



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA GENTAMİSİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE  
ÜZERİNE FERULİK ASİTİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Hemşire Vasfiye ERSEÇKİN  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan MERT

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç İRAK

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA GENTAMİSİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE  
ÜZERİNE FERULİK ASİTİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Hemşire Vasfiye ERSEÇKİN  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Handan MERT

İKİNCİ DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç İRAK

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2018-6991 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KABUL VE ONAY**

**RATLARDA GENTAMİSİN İLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE  
ÜZERİNE FERULİK ASİTİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Hemşire Vasfiye ERSEÇKİN  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Nihat MERT  
**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. Handan MERT

Üye

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan Kaya

Üye

**TEZ KABUL TARİHİ**

27/ 06 /2019

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*Ratlarda Gentamisin ile Oluşturulan Nefrotoksisite Üzerine Ferulik Asitin Etkisinin İncelenmesi*" başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Vasfiye ERSEÇKİN

Tarih: 26.06.2019

İmza:



## TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim, eğitimimde büyük katkıları olan tezimin hazırlanmasında emeği geöen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Handan MERT'e, ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Kıvanö İRAK'a, değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nihat MERT'e, Anabilim Dalımızın diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Yeter DEĞER ve Prof. Dr. Semiha DEDE'ye, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından ve her zamanki gülyüzünden dolayı Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Salih IBUK'a,

Eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm arkadaşlarıma;

Çalışmaya maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na;

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme;

Desteğini ve güvenlerini sürekli hissettiğim hayattaki en büyük desteğim olan sevgili eşim Adnan ERSEÇKİN'e, kızlarım Zehra Solin ve Azze Dilem ile oğlum Zafer Hamza' ya teşekkürlerimi sunarım.

Vasfiye ERSEÇKİN

2019

## ÖZET

**Erseçkin V, Ratlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerine ferulik asitin etkisinin incelenmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Ferulik asit çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan bir fenolik bir bileşiktir. Bu çalışma ile gentamisinle (GM) oluşturulan nefrotoksisite üzerine ferulik asitin etkisini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar rastgele her biri 8 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı: Kontrol, Ferulik Asit (FA), Gentamisin (GM), Gentamisin+ Ferulik asit (GM+FA). 8 günlük deneme süresinden 24 saat sonra kan örnekleri alındı, böbrekler histopatolojik değerlendirme için çıkarıldı. Ratların serum üre, kreatinin, ürik asit, LDH analizleri otoanalizörde, MDA, AOPP, GSH, SOD, CAT, IL-6, TNF- $\alpha$  analizleri ise ELISA'da yapıldı, alınan böbrek dokuları histopatolojik açıdan incelendi. GM+FA grubunda GM grubuna göre üre ( $p<0.001$ ), kreatinin ( $p<0.001$ ), MDA ( $p<0.01$ ), AOPP ( $p<0.001$ ), IL-6 ( $p<0.01$ ), TNF- $\alpha$  ( $p<0.001$ ) düzeylerinin istatistik olarak önemle azaldığı saptandı. Sonuç olarak, GM ile oluşturulan nefrotoksisitede, ferulik asit enflamasyonu azaltarak oksidatif stresin de azalmasına neden olmuştur. Bu çalışmada ferulik asitin antioksidan özelliğinden çok antienflamatuvar özelliği ön plana çıkmıştır. Ferulik asitin nefrotoksik hasarı zayıflattığı, böbreği koruyucu özelliğinin bulunduğu söylenebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Ferulik asit, Gentamisin, Nefrotoksisite, Oksidatif stres, Sitokin

## ABSTRACT

**Ersekin V, Investigation of the effect of ferulic acid on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry, Master's Thesis, Van, 2019.** Ferulic acid is a kind of phenolic compound that can be found in various fruits and vegetables. This study aims to investigate the effect of ferulic acid upon nephrotoxicity that is induced by gentamicin (GM). In this study, rats were separated into 4 groups such that each containing 8 randomly selected rats: Control group, Ferulic Acid (FA) group, Gentamicin (GM) group and Gentamicin+Ferulic Acid (GM+FA) group. Blood samples were collected after 24 hours following the 8-day trial period, and kidneys were taken out for histopathological evaluation. Serum urea, creatinine, uric acid and, LDH analyses were performed in auto analyser while MDA, AOPP, GSH, SOD, CAT, IL-6, TNF- $\alpha$  analyses were performed in ELISA, and kidney tissues were also examined histopathologically. Urea ( $p<0.001$ ), creatinine ( $p<0.001$ ), MDA ( $p<0.01$ ), AOPP ( $p<0.001$ ), IL-6 ( $p<0.01$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p<0.001$ ) levels were found to be statistically and significantly lowered in GM+FA group when compared to GM group. As a result, ferulic acid has reduced the inflammation in nephrotoxicity induced by GM, causing decreased oxidative stress. In this study, anti inflammatory features of ferulic acid have come to the fore rather than the antioxidant features. We can say that ferulic acid reduces nephrotoxic damage and has protective properties for kidneys.

**Keywords:** Ferulic acid, Gentamicin, Nephrotoxicity, Oxidative stress, Cytokine

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XIII
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Böbrek Yapısı.....	3
2.2. Böbrek Fonksiyonları.....	8
2.2.1. Nefrotoksisite .....	9
2.3. Gentamisin (GM) .....	10
2.3.1.Gentamisinin etki mekanizması .....	14
2.3.2. Gentamisinin yan etkileri .....	13
2.3.3. Gentamisin nefrotoksisitesinin mekanizmaları .....	13
2.3.4. Gentamisin nefrotoksisitesinin fizyopatolojisi .....	13
2.4. Ferulik Asit.....	15
2.4.1. Ferulik asitin antioksidan etkileri .....	16
2.4.2. Ferulik asitin nöroprotektif etkileri .....	18
2.4.3. Ferulik asitin antikanser etkileri .....	18
2.5. Biyokimyasal Parametreler .....	19
2.5.1. Üre .....	19
2.5.2. Kreatinin .....	20
2.5.3. Ürik asit .....	21
2.5.4. LDH.....	22
2.5.5. Malondialdehid (MDA).....	22
2.5.6. İleri oksidasyon protein ürünleri ( AOPP).....	22
2.5.7. Glutasyon (GSH) .....	24
2.5.8. Superoksit dismutaz (SOD).....	25



2.5.9. Katalaz.....	26
2.5.10. Interlökin 6 (IL-6).....	27
2.5.11. Tümör nekrozis faktör alfa ( TNF- $\alpha$ ) .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Gereç .....	29
3.1.1. Hayvan materyali.....	29
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler .....	29
3.1.3. Kimyasal maddeler .....	29
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. Deney gruplarının hazırlanması .....	30
3.2.2. Örneklerin toplanması .....	30
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	31
3.3.1. Üre tayini .....	31
3.3.2. Kreatinin tayini.....	32
3.3.3. Ürik asit tayini .....	32
3.3.4. LDH tayini.....	32
3.3.5. Malondialdehit (MDA) tayini.....	33
3.3.6. İleri oksidasyon ürünleri (AOPP) tayini.....	34
3.3.7. Glutasyon (GSH ) tayini .....	35
3.3.8. Superoksit dismutaz (SOD) tayini.....	35
3.3.9. Katalaz (CAT) tayini .....	36
3.3.10. Interlökin 6 (IL-6) tayini .....	37
3.3.11. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) tayini .....	38
3.4. Histopatolojik Analiz .....	39
3.5. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıkları.....	41
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	42
4.3. Histopatolojik Bulgular .....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	51
KAYNAKLAR .....	66
ÖZGEÇMİŞ .....	80
EKLER.....	81
Ek 1. Araştırma Başvuru Onay Belgesi .....	81

Ek 2. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	82
Ek 3. Tez Orijinallik Raporu .....	83



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AOPP</b>	: İleri Derecede Okside Protein Ürünleri
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ATN</b>	: Akut Tübüler Nekroz
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BUN</b>	: Kan-Üre Nitrojeni
<b>C</b>	: Karbon
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>Cl</b>	: Klor
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>Da</b>	: Dalton
<b>diTyr</b>	: Ditirozin
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>ELISA</b>	: Enzim Bağımlı İmmün Sorbent Testi
<b>ET-1</b>	: Endotelin 1
<b>FA</b>	: Ferulik Asit
<b>g</b>	: Gram
<b>GBM</b>	: Glomerüler Bazal Membran
<b>GFH (GFR)</b>	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>GM</b>	: Gentamisin
<b>Gp130</b>	: Glikoprotein 130
<b>GPx (GSH-Px)</b>	: Glutasyon Peroksidaz

<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>H</b>	: Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IL-6R</b>	: İnterlökin 6 Reseptörü
<b>i.m.</b>	: İntramüsküler
<b>i.p.</b>	: İnteraperitoneal
<b>i.v.</b>	: İntravenöz
<b>K</b>	: Potasyum
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>L</b>	: Litre
<b>LDH</b>	: LaktatDehidrogenaz
<b>MCP-1</b>	: MonositKemotaksis Protein - 1
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mRNA</b>	: MesengerRibonükleik Asit
<b>N</b>	: Azot
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NaCl</b>	: Sodyum Klor
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NT</b>	: Nitrotirozin
<b>O (O<sub>2</sub>)</b>	: Oksijen
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>PCO</b>	: Protein Karbonil
<b>PLGPx</b>	: FosfolipitHidroksiperoksitGlutasyonPeroksidaz
<b>P-SH</b>	: Protein Tiyol
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>RNS</b>	: Aktif Nitrojen Türleri
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>s.c</b>	: Subkutan

<b>SOD</b>	: Superoksitdismutaz
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Nekrozis Faktör – $\alpha$
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	: Tumor Nekrozis Faktör – $\beta$
<b>TNF-R1</b>	: Tumor Nekrozis Faktör Reseptör 1
<b>TNF-R2</b>	: Tumor Nekrozis Faktör Reseptör 2
<b>TX</b>	: Tromboksan



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Nefron ve kan dolaşımının basitleştirilmiş şeması .....	4
Şekil 2. Glomerüler visseral tabakası .....	5
Şekil 3. Gentamisin sülfat kimyasal yapısı.....	11
Şekil 4. Aminoglikozidlerin etki mekanizması .....	12
Şekil 5. Ferulik asitin kimyasal yapısı.....	16
Şekil 6. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratların ortalama vücut ağırlıkları.....	41
Şekil 7. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratların ortalama böbrek ağırlıkları.....	42
Şekil 8. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum üre düzeyleri .....	43
Şekil 9. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum kreatinin düzeyleri .....	43
Şekil 10. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum ürik asit düzeyleri .....	44
Şekil 11. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum LDH düzeyleri.....	44
Şekil 12. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum MDA düzeyleri.....	45
Şekil 13. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum AOPP düzeyleri.....	46
Şekil 14. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum GSH düzeyleri .....	46
Şekil 15. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum SOD düzeyleri .....	47
Şekil 16. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum CAT düzeyleri .....	47
Şekil 17. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum IL-6 düzeyleri .....	48
Şekil 18. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum TNF- $\alpha$ düzeyleri .....	48
Şekil 19. Çalışma guplarının böbrek histolojik görünümleri. ....	50

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Kontrol, FA, GM, GM+FA grubundaki ratların ortalama vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıkları.....	41
<b>Tablo 2.</b>	Kontrol, ferulik asit (FA), gentamisin (GM), gentamisin+ ferulik asit (GM+FA) grubu ratlara ait serum üre, ürik asit, kreatinin ve LDH düzeylerinin ortalama değerleri.....	42
<b>Tablo 3.</b>	Kontrol, ferulik asit (FA), gentamisin (GM), gentamisin+ ferulik asit (GM+FA) grubu ratlara ait serum MDA, SOD, GSH, CAT, AOPP, IL-6, TNF- $\alpha$ düzeylerinin ortalama değerleri.....	45
<b>Tablo 4.</b>	Böbrek dokularında histopatolojik bulguların skorlanması.....	49



## 1. GİRİŞ

Gentamisin (GM), genellikle hayatı tehdit eden gram (-) bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılan aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir (Ali, 1995). Gram (-) bakterilere karşı güçlü bakterisid etkiye sahip olması, beta-laktamlara dirençli mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu etkinliği ve maliyetinin düşük olması nedeni ile kullanımını oldukça yaygındır (Maldonado ve ark., 2003). Gentamisinin en belirgin yan etkisi nefrotoksisitedir ve akut böbrek yetmezliği vakalarının % 10-20'sinin sebebini oluşturmaktadır (Erdem ve ark., 2000; Walker ve ark., 1988). Gentamisin ile tedavinin 7. gününden sonra hastaların yaklaşık % 30'unda nefrotoksisite belirtileri ortaya çıkmıştır (Paterson ve ark., 1998).

Gentamisin oral yolla alındığında, gastrointestinal kanaldan emilimi yeterli düzeyde gerçekleşmez, ancak intramüsküler (i.m.) veya subkutan (s.c.) yol ile verildiğinde daha hızlı bir şekilde terapötik kan düzeyine ulaşır. İntravenöz veya intratrakeal yollarla da kullanılabilir. Renal korteks hariç dokularda birikimi çok azdır. Vücuttan atılımı böbrekte glomerüler filtrasyon yoluyla olmaktadır (Ali, 1995). Glomerülden filtre edildikten sonra proksimal tübül hücrelerince rebsorbe edilerek bu hücrelerin lizozomlarında birikir (Ali, 1995; Li ve ark., 2008; Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999). Aminoglikozidler, tübüler atrofi veya dilatasyon, membran bozulmaları, fırçamsı kenar erozyonları ve proksimal tübül hücre ödemi, bazolateral membran villüslerinin azalması (Volpin ve ark., 2006) ve interstisyel enflamatuvar hücre artışı gibi toksik etkilere sahiptir (Tulkens, 1989). Gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite mekanizmaları hala tam aydınlatılamamış olup, multifaktöriyel sebepler üzerinde durulmaktadır (Ali ve ark., 2005; Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999). Bu mekanizmalar arasında serbest oksijen radikallerinin yükselmesi en önemli sebep olarak düşünülmektedir (Priuska ve Schacht, 1995; Yanagida ve ark., 2004).

İlk olarak *Ferula foetida* bitkisinden elde edilen ferulik asit (4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit) ilk ismini bu bitkiden esinlenerek almıştır (Kumar ve Pruthi, 2014). Ferulik asit, bitkilerin yaprak ve tohumlarında mevcut olan fenolik bir asittir. En çok yulaf, enginar, portakal, pirinç, buğday, ananas gibi bitkilerde bulunur. Kimyasal



olarak kurkuminin güçlü yapısına benzer ve hidrokisisinnamik asit grubuna aittir (Ojha ve ark., 2015).

Son yıllarda ferulikasitin yüksek terapötik etkileriyle ilgili araştırma alanları oldukça dikkat çekicidir. Ferulik asitin antienflamatuar, antidiyabetik, antikarsinojenik, antiapoptotik, antiageing, hepatoprotektif, nöroprotektif, radioprotektif, pulmoner protektif, antiaterojenik, hipotensive etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Marimuthu ve ark., 2007). Gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede ferulik asitin etkisini inceleyen çalışmaların sayısı çok azdır. Bu çalışmada gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede üre, kreatinin, ürik asit, LDH gibi böbrek fonksiyon markerleri ile MDA, AOPP, GSH, SOD, CAT, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerine bakılarak ferulik asitin antioksidan ve antienflamatuar özelliklerinin etkili olup olmadığı araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Böbrek Yapısı

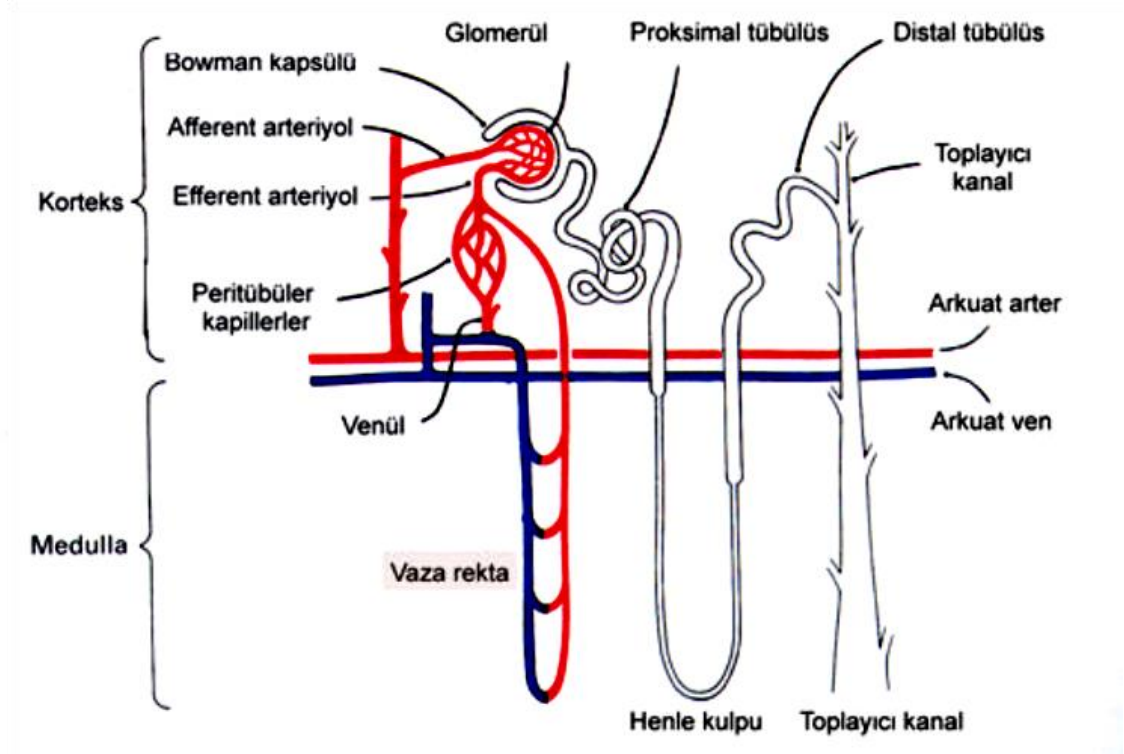
Böbrekler sağlıklı bir vücut için gerekli birçok işlevin düzenli olarak çalışmasını sağlayan, metabolik faaliyetlerin artık ürünleri ile vücutta fazla kalan suyun idrar olarak atılmasını düzenleyen organlardır. Bu özellikleri nedeniyle doku sıvılarının yoğunluğunu ve sıvı elektrolit dengesini korumaktadırlar. Bu işlevlerin dışında elektrolit homeostazisinde önemli rol oynayan bazı vücut maddelerinin (renin ve prostoglandinler) ve eritrositlerin gelişiminde görevli hormonların (eritropoetin) sentezinde görev alır (Calbreath, 1992).

Böbrekler vücutta retroperitoneal yerleşimlidirler. Batın içinde posterosüperior kısımda ve columna vertebralisin iki yanında, alt uçları ise 3. lumbar vertebra seviyesinde konumlanmıştır. Üst uçları 12. torakal vertebranın üst kenarında bulunur. Karın boşluğunun sağ üst tarafında karaciğerin olması nedeniyle, sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıya yerleşimlidir. Yetişkin bir insan böbreği ortalama 12 cm uzunluğundadır. Ağırlıkları erkeklerde ortalama 150 g, kadınlarda da yaklaşık olarak 135 g'dır (David, 2005; İşlekel, 2002).

Böbrekler idrarın depolandığı mesaneye üreter ile bağlanırlar. Üreter tüp şeklinde olup, böbreklerde biriken idrarın mesaneye drenajını sağlamaktadır. Mesane, içinde sıvı biriktirebilen ve bu biriken sıvıyı gerektiğinde kolaylıkla dışarı atabilen yapıdır. Mesane düz kaslardan meydana gelmektedir (Calbreath, 1992).

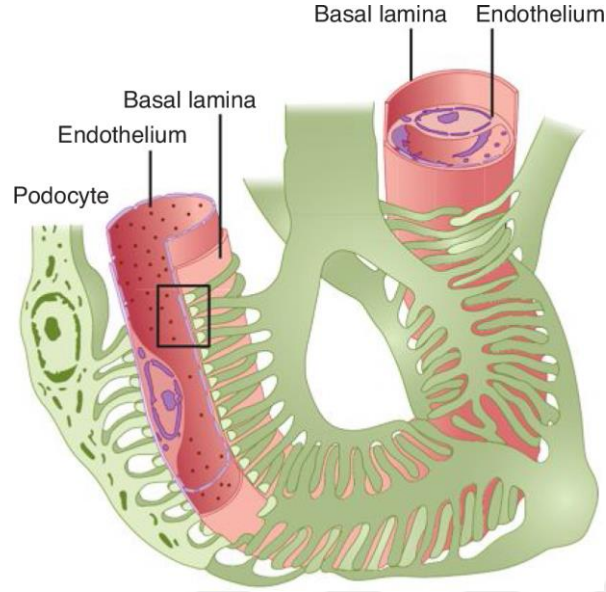
Böbrek parankimi, nefron adı verilen özelleşmiş hücrelerin, bağ dokusu yardımıyla birbirlerine bağlanmasıyla meydana gelir. Yaklaşık olarak her bir böbrekte 1.3 milyona yakın nefron bulunmaktadır. Nefronlar böbreğin en küçük yapısal birimidirler. Vücutta maddelerin filtrasyon (süzme), sekresyon (salgılama) ve reabsorpsiyonu (geri emilme) gibi görevleri vardır. Her nefronda toplayıcı kanallar bulunur. Nefron yapısı, filtrasyonun gerçekleştiği Bowman kapsülü, sekresyon ve reabsorpsiyonun gerçekleştiği proksimal ve distal tübülüsler, bu tüpleri biraraya getiren Henle kulpu ve ortaya çıkan idrarın mesaneye drenajını gerçekleştirip üretere ulaştıran

toplayıcı kanallardan oluşmaktadır (Calbreath, 1992; Rang ve ark., 1999) (Şekil 1). Sonuç olarak her nefron idrar üretme yeteneğine tek başına sahiptir (David, 2005).



**Şekil 1.** Nefron ve kan dolaşımının basitleştirilmiş şeması (Rang ve ark., 1999)

Glomerül (böbrek korpüskülü), Bowman kapsülü ve kapiller yumaktan oluşmuştur. Kapillerlerin nefronun geniş ve kör ucundaki Bowman kapsülüne girmesi ile oluşur ve ortalama olarak 200 µm çapındadır. Glomerülü meydana getiren kapiller yumağı nefrona yüksek debide kan akımı gerçekleştirir (Ganong, 1985). Bowman kapsülünde glomerüler filtrat ve kan birbirinden 2 farklı hücresel tabaka ile ayrılır. Bu tabakalar; tübülüs epiteli (podositler) ve kapiller endotelidir (Şekil 2). Bu iki tabakanın orta kısmında glomerüler bazal membran (GBM) mevcuttur. Bazal membran ve endotel hücrelerinin arasında ise glomerül matriksini ve destek yapısını oluşturan mezenkim hücreleri yer almaktadır (Raj ve Keane, 1985).



**Şekil 2.** Glomerülervisseral tabakası (Ganong, 1985)

Glomerüler mezenkimi, glikoproteinlerden ve mukopolisakkaritlerden oluşmuş bir matrikste yer alan mezenkimal hücrelerden meydana gelmektedir. GBM, mezenkimin glomerüler kan akımı ile en fazla temas halinde olduğu noktada bulunur. Bu noktada glomerüler dolaşım mezenkimden her biri 100 nm çapında fenestralı endotel tabakası ile birbirinden ayrılır. Bu yapının 2 önemli rolü vardır: 1. Makromolekülleri ve mikromolekülleri taşıyan plazma mezenkimal bölgeye yönelir. 2. Mezenkimal ve endotelial hücrelerin pozisyonu bu hücrelerden salgılanan mediyatörlerin diğer hücreler ile parakrin etkileşimine olanak verecek şekilde bir çapraz-iletişimine imkân sağlar (Rajj, 1993).

Mezenkimal hücreler bazı vazoaktif peptitlerin [anjiyotensin II, endotelin-1 (ET-1), tromboksan (TX) ve arjininvazopressin] reseptörlerini barındırır. Glomerülün hiler bölgesinde bulunan bu hücreler jukstaglomerüler aparatın yanısıra afferent ve efferent arteriyollerin lümenine bakan kenarı ile de temas halindedirler. Bu anatomik düzenlemeye bağlı olarak afferent ve efferent arteriyollerin tonusundaki düzenlemelerle uyumlu olarak hareket eden mezenkimal hücrelerin kasılma ve gevşemeleri glomerüler kan akımı ve filtrasyon hızını düzenler (Mene ve ark., 1989; Rajj ve Keane, 1985; Schlondorff, 1987).

İdrar oluşumu 3 aşamadan ibarettir: Bunlar; filtrasyon, reabsorpsiyon ve sekresyon fazlarıdır. İdrar oluşumunda ilk basamağı glomerüllerde bulunan plazmanın fenestralar vasıtasıyla filtrasyonu oluşturur. İşlevsel olarak glomerüler bazal membran kapillerlerinin seçici geçirgenliğini düzenler. Ancak 4 nm'den daha küçük çaptaki nötral maddelerin difüzyonuna olanak sağlar. Böylece albumin ve daha büyük moleküllerin idrara geçişi önlenir. Kandaki düşük moleküler ağırlıklı maddeler ise Bowman kapsülüne difüzyonla geçerler. Bu süzme işlemi, dolaşım sistemindeki yüksek kan basıncı ile osmotik basınç ve Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç farkı etkisi ile diğer küçük moleküllerin membrandan pasif difüzyonu ile gerçekleşir. Pasif difüzyonun sonucu olarak idrar oluşumunun filtrasyon aşamasında enerji harcanmaz (Calbreath, 1992).

Sıvı, nefronun en uzun bölümü olan proksimal tüplere geçtiğinde reabsorpsiyonun ilk basamağı başlar. Proksimal tüplerin duvarı, apikal yüzde sıkı bağlantılar aracılığı ile birleşen tek sıralı bir hücre tabakasından oluşur ve emilim yüzeyini artırmak için kıvrımlıdır. Bu hücrelerin lümene bakan yüzü yine emilim yüzeyini artırmak için çok sayıda mikrovillüslü yapısıyla fırçamsı bir şekil almıştır (Rang ve ark., 1999). Burada glomerüllerden süzülen ultra filtratın yaklaşık üçte ikisi tübüler sıvının ozmolalitesini değiştirmeden reabsorpsiyona uğramaktadır. Yani, bu bölgedeki sıvı reabsorpsiyonu  $Na^{+2}$ 'un aktif taşınması ile birlikte olup, izoozmotiktir.  $Na^{+2}$ 'un geri emilimiyle birlikte  $Cl^{-}$  ve  $HCO_3^{-}$  reabsorpsiyonu da burada gerçekleşir. Proksimal tüplerin başlangıç kısmındaki  $HCO_3^{-}$ 'in geri emilimi karbonik anhidraz enzimi ve fırçamsı kenar membranındaki Na/H iyon değiştirici mekanizması ile meydana gelir. Benzer şekilde glukoz, aminoasitler ve diğer bazı organik maddeler de  $Na^{+2}$ 'a bağlı kotransport sistemi ile reabsorbe edilir. Glukoz ve  $Na^{+2}$  membranda ortak bir taşıyıcıya bağlandığı gibi,  $Na^{+2}$  elektriksel ve kimyasal gradyent boyunca hücre içine alınırken glukoz da birlikte taşınır. Su ise tübül içi sıvının ozmolalitesinin sabit tutulması amacı ile enerji harcanmadan difüzyonla reabsorbe edilir. Glomerüllerden süzülen suyun % 60'ı, bikarbonatın % 85'i, sodyum klorürün % 40'ı, organik maddelerin ise hemen hemen tamamı proksimal tüplerde geri emilime uğrar. Bu yüzden, böbrekler tarafından günde 170-190 L civarında sıvı filtrasyonu olduğu halde, bu miktarın ancak 1-2 L'si idrar olarak vücuttan atılmaktadır (Coe ve Brenner, 1987; Ives ve Warnock, 1995). Bütün bu fonksiyonlara ek olarak proksimal kıvrımlı

tübüllerde kreatinin gibi maddeleri, paraaminohippurik asit ve penisilin gibi maddeleri idrara ekskresyone ederler. Bu olay tübül salgılama olarak tanımlanan aktif bir işlemdir (Junqueira ve Corneiro, 2003).

Proksimal ve distal tübüller Henle kulpu ile birleşir. Henle kulpunun inen ve çıkan olmak üzere iki kolu vardır. Çıkan kolun ise ince ve kalın segmentleri vardır. İnen kolun suya geçirgenliği yüksek oranda olduğundan su ozmotik güçlerin etkisi ile enerji harcanmadan difüzyonla reabsorbe edilir. Çıkan kolunun suya geçirgenliği çok azdır ve kalın segmentinde NaCl aktif olarak geri emilirken suyun reabsorbe olmaması sıvının ozmolalitesinin azalmasına neden olur. Bu sebeple bu bölüm 'dilüsyon segmenti' olarak da bilinir. Henle kulpunda sekresyon işlemi başladığı gibi; süzölmüş suyun yaklaşık % 15'i ve NaCl, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'in % 25'i reabsorbe edilir (Kierszenbaum, 2006). Cl<sup>-</sup> ve bir miktar Na<sup>+2</sup> kan dolaşımından tübülüs içerisine aktif trasportla taşınmaktadır. Henle kulpundan geçiş esnasında tübül sıvı hacmi % 5 oranında emilir ve plazmaya göre hipotonik hale getirilir (Coe ve Brenner, 1987; Rang ve ark., 1999). Distal tübüllerde ise reabsorpsiyon az miktarda devam ederken sekresyon ön plandadır. H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> tübül sekresyona uğrarken, filtre edilen miktarın %10'u kadar Na<sup>+2</sup> ise tekrar geri emilir. Vücutta asit-baz dengesini regüle eden sistemin bir parçası olarak amonyak atılımı da burada olur. NaCl reabsorpsiyonu elektriksel olarak nötral olan Na<sup>+2</sup> ve Cl<sup>-</sup> kotransportu ile gerçekleşir. Lümenin bu kısmında bulunan apikal kalsiyum kanalları ve Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+2</sup> değiştirici sistemi aracılığı ile Ca<sup>+2</sup> reabsorbe olur. Bu işlem paratiroid hormon ile regüle edilir. Bu bölümdeki su reabsorpsiyonu ise antidiüretik hormon (ADH) bağımlı aquaporinlerle olur. ADH yokluğunda su geri emilimi yapılamaz. Bu nedenle idrar dilue olarak atılır. NaCl geri emilimi ise sürrenalinden salgılanan aldosteron hormonu tarafından regüle edilir (Coe ve Brenner, 1987; Calbreath, 1992; Ives ve Warnock, 1995). Nefronun bu bölümünde idrarla atılacak NaCl konsantrasyonu belirlenir. Toplayıcı tüplerde Na<sup>+2</sup> reabsorbe eden, K<sup>+</sup> sekresyonu yapan ana hücreler ile H<sup>+</sup> iyonu sekresyonu sağlayan interkale hücreler olmak üzere 2 ayrı hücre tipi vardır. Ana hücrelerin apikal membranında, diğer tübülüs bölümlerinden farklı olarak Na<sup>+2</sup> ve diğer iyonlar için kotransport sistemleri yerine, Na<sup>+2</sup> ve K<sup>+</sup> için spesifik transport kanalları vardır. Nefronun bu bölümü 'sıkı' epitelle döşeli olup, iyonlara ve suya geçirgenlikleri çok azdır. Bundan dolayı, bu nefron bölümünde iyon ve su değişimi

birbirinden bağımsız olarak Aldosteron ve ADH gibi hormonların direkt etkisi ile olmaktadır (Coe ve Brenner, 1987; Rang ve ark., 1999).

Bazolateral membrandaki  $\text{Na}^{+2}$  pompası iyon değişimi için gerekli enerjinin temel kaynağıdır. Aldosteron hormonu  $\text{Na}^{+2}$  emilimini artırırken,  $\text{K}^{+}$  sekresyonunu aktive eder. Aldosteron sekresyonu dolaylı olarak distal tübülüslerdeki sıvının osmolalitesine duyarlı olan jukstaglomerüler aparat tarafından regüle edilir. Ultrafiltratın  $\text{NaCl}$  konsantrasyonundaki bir azalma distal tüplerde bulunan makuladensa hücreleri tarafından algılanır ve renin sekresyonuna neden olur. Renin ise anjiyotensin I, anjiyotensin II ve adrenal korteksten aldosteron sekresyonuna sebep olmaktadır (Rang ve ark., 1999).

Antidiüretik hormon, nefronun bu bölümünde membranın suya karşı geçirgenliğini arttırarak suyun pasif difüzyonunu kolaylaştıran aquaporinleri aktive eder. Bu hormon, hipofizin arka lobunda bulunur ve sekresyonu serum osmolalitesi ve hacmi tarafından regüle edilir (Ives ve Warnock, 1995; Rang ve ark., 1999).

## 2.2. Böbrek Fonksiyonları

Böbrek fonksiyonları :

- Vücut sıvı ve elektrolit homeostazının sağlanması ve sürdürülmesi,
- Metabolik son ürünlerin (üre, ürik asit, kreatinin) sekresyonu,
- İlaçlar, toksinler ve bunların metabolitlerinin detoksifikasyonu ve sekresyonu,
- Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal regülasyonu,
- Hormon sentezi ve aktivasyonu ile metabolizmasına katkı: Eritropoetin, D vitamini,
- Peptid hormonlarının (insülin, glukagon) kandan uzaklaştırılması,
- Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin ( $\beta$ 2-mikroglobulin) kandan uzaklaştırılması,
- Glukoneogenez, lipid metabolizması gibi metabolik etki (Akpolat ve ark., 1996) olarak sıralanabilir.

### 2.2.1. Nefrotoksisite

Nefrotoksisite; nefrotoksik renal yetmezlik, akut glomerülo nefritis, interstisyel nefritis, nefrotik sendrom ve aşağı nefron nefrozisi olarak tanımlanmaktadır (Davis, 1989). Böbrekler yüksek orandaki kan akımı ve metabolik aktivitesi ile ekskresyon fonksiyonlarından dolayı ilaçlarla, diğer endojen ve eksojen toksinlerle daha fazla karşılaşmaktadır. Böbreklerin tübül sekresyon, reabsorbsiyon ve konsantrasyon görevleri renal tübül hücreleri diğer vücut dokularından daha yoğun ve yüksek toksin konsantrasyonlarına maruz kalmasını beraberinde getirir. Bu yüzden renal tübüller nefrotoksisitenin direkt hedefi konumundadır (Chew ve Dibartola, 1989). Nefrotoksisitenin belirgin niteliği tübül nekrozudur (Tulkens, 1984). Nefrotoksisitede görülen tübül nekroz akut tübül nekroz (ATN) olarak da bilinmektedir. ATN iskemik ve nefrotoksik ATN olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Maden, 1994; Mingeot-Leclercq ve Tulkens, 1999; Turgut ve ark., 1995). Nefrotoksisite sırasında meydana gelen değişiklikler (renal konsantrasyon bozukluğu, akut tübül nekroz veya renal yetmezlik) toksiklerin renal kortekste birikme özelliğinden meydana gelmektedir (Luft ve ark.,1976; Mıstık, 2000). İlaça bağlı toksisite, ATN, intersitisyel nefritis ya da glomerülo nefritis olarak ortaya çıkabilmektedir (Evenepoel, 2004; Maden, 1994). Alınan önlemlere rağmen, hastaların %20'sinden fazlasında ilaç toksisitesi akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olmaktadır (Anderson ve Barry, 2004; Can ve ark., 2000; Ghaznavi ve ark., 2005).

Evcil hayvanlarda birçok kimyasal madde nefrotoksisiteye sebep olmaktadır. Bunların başlıcaları; aminoglikozidler (gentamisin, neomisin, streptomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin vb), sefalosporinler, sülfanamidler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, tetrasiklinler, penisilinler, polimiksinler, monensin, acyclovir, amfoterisin-B, vankomisin, çeşitli ağır metaller (uranyum, kadmiyum, talyum, civa, bakır, kurşun, arsenik, bizmut, altın tuzları), methoxyflurane, methotrexate, etilen glikol, klorlu hidrokarbonlar, kontrast maddeler, okzalatl, mikotoksinler, tanenler, çeşitli analjezik ilaçlar (ibuprofen, naproksen, salisilatlar, fenilbutazon), hemoglobin ve myoglobin gibi endotoksinlerdir (Anderson ve Barry, 2004; Brier ve ark., 1985; Brion ve ark., 1984; Hazıroğlu ve Milli 1998; Kaneko ve ark., 1997).



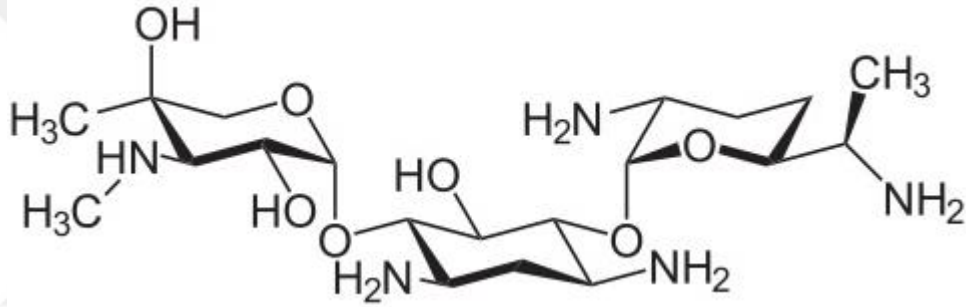
### 2.3. Gentamisin (GM)

Gentamisin, organik polikasyon yapısında (Balsam ve Nikbakht, 1998; Hancock ve ark., 1981) *Micromonosporapurpurea*'dan elde edilen geniş spektrumlu aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Yapıca birbirine çok benzeyen üç gentamisin türünün (GM C1, Cla ve C2) birleşimiyle oluşur. Aminoglikozid grubundaki, amikasininden sonra antibakteriyel etki gücü en yüksek ve spektrumu en geniş olan antibiyotiktir. Bakterisidal olarak etki yapmaktadır. Hızlı ve güçlü bakterisidal etkileri ve kimyasal stabiliteyi sebebiyle çeşitli klinik antitelere sıklıkla ilk basamak antibiyotik olarak kullanılmaktadır (Ali, 1995; Paterson ve ark., 1998; Walker ve Shah, 1988). Plazma proteinlerine bağlanma oranları çok düşüktür. Kanda yaklaşık %10 civarında eritrositlere bağlanmaktadır. Bundan dolayı anemik vakalarda kandaki serbest gentamisin konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır (Kayaalp, 2002). Gentamisin fizikokimyasal özelliği nedeniyle sadece ekstrasellüler sıvıda dağılmaktadır (Kayaalp, 2009). Vücutta biyotransformasyona uğramadan böbreklerden atılır ve idrarda serumdakinden 10 ile 100 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Gentamisin genellikle 1-2 mg/kg dozunda 8 saatte bir (günde 3 kez) i.m. veya i.v. yolla kullanılmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında daha düşük dozlarda (0.3-1 mg/kg) yeterli etki sağlayabilmektedir. Lokal kullanım amaçlı % 0.1'lik cilt merhemi veya kremi, %0.3'lük oftalmik solüsyonu bulunmaktadır (Mycek ve Howland, 2004). Bu antibiyotiklerin yüksek plazma konsantrasyonları nefrotoksik etki gösterir ve akut böbrek yetmezliği olgularının yaklaşık %10-20'sinden sorumlu tutulmaktadır (Ali, 1995; Erdem ve ark., 2000; Paterson ve ark., 1998; Walker ve Shah, 1988). Nefrotoksik etkiler şiddetli olursa antibiyotiğin kullanımının sonlandırılması önerilir. Gentamisinin nefrotoksik etkisinin 7 günden fazla tedavi verilen hastaların yaklaşık %30'unda ortaya çıktığı gözlenmiştir (Ali, 1995; Paterson ve ark., 1998).

Yeni antibiyotikler olan üçüncü kuşak aztreonam ve sefalosporinler, aminoglikozid grubu gibi nefrotoksisiteyle ilişkili olmamasına ve ucuz olmasına rağmen aminoglikozidler hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni, aminoglikozidlerin farmakolojik, terapötik ve toksik özelliklerinin diğer yeni antibiyotiklere göre daha iyi bilinmesi ve tedavide hızlı sonuç vermelerinden kaynaklanmaktadır (Paterson ve ark., 1998).

Gentamisin, pH 6-8 arasında oldukça stabil yapıdadırlar. pH 7.4'te ise güçlü katyonik yüke sahip olurlar. Bu güçlü pozitif polariteleri nedeniyle, hücre yapısında bulunan lipopolisakkarit, DNA ve fosfolipitler gibi anyonik moleküllere bağlanmaktadır. Suda çok iyi çözünürler, organik çözücülerde erimezler. Hafif lipofiliktirler, bundan dolayı lipit içeren zarlardan geçişleri sınırlıdır (Arman ve Dizbay, 2000; Gilbert, 2000).

Alkali pH'da potensleri artıp, asit pH'da ise azalır (Rybak ve ark., 1985). Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kimyasal moleküllerinde heksoz (aminosiklitol) kısmına bağlı amino şekerlerden oluşması yönüyle ortak özellikleri vardır. Gentamisinin kimyasal yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir (Dökmeci, 2000).



**Şekil 3.** Gentamisin sülfat kimyasal yapısı (Dökmeci, 2000)

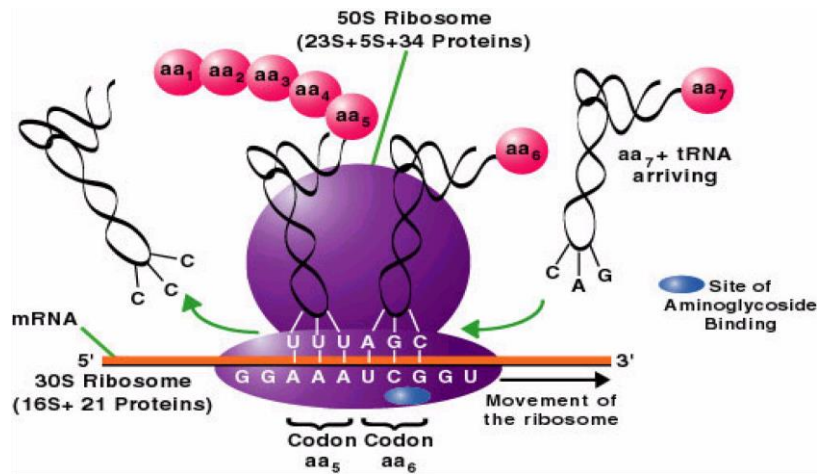
Fizikokimyasal özellikleri nedeniyle gastrointestinal kanalda iyi absorbe edilemezler, fakat parenteral enjeksiyondan sonra hızlıca emilir ve etki gösterirler. Ayrıca intratrakeal olarak da kullanılabilirler (Ali, 1995; Kayaalp, 2009). Gentamisin plasentadan geçebilmekte fakat kan-beyin, kan-BOS (beyin omurilik sıvısı) ve kan göz bariyerlerini çok az geçebilmektedir. Doku düzeyleri renal korteks haricinde azdır. Böbrek fonksiyonları normal olan vakalarda yarılanma ömürleri yaklaşık 2-3 saattir ve vücuttan atılımı çok büyük oranda glomerüler filtrasyonla olmaktadır (Ali, 1995). Vücutta kalış süreleri uzun olmamasına rağmen uygulama sonrası etkilerinin uzun olmasından dolayı, ciddi olmayan enfeksiyonlarda aminoglikozitler günde tek dozla bile etkili olabilirler (Kayaalp, 2002). Böbrek yetmezliği olan olgularda, yarılanma ömürleri yetmezliğin ciddiyeti ile orantılı bir şekilde uzamaktadır. Bu sebeple böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Doz ayarlanması vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş ve kreatinin klirensi gibi faktörleri içeren belirli formüllere veya nomogramlara göre

yapılmaktadır. İleri yaşlarda da böbrek fonksiyonlarının doğal olarak azalması nedeniyle aminoglikozidlerin yarılanma ömrü uzamaktadır. Yenidoğan ile ilk 6 aylık dönemde olan infantlarda da yarılanma ömürleri uzamıştır (Kayaalp, 2002).

### 2.3.1. Gentamisin'in etki mekanizması

Aminoglikozid grubu antibiyotikler mikroorganizmaların protein sentezinde irreverzibl bir şekilde inhibisyon sağlayarak bakterilere karşı hızlı bakterisidal bir etki oluşturmaktadırlar (Dökmeci, 2000; Kayaalp, 2009). Bu etkiyi bakteriyel ribozomlarda protein sentezini inhibe etme ve mRNA'daki genetik kodun yanlış okunmasına neden olma ve kodun okunuşunu bozma mekanizmaları ile sağlamaktadır (Yanagida ve ark., 2004). Bakteri hücresinin periplazmik aralığında bulunan porlu kanallara ilerleyerek etki etmektedirler (Kayaalp, 2009; Dökmeci, 2000). Sitoplazmik membranı geçbilmesi enerji ve oksijene bağımlıdır (Dökmeci, 2000).

Aminoglikozidler, etki alanı içindeki ribozomdaki hedeflerine ulaşmak için bakterilerin önce dış duvarlarını, sonra da sitoplazmik membranlarını aşabilmelidir. Bu geçiş genellikle hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Dış duvara yapıştıktan sonra, aminoglikozidler gram (+) bakterilerin dış duvarlarının peptidoglikan aralıklarına, ya da gram (-) bakterilerin dış duvarlarındaki porlarından enerji harcamadan geçiş yaparlar. Aktif transportla ribozomlara taşınabilmek için sitoplazmik membrana adezyonu gerekir (Dökmeci, 2000). Ribozomların 30S alt birimlerine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedirler (Kayaalp, 2009) (Şekil 4).



Şekil 4. Aminoglikozidlerin etki mekanizması (Başhan, 2009)

### **2.3.2. Gentamisinin yan etkileri**

Aminoglikozidlerin güvenli terapötik aralığı çok dardır ve kullanımlarını kısıtlayan en önemli özellik, toksik etkileridir. En sık nefrotoksisite, ototoksisite ve nöromüsküler blokaj yapmalarıdır. Bunlar doz-bağımlı ortaya çıkmaktadır (Kayaalp, 2009). Bu toksik etkiler parenteral kullanımlarında daha fazla görülmektedir. Aminoglikozidlerin sebep olduğu nefrotoksisite genelde geri dönüşlüdür. İşitme (ototoksisite) ya da denge organı (cochleovestibuler sistem) üzerine olan toksik etkileri ise geri dönüşsüzdür (Dökmeci, 2000). Aminoglikozidler alerjik yan etkilerinin yanı sıra, ağız çevresinde ve ekstremitelerde parestezi de oluşturabilmektedir (Kayaalp, 2009).

### **2.3.3. Gentamisin nefrotoksisitesinin mekanizmaları**

Nefrotoksik yan etki, tüm aminoglikozidlerde gelişebilmekte ve aminoglikozid kullanımında % 5-10 oranında oluşabilmektedir (Özbakkaloğlu, 1999; Wilke ve ark., 2003). Aminoglikozidler, tromboksan B2 ile renal vazokonstrüksiyona yol açarak özellikle ilaçları absorbe edip, lizozomda depolayan proksimal tübülde direkt hücresel toksisiteye sebep olurlar. Böylece tübüler nekroz, tübüleratrofi, intertübüler myoloid cisimler ve interstisyel nefrit ortaya çıkmaktadır (Cuzzocrea ve ark., 2002; Dobrowolski ve ark., 1991; Maldonado ve ark., 2003; Sudina ve ark., 1993). Bunun sonucunda da serum üre, kreatinin düzeylerinde yükselme, proteinüri ve genelde non-oligürik böbrek yetmezliği oluşur. Toksik etki özellikle proksimal tübülste oluşur ve hücre içi fosfolipaz aktivitesini inhibe ettiğinden toksisiteye sebep olmaktadır (Kayaalp, 2002; Sehrlir ve ark., 2003). Oligürik dönem gelişirse geri dönüşüm olmayabilir. Daha erken evreler geri dönüşsüzdür. Nefrotoksisite aminoglikozidler içinde en fazla gentamisin kullanımıyla oluşur. Nefrotoksisiteyi hastaya ve tedavi şekline ait bazı özellikler arttırmaktadır. Aminoglikozid antibiyotiğin serum düzeyi yüksekse, tedavi süresi 10 günden fazla olursa, bazı diüretiklerle (furosemid gibi) ve diğer nefrotoksik ilaçlarla (sefalotin, amfoterisin B, sikloserin, vankomisin gibi) birlikte kullanılırsa nefrotoksisite daha belirgin olabilmektedir. Benzer şekilde yaşlılarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalığı olanlarda, dehidratasyon durumunda nefrotoksisite artar. Bu nedenlerle özellikle nefrotoksisite açısından yüksek riskli hastalarda aminoglikozid

antibiyotiklerin serum düzeyinin monitörizasyonu erken tanıda yardımcı olmaktadır. Gebelik sırasında kullanılmaları önerilmez (Aygün, 2002; Kayaalp, 2002; Leblebicioğlu, 2004; Sheppard ve Lampiris, 2001; Wilke ve ark., 2003).

Gentamisin nefrotoksik etkisinin olası mekanizmalarını aydınlatmak için bazı hipotezler ortaya atılmıştır. İleri sürülen mekanizmalar şunlardır:

1. Hidroksi radikaller doku hasarında güçlü mediatörlerdir. Bunlar Fenton reaksiyonu yolu ile metal şelatörlerle reaksiyona girebilirler ve çoklu doymamış yağ asitlerini de içeren çeşitli organik bileşikleri oksitleyebilmektedirler. Protein dejenerasyonuna ve hücre membran hasarına neden olmaktadır.
2. Renal kortekste fosfolipit üretimi artışına sebep olurlar.
3. Na-K ATPaz aktivitesini zayıflatırlar.
4. Tromboksan A2 ve bazı prostoglandinlerin sentezini artırırılar.
5. Mikrozomal protein sentez artışına sebep olurlar.
6. Lizozomal hasarlanma gerçekleştirirler.
7. Mitokondriyal hasarlanma oluştururlar.
8. Vasküler growth faktör artışına sebep olurlar (Ali ve ark., 2005).

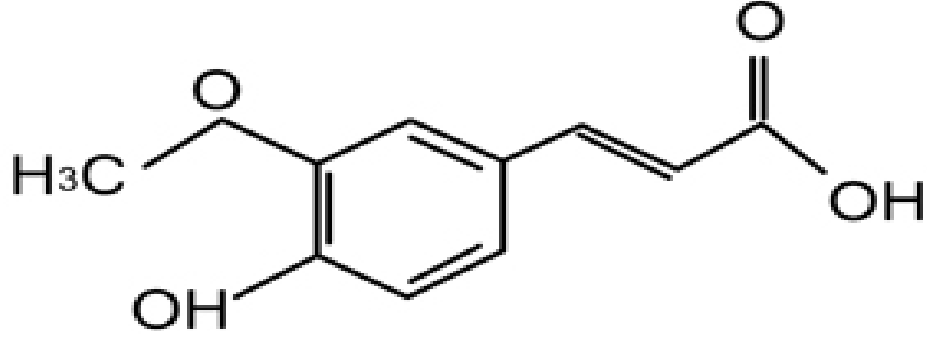
#### **2.3.4. Gentamisin nefrotoksisitesinin fizyopatolojisi**

Gentamisin glomerülden süzöldükten sonra ilacın sadece %2-5 kadarı aktif olarak proksimal tübüler hücrelerine taşınarak proksimal tübül hücrelerine apikal fırçamsı yüz ve bazolateral yüzlerden endositoz ile alınıp lizozomlarda birikir. Fırçamsı kenar transportu nefrotoksisite açısından daha önemlidir. Çünkü mitokondri ve mikrozomlar gibi anahtar organellerdeki kritik hücresel kompartmanların ilaca maruz kalmasını sağlar (Weinberg ve ark., 1985). Ancak tübüldeki antibiyotik konsantrasyonu her zaman nefrotoksisite ile korele değildir. Gentamisin, glomerülden filtre edildikten sonra, megalin reseptörüne bağlanarak proksimal tübül hücrelerine geçer ve daha çok proksimal tübülün kıvrımlı bölümünü içeren S1 ve S2 bölümlerinde birikerek toksik etki göstermektedir (Ali, 1995; Erdem ve ark., 2000; Li ve ark., 2008). Antibiyotiğin proksimal tübülde reabsorbsiyonunun L-lizin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle gentamisin ve L-lizin proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında

bulunan özel bir reabsorbsiyon mekanizmasını kullanırlar (Williams ve Hottendorf,1985). Gentamisin verildikten sonra lizozomlarda oluşan kümülasyon lizozomal fosfolipidozise neden olmaktadır. Bu yapı morfolojik olarak birbirine sıkıca kenetlenmiş iki tabakadan oluşmuş ozmofilik bir materyal şeklinde “myeloid cisim” olarak adlandırılır. Bazolateral membran kıvrılmalarında azalma, fırçasmsı kenarda mikrovillus azalması, meydana gelen mikroskobik değişikliklerdir (Tulkens, 1989). Diğer görülen değişiklikler de bazal membran kayıpları, proksimal tübül hücresel ödemi, fırçasmsı kenar erozyonları, tübüleratrofi veya dilatasyon, interstisyel enflamatuar hücre artışıdır (Volpini ve ark., 2006). Gentamisinin genellikle proksimal tübül işlevine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmekle beraber, Henle kulpunun çıkan kalın bölümünde kısmen transportun azalmasına neden olarak idrar ve elektrolit kaybının arttığına dair veriler tespit edilmiştir. Yine gentamisin toksisitesine bağlı olarak kortikaldistal tübüllerde de hasar, rejenerasyon yetersizliği ve apoptozis artışı ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Ali, 1995).

#### **2.4. Ferulik Asit**

İlk kez *Ferula foetida*'dan izole edilen ferulik asit (4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit) ismini sentezlendiği bitkinin adından almıştır (Kumar ve Pruthi, 2014). Ferulik asit, bitkilerin tohum ve yapraklarında bulunan fenolik asit özellikli bir bileşiktir. Ferulik asit pirinç, buğday, yulaf ve ananas gibi bitkilerde; ot, tahıl, sebze, çiçek, meyve, yaprak, fasülye, kahve, enginar, fıstık ve fıstık tohumlarında yaygın olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ferulik asitin; makarnada (12 mg/100g), greyfurtta (11 mg/100g), beyaz buğday ekmeğinde (8.2 mg/100g), domateste (6 mg/100g), muzda ise (5.4 mg/100g), brokolide (4.1 mg/100g) olduğu tespit edilmiştir (Mancuso ve Santangelo, 2014). Kimyasal yapısı güçlü kurkumine benzemektedir ve hidrokisisinnamik asit ailesi üyesidir (Ojha ve ark., 2015) (Şekil 5). Ferulik asit 1925 yılında kimyasal olarak sentezlenmiş, bir doymamış yan zincir varlığı ile cis ve trans izomerik formlarının varlığı tasvir edilerek yapısal olarak spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır (Kumar ve Pruthi, 2014).



**Şekil 5.** Ferulikasitin kimyasal yapısı

Fenolikler, bitkilerde oldukça fazla bulunmaktadır ve bu sebeple meyve, sebze ve içeceklerde önemli miktarlarda tespit edilmiştir (Luximon-Ramma ve ark., 2005). Fenolik bileşiklerin diyetle alımı coğrafi bölgeler arasında ciddi farklılıklar gösterebilse de vücuda alımının günlük yaklaşık 1-20 mg olduğu düşünülmektedir. Bu miktar E vitamini alımından daha fazladır (Hollman ve Katan, 1998).

Ferulik asit, askorbik asit gibi benzer antioksidanlardan fazla süre plazmada kalmaktadır. Bundan dolayı ferulik asit, serbest radikallerin nötralizasyonuna yetecek kadar süre vücutta kalabilmektedir. Alınan ferulik asitin % 56.1'i henüz tanımlanmamış bir mekanizmayla enterositlere alınır. Enterositlerde kolaylıkla konjuge edilir ve mezenterik venede konjuge türev olarak dolaşıma geçer. Bu konjugatların bir kısmı hepatositlere girer ve % 6 kadarı safraya atılır. % 49.9'u periferel dokulara yayılarak biyolojik etkilere sebep olabilir (Adam ve ark., 2002).

#### **2.4.1. Ferulik asitin antioksidan etkileri**

Bir araştırmacı grubu tarafından pirinç yağından elde edilen steril esterlerin antioksidan özellikleri keşfedilince ferulik asitin biyolojik kullanımları ilgi çekmiştir. Ferulik asitin özellikle antioksidan, antiallerjik, hepatoprotektif, antikanserojen, antienflamatuar, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör etki, antitrombotik, spermilerin canlılığını arttırma üzerindeki etkileri gibi biyomedikal etkileri ile geniş bir çeşitlilik sergilediği bildirilmiştir (Kumar ve Pruthi, 2014). Ferulik asitin emilimi bütün mide ve barsak boyunca gerçekleşir (Zhao ve Moghadasian, 2008). Metabolizması karaciğerde gerçekleşirken, atılımı ise böbreklerledir (Barone ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2004).

Ferulik asit fenolikler grubundadır ve bu bileşiklerin serbest radikalleri temizleme özelliğine katkıda bulunan 3 farklı yapısal türe sahiptir. Ferulik asitin benzen halkası (3-methoxy ve daha önemlisi 4- hydroxyl) üzerindeki elektron veren gruplarının varlığı, serbest radikallerin nötralizasyon reaksiyonları için ek bir yetenek sağlamaktadır. Ferulik asitin farklı işlevi de, komşu karbon atomları arasında doymamış çift bağlı karboksilik asit grubunun serbest radikaller için ek atak bölgeleri içermesi ve bu şekilde membranları oksidatif ataklarından korumasıdır. Kısacası elektron veren bileşiklerin varlığı ferulik asitin antioksidan özelliğinin artmasını sağlamaktadır (Kanski ve ark., 2002). Daha önce yapılmış çalışmalarda, ferulik asitin DNA'ya zarar veren nitrik oksit, süperoksit ve hidroksil grubu gibi serbest radikalleri nötralize eden güçlü bir antioksidan olduğu tespit edilmiştir (Koh, 2013; Mancuso ve Santangelo, 2014; Sung ve ark., 2014).

Diyetetik bitki ile alınan fenolik bileşiklerinin antioksidan, metal şelasyonu, transkripsiyon faktörleri ve gen ekspresyonu gibi çeşitli biyolojik olaylarda görev aldığı tespit edilmiştir. Bu bileşiklere bu pozitif etkileri ile insan hastalıklarının önlenmesindeki varsayılan rolü nedeniyle son 10 yıldır özel ilgi gösterilmektedir (Nardini ve Ghiselli, 2004). Örneğin alkil ferulatın güçlü antikarsinojenik potansiyele sahip ajan olduğu belirtilmektedir. Yine ferulik asitin başka bir türevi olan ve etil ferulatın fenolik hidroksil grubu barındıran geranil grubunun, kolon antikarsinojenezinde rol aldığı bildirilmiştir (Imaida ve ark., 1990). Ferulik ve gallik asit içeren yeni bir polifenol bileşiğin orijinal fitokimyasallardan daha yüksek düzeyde bir antikarsinojen etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ferulik asit ve miyoinositol içeren bileşiklerin de antikanser ajan olma potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Huang ve ark., 1988).

Fenolik bileşiklerin antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiallerjik, hepatoprotektif, antitrombotik, antiviral, antikanserojen ve vazodilatasyon gibi geniş bir etki gücü bulunmaktadır (Middleton ve ark., 2000). Doğal antioksidan bileşiklerin terapötik kullanımına olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle, fenolikler nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, kardiyovasküler bozukluklar, enlamatuvar hastalıklar ve yaşlanma için potansiyel terapötik ajanlar olarak kabul görmektedirler (Soobrattee ve ark., 2005).



#### **2.4.2. Ferulik asitin nöroprotektif etkileri**

Yaşlanmayla ortaya çıkan Alzheimer hastalığı gibi diğer birçok nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisini araştıran birçok çalışma, oksidatif stresin önemini göstermiştir. Alzheimer hastalığı ileri yaşın getirdiği demans bozukluğudur ve diğer birçok nörojeneratif hastalıklar gibi merkezi sinir sisteminde serbest radikal artışının sebep olduğu oksidatif strese bağlı meydana geldiği bildirilmektedir (Joshi ve ark., 2006).

Serbest oksijen radikalleri türleri (ROS) ve beyinde üretilen reaktif nitrojen türleri (RNS) DNA, RNA ve prtein oksidasyonu, lipit peroksidasyonu ile nöranal disfonksiyon veya ölüme yol açabilir. Ferulik asitin, ROS ve RNS için güçlü bir temizleyici olduğu tespit edilmiştir (Joshi ve ark., 2006). Kanski ve ark. (2002) sinaptik membran proteinlerinin konformasyonunda serbest radikaller tarafından meydana getirilen değişikliklere karşı ferulik asitin protektif etkileri olduğunu ortaya atmışlardır. Ferulik asitin oksidatif stresi azaltma ve lökotrien üretimini baskılama kabiliyeti antioksidan ve antienflamatuar özellik sergilemesinde çok önemli rol almaktadır (Imaida ve ark., 1990). Sultana ve ark. (2005), 10-50 pM dozdaki ferulik asitin, hipokampal kültürlerdeki protektif genleri aktifleştirerek ve oksidatif stresi doğrudan düzenleyerek amyloid beta-peptit (1-42) toksisitesine karşı korumada görev aldığını bulmuşlardır. Ferulik asitin etil-esterleri, hemoksijenaz-1 ve ısı şok proteini gibi koruyucu enzimleri düzenleyerek nöroprotektif etkiler de yapmaktadır (Scapagnini ve ark., 2004).

#### **2.4.3. Ferulik asitin antikanser etkileri**

Serbest radikaller kanser patogeneğinde önemli faktörler olarak kabul edilmektedirler. Diyetteki antioksidan aktivitesine sahip bileşenler farklı kanser tipleri için potansiyel inhibitörler olarak kabul edilirler (Dedoussis ve ark., 2005). Fitokimyasallar özellikle oksijen radikallerini temizleme ve DNA, hücresel lipitler, proteinler gibi oksidasyona duyarlı moleküller üzerindeki koruma yeteneklerinden dolayı antikanser özellik gösterebilirler (Roy ve ark., 2003). Ayrıca apoptozisin aktivasyonu ve oksidatif strese karşı olan etkileri, hücre içi sinyal yolları ile

proliferasyonu düzenleme gibi hücrel etkiler sonucu antikanserojen etki oluşturlar (Loo, 2003).

Yapılan çalışmalarda ferulik asitin F344 farelerde azoksimetanın indüklediği kolon karsinogenezisine karşı antikarsinojen etkiler sergilediği gösterilmiştir (Kawabata ve ark., 2000). Aynı zamanda farelerde akciğer kanseri oluşmasını önlediği ve cilt tümör oluşumunu durdurduğu da bildirilmiştir (Asanomave ark., 1994; Lesca, 1983). Ferulik asit verilen insanlarda idrar N-nitrosoproline seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Stichve ark., 1983). Bazı bitki fenollerinin polisiklik aromatik hidrokarbon bileşikleri tarafından oluşturulan mutajenezis ve karsinogenezis için güçlü baskılayıcı oldukları gösterilmiştir (Newmark, 1987). Bu bileşikler güçlü elektrofilik stabilizatör etkenler olarak davranmaktadırlar ve aynı zamanda nitrozamin oluşumunu bloke ettikleride bilinmektedir (Newmark, 1984).

## **2.5. Biyokimyasal Parametreler**

### **2.5.1. Üre**

Üre, aminoasitlerin amino gruplarının son atılım ürünüdür. Üre molekülünün yapısında C, H, O ve N yer almaktadır. Aspartat ve serbest amonyaktan elde edilen iki adet azot yapısında bulunmaktadır (Champe ve Harvey, 1997; Gözükara, 1989).

Protein sentezinde kullanılmayan aminoasitler deamine edilerek ya da dolaylı olarak transaminasyonu ile elde edilen amonyak, üre siklusu ile karaciğerde üreye dönüştürülerek idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bu şekilde vücut, amonyağın toksik etkilerinden korunmuş olmaktadır (Erek, 1995; Mengi, 1991; Mert, 1996).

Karaciğer, böbrek, bağırsak mukozası ve beyin üre siklusunun enzimlerini içermektedir. Memeli karaciğeri bu işlem için gerekli tüm enzimleri bulundurmaktadır ve amonyum, pürinler ve aminoasitler gibi kaynaklardan amonyak elde edebilmektedir (Davenport ve ark., 1990; Zubay, 1993).

Protein, aminoasit ve aminlerin fazla alınması üre oluşumunu arttırmaktadır. Sentez edilen ürenin bir kısmı idrarla uzaklaştırılırken, geri kalan üre, amonyak ve

karbondioksite yıkılmak üzere gastrointestinal kanala geçer. Plazma üre konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı ve renal tübüler reabsorbsiyon, ürenin idrarla atılımında etkili faktörlerdir. Gastrointestinal kanala verilen ürenin %23'ü amonyak şeklinde dışkı ile atılmaktadır. Ürenin parçalanması işlemi çoğunlukla çekum ve kolonda olmaktadır. Serbest kalan amonyağın atılmayan kısmı terar bağırsak mukozasından reabsorbe edilerek üre sentezinde kullanılmaktadır (Ersoy ve Bayşu, 1986; Özgünen ve Üstdal, 1997).

Protein yıkımını arttıran yüksek protein alımı, barsak ve vücut dokularındaki kanama, kas yıkılması, şiddetli enfeksiyon, steroid kullanımı üre düzeyini arttıran faktörler arasında sayılmaktadır. Karaciğer yetmezliği veya protein alımı azaldığında üre üretimi azalmaktadır (Erek, 1995; Mengi, 1991).

### **2.5.2. Kreatinin**

Kreatin karaciğerde sentez edilmektedir, kas ve diğer dokular tarafından da dolaşımdan alınır. Toplam vücut kreatin'in %98'i kaslarda ve bunun %60-70'i fosfokreatin olarak bulunmaktadır. Kas kreatininin nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin molekülü 113 Da ağırlığındadır. Kreatininin böbrek fonksiyon testleri arasında yaygın kullanılmasının proteine bağlanmama, glomerülden serbestçe filtre edilebilme, böbreklerde metabolize olmama gibi sebepleri bulunmaktadır. Düzenli olarak sekrete edilmekte ve bazen de tübüllerden reabsorbe olmaktadır (Perrone ve ark., 1992).

Kreatinin üretimi erkeklerde kadınlara göre, gençlerde yaşlılara göre ve siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazladır. Bundan dolayı yaş, cins ve ırka göre serum kreatinin düzeyinde farklılıklar ortaya çıkmaktadır (Hacıbekiroğlu, 2007).

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli bir kriter olarak kullanılan serum kreatinin ölçümü, aşağıdaki nedenlerden ötürü ABY tanısında ideal bir belirteç olmasa da rutinde böbrek fonksiyon testlerinde kullanılan değerli bir parametredir. 1- Serum kreatinin değeri yaş, cinsiyet, kas kitlesi, kas metabolizması ve hidrasyon durumu ile önemli değişkenlik gösterebilmektedir. 2- Böbrek fonksiyonunun yaklaşık %50'si kaybedildikten sonra yükselmeye başlar. 3- Glomeruler filtrasyon hızı çok

azaldığında, tübüler sekresyonla kreatinin atılımı fazla olduğundan, ileri evre böbrek yetmezliğinde serum kreatininini kullanılarak hesaplanan GFH, olduğundan daha yüksek olarak hesaplanır. 4- Glomeruler filtrasyon hızının ani değişimlerinde serum kreatinin değerinin adaptasyonu birkaç günde ortaya çıkmaktadır. 5- Yüksek difüzyon kapasitesi nedeniyle diyaliz sonrası serum kreatinin ölçümüyle, gerçek böbrek fonksiyonları değerlendirilemez (Askenasi ve ark., 2009; Nguyen ve Devarajan, 2008).

### 2.5.3. Ürik asit

Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Sağlıklı bir erişkinde günde yaklaşık 600-900 mg ürik asit oluşmaktadır. Bu miktarın büyük bir kısmı endojen nükleik asit metabolizmasından oluşur. Diyetle alınan pürinlerin, bu yapıma katkıları az olmaktadır. İdrarla atılım, ürik asitin vücuttan eliminasyonunun başlıca yoludur. Az bir kısmı bakteriyel ürikolizle gastrointestinal yolla atılmaktadır (Rybak ve ark., 1989).

Ürik asit, plazma proteinlerine düşük bağlanır. Bu nedenle, plazma üratının %95'ten fazlası glomerüllerden serbestçe filtrasyona uğrar. Filtre edilen üratın hemen hemen tamamı proksimal tübülüslerden aktif olarak reabsorpsiyona uğramaktadır. Reabsorpsiyon bölümünün hemen distalinde peritübüler kapiller lümeninden tübülüs lümenine sekrete edilmektedir. Proksimal tübülüsün pars rektasından ve muhtemelen daha distal nefron segmentlerinden postsekretuar reabsorpsiyon gerçekleşmektedir. Sonuçta, filtre edilen üratın sadece % 8-10'u idrarla atılır. Bu sebeple, ürik asit klirensi glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon fonksiyonlarının bir göstergesidir (Ruilope ve ark., 1989).

Sentez hızı sabit olduğunda, plazma ürik asit düzeyini başlıca renal atılım belirler. Üriner ürik asit atılımını plazma ürat konsantrasyonu, efektif kan volümü ve renal kan akımı gibi faktörler belirlemektedir (Ruilope ve ark., 1989).

Ürik asitin kan düzeyi, üratın karaciğer ve bağırsaktaki sentezi ile renal yolla eliminasyonu arasındaki dengeyi göstermektedir. Diyetteki ürik asit içeriği kandaki ürik asit miktarını sürekli değiştirmektedir. Değişimler birçok hastalığın göstergesi olabilmektedir. Kan ürik asit düzeyininin yükselmesi birçok organda disfonksiyona yol açabilmektedir. Ürik asitin yüksek seviyesi (hiperürisemi veya Lesch-Nyhan Sendromu)

ile gut hastalığı arasında ilişki kurulmaktadır. Alkol tüketimi, obezite, diyabet, yüksek kolesterol, yüksek kan basıncı, böbrek ve kardiyak disfonksiyon durumlarında serum ürik asit miktarı artmaktadır (Liberopoulos ve ark., 2002; Mateos ve Puig, 1994; Wotton ve Freeman, 1982).

#### **2.5.4. LDH**

Sitozolde bulunan bu enzim L-laktatın pirüvata oksidasyonunu reversibl bir reaksiyonla katalize etmektedir. Nefronun tüm bölümlerinde yaygın olarak bulunan bu enzim deneysel nefropatiler için de en hassas enzim olarak kabul edilir ve diğer enzimlerin yanında karşılaştırma amacı ile en çok çalışılmış enzimdir (Bomhard ve ark., 1990). Tübüler nekrozis, üriner sistem enfeksiyonları, renal infarkt, kistik böbrek, akut glomerülonefrit gibi birçok üriner sistem hastalıklarında, salisilat zehirlenmesinde, miyokard infarktüsünde, ürogenital sistem kanserinde, diyabetik nefropatide, kas hastalıklarında artmış aktiviteleri uzun yıllar incelenmiştir (Rabb, 1972).

#### **2.5.5. Malondialdehid (MDA)**

Malondialdehid (MDA), çoğunlukla oksidatif stres belirteci olarak kullanılmaktadır. Malondialdehid kanda ve idrarda tespit edilebilir. Yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamasına rağmen lipit peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir. Bu sebeple doku malondialdehid tayini lipit peroksit düzeylerinin indikatörü olarak kullanılmaktadır. Lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle lipit peroksidasyonu sona ermektedir. Bu yolla oluşan bileşiklerden sonucusu olan MDA, tiyobarbitürik asit testi ile ölçülmektedir. Bu yöntem lipit peroksidasyonunun saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Altınışık, 2001; Arlab, 2009).

#### **2.5.6. İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)**

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri ya da oksidatif stres ürünleriyle kovalent modifikasyonu ile oluşmaktadır (Shacter, 2000). Proteinler oksidanlara maruz kaldıklarında, protein molekülleri üzerine serbest radikallerin direkt etkileri sonucunda veya proteinlere oksidasyon yan ürünlerinin kovalent olarak

bağlanmasıyla kovalent değişikliğe uğrar. Oksidatif ürünlerin oluşum hızının artması veya temizleyici mekanizmaların yetersiz kalması, proteinler de dahil olmak üzere başka hücrel moleküllerdeki oksidatif modifikasyonların çoğalmasına yol açar (Dalle-Donne ve ark., 2003a; Dalle-Donne ve ark., 2003b; Çakatay ve Kayalı, 2004; Shacter, 2000; Stadtman ve Levine, 2003). Protein oksidasyonu; protein fonksiyonlarının kaybı, yapısında yer aldığı enzim aktivitesindeki azalma, protein agregasyonu, proteaz inhibitör aktivitesinin azalması, reseptör aracılı endositozun bozulması, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, immünojen aktivitedeki artış, gen transkripsiyonundaki bozulma gibi biyokimyasal sonuçlara yol açmaktadır (Davies ve ark., 1999). Protein oksidasyonu sonucu proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler sistemler; protein karbonil (PCO) oluşumuyla (Levine, 2002; Shacter, 2000) karakterize olan metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı (Netto ve ark., 2002; Shacter, 2000), nitrotirozin (NT) ve ditirozin (diTyr) (Dean ve ark., 1997; Gow ve ark., 1996; Ter Steege ve ark., 1998) ile ileri oksidasyon protein ürünlerinin (Alderman ve ark., 2002) oluşumu olarak sıralanabilir. Potansiyel olarak tam amino açıl yan zincirleri oksidatif modifikasyona uğrayabilme özelliğindedir. Çok sayıda ve farklı çeşitte oksidatif protein modifikasyonu olmasına bağlı olarak, protein oksidasyonunun tek bir indikatörü bulunmamaktadır. Bazı oksidatif protein modifikasyonları, hem oksidasyona uğrayan amino asit artışı, hem de oluşturulan ürünler bakımından spesifik özellik taşır, bununla birlikte bazı oksidatif protein modifikasyonları da global özellik gösterir ve çok sayıda amino asit bakiyesinde değişikliğe yol açarak çok sayıda ürün oluşturabilmektedir (Çakatay ve Kayalı, 2004; Dalle-Donne ve ark., 2003b). Spesifik modifikasyonlara tirozinin ditirozine dönüşümü, global modifikasyonlara ise arginin, lizin, prolin ve treonin aminoasitlerinin yan zincirlerinin, 4-hidroksi-2-nonenal ile reaksiyonu sonucu oluşan PCO'ler örnek oluşturabilir (Dalle-Donne ve ark., 2003b). PCO gruplarının oksidatif stres belirteci olarak kullanılmasının lipit peroksidasyon ürünlerine göre bazı avantajları bulunmaktadır. PCO'in bu avantajları, stabil olması ve reaksiyonun erken döneminde oluşması sayılabilir (Dalle-Donne ve ark., 2003b; Çakatay ve Kayalı, 2004). Hatalı katlanmış proteinler doğal proteinlere göre, geri dönüşümsüz bir protein modifikasyonu olan karbonilasyona daha yatkındır. Karbonilasyona uğramış protein onarılamaz ve proteozom kompleksinin rol aldığı

proteolitik sisteme yönlendirilir (Çakatay ve Kayalı, 2004; Dalle-Donne ve ark., 2003b; Stadtman ve Levine, 2003).

### 2.5.7. Glutasyon (GSH)

Glutasyon (L- $\gamma$ -glutamil-L-sisteinilglisin); glutamik asit, sistein ve glisinden meydana gelir. Bütün memeli hücrelerinde en fazla bulunan düşük molekül ağırlıklı bir tripeptittir ve bir tiyol içermektedir. Oksidasyonda bir disülfit bağı içeren okside glutasyon (GSSG) oluşur (El-beltagi ve Mohamed, 2013).

Glutasyon, canlı hücrelerde protein olmayan tiyol gruplarının yaklaşık %95'ini taşımaktadır. İnsan vücudunda her yerde bulunmaktadır. Bununla birlikte GSH'nin en yüksek düzeyi karaciğerde saptanmıştır, ardından sırasıyla böbrek, dalak, ince bağırsak, beyin, pankreas, akciğer, kalp ve kas gibi organlar takip eder. Bu bulgular glutasyon mekanizmalarının dokulara ve hücre tiplerine göre değişkenlik gösterdiğini düşündürmektedir (Aoyama ve Nakaki, 2013). GSH, beyindeki başlıca antioksidan molekül olarak görev yapmaktadır (Dringen, 2000).

GSH, sentezinde iki sitozolik enzim görev almaktadır. Bu enzimler;

1.  $\gamma$ -glutamilsistein sentetaz (glutamat-sisteinligaz) tarafından L-glutamik asit ve L-sisteinden bir dipeptid olan  $\gamma$ -glutamilsistein oluşturulmaktadır.

2. Glutatyonsentetaz tarafından katalize edilen reaksiyonla  $\gamma$ -glutamilsistein'in C-terminal bölgesine glisin ilavesi ile GSH oluşmaktadır (Richman ve Meister, 1975). Hücresel GSH, en çok sitozolda (%85-90) bulunmakta olup, kalan kısmı mitokondri, nükleer matriks ve peroksizomlarda bulunur (Wu ve Cheng, 2002). Glutasyon dokularda birbiriyle dengede bulunan indirgenmiş (GSH) ve okside glutasyon (GSSG) olmak üzere iki halde yer almaktadır. GSH, selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimi ile GSSG'ye dönüşmektedir (Arrick ve Nathan, 1984).

Glutasyon dokularda, redoks tamponu üstlenen hücrelerin yaşamsal bileşenidir ve özellikle beyinde sinyal iletimi, antioksidan savunma ve elektrofil savunma için kofaktör olarak görev yapmaktadır. Böylece, GSH homeostazının bozulmasının

nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına ve ilerlemesine katkı sunduğu düşünülmektedir (Johnson ve ark., 2012).

Hücrelerde GSH miktarının azalmasına bağlı olarak gelişen protein sentezindeki aksaklıklar ile hücrelerin antioksidan enzim miktarlarının giderek azalması, iyon pompalarının ve zar koruyucu mekanizmaların bozulması sonucu hücre yaşlanması ve ölüm görülmektedir (Aksoy, 2002; Hang ve ark., 1999; Merad-Boudai ve ark., 1998).

### 2.5.8. Superoksit dismutaz (SOD)

McCord ve Fridovich tarafından 1968’de keşfedilmiş bir enzim olan superoksit dismutazın üç tipi bulunmaktadır: Mitokondride lokalize Mn-SOD, sitozolde lokalize Cu-Zn SOD, bakır içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD’dır. Metalloproteinlerden olan SOD bir süperoksit molekülünü  $O_2$  molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü  $H_2O_2$ ’e indirgemektedir.



Bu reaksiyon süperoksit radikalinin anyon ve kation formlarının eşit miktarda bulunduğu pH 4.8’ de spontan oluşurken, fizyolojik pH olan 7.35- 7.45 arasında çok daha yavaş olmaktadır. Süperoksit dismutaz enzimi varlığı bu reaksiyonu en az 7.4 pH olduğu koşullarda 4 kat daha hızlı olmasını sağlamaktadır.

Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijen kullanan hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumak ve lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektir. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi, fazla oksijen kullanan dokularda yüksektir. Süperoksit dismutaz enzimi ekstraselüler alanda düşük aktivite gösterir (Memişoğulları, 2005). SOD granülosit fonksiyonu için fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler olarak öldürülmesinde önemli rol alır. Lenfositlerdeki SOD düzeyi daha fazladır (Memişoğulları, 2005).



### 2.5.9.Katalaz

Canlı organizmadaki oksidasyon (yükseltgenme) ve redüksiyon (indirgenme) olayların katalizörü oksidoredüktazlar olarak bilinen enzimlerdir. Oksidoredüktazlar; oksidazlar, dehidrojenazlar, hidroperoksidazlar ve oksijenazlar olmak üzere dört grupta incelenirler. Hidroperoksidaz grubu oksidoredüktazlar, substrat olarak hidrojen peroksit veya organik peroksit kullanarak vücudu zararlı peroksitlere karşı korumaktadırlar. Katalaz, hidroperoksidazlar sınıfında bulunmaktadır ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile ortaya çıkan hidrojen peroksitin su ve oksijene parçalanmasını katalizleyerek antioksidan enzim özelliği göstermektedir (Chistiakov ve ark., 2004). Ayrıca; etanol, format ve nitritin oksidasyonunu da katalizler (Çaylak ve Halifeoğlu, 2010). CAT molekül ağırlığı yaklaşık 60 kD ağırlığında ve her biri hematin ( $Fe^{+3}$ -protoporfrin IX) grubu içeren dört alt birimden oluşmaktadır (Mates ve ark., 1999). Bu enzim yoğun olarak peroksizomlarda bulunurken, daha az olarak; eritrosit, hepatosit ve böbreklerde bulunmaktadır (Forsberg ve ark., 2001). Hidrojen peroksitin CAT ile parçalanmadığında, Fenton reaksiyonuyla oluşan OH'in vücut için çok tehlikeli bir serbest radikal olduğu bilinmektedir (Toyokuni ve ark., 1995).  $H_2O_2$  aerobik metabolizma sırasında sürekli üretilmektedir. Düşük miktardaki  $H_2O_2$ , CAT tarafından efektif olarak elimine edilebilirken, yüksek miktarda  $H_2O_2$  oluşması halinde eliminasyonu yeterli olmayacağından, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına neden olabilmektedir (Chistiakov ve ark., 2004). Nörodejeneratif hastalıklar, lipid bozuklukları, diabet, ateroskleroz gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda CAT aktivitesinde azalma olduğu ve transgenik farelerde CAT'ın overespresyonu ile aterosklerozda azalma veya gecikme olduğu bilinmektedir. Ayrıca CAT uygulaması ile oforektomi ilişkili osteoporozun önlendiği görülmüş ve postmenapozal osteoporozda CAT aktivitesine bağlı oksidatif stresle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Oh ve ark., 2007). Nötrofil ve makrofaj gibi fagositik hücreler oksijen radikallerini; patojenleri öldürmek, nekrotik dokuları temizlemek için kullanırlar. Aktive olmuş makrofajlar ve nötrofiller fagositoz esnasında NADPH oksidazı uyarırlar. NADPH oksidaz plazma membranının dış yüzeyinde bulunmaktadır ve moleküler oksijene bir elektron transfer ederek süperoksid oksijen radikallerini oluşmasını sağlar. Süperoksid oksijen radikalının neredeyse tamamı fagolizozomlarda düşük pH'da  $H_2O_2$ 'ye dönüşür. Bu reaksiyonlar hücrelerin normal savunma mekanizması için elzemdir ancak serbest

radikallerin fazla üretimi veya uzaklaştırılmaması; disfonksiyon, nekroz ya da tümör formasyonuna yol açmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri nedeniyle fagositlerin kendilerine zarar vermesini ise içerdiği CAT, SOD, glutatyon peroksidaz, alfa tokoferol ve askorbik asit gibi antioksidan enzim ve vitaminler ile engellemektedir (Droge, 2002).

#### **2.5.10. Interlökin 6 (IL-6)**

Sitokinler, hematopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, enflamasyonun baskılanması ve aktivasyonunda önemlidir. Bazı sitokinler lokal, bazıları sistemik etki göstermektedirler. Multifonksiyonel bir sitokin olan ve 184 amino asitten oluşan IL-6'nın matür formunun molekül ağırlığı 22000-30000 kD arasında değişmektedir (Ghasemi, 2017; Angmove ark., 2017).

IL-6 ilk olarak 1986 yılında klonlanmış olup, geni 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Mononükleer fagositik hücreler, IL-6'nın en önemli salgılandığı hücrelerdir. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenmektedir (Ghasemi, 2017). IL-6, dörtlü alfa heliks yapıda küçük bir polipeptit şeklinde bulunmaktadır. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfid bağları sayesinde korunmaktadır. Hücre zarına bağlı IL-6 reseptörü (IL-6R) veya çözümlü haldeki IL-6R'ye bağlanarak etki göstermektedir. IL-6, reseptörüne bağlandıktan sonra glikoprotein 130 (gp130) aracılığı ile etki göstermektedir. Sinyal iletimi sadece gp130 reseptörü ihtiva eden hücrelerde gerçekleşmektedir (Angmo ve ark., 2017; Ghasemi, 2017).

IL-6, hücre büyümesi, gen aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenleyerek immün yanıt, enflamasyon, hematopoez ve onkogeneze dahil olmak üzere geniş bir fizyolojik tepki yelpazesini düzenleyen bir sitokindir.

#### **2.5.11. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ )**

İki çeşit TNF vardır: Bunlar; monosit ve makrofajlar tarafından salınan TNF- $\alpha$  (kaşektin) ile T lenfositler tarafından salınan TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'dir (Davies ve ark., 1997; Jaattela, 1991).

TNF- $\alpha$  geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmakta olup, 157 aminoasit içermekte ve molekül ağırlığı 17 kD'dur. Genellikle iki veya üç alt üiteden oluşan bir zar proteini'dir. Membrana bağlı TNF- $\alpha$  26 kD ağırlığındadır. Membrana bağlı kısmın proteolizi ile 17 kD ağırlığındaki serbest TNF- $\alpha$  elde edilir. TNF- $\alpha$ ; TNF-RI (P55) ve TNF-RII (P75) isimli iki adet reseptörü üzerinden biyolojik aktivite göstermektedir. Bu iki reseptör yapısal olarak benzer, fakat fonksiyonel olarak farklı özellik gösterip, TNF- $\alpha$ 'nın fizyolojik etkilerini düzenler. Bu iki reseptör birçok hücre üzerinde birlikte bulunmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik olarak etkin bir sinyal oluşturabilmesi için TNF-RI üzerinde etki göstermesi gerektiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Schoenberg ve ark., 1990; Shalaby ve ark., 1990). Yarı ömrü kısa olup (14-18 dakika) karaciğer, cilt, gastrointestinal sistem ve böbreklerde yıkılmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın etkinliği sistemik ve dokulardaki direk etkisi ile konak hücrelerden salınan solübl mediatörlere göre değişkenlik göstermektedir. Kemik iliğinden nötrofillerin dolaşıma salınımını sağlamakta, adezyon moleküllerini salarak, nötrofil migrasyonunu başlatmaktadır. Nötrofil kemotaksisini ve degranulasyonu, süperoksit üretimini ve lizozim salınımını regüle etmektedir. Akut faz reaktan proteinlerinin yapımını artırmakta, koagülasyon ve kompleman yolağının aktivasyonunu sağlamaktadır (Shalaby ve ark., 1990).

Deney hayvanlarında dolaşıma TNF- $\alpha$ 'nın verilmesiyle septik belirtinin gözleendiği belirtilmiştir (Davies ve ark., 1997). Yine deney hayvanlarında yüksek doz uygulanmasıyla ateş, anoreksi, sempatik aktivasyon, kortikotropin hormon düzeyinde artma, tirotropin salınımında düşme, albümin sentezinde azalma, akut faz protein sentezinde artış, lipojenez inaktivasyonu, kas glikojeninde azalma, yapısal protein sentezinde azalma, protein yıkılmasında artış gibi etkiler gözlenmiştir. Yapılan incelemelerde akciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemdede hemorajik nekrozlara, pulmoner kapillerlerde nötrofil trombüslerine neden olduğu tespit edilmiştir (Abbas ve ark., 2014).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmanın hayvan materyali, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Yaklaşık 7-8 haftalık 32 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Ratların başlangıçtaki ağırlıkları 250-300 gr. olarak belirlendi. Deney öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Ratlar 8 günlük deney süresince 12 saat karanlık/aydınlatma uygulanarak sıcaklığı  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  olarak ayarlanmış odalardaki kafeslerde barındırıldı. Hayvanlara ticari rat yemi (pellet yem) ve içme suyu ad libitum verildi. Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.03.2018 tarihve 2018/02 sayılı kararı ile yapıldı.

##### 3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

- CobasIntegra 800 Otoanalizörü (Roche)
- Soğutmalı Santrifüj (Universal 320R)
- Otomatik Pipetler (Socorex)
- Derin Dondurucu-Buzdolabı (Arçelik)
- Hassas Terazı (GeeAvery)
- Rel Reader ELISA PlateAnalyser
- Işık Mikroskopu (Leica DM 1000, Germany).

##### 3.1.3. Kimyasal maddeler

- Gentamisin (Genta, İE, Türkiye)
- Ferulik Asit (Sigma, USA)
- Ketalar (PFIZER, English)
- Formaldehit % 10 (EMBOY)
- Üre Kiti (Roche/Hitachi Kit No: 696069, Germany)
- Kreatinin Kiti (Roche/Hitachi Kit No: 693973, Germany)
- Ürik Asit Kiti (Roche/Hitachi Kit No: 692521, Germany)

- LDH Kiti (Roche/Hitachi Kit No: 694094, Germany)
- RatMalondialdehyde (MDA) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No:E0156Ra)
- RatCatalase (CAT) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No:E0869Ra)
- RatTumorNecrosisFactor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No : E0764Ra)
- RatGlutathione (GSH) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No : E1101Ra)
- Rat Interleukin-6 (IL-6) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No : E1117Ra)
- RatSuperOxidaseDimutase (SOD) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat. No : E0168Ra)
- Rat Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) ELISA Kit (RelAssayDiagnostics, Cat.No:EA1135Ra)

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. Deney gruplarının hazırlanması

Ratlar 8'er hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı:

- 1. Kontrol grubu:** Fizyolojik tuzlu su 8 gün süreyle (i.p) verildi.
- 2. Ferulik asit (FA) grubu:** Ferulik asit hayvanlara 50 mg/kg dozunda (Bami, 2014) oral olarak 8 gün süreyle verildi.
- 3. Gentamisin grubu (GM):** Gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p olarak 8 gün verildi.
- 4. Gentamisin+ferulik asit (GM+FA) grubu:** Gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p ve ağızdan sonda ile 50 mg/kg dozunda ferulik asit oral olarak 8 gün süreyle birlikte verildi.

#### 3.2.2. Örneklerin toplanması

8 günlük deneme sürecinden 24 saat sonra yani 9. gün ketamin (90 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edilerek anestezi altındaki hayvanların kalplerinin sol

ventrikülünden enjektörle girilip, antikoagülansız tüplere kan alındı. Kanları alınan hayvanlar dekapite edildi. Abdominal bölgenin aseptik koşulları sağlandıktan sonra karın orta çizgisinden yapılan insizyonla sağ ve sol böbrekler histopatolojik değerlendirme amacıyla çıkarıldı.

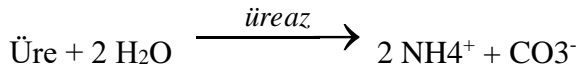
Tüplere alınan kanlar 3000 devirde +4°C'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum numuneleri Roche marka CobasIntegra 800 otoanalizörü kullanılarak, ticari kitlerle biyokimyasal parametre (üre, ürik asit, kreatinin ve LDH sonuçları belirlendi. MDA, SOD, GSH, CAT, AOPP, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeyleri ise ELISA ile ölçüldü. Alınan böbrek dokuları histopatolojik açıdan incelendi.

### 3.3. Biyokimyasal Analizler

#### 3.3.1. Üre tayini

Üre tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 696069) marka kit kullanılarak belirlendi.

*Prensip:* Üre üreaz tarafından hidrolize edilir ve amonyum ile karbonat oluşur.



İkinci reaksiyonda 2-oksoglutarat ortamda glutamatdehidrojenaz (GLDH) ve koenzim olarak NADH bulunduğu amonyum ile reaksiyona girip, L-glutamat oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için bir mol NADH, NAD<sup>+</sup>'ya yükseltgenir.



NADH konsantrasyonunun azalma hızı örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

### 3.3.2. Kreatinin tayini

Kreatinin tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 693973) marka kit kullanılarak tespit edildi.

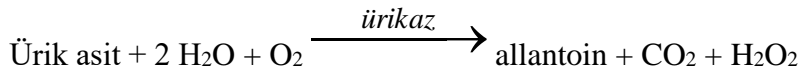
*Prensip:* Bu kinetik kolorimetrik test Jaffé yöntemine dayanmaktadır. Alkalın solüsyonunda kreatininpikrat ile sarı-turuncu renkte bir kompleks oluşturur. Boya oluşumunun oranı örnek içindeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Testte, bilirubininterferansının en aza indirgenmesi için “rate-blanking”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



### 3.3.3. Ürik asit tayini

Ürik asit tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 692521) marka kit kullanılarak tespit edildi.

*Prensip:* Ürikaz, ürik asidi ayırır ve allantoin ile hidrojen peroksit oluşur.

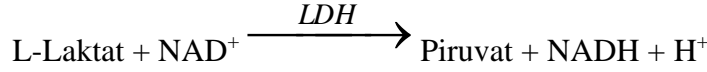


Ortamda peroksidaz varken, 4-aminofenazon hidrojen peroksit ile bir kuinon-diimin boyaya yükseltgenir. Oluşan kuinon-diiminin renk yoğunluğu ürik asit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

### 3.3.4. LDH tayini

LDH tayini Roche Modüler P 800 otoanalizörü ile Roche/Hitachi (Kit No: 694094) marka kit kullanılarak belirlendi.

*Prensip:* Laktatdehidrojenaz L-laktatınpiruvata dönüşümünü katalize eder, işlem sırasında NAD<sup>+</sup>, NADH'ye indirgenir.



NADH oluşumunun başlangıç hızı katalitik LDH aktivitesiyle doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış fotometrik olarak ölçülür.

### 3.3.5. Malondialdehit (MDA) tayini

*Prencip:* Bu kit, rat MDA testini yapmak için biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan ELISA yöntemini kullanır. MDA monoklonal antikoruna ile önceden kaplanmış olan kuyucuklara MDA eklenir ve daha sonra inkübe edilir. Bundan sonra, immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmesi için biotinlenmiş anti-MDA antikorları eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye ve asidin etkisiyle sarıya döner. Çözeltinin tonları ve rat MDA konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

*Yapılışı:*

Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı



Biotin ve ELISA çözeltileri ile işaretlenmiş ikinci antikorla birlikte hazırlanan örnekler ve standartlar eklendi. 37°C'de 60 dakika boyunca reaksiyona girmeleri sağlandı



Plaka beş kez yıkandı. Kromojen çözeltisi A ve B eklendi. Renk oluşumu için 10 dakika

37 °C'de inkübe edildi



Stop solüsyon eklendi



OD değeri 10 dakika içinde okundu.



Hesaplama yapıldı.



### 3.3.6. İleri oksidasyon ürünleri (AOPP) tayini

*Prensip:* Bu kit, rat AOPP testini yapmak için biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan ELISA'yı kullanır. Bir monoklonal antikorla önceden kaplanmış oyuklara AOPP standartları veya numuneleri eklenir. Daha sonra kuyucuklar biotinle işaretlenmiş hedef antijen ilave edilir. Standartlar veya numunelerdeki antijenler, yakalama antikoruna bağlanmak ve inkübe etmek için biotinlenmiş antijen ile yarışır. Bağlanmayan antijen bir yıkama basamağı sırasında yıkanır. Daha sonra bir avidin-HRP eklenir ve ardından inkübe edilir. Bağlanmayan avidin-HRP, bir yıkama aşaması sırasında yıkanır. TMB substrat daha sonra eklenir ve renk oluşur. Reaksiyon, asidik stop solüsyon ilave edilerek durdurulur ve renk 450 nm'de ölçülebilen sarıya dönüşür. Oluşan rengin yoğunluğu, numunedeki AOPP konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki AOPP konsantrasyonu daha sonra O.D.'yi numunenin standart eğriye karşılaştırarak belirlenir.

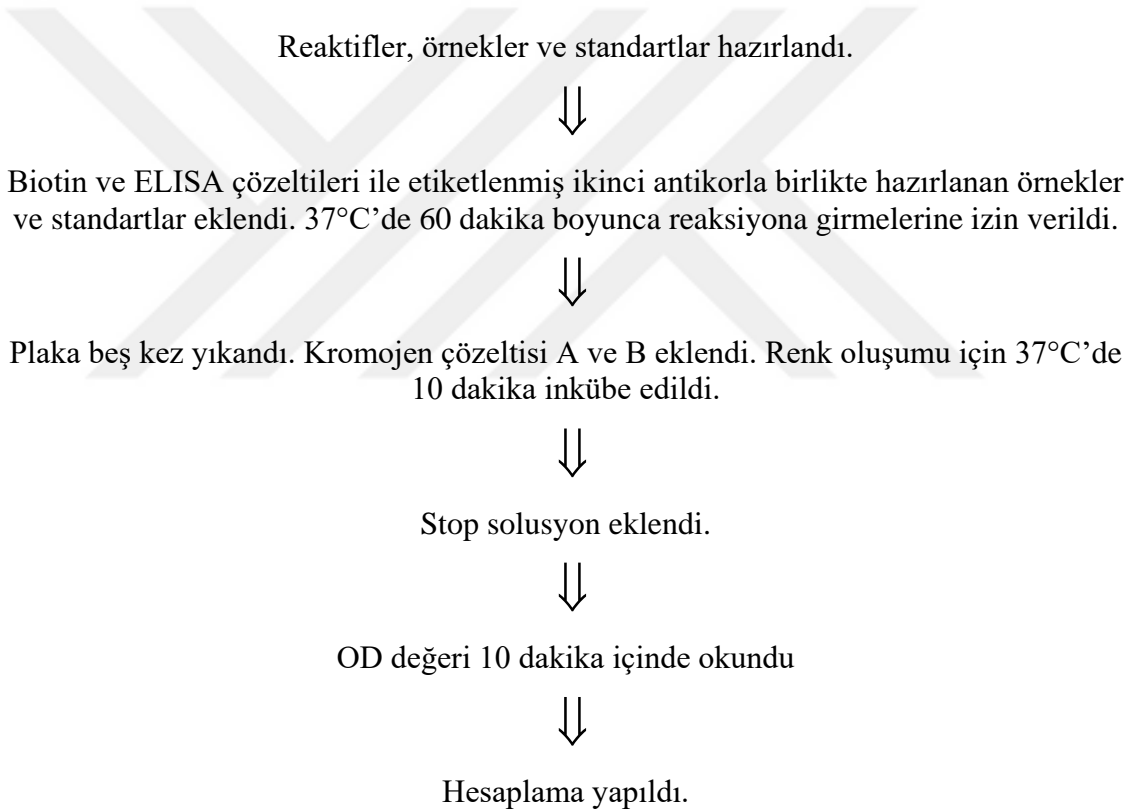
*Yapılışı:*



### 3.3.7. Glutasyon (GSH ) tayini

*Prensip:* Bu kit, rat glutasyonunu (GSH) tahlil etmek için biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan ELISA yöntemini kullanır. GSH monoklonal antikoruna ile önceden kaplanmış olan oyuklara GSH eklenir ve daha sonra inkübe edilir. Bundan sonra, immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmesi için biotinlenmiş, anti-GSH antikorları eklenir. İnkubasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye döner ve asidin etkisiyle sarıya döner. Çözeltinin tonları ve rat GSH konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

#### *Yapılışı:*



### 3.3.8. Superoksitdismutaz (SOD) tayini

*Prensip:* Bu kit, rat SOD testini yapmak için biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan ELISA'yı kullanır. SOD monoklonal antikoruyla önceden kaplanmış olan kuyucuklara SOD eklenir ve ardından inkübe edilir. Bundan sonra, immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmesi için biotinlenmiş anti- SOD

antikorları eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye, asidin etkisiyle sarıya döner. Solüsyonun tonları ve rat SOD konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

#### *Yapılışı:*

Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.



Biotin ve ELISA çözeltileri ile işaretlenmiş ikinci antikorla birlikte hazırlanan örnekler ve standartlar eklendi. 37°C'de 60 dakika boyunca reaksiyona girmeleri sağlandı.



Plaka beş kez yıkandı. Kromojen çözeltisi A ve B eklendi. Renk oluşumu için 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi.



Stop solüsyon eklendi



OD değeri 10 dakika içinde okundu.



Hesaplama yapıldı.

### **3.3.9. Katalaz (CAT) tayini**

*Prensip:* Bu kit, CAT'ı ölçmek için biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan ELISA'yı kullanır. CAT monoklonal antikoruyla önceden kaplanmış olan kuyucuklara CAT eklenir ve daha sonra inkübe edilir. Bundan sonra, immunkompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmesi için biotinlenmiş anti-CAT antikorları eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye, asidin etkisiyle sarıya döner. Solüsyonun tonları ve rat CAT konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

### Yapılışı:

Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.



Biotin ve ELISA çözeltileri ile işaretlenmiş ikinci antikorla birlikte hazırlanan örnekler ve standartlar eklendi. 37°C'de 60 dakika boyunca reaksiyona girmeleri sağlandı.



Plaka beş kez yıkandı. Kromojen çözeltisi A ve B eklendi. Renk oluşumu için 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi.



Stop solüsyon eklendi



OD değeri 10 dakika içinde okundu.

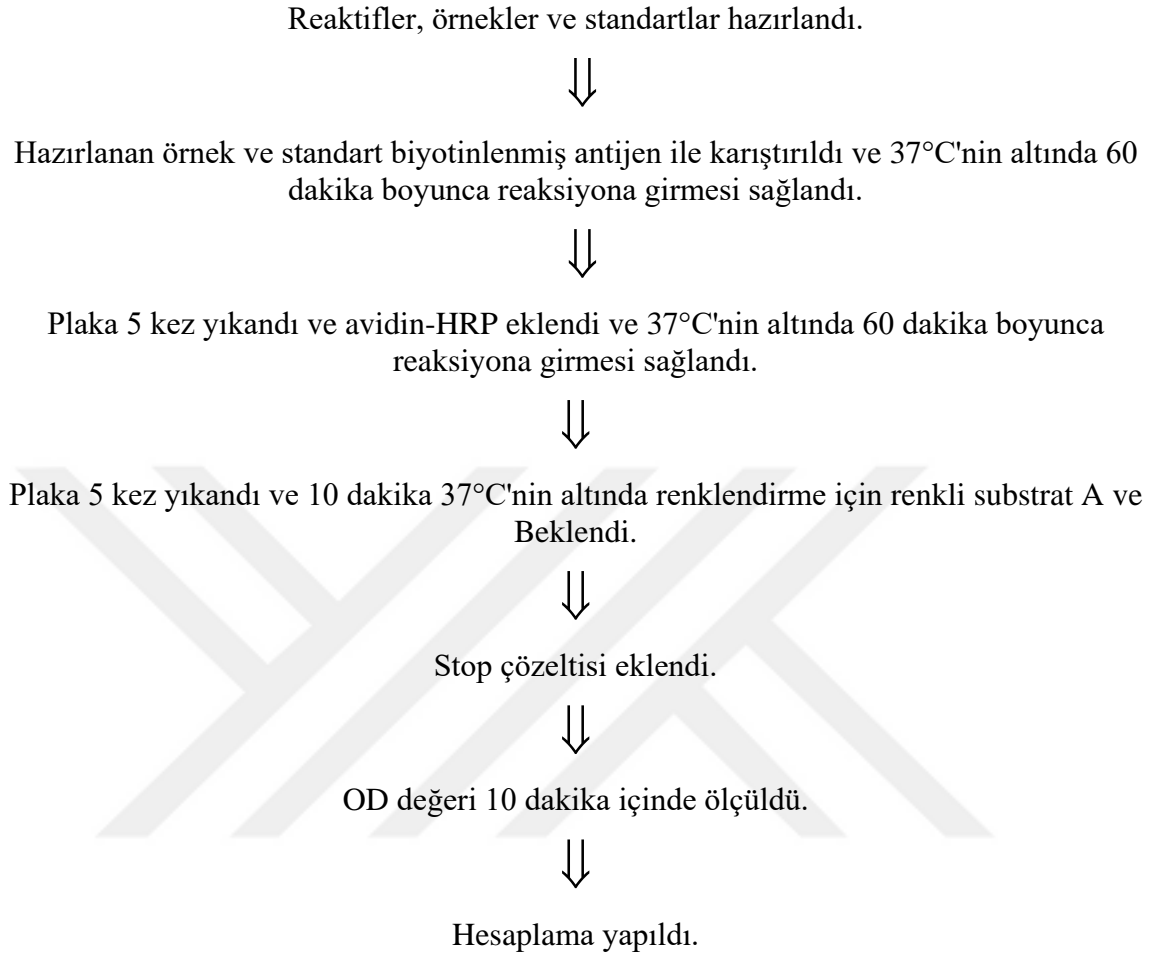


Hesaplama yapıldı.

### 3.3.10. Interlökin 6 (IL-6) tayini

*Prensip:* Bu kit örnekteki IL-6 içeriğini test etmek için yarışmalı bir yöntem kullanır. Örneği antikorla önceden kaplanmış ELISA'ya verir ve sonra biyotinlenmiş antijen eklenir. 37°C altında 1 saat inkübe edilir ve bağlanmamış biyotinlenmiş antijeni uzaklaştırmak için PBST ile yıkanılan immunkompleksi oluşturmak üzere iki madde solidfaz antikoruna ile yarışır. Daha sonra avidin-HRP eklenir, avidin-HRP ve biyotinlenmiş antikorun konjüge edilmesi için 37°C'de 1 saat inkübe edilir. Yıkandıktan sonra konjüge HRP, TMB'yi (tetrametilbenzidin) maviye dönüştürür ve asidin etkisiyle sarıya döner. 450 nm dalga boyunun altında absorbans pike ulaşır. Absorbans, numunedeki antijen konsantrasyonu ile negatif korelasyona sahiptir.

### *Yapılışı:*



### **3.3.11. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) tayini**

*Prensip:* Bu kit örnekteki TNF- $\alpha$  içeriğini test etmek için yarışmalı bir yöntem kullanır. Örneği antikorla önceden kaplanmış ELISA'ya verir ve sonra biyotinlenmiş antijen eklenir. 37°C altında 1 saat inkübe edilir ve bağlanmamış biyotinlenmiş antijeni uzaklaştırmak için PBST ile yıkanılan immun kompleksi oluşturmak üzere iki madde solidfaz antikorunu ile yarışır. Daha sonra avidin-HRP eklenir, avidin-HRP ve biyotinlenmiş antikorun konjüge edilmesi için 37°C'de 1 saat inkübe edilir. Yıkandıktan sonra konjüge HRP, TMB'yi (tetrametilbenzidin) maviye dönüştürür ve asidin etkisiyle sarıya döner. 450 nm dalga boyunun altında absorban pike ulaşır. Absorban, numunedeki antijen konsantrasyonu ile negatif korelasyona sahiptir.

### *Yapılışı:*

Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.



Hazırlanan örnek ve standart biyotinlenmiş antijen ile karıştırıldı ve 37°C'nin altında 60 dakika boyunca reaksiyona girmesi sağlandı.



Plaka 5 kez yıkandı ve avidin-HRP eklendi ve 37°C'nin altında 60 dakika boyunca reaksiyona girmesi sağlandı.



Plaka 5 kez yıkandı ve 10 dakika 37°C'nin altında renklendirme için renkli substrat A ve B eklendi.



Stop çözeltisi eklendi.



OD değeri 10 dakika içinde ölçüldü.



Hesaplama yapıldı.

### **3.4. Histopatolojik Analiz**

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan böbrek doku örnekleri %10' luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany).

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Üzerinde durulan biyokimyasal özellikler için Tanımlayıcı İstatistikler; Ortalama  $\pm$  Standart Sapma, olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik önemlilik

düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 13) istatistik paket programı kullanılmıştır.Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların mukayesesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu istatistik analizleri için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıkları

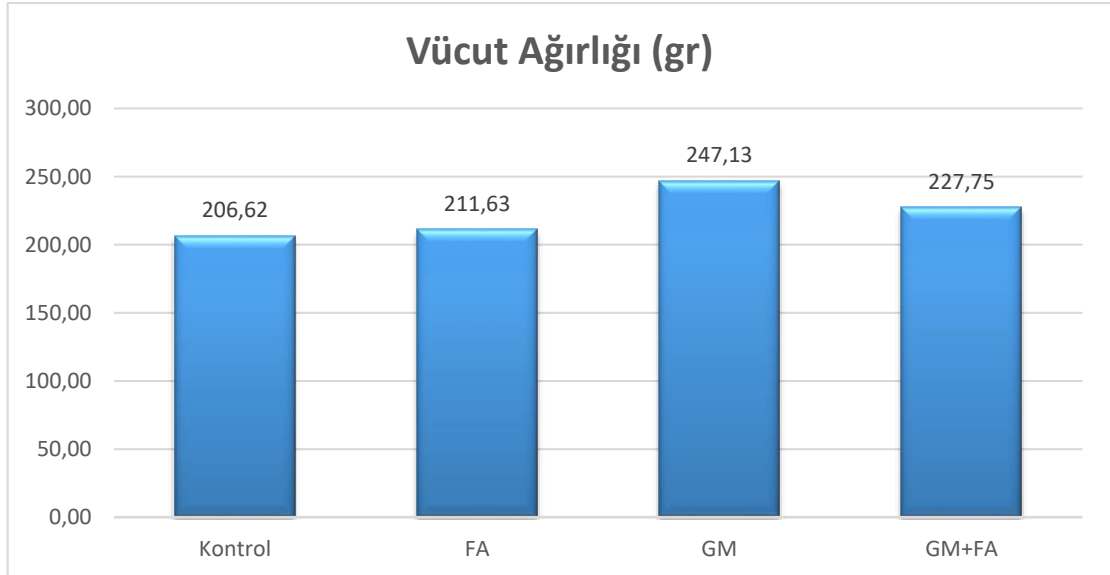
Kontrol, FA, GM, GM+FA grubundaki ratların ortalama vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıkları Tablo 1'de verildi.

**Tablo 1.** Kontrol, FA, GM, GM+FA grubundaki ratların ortalama vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıkları

Parametreler	Kontrol(n=8) X ± Sx	FA (n=8) X ± Sx	GM (n=8) X ± Sx	GM+FA (n=8) X ± Sx	P
Vücut Ağırlığı (gr)	206.62±12.86 <sup>c</sup>	211.63±13.20 <sup>bc</sup>	247.13±22.95 <sup>a</sup>	227.75±16.88 <sup>b</sup>	.003
Böbrek Ağırlığı (gr)	0.61±0.10 <sup>b</sup>	0.70±0.15 <sup>ab</sup>	0.80±0.15 <sup>a</sup>	0.74±0.08 <sup>ab</sup>	.050

*a,b,c: Her özellik için farklı küçük harfi gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).*

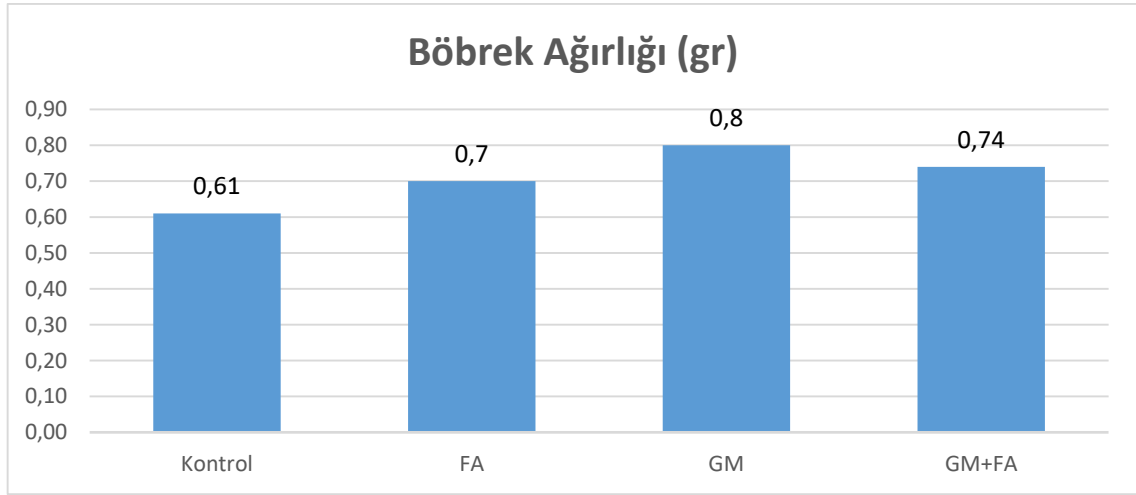
Vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırmasında GM grubu (247.13±22.95 gr) ile kontrol (206.62±12.86), FA grubu (211.63±13.20 gr) ve GM+FA grubundaki (227.75±16.88 gr) ratların ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.01$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratların ortalama vücut ağırlıkları



En yüksek böbrek ağırlıkları GM grubunda ( $0.80 \pm 0.15$  gr), en düşük ise kontrol grubundaki ratlarda ( $0.61 \pm 0.10$  gr) saptanırken, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ). FA grubundaki ratların ortalama böbrek ağırlıkları  $0.70 \pm 0.15$  gr, GM+FA grubundaki ratların ise  $0.74 \pm 0.08$  gr olarak belirlendi (Şekil 7).



**Şekil 7.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratların ortalama böbrek ağırlıkları

#### 4.2. Biyokimyasal Bulgular

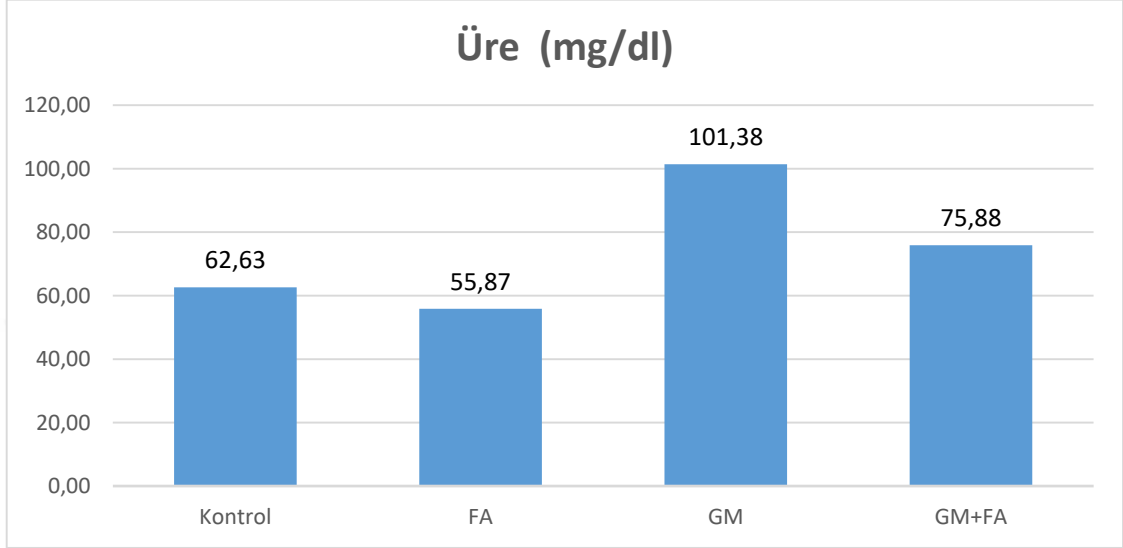
Kontrol, FA, GM, GM+FA grubu ratlara ait serum üre, ürik asit, kreatin ve LDH düzeylerinin ortalamaları Tablo 2'de verildi.

**Tablo 2.** Kontrol, FA, GM, GM+FA grubu ratlara ait serum üre, ürik asit, kreatinin ve LDH düzeylerinin ortalama değerleri

Parametreler	Kontrol (n=8) X ± Sx	FA (n=8) X ± Sx	GM (n=8) X ± Sx	GM+FA (n=8) X ± Sx	p
Üre (mg/dl)	62.63±5.80 <sup>b</sup>	55.87±3.87 <sup>b</sup>	101.38±36.06 <sup>a</sup>	75.88±6.79 <sup>b</sup>	.001
Kreatinin(mg/dl)	0.67±0.01 <sup>bc</sup>	0.63±0.05 <sup>c</sup>	1.07±0.31 <sup>a</sup>	0.82±0.10 <sup>b</sup>	.001
Ürik asit (mg/dl)	1.99±0.76 <sup>b</sup>	1.82±0.31 <sup>b</sup>	2.94±1.37 <sup>a</sup>	2.62±0.32 <sup>ab</sup>	.009
LDH (U/L)	3689.25±677.63 <sup>b</sup>	4273.25±290.33 <sup>ab</sup>	4458.25±522.89 <sup>a</sup>	3997.63±883.73 <sup>ab</sup>	.044

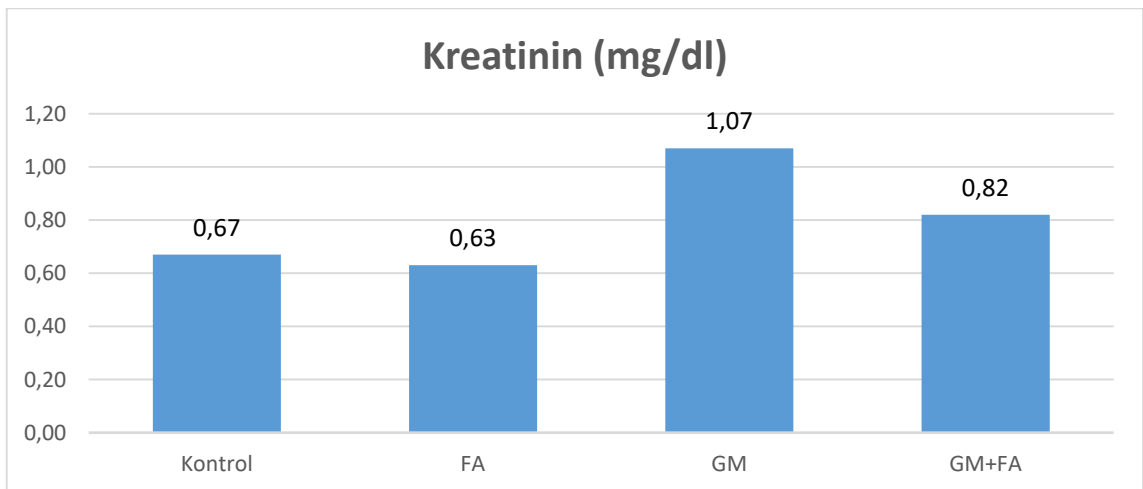
a,b,c: Her özellik için farklı küçük harfi gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ )

Serum üre düzeyi en yüksek olarak GM grubundaki ( $101.38 \pm 36.06$  mg/dl) ratlarda tespit edildi. GM grubu ile kontrol ( $62.63 \pm 5.80$  mg/dl), FA ( $55.87 \pm 3.87$  mg/dl) ve GM+FA grubu ( $75.88 \pm 6.79$  mg/dl) arasında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde önem saptandı (Şekil 8).



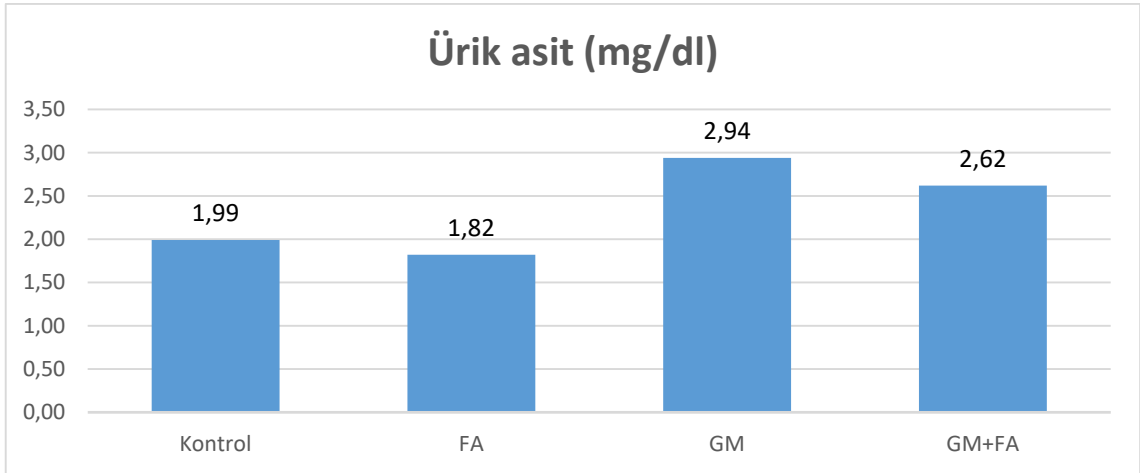
**Şekil 8.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum üre düzeyleri

En yüksek serum kreatinin düzeyi GM grubunda ( $1.07 \pm 0.3$  mg/dl) saptanırken, GM grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde önem saptandı. Kontrol grubunun serum kreatinin düzeyi  $0.67 \pm 0.01$  mg/dl, ferulik asit grubunun  $0.63 \pm 0.05$  mg/dl, GM+ ferulik asit grubunun ise  $0.82 \pm 0.10$  mg/dl olarak tespit edildi (Şekil 9).



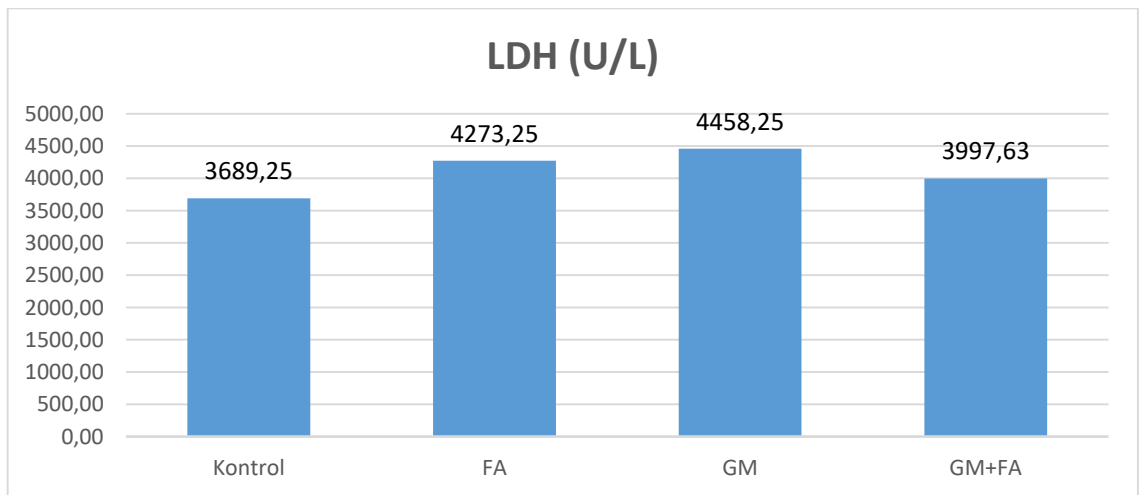
**Şekil 9.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum kreatinin düzeyleri

Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubundaki ratların ürik asit seviyeleri sırasıyla;  $1.99 \pm 0.76$ ,  $1.82 \pm 0.31$ ,  $2.94 \pm 1.37$ ,  $2.62 \pm 0.32$  mg/dl olarak belirlendi. GM grubundaki ratların ürik asit düzeyleri kontrol ve ferulik asit grubundaki ratların ürik asit düzeylerine göre istatistiksel olarak yüksek ( $p < 0.01$ ) bulundu. GM ile birlikte ferulik asit uygulamasının ürik asit seviyesini rakamsal olarak düşürdüğü saptandı (Şekil 10).



**Şekil 10.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum ürik asit düzeyleri

Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubundaki ratlara ait serum LDH aktiviteleri sırasıyla;  $3689.25 \pm 677.63$ ,  $4273.25 \pm 290.33$ ,  $4458.25 \pm 522.89$  ve  $3997.63 \pm 883.73$  U/L olarak saptandı. LDH aktivitesi bakımından GM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak  $p < 0.05$  düzeyinde önem tespit edildi (Şekil 11).



**Şekil 11.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum LDH düzeyleri

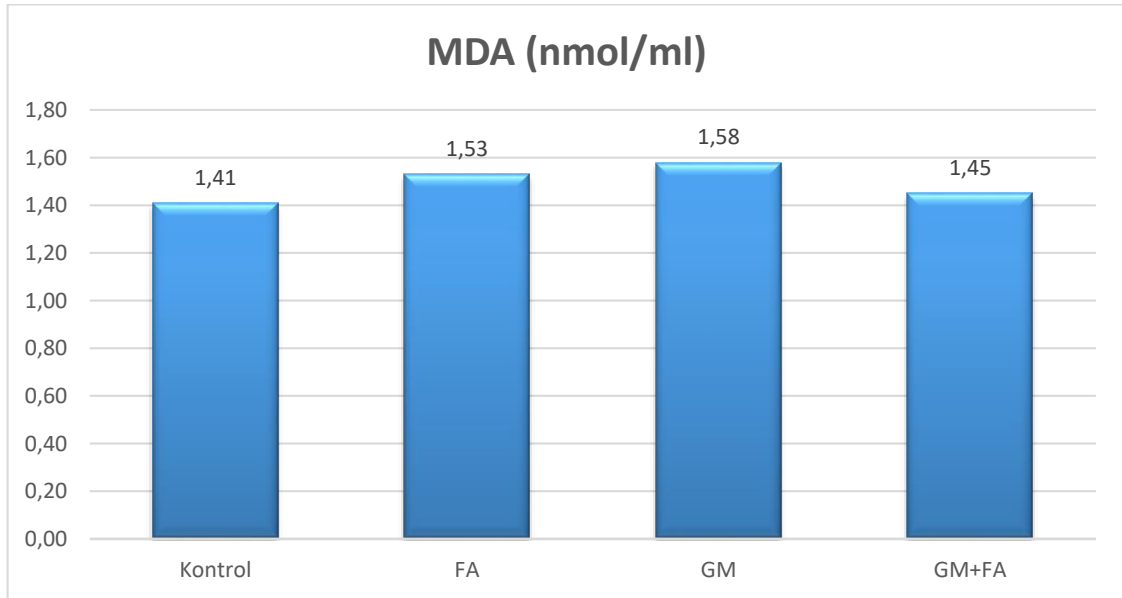
Kontrol, FA, GM, GM+FA grubundaki ratlara ait serum MDA, SOD, GSH, CAT, AOPP, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerinin ortalamaları Tablo 3’de verildi.

**Tablo 3.** Kontrol, FA, GM, GM+FA grubu ratlara ait serum MDA, SOD, GSH, CAT, AOPP, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerinin ortalama değerleri

Parametreler	Kontrol(n=8) X $\pm$ Sx	FA (n=8) X $\pm$ Sx	GM (n=8) X $\pm$ Sx	GM+FA (n=8) X $\pm$ Sx	p
MDA (nmol/ml)	1.41 $\pm$ 0.07 <sup>c</sup>	1.53 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup>	1.58 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.45 $\pm$ 0.15 <sup>bc</sup>	.002
AOPP (nmol/ml)	7.65 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>	7.52 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup>	9.39 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	7.62 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>	.001
GSH (mg/L)	184.45 $\pm$ 14.77 <sup>b</sup>	223.02 $\pm$ 25.59 <sup>a</sup>	209.35 $\pm$ 15.23 <sup>a</sup>	210.25 $\pm$ 32.66 <sup>a</sup>	.007
SOD (ng/ml)	1.68 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>	2.07 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	1.68 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	1.74 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	.002
CAT (ng/ml)	35.95 $\pm$ 12.04	41.92 $\pm$ 4.15	41.49 $\pm$ 5.17	41.10 $\pm$ 15.38	.078
IL-6 (ng/L)	2.48 $\pm$ 0.42 <sup>b</sup>	2.41 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	3.28 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>	2.55 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>	.002
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	193.50 $\pm$ 37.13 <sup>c</sup>	223.70 $\pm$ 12.95 <sup>b</sup>	311.02 $\pm$ 21.53 <sup>a</sup>	246.18 $\pm$ 15.11 <sup>b</sup>	.001

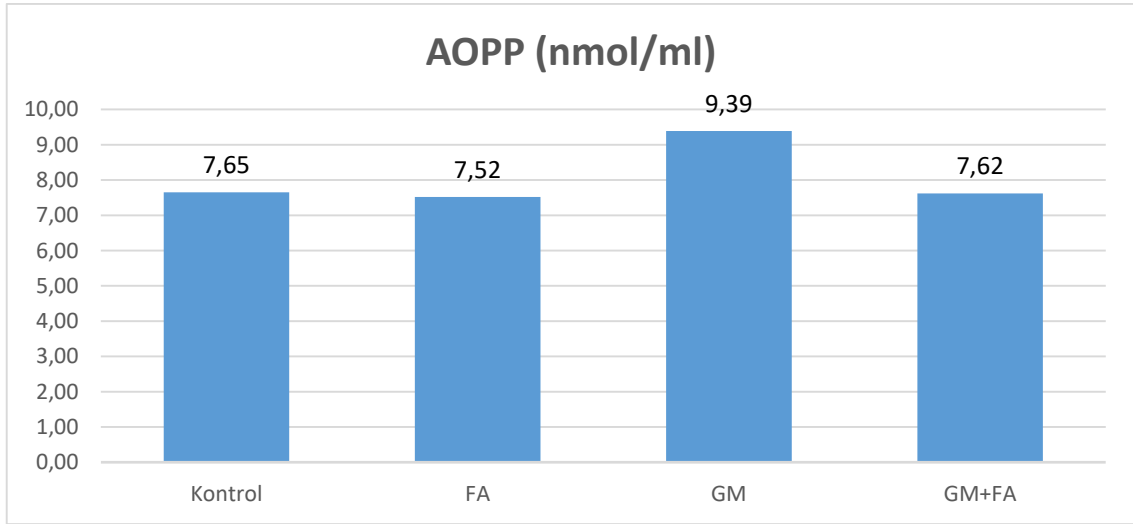
a,b,c: her özellik için farklı küçük harfi gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ).

Grupların MDA düzeyleri; kontrol grubu 1.41 $\pm$ 0.07 nmol/ml, FA grubu 1.53 $\pm$ 0.04 nmol/ml, GM grubu 1.58 $\pm$ 0.07 nmol/ml, GM+FA grubu 1.45 $\pm$ 0.15 nmol/ml olarak belirlendi. GM grubu ile kontrol ve GM+FA grubundaki ratların serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel önem ( $p < 0.01$ ) saptandı (Şekil 12).



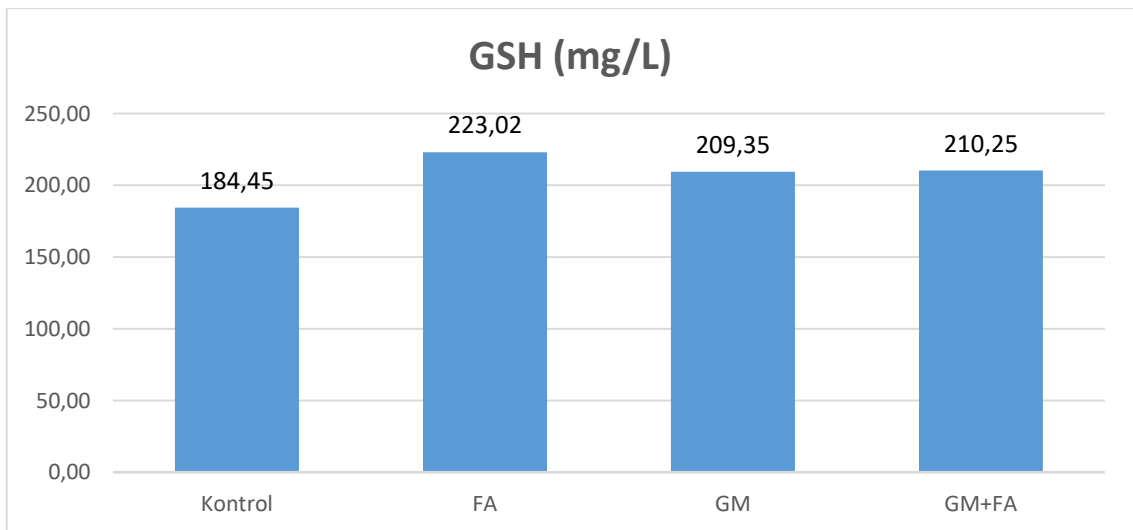
**Şekil 12.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum MDA düzeyleri

Gruplar arasında en yüksek AOPP düzeyi GM grubunda ( $9.39 \pm 0.84$  nmol/ml), en düşük ise FA grubunda ( $7.52 \pm 0.40$  nmol/ml) tespit edildi. GM grubu ile diğer grupların AOPP seviyeleri arasında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde önem saptandı. Gentamisine ilaveten ferulik asit verilen grupta ( $7.62 \pm 0.38$  nmol/ml) AOPP seviyesi, kontrol grubundan ( $7.65 \pm 0.51$  nmol/ml) daha düşük belirlendi (Şekil 13).



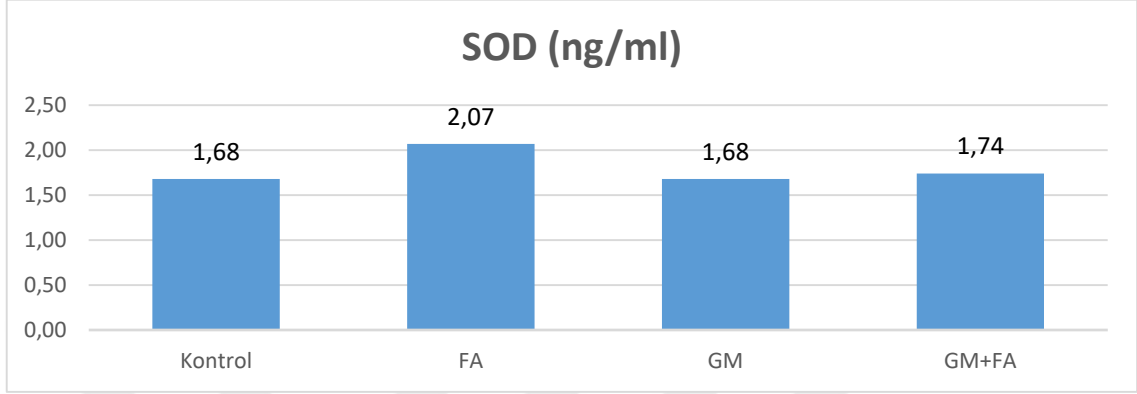
**Şekil 13.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum AOPP düzeyleri

GSH düzeyi FA grubunda  $223.02 \pm 25.59$  mg/L, GM grubunda  $209.34 \pm 15.23$  mg/L, GM+FA grubunda  $210.25 \pm 32.66$  mg/L olmak üzere kontrol grubundan ( $184.45 \pm 14.77$  mg/L) istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p < 0.01$ ) (Şekil 14).



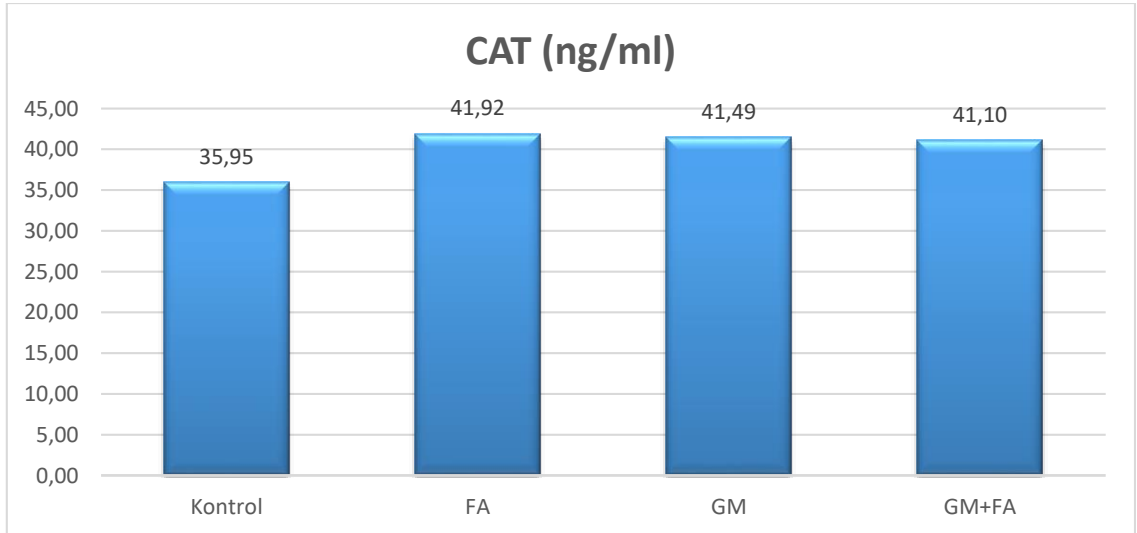
**Şekil 14.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum GSH düzeyleri

SOD düzeyi en yüksek FA grubunda ( $2.07 \pm 0.35$  ng/ml) bulunurken, kontrol, GM ve GM+FA grubunda sırasıyla;  $1.68 \pm 0.15$ ,  $1.68 \pm 0.08$ ,  $1.74 \pm 0.08$  35 ng/ml olarak belirlendi. FA grubundaki ratlar ile kontrol, GM, GM+FA grubundaki ratların serum SOD seviyeleri arasında istatistiksel olarak  $p < 0.01$  düzeyinde önem saptandı (Şekil 15).



Şekil 15. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum SOD düzeyleri

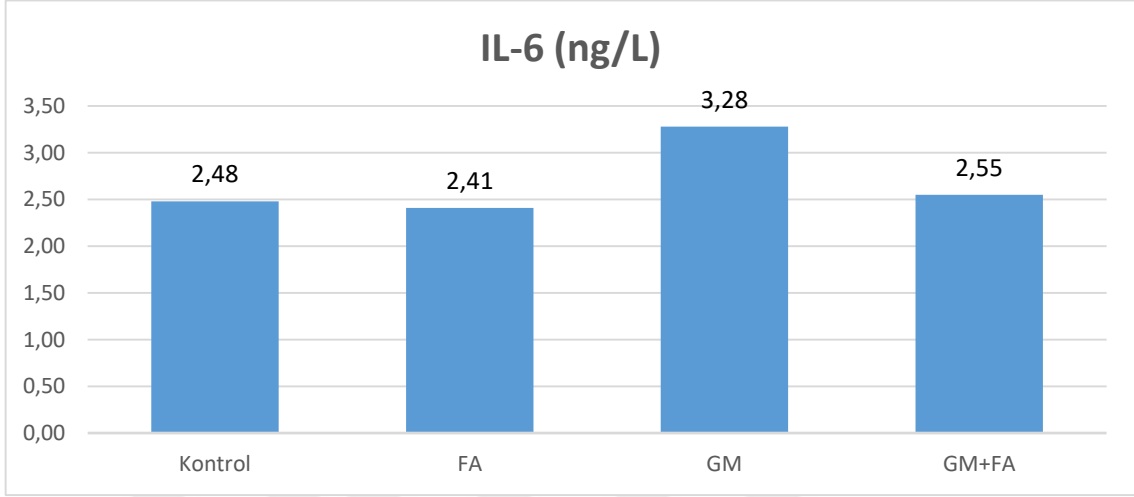
Grupların serum CAT seviyeleri; kontrol grubunda  $35.95 \pm 12.04$  ng/ml, FA grubunda  $41.92 \pm 4.15$  ng/ml, GM grubunda  $41.49 \pm 5.17$  ng/ml, GM+FA grubunda  $41.10 \pm 15.38$  ng/ml olarak belirlendi. Serum CAT düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Şekil 16).



Şekil 16. Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum CAT düzeyleri

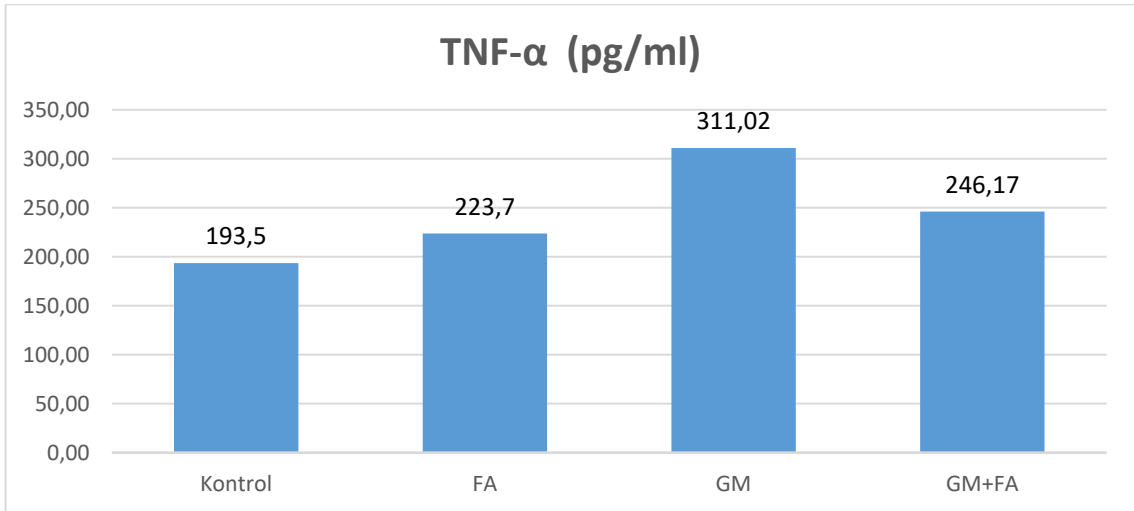
Kontrol, FA, GM, GM+FA gruplarındaki ratların serum IL-6 düzeyleri sırasıyla;  $2.48 \pm 0.42$ ,  $2.41 \pm 0.08$ ,  $3.28 \pm 0.54$ ,  $2.55 \pm 0.24$  ng/L olarak saptandı. GM grubu ile diğer

gruplar arasında IL-6 ortalamaları bakımından istatistiksel fark tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Gentamisin ile birlikte ferulik asit verilen grupta IL-6 düzeyinin kontrol grubuna yaklaştığı görüldü (Şekil 17).



**Şekil 17.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum IL-6 düzeyleri

TNF- $\alpha$  düzeyi; GM grubunda  $311.02 \pm 21.53$  pg/ml, kontrol grubunda  $193.50 \pm 37.13$  pg/ml, FA grubunda  $223.70 \pm 12.95$  pg/ml ve GM+FA grubundaki ratlarda  $246.18 \pm 15.11$  pg/ml olarak belirlendi. GM grubu diğer üç grup arasında istatistiksel olarak  $p < 0.001$  düzeyinde fark tespit edildi. GM grubuna göre GM ile birlikte FA verilen grupta TNF- $\alpha$  düzeyindeki düşüş dikkat çekiciydi (Şekil 18).



**Şekil 18.** Kontrol, FA, GM ve GM+FA grubu ratlara ait serum TNF- $\alpha$  düzeyleri

### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik bulguların skorlanması Tablo 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Böbrek dokularında histopatolojik bulguların skorlanması

	<b>Kontrol</b>	<b>GM</b>	<b>FA</b>	<b>GM+FA</b>
<b>Tubulusepitellerinde dejenerasyon</b>	<b>-.a</b>	<b>+++<sup>b</sup></b>	<b>-.a</b>	<b>+<sup>c</sup></b>
<b>Tubulusepitellerinde nekroz</b>	<b>-.a</b>	<b>++<sup>b</sup></b>	<b>-.a</b>	<b>-.a</b>
<b>Damarlarda hiperemi</b>	<b>-.a</b>	<b>+++<sup>b</sup></b>	<b>-.a</b>	<b>++<sup>c</sup></b>

*a,b,c: her özellik için farklı küçük harfi gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).*

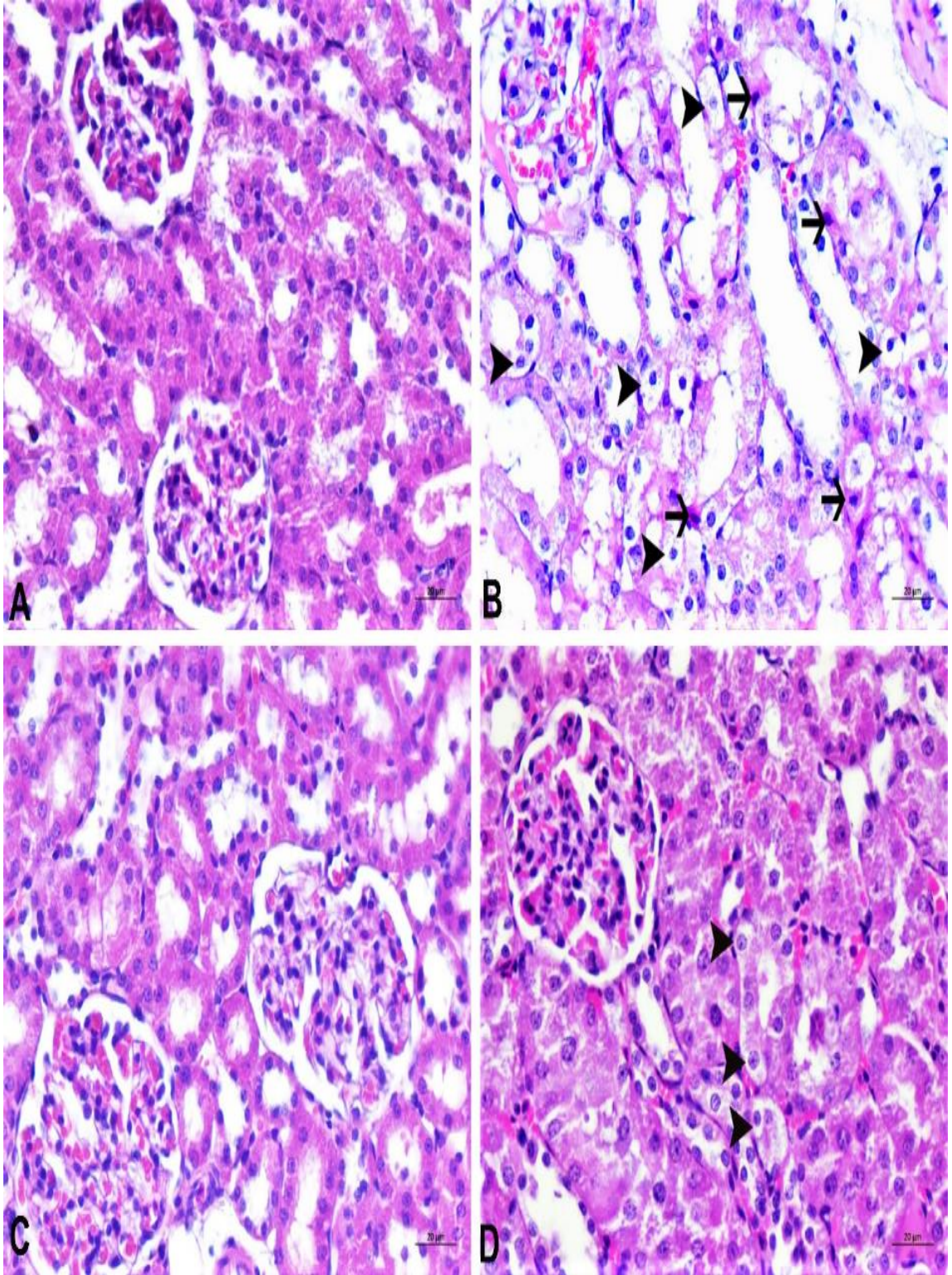
**Kontrol grubu:** Böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Şekil 19-A).

**GM grubu:** Özellikle korteks bölgesinde tubülüslerde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon ve koagülasyon nekrozu tespit edildi. Glomerülüslerde atrofi, bazı tubülüs lumenlerinde hyalin birikimlerine rastlanırken, interstisyel damarlarda şiddetli düzeyde hiperemi gözlemlendi (Şekil 19 B).

**FA grubu:** Böbrek dokuları incelendiğinde korteks ve medullada herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadığı ve normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi (Şekil 19 C).

**GM+FA grubu:** Böbrek dokuları incelendiğinde, tubülüs epitellerinde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon ve orta düzeyde hiperemi belirlendi (Şekil 19 D). Gentamisin grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) tespit edildi.





**Şekil 19.** **Kontrol grup**, normal histolojik görünüm (A), **GM grup**, tubülüsepitellerinde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon (ok başları), orta düzeyde koagulasyon nekrozu (oklar), damarlarda hiperemi (B), **FA grup**, normal histolojik görünüm (C), **GM+FA grup**, tubülüsepitellerinde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon (ok başları) hiperemi.H&E, Bar:20µm.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gentamisin bakterisidal etkili, organik polikasyon yapısında, çeşitli klinik durumlarda ilk tercih edilen aminoglikozid grubundan bir antibiyotiktir (Ali, 1995; Paterson ve ark., 1998). Bu antibiyotiklerin 7 günden fazla kullanılması hastaların % 30'unda böbrek yetmezliğine neden olduğunu göstermektedir (Ali, 1995; Al-Qarawive ark., 2008; Paterson ve ark., 1998). İlacın dozu, tedavi süresi, yaş, genetik yatkınlık, daha önce aminoglikozid antibiyotiklerin kullanımı gibi sebepler aminoglikozid kaynaklı nefrotoksisiteyi etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (Aygün, 2010).

Gentamisine bağlı gelişen böbrek hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte gentamisin nefrotoksisitesinin etki mekanizması ile ilgili olarak; serbest radikal kaynaklı hücre membran hasarı ve protein dejenerasyonu, böbreğin korteks tabakasında fosfolipit üretiminin artması, lizozomal ve mitokondriyal hasar, vasküler faktörler gibi multifaktöriyel nedenler ileri sürülmektedir (Ali, 1995; Al-Majed ve ark., 2002; Morales ve ark., 2002; Priuska ve Schacht, 1995).

Aminoglikozidler, tromboksan B2 vasıtasıyla renal vazokonstrüksiyona neden olarak, ilaçları lizozomda depolayan proksimal tubülde hücrel toksisiteye yol açarlar. Sonuçta serum üre ve kreatinin artışı, proteinüri ve genelde non-oligürik böbrek yetmezliği oluşur. Histopatolojik olarak tubüler nekroz, tubüler atrofi, intertübüler myeloid cisimler ve interstisyel nefrit gelişebilir (Cuzzocrea ve ark., 2002; Kayaalp, 2002; Maldonado ve ark., 2003; Sehirli ve ark., 2003).

Ferulik asit (4-hydroxy-3-methoxy cinnamic acid) meyve, sebze, tatlı mısır ve pirinç kepeğinde yaygın olarak bulunan, serbest radikalleri temizleme yeteneğine sahip fenolik bir bileşiktir. Ferulik asitin benzen halkası (3-methoxy ve daha önemlisi 4-hydroxyl) üzerindeki elektron veren yapılar, serbest radikal zincir sonlandırma reaksiyonları sayesinde antioksidan kabiliyetini artırmaktadır (Kanskive ark., 2002). Ferulik asit, fenolik çekirdeği ve yan zincir konjugasyonu nedeniyle, kuvvetli antioksidan aktivitesinden sorumlu olan bir rezonans stabilize fenoksi radikalini kolayca oluşturur. Ferulik asit tarafından UV emilimi, stabil fenoksi radikal oluşumunu katalize eder ve böylece serbest radikal zincir reaksiyonlarını sonlandırma yeteneğini güçlendirir (Graf, 1992). Ferulik asitinin kanser, diyabet, kardivasküler ve nörodejeneratif

hastalıklara karşı terapötik etkileri bulunmaktadır (Srinivasan ve ark., 2007). Ayrıca, hepatoprotektif (Srinivasan ve ark., 2005), antiinflamatuar, antimutajenik etkilerinin de (Murakami ve ark., 2002) bulunduğu bildirilmektedir.

Gentamisin, uygulanan doza ve uygulanma süresine bağlı olarak böbreklerde yaygın bir hasar oluşturur. Endositoz ile proksimal tübül hücrelerine giren gentamisin, lizozom, golgi ve endoplazmik retikulumda birikir. Eşik değere ulaştığında sitozole boşalır ve mitokondrinin fonksiyonunu bozarak apoptoz ve nekroza yol açar (Wargo ve Edwards, 2014). Birçok çalışmada deney hayvanlarında akut böbrek hasarı oluşturmak amacıyla gentamisin kullanılmaktadır (Ataman ve ark., 2018; Yılmaz ve ark., 2018). Nefrotoksisite çalışmalarında gentamisin dozu mg/kg/gün olacak şekilde 6 ile 14 gün süre ile uygulanmıştır (Khan ve ark., 2011; Sahu ve ark., 2014; Seçkiner ve ark., 2014). Oluşan böbrek hasarı, histopatolojik incelemeler ve serumda BUN, kreatinin, sistatin C gibi böbrek biyobelirteçlerinin düzeyleri ölçülerek değerlendirilir.

Gentamisin kaynaklı nefrotoksisite çalışmalarında böbrek ve vücut ağırlıklarında değişimlerin gözlemlendiği bildirilmiştir (Gülmez ve ark., 2018; Üstyol, 2015). Ayrıca diyabetik nefropatinin erken döneminde böbrek ağırlığındaki artış ve renal doku hipertrofisinin diyabetiklerde önemli bulgular olduğu gösterilmiştir (New ve ark., 1996).

Farelerde nefrotoksisiteye bağlı gelişen renal tübüler dejenerasyon ve renal tübüler nekrozisin böbrek ağırlıklarında da artışa neden olabileceği rapor edilmiştir (Kosat, 2011). Sıçanlarda gentamisine bağlı böbrek hasarı üzerine hemoksijenaz-1'in rolünün incelendiği bir çalışmada, gentamisin grubundaki sıçanların hem vücut ağırlıkları hem de böbrek ağırlıklarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Üstyol, 2015). Gülmez ve ark. (2018) gentamisin ile oluşturulan deneysel nefropati modelinde adropinin terapötik etkisini inceledikleri çalışmada, gentamisin 100 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulandığı gruptaki ratların böbrek ağırlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak  $p < 0.05$  düzeyinde yüksek olduğunu saptamışlardır.

Ferulik asitin Tip 2 diyabetli rat modelinde diyabetik nefropati üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, ferulik asit ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda vücut

ağırlığı başına böbrek ağırlıklarının, diyabetik kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Yine ferulik asit ile tedavi edilen diyabetik grupta, hipergliseminin düzeldiği, idrar albumin ve albumin/kreatinin oranındaki azalma nedeniyle vücut ağırlığı kaybının görülmediği bildirilmiştir (Choi ve ark., 2011).

Chowdhury ve ark. (2019), 50 mg/kg streptozotosin uygulayarak diyabet oluşturdukları ratlarda, böbrek ağırlıkları ve böbrek ağırlığı/vücut ağırlığı oranının diğer gruplara göre yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Diyabet oluşturulup 8 hafta boyunca günlük 50 mg/kg dozda ferulik asit uygulaması yapılan grupta, böbrek ağırlıkları ve böbrek ağırlığı/vücut ağırlığı oranının diyabetik gruba göre düştüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, ferulik asitin hipoglisemik, antioksidan, antienflamatuvar etkileri, antiapoptotik aktiviteleri yanında otofajide rol oynayarak renal hücre hasarını önleyebileceği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada vücut ağırlığı ( $247.13 \pm 22.95$  gr) ve böbrek ağırlığı ( $0.80 \pm 0.15$  gr) olarak en yüksek GM grubunda belirlendi. Gentamisin enjeksiyonu sonrası böbrek ağırlığındaki artışın enflamasyon ve akut tubüler nekroz sonucu oluşan ödem nedeni ile olduğu bildirilmiştir (Abdelrahman, 2018; Erdem ve ark., 2000). GM ile birlikte FA uygulamasının böbrek ağırlığını ( $0.74 \pm 0.08$  gr) düşürdüğü görülmüştür. GM+FA grubundaki ratların böbrek ağırlığındaki azalış, inflamasyonun azaldığını gösterebilir. Zaten proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin de bu grupta GM grubuna göre düştüğü görülmektedir.

Gentamisin, aminoglikozid grubu antibiyotikler içerisinde en fazla kullanılan antibiyotiktir (Reiter ve ark., 2002). Gentamisin kaynaklı nefrotoksisite, akut böbrek yetmezliği vakalarının yaklaşık %10-20' sini oluşturmakta (Erdem ve ark., 2000) ve 7 günden fazla bir süre ile gentamisin tedavisi alan hastaların %30' unda nefrotoksisiteye dair bazı bulgular görülmektedir (Pedraza-Chaverri ve ark., 2000).

Serum kreatinin ve BUN düzeyindeki artış, glomerüler filtrasyonun azalması, konsantrasyon yeteneğinde azalma nefrotoksisite olarak yorumlanmaktadır. Serum üre ve kreatinin seviyelerindeki artışın, glomerüler filtrasyonun azalması sonucu şekillendiği ileri sürülmüştür (Ural ve ark., 2004). Gelişen nefrotoksisite çoğunlukla non-oligürik karakterdedir. Nefrotoksisitenin ilacın renal kortekste birikme özelliğinden

kaynaklandığı ve renal konsantrasyon bozukluğu, akut tübül nekroz veya renal yetmezlik gibi patolojik durumları içerdiği bilinmektedir (Başhan, 2009).

Hozayen ve ark. (2011), ratlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerine semizotu ve balık yağının etkisini inceledikleri çalışmada, gentamisin grubundaki ratlarda üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak  $p<0.01$  düzeyinde yüksek bulmuşlar ve bu bulguların gentamisin kaynaklı böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca renal hasarın erken fazında serum kreatinin düzeyinin üre seviyesinden daha önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Ullah ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, gentamisin (80 mg/kg) uygulanan ratlarda serum BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli derecede yüksek olduğunu, histopatolojik bulgularında bu bulguları desteklediğini öne sürmüşlerdir.

Ratlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitede bazı biyokimyasal parametreler üzerine fucoidanın etkisinin araştırıldığı çalışmada, gentamisin grubuna göre fucoidan+gentamisin grubunda BUN ( $p<0.001$ ), kreatinin ( $p<0.001$ ) ve ürik asit ( $p<0.05$ ) seviyelerinin düştüğü, histopatolojik olarak böbrek tübulüslerinde dejenerasyonun azaldığı, fucoidanın böbreği koruyucu özelliğinin bulunduğu sonucuna varılmıştır (Ataman ve ark., 2018).

Manikandan ve ark. (2014), ratlarda gliserol kaynaklı nefrotoksisite sırasında nükleer faktör-kappa B' nin aracılık ettiği böbrek yaralanmalarına karşı ferulik asitin iyileştirici etkisini araştırmışlardır. Gliserol uygulanan gruptaki ratların üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Gliserol uygulamasına ek olarak oral yoldan 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg dozda ferulik asit uygulanan gruplarda üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada histopatolojik ve immünohistokimya analizlerinin biyokimyasal bulgularını desteklediği, ferulik asitin antioksidan ve antienflamatuar özellikleri ile gliserolün neden olduğu nefrotoksisiteye karşı potansiyel koruyucu olabileceği bildirilmiştir.



Ferulik asidin gentamisin kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki iyileştirici etkisi ve antioksidan rolünün araştırıldığı bir çalışmada, 80 mg/kg dozda gentamisin uygulanarak nefrotoksisite oluşturulan grupta serum üre ve kreatinin düzeyinin kontrol grubuna göre yükseldiği ( $p<0.001$ ), gentamisin ile birlikte 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg ferulik asit verilen gruplarda serum üre ve kreatinin seviyesinin düştüğü belirlenmiştir (Hasanvand ve ark., 2018).

Chowdhury ve ark. (2019), hiperglisemik ratlarda böbrek fonksiyon bozukluğunu belirlemek için diyabetik nefropatinin klasik biyobelirteçleri olan serum BUN, kreatinin, ürik asit düzeyleri ve idrar albumin/idrar kreatinin oranını ölçmüşlerdir. Diyabetik grupta artan serum BUN, kreatinin, ürik asit düzeyleri ve idrar albumin/idrar kreatinin oranının ferulik asitle tedavi sonrası önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir.

Bami (2014), sıçanlarda ferulik asit ve curcuminin sisplatin kaynaklı nefrotoksisite üzerine etkilerini incelediği çalışmada, sisplatin uygulamasının BUN ve kreatinin seviyelerinin yükselmesine yol açarak renal hasara yol açtığını tespit etmiştir. Ferulik asit ve curcumin tedavisinden sonra bu parametrelerde iyileşme görüldüğü ve bu iyileşmenin ferulik asit+curcumin ikilisinin oksidatif stresi önleyerek renoprotektif etki göstermelerinden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada böbrek hasarının klasik biyobelirteçleri olan serum üre ve kreatinin düzeylerine bakıldı. GM grubunun üre ve kreatinin seviyeleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde önemle yüksek bulundu. GM+FA grubunda üre ve kreatinin düzeylerinin düştüğü, kontrol grubuna yaklaştığı tespit edildi. Bu bulgular ferulik asitin akut böbrek hasarını zayıflattığının göstergesi olarak kabul edilebilir. Zaten histopatolojik bulgular da biyokimyasal bulguları destekler niteliktedir. Histopatolojik inceleme sonucu GM grubundaki ratların böbreklerinde tübülüs epitellerinde şiddetli hidropik dejenerasyon, koagülasyon nekrozu, glomeruluslarda atrofi, interstisyel damarlarda şiddetli düzeyde hiperemi gözlemlendi. GM+FA grubundaki ratların böbrek tübülüs epitellerinde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon ve orta düzeyde hiperemi vardı. Bu bulgulara dayanarak ferulik asitin böbrek dokusunda gentamisin ile oluşturulan hasarı önemli ölçüde hafiflettiği görülmektedir. Yine bu çalışmada, en yüksek serum ürik asit düzeyi GM grubundaki ratlarda ( $2.94\pm 1.37$  mg/dl) belirlendi. İstatistiksel olarak önem olmasa da GM+FA grubunda ürik asit seviyesinin

2.62±0.32 mg/dl'ye düştüğü saptandı. Ferulik asitin glomeruler filtrasyon hızını artırarak serum ürik asit seviyesini düşürdüğü söylenebilir. Böbrekler, serum ürik asit düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir ve glomerular filtrasyon hızında azalma hiperürisemiye yol açabilmektedir (Erdem ve ark., 2012).

Laktatdehidrojenaz (LDH), nefronun tüm bölümlerinde sitozolde yerleşmiş ve böbrek ile ilgili patolojik durumların teşhisinde önemli bir böbrek biyobelirtecidir (Koçan ve ark., 2016). Gentamisin ile toksisite oluşturulan ratlarda serum LDH düzeyindeki artış, hepatorenal hasarın göstergesi olarak bildirilmiştir (Khan ve ark., 2011).

Abbas ve ark. (2013), 100 mg/kg/gün dozunda 5 gün süreyle gentamisin uyguladıkları ratlarda sarımsak yağının hepatorenal hasar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada; ALT, AST, ALP ve LDH aktivitelerini gentamisin grubunda kontrol grubuna göre  $p<0.05$  düzeyinde istatistiksel olarak yüksek saptamışlardır. Gentamisin ile toksisite oluşturulan farklı çalışmalarda (Abdulrahman ve ark.; 2014; Ataman ve ark., 2018; Khan ve ark. 2011), gentamisin uygulanan gruplarda hepatoranal hasarın göstergelerinden olan AST, ALT, ALP ve LDH aktivitelerinin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği bildirilmiştir.

Gerin ve ark. (2016) tarafından formaldehit kaynaklı hepatotoksisitede ferulik asitin oksidatif stres ve inflamasyona karşı etkilerinin incelendiği çalışmada, formaldehit uygulanan ratların ALT, AST, ALP ve LDH düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Ferulik asit tedavisinin bu parametreleri anlamlı bir şekilde düşürdüğü ve formaldehit toksisitesinde karaciğer koruyucu etkisinin bulunduğu ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada renal hasarın göstergelerinden olan LDH aktivitesi en yüksek GM grubunda (4458.25±522.89 U/L) belirlendi. Gentamisin ile birlikte ferulik asit verilen grupta istatistiksel olarak önem olmasa da LDH düzeyinin (3997.63±883.73 U/L) düşerek kontrol grubuna (3689.25±677.63 U/L) yaklaştığı tespit edildi. Ferulik asitin LDH aktivitesini düzenleyici etkisi Gerin ve ark. (2016) nın bulguları ile uyumludur.

Oksidatif stres; biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. Başta mitokondriya olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya yaşlanma, iskemi-reperfüzyon, inflamasyon, yüksek oksijen basıncı, radyasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenlere bağlı olarak üretilen reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküllerdir. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, diyabet, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinden sorumludur (Özcan ve ark., 2015).

Pek çok hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçların oksidatif strese neden olduğu ve bazı komplikasyonlar oluşabildiği bilinmektedir. Ayrıca meydana gelen oksidatif stresin sadece tek bir organı etkilemekle kalmayıp, başka organları da etkilediği araştırmalarla ortaya konmuştur. Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlara karşı yaygın olarak kullanılan ve vücutta en fazla serbest radikal oluşumunu tetikleyen ilaçlardan birisi de GM'dir (Küçük Kurt ve ark., 2017). Gentamisin'in oluşturduğu oksidatif stres dozabağlı olarak değişebilmektedir. Organizmada gentamisin metabolize olurken serbest radikalın aşırı oluşumunu da tetiklemektedir (Ateşşahin ve ark., 2003; Karahan ve ark., 2005). Üretilen bu serbest radikaller membran lipitlerine, nükleik asitlere ve hücre içi proteinlere etki ederek, bu makromoleküllerin fonksiyonları ve yapıları üzerinde değişikliklere yol açmakta ve hücre hasarına neden olmaktadır (Özcan ve ark., 2015). Serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerin oksidatif hasarı sonucunda açığa çıkan malondialdehit (MDA), İleri Derecede Okside Protein Ürünleri (AOPP) gibi ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı tespit edilebilir (Çakır ve ark., 2016).

Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA; enzim aktivitelerini bozduğu, hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini değiştirdiği, DNA'nın yapısında kırılmalara ve bazı değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir (Erçin ve ark. 2019). Gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitede MDA düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Hasanvand ve ark., 2018; Nishat ve Ather, 2018; Ulutaş ve ark., 2006). Yapılan çeşitli çalışmalar Gentamisin'in SOD, GPx ve CAT gibi vücuttaki antioksidan aktivitelerini azaltarak redoks dengesini bozduğunu bildirmektedir. Sonuç olarak oluşan fazla



miktardaki serbest radikaller lipid peroksidasyonuna ve MDA üretimine neden olur (Randjelovic ve ark. 2017; Yadav ve ark. 2017).

Hasanvand ve ark. (2018) ferulik asiti 25, 50 ve 100 mg/kg olarak üç farklı dozda gentamisin ile nefrotoksisite oluşturdıkları ratlara vermişler, gentamisin grubunda MDA'nın yükseldiğini, SOD, GPx, CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre önemle azaldığını saptamışlardır. Ferulik asit ilavesiyle doza bağlı olarak MDA'nın azaldığını, SOD, GPx, CAT aktivitelerinin önemle arttığını bulmuşlardır.

Ferulik asitin Tip 2 diyabetli bir sıçan modelinde diyabetik nefropati üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada diyabet oluşturulan grupta idrar MDA ve monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) düzeyinin arttığı, ferulik asit tedavisinin idrar MDA ve MCP-1 seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p < 0.05$ ) düşürdüğü saptanmıştır. Ferulik asitin oksidatif stres ve enflamasyonu azaltarak diyabetik nefropati üzerinde koruyucu ve terapötik etkileri olduğu öne sürülmüştür (Choi ve ark. 2011).

Bacanlı ve ark. (2014), sepsis kaynaklı oksidatif strese karşı ferulik asitin koruyucu etkilerini araştırmışlar; sepsis oluşturulan ratlarda MDA seviyesinin arttığını, SOD ve GSH-Px aktiviteleri ile GSH düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Sepsis oluşturulup 100 mg/kg dozda ferulik asit uygulamasının MDA seviyelerini düşürdüğü, SOD ve GSH-Px aktiviteleri ile GSH seviyelerini artırdığı belirlenmiştir.

DeneySEL olarak oluşturulan cisplatin kaynaklı akut beyin dokusu hasarının hafifletilmesinde ferulik asitin olası yararlı etkilerini ortaya koymak için yapılan çalışmada; ratlara 5 gün boyunca ferulik asit 100 mg/kg dozda i.p yoluyla verilerek daha sonra i.p. 10 mg/kg tek doz cisplatin uygulanmış ve beyin dokusunda lipid peroksidasyon göstergesi MDA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı, ferulik asit+cisplatin grubunda MDA düzeyinin düştüğü görülmüştür. Buna ek olarak cisplatin uygulanan grupta düşen SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin ferulik asit+cisplatin grubunda arttığı gözlenmiştir (Sarıkaya, 2018).

Bu çalışmada serum MDA düzeyi; GM grubunda  $1.58 \pm 0.07$  nmol/ml, GM+FA grubunda ise  $1.45 \pm 0.15$  nmol/ml olarak belirlendi ve bu iki grup arasında istatistiksel

olarak  $p < 0.01$  düzeyinde önem saptandı. Elde edilen sonuçlar ferulik asit uygulamasıyla MDA düzeyinin düştüğünü gösteren deneysel çalışmalarla (Bacanlı ve ark. 2014; Hasanvand ve ark., 2018; Sarıkaya, 2018) uyumludur. Bu bulgulara göre, ferulik asitin lipit peroksidasyonunu azalttığı söylenebilir.

Proteinler oksidanlara maruz kaldıklarında; ya serbest radikallerin protein molekülleri üzerine direkt etkileri sonucu ya da oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent olarak bağlanması sonucu birçok kovalent değişikliğe uğramaktadır. Protein oksidasyon ürünleri oksidatif stresin önemli göstergelerinden biri olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesindeki artış ile protein oksidasyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (Öztürk, 2008). Oksidatif stresin belirlenmesinde oksidasyona uğramış modifiye ürünlerin ikincil ürünleri önem kazanmıştır. Oksidatif stres süresince aktive nötrofillerdeki myeloperoksidaz tarafından hipokloröz asit ve kloraminlerin etkileşimi yoluyla üretilen ileri derecede okside protein ürünleri (AOPP), proteinlerin oksidatif modifikasyonunun ölçülmesinde güvenli bir parametre olarak gösterilmektedir (Piwowar ve ark., 2007). Oksidasyon kaynaklı protein hasarını ölçmek ve oksidatif stresi azaltmaya yönelik tedavi stratejileri geliştirmek için AOPP değerleri incelenmiştir (Witko-Sarsat ve ark., 1996).

Yılmaz ve ark. (2018) 8 gün boyunca 80 mg/kg/gün gentamisin uygulayarak nefrotoksisite oluşturdukları ratlarda fucoidanın etkisini araştırmışlar, gentamisin verilen gruptaki AOPP değerinin ( $301.86 \pm 61.59 \mu\text{mol/L}$ ) gentamisin+fucoidan grubunda ( $225.24 \pm 68.61 \mu\text{mol/L}$ ) istatistiksel olarak  $p < 0.01$  düştüğünü bulmuşlardır.

*Angelicasinensis*'in aktif bileşiklerinden olan ferulik asitin farelerde membranöz nefropati üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada; serum ve renalkortekste AOPP oluşumunun, Pre-T (Ferulik asit 100  $\mu\text{L}$  intraperitoneal) grubunda N-T grubuna (Membranöz nefropati oluşturulan grup) göre anlamlı olarak azaldığı ve ferulik asitin güçlü antioksidan etkisiyle oksidatif stresi hafiflettiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2012).

Yapılan bu çalışmada en yüksek AOPP seviyesi, gentamisin ile böbrek hasarı oluşturulan grupta ( $9.39 \pm 0.84 \text{ nmol/ml}$ ) belirlendi. GM grubu ile diğer üç grubun AOPP ortalamaları arasında  $p < 0.001$  düzeyinde istatistiksel fark saptandı. Gentamisin ile

birlikte ferulik asit uygulanan grupta AOPP düzeyi ( $7.62\pm 0.38$  nmol/ml) kontrol grubunun ( $7.65\pm 0.51$  nmol/ml) altına düştü. Bu bulgulara dayanarak ferulik asitin protein oksidasyonunu engellediği ve oksidatif hasarı zayıflattığı söylenebilir.

Antioksidanlar, hem doğrudan hem de dolaylı olarak ilaçların, karsinojenlerin ve birçok toksik radikal reaksiyonların sebep olduğu serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan savunma sistemleridir. Bu koruyucu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, diğer kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler (Sarıkaya, 2018). Serbest radikaller protein, DNA ve doymamış yağlar gibi birçok hücresel elemanlarla tepkimeye girmek suretiyle apoptozisle sonuçlanabilecek kimyasal reaksiyonlara ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır (Cepeda ve ark., 2007).

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) canlı hücreleri serbest radikallerin hasarından koruyan başlıca enzimlerdir. Vitamin E ve C, glutatyon (GSH), melatonin (MEL) ve ürik asit non-enzimatik mekanizmalar olarak bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1990).

Sıçanlarda gentamisin ile oluşturulan böbrek hasarında hemoksijenaz-1'in rolünün incelendiği çalışmada; gentamisin grubundaki sıçanların böbrek dokusunda SOD, GSH-Px ve glutatyon s-transferaz (GST) enzimlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada GSH düzeyleri kontrol, hemin, gentamisin ve gentamisin+hemin grubunda sırasıyla;  $1.12\pm 0.26$ ,  $0.93\pm 0.27$ ,  $1.47\pm 0.29$ ,  $1.61\pm 0.39$   $\mu\text{mol/g}$  doku olarak belirlenmiş ve gentamisin ile gentamisin+hemin grubunun GSH düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür (Üstyol, 2015).

Sarıkaya (2018) tarafından deneysel olarak oluşturulan cisplatin kaynaklı akut beyin dokusu hasarının hafifletilmesinde ferulik asitin olası yararlı etkilerini ortaya koymak amacıyla planlanan çalışmada, doku örneklerinde SOD aktivitesi ile GSH, MDA seviyeleri değerlendirilmiştir. Beyin dokusu örneklerinde MDA seviyelerinin cisplatin grubunda artış gösterdiği, bu seviyelerin ferulik asit+cisplatin tedavi grubunda azaldığı, SOD aktivitesinin yalnızca cisplatin uygulanarak beyin dokusu hasarı oluşturulan grupta belirgin olarak azaldığı; buna karşın ferulik asit+cisplatin birlikte uygulanan tedavi grubunda ise arttığı değerlendirilmiştir. Ayrıca cisplatin uygulamasının kontrol grubu ve sadece ferulik asit uygulanan grup ile

karşılaştırıldığında, sıçan beyin dokusunda GSH düzeyini düşürdüğü görülmüştür.

Balasubashini ve ark. (2004), diyabet oluşturdukları ratların karaciğerinde GPx, SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Ferulik asit uygulamasının SOD, CAT, GPx aktivitelerinin artmasına ve pankreas adacıklarının genişlemesine, diyabetik hayvanların antioksidan kapasitesinin artırılmasına yardımcı olduğu sonucunu ileri sürmüşlerdir.

Ferulik asit süperoksit anyon radikalini temizler, süperoksit tarafından indüklenen lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Ferulik asidin etkisi SOD ile benzerdir (Toda ve ark., 1991). Antioksidan aktivitesine ek olarak, ferulik asit, GST gibi faz II enzimlerini modüle eder ve ayrıca ferulik asidin radyolojik korumasının, antioksidan enzimlerin yukarı regülasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (Dean ve ark., 1995). Ferulik asidin, SOD, CAT ve glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri gibi enzimatik antioksidan mekanizmaları indüklediği tespit edilmiştir (Han ve ark., 2001).

Sepsis oluşturulan ratlarda ferulik asit (100 mg/kg) uygulamasının SOD ve GSH-Px aktiviteleri ile GSH seviyelerini artırdığı saptanmıştır (Bacanlı ve ark., 2014).

Manikandan ve ark. (2014), gliserolün neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğunu lipit peroksidasyon seviyelerinde anlamlı bir artışla ilişkilendirirken, gliserol verilen grupta GSH, GPx, SOD, CAT ve GST seviyelerinin serum ve böbrekte azaldığını belirlemişlerdir. Ayrıca, doza bağlı bir şekilde ferulik asitin, serum ve böbrek dokularındaki GSH, GPx, SOD, CAT ve GST aktivitelerini anlamlı şekilde artırarak gliserolün etkisini tersine çevirdiğini tespit etmişlerdir.

Srinivasan ve ark. (2005) ferulik asitin karbon tetraklorür kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu etkisini araştırmışlar, CCl<sub>4</sub> ile tedavi edilen gruplarda SOD, CAT ve GPx aktiviteleri ile GSH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını, ferulik asit tedavisinin karaciğer ve böbrekteki SOD, CAT, GPx ve GSH düzeylerini CCl<sub>4</sub> ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı şekilde arttırdığını bildirmişlerdir.

Önemli fenolik bileşiklerden olan kafeik asit, ferulik asit ve kumarik asitin antioksidan aktivitelerini test etmek için tasarlanmış çalışmada, her üç bileşiğin de lipit peroksidasyonunun inhibisyonu yoluyla oksidatif stresi azalttığı sonucu öne

sürülmüştür. Yüksek kolesterol diyeti alan grup ile, kafeik asit, ferulik asit ve kumarik asit gruplarının CAT aktivitelerinde gruplar arasında belirgin bir fark gözlenmezken, SOD ve GSH aktiviteleri kafeik asit, ferulik asit ve kumarik asit gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Yeh ve ark., 2009).

Bu çalışmada GSH düzeyleri kontrol, FA, GM, GM+FA gruplarında sırasıyla;  $184.45 \pm 14.77$  mg/L,  $223.02 \pm 25.59$  mg/L,  $209.35 \pm 15.23$  mg/L,  $210.25 \pm 32.66$  mg/L olarak tespit edildi ve en düşük GSH seviyesi kontrol grubunda bulundu. FA grubunun GSH seviyelerinin kontrol grubuna göre önemle yüksek çıkması, ferulik asitin antioksidan özelliğinden kaynaklanmaktadır. GM grubunun da GSH düzeyi kontrol grubuna göre önemle yüksek saptanmıştır ki gentamisin verilmesiyle oluşan oksidatif strese cevap olarak GSH düzeyi artmış olabilir. GSH düzeyleri bazen enfeksiyon durumunda antioksidan savunma sisteminin enfeksiyona karşı uyarılmasıyla yükselebileceği gibi (Bahrami ve ark., 2016), bazı durumlarda da oksidatif strese cevaben GSH sentezindeki anaenzim olan  $\gamma$ -glutamilsistein sentetazın ( $\gamma$ -GCS) ekspresyonu ile ilişkili olarak GSH seviyeleri artabilir (Drost ve ark., 2005). Bu çalışmadan farklı olarak, birçok çalışmada ise gentamisinin oluşturduğu nefrotoksisitede gentamisin gruplarında GSH düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Anandan ve Subramanian; 2012; Raju ve ark., 2011; Yılmaz ve ark., 2018). Yine ferulik asitin antioksidan enzim aktivitelerini uyararak, deneysel kalp yetmezliği modelinde kardioprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir (Srinivasan ve ark. 2007; Wang ve Ou-Yang, 2005; Yogeeta ve ark., 2006). Bu çalışmada antioksidan enzim olan SOD aktivitesinin FA grubunda arttığı ( $p < 0.05$ ) görülmektedir. Bu da ferulik asitin iyi bir antioksidan madde olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte FA, GM ve GM+FA gruplarının CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu fakat gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır. Ferulik asit ile kontrol grubu arasında CAT aktivitelerinin istatistiksel yönden farklı olmaması Yeh ve ark. (2009)' nın bulgusunu desteklemektedir.

Enflamasyon, hücrel hasara karşı oldukça karmaşık bir biyokimyasal koruyucu cevaptır. Enflamasyon bölgelerine alınan bağışıklık hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen türleri, hücre hasarının ana nedenlerindedir (Rahman, 1999).

Aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından oluşturulan ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-  $\alpha$ ) inflamasyonda önemli belirteçlerdir. Proinflamatuvar sitokinler; sistemik akut faz reaksiyonlarını tetikleyici etkiler, endotelyal etkiler ve fibroblastik etkiler olmak üzere başlıca üç etkiye sahiptirler. Bakteriye ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli inflamatuvar olaylarla sitokin sekresyonu uyarılabilmektedir (Kuralay ve Çavdar, 2006).

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar mediatörler pyelonefritte böbrek dokusunda artmış olarak bulunurlar. İdrar IL-6 seviyeleri ile böbrek parankim skarlaşması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Elder, 2003; Mak ve Kuo, 2006).

Fomaldehid ile hepatotoksisite oluşturulan ratlarda ferulik asitin koyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada; formaldehite maruz kalan sıçanlar, kontrol ile karşılaştırıldığında serum IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 seviyelerinin yükseldiği, ferulik asit tedavisi bu sitokinlerin konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (Gerin ve ark., 2016). Farklı bir çalışmada sodyum ferülat ve oksimatrin kombinasyonunun etanolün neden olduğu karaciğer hasarını hafiflettiği, ferulik asitin IL-6 seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve sodyum ferülat ile oksimatrin kombinasyonunun antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin bulunduğu saptanmıştır (Pei ve ark., 2014). Ou ve ark. (2003), ferulik asitin splenositlerde TNF- $\alpha$  üretimini azalttığını ortaya koymuşlardır.

Elektromanyetik radyasyona maruz kalan ratlarda ferulik asitin böbreği koruyucu etkisinin incelendiği çalışmada; radyasyona maruz kalan grupta IL-6 ve TNF- $\alpha$ , düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği, bunu takiben de ferulik asit ile tedavi edilen grupta belirgin olarak düştüğü ve ferulik asit uygulamasının elektromanyetik radyasyona bağlı böbrek hasarının etkilerini azalttığı görülmüştür (Khattab ve Marei, 2019).

Choi ve ark. (2011), diabetik nefropatili ratlarda ferulik asitin oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltarak koruyucu ve teropatik etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir. Fujita ve ark. (2008) ise ferulik asitin TGF- $\beta$ 1 upregülasyonunu baskılaması yoluyla diyabetik nefropati üzerinde koruyucu etki gösterdiğini, ferulik asitin alfa- tokoferolden daha güçlü etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Enflamatuar süreç oksidatif stresi indükler ve hücrel antioksidan kapasitesini azaltır. Aşırı üretilen serbest radikaller, hücre membranının yağ asitleri ve proteinlerle reaksiyona girerek işlevlerini kalıcı olarak bozar (Khansari ve ark., 2009). TNF- $\alpha$  stimülasyonunun reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini çoklu mekanizmalar yoluyla arttırdığı bildirilmiştir (Blaser ve ark., 2016; Chandelve ark., 2001; Kim ve ark., 2007; Kim ve ark., 2010; Yazdanpanahve ark., 2009).

Bu çalışmada IL-6 ve TNF-  $\alpha$  düzeyleri en yüksek GM uygulanan grupta saptanmıştır. IL-6 düzeyi GM grubunda  $3.28\pm 0.54$  ng/L iken, GM+FA grubunda  $2.55\pm 0.24$  ng/L'ye düşmüştür ( $p<0.01$ ). Benzer şekilde en yüksek olarak bulunan GM grubundaki ratların TNF- $\alpha$  seviyeleri ( $311.02\pm 21.53$  pg/ml), gentamisine ilave olarak ferulik asit uygulanan grupta ( $246.18\pm 15.11$  pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ) azalmıştır. Buna göre ferulik asitin antiinflamatuvar etkisiyle azalan enflamatuar durum, oksidatif stresin de azalmasına sebep olmuş, böylece MDA ve AOPP düzeyleri de GM+FA grubunda düşmüştür.

Bu çalışmada gentamisin ile nefrotoksisite oluşturulmuş, gentamisine ilaveten ferulik asit verilerek ferulik asitin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri incelenmiştir. Buna göre;

1-Gentamisin nefrotoksisitesi sonucu yükselen serum üre ve kreatinin düzeyleri ferulik asit verilmesi ile istatistiksel olarak önemle azalmıştır ( $p<0.001$ ). Bu durum ferulik asitin böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi yönünde olumlu etkisi olduğunu gösterir.

2-SOD aktivitesi sadece ferulik asit verilen grupta (FA grubu) diğer üç gruba göre istatistiksel olarak önemle ( $p<0.01$ ) en yüksek bulunmuştur. Bu da ferulik asitin antioksidan enzim düzeyini artırarak antioksidan etkisinin bulunduğunun göstergesidir.

3-GSH aktivitesi, FA grubunda kontrol grubuna göre  $p<0.01$  düzeyinde önemle yüksek saptanmıştır. Bu artış, ferulik asitin GSH düzeyini de etkileyerek antioksidan etkisinin olduğunu göstermektedir.

4-Proenflamatuar sitokinler olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri GM grubunda en yüksek bulunmuş, gentamisine ilaveten ferulik asit verilmesiyle GM+FA grubunda istatistiksel önemle azalmıştır (sırasıyla;  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Bu nedenle ferulik asitin antiinflamatuvar özelliğinin olduğu söylenebilir.

5-Gentamisin nefrotoksitesi oksidatif stresi artırmıştır. GM grubunun en yüksek bulunan MDA ve AOPP düzeyi ferulik asit ilavesiyle düşmüştür (sırasıyla,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Böylece, ferulik asit oksidatif stresin azalmasına neden olmuştur. Oksidatif stresteki bu azalma ferulik asitin antioksidan özelliğinden çok, antiinflamatuvar özelliğine bağlı olduğu gözükmemektedir. Çünkü, GM ve GM+FA grupları arasında GSH düzeyi, SOD ve CAT aktiviteleri yönünden istatistiksel bir önem bulunamamıştır.

6- Histopatolojik bulgular da ferulik asitin nefroprotektif özelliğini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; gentamisin ile oluşturulan nefrotoksitede, ferulik asit enflamasyonu azaltarak oksidatif stresin de azalmasına neden olmuştur. Bu çalışmada ferulik asitin antioksidan özelliğinden çok antiinflamatuvar özelliği ön plana çıkmıştır. Gerek biyokimyasal gerekse de histopatolojik bulgulara dayanarak ferulik asitin nefrotoksik hasarı zayıflattığı, böbreği koruyucu özelliğinin bulunduğu söylenebilir.



## KAYNAKLAR

- Abdelrahman RS. Protective effect of apocynin against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37:27-37.
- Adam A, Crespy V, Levrat-Verny MA, Leenhardt F, Leuillet M, Demigne C, et al. The bioavailability of ferulic acid is governed primarily by the food matrix rather than its metabolism in intestine and liver in rats. *J Nutr.* 2002;132:1962-68.
- Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1996, s. 1-23.
- Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutasyonun rolü. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2002;22:442-48.
- Alderman CJJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:377-85.
- Ali BH, Al-Wabel N, Mahmoud O, Mousa HM, Hashad M. Curcumin has a palliative action on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19:473-77.
- Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in human sand animals: some recent research. *Gen Pharmacol.* 1995;26:1477-87.
- Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, et al. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res.* 2002;46:445-51.
- Al-Qarawi A, Abdel-Rahman H, Mousa H, Ali B, El-Mougy S. Nephroprotective action of phoenix dactylifera in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Pharmaceutical Biology.* 2008;46:227-30.
- Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. 2001 [Erişim Tarihi 10 Haziran 2019]. Erişim adresi: <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>
- Anandan R, Subramanian P. Renal protective effect of hesperidin on gentamicin-induced acute nephrotoxicity in male wistar albino rats. *Redox Rep.* 2012;17:219-26.
- Anderson RJ, Barry DW. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2004;18:1-20.
- Angmo S, Tripathi N, Abbat S, Sharma S, ve ark. Identification of guanosine 5'-diphosphate as potential iron mobilizer: preventing the hepcidin-ferroportin interaction and modulating the interleukin-6/Stat-3 pathway. *Sci Rep.* 2017;5:17-22.
- Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2013;14: 21021-44.
- Arlab. Malondialdehit analizi. 2003 [Erişim Tarihi 23 Ağustos 2008]. Erişim adresi: [web.deu.edu.tr/arlal/arlal/calisma/protokoller/mda.pdf](http://web.deu.edu.tr/arlal/arlal/calisma/protokoller/mda.pdf)
- Arman D, Dizbay M. Yeni aminoglikozid antibiyotikler, antimikrobiyal tedavide yenilikler. *Modern Tıp Seminerleri.* 2000; 40-50.

- Arrick BA, Nathan CF. Glutathione metabolism as a determinant of therapeutic efficacy: a review. *Cancer Res.* 1984;44(10):4224-32.
- Asanoma M, Takahashi K, Miyabe M, Yamamoto K, Yoshimi N, Mori H, et al. Inhibitory effect of topical application of polymerized ferulic acid, a synthetic lignin, on tumor promotion in mouse skin two-stage tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 1994;15:2069-71.
- Askenasi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? what do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009;24:265-74.
- Ataman N, Mert H, Yildirim S, Mert N. The effect of fucoidan on changes of some biochemical parameters in nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2018;65:9-14.
- Ateşşahin A, Karahan I, Yılmaz S, Çeribaşı AO, Princci I. The effect of manganese chloride on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res.* 2003;48:637-42.
- Aygün FÖ. Sıçanlarda deneysel gentamisin nefrotoksitesinde oksidatif stresin rolünün ve olası oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil ester'in etkisinin araştırılması [Uzmanlık tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2010.
- Aygün G. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002;31:39-54.
- Bacanlı M, Aydın S, Taner G, Göktaş HG, Şahin T, Başaran AA, ve ark. The protective role of ferulic acid on sepsis-induced oxidative damage in wistar albino rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;38:774-82.
- Bahrami S, Shahriari A, Tavalla M, Azadmanesh S, Hamidinejat H. Blood levels of oxidant/antioxidant parameters in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;8045969:6.
- Balasubashini MS, Rukkumani R, Viswanathan P, Menon VP. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. *Phytother Res.* 2004;18(4):310-14.
- Balsam L, Nikbakht N. L-Arginine inhibits vasopressin-stimulated mesangial cell  $Ca^{2+}$ . *J Am Soc Physiol.* 1998;275:352-57.
- Bami E. Sıçanlarda ferulik asit ve curcuminin sisplatin kaynaklı nefrotoksiste üzerine etkilerinin incelenmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2014.
- Barone E, Calabrese V, Mancuso C. Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetinforage-related diseases. *Biogerontology.* 2009;10:97-108.
- Başhan P. Gentamisinle nefrotoksiste oluşturulan sıçanlarda l-argininin koruyucu etkisi üzerine katyonik kompetisyonun olası katkısı [Uzmanlık tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009.
- Blaser H, Dostert C, Mak TW, Brenner D. TNF and ROS crosstalk in inflammation. *Trends Cell Biol.* 2016;26:249-61.

- Bomhard E, Maruhn D, Vogel O, Mager H. Determination of urinary glutathione s-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. *Arch Toxicol.* 1990;64:269-78.
- Brier ME, Mayer PR, Brier RA, Visscher D, Luft FC, Aronoff GR. Relationship between rat renal accumulation of gentamicin, tobramycin, netilmicin and their nephrotoxicities. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;25:812-16.
- Brion N, Barge J, Godefroy I, Dromer F, Dubois C, Contrepolis A, et al. Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its reabsorption in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:168-72.
- Çakatay U, Kayalı YR. Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpasa J Med.* 2004;35:140-49.
- Çakır T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, ve ark. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde- the new biological markers of oxidative stress - are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2016;87(5):321-25.
- Calbreath DF. *Clinical Chemistry: A Fundamental Textbook.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. Chapter 11, Anatomy and physiology of the kidney; p. 240-48.
- Can C, Şen S, Neşe B, Işık T. Protective effect of oral l-arginine administration on gentamicin-induced renal failure in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;390:327-34.
- Çaylak E, Halifeoğlu İ. Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidanların tedavi edici/koruyucu rolü. *Turk J Pediatr.* 2010;53:159-73.
- Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez JM. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents Med Chem.* 2007;7:3-18.
- Champe PC, Harvey RA. *Biyokimya Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.* 1997.
- Chandel NS, Schumacker PT, Arch RH. Reactive oxygen species are downstream products of traf-mediated signal transduction. *J Biol Chem.* 2001;276:42728-36.
- Cheng CW, Chang WL, Chang LC, Wu CC, Lin YF, Chen JS. Ferulic acid, an angelica sinensis-derived polyphenol, slows the progression of membranous nephropathy in a mouse model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012.
- Chew DJ, Dibartola SP. Diagnosis and pathophysiology of renal disease. Ed. Ettinger SJ. *Textbook of veterinary internal medicine.* 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989.
- Chistiakov DA, Savost'anov KV, Turakulov RI, Titovich EV, Zilberman LI, Kuraeva TL, et al. A newtype 1 diabetes susceptibility locus containing the catalase gene (chromosome 11p 13) in a russian population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(3):219-24.
- Choi R, Kim BH, Naowaboot J, Lee MY, Hyun MR, Cho EJ, et al. Effects of ferulic acid on diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetes. *Exp Mol Med.* 2011;43(12):676.

- Chowdhury S, Ghosh S, Das AK, Sil PC. Ferulic acid protects hyperglycemia-induced kidney damage by regulating oxidative insult, inflammation and autophagy. *Front Pharmacol.* 2019;10:27.
- Coe FL, Brenner BM. Disorders of the kidney and urinary tract. Ed. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine.* Ljubljana: McGraw-HillBook Company; 1987.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, et al. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002;450(1):67-76.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in humandiseases. *Trends Mol Med.* 2003a;9:169-76.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonylgroups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta.* 2003b;329(1-2):23-38.
- Davenport GM, Boling JA, Schillo KK, Aaron DK. Nitrogen metabolism and somatotropin secretion in lambs receiving arginine and ornithine viaabomasal infusion. *J Anim Sci.* 1990;6:222-32.
- David J. Klinik kimyada temel ilkeler. Ed. Aslan D. Türkiye: Palme Yayıncılık; 2005; 308-722.
- Davies M, Hagen, PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg.* 1997;84(7):920-35.
- Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to protein sand their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med.* 1999;27:1151-63.
- Davis LE. Adverse drug reactions diseases of the dog and cat. Ed. Ettinger SJ. *Textbook of veterinary internal medicine, 3rd Edition.* Philedelphia: W. B. SaundersCompany; 1989.
- Dean JV, Devarenne TP, Lee IS, Orlofsky LE. Properties of a maize glutathione s-transferase that conjugates coumaric acid and other phenylpropanoids. *Plant Physiology.* 1995;108(3):985-94.
- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical mediated protein oxidation. *Biochem J.* 1997;324:1-18.
- Dedoussis GV, Kaliora AC, Andrikopoulos NK. Effect of phenols on natural killer (NK) cell-mediated death in the K562 human leukemic cell line. *Cell Biology International.* 2005;29:884-89.
- Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvı SA, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and anti pyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol.* 1991;1:77-82.
- Dökmeci İ. Farmakoloji temel kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000; s. 883-91.
- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 2000;62:649-71.

- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47- 95.
- Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax.* 2005;60:293-300.
- El-Beltagi HS, Mohamed HI. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca.* 2013;41(1):44–57.
- Elder JS. Urinary tract infections. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed). *Nelson textbook of pediatrics.* 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
- Erçin U, Bilgihan A, Erkan AF, Yücel H. New parameters of coronary artery diseases: oxidative stress markers. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2019;17(1):48-55.
- Erdem A, Gundogan NU, Usubutun A, Kılınç K, Erdem ŞR, Erdem A, ve ark. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1175-82.
- Erdem E, Özdemir A, Kaya C, Karataş A, Cengiz K. Kronik böbrek yetmezliğinde serum ürik asit düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi.* 2012;17:23-27.
- Erek E. *Nefroloji.* 4. baskı. İstanbul. İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Yayınları; 1995, s. 187.
- Ersoy E, Bayşu N. *Biyokimya ders kitabı.* Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları; 1986.
- Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:37-52.
- Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2001;389(1):84-93.
- Ganong WF. Formation and excretion of urine. Ed. Ganong WF. *Review of medical physiology.* California: Lange Medical Publications; 1985.
- Gerin F, Erman H, Erboga M, Sener U, Yılmaz A, Seyhan H ve ark. The effects of ferulic acid against oxidative stress and inflammation in formaldehyde-induced hepatotoxicity. *Inflammation.* 2016;39(4):1377-86.
- Ghasemi H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: a review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;1:1-14.
- Ghaznavi R, Faghihi M, Kadkhodae M, Shams S, Khastar H. Effects of nitric oxide on gentamicin toxicity in isolated perfused rat kidneys. *J Nephrol.* 2005;18:548-52.
- Gilbert DN. Aminoglycosides. Ed. Mandell GL, Benet JE, Dolin R, Churchill L. *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia: Elsevier Inc.; 2000.
- Gow AJ, Duran D, Malcolm S, Ischiropoulos H. Effects of peroxynitrite-induced protein modifications on tyrosine phosphorylation and degradation. *FEBS Lett.* 1996;385(1-2):63-66.
- Gözükara E. *Enzimler, Biyokimya.* Ankara. Ofset Repromat Ltd Şti: 1989; s. 572-76.

- Graf E. Antioxidant potential of ferulic acid. *Free radical biology and medicine*. 1992;13(4):435-48.
- Gülmez A, Çeliker H, Biçim S, Aydın S, Kuloğlu T. Gentamisin ile oluşturulan deneysel nefropati modelinde adropinin terapotik etkisi. *Turk Neph Dial Transpl* 2018;27(3):240-48
- Hacıbekiroğlu İ. Normokreatinematik hiperansif hastalarda latent renal yetmezlik değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
- Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;280:1-8.
- Han BS, Park CB, Takasuka N, Naito A, Sekine K, Nomura E, et al. A ferulic acid derivative, ethyl 3-(4'geranyloxy-3-methoxyphenyl)-2-propenoate, as a new candidate chemopreventive agent for colon carcinogenesis in the rat. *Jpn J Cancer Res*. 2001;92(4):404-09.
- Hancock RE, Raffle VJ, Nicas TI. Involvement of the outer membrane in gentamicin and streptomycin uptake and killing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19:777-85.
- Hang J, Wu FC, Yang Z, Dryhurst G. Inhibitors of mitochondrial respiration, iron (II) and hydroxyl radical evoke release and extracellular hydrolysis of glutathione in rat striatum and substantia nigra: potential implications to parkinson's disease. *J Neurochem*. 1999;73:1683-95.
- Hasanvand A, Kharazmkia A, Mir S, Khorramabadi RM, Darabi S. Evaluation of selenium on kidney function following ischemic injury in rats; protective effects and antioxidant activity. *J Renal Inj Prev*. 2018;7(2):73-7.
- Hazıroğlu R, Milli ÜH. *Veteriner Patoloji II*. Cilt Ankara. Tamer Matbaacılık-Yayıncılık; 1998.
- Hollman PC, Katan MB. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch Toxicol*. 1998;20:237-48.
- Hozayen W, Bastawy M, Elshafeey H. Effects of aqueous purslane (*Portulaca oleracea*) extract and fish oil on gentamicin nephrotoxicity in albino rats, *Nature and Science*. 2011;9:2.
- Huang MT, Smart RC, Wong CQ, Conney AH. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Research*. 1988;48:5941-46.
- Imaida K, Hirose M, Yamaguchi S, Takahashi S, Ito N. Effects of naturally occurring antioxidants on combined 1,2-dimethylhydrazine- and 1-methyl-1-nitrosourea-initiated carcinogenesis in F344 male rats. *Cancer Lett*. 1990;55:53-9.
- İşlekel H. Böbrek Fonksiyonları ve Bozuklukları. Ed. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002.
- Ives HE, Warnock DG. Diuretic Agents. Ed. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 4th edition. London: Prentice-Hall Inc; 1995.

- Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Mieczal JJ. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2012;4(10):1399-1440.
- Joshi G, Perluigi M, Sultana R, Agrippino R, Calabrese V, Butterfield DA. In vivo protection of synaptosomes by ferulic acid ethyl ester (FAEE) from oxidative stress mediated by 2,2-azobis(2-amidino-propane) dihydrochloride (AAPH) or  $Fe^{2+}/H_2O_2$ : insight into mechanisms of neuroprotection and relevance to oxidative stress-related neurodegenerative disorders. *Neurochem Int*. 2006;48:318-27.
- Junqueira LC, Corneiro J. *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 50th Ed. California: Academic Press; 1997.
- Kanski J, Aksenova M, Stoyanova A, Butterfield DA. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *J Nutr Biochem*. 2002;13:273-81.
- Karahan I, Atessahin A, Yılmaz S, Ceribası AO, Sakin F. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and 179 nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2005;215:198-204.
- Kawabata K, Yamamoto T, Hara A, Shimizu M, Yamada Y, Matsunaga K, et al. Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Lett*. 2000;157:15-21.
- Kayaalp O. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Onuncu baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2002.
- Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık; 2009.
- Khan MR, Badar I, Siddiquah A. Prevention of hepatorenal toxicity with sonchus asper in gentamicin treated rats. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:113.
- Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009;3(1):73-80.
- Khatab NF, Marei ES. The role of ferulic acid in the amelioration of kidney changes of rats exposed to electromagnetic radiation. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(1):75-85.
- Kierszenbaum AL. *Histoloji ve hücre biyolojisi*. Çeviri: Demir R. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
- Kim JJ, Lee SB, Park JK, Yoo YD. TNF- $\alpha$ -induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to romo1 and Bcl-X (L). 2010;17:1420-34.
- Kim YS, Morgan MJ, Choksi S, Liu ZG. TNF-induced activation of the Nox1 NADPH oxidase and its role in the induction of necrotic cell death. *Mol Cell*. 2007;26:675-87.
- Koçan H, Yıldırım Ş, Özdemir E. Böbrek biyobelirteçleri. *İKSST Derg*. 2016;8(2):71-4.
- Koh PO. Ferulic acid attenuates focal cerebral ischemia-induced decreases in p70S6 kinase and S6 phosphorylation. *Neurosci Lett*. 2013;555:7-11.
- Kosat E. Sitagliptin'in rat karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stres metabolizması üzerine etkisi [Yüksek lisans tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2011.

- Küçükkurt İ, Arslan-Acaröz D, Demirel HH, İnce S, Eryavuz A. Potential protective effect of boron against gentamicin-induced oxidative stress on rat tissues. *Kocatepe Vet J.* 2017;10(3):172-79.
- Kumar N, Pruthi V. Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Rep.* 2014;4:86-93.
- Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.* 2006;16(3):143-52.
- Leblebicioğlu H. Aminoglikozidlerin klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri Der.* 2004;4:9-14.
- Lesca P. Protective effects of ellagic acid and other plant phenols on benzo[a]pyrene-induced neoplasia in mice. *Carcinogenesis.* 1983;4:1651-53.
- Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging and disease. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:790-96.
- Li M, Maderdrut JL, Lertora JJ, Arimura A, Batuman V. Renoprotection by pituitary adenylatecyclase-activating polypeptide in multiple myeloma and other kidney diseases, *Regul Pept.* 2008;145:24-32.
- Liberopoulos E, Christides D, Moses E. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens.* 2002;20:347-54.
- Loo G. Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation (review). *J Nutr Biochem.* 2003;14:64-73.
- Luft FC, Patel V, Yum MN, Kleit SA. Nephrotoxicity of cephalosporin gentamicin combinations in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976;9(5):831-39.
- Luximon-Ramma A, Bahorun T, Crozier A, Zbarsky V, Datla KK, Dexter DT, et al. Characterisation of the antioxidant functions of flavonoids and proanthocyanidins in mauritianblackteas. *Food Research International.* 2005;38:357-67.
- Maden M. Deneysel gentamisin nefrotoksisitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi [Doktora tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi; 1994.
- Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):148-52.
- Maldonado PD, Barrera D, Rivero I, Mata R, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R et al. Antioxidant s-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. *Free Radical Biology Medicine.* 2003;35(3):317-24.
- Mancuso C, Santangelo R. Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects; *Food Chem Toxicol.* 2014;65:185-95.
- Manikandan R, Beulaja M, Thiagarajan R, Pandi M, Arulvasu C, Prabhu NM, et al. Ameliorative effect of ferulic acid against renal injuries mediated by nuclear factor-kappa b during glycerol-induced nephrotoxicity in wistar rats. *Renal failure.* 2014;36(2):154-65.
- Mateos FA, Puig JG. Purine metabolism in Lesch-Nyhan syndrome versus Kelley-Seegmiller syndrome. *J Inher Metab Dis.* 1994;17:138-42.



- Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzyme sand human diseases. *Clin Biochem.* 1999;32:595-603.
- Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;3:30-9.
- Mene P, Simonson MS, Dunn MJ. Physiology of thenmesengial cell. *Physiol, Rev.* 1989;69:1347-424.
- Mengi A. *Biyokimya. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1991; 232.*
- Merad-Boudia M, Nicole A, Santiard-Baron D, Saille C. Mitochondrialimpairment as an earlyevent in theprocess of apoptosis induced by glutathione depletion in neuronal cells: relevance to parkinson's disease. *Biochem Pharmacol.* 1998;56:645-55.
- Mert N. *Veteriner Klinik Biyokimya. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları; 1996; 232-35.*
- Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000;52:673-751.
- Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1003-999.
- Mıstık R. Aminoglikozid antibiyotikler ve günde tek doz kullanımları. *Klimik Derg.* 2000;13:43-5.
- Morales AI, Buitrago JM, Santiago JM, Fernández-Tagarro M, López-Novoa JM, Pérez-Barriocanal F. Protective effect of trans-resveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxid Redox Signal.* 2002;4:893-98.
- Murakami AY, Nakamura K, Koshimizu D, Takahashi K, Matsumoto K, Hagihara H, et al. FA15, a hydrophobic derivative of ferulic acid, suppresses inflammatory responses and skin tumor promotion: comparison with ferulic acid. *Cancer Lett.* 2002;180:121-29.
- Mycek MJ, Howland RD. *Lippincott Illustrated Review of Pharmacology, 3rd Ed, Philadelphia: Williams and Wilkins; 2004;2:130-71.*
- Nardini M, Ghiselli A. Determination of free and bound phenolic acids in beer. *Analytical Nutritional and Clinical Methods.* 2004;84:137-43.
- Netto LES, Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods Enzymol.* 2002;348:260-70.
- New JP, Canavan JP, Flyvbjerg A, Haman G, Bilas RW, Marsahall JM. Renal enlargement and insulin-like growth factor-1 accumulation in the wistar rat model of exprimental diabetes is not prevented by angiotensin convertin enzyme inhibition. *Diabetologia.* 1996;39:166-71.
- Newmark HL. A hypothesis for dietary components as blocking agents of chemical carcinogenesis: plant phenolics and pyrrole pigments. *Nutritional and Cancer.* 1984;6:58-70.
- Newmark HL. Plantphenolics as inhibitors of mutational and precarcinogenic events. *J Physiol Pharmacol.* 1987;65:461-66.

- Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2151-57.
- Nishat F, Ather S. Renoprotective and anti-oxidant effects of *coleus forskohlii* against gentamicin induced nephrotoxicity in albino wistar rats. *Acta Pharm Sci.* 2018;56:67-84.
- Oh B, Kim SY, Kim DJ, Lee JY, Lee JK, Kimm K, et al. Associations of catalase gene polymorphisms with bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J Med Genet.* 2007;44(1):1-6.
- Ojha S, Javed H, Azimullah S, Haque ME. Neuroprotective potential of ferulic acid in the rotenone model of parkinsons disease; drug desing. *Development and Therapy.* 2015;9:5499–510.
- Ou LL, Y Kong, XM Zhang, Niwa M. Oxidation of ferulic acid by momordicacharantia peroxidase and related antiinflammation activity changes. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:1511–16.
- Özbakkaloğlu B. Aminoglikozidler. *Antibiyot Ted Bül.* 1999;7:142-146.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *JCEI.* 2015;6:331-36
- Özgüven T, Üstdal M. Hekimlikte Biyokimya. Hangi Test İstenmeli? İstanbul: Barış Kitabevi; 1997;190-91.
- Öztürk H. Diabetes Mellitus’da paraoksonaz aktivitesi ve AOPP düzeyleri [Uzmanlık tezi], İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
- Paterson DL, Robson J, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med.* 1998;13(11):735-39.
- Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Mediana-Campos ON, et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:602-11.
- Pei X, W Wang, N Miao, Mengxin X. The protective effects of the combination of sodium ferulate and oxymatrine on ethanol-induced liver damage in mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37:423-30.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in toold concepts. *Clin Chem.* 1992;38:1933-35.
- Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac.* 2007;77:188-92.
- Priuska EM, Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:1749-52.
- Rabb WP. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clic Chem.* 1972;18:5-25.
- Rahman I. Inflammation and the regulation of glutathione level in lung epithelial cells. *Antioxid Redox Signal.* 1999;1:425-47.

- Raij L, Keane WF. Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med.* 1985;79:24-30.
- Raij L. Nitric oxide and the kidney. *Circulation.* 1993;87:26-29.
- Raju S, Kavimani S, Maheshwara Rao VU, Reddy KS, Kumar GV. Floral extract of *Tecoma stans*: a potent inhibitor of gentamicin-induced nephrotoxicity in vivo. *Asian Pac J Trop Med.* 2011;4:680-85.
- Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Sokolovic D, Ilic I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: current knowledge and future perspectives. *EXCLI J.* 2017;24(16):388-99.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *The kidney pharmacology.* Editörler: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. London: Churchill Livingstone; 1999.
- Reiter RJ, Tan D, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2002;5:1299-321.
- Richman PG, Meister A. Regulation of gamma-glutamyl-cysteine synthetase by nonallosteric feedback inhibition by glutathione. *J. Biol. Chem.* 1975; 250: 1422-26.
- Roy M, Chakrabarty S, Sinha D, Bhattacharya RK, Siddiqi M. Anticlastogenic, antigenotoxic and apoptotic activity of epigallocatechingallate: a green tea polyphenol. *Mutat Res.* 2003;523-524:33-41.
- Ruilope LM, Miranda B, Morales JM. Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1989;13:120-26.
- Rybak MJ, Frankowski JJ, Edwards DJ, Albrecht LM. Ultrafiltration coefficient of isolated glomeruli of rat saged 4 days to maturation. *Kidney Int.* 1985;28:926-28.
- Sahu BD, Tatireddy S, Koneru M, Borkar RM, Kumar JM, Kuncha M, et al. Naringin ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity and associated mitochondrial dysfunction, apoptosis and inflammation in rats: possible mechanism of nephroprotection. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;277:8-20.
- Sarıkaya T. Sıçanlarda cisplatin ile oluşturulan nörotoksisiteye karşı ferulik asit'in etkisinin araştırılması [Yüksek lisans tezi]. Ağrı: İbrahim Çeçen Üniversitesi; 2018.
- Scapagnini G, Butterfield DA, Colombrita C, Sultana R, Pascale A, Calabrese V. Ethylferulate, a lipophilic polyphenol, induces HO-1 and protects rat neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2004;6:811-18.
- Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: an expanding role for specialized preicyte. *Faseb J.* 1987;1:272-81.
- Schoenberg M, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I, et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut.* 1990;31(10):1138-43.
- Seçkiner I, Bayrak O, Can M, Mungan AG, Mungan NA. Garlic supplemented diet attenuates gentamicin nephrotoxicity in rats. *Int Braz J Urol.* 2014;40:562-67.
- Sehirli AO, Sener G, Satiroğlu H, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of n-acetylcysteine on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Nephrol.* 2003;16(1):75-80.
- Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol.* 2000;319:428-36.

- Shalaby M, Sundan A, Loetscher H, Brockhaus M, Lesslauer W, Espevik T. Binding and regulation of cellular functions by monoclonal antibodies against human tumor necrosis factor receptors. *J Exp Med.* 1990;172(5):1517-20.
- Sheppard D, Lampiris HW. Antifungal agents. Editor: Katzung BG. *Lange Basic and Clinical Pharmacology.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 814-22.
- Soobrattee MA, Neergheen VS, Luximon-Ramma A, Aruoma OI, Bahorun T. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: mechanism and actions. *Mutat Res.* 2005;579:200-13.
- Srinivasan M, Rukkumani R, Ram Sudheer A, Menon VP. Ferulic acid, a natural protector against carbon tetrachloride-induced toxicity. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; 19: 491-96.
- Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40:92-100.
- Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids.* 2003;25:207-18.
- Stich HF, Ohshima H, Pignatelli B, Michelon J, Bartsch H. Inhibitory effect of betelnut extracts on endogenous nitrosation in humans. *Journal of the National Cancer Institute.* 1983;70:1047-50.
- Sudina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett.* 1993;329:21-24.
- Sultana R, Ravagna A, Mohammad-Abdul H, Calabrese V, Butterfield DA. Ferulic acid ethyl ester protects neurons against amyloid beta-peptide(1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: relationship to antioxidant activity. *J Neurochem.* 2005;92:749-58.
- Sung JH, Gim SA, Koh PO. Ferulic acid attenuates cerebral ischemic injury-induced decrease in peroxiredoxin-2 and thioredoxin expression. *Neurosci Lett.* 2014;566:88-92.
- Ter Steege JCA, Koster-Kamphuis L, van Straaten EA, Forget PP, Buurman WA. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radic Biol Med.* 1998;25:953-63.
- Toda S, Kimura M, Ohnishi M. Effects of phenolcarboxylic acids on superoxide anion and lipid peroxidation induced by superoxide anion. *Planta Medica.* 1991;57(01):8-10.
- Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett.* 1995;358(1):1-3.
- Tulkens PM. Aminoglycoside nephrotoxicity: recent insight and perspectives. *Contr Nephrol.* 1984;42:168-81.
- Tulkens PM. Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Toxicol Lett.* 1989;46:107-23.
- Turgut K, Maden M, Şen I, Çiftçi MK. Ultrasonographic evaluation of kidney damage in dog with gentamicin nephrotoxicity. *Tr J Vet Anim Sci.* 1995;20:367-73.

- Ullah N, Azam Khan M, Khan T, Ahmad W. Protective potential of tamarindusindica against gentamicin-induced nephrotoxicity, *Pharmaceutical Biology*. 2014;52(4):428-34.
- Ulutaş B, Kırıl F, Bırcıoğlu S. Unable to protect gentamicin-induced nephrotoxicity with allopurinol in rats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 2006;53:65-68.
- Ural M, Özgüner M, Senal D, Sütçü R, Delibas N. Siklosporin A' nın sıçanlarda oluşturduğu nefrotoksisiteye Vitamin C ile Vitamin E'nin ve verapamilin etkilerinin ışık mikroskopunda değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;12:28-35.
- Üstyol EA. Sıçanlarda gentamisin ile oluşturulan böbrek hasarında hemoksijenaz-1'in rolünün incelenmesi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.
- Volpini RA, Balbi AP, Costa RS, Coimbra TM. Increase dexpression of p38 mitogen-activated protein kinase is related to the acute renal lesions induced by gentamicin. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:817-23.
- Walker PD, Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest*. 1988;81:334-41.
- Wang BH, Ou-Yang JP. Pharmacological actions of sodium ferulate in cardiovascular system. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005;23:161-72.
- Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27:573-77.
- Weinberg JM, Hunt D, Humes HD. Distribution of gentamicin among subcellular fractions from rat renal cortex. *Biochem Pharmacol*. 1985;34:1779-87.
- Wilke A, Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Aminoglikozidler. Güncel bilgiler eşliğinde antibiyotikler, Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003;46:313-24.
- Williams PD, Hottendorf GH. Inhibition of renal membrane binding and nephrotoxicity of gentamicin by polyasparagine and polyaspartic acid in therat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1985;2:317-20.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products asa novel marker of oxidative stres in uremia. *Kidney Int*. 1996;49:1304-13.
- Wotton IDP, Freeman H. *Microanalysis in medical biochemistry*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1982.
- Wu RM, Cheng CW. Genetic polymorphism of the CYP2E1 gene and susceptibility to parkinson's disease in taiwanese. *J Neural Transm*. 2002;109:1403-14.
- Yadav N, Sharma S, Sharma S, Sharma K. Analysis of protective role of plants against gentamicin induced nephrotoxicity. *Indian J Environ Sci*. 2017;21:1-34.
- Yanagida C, Ito K, Komiya I, Horie T. Protective effect of fosfomycin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact*. 2004;148:139-47.
- Yazdanpanah B, Wiegmann K, Tchikov V, Krut O, Pongratz C, Schramm M, et al. Riboflavin kinase couples TNF receptor 1 to NADPH oxidase. *Nature*. 2009;460:1159-63.

Yeh YH, Lee YT, Hsieh HS, Hwang DF. Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats. *J Food Drug Anal.* 2009;17(2).

Yılmaz M, Mert H, Irak K, Erten R, Mert N. The effect of fucoidan on the gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *fresenius environmental bulletin.* 2018;27(4):2235-41.

Yogeta SK, Gnanapragasam A, Senthilkumar S, Subhashini R, Devaki T. Synergistic salubrious effect of ferulic acid and ascorbic acid on membrane-bound phosphatases and lysosomal hydrolases during experimental myocardial infarction in rats. *Life Sci.* 2006;80:258-63.

Zhao Z, Egashira Y, Sanada H. Ferulic acid is quickly absorbed from rat stomach as the free form and then conjugated mainly in liver; *J Nutr.* 2004;134:3083-88.

Zhao Z, Moghadasian MH. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: a review: *Food Chem.* 2008;109:691-702.

Zubay G. *Biochemistry.* 3rd ed. Iowa: WmC. Brown Communications Inc; 1993; 513-46.

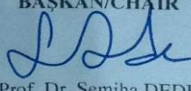
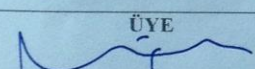
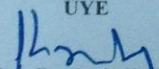
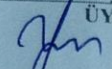

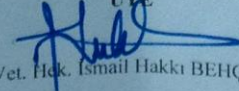
## ÖZGEÇMİŞ

Diyarbakır'ın Erimli mahallesinde 1988 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladı. 2007 yılında girdiği Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü'nden 2011 yılında mezun oldu. 2011 yılında Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmaya başladı, 2012 yılında Şırnak Devlet Hastanesi'ne atandı. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programına başladı. 2019 yılında Siirt Devlet Hastanesine mazeret durumu ile atandı. Halen burada görev yapmaktadır. Evli ve üç çocuk annesidir.

Vasfiye ERSEÇKİN

## EKLER


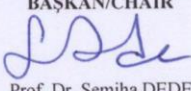
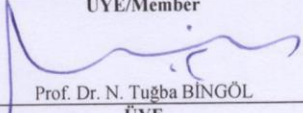
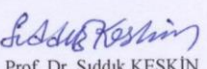
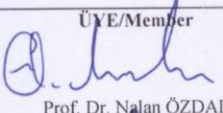
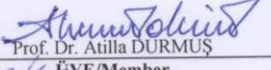
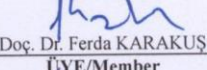
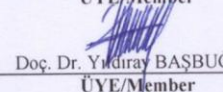
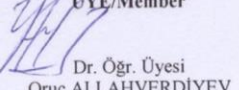
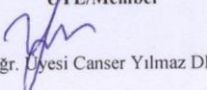
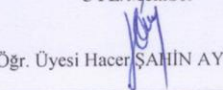
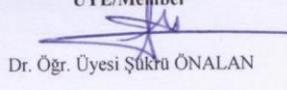
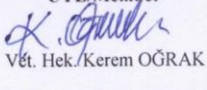
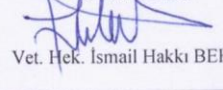
### Ek 1. Araştırma Başvuru Onay Belgesi

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ		
Araştırmanın Adı	Ratlarda Gentamisinle Oluşturulan Nefrotoksisite Üzerine Ferulik Asitin Etkisinin İncelenmesi	
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Handan MERT	
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Vasfiye ERSEÇKİN Yrd. Doç. Dr. Kıvanç IRAK	
Kurumu	Veteriner Fakültesi	
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay	
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 32 Adet	
Destekleyecek Kuruluş (lar)	Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı	
Başvuru Tarihi	10.07.2017	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2018/02</b>	<b>Tarih:01.03.2018</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. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	
	<b>BAŞKAN/CHAİR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Suphi DENİZ
<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b> Yrd. Doç. Dr. Oruc ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR
<b>ÜYE</b>  Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	<b>ÜYE</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU

\*Bu form YÜHADYЕК tarafından doldurulacaktır.






## Ek 2. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu</b>	
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>		
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE		
<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	Ratlarda gentamisinle oluşturulan nefrotoksisite üzerine ferulik asitin etkisinin incelenmesi <i>Investigation of the effects of ferulic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats</i>	
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	<b>Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. Handan MERT</b> <b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç İrak</b> <i>Yüksek Lisans Öğrencisi Vasfiye Erseçkin</i>	
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:</b>	06.03.2018	
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:</b>	06.03.2019	
<b>Proje Süresi / Total Time of Project:</b>	12 ay	
<b>Proje No / Project Number:</b>	TYL-2018-6991	
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):</b>	Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi <i>Scientific Research Projects Coordination Unit of Van YU</i>	
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>	7969,08 TL	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30/05/2019 tarih ve 2019/05 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 30/05/2019 (decision number 2019/05)		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Atilla DÜRMEŞ	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Yıldıray BAŞBUĞAN
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEY	<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE/Member</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

### Ek 3. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>YÜKSEK LİSANS TEZİ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih:</b> 26/06/2019
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b> <b>Ratlarda Gentamisin ile Oluşturulan Nefrotoksisite Üzerine Ferulik Asitin Etkisinin İncelenmesi</b>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 87 sayfalık kısmına ilişkin, 26/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %10 (yüzde on) dur.</p>
<u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van 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.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
 Vasfiye Erseçkin İmza

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	:	Vasfiye Erseçkin
<b>Anabilim Dalı</b>	:	Biyokimya
<b>Öğrenci No</b>	:	169301001
<b>Programı</b>	:	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Handan MERT		
		 <b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)