin seviyesi ile ilişkilidir. Ayrıca poliaspartik asit gibi bazı ajanlar fosfolipidozisten korur, aminoglikozit nefrotoksitesini engeller. Poliaspartik asidin bu etkisi, gentamisine bağlanma kapasitesine ve dolayısıyla gentamisinin fosfolipitlerle olan birleşmesini engellemesine bağlıdır. Fosfolipite bağlanma gentamisin endositozu için gereklidir. Tübüler hücre ölümünde fosfolipidozisin tam rolünü ortaya çıkarmak büyük önem taşımaktadır (Lopez-Novoa ve ark., 2011).

Çeşitli şifalı bitkilerden elde edilen ekstraktlar dahil olmak üzere birçok antioksidan özelliğe sahip ajanlar, gentamisin nefrotoksitesini iyileştirmek için kullanılmıştır (Yılmaz, 2014; Adil ve ark., 2016; Aldahmash ve ark., 2016; Yarijani ve ark., 2016).

Onagraceae ailesine bağlı bir bitki olan Çuha çiçeği (*Oenothera biennis*) Kuzey Amerika, Kanada ve Çin başta olmak üzere 30'dan fazla ülkede ticari olarak yetiştirilmektedir (Kaya, 2010). Tohumlarından elde edilen yağ, alternatif tedavide kullanıldığı gibi gıda takviyesi olarak da kullanılmaktadır (Bayles and Usatine, 2009; Anon, 2009; Kaya, 2010). Çuha çiçeği yağı, linoleik (% 73.5) ve gamma linolenik asit (% 9) gibi omega 6 esansiyel yağ asitleri bakımından oldukça zengindir (Gao ve ark., 1995; Bayles and Usatine, 2009). Çuha çiçeği yağının trigliserit olmayan içeriği de mevcuttur. Sabunlaşmayan bu kısım yağın yaklaşık % 1.5-2'sini oluşturmaktadır ve yüksek miktarda steroller, tokoferoller ve uzun zincirli yağ alkolleri içermektedir

(Hudson, 1984; Montserrat-de la Paz ve ark., 2012). Çuha çiçeği yağının terapötik etkileri immun hücreleri üzerine (Vassilopoulos ve ark., 1997) esansiyel yağ asitlerinin bir bileşeni olarak direkt, eikozanoidlerin (ör. prostaglandinler, sitokinler, sitokin mediatörleri) sentezi üzerine de indirekt etkisi vardır (Fan ve Chapkin, 1998). Diyetteki omega 3 ve omega-6 yağ asitleri, dokulardaki çok yüksek doymamış yağ asitlerini ve çeşitli yangısal ve immünolojik patogeneizde rol oynayan eikozanoidlerin etkilerini azaltabilir (Fan ve Chapkin, 1998). Oral olarak alınan çuha çiçeği yağı atopik dermatit, ekzema ve romatoid artrit gibi kronik inflamasyonlarla karakterize sistemik hastalıklarda sıklıkla kullanıldığı gibi diabetes mellitus, kanser, astım, preeklampsi, şizofreni ve dikkat eksikliği/hiperaktivite gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Bayles ve Usatine, 2009).

Yaşlılara üç ay süreyle dışarıdan gamma linolenik asit verilmesiyle kardiovasküler risk faktörlerinin azaldığı (arteriyel hipertansiyon, total kolesterol, apolipoprotein B, HDL-kolesterol, apolipoprotein A-I) ve renal fonksiyonların stabil hale ulaştığı bildirilmiştir (Hornych ve ark., 2002). Epogam tedavisinin, renal prostaglandinlerden damar duvarları üzerine vazodilatör etkisi olan ve yükselmiş kan basıncını azaltan PGE<sub>2</sub>'nin biyosentezini arttırdığını ifade etmişlerdir. Gamma linolenik asit gibi esansiyel yağ asitlerinin diyetle dışarıdan verilmesinin yaşlıların sağlık durumları üzerine yararlı etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Kreatinin ve BUN seviyeleri böbrek fonksiyonlarının bir markeri olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Renal disfonksiyon olduğunda böbreklerin kreatinini filtre etme yeteneği azalır ve serumda kreatinin seviyesi artar (He ve ark., 2009). Serum kreatinin konsantrasyonu böbrek hastalıklarının erken fazında BUN seviyesinden çok daha önemli bir indikatördür (Hozayen ve ark., 2011). Diğer yandan, belirgin renal parankimal yaralanma meydana geldikten sonra BUN yükselmeye başlar (Erdem ve ark., 2000).

Siman ve ark. (2000) ratlara STZ ile aynı zamanda gamma linolenik asitten zengin çuha çiçeği yağını vermişler, diyabette artan üriner kalsiyum kaybına etkisini incelemişlerdir. Diyabetik grupta kontrol grubuna göre üriner Ca, Mg, Zn, Na, K kaybı ve kreatinin artışı gözlemişlerdir. GLA tedavisinin bu değişkenler üzerine herhangi bir etkisi olmadığını ifade etmişlerdir. Diyabet-kaynaklı hiperkalsiüriyi azaltmak için tedavi

amacıyla verilen GLA'nın STZ enjeksiyonundan önce başlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Morphake ve ark. (1994) yedi gün süreyle 37.4 µM (45 mg)/kg dozda verdikleri siklosporin ile oluşturdukları nefrotoksisitede kreatinin klirensinin azaldığını ve canlı ağırlık kaybının şekillendiğini ancak proteinürinin gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin artan üriner tromboksan B2, azalan 6-keto-PGF1 alpha (6kPGF1 alpha) ve PGE<sub>2</sub> salınımı ile ilgili olduğunu ifade etmişlerdir. Tromboksan B2'deki artışın ve prostaglandinlerdeki azalışın 6kPGF1 alpha/TXB2 ve PGE2/TXB2 oranlarını da oldukça azalttığını saptamışlardır. Deneyden 70 gün önce % 9 gamma linolenik asit içeren çuha çiçeği yağı veya % 5.6 eikosapentaenoik asit içeren balık yağı ilave edilmiş yemle beslenen hayvanlara siklosporin verildiği zaman, siklosporinin nefrotoksik etkisinin kısmen önlendiğini ifade etmişlerdir. Bu değişikliklerin üriner 6kPGF1 alpha/TXB2 ve PGE2/TXB2 atılımının yükselmesiyle ilişkili olduğunu ve ışık mikroskopi çalışmalarında çuha çiçeği yağı veya balık yağı içeren yemle beslenenlerde çok fazla etkilenme görülmediğini, lezyonların minor derecede önem gösterdiğini de belirtmişlerdir. Çuha çiçeği yağı veya balık yağının siklosporin tarafından oluşturulan böbrek sendromlarının oluşması ve modülasyonu üzerine faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kakaliş ve ark. (2014) gentamisin nefrotoksisitesine karşı *Elaeocarpus ganitrus*'un iyileştirici etkisini araştırmışlar ve sadece gentamisin verilen grubun serum kreatinin, BUN, ürik asit düzeylerini kontrollere göre yüksek bulmuşlardır. *Elaeocarpus ganitrus* çekirdeğinin immunomodülatör ve nefroprotektif aktiviteye sahip olduğu bildirmişlerdir.

Adil ve ark. (2016) ratlarda gentamisin nefrotoksisitesine karşı berberinin etkisini incelenişler, gentamisin grubunun serum kreatinin ( $p < 0.01$ ) ve BUN düzeylerinin ( $p < 0.001$ ) kontrol grubuna göre önemle yükseldiğini, kreatinin klirensinin ise önemle düştüğünü saptamışlardır ( $p < 0.001$ ). Gentamisine ilave olarak berberin verilmesiyle kreatinin ve BUN değerlerinin düştüğünü ve kreatinin klirensinin yükseldiğini bulmuşlar, berberinin renoprotektif etkisinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliğinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada GM grubunun serum kreatinin ve BUN seviyeleri kontrol grubuna göre önemle yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). GM'e ilaveten çuha çiçeği yağı verilen grubun kreatinin ve BUN seviyelerinin ise GM grubuna göre önemle düştüğü ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) ve kontrol grubunun değerlerine yaklaştığı tespit edildi. Böbrek fonksiyonları hakkında bilgi veren bu parametrelerdeki düşüşe göre, çuha çiçeği yağının gentaminin oluşturduğu nefrotoksisteyi engellediği ve renoprotektif etkiye sahip olduğu söylenebilir. Gao ve ark. (1995) da kronik renal yetmezliği olan hastalara çuha çiçeği yağı verilmesiyle serum ve idrar kreatinin düzeylerinin tedavi öncesi döneme göre  $p<0.05$  düzeyinde azaldığını bildirmişlerdir.

Aminoglikozidler, tromboksan B2 ile böbrekte damar daraltıcı etkiye neden olur. Özellikle ilaçları emip lizozomda depolayan proksimal tübülde direkt sellüler toksisite yaparlar. Sonucunda tübüler nekroz, tübüler atrofi, tübül arası myoloid cisimler ve interstisyel nefritis şekillenir (Dobrowolski ve ark., 1991; Sudina ve ark., 1993; Cuzzocrea ve ark., 2002; Maldonado ve ark., 2003).

Veljković ve ark. (2016) gentamisin renel morfolojiyi bozduğunu, takiben böbrek tübüllerinde nekroz, sitoplazmada vakuol dejenerasyon şekillendirdiğini, hiyalin kastlar ve masif interstitial inflamasyona neden olduğunu bildirmişlerdir.

Yılmaz (2014) gentamisin uygulanan ratların böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde atrofi ve akut tübüler nekroz bulguları gözlemiştir. Tübül epitelinin döşeyen hücrelerin sitoplazmasının belirli alanlarda asidofilinin arttığı ve dejeneratif değişiklikler gösterdiğini belirlemiştir. Tübülleri döşeyen epitelyum hücrelerinin döküldüğü, renel cisimciklerde kapsüler boşluğun düzensizleştiği ve yer yer genişlediği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada gentamisin grubundaki ratların böbreklerinde interstisyel alanda mononükleer hücre artışı ve ağır tübüler hasar gözlemlendi. Glomerüllerin korunamamış olduğu ve toksisitesinde büyük oranda artış meydana geldiği saptandı. GM ilave çuha çiçeği yağı verilmesiyle (GM+çuha çiçeği yağı grubu) ratların böbreklerinde interstisyel alanda mononükleer hücre artışı orta derecedeydi. Tübüler hasar mevcuttu fakat orta derecede azalma gözlemlendi. Böbrek toksisitesinde azalma izlendi.

Prostaglandinler ve tromboksanlar siklik eikozanoidlerdir ve prostanooidler olarak tanımlanırlar. Omega 6 olan linoleik asit ve omega 3 olan alfa linolenik asit

olmak üzere iki tip esansiyel yağ asidinden türerler. Özellikle linoleik asit gamma linolenik asite desatüre olur. Gama linolenik asitte hızla elangasyon sonucu dihomogamma linolenik asite dönüşür. Dihomogamma linolenik asitte yavaş olarak desaturasyon sonucu arahidonik asite dönüşürken alfa linolenik asit ise desaturasyon ve elangasyon basamaklarıyla eikozapentaenoik asite dönüşür. Dihomogamma linolenik asit ve arahidonik asit başlıca omega 6 esansiyel yağ asit eikozanoid prokürsörleri iken eikozapentaenoik asit omega 3 esansiyel yağ asiti eikozanoid prokürsörleridir. Memeli hücrelerinde esansiyel yağ asitleri hücre membranı fosfolipitlerinde esterleştirilerek fosfolipaz C ve A2 aktivitesiyle salıncaya kadar depo edilir. Membran fosfolipitlerinden gelen esansiyel yağ asitleri prostaglandin sentezini kontrol edebilir. Arahidonik asit siklooksijenaz geçidi vasıtasıyla 2. seri prostaglandinleri veren ( $PGE_2$ ,  $PGF_{2a}$ ,  $PGD_2$ ,  $PGI_2$  ve  $TXB_2$ ) prostaglandin  $G_2$  ve prostaglandin  $H_2$ 'ye dönüştürken, lipoksijenazlar vasıtasıyla lökotrienler ve hidroksi-veya hidroperoksi-eikozatetraenoik asitler oluşur. Dihomogamma linolenik asit veya eikozapentaenoik asit substrat ise siklooksijenaz geçidi ile sırasıyla prostaglandinlerin 1 ( $PGE_1$ ,  $TXA_1$  vs) veya 3 ( $PGE_3$ ,  $TXA_3$  vb.) serileri sentezlenir (Darlametsos ve Varonos, 2001).

Prostaglandinler insan fizyolojisi ve hastalıklarının önemli mediatörleridirler. Prostaglandinler siklooksijenaz tarafından arahidonik asitin metabolizmasından türetilirler (Vane ve ark., 1998; Chang ve ark., 2005). Renal prostaglandinler önemli lokal fonksiyonlara sahip olduğu gibi renal sirkülasyonda hızla metabolize olarak çok az sistemik aktiviteye de sahiptir (Vane ve ark., 1998; Chang ve ark., 2005). Renal prostaglandinler renal fonksiyonun üç genel alanına karışırlar. Renin sekresyonunun kontrolünde, vasküler tonusun düzenlenmesinde ve tübüler transport fonksiyonlarının kontrolünde rol oynarlar (Lopez ve ark., 2003). Renal durumun kötüleşmesi sonucu prostaglandinler renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon oranını korumak için bu fonksiyonları yerine getirirler (Yared ve ark., 1985).

Nefron boyunca farklı hücreler  $PGE_2$  sentezleyebilir (Farman ve ark., 1987). Epitelial, endotelial veya mesengiyal hücrelerde dahil olmak üzere glomerular hücreler hem  $PGF_2$  ve  $PGI_2$  hem de  $PGE_2$  üretme yeteneğine sahiptir (Dunn, 1989). Renal tübül hücreler özellikle renal medulla renal prostaglandinlerin sentez yeridir ve  $PGE_2$  sentezlenen başlıca prostanoidtir (Farman ve ark., 1987).

Renal vazodilatör prostaglandin sentezi normal fizyolojik koşullarda çok fazla değildir. Ancak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, siroz, glomerüler hastalıklar, böbrek yetmezliği gibi durumlarda renal vazodilatör prostaglandin sentezi önem kazanmaktadır (Canayakın, 2014). Prostaglandinlerin özellikle patolojik durumlarda renal perfüzyonu düzenlediği bilinmektedir ve prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar ve siklosporine bağlı nefrotoksisitede olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Nesher ve ark., 1995; John ve ark., 1993). Yine prostaglandinlerin iskemik ve toksik hasara karşı böbrekleri direkt etki ile koruduğu ortaya konmuştur (Paller ve ark., 1992).

Prostaglandinler bazal övolemik koşullar altında normal kan akışını korumaz fakat tehlikeye girmiş böbreklerde (ör. hacim azalması) prostaglandin üretimi kan akışının korunmasına yardım eder. Böyle bir ortamda, sodyum reabsorbe edilirken böbrek kan akışı azalır, renin salınımı ve idrar konsantrasyon yeteneği artar. Bu fonksiyonlar renal prostaglandinlerin sentezini stümile eden artmış anjiotensin II seviyesiyle düzenlenir. Bu da sırasıyla böbrek damar sistemini genişletir, tuz ve su reabsorpsiyonunu inhibe eder (Palmer, 1995). Renal iskemi riski, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar tarafından prostaglandin sentezinin azaltıldığı bazı hastalık durumlarında ortaya çıkar. Böyle böbrek hücreleri çoğunlukla COX-1, fakat düşük seviyede COX-2 mRNA içeren prostaglandin üretir (Harris ve ark., 1994).

McNeil ve ark. (1983) renal fonksiyonlar üzerine kronik gentamisin uygulanmasının etkilerini köpeklerde incelemişler ve köpeklere 28 gün süreyle 4 mg/kg dozda gentamisin vermişlerdir. Gentamisin uygulanması renal fonksiyonda bimodal değişiklikler oluşturmuş, idrar ozmolaritesinde azalma 6.günde kaydedilmiş ve çalışma boyunca ilerleyerek azalmıştır. İdrarın konsantre edilme yeteneğindeki bu azalma idrar PGE<sub>2</sub> atılımında sürekli artış ile başlamış ve plazma renin aktivitesindeki yükselmeye devam etmiştir. Azotemi oluşmadan önce üriner PGE<sub>2</sub> düşerken, renin aktivitesi 28 gün süreyle artmıştır. Kronik gentamisin uygulamasının renal fonksiyonlar üzerine iki etkisi olduğu kaydedilmiştir: 1-idrar konsantrasyon yeteneğinin kaybına eşlik eden üriner prostaglandin üretiminin uyarılmasıyla erken etki ortaya çıkmış ve hafif prerenal azotemi oluşmuştur. 2- Öncesinde plazma renin aktivitesi artmaya devam ederken üriner prostaglandin atılımında azalma oluşmuş ve sodyumun fraksiyonel atılımındaki artış ve ilerleyen azotemi ile geç etki ortaya çıkmıştır.

Assael ve ark. (1985) CD-COBS ratlarda aminoglikozidlerle indüklenmiş akut renal yetmezliğin gelişmesinde prostaglandinlerin rolünü anlamak için yaptıkları çalışmada 5-10 süreyle 80 mg/kg gentamisine ilaveten 100 ve 200 mg/kg dozda asetil salisilik asit (ASA) vermişler, renal fonksiyonlar olarak kreatinin klirensi, BUN, serum elektrolitleri, idrar osmolalitesi ile renal prostaglandin üretimini incelemişlerdir. Sadece gentamisin verilen grupta glomerular filtrasyon oranı 5-10 günlük tedaviden sonra % 20-30 oranında düşmüştür. Gentamisin + ASA kombinasyonu ile 5-10 günlük tedavi sonrası aminoglikozidlerin toksik etkisi daha belirgin olmuştur. Benzer şekilde gentamisin üriner konsantrasyon kapasitesini de düşürmüş ve ilave olarak verilen ASA etkileri kötüleştirmiştir. Gentamisin lizozomal enzim N-asetilglukozaminidaz atılımını arttırmış, fakat bu etki ASA tarafından lizozomal stabilizasyonun bir sonucu olarak azalmıştır. ASA tek başına renal dokudaki prostaglandin sentezini tekli ve çoklu dozlardan sonra % 70-90 oranında inhibe etmiştir. Sadece gentamisinle tedavi edilen hayvanlarda 10 günlük tedavi sonrası önemli ve spesifik PGE<sub>2</sub> artışı olmuş ancak bu iki madde bir arada verildiğinde artış gözlenmemiştir. PGE<sub>2</sub>'nin böbrekteki vasodilatör etkisi olduğu, bu sonuçların aminoglikozitlerin nefrotoksitesinin gelişimi süresince normal böbrek kan akışı ve GFR'nin korunmasında spesifik role sahip olduğu bildirilmiştir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar tarafından prostaglandinlerin üretiminin inhibisyonu telafi edici mekanizmayı engellemiş ve renal hasar kötüleşmiştir.

Yu ve ark. (1998), gentamisinle oluşturulan akut tubuler hasarda ekzojen olarak epidermal growth faktörün verilmesiyle renal dokuda 6-ketoPGF<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub>'nin salınımını arttırdığını ve renal tubuler hücrelerdeki iyileşmenin renal prostaglandinlerdeki değişikliklerle kısmi olarak ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.

Bi ve ark. (1992) kronik böbrek yetmezliğinde oral olarak *Oenothera Biennis L.* verdiklerinde hem renal kortekste hemde medulla da PGE<sub>1</sub> and PGE<sub>2</sub> düzeylerinde artış olduğunu, *Oenothera Biennis L.*'nin böbrek üzerinde olumlu etkisi olduğunu ve kronik böbrek yetmezliği için konservatif tedavi çeşidi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Werb ve ark. (1978) ratlarda gliserolle akut renal yetmezlik oluşturarak farklı dozlarda intravenöz olarak PGE<sub>2</sub> vermişler ve PGE<sub>2</sub>'nin koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Prostaglandinlerin gliserolün oluşturduğu bu nefrotoksiteyi düzeltmesini PGE<sub>2</sub>'nin hem vazodilatör etkisine hem de glomerular kapillar

permeabilitedeki artışa neden olan etkisine bağlamışlardır.

Gao ve ark. (1995) kronik böbrek yetmezliği bulunan 23 hastaya 4 hafta süreyle günde 6 gr çuha çiçeği yağı vermişler, tedavi sonrasında kreatinin klirensinin arttığı, serum total kolesterol, trigliserit ve LDL seviyesinin düştüğü, HLD'nin yükseldiği, plazma renin aktivitesi, angiotensin II ve üriner tromboksan B2 düzeyinin önemle azaldığı bildirmişlerdir. Vazodilatör olan 6 keto PGF1alfa düzeyinin artarak, vazokonsriktör etkili olan üriner TXA2 düzeyinin ise azalarak intrarenal sirkülasyonu sağladığı ve böylece plazma renin aktivitesi, angiotensin II seviyesinin düştüğü ifade edilmiş, çuha çiçeği yağının plazma lipid bozukluklarına ve glomeruler hemodinamiği üzerine yararlı etkilerinin olduğu vurgulanmıştır.

Papanikolaou (1987) merkürük klorit ile oluşturdukları otoimmün glomerulonefritiste ratlara ringa balığı yağı ve çuha çiçeği yağı vermiş, çuha çiçeği yağının hayvanlarda canlı ağırlık kaybını önlediğini, üriner 6 keto PGF1alfa/ TXB2 oranını arttırdığını bildirmiş, arahidonik asit metabolitleri olan eikozapentonoik asit ve gamma linolenik asitin merkürük kloritin uyardığı glomerulonephritis modelinin geliştirilmesinde veya modülasyonunda önemli bir rol oynadığını vurgulamıştır.

Papanikolaou ve ark. (1992) yüksek doz gentamisinle oluşturulan akut renal yetmezliğin artan üriner tromboksan atılımıyla ilgili olduğunu ve üriner PGE<sub>2</sub>/TXB<sub>2</sub> ve 6-keto PGF1alfa/ TXB<sub>2</sub> oranının azalmasını uyardığını bildirmiştir. Arahidonik asit metabolitlerinden TXA<sub>2</sub>'nin güçlü vazokonsriktör ajan olduğunu, antibiyotikle oluşan akut renal yetmezliğin gelişiminde rol oynadığını belirtirken, PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>'nin ise güçlü vazodilatör etkiye sahip olduklarını ve akut renal yetmezliğin önlenmesinde önemli rollerinin bulunduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada GM grubunun böbrek PGE<sub>2</sub> düzeyinin diğer gruplara göre önemle düştüğü bulundu. Papanikolaou ve ark. (1992), Lopez-Novoa ve ark. (2011) gentamisinin vazodilatör prostaglandin sentezini bloke ettiğini bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada arahidonik asitin öncülleri olan gamma linolenik asit ve linoleik asit içeren çuha çiçeği yağının GM grubuna verilmesiyle böbrek PGE<sub>2</sub> düzeyi yükselmiştir. Vazodilatör etkili PGE<sub>2</sub> sentezinin artması GM'nin neden olduğu nefrotoksik etkiyi azaltmıştır. Higa ve ark. (1985) prostaglandinlerin aminoglikozid toksisitesine karşı koruduğunu bildirmiş, Gao ve ark. (1995) ise çuha çiçeği yağının vasodilatör etkili 6

keto PGF1alfa düzeyini yükselterek intrarenal sirkülasyonu iyileştirdiğini, vazokonsrikör etkili üriner TXA2 düzeyini azattığını ve plazma renin aktivitesini ve angiotensin II düzeyini düşürdüğünü ifade ederek böbrek hastalıklarının patolojik sürecini iyileştirebileceğini vurgulamışlardır.

D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle deride üretilen, yağda eriyen, steroid yapıda bir prohormondur. D vitamininin fizyolojik olarak aktif şekli olan kalsitriol ( $1,25 (OH)_2 D$ ) böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25-OH D'nin  $1,25 (OH)_2 D$ 'ye ileri hidroksilasyonu ile oluşur. D vitamini ve  $1,25 (OH)_2 D$ 'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile ilişkili olup, serum kalsiyum, fosfor düzeyleri ve parathormon (PTH) ile düzenlenir (Yavuz ve ark., 2014).  $1,25 (OH)_2 D$  gastrointestinal sistemde aktif Ca transportunun yapılmasını sağlar.  $1,25 (OH)_2 D$  sitozolik nükleer reseptörlere bağlanarak kalsiyum bağlayan protein ve kalsiyum transportunda görev yapan enzimlerin sentezi için mRNA yapımını uyarır. Böbrek dokusu haricinde D vitaminine ait reseptörler; T lenfositler, meme dokusu, kas, kolon, beyin, prostat, pankreas ve gonadlar gibi birçok doku ve organda bulunmaktadır. Birçok dokuda D vitamin reseptörleri ve  $1\alpha$ -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Bu dokularda, 25 OH D, lokal olarak  $1,25 (OH)_2 D$ 'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (Bouillon, 2010).

D vitamini sadece kalsiyum homeostazisini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda antienflamatuar, pro-apoptotik ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu, düşük D vitamin düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yavuz ve ark., 2014). D vitamini eksikliğinin nedenleri arasında D vitaminin diyetle yetersiz alınması, yağ emiliminde bozukluklara yol açan hastalıklar, karaciğerde 25 OH D oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde kalsitriol oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, D vitamin metabolitlerine hedef organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm) olabileceği belirtilmiştir (Kennel, 2010).

Kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde düşük 25-OH vitamin D seviyeleri gözlenmekte ve sekonder hiperparatiroidizme neden olmaktadır. Kronik böbrek

yetmezliğinin gelişmesi, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamin üretiminde progresif azalma ile ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında bilinen D vitaminin önemli biyolojik etkileri, 25 hidroksi vitamin D'nin 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitaminine ekstrarenal dönüşümü sayesinde gerçekleşmektedir (Yavuz ve ark., 2014).

Böbreklerde renin anjiotensin sistemi renal hasarın zorunlu mediatörüdür (Ender ve ark., 2013). 1, 25(OH)<sub>2</sub> D, renin ekspresyonunun baskılanmasıyla renin anjiotensin sistemi üzerine negatif düzenleyici etkiye sahiptir. Serum 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D düzeyinin korunması sadece kalsiyum homeostazı için değil, aynı zamanda elektrolitlerin, hacim ve kan basıncının homeostazı için de gereklidir (Li ve ark., 2002). 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D tedavisi hiperparatiroidizmlı hastalarda kan basıncını, plazma renin aktivitesini ve anjiotensin II seviyesini düşürür (Kimura ve ark., 1999; Park ve ark., 1999).

Prostaglandinlerin intrarenal infüzyonları doza bağlı olarak renal kan akımını ve Na, K, Ca ve Mg'un böbreklerden atılımını artırır. Prostaglandinlerin proksimal tübüldeki Ca emilimi üzerine etkileri olmayıp, adenilatsiklaz ve PTH'un fosfat atılımını artırıcı etkilerini fazlalaştırdığı saptanmıştır. PGE<sub>2</sub>, 25-hidroksi-vitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilaz ve kalsitriol sentezini artırır. Bartter sendromu, hiperprostaglandin E sendromunda ve PGE infüzyonunda ikincil olarak hiperkalsiüri meydana gelmektedir. İdiopatik hiperkalsiüride, idrarda PGE<sub>2</sub>'ye benzer aktivitenin arttığı, bunun idrarla atılan Ca miktarı ve serum kalsitriol seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PGE<sub>2</sub>, kalsitriol sentezini arttırarak hiperkalsiüride rol oynuyor olabilir (Buck, 1990; Hasanoglu ve ark., 1997; Soylu, 2008). Prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazinin hiperkalsiüriyi önlediği, siklooksijenaz inhibitörlerinin bu etkilerini Henle kulpunun çıkan kolunda Na ve Ca atılımını azaltarak yaptığı ileri sürölmektedir (Buck, 1990).

Vücuttaki Ca dengesinin sağlanması böbrekler önemli rol üstlenirler. Günlük olarak alınan Ca'un yaklaşık % 10'u idrarla atılır. Kalsiyum böbreklerden hem filtre hem de absorbe edilir. Böbreklerden Ca atılımı vücudun ihtiyacına göre düzenlenir. Plazma Ca'u yükseldiğinde renal ve intestinal Ca atılımı artarken, plazma Ca'u düşüğünde tübüler Ca reabsorbsiyonu artarak böbreklerden atılan Ca miktarı azalır (Guyton ve Hall, 1996; Berçem, 1997). Kalsitriolün böbrek üzerine olan etkisi net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda kalsitriolün tübüler Ca reabsorbsiyonu artırdığı,

bazılarında ise renal tübüler Ca reabsorpsiyonu üzerine etkisinin olmadığı şeklindedir (Buck, 1990).

Stojiljkovic ve ark. (2012) GM ile oluşturulan nefrotoksisitede, tedavi süresince GM ile birlikte oral olarak verilen Ca'un morfolojik ve fonksiyonel böbrek değişikliklerini önemle azalttığı,  $Ca^{2+}$ 'nin GM'in nefrotoksisitesini iyileştirici etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Yüksek doz GM hasara neden olmuş ancak,  $Ca^{+2}$  yüklenmesi böbreğe iyonların dağılımını artırmış ve brush border membranlarına GM'in bağlanmasını önlemiştir. Ca'un bu koruyucu mekanizması, plazma ve organel membranlarında anyonik fosfolipitlerle  $Ca^{+2}$ 'nin kompetatif olarak yer değiştirmesi olabilir. Başka bir olasılık artan  $Ca^{+2}$ 'nin, anyonik fosfolipit bağlanması olan primer lezyonu kompetatif bir şekilde inhibe etmesidir. Diğer bir olasılık da  $Ca^{+2}$ 'nin GM tarafından oluşturulan kritik hücresel bozulmaları hücre yüzeyinden çok renal tübüler hücreler içinde önlemesi olabileceği şeklindedir.

Ender ve ark. (2013) GM ile oluşturulan akut böbrek hasarında vitamin D'nin etkisini araştırmışlar,  $1\alpha, 25 (OH)_2 D_3$  verilmesinin, histolojik bulgular üzerine etkisi görülmemesine rağmen renin anjiotensin sistemine bazı yararlı etkileri ile antioksidan sistemi üzerine umut verici etkiye sahip olduğunu vurgulamışlardır.

Bu çalışmada en düşük kalsitriol düzeyi GM grubunda elde edilmesine rağmen gruplar arası farkta istatistiksel olarak önem tespit edilmedi. GM grubuna çuha çiçeği yağı verilmesiyle kalsitriol düzeyinin yükseldiği görüldü. Yine serum kalsiyum düzeyi en düşük GM grubunda, en yüksek olarak GM+çuha çiçeği yağı grubunda saptandı.  $PGE_2$ 'nin 25-hidroksi-vitamin D- $1\alpha$ -hidroksilaz ve kalsitriol sentezini artırdığı bildirilmektedir (Buck, 1990; Hasanoglu ve ark., 1997; Soylu, 2008). Buna bağlı olarak GM+çuha çiçeği yağı grubunda artan  $PGE_2$ 'ye paralel olarak kalsitriol düzeyi artmış olabilir. GM nefrotoksisitesinde Ca'un iyileştirici etkiye sahip olduğunu, brush border membranlarına GM'in bağlanmasını önlediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Stojiljkovic ve ark., 2012). Diyetle Ca verilmesi nefrotoksisiteyi geciktirmiş ve şiddetini azaltmıştır (Quarum ve ark., 1984). Bu çalışmada kalsitriolün yükselmesine paralel olarak serum Ca düzeyinin yükseldiği ve böbreklerden Ca atılımı vücudun ihtiyacına göre düzenlendiğinden, Ca'un kandaki düzeyinin yüksek olarak korunduğu söylenebilir.

Böbrekler vücut sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir, bu nedenle böbrek yetmezliği geliştiği zaman sıvı, elektrolit ve asit baz dengesinde bozukluklar kaçınılmazdır. Böbrek hastalıkları sıklıkla hipervolemi, hiperpotasemi, hiponatremi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi ve metabolik asidoz ile birlikte görülür. Genel olarak, bu elektrolit bozukluklarının şiddeti böbrek hasarının derecesini ve hastanın katabolik durumunu yansıtmaktadır. Böbrek yetmezliğinde oligürik durumlar daha çok hiponatremi ve poliürik durumlar ise hipernatremi ile ilişkilidir (Çalışkan ve Yıldız, 2010).

Gentamisinle tedaviden sonra oluşan böbrek hasarının belirtisi, bazı iyonların idrarla atılımında artış olmasıdır. Gentamisin verilen ratlarda proksimal tübülüslerdeki Na, K-ATPaz'ın aktivitesinin azalması, gentamisinin neden olduğu nefrotoksisiteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü bu enzim hücre içi elektrolit ve hücre hacim transportunu düzenlemekle görevlidir (Ali, 1995).

Başhan (2009), ratlara gentamisin (100 mg/kg) uygulamış, plazma Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> düzeyleri bakımından kontrol ve gentamisin grubu arasında herhangi bir istatistiksel önem olmadığını bildirmiştir.

Sılan ve ark. (2007), ratlarda resveratrolün gentamisin nefrotoksisitesindeki etkisini araştırmışlar, gentamisin grubunda K düzeyini diğer gruplardan en düşük, Na düzeyini ise diğer gruplardan en yüksek olarak saptamışlardır.

Stojiljkovic ve ark. (2012) ratlarda GM ile oluşturdukları nefrotoksisitede gentamisin grubunun sodyum düzeyi kontrollere göre düşük olmasına rağmen önem tespit edilememiş, yine potasyum düzeyi de kontrollere göre azaldığı (p<0.01) saptanmıştır.

Maden ve Aslan (1999), 9 gün boyunca gentamisin uygulanarak nefrotoksisite oluşturulan köpeklerde üriner enzim aktivitelerinin önemini araştırdıkları çalışmada, gentamisin grubunun serum Na seviyesi kontrol grubuna göre azalmış (p<0.01), serum P ve K düzeylerinde de artışlar (p<0.01) tespit etmişlerdir. Polzin ve ark. (1989), köpeklerdeki akut renal yetmezlik olgularında serum K ve P seviyelerinde artış olduğunu, Bayly (1991) ise küçük hayvanlarda hiperfosfateminin renal yetmezliğe işaret ettiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada, serum Na, Cl, K ve P seviyeleri incelendi. Serum Na ve P düzeyleri bakımından gruplar arası farkta önem bulunmadı. Hayvanlara gentamisin ilavesiyle renal elektrolit dağılımında değişiklikler olmasına rağmen, plazma elektrolitlerinde aminoglikozitlerin oluşturduğu değişiklikler bazen gözlenebilmiştir. Bunun nedeni laboratuvar hayvanları için standart yemlerinde fazla miktarda elektrolit bulunmasının bir sonucu veya elektrolit dengesizliğine yatkınlık oluşturan diğer faktörlerin yokluğu olabilir (Back ve Lock, 1987). Mevcut çalışmada serum Cl ve K düzeyi en yüksek olarak GM grubunda tespit edildi. GM'ye ilaveten çuha çiçeği yağı verilmesiyle hem Cl hemde K düzeyinde azalma gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Noorani ve ark. (2010) da ratlarda gentamisin ile oluşturdukları nefrotoksisitede serum Na düzeyi değişimlerini kontrollere göre önemsiz, potasyum ve klor düzeylerini ise kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ( $p<0.05$ ).

Bu çalışma gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerine çuha çiçeği yağının etkisini gösteren ilk çalışma olması nedeniyle bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Özellikle arahidonik asitin öncülleri olan gamma linolenik asit ve linoleik asit içeren çuha çiçeği yağının GM grubuna verilmesiyle böbrek dokusunda vazodilatör etkili  $PGE_2$  sentezi artmış ve GM'nin neden olduğu nefrotoksik etkiyi azaltmıştır. Yine yapılan çalışmalarda Ca'un gentamisin nefrotoksisitesini iyileştirdiği bildirilmektedir (Stojiljkovic ve ark., 2012). Bu çalışmada da Ca düzeyinin GM+çuha çiçeği yağı grubunda GM grubuna göre istatistiksel olarak önemle yükseldiği görülmekte ( $p<0.01$ ) ve nefrotoksisitenin şiddetini azaltan ikinci bir durum olarak dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, incelenen biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ve elde edilen histopatolojik bulgular, çuha çiçeği yağının GM'nin oluşturduğu nefrotoksik hasarı zayıflattığı, böbreği koruyucu özelliğinin bulunduğu söylenebilir.

## ÖZET

**Medineli M. Ratlarda gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede çuha çiçeği (*Oenothera biennis*) yağının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2016.** Çuha çiçeği (*Oenothera biennis*) yabani şifalı bir bitkidir ve tohumundan ekstrakte edilen yağ, gamma linolenik asit bakımından oldukça zengindir. Dünyanın farklı bölgelerinde geleneksel olarak bazı hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada gentamisinle (GM) oluşturulan nefrotoksisite üzerine çuha çiçeği yağının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar rastgele her biri 8 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı: Kontrol grubu, çuha çiçeği grubu (0.1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı sonda ile ağızdan 8 gün süreyle) GM grubu (80 mg/kg/gün/i.p olarak 8 gün süreyle, GM+ çuha çiçeği grubu (80 mg/kg/gün/i.p ve ağızdan sonda ile 0.1 ml/rat/gün dozunda çuha çiçeği yağı 8 gün süreyle). 8 günlük deneme süresinden 24 saat sonra kan örnekleri alındı, böbrekler histopatolojik değerlendirme ve PGE<sub>2</sub> analizi için çıkarıldı. Ratların serum kreatinin, BUN, kalsitriol, Ca, Na, Cl, K ve P analizleri otoanalizörde, böbrek dokusu PGE<sub>2</sub> analizi ise ELISA'da yapıldı, alınan böbrek dokuları histopatolojik açıdan incelendi. GM+ çuha çiçeği grubunda GM grubuna göre kreatinin (p<0.001), BUN (p<0.001), Cl (p<0.5) düzeylerinin istatistik olarak önemle azaldığı, PGE<sub>2</sub> (p<0.01), Ca (p<0.01) düzeylerinin ise yükseldiği saptandı. Sonuç olarak, incelenen biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ve elde edilen histopatolojik bulgular, çuha çiçeği yağının GM'nin oluşturduğu nefrotoksik hasarı zayıflatığı, böbreği koruyucu özelliğinin bulunduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çuha çiçeği yağı, gentamisin, kalsitriol, nefrotoksisite, PGE<sub>2</sub>

## SUMMARY

**Medineli M. The Effect of Evening Primrose (*Oenothera biennis*) on the Some Biochemical Parameters in Rats with Gentamicin Induced Nephrotoxicity, Yuzuncu Yi University, Institute of Health Sciences Department of Biochemistry, MSci Thesis, Van, 2016.** *Oenothera biennis* is a wild herbaceous plant and the oil extracted from its seed is very rich in gamma linolenic acid. It is traditionally used in the treatment of certain diseases in different parts of the world. In this study, it was aimed to investigate the effect of evening primrose oil (EPO) on some biochemical parameters on nephrotoxicity induced by gentamicin (GM) in rats. The rats used in the study were randomly divided into 4 groups each consisting of 8 rats. The control group, evening primrose group (EPO was given by oral gavage 0.1 ml / rat / day for 8 days), GM group ( GM 80 mg / kg / day / ip for 8 days), GM+ EPO group (GM 80 mg / kg / day with EPO 0.1 ml / rat / day for 8 days) was given by oral gavage. The blood samples were taken 24 hours after the 8 day trial and kidneys were removed and saved for histopathological and PGE<sub>2</sub> analysis. The serum creatinine, BUN, calcitriol, Ca, Na, Cl, K and P analyzes were performed in the autoanalyser and kidney tissue PGE<sub>2</sub> analysis was performed in the ELISA. Histopathological examination of the kidney tissues was performed. The levels of creatinine (p <0.001), BUN (p <0.001) and Cl (p <0.5) were significantly decreased and PGE<sub>2</sub> (p <0.01) and Ca (p <0.01) increased in GM + EPO compared to GM group. The changes in the biochemical parameters examined and the histopathological findings obtained, it can be said that the EPO weakens the nephrotoxic damage caused by GM and has the protective effects on the kidney

**Key Words:** Evening primrose oil, gentamicin, calcitriol, nephrotoxicity, PGE<sub>2</sub>

## KAYNAKLAR

- Adil M, Kandhare AD, Dalvi G, Ghosh P, Venkata S, Raygude KS, Bodhankar SL (2016). Ameliorative effect of berberine against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via attenuation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and mitochondrial dysfunction. *Ren Fail*, 38, 6, 996-1006.
- Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (1996). Nefroloji El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1-23.
- Aldahmash BA, El-Nagar DM, Ibrahim KE (2016). Reno-protective effects of propolis on gentamicin-induced acute renal toxicity in swiss albino mice. *Nefrologia*, 36, 6, 643-652.
- Ali BH (1995). Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: some recent research. *Gen Pharmacol*, 26, 1477-1487.
- Ali BH, Al-Wabel N, Mahmoud O, Mousa HM, Hashad M (2005). Curcumin has a palliative action on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 19, 473-477.
- Ammar NM, Soroor KHA, Mohammed DA (2000). Impact of natural oils supplements on disease activity and antioxidant state of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *MJIAS*, 13, 161-171.
- Andersen TB (2012). Estimating renal function in children: a new GFR-model based on serum cystatin C and body cell mass. *Dan Med J*, 59, 7, 1-32.
- Anonim (2014). [http://sahiner.8m.com/Elektrolit % 20 ve % 20 Vitaminler. htm](http://sahiner.8m.com/Elektrolit%20ve%20Vitaminler.htm) Eylül 2014
- Anonymous (2009). NTP. Chemical information review document for evening primrose oil (*Oenotherabiensis L*) CAS No, 90028-66-3, 1-37.
- Arıncı K, Elhan A (1997). Anatomi. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi Ltd şti, 397-398
- Arık N, Başkol M, Çağlar K (2001). Nefroloji. İstanbul, Deniz Matbaacılık, 11-15.
- Aronof GR, Pottratz PT, Brier ME, Walker NE, Fineberg NS, Glant MD, Luft FC (1983). Aminoglycoside accumulation kinetics in rat renal parenchyma. *Antimicrob Agents Chemother*, 74-78.
- Aronson S (2005). Renal Fuction Monitoring. In: Miller RD. Miller's Anesthesia (6. Edition). Elsevier, Caifornia, 1483-1510.
- Askenasi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL (2009). Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*, 24, 265-274.
- Assael BM, Chiabrando C, Gagliardi L, Nosedà A, Bamonte F, Salmona M (1985). Prostaglandins and aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 78, 3, 386-394.

- Aygün G (2002). Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 31, 39-54.
- Aytekin Y, Solakoğlu S (2006). Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 387-403.
- Banday AA, Farooq N, Priyamvada S, Yusufi ANK, Khan F (2008). Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. *Life Sci*, 82, 450-459
- Başhan P (2009). Gentamisinle Nefrotoksisite Oluşturulan Sıçanlarda L-Argininin Koruyucu Etkisi Üzerine Katyonik Kompetisyonun Olası Katkısı. Ç.Ü Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana.
- Bayles B, Usatine R (2009). Evening primrose oil. *Am Fam Physician*, 80,12, 1405-1408.
- Bayly W (1991). A practitioner's approach to the diagnosis and treatment of renal failure in horses. *Vet Med*, 632-639.
- Belch JJF, Hill A (2000). Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr*, 71, 352-356.
- Benohr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S (2006). Cystatin C—a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*, 29, 32-35.
- Berçem GA (1997). Sivas Yöresinde Çocukluk Çağında Hiperkalsiüri Prevalansı, İdrar Yolu Enfeksiyonları, ve Enuresis Olgularında Görülme Sıklığı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Sivas.
- Bi ZQ, Bo YH, Duan JH (1992). Treatment of chronic renal failure with *Oenothera beinnis* L. in rats with subtotal nephrectomy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 31, 7-10, 59.
- Birch AE, Fenner GP, Watkins R, Boyd LC (2001). Antioxidant properties of evening primrose seed extracts. *J Agric Food Chem*, 49, 4502-4507.
- Blaser J, König C (1995). Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 14, 12, 1029-1038.
- Bouillon R (2010). Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, De Groot LJ (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 1,1089.
- Buck AC (1990). The Renal Handling of Calcium. Wickham JEA, Buck AC. *Renal tract stone* 1st ed, Churchill, Livingstone, Edinburgh, 165-182.
- Burtis CA, Ashwood ER (1996). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry* (4th ed.). Saunders Company, Philadelphia, 492, 657-671, 685-690.
- Canayakın D (2014). *Nigella sativa* L. Etanol Ekstresinin Ratlarda Parasetamolle İndüklenen Akut Böbrek Toksisitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

- Carlos Martínez-Salgado, Alicia Rodríguez-Barbero, Nélida Eleno, José M, López-Novoa (2005). Gentamicin induces Jun-AP1 expression and JNK activation in renal glomeruli and cultured mesangial cells. *Life Sci*, 77, 18, 2285-2298.
- Cerolini S, Surai PF, Speake BK, Sparks NH (2005). Sparks, dietary fish and evening primrose oil with vitamin E effects on semen variables in cockerels. *Brit Poultry Sci*, 46, 214-222.
- Coles EH (1986). Veterinary Clinical Pathology, 4th Ed. W.B. Saunders Company, London.
- Chang CT, Hung CC, Yang CW, Vandewalle A, Wu MS (2005). Cyclosporine decreases prostaglandin E2 production in Mouse medullary thick ascending limb cultured cells. *Transpl Int*, 18, 7, 871-878.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, De Sarro A, Pierpaoli S, Caputi A, Masini E, Salvemini D (2002). A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, 450, 1, 67-76.
- Çalışkan Y, Yıldız A (2010). Böbrek yetmezliği zemininde elektrolit bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Nephrol*, 3, 1, 44-49.
- Darlametsos I E, Varonos DD (2001). Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 64, 231-239.
- Darlington LG, Stone TW (2001). Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr*, 85, 251-269.
- David J (2005). Tietz Basic Principles in Clinical Chemistry. Aslan D, Eds. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Palme Yayıncılık, Türkiye, 308-722.
- Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SA, Dandiya PC (1991). Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol*, 35, 1, 77-82.
- Dökmeci İ (1992). Farmakoloji. İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 752-759.
- Dunn MJ (1989). Glomerular eicosanoids and diabetes mellitus. *J Lab Clin Med*, 113, 659.
- Dyson M (1995). Urinary system. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy, 38th edition, New York, Churchill Livingstone.
- Ender H, Garip A, Camyar A, Ilgun S, Özışık M, Tuna S, Olukman M, Özdemir ZN, Sözmen EY, Sen S, Akçiçek F, Duman S (2013). The effects of vitamin D on gentamicin-induced acute kidney injury in experimental rat model. *Int J Endocrinol*, Article ID 313528, 7 pages.
- Erdem A, Gundogan NU, Usubutun A (2000). The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant*, 15, 1175-1182.
- Erdem E, Özdemir A, Kaya C, Karataş A, Cengiz K (2012). Kronik böbrek yetmezliğinde serum ürik asit düzeyleri. *Fırat Tıp Derg*, 17, 23-27.

- Fan YY, Chapkin RS (1998). Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr*, 128, 9, 1411-1414.
- Farman N, Pradelles P, Bonvalet JP (1987). PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> alpha, 6-keto-PGF<sub>1</sub> alpha, and TxB<sub>2</sub> synthesis along the rabbit nephron. *Am J Physiol*, 252, F53.
- Favati F, King JW, Mazzati M (1991). Supercritical carbon dioxide extraction of evening primrose oil, *JAOCs*, 68, 422-427.
- Golabczak J, Strakowska J, Stan A (2004). Modification of proteins from evening primrose by transglutaminase, *Chem Pap*, 58, 415-417.
- Gao H, Yu Z, Qiu X, Tian S, Guo G, Li W, Hu X, Liu L, Li X, He H (1995). Effects of oenothera biennis oil on plasma lipid, thromboxane A<sub>2</sub> and angiotensin II of chronic renal insufficiency. *CJIM*, 1, 272-274.
- Guyton AC, Hall JE (1996). Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone and Teeth. In Textbook of Medical Physiology (9<sup>th</sup> ed.), Philadelphia WB Saunders Co, pp 380-382.
- Guyton AC, Hall JE (2007) Tıbbi Fizyoloji. Ed. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, 11. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 307-333.
- Guyton AC, Hall JE (2001). Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi, 900-909, 22-24.
- Gür D (1996). Aminoglikozid antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve Türkiye'deki durum. *Mikrobiyol Bül*, 30, 197-205.
- Hacıbekiroğlu İ (2007). Normokreatinematik Hiperansif Hastalarda Latent Renal Yetmezlik Değerlendirilmesi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Koordinatörlüğü, Uzmanlık Tezi, 22-23.
- Handerson AR, Moss DW (2005). Enzimler. Ed. Diler Aslan, Klinik Biyokimya Temel İlkeler, Ankara, Palme Yayıncılık, 352-389.
- Harris RC, McKanna JA, Akai J, Jacobsen HR, DuBois RN, Breyer MD (1994). Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*, 94, 2504 -2510.
- Hasanoglu A, Ercan Z S, Buyan N, Memioglu N, Hasanoglu E (1997). Parathormone, 1,25 dihydroxyvitamin D and prostaglandin E<sub>2</sub> correlation in children with idiopathic hypercalciuria. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 56, 235-237.
- He L, Shen P, Fu Q, Li J, Dan M, Wang X, JiaW (2009). Nephro-protective effect of Kangqianling decoction on chronic renal failure rats. *J Ethnopharmacol*, 122, 367-373.
- Hederos CA, Berg A (1996). Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child*, 75, 494-497.
- Henkel A (1911). American Medicinal Leaves and Herbs, US, Department of Agriculture, Bureau of Plant Industry, Bulletin No: 219.
- Higa EM, Schor N, Boim MA, Ajzen H, Ramos OL (1985). Role of the prostaglandin and kallikrein-kinin systems in aminoglycoside-induced acute renal failure. *Braz J Med Biol Res*, 18, 355-365.

- Holick MF (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*, 135, 11, 2739S-2748S.
- Hollis BW (2010). Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39, 2, 271-286.
- Hornych A, Oravec S, Girault F, Forette B, Horrobin DF(2002). The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandin synthesis in older subjects. *Bratisl Lek Listy*, 103, 3, 101-107.
- Houghton DC, Plamp CE, DeFehr JM, Bennett WM, Porter G, Gilbert D (1978). Gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. *Am J Pathol*, 93, 137-152.
- Hozayen W, Bastawy M, Elshafeey H (2011). Effects of aqueous purslane (*Portulaca Oleracea*) extract and fish oil on gentamicin nephrotoxicity in albino rats. *Nature and Science*, 9, 2.
- Hudson BJF (1984). Evening Primrose (*Oenothera ssp.*) oil and seed. *J Am Oil Chem Soc*, 61, 540-543.
- Humes HD, Weinberg JM (1986). Toxic nephropathies. In: The Kidney. (Eds) Brenner BM, Rector FC, Philadelphia, Saunders Co, WB, 1491-1532.
- Ismail MF, EL-Maraghy SA, Sadik NAH (2008). Study of the immunomodulatory and antiinflammatory effects of evening primrose oil in adjuvant arthritis, *AJBR*, 2, 74-80.
- İşlekel H (2002). Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Türkiye, Palme Yayıncılık, 37-42.
- Jennifer M, Moody W, Heywood JS (2001). Pollination limitation to reproductive success in the missouri evening primrose, *Oenothera Macrocarpa (Onagraceae)*. *Am J Bot*, 88, 1615-1622.
- John EG, Fornell LC, Radhakrishnan J, Anutra-Kulchai S, Jonasson O (1993). The effect of prostaglandin E1 analog misoprostol on chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Pediatr Surg*, 28, 11, 1429-1432.
- Kakali RM, Alla CP, Kshirsagar RP, Kumar BH, Mutha SS, Diwan PV (2014). Ameliorative effect of *Elaeocarpus ganitrus* on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian J Pharmacol*, 46, 3, 298-302.
- Kaneko JJ (1989). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 4th edition, Academic Press Inc, San Diego, 496-572.
- Karasek M, Szuflet A, Chrzanowski W, Zylinska K, Swietoslawski J (2005). Decreased melatonin nocturnal concentrations in hemodialyzed patients. *Neuro Endocrinol Lett*, 26, 6, 653-656.
- Kaya Z (2010). Arsenikle Lipid Peroksidasyon Oluşturulan Ratlarda Çuha Çiçeği Yağının Etkileri. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.
- Kayaalp O (2002a). Tıbbi Farmakoloji, Bölüm 22: Aminoglikozidler. 10. baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 270-279.

- Kayaalp O (2002b). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık.
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo ClinProc*, 85, 8, 752.
- Kerscher MJ, Korting HC (1992). Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results. *Clin Investig*, 70, 167-171.
- Kimura Y, Kawamura M, Owada M, Oshima T, Murooka M, Fujiwara T, Hiramori K(1999).Effectiveness of 1,25dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in apseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med*, 38, 1, 31-35.
- Komoto J, Yamada T, Watanabe K, Takusagawa F (2004). Crystal structure of human Prostaglandin-F synthase (AKR1C3). *Biochemistry*, 43, 8, 2188-2198.
- Komoto J, Yamada T, Watanabe K, Woodward D, Takusagawa F (2006). Prostaglandin F2alpha formation from prostaglandin H2 by Prostaglandin-F synthase (PGFS): crystal structure of PGFS containing bimatoprost. *Biochemistry*, 45, 7, 1987-1996.
- Leblebicioğlu H (2004). Aminoglikozidlerin Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Der*, 4, 9-14.
- Lenz KM, Nugent BM, Haliyur R, McCarthy MM (2013). Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J Neurosci*, 33, 7, 2761-2772.
- Li M, Maderdrut JL, Lertora JJ, Arimura A, Batuman V (2008). Renoprotection by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in multiple myeloma and other kidney diseases, *Regul Pept*, 145, 24-32.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP (2002). 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 110, 2, 229-38.
- Lopez R, Llinas MT, Roig F, Salazar FJ (2003). Role of nitric oxide and cyclooxygenase-2 in regulating the renal hemodynamic response to norepinephrine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284, R488.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*, 79, 1, 33-45.
- Maden M, Aslan V (1999). Deneysel gentamisin nefrotoksitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi. *Turk J Vet Anim Sci*, 23, 29-42.
- Maldonado PD, Barrera D, Rivero I, Mata R, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R, Pedraza-Chaverrí J (2003). Antioxidant S-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. *Free Radic Biol Med*, 35, 3, 317-324.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF (1988). Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol*, 124, 12, 1802-1804.
- McNeil JS, Jackson B, Nelson L, Butkus DE (1983). The role of prostaglandins in gentamicin-induced nephrotoxicity in the dog. *Nephron*, 33, 3, 202-207.

- Mert N (1996). Veteriner Klinik Biyokimya, UÜ Güçlendirme Vakfı, Yayın No: 12. Bursa.
- Mıstık R (2000). Aminoglikozid antibiyotikler ve günde tek doz kullanımları. *Klinik Derg*, 13, 43-45.
- Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM (1999). Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, 43, 5, 1003-1012.
- Moe SM, Sprague SM (2008). Mineral bone disorders in chronic kidney disease. Brenner & Rector's The Kidney, ed by Brenner BM, 8 th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1784-1814.
- Montserrat-de la Paz S, Fernández-Arche A, Angel-Martín M, García-Giménez MD (2012). The sterols isolated from evening primrose oil modulate the release of proinflammatory mediators. *Phytomedicine*, 19, 12, 1072-1076.
- Morphak P, Bariety J, Darlametsos I, Tsipas G, Gkikas G, Hornysh A, Papanikolaou N (1994). Alteration of cyclosporine (CsA)-induced nephrotoxicity by gamma linolenic acid (GLA) and eicosapentaenoic acid (EPA) in Wistar rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 50,1, 29-35.
- Nelson, Randy F (2005). An Introduction to Behavioral Endocrinology (3rd ed.). Sunderland, Mass, Sinauer Associates. p. 100. ISBN 0-87893-617-3.
- Nesher G, Sonnenblick M, Dwolatzky T (1995). Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J Rheumatol*, 22, 4, 713-716.
- Nguyen MT, Devarajan P (2008). Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*, 23, 2151-2157.
- Niu X, Mu Q, Li W, Yao H, Li H, Li Y, Hu H, Huang H (2014). Protective effects of esculetic acid against endotoxic shock in Kunming mice. *Int Immunopharmacol*, 23,1, 229-235.
- Noorani AA, Grupra K, Bhadada K, Kale MK (2010). Protective effect of methanolic leaf extract of *Caesalpinia Bonduc* (L.) on gentamicin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iran J Pharmacol Ther*, 10, 21-25.
- Ozbek E, Turkoz Y, Sahna E, Ozugurlu F, Mizrak B, Ozbek M (2000). Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. *BJU Int*, 85, 742-746.
- Önen K (1986). Böbrek Hastalıkları Tanısı. Çağlar Ş, Eds. Klinik Nefroloji, Medikal, 57-99.
- Özbakkaloğlu B (1999). Aminoglikozidler. *Antibiyot Ted Bül*, 7, 142-146.
- Paller MS, Manivel JC, Patten M, Barry M (1992). Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int*, 42, 1345-1454.
- Palmer BF (1995). Renal complications associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Invest Med*, 43, 516-532.

- Papanikolaou N (1987). Alteration of mercuric chloride-induced autoimmune glomerulonephritis in Brown-Norway rats by herring oil, evening primrose oil and OKY-046 a selective TXA-synthetase inhibitor. *Prostaglandins Leukot Med*, 27, 2-3, 129-149.
- Papanikolaou N, Peros G, Morphake P, Gkikas G, Maraghianne D, Tsipas G, Kostopoulos K, Arambatze C, Gkika EL, Bariety J (1992). Does gentamicin induce acute renal failure by increasing renal TXA2 synthesis in rats?. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 452, 131-136.
- Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK (1999). Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 33, 1, 73-81.
- Pascual C, Gonzalez R, Torricella RG (1994). Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol*, 41, 1-2, 9-13.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992). Serum creatinine as an index of renal function: New insights in to old concepts. *Clin Chem*, 38, 1933-1935.
- Polzin D, Osborne C, O'Brien T (1989). Diseases of The Kidneys and Ureters. In Textbook of Veterinary Internal Medicine-Diseases of The Dog and Cat, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Ad SJ Ettinger, 1962-2046.
- Priuska EM, Schacht J (1995). Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol*, 50, 1749-1752.
- Quarum ML, Houghton DC, Gilbert ND, McCarron DA, Bennett WM (1984). Increasing dietary calcium moderates experimental gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Clin Med*, 103, 104.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999). The kidney. Pharmacology. Eds. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Chuchill Livingstone*, 20, 351-369.
- Riaz A, Khan RA, Ahmed SP (2009). Assessment of anticoagulant effect of evening primrose oil, *Pak J Pharm Sci*, 22, 355-359.
- Ricos C, Jimenes CV, Hernandez A (1994). Biological variation in urine samples use for analyte measurements. *Clin Chem*, 40, 472-477.
- Rybak MJ, Frankowski JJ, Edwards DJ, Albrecht LM (1985). Ultrafiltration coefficient of isolated glomeruli of rats aged 4 days to maturation. *Kidney Int*, 28, 926-928.
- Schwalfenberg G (2007). Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*, 53, 5, 841-854.
- Sehirli AO, Sener G, Satrioğlu H, Ayanoğlu-Dülger G (2003). Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Nephrol*, 16, 1, 75-80.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (1985). Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28, 5, 830-838.
- Sheppard D, Lampiris HW (2001). Antifungal Agents. Katzung BG(eds), Lange Basic & Clinica Pharmacology (8 th). Mc Graw-Hill, New York, 814-822.

- Silan C, Uzun O, Comunoğlu NU, Gokçen S, Bedirhan S, Cengiz M (2007). Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol. *Biol Pharm Bull*, 30, 79-83.
- Simán CM, Garland HO, Pikongarm R, Sibley CP (2000). Failure of short-term gamma-linolenic acid treatment to reduce urinary calcium loss of diabetic rats. *Urol Res*, 28, 2, 132-135.
- Soylu GS (2008). Nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivite tanılı çocuklarda idrar kalsiyum düzeyinin araştırılması, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
- Soylu SM (2012). Rat Fizyolojisi. In 'Küçük Deney Hayvanlarından Rat'. Ed. Yücel O, 1. Baskı, Matris Tanıtım Baskı Hizmetleri, 22-25.
- Stojiljkovic N, Stoilkovic M, Mihailovic D, Randjelovic P, Ilic S, Gocmanac-Ignjatovic M, Veljkovic M (2012). Beneficial effects of calcium oral coadministration in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Ren Fail*, 34, 5, 622-627.
- Sudina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD (1993). Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett*, 329, 1-2, 21-24.
- Süleymanlar G (2003). Akut Böbrek Yetmezliği. İliçin G, Eds. İç Hastalıkları, Ankara, Güneş Kitabevi, 1286-1287.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF (2002). Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*, 112, 8, 659-662.
- Taşman S, Bilaloğlu E (1994). İdrar enzimlerinin klinikte değerlendirilmesi. *Doktor*, 2, 3, 185-192.
- Tulkens PM (1989). Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Toxicol Lett*, 46, 107-123.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM (1998). Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38, 97.
- Vassilopoulos D, Zurier RB, Rossetti RG, Tsokos GC (1997). Gammalinolenic acid and dihomogammalinolenic acid suppress the CD3-mediated signal transduction pathway in human T cells. *Clin Immunol Immunopathol*, 83, 3, 237-244.
- Vaziri ND, Oveisi F, Reyes GA, Zhou XJ (1996). Dysregulation of melatonin metabolism in chronic renal insufficiency: role of erythropoietin-deficiency anemia. *Kidney Int*, 50, 653-656.
- Veljković M, Pavlović DR, Stojiljković N, Ilić S, Jovanović I, Poklar Ulrih N, Rakić V, Veličković L, Sokolović D (2016). Bilberry: Chemical profiling, in vitro and in vivo antioxidant activity and nephroprotective effect against gentamicin toxicity in rats. *Phytother Res*, doi: 10.1002/ptr.5738.
- Volpini RA, Balbi AP, Costa RS, Coimbra TM (2006). Increased expression of p38 mitogen-activated protein kinase is related to the acute renal lesions induced by gentamicin. *Braz J Med Biol Res*, 39, 817-823.
- Walker PD, Barri Y, Shah SV (1999). Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail*, 21, 3-4, 433-442.

- Walker PD, Shah SV (1988). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest*, 81, 334-41.
- Wargo KA, Edwards JD (2014). Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*, 27, 6, 573-577.
- Webb AR, Kline L, Holick MF (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 2, 373-378.
- Werb R, Clark WF, Lindsay RM, Jones EOP, Turnbull DI, Linton AL (1978). Protective effect of prostaglandin [PGE<sub>2</sub>] in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin Sci Mol Med*, 55, 5, 505-507.
- Wilke A (2003). Aminoglikozidler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Eşliğinde Antibiyotikler. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 46, 313-324.
- Yared A, Kon V, Ichikawa I (1985). Mechanism of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion. Importance of intrarenal vasopressin- prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin. *J Clin Invest*, 75, 1477.
- Yarijani ZM, Najafi H, Hamid Madani S (2016). Protective effect of crocin on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 19, 3, 337-343.
- Yamakage M, Namiki A (2002). Calcium channels-basic aspects of their structure, function, and gene encoding. *Can J Anesth*, 49, 151-164.
- Yanagida C, Ito K, Komiya I, Horie T (2004). Protective effect of fosfomycin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact*, 148, 139-147.
- Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A (2014). D vitamini, kalsiyum & mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamin kullanımı. *Ankara Med J*, 14, 4, 162-171.
- Yılmaz M (2014). Ratlarda Gentamisine Oluşturulan Nefrotoksisite Üzerine Fucoidan'ın Etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı (Veteriner Programı), Yüksek Lisans Tezi, Van.
- Yoon S, Lee J, Lee S (2002). The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 15, 20-25.
- Yu Y, Zheng F, Bo Y, Duan J, Huang H, Zhongguo Yi, Xue Ke, Xue Yuan, Xue Bao (1998). Changes of prostaglandins in kidney tissue in gentamicin-induced acute renal tubular injury in rats. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 20, 38-43.

## ÖZGEÇMİŞ

1985 Yılında Van'da dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini Kasımoğlu İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Ardından Van Atatürk Lisesi'ne başladı. 2004 yılında liseden mezun oldu. 2008 yılında YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Bölümü'nü kazandı. 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu'ndan mezun oldu. YYÜ Dursun Odabaş Tıp Fakültesi ve Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KBB, Beyin Cerrahi, Psikiyatri gibi kliniklerde çalıştı. 2013 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. Van Edremit Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi'nde Hasta ve Yaşlı Bakım Bölümü öğretmeni olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

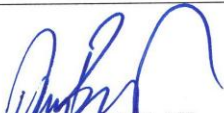
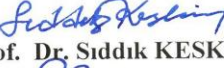
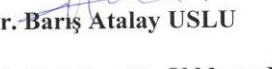
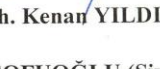
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                          |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Araştırmamanın Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ratlarda gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede çuha çiçeği (oenothera biennis) yağının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi |                                |
| Title of the Research                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | The effects of evening primrose (oenothera biennis) on the some biochemical parameters in rats with gentamisin induced nephrotoxicity    |                                |
| Araştırmacı(lar) Investigator(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. Handan MERT                                                                                    |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Murat MEDİNELİ                                                                           |                                |
| Araştırmamanın Başlama Tarihi / Research Starting Date: 16.10.2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                |
| Araştırmamanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date: 18.11.2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                |
| Proje Süresi / Total Time of Project: 25 ay (month)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |                                |
| Proje No / Project Number: 2015-SBE-YL036                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                |
| Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available): YYÜ BAP Başkanlığı Yuzuncu Yıl University Presidency of Scientific Research Projects                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                |
| Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding: 7000 TL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                          |                                |
| Karar:<br>Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24 / 11 / 2016 tarih ve 2016/11 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.<br>Decision:<br>Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yıl University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 24 / 11 / 2016 (decision number 2016/11). |                                                                                                                                          |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | BASKAN/CHAIR<br><br>Prof. Dr. Semiha DEDE                                                                                                |                                |
| ÜYE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ÜYE                                                                                                                                      | ÜYE                            |
| Prof. Dr. Fazıl ŞEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prof. Dr. Sıddık KESKİN                                                                                                                  | Prof. Dr. Suphi DENİZ          |
| ÜYE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ÜYE                                                                                                                                      | ÜYE                            |
| <br>Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <br>Doç. Dr. Atilla DÜRMÜŞ                                                                                                               | <br>Doç. Dr. Abdülkaki AKSAKAL |
| ÜYE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ÜYE                                                                                                                                      | ÜYE                            |
| <br>Doç. Dr. Nalan ÖZDAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN                                                                                                                 | Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ    |
| ÜYE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ÜYE                                                                                                                                      | ÜYE                            |
| Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN                                                                                                          | Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU   |
| ÜYE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |                                |
| <br>Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                |

**T.C.**  
**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

**ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ**

|                                    |                                                                                                                                          |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Araştırmanın Adı                   | Ratlarda Gentamisinle Oluşturulan Nefrotoksisitede Çuha Çiçeği (Oenothera Biennis) Yağının Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi |
| Araştırmanın Yürütücüsü            | Prof. Dr. Handan MERT                                                                                                                    |
| Yardımcı Araştırmacılar            | Yük. Lis. Öğr. Murat MEDİNELİ                                                                                                            |
| Kurumu                             | Veteriner Fakültesi                                                                                                                      |
| Araştırmanın Tahmini Süresi        | 12 Ay                                                                                                                                    |
| Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı | Sıçan 32 Adet                                                                                                                            |
| Destekleyecek Kuruluş (lar)        | YYÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı                                                                                             |
| Başvuru Tarihi                     | 16.10.2014                                                                                                                               |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:2014/12-...</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Tarih:13.11.2014</b> |
|                        | Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Handan MERT sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.<br>1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması.<br>2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması.<br>3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi.<br>4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması.<br>5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. |                         |

| ETİK KURUL ÜYELERİ                                                                                                               |                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Prof. Dr. Duran BOLAT                     | <b>BAŞKAN V.</b><br>Prof. Dr. Hasan ÜLKER  |
| <br>Doç. Dr. Fatma İLHAN                      | <br>Prof. Dr. Sıddık KESKİN                 |
| <br>Doç. Dr. Atilla DURMUŞ                    | <br>Doç. Dr. Fazıl ŞEN                      |
| <br>Doç. Dr. Barış Atalay USLU                | <br>Doç. Dr. M. Fatih GARÇA                 |
| <br>Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN | <br>Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU            |
|                                                                                                                                  | Orhan SOFUOĞLU (Sivil Üye)                                                                                                      |

\*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 6/12./2016

Tez Başlığı / Konusu: **MEDİNELİ M(2016). Ratlarda Gentamisinle Oluşturulan Nefrotoksisitede Çuha Çiçeği (Oenothera Biennis) Yağının Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 66 sayfalık kısmına ilişkin, 03/12/2016 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNITIN COM intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı( % 14) dır.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

06.12.2016  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Murat Medineli  
Öğrenci No:  
Anabilim Dalı: Veteriner Biyokimya  
Programı: .....Biyokimya  
Statüsü: Y.Lisans X

**DANIŞMAN ONAYI**  
UYGUNDUR

Prof.Dr. Handan MERT

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

**ENSTİTÜ ONAYI**  
UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)