



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



GENTAMİSİNLE OLUŞTURULMUŞ NEFROTOKSİSİTE ÜZERİNE AYRIK OTUNUN (*AGROPYRON REPENS*) ETKİSİ

Hemşire Bayram YURTKULU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi. Salih ÇİBUK

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENTAMİSİNLE OLUŞTURULMUŞ NEFROTOKSİSİTE ÜZERİNE AYRIK
OTUNUN (*AGROPYRON REPENS*) ETKİSİ**

Hemşire Bayram YURTKULU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi. Salih ÇİBUK

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

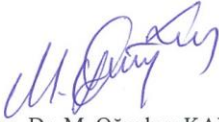
VAN-2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalında Bayram YURTKULU tarafından hazırlanan "Gentamisinle Oluşturulmuş Nefrotoksisite Üzerine Ayırık Otunun (*Agropyrum repens*) Etkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/09/2019


Prof. Dr. Veter DEĞER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. M. Oğuzhan KAYA
Siirt Üniversitesi
Jüri Üyesi


Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇIBUK
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*Gentamisinle Oluşturulmuş Nefrotoksisite Üzerine Ayrık Otunun (Agropyrum Repens), Etkisi*" 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: Bayram YURTKULU

Tarih:27/09/2019

İmza:



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında yoğun çalıőmalarına rağmen desteğini esirgemeyen, özveriyle her konuda bana destek olan emekleri saymakla bitmeyecek olan Danışman Hocalarım Prof. Dr. Nihat MERT ve Dr. Öğr. Üyesi Salih İBÜK'a, yüksek lisans eğitimim süresince kendilerinden istifade ettiğim Anabilim Dalımız değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Handan MERT'e, Prof. Dr.Semiha DEDE'ye, Prof. Dr.Yeter DEğER'e, her zaman yanımda olan arkadaşlarım Öğr. Gör. Fahri AŐKAN'a, Arő. Gör. Mehmet Cihad AKTAŐ'a, Arő. Gör. Ebubekir KAPLAN'a, Remzi YURTKULU'ya, Uzm. Biy. Maőallah ERMAYA'ya, eőime ve hiçbir şekilde desteklerini benden esirgemeyen aileme teőekkürlerimi ve minnettarlığımı sunmayı bir borç bilirim.

ÖZET

Yurtkulu B, Gentamisinle oluşturulmuş nefrotoksisite üzerine ayırık otunun (*Agropyrum repens*), etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Ayırık otu güçlü kökgövdeli çok yıllık bir bitkidir. Köksaplar uzun, çok dallı, sarımsı beyaz, sivri uçlu ve biraz etlidir. Ayırık otu çimeni diüretik ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle enfeksiyonlar sırasında idrar yollarını temizlemek için kullanılır. Bu çalışmada ratlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitede ayırık otunun muhtemel koruyucu veya tedavi edici etkileri araştırıldı. Çalışmada herbiri 10 rattan oluşan 4 grup oluşturuldu: Birinci grup, kontrol ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi. İkinci grup (ayırık otu): Ratların içme sularına 7 gün boyunca 3 gr/L ayırık otu ilave edildi. Üçüncü grup (gentamisin); Ratlara gentamisin 80mg/kg/gün/i.p. olarak 7 gün verildi. Dördüncü grup (gentamisin + ayırık otu); Ratlara gentamisin 80mg/kg/gün/i.p. olarak verildi, içme sularına 7 gün boyunca 3 gr/L ayırık otu ilave edildi. Deneysel uygulamadan bir hafta sonra kan örnekleri alınıp serumları ayrıldı ve albümin, BUN, kreatinin, üre, GGT, ALP, Na, Cl ve K miktarları otoanalizörde tayin edildi. Sistatin C ise ELİSA ile ölçüldü. Serum BUN, kreatinin, üre, Na, K düzeyleri en yüksek gentamisin grubunda tespit edildi. Na, K ve Sistatin C düzeylerindeki düşüşte istatistiksel önem saptanamadı. Gentamisin uygulaması sonrası BUN, üre, kreatinin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,05$). Gentamisinle beraber ayırık otu verilmesi BUN, üre, kreatinin düzeylerinin düşmesine sebep oldu. Gruplar arası farklılık istatistiksel önemli bulundu ($p<0,05$). Gentamisin ile birlikte ayırık otu verilmesi Sistatin C düzeyini düşürmüştü ve gruplar arası istatistiksel önem saptanmıştır ($p\leq 0,05$). Albümin, Cl, GGT, ALP düzeylerinde gruplar arası farkta istatistiksel önem saptanamadı ($p>0,05$). Sonuç olarak gentamisinle oluşturulan nefrotoksisitede, ayırık otu verildiğinde serum parametrelerinde saptanan olumlu değişiklikler, ayırık otunun böbreği koruyucu etkisinin olduğunu ve nefrotoksik hasarı azalttığını göstermiş, çalışma süresinin kısa olmasına bağlı olarak ayırık otunun bazı parametreler üzerindeki olumlu etkisi tam olarak ortaya çıkmamış olabilir. Ancak bu kısa sürede bile saptanan değişimler ayırık otunun nefrotoksisiteyi tedavi etmede kullanılabileceğine ve uygulama süresini uzatmanın faydalı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Ayırık otu, böbrek, gentamisin, nefrotoksisite, rat, Sistatin C

ABSTRACT

Yurtkulu B, Effect of couch grass (*Agropyrum repens*) on gentamicin-induced nephrotoxicity. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Master Thesis, Van, 2019. Couch grass is a perennial plant with strong roots. Rhizome is long, very branched, yellowish white, pointed and slightly fleshy. Couch grass is used to clean the urinary tract during infections due to its diuretic and antimicrobial effects. The aim of this study was to investigate the possible protective or therapeutic effects of couch grass on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Four groups of 10 rats were formed in the study: First group, control rats were fed with standard rat feed and water. Second group (couch grass): 3 gr / L couch grass was added to the drinking water of rats for 7 days. The third group (gentamicin): Gentamicin 80mg / kg / day / i.p. was given for 7 days. The fourth group (gentamicin + couch grass): Gentamicin 80mg / kg / day / i.p. and 3 g / L couch grass was added to drinking water for 7 days. One week after the experimental application, blood samples were taken and serum was separated albumin, BUN, creatinine, urea, GGT, ALP, Na, Cl and K levels were determined in autoanalyser. Cystatin C was measured by ELISA. Serum BUN, creatinine, urea, Na, K levels were highest in the gentamicin group. Na, K and Cystatin C levels differences between groups were not statistically significant. The increase in BUN, urea and creatinine after gentamicin administration was statistically significant ($p \leq 0.05$). The use of gentamicin and couch grass caused BUN, urea and creatinine levels to decrease. The difference between the groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The administration of gentamicin and couch grass decreased Cystatin C levels, statistical significance was found between the groups ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the groups in albumin, Cl, GGT, ALP levels ($p > 0.05$). As result, positive changes in serum parameters of gentamicin-induced nephrotoxicity when couch grass were given, showed that couch grass had a kidney protective effect and decreased nephrotoxic damage, and the positive effect of couch grass on some parameters could not be fully revealed. However, even these short-term changes indicate that couch grass can be used to treat nephrotoxicity and prolonging the administration may be beneficial.

Key words: Couch grass, kidney, gentamicin, nephrotoxicity, rat, Cystatin C

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbreğin Yapısı	2
2.2. Böbreğin Fonksiyonları.....	4
2.3. Böbrek Yetmezliği.....	5
2.4. Akut Böbrek Yetmezliği.....	6
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği	6
2.6. Böbreğin Fonksiyon Testleri.....	7
2.7. Potasyum.....	8
2.8. Sodyum	9
2.9. Kreatinin.....	11
2.10. Üre	11
2.11. Sistatin C.....	12
2.12. Alkalen Fosfataz (ALP)	12
2.13. Gama Glutamil Transferaz (GGT)	13
2.14. Klor (Cl)	13
2.15. BUN (Kan Üre Nitrojeni)	13
2.16. Aminoglikozitler.....	14
2.17. Yapısı ve Kimyasal Özelliği	14
2.18. Etki Mekanizması.....	14
2.19. Farmakokinetik Özellik	15
2.20. Antimikrobiyal Spektrum.....	15

2.21. Aminoglikozid Dozu ve Yan Etkileri	15
2.22. Aminoglikozitler ve Nefrotoksisite	16
2.23. Nefrotoksisite	17
2.24. Gentamisin.....	17
2.25. Gentamisin Nefrotoksisitesi	18
2.26. Ayrık Otu	18
2.26.1. Geleneksel kullanımlar	19
2.26.2. Kimyasal bileşenler	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Gereç.....	22
3.1.1. Canlı metaryal	22
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler	22
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler	22
3.2.Yöntem	23
3.2.1. Çalışma grupları ve deneyin uygulanması	23
3.2.2. Kan örneklerinin alınması	23
3.2.3. Üre tayini	24
3.2.4. Kreatinin tayini	24
3.2.5. BUN tayini.....	24
3.2.6. Sodyum, potasyum, klor tayini	25
3.2.7. Sistatin C tayini.....	25
3.3. İstatistik analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	50
EK-1 Tez Orijinalik Raporu	51
EK-2 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
Cl	: Klor
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
i.p	: İntraperitoneal
NADH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
ALP	: Alkali Fosfataz
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
HCO₃	: Bikarbonat
İv	: İntravenöz
İm	: İntramüsküler
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
PCT	: Proksimal Konvüle Tübüller
STZ	: Streptozotosin
GFD	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
mRNA	: Mesenger RNA

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kontrol, ayırık otu, gentamisin, gentamisin + ayırık otu grubu ratlara ait plazma albümin, BUN, kreatinin, GGT, Cl, Na, K, üre, ALP düzeylerinin ortalamaları.....27



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin yapısı	2
Şekil 2. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma albümin düzeyleri	28
Şekil 3. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma BUN düzeyleri.....	29
Şekil 4. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma kreatinin düzeyleri.....	29
Şekil 5. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma GGT düzeyleri.....	30
Şekil 6. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Cl düzeyleri	31
Şekil 7. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Na düzeyleri	31
Şekil 8. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma K düzeyleri	32
Şekil 9. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma üre düzeyleri	33
Şekil 10. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma ALP düzeyleri	33
Şekil 11. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Sistatin C düzeyleri	34

1.GİRİŞ

Gentamisin önemli bir aminoglikozid antibiyotik olup, insan ve hayvanlarda başta gram negatif bakteriler olmak üzere birçok mikroorganizmaya karşı kullanılırlar. Aminoglikozidlerin güvenli kullanılabileceği aralık çok dardır ve kullanımındaki en önemli kısıtlayıcı özellik toksisitedir. En çok nefrotoksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj meydana getirir. Nefrotoksisite, tüm aminoglikozidlerde gelişebilen ve aminoglikozid kullanımında % 5-10 oranında saptanabilen bir yan etkidir (Willke ve ark., 2003).

Gentamisin nefrotoksisitesinden kurtulmak için yapılan çalışmalarda ilacın böbrekte birikmesini azaltacak veya engelleyecek, “brush border” membrana bağlanmayı azaltacak mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Deney hayvanlarında bu mekanizma üzerine çalışmalar yapılmakta, özellikle farklı antioksidan madde ve antioksidan özellikte bitki ekstraktları denenmektedir (Whitson ve ark., 2000).

Ayrık otu güçlü kökgövdeli çok yıllık bir bitkidir. Kök saplar uzun, çok dallı, sarımsı beyaz, sivri uçlu ve biraz etlidir. Saplar dik ve genellikle 30-100 cm boyundadır. Yaprak bıçakları 2.5 cm genişliğindedir, uçları sivridir ve bıçak ile kılıfın kavşak noktasında küçük kulakçıklara sahiptir. Yaprak bıçakları, genellikle seyrek tüylü ve aşağıları tüsüzdür. Tohumlar eliptiktir ve soluk sarıdan kahverengiye döner (Whitson ve ark., 2000).

Ayrık otu rahatlatıcı, idrar sökücü olarak ve idrar yollarında ağrı ve spazmı yatıştırmak için kullanılır. Aynı zamanda tortu ve tonik olarak da kullanılır. Üriner sistem (örneğin; enürezis ve üriner inkontinans) hastalığı olan çocuklarda, prostat hastalığı, romatizma, böbrek taşı ve üriner enfeksiyon semptomlarının kontrolünde kullanılır (sistit, üretrit, prostatit) (Blake, 2004)

Bu çalışma ile iyi bir idrar sökücü olan, GFR hızını arttıran ve lipit peroksidasyonunu azaltan ayrık otunun gentamisine bağlı olarak gelişen nefrotoksisite de bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Yapısı

Genitoüriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Böbrekler lomber bölgede vertebral kolonun her iki yanında retroperitoneal olarak (periton boşluğunun dışında) lokalize olur. Böbreklerin her biri renal fasiye ve onu çevreleyen yağ dokusu ile çevrili olup bu özelliği sayesinde travmalardan korunur. Karaciğerin yerleşmesi sonucu sağ böbrek genellikle sol böbrekten daha aşağıdadır. Böbreklerin üzerinde endokrin sistemde rolü olan adrenal bezler yer alır (Çavuşoğlu, 2015).

Böbrekler; korteks, medulla ve pelvisten oluşur. Böbrekler, karnın yukarısında posterior kısmında, yukarıdaki lomber vertebraların sağında ve solunda, retroperitoneal boşlukta yerleşmişlerdir ve iki bölümden oluşmaktadır (Ekti Genç ve Şenol, 2013).

a) Korteks Renalis

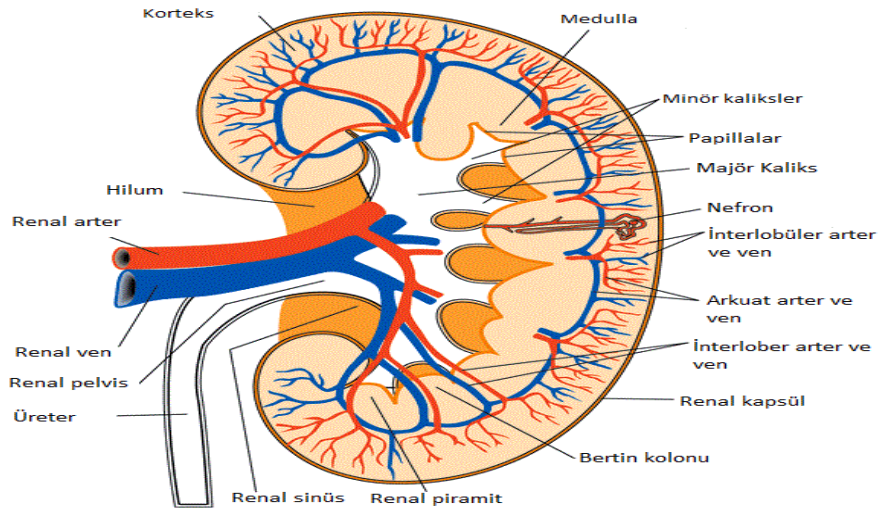
b) Medulla Renalis

*Hilum renalis önde vena renalis, ortada arteria renalis, arkada pelvis renalis

*Sinus renalis

*Columna renalis

*Papilla renali



Şekil 1: Böbreğin yapısı(Ekti Genç ve Şenol, 2013).

Böbreğin işlev gördüğü birim nefronlardır. Her bir böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Nefronlar, renal korteks ve medullada lokalizedir. Nefronların kabaca yapısından bahsederseniz, epitel hücrelerin olduğu bir tüp şeklinde uzanmıştır ve boşaltıcı duktus ile birleşip, sonlanmaktadır. Her bir nefron üç kısımdan oluşur: (Çavuşoğlu, 2015) glomerüller, (Ekti Genç ve Şenol, 2013) Bowman kapsülü ve (Törüner ve Büyükgönenç, 2013) tübüler (proksimal tüp, henle kulpu, distal tüp ve toplayıcı kanallar). Glomerüller, bowman kapsülü ortasındaki kılcak damar yumağıdır (Ekti Genç ve Şenol, 2013; Törüner ve Büyükgönenç, 2013; Çavuşoğlu, 2015; Halis ve Yıldız, 2016).

Yarım ay şeklindeki Bowman kapsülü ile çevrelenen glomerül, afferent ve efferent arteriyoller arasında uzanan bir kapiller ağdan meydana gelir. Afferent arteriyol, ortalama 50 kapillerden meydana gelir. Efferent arteriyol ise kanı glomerülden peritübüler kapillere taşır. Bu damarların oluşturduğu damar ağından kanı glomerülden peritübüler kapillere taşıyan efferent arteriyol meydana gelir. Efferent arteriyol, glomerülden çıktıktan sonra proksimal (inen) tüp çevresinde zengin bir damar ağı oluşturur (Çavuşoğlu, 2015; Halis ve Yıldız, 2016).

Bowman kapsülü sıvı veya katı maddeleri glomerül içine veya dışına filtre eder. Bu kapsül kanı glomerüller filtrattan ayıran iki hücresel tabakadan oluşur. Bunlar kapiller endotel ve tübüler epitel hücre tabakasıdır. İki tabaka arasında bazal lamina/membran vardır. Renal tübül hareketi, bowman kapsülünde başlar, toplayıcı kanalda sonlanır. Renal tübül, nefron içinde ilerlerken proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübülü oluşturur. Toplayıcı kanal, renal piramit içinden geçer ve kallikse açılan papiller kanallarla birleşir. Nefronlar, toplayıcı kanallar aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar (Çavuşoğlu, 2015).

Nefronlar, glomerüller filtrasyon (süzülme), tübüler reabsorbsiyon (geri emilim) ve sekresyon (salgılama) aracılığı ile plazma üzerine etki ederek homeostazisi sağlar. Her bir nefron kendi başına idrar oluşturma yeteneğine sahiptir. Oluşan idrar nefronun toplayıcı kanallardan medullaya, minör ve majör kallikslere ve renal pelvisine akar ve üreterler aracılığıyla mesaneye taşınır. İdrar oluşum süreci; glomerüller filtrasyon, rearbsorbsiyon (maddelerin böbrek tübüllerinden kana geri emilimi) ve sekresyonu

(maddelerin kandan böbrek tübüllerine salgılanmasını) içerir. Bu süreçlerin her biri vücudun gereksinimlerine göre düzenlenir (Çavuşoğlu, 2015).

Glomerüler filtrasyon; İdrar oluşumu, protein içermeyen fazla miktarda sıvının glomerüler kapillerden bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe bowman kapsülüne filtre olduğu için, glomerüler filtrattaki maddelerin konsantrasyonu plazmaya eşittir (proteinler hariçtir) (Çavuşoğlu, 2015).

Tübüler fonksiyon; Tübüler sistem proksimal tübül, distal tübül, Henle kulpu ve toplama kanallarından oluşur. Kılcal damarlarda yapılan glomerüler filtrasyon tübülslerde şekil değiştirerek devam eder. Yeniden emilim ve salgılama süreci sonunda idrar üretilir. Tübüllerdeki yeniden emilim (rearbsorbsiyon), difüzyon ve aktif yoluyla maddelerin tübüler epitelden tübülsleri saran damarlardaki kanın plazmasının geçişidir. Proksimal tübül rearbsorbsiyonun en fazla olduğu bölgedir. Tübüler salgılama; maddelerin tübülsleri saran kılcal damarlardaki kanın plazmasından tübüler epitele geçişidir. Tübüler salgılama, böbrekle ilgili diğer süreçlerin yanı sıra sıvı-elektrolit korunması içinde gereklidir. Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli bir tübüler işlevdir (Halis ve Yıldız, 2016).

Konsantrasyon ve dilüsyon mekanizması; Böbreğin en önemli işlevi, hücresel fonksiyonların en iyi seviyede işlev görmesini sağlamak için, hücre dışı sıvısının osmolaritesinin uygun sınırlar arasında kalmasını sağlamaktır. Ancak term ve preterm bebeklerin idrarı dilüe etme (sulandırma) kapasiteleri tam olarak olgunlaşmış olmasına rağmen idrarı konsantre (yoğunlaştırma) kapasiteleri sınırlıdır. İdrar henle kulpu ve toplama kanallarından dilüe ya da konsantre hale getirilir (Halis ve Yıldız, 2016).

2.2. Böbreğin Fonksiyonları

Böbrekler, vücutta homeostazisi ayarlayan (asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesi) ve metabolik atıkları dışarı atan organlardır. Böbreklerin fonksiyonları;

1. Kandaki üre, kreatinin, ürik asit, fosfat, sülfat, nitrat vb. metabolik ürünlerin atılması,
2. Vücut sıvılarının volümü, eletrolit konsantrasyonu ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi,

3. Kan basıncının azalması/katekolaminlerin sentezinin artmasına tepki olarak renin salgılanması,
4. Kırmızı kan hücrelerinin yapımını uyarmak için eritropoetin stimüle edici faktörün üretilmesi,
5. Vitamin D metabolizması aracılığı ile kalsiyum dengesini düzenlenmesi.

Renin-anjiotensin sistem: Junkstaglomerüler hücrelerden dolaşıma salınan renin, karaciğerde yapılan anjiotensini, anjiotensin-I'e dönüştürür. Anjiotensin I, pulmoner kapillerdeki bir enzimin etkisiyle anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II, periferik vazokonstriksiyona yol açar ve adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyarır. Aldosteron, sodyum ve suyun geri emilimine ve böylece kan basıncının yükselmesine neden olur. (Çavuşoğlu, 2015).

Eritropoetin stimüle edici faktör: Eritrosit yapımında rol oynar. Hipoksi durumunda eritropoetin üretimi artar ve eritrosit yapımı için kemik iliğini uyarır. Çok ciddi böbrek rahatsızlığı olan ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoetin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir (Törüner ve Büyükgönenç, 2013).

Adrenal bezler: Her iki böbreğin üst kısmında lokalize olan bezler, sıvı ve elektrolitlerin ayarlanmasına yardım eden hormonları üretir. Ayrıca adrenal bezler, erkek seks hormonlarını da sentez eder (Çavuşoğlu, 2015).

2.3. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, böbreğin işlevini kısmen ya da tamamen kaybetmesi anlamına gelmektedir. İşlevinde hasar meydana gelmiş böbreklerin vücuttan atık maddeleri atamaması sonucunda idrar atılımı da azalabilmektedir. Bunun sonucunda organizmada çeşitli hastalıklar oluşabilmektedir. Böbreklerin çalışma yükünü tolere edebilme yeteğinden ötürü endojen göstergelerde erken tanı yakalanamayabilir. Böbrek hasarının tayini için GFR'nin birincil güvenilir ölçüt olduğu bilinmektedir (İşlekel, 2002; David ve Aslan, 2005).

GFR 1 dakikada 80 ml'den az ise böbrek yetmezliğini tanımlar. Böbrekte bu hasar onarılması mümkün geçici bir durum ise akut böbrek yetmezliği (ABY) anlamına gelir. Geçici değilse kronik böbrek yetmezliği (KBY) anlamı taşır (İşlekel, 2002; David ve Aslan, 2005).

2.4. Akut böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonlarının çok çabuk harabiyete uğramasına son dönemde akut böbrek yetmezliği denildiği bilinmektedir (Bellomo ve ark, 2004). Akut böbrek harabiyetlerinde vücuttan atık ürünler ve idrar atılımı olmamakta veya çok az olmaktadır. ABY sıklıkla kansızlık ve toksisiteden kaynaklanır. Klinik ortamlar da yaygın sebepler arasındadır. ABY kısa bir sürede ilerlediği için gelişim şeması olarak KBY'den daha hızlı gelişir ve kontrolünü sağlamak çok daha zor olabilmektedir. GFR düşüşünün bu kıyaslamanın asıl ölçütü olduğu bilinmektedir (Cockroft ve Gault, 1976; Humes, 1995; Mert, 1996; Albernethy ve Liberthal, 2002)

ABY'nin meydana geldiği bölge kesitsel olarak klinik evrelere ayrılır. Bunlar; prerenal, renal ve postrenaldir. ABY kesinleştiği süreçten hemen sonra bu üçünün tayini gerekmektedir (Guignard ve Dukker, 1999; Yurdakök ve Erdem, 2003).

2.5. Kronik böbrek yetmezliği

Organizmada su-elektrolit dengesi ile metabolik dengeyi bazı böbrek elemanları sağlar ve sürdürür. Bu yapıların zamanla geri dönüşsüz harabiyete uğramasına kronik böbrek yetmezliği (KBY) denmektedir (Biol, 2005). KBY, glomerüler filtrasyon oranında (GFO) bir azalma ile olur. Ayrıca azalma olmadanda 3 aydan fazla yapısal veya işlevsel bilateral böbrek hasarının varlığı olarak da tanımlanabilir (Landau ve ark., 2013).

Literatürde genel geçerli tanım ise: KBY, GFR'nin 90 gün yada daha fazla süre 60 mL/dk/1.73m²'nin altında seyretmesi bu tanıyı alması için yeterli görülebilmektedir. (KDOQI, 2009), sınıflandırma sistemi, GFR düzeyine göre beş KBY evresini tanımlar. Böbrek hasarı ≥ 3 ay boyunca veya bir GFR <60 ml / dak / 1.73 m² (örneğin, patolojik, laboratuvar veya görüntüleme bulgularını içeren herhangi bir yapısal veya fonksiyonel anormallik) ile tanımlanır. Tanıtımından sonra yeni sınıflandırma yaygın olarak kabul edilmiştir. Ancak bununla birlikte sınırlamaları ve olası modifikasyonları kapsamlı bir tartışma konusu olmuştur (Harambat ve ark, 2012).

Kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojisine bakıldığında; kronik pyelonefrit, kronik glomerulonefrit, akut böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, orak hücreli anemi, amilodozis, multipl myeloma, polikistik böbrek hastalığı sayılabilir. KBY'de nefronlar geri dönüşsüz olarak harap olmakta ve bu durumun neticesinde GFR

giderek azalmaktadır. KBY'nin belirti ve bulguları; proteinlerin metabolik tepkime artıkları düzeyinin yüksek olması, sıvı elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları sayılabilir. Bu bozukluklar vücudun tüm sistemlerini etkileyebilir. KBY'de sistemlerde meydana gelen değişiklikler hastanın böbrek yetmezliği derecesi ve gelişme hızı ile doğrudan bağlantılıdır. KBY'de etkilenen sistem/organ tamamen işlevini kaybetmiş sayılmaz. Glomerüler filtrasyon düzeyi 35-50 ml/dk üstünde belirti vermeyebilir. Başlangıçta belirtiler anemi ve noktüriyle ilişkilidir ve bu da halsizliğin sonucudur. Glomerüler filtrasyon düzeyi 20-25 ml/dk seviyesine çıktığında üremik belirtiler meydana gelir (Karadeniz, 2008).

2.6. Böbreğin fonksiyon testleri

Böbrek fonksiyon testi belirteçleri böbreklerin normal işleyişini değerlendirir. Bu belirteçler radyoaktif olabilir yada olmayabilirler. Glomerüler filtrasyon hızı, böbreklerin konsantrasyon ve seyreltme kapasitesini (tübüler fonksiyon) gösterir. Bu belirteçlerdeki bir artış veya azalma böbreğin fonksiyon bozukluğunu gösterir. Biyokimyasal belirteçler, doğru tanı koymada ve ayrıca riski değerlendirmede ve klinik sonucu iyileştiren tedaviyi benimsemede önemli bir rol oynar. Bunlar ekzojen (insülin ve iyoheksol) ve endojen (kreatinin, üre, ürik asit ve elektrolitler) olarak gruplanır. Ayrıca endojen olan sistatin C belirtecinde son çalışmalarda yararlılığı onaylanmış ve sağlanmıştır (Shivaraj ve ark, 2010).

İnsülin: Fruktoz polimer insülini, glomerüler filtrasyon hızının ideal bir belirteci olarak kriterleri karşılamaktadır. İnsülin bolus tekniği ile glomerüler filtrasyon hızının hızlı ölçümü için pratikte yararlı olacağı bilinmektedir (Jacobsen, 1983).

İyoheksol: Zamanlanmış kurutulmuş kılcak kan lekeleri kullanılarak iyoheksol klirensinin ölçülmesinde yeni bir teknik gösterilmiştir. Kan lekesi iyoheksol klirensi, özellikle kronik böbrek hastalığı olmayan bireyler arasında büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızını doğru tahmin etmede potansiyel göstermiştir. Tek iyoheksol enjeksiyonundan sonra plazma klirensi glomerüler filtrasyon hızının iyi bir tahminini verir ve hastalar ile klinisyenler için avantajlıdır. İyoheksol klirensi, hemodiyaliz hastalarında rezidüel böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için de kullanılır (Swan ve ark., 1996).

Elektrolit:Elektrolit paneli, bir elektrolit veya asit-baz dengesizliğini taramak ve tedavinin bedensel organ fonksiyonunu etkilediği bilinen bir dengesizlik üzerindeki etkisini izlemek için sıklıkla kullanılır. Elektrolitler için test, renal, endokrin, asit baz, su dengesi ve diğer birçok durumun teşhis ve yönetimi için potasyum klorür ve sodyum bikarbonatın ölçümünü içerir. Potasyum, böbrek yetmezliğinin en inandırıcı elektrolit işareti olarak kullanılır. Düşmüş filtrasyon ve böbrek yetmezliği sırasında distal tübül içindeki potasyum salgısının azalması kombinasyonu artan plazma potasyumuna neden olur. Hiperkalemi, böbrek yetmezliğinin en önemli ve yaşamı tehdit edici komplikasyonudur (James ve Mitchel, 2006)

2.7. Potasyum

Potasyum intrasellüler bölmenin temel katyonudur. Serumdaki ideal düzeyinin 3.5-5 mEq/L olduğu bilinmektedir. Organizmadaki potasyumun kaynağı; besinlerin, dokuların ve eritrositlerin yıkımı sonucunda açığa çıkan potasyumdur. Potasyum, intrasellüler alanda normal sıvı ve elektrolit dağılımının sürdürülmesine yardım eder. Sinir impulslarının iletimini ve kas aktivitesini sağlar. Glikozun hücre içine taşınması için gereklidir. Potasyum dengesizlikleri kalpte ritim bozukluklarına ve diğer kaslarda zayıflığa yol açar. Karbonhidrat metabolizması ve proteinlerin sentezinde geçilen biyokimyasal reaksiyonlar potasyum gerektirir (Çavuşoğlu, 2015; Potts ve Mandleco, 2002; MEB, 2013; Özelsancak, 2016).

Potasyum glomerüllerde kandan tamamen filtre edilir ve proksimal tübüllerden reabsorbe olur. Distal tübüllerde potasyum sıklıkla sodyumla değişerek atılır. Absorbsiyon genellikle üst gastrointestinal sistemde gerçekleşir (Potts ve Mandleco, 2002; Akdemir ve Birol, 2004).

a) Hipopotasemi

Hipopotasemi, intraselüler sıvıda potasyum eksikliğidir ve serumdaki değerinin 3.5 mEq/L'den daha düşük olması anlamına gelmektedir (Curley ve Harmon, 2001; Çavuşoğlu, 2015).

Kronik hipopotasemi vakalarının büyük bir kısmında renal potasyum kaybı söz konusudur. Nefronun distalinde elverişsiz potasyum salgısının fazla olması hipopotasemiye sebebiyet verir ve bu durumun bilinen iki sebebi vardır. Bunlardan biri aldesteron salgısının fazla olması diğeri ise distal nefrona sodyum ve su sunumunun

artmasıdır. Yaygın neden diüretik kullanımıdır. Loop ve tiazid türü diüretikler henle kulpu ve distal tübüllerde sodyumun henle kulpundan emilmeyip tekrar distal tübüle aktarılması sonucu distalde sodyum miktarı artar. Bunun neticesinde hipovolemi görülüp beraberinde aldosteronun salgılanması stimüle edilmiş olur. Hipopotasemiye neden olan ilaçlar; gentamisin, bazı penisilin türevleri, ifosfamid vb. örnek verilebilir (Aygencel, 2018).

b) Hiperpotasemi

Serumdaki potasyum seviyesinin 5 mEq/L'den yüksekliğini ifade etmektedir. Hiperkalemi kalbin elektrik sistemi üzerindeki etkisi nedeniyle tıbbi yönden acil bir durumdur. En çok meydana gelen vücut su-elektrolit harabiyetidir. Potasyum değeri olması gerekenden fazla ise öncelikle bu durumun yanıltsama ihtimaline bakılmaktadır. Kan alma yöntemlerinden kaynaklı kan hemolize uğrayabilmektedir. Böyle bir durumda da potasyum değeri yüksek saptanabilir. Bu tür olaylarda kan alımı yinelenmeli ve analiz edilmelidir (Akdemir ve Birol, 2004; Ball ve Bindler, 2006; Ecder ve ark., 2007; Çavuşoğlu, 2015).

Yüksek dozda parenteral potasyum replasmanı neticesinde iatrojenik olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperpotasemi görülür. Azalmış renal potasyum alımı neticesinde de kişi hiperpotasemiye girebilir. Rabdomiyoliz, hemoliz, vb. hücre harabiyeti söz konusu olan akut böbrek hasarlarında hiperpotasemi belirgin bir şekilde görülür (Aygencel, 2018).

2.8. Sodyum

Hücre duvarından kolayca geçebilen sodyum hücre dışı sıvının temel katyonudur ve ekstraselüler sıvının osmolaritesini ve volümünü belirler. Ayrıca temel görevi organizmada su dağılımını düzenlemektir (Akdemir ve Birol, 2004).

Elektrolit parametreleri arasında sıvı ayarını sadece sodyum tayin eder. Sodyumun ideal aralığı 135-145 mEq/L'dir. Hücre dışı komponentin temel katyonudur. Sodyum, klorür, bikarbonat gibi anyonlar ile birleşerek asit-baz dengesinin korunmasında önemli bir rol oynarlar. Sodyum ekstraselüler sıvının ozmotik basıncını sürdürür ve böylece ekstraselüler sıvının volümünü düzenler (Curley ve Harmon, 2001; Çavuşoğlu, 2013; MEB, 2013).

Sodyum aktif olarak bağırsaklar tarafından emilir böbrekler ve cilt tarafından vücuttan atılır. Böbrekler başta renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin etkisi altında sodyum atılımını düzenler. Serum sodyum düzeyi düşünce aldesteron salgılanır ve böbreklerden sodyum emilimi artar. Böbrekler sodyumla birlikte suyu da tutar. Buna karşıt olarak ekstraselüler sıvıda sodyum yoğunluğu artınca antidiüretik hormon salgılanır ve böbreklerde suyun tutulmasına neden olur. Tutulan sıvı ekstraselüler alanda sodyumu normal yoğunluğa getirir (Curley ve Harmon, 2001; Çavuşoğlu, 2013; MEB, 2013).

a) Hiponatremi

Serumdaki sodyumun 135 mEq / l düzeyinin aşağısında olmasıdır. Genellikle bir hastalık durumunda sekonder olarak ortaya çıkar. Hiponatremi suyun aşırı artması sonucu dilüsyonel hiponatremi (psödohiponatremi) yada gerçek sodyum eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilir. (Curley ve Harmon, 2001; Akdemir ve Birol, 2004; Yıldız ve ark 2011; Çavuşoğlu, 2015).

Hiponatremi ağır hastalığı olan çocuklarda hücre dışı komponentte fazla sıvı tutulumu, hücre dışı komponentte ya da vücutta fazla sodyum kaybı sonucunda ortaya çıkar. Hiponatremi, hipovolemi, övolemi yada hipervolemi ile birlikte oluşabilir. Ancak, gerçek hiponatremi psödohiponatremiden (yalancı hiponatremi) ayırt edilmelidir. Psödohiponatremi 3 şekilde meydana gelir. Damar yoluyla normalin üstünde sıvı eklendiğinde osmolaritenin düşmesi ile dilüsyonel hiponatremi görülür. Plazmanın protein ve lipitlerle tutulması hiperproteinemi ve hiperlipidemi göstergesidir. Bu durumda plazma içindeki sodyum seviyesi referans değerleri aralığında olmasına rağmen konsantrasyonu aşağılarda seyretmektedir. Serum osmolarite düzeyinin fazla olması hiperglisemi ve fazla mannitol verilen kronik böbrek yetmezliğinde görülür. Çocuklarda diyabetes mellitus psödohiponatreminin en yaygın sebebidir (Mert, 1996; Curley ve Harmon, 2001; Akdemir ve Birol, 2004).

b) Hipernatremi

Serum sodyum seviyesinin 145 mEq/L'den çok olduğu durumlara denmektedir. Su kaybının sodyumdan daha çok olmasıyla belli olur. Bu durumda serum Na konsantrasyonu artmıştır. Artan sodyum yoğunluğu intraselüler sıvının ekstraselüler alana geçmesine ve hücrenin büzülmesine yol açar. Hücre içindeki sıvının çekilmesi

özellikle beyin hücrelerinde küçük kanamalara yol açar (Akdemir ve Birol, 2004; Çavuşoğlu, 2015).

2.9. Kreatinin

Kreatinin, kastaki kreatin fosfatın bir parçalanma ürünüdür ve genellikle kas kütesine bağlı olarak vücut tarafından oldukça sabit bir oranda üretilir (Yuegang ve ark., 2008). Kreatinin, böbrek fonksiyonunun ölçüsü olarak yaygın olarak kullanılır. Normal kreatinin açıklık test valfi erkeklerde 110-150 ml / dak ve dişilerde 100-130 ml/dak'dır (Corbett, 2008). Ulusal Böbrek Hastalığı Eğitim Programı glomerüler filtrasyon hızının serum kreatinin konsantrasyonundan hesaplanmasını önerir (Miller ve ark., 2005). Kreatinin klirensi testi böbrek hastalığının ilerlemesini izlemek için kullanılır. Böbrek yetmezliği tanısı genellikle serum kreatinin "normal" aralığın üst sınırından büyük olduğunda şüphelenilir. Kronik böbrek yetmezliği ve üremide hem glomerüller hem de tübüller tarafından kreatinin atılımında nihai bir azalma meydana gelir (Edmund ve David, 2006). Kreatinin değerleri, jenerasyon basit bir kas kütesinin bir ürünü olamayacağından, kas fonksiyonu, kas kompozisyonu, aktivite, diyet ve sağlık durumundan etkilendiğinden değişebilir (Banfi ve Del, 2006). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bazı hastalarda kreatinin salgılanmasının artması yanlış negatif değer verebilir. Yüksek değerler kas distrofi felci, anemi, lösemi ve hipertiroidizmde de görülür. Azalan değerler glomerülonefrit, konjestif kalp yetmezliği, akut tübüler nekroz, şok, polikistik böbrek hastalığı ve dehidrasyon ile fark edilir (Mert, 1996; Edmund ve David, 2006).

2.10. Üre

Üre, karaciğer tarafından üretilen ve hücre içi ve hücre dışı sıvı boyunca dağıtılmış protein ve amino asit katabolizmasının başlıca azotlu son ürünüdür. Böbreklerde üre, kandan glomeruler ile süzülür ve kısmen suyla tekrar emilir (Corbet, 2008). Böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için en sık saptanan klinik göstergeler serumdaki üre konsantrasyonuna bağlıdır. Akut böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında ve kan üre azot-kreatinin oranının arttığı böbrek öncesi durumlarda yararlıdır. Üre klirensi glomerüler filtrasyon hızının zayıf bir göstergesidir. Çünkü aşırı üretim hızı diyet ve üre döngüsü enzimleri dahil olmak üzere birçok renal olmayan faktöre bağlıdır. Artan kan üre azotu (BUN) böbrek hastalığı veya yetersizliği, böbrek taşı ile idrar

yolunun tıkanması, konjestif kalp yetmezliği, dehidrasyon, ateş, şok ve sindirim sisteminde kanama ile ilişkili görülür. Yüksek BUN seviyeleri bazen hamilelik sırasında ortaya çıkabilir veya çok miktarda protein yönünden zengin yiyecekleri yemekten kaynaklanabilir. BUN seviyesi 100 mg/dL'den yüksekse, şiddetli böbrek hasarına işaret ederken sıvı fazlalığında BUN'da azalma gözlenir. Düşük seviyelerde travma, cerrahi, opioidler, yetersiz beslenme ve anabolik steroid kullanımında da görülür (Pagana ve Pagana, 2017)

2.11. Sistatin C

Proteaz inhibitörü sistatin C, glikolize edilmemiş düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Sistatin C'nin tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretildiği ve glomerüller tarafından serbestçe süzüldüğü ve proksimal tübüllerde tamamen katabolize olduğu için bir işaretleyici olduğu öne sürülmüştür. Serum sistatin C konsantrasyonu temel olarak, sistatin C'yi glomerüler filtrasyon hızının endojen bir markörü yapan glomerüler filtrasyon ile belirlenir (Randers ve Earlandsen, 1999). Yapılan bir Meta analiz çalışmasında, sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızının bir belirteci olarak serum kreatinininden daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Diğer çalışmalar, 1-mikroglobülin ve β 2-mikroglobülin gibi diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar göstermiştir (Guido ve ark., 2002). Karaciğer transplantasyonunu takiben sirozlu hastalarda sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızı için etkili bir belirteç olduğu bulundu (Gerbes ve ark., 2002; Cholongitas ve ark., 2007). Sistatin C'nin Tip 1 ile Tip 2 şeker hastalarında erken böbrek yetmezliğini saptamak için daha yararlı olduğu bulunmuştur (Laura ve ark., 2007) Ayrıca, sistatin C'nin, kardiyovasküler olaylar, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği riskinin artmasıyla hafif böbrek fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Shlipak ve ark., 2005)

2.12. Alkalen Fosfataz (ALP)

Kemik, bağırsak, plasenta ve karaciğerden olmak üzere değişik dokulardan köken alan alt tipleri bulunmaktadır. Karaciğer metabolizma rahatsızlıklarının ayırt edilmesinde yardımcı olmanın yanında GGT yüksekliği hakkında da fikir verebilir. Referans aralığı ALP; 16 yaş ve altında olanlarda 30-300 U/L iken 16 yaş ve üzerinde ise 40-150 U/L'dir (Özcan ve Karakuş, 2017). ALP değerinin yüksek olmasının nedenleri; hepatobiliyer (safra yolu tıkanıklığı, siroz, karaciğer metastazı vb.)

kökenli olabilirken kronik böbrek yetmezliği, kemik hastalıkları, gebelik vb. durumlarda da köken alabilmektedir (Mert, 1996; Ersoy, 2012).

2.13. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

Hepatositler ve biliyer epitel hücrelerinin içerisinde bulunmakla beraber aminoasit/peptidlerin serumda ve pek çok hücre dış bölümde de bulunmaktadır. Karaciğer hasarında en hassas göstergelerindedir. Fakat hassasiyeti oldukça küçüktür. Çoğunlukla ALP düzeyinin yüksek olması karaciğer hasarının olduğuna işaret etmektedir. Referans aralığı; GGT; 9-36 U/L'dir (Özcan ve Karakuş, 2017). Böbrek yetmezliğinde, diyabette, kronik alkol kullananlarda, pankreas hastalıkları vb. bu enzimin seviyesinde artış olur (Mert, 1996; Ersoy, 2012).

2.14. Klor (Cl)

Klor vücutta ekstraselüler sıvının temel anyonudur. Vücut elektrik iletimi ve pH dengesinin düzenlenmesinde görev alır. Böbrekler tarafından organize edilir. Klor seviyesi sodyum ile bağlantılıdır. Tek başına tayin hükmü yoktur. Vücut sıvı dengesiyle birlikte değerlendirilmelidir (Mert, 1996; Guyton ve Hall, 2001).

Plazma içinde HCO₃ yükseldiğinde klorun kaydığı bilinmektedir. Bu olayda klor eritrositlerin iç kısmına girer. HCO₃ azalınca plazmaya tekrar gelir. Ozmotik basıncı kontrol altında tutar. Vücuttaki suyun kontrol edilmesinde yardımcı olur. Amilazı kullanıma sunar (Mert, 1996; Guyton ve Hall, 2001).

2.15. BUN (Kan Üre Nitrojeni)

Üre azotu olarak bilinen BUN karaciğerde oluşur. Kanın içinde mevcut olan bir kısmı metabolik atık olarak vücut dışına atılır. Karaciğer ve böbrek kontrolü için önemli bir belirteçtir. Böbrek hasarlarında sıklıkla başvuru bir göstergedir. Böbrek ile karaciğerin performansı hakkında bilgi verme yönünden önemli bir yapıya sahiptir. Kanın atık ürünü olan üre nitrojen oranını gösterir. Amonyak karaciğerde oluşturulur. Amonyak içindeki nitrojen üre oluşumu için bir takım birleşmeler yapar. Bu bağlanmayı karbon, oksijen ve hidrojenle yaparlar. Kan yoluyla üre böbreklere geçerek filtre olur. Atık ürün olarak idrar aracılığıyla atılır. BUN değeri yüksek ise böbreklerle alakalı bir probleme işaretler. Su-elektrolitinde sorun olabilir. BUN değeri

düşükse karaciğerle ilgili bir soruna işaretir. Ama karaciğer için kesin bir tanı belirteci olmadığı bilinmektedir (Coles, 1986; Mert, 1996).

2.16. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, 6 üyeli bir aminosiklitol halka yapısından oluşmaktadır ve bu halkaya bağlı glikozidik bağıyla bağlanmış şekerler bulunmaktadır (Gilbert ve ark, 2000). Aminoglikozitler, Streptomyces ve Micromonospora türü mikroorganizmalardan elde edilen doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. Yeni üretilen birçok antibiyotik olmasına rağmen bu ilaçlar hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde etkinliklerini ve önemlerini korumaktadır. Streptomisin ilk bulunan aminoglikozidlerden olup, bunu neomisin, kanamisin ve gentamisin gibi ilaçların üretilmesi takip etmektedir. Ama bir amino ve glikozit türü olan Spektinomisin; amino şeker ve glikozid bağ bulundurmamasıyla diğer türlerden ayrılmaktadır (Gilbert ve ark, 2000).

Suda çok iyi çözünen aminoglikozidler, organik çözücülerde çözünmezler ve bunun yanı sıra çok az lipofilik özellik gösterirler. Bundan dolayı yağ bulduran zarlardan geçişleri kısıtlı olmaktadır. Fizyolojik pH'larının 7.4 olması, aminoglikozidlere katyonik özellik kazandırmaktadır. Bu özellik aminoglikozidlerin antimikrobiyal etkinlikleri ve nefrotoksisite ile yakından ilişkilidir (Arman ve Dizbay, 2000; Gilbert ve ark, 2000; Willke, 2002).

2.17. Yapısı ve kimyasal özelliği

Yapısal özellik bakımından incelendiğinde heksoz nükleusa bağlıdır. Heksoz nükleus; aminosiklitol zincirine birden çok amino gruptan glikozun bağlı olması anlamına gelir. Bu birleşmeler glikozit bağlarıyla meydana gelmektedir. pH değerleri ortalama 6 ile 8 arasında normal seyrettiği bilinmektedir. 7.4 seviyesinde + yükle yüklenirler. Güçlü bir yükle donandığından – yüklü moleküllerle birleşmektedir. Su üzerlerinde güçlü çözücü bir etkiye sahiptir. Asidik ortamlarda etkisi daha düşüktürler. (Rybak ve ark., 1987).

2.18. Etki mekanizması

Etki edeceği canlı hücre ribozomunun 30S alt birimlerine kalıcı olarak birleşir. Bu birleşme kodonun da yapısını değiştirir. Bu da mRNA üzerinden gelen iletilerin doğru algılanmasını önler. Bu grup sadece 30S bölümüyle birleşir. Protein sentezini

baskılayarak yüksek derecede bakterisit bir etkiye sahip olurlar. Bu etkinin nedeninin kesin olarak saptanamadığı bilinmektedir (Gilbert ve ark., 2000; Willke ve ark., 2002; Kayaalp, 2005)

2.19. Farmakokinetik özellik

İntra venöz(iv) ve intra müsküler(im) kullanımları daha verimlidir. iv ve im ortalama eşit bir netice sağlamaktadırlar. Oral olarak kullanımlarda %1'in altında canlı hücreye geçişlerinin olduğu bilinmektedir. Vücut boşluklarındaki kullanımlarda da kısa sürede emilimi olabilmektedir (Willke ve ark., 2002). Hücre dışında aktiviteleri yüksek olmasına karşın intraselüler geçişi sağlayamamaktadırlar. Organizmada birkaç sistemde yaygın bir aktivite gösterebilmektedir. Özellikle böbrek ve böbreğe doğrudan ilgilendiren yapılarda toplanır. Enfeksiyon varlığında dahi BOS içindeki seviye istenenin altında seyretmektedir. Ayrıca yağ tabakasına geçişleri sağlanamadığından organizmada kullanılmadan idrar aracılığıyla boşaltıma katılmaktadır (Pascual ve ark., 1994; Blaser ve Konig, 1995; Gür, 1996; Özbakkaloğlu, 1999; Mıstık, 2000).

2.20. Antimikrobiyal spektrum

Aminoglikozitler gram negatif spektrumları nedeniyle enterobakteriler ve birçok pseudomonasin tecrit edildiği enfeksiyonlarda başarı ile kullanılmaktadır Aminoglikozitler enterobakteriler ile pseudomonasin serbest olduğu inflamasyonlardaki etkisinden dolayı verimli bir şekilde tercih edilmektedir. Gram negatif spektrumludurlar. Pseudomonasa karşı; gentamisin, amikasin ve tobramisin etkilidir. Neisseria gonore karşısında kullanılabilen spektinomisin de bu gruptadır. Olması gerekenden az verilen aminoglikozit dozu bakterilerin karşı savunma geliştirmesini sağlar. Bu sistem inaktivasyon enzimleri ile sağlanabilmektedir. Bunlar plazmidler aracılığıyla kodlanmaktadır. Diğer bakterilere de aynı direnç geçişi sağlanabilmektedir. Amikasin yapısı itibariyle diğer aminoglikozitler gibi dirençle karşılaşmaz. Bu özellik çapraz dirence elverişli bir yapısı olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu da tercih edilmesini birincil kılar (Gilbert ve ark, 2000).

2.21. Aminoglikozit Dozu ve Yan Etkileri

Aminoglikozit kullanımında birincil uygulamanın yükleme doz olduğu bilinmektedir. Akabinde sürdürülen tedavide ilacın miktarı ve verilmiş sıklığı düzenlenir. Renal doku ve organlarda herhangi bir hasar bulunmayan gençlerde takip zorunluluğu

bulunmamaktadır. En yüksek tedavi-ilaç konsantrasyonu ölçümü ise ilaç iv verildiğinde yarım saat sonrası, im ise 60. dakikada alınması gerekir. (Özbakkaloğlu, 1999; Aygün, 2002). Aminoglikozitin, nefrotoksisiteden ötürü kullanımı engellenen bir ilaç grubu olduğu bilinmektedir. Ayrıca yapısı itibarıyla emniyetli kullanım sahası da pek geniş değildirler. Nefrotoksisite, tüm aminoglikozit kullanımları sonrası meydana gelen kontraendikasyon olduğu bilinmektedir. Ayrıca ototoksisite ve nöromusküler blokajda görülmektedir. Nefrotoksisitenin %5-10 civarında belirlenebildiği bilinmektedir (Willke ve ark., 2003). Aminoglikozitler, böbrek damarlarında daralmalara sebep olur. En çok da ilaçları içine alarak lizozomun içinde stoklayan proksimal tübül doğrudan hücresel toksisite geçirir. Böylece tübüllerde nekroz ve atrofi meydana gelir. Ayrıca intratübüler miyeloid ile interstisyel nefrit meydana gelir (Dobrowolski ve ark., 1991; Sudina ve ark., 1993; Cuzzocrea ve ark., 2002; Mhairi ve ark., 2002; Mandonado ve ark., 2003

Gentamisin'in aşırı uygulanması sonucu nefrotoksik etki oluşmaktadır. Akabinde tobramisin, netilmisin ve amikasin uygulamalarında belli olmaktadır. Bu etkiyi aminoglikozid serum seviyesinin yüksekliği arttırmaktadır. Ayrıca tedavinin 240 saatten fazla olması, idrar söküçülerle bir arada kullanılması da artırır. Vankomisin, sikloserin, amfoterisin B, sefalotin gibi ilaçların beraberinde kullanımı da bu etkiyi daha çok artırır. İleri yaşlar ile böbrek ve karaciğer harabiyeti gerçekleşenlerde nefrotoksik etki çoğalmaktadır. Ayrıca dehidratasyonda da artmaktadır (Mhairi ve ark., 2002).

2.22. Aminoglikozitler ve Nefrotoksisite

Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan aminoglikozidler ile nefrotoksisite durumu çok sık görülebilmektedir (Barcklay ve ark., 1994; Demamer ve Dial, 1996). Bu ilaçlarla oluşan nefrotoksisite tübüler nekrozla karakterizedir. Hücre hasarına da direkt olarak etki eden aminoglikozidler, tübüler etki ile ilişkilidir ve proksimal tübüllerde görülmektedir (Sastrasinh, 1982). Aminoglikozitlerin direkt olarak proksimal tübüllerdeki toksik etkisine bir diğer kanıt; K⁺ ve Mg⁺ gibi katyonların kaybının proksimal tübüllerde yaşanması gösterilmektedir (Bennet, 1983).

Yapılan çalışmalarda aminoglikozit ile tedavi gören hastaların %20'sinde ilaç düzeylerinin terapötik seviyelerde olmasına rağmen yine de nefrotoksisite geliştiği gösterilmiştir (Matzke ve ark., 1983).

2.23. Nefrotoksisite

Böbreğin bazı biyokimyasal ve fizyolojik özellik olarak diğer organlarla karşılaştırıldığında kansızlık ile zehir etkisi yönünden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Nefronların zehirli elemanlara, oksijensizliğe ya da kansızlığa karşı verdikleri tepkinin aynı olmaması özgün yapılarından kaynaklanmaktadır. İşlevsellik, biyokimyasal ve anatomik olarak birbirlerine benzememektedirler. Farklı yapı ve özellikteki nefronlar bir karışım şeklinde bir arada bulunurlar. Bu da böbrekteki her bölgenin farklı bir duyarlılığa sahip olabilmesi anlamına gelmektedir. Proksimal nefron epitel hücreleri içine almaktadır ve taşıyıcı sistemleri almış olması demektir. Sonuç olarak nefrotoksik ajanların saldıracağı bir alan olmaktadır (Pfaller ve Gstraunthaler, 1998). Enzimleri barındırdığından zehirli bozukluklar fazla oluşabilmektedir (Guder ve Morel, 1992). Tübül epiteller harabiyetlerde çabuk yenilenirler. Ancak medulla hücreleri ile glomerülerin böyle bir yetenekleri olmadığından kalıcı hasarlar yani KBY oluşabilmektedir (Pfaller ve Gstraunthaler, 1998).

2.24. Gentamisin

Gentamisin, *Micromonospora purpura* tarafından oluşmuş olup C₁, C_{1a} ve C₂ olarak adlandırılan üç ana bileşenin bir karışımı olarak üretilen güçlü bir antibiyotiktir. Bu üç bileşen yapısal olarak biraz farklılık gösterir ve yaklaşık olarak aynı antibiyotik aktivitesini gösterir (Tangy ve ark, 1985).

Aminoglikozit grubunda etki gücü ve kullanım sahası olarak ikinci sırada yer alır. En güçlü grubu ise amikasinidir. Kanda bulunur ve plazma içindeki proteinlere yok denecek kadar az bağlanırlar. Bir kısmı (1/10) alyuvarlar üzerinden böbreklere taşınır. Yüksek bir hacmi buradan idrarla dışa aktarılmaktadır (Mycek ve Howland, 2004).

Gentamisinin oluşturduğu nefrotoksisite; hücre organellerinin bozulmasını ve nekroz oluşmasını içeren morfolojik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Bu bulgulardan önce mitokondriyal vakumlaşma, lizozomal parçalanma, nekrozis ve hücre organellerinin yok edilmesini içeren morfolojik değişikliklerle karakterizedir. Duyarlı bakterilerde rezistans gelişmesi, streptomisine karşı olmasından dolayı daha yavaş ve daha küçük derecededir. Diğer aminoglikozitlere (amikasin hariç) rezistans olan bakteri suşlarına gentamisin etkili olabilmektedir (Mycek ve Howland, 2004).

Bu ilacı, 1-2 mg/kg uygulanarak 24 saatte üç doz verilebilir. Uygulama yöntemi kas içine ya da damar yoluyla verilebilir. Üriner inflamasyonlarda 0.3-1 mg/kg dozunda verilerek tedavide başarı elde edilebilir. Bölgesel tedavilerde % 0.3 oftalmik sıvısı mevcuttur. Krem formu olarak ise 0.1'lik deriye uygulanan hali mevcuttur. Zehirlenmenin yüksek olduğu böbrek yetmezliklerinde günlük kullanılacak ilaç dozlarında düzenleme yapılmalıdır. Ayrıca serum toksisite oranının izlenmesi gerekmektedir (Mycek ve Howland, 2004). En çok görülen (ortalama %10) ve en mühim kontraendikasyonu nefrotoksisitedir. İlaça başladıktan 48-120 saat sonra meydana geldiği varsayılmaktadır. Nefrotoksisite tayini için serum kreatin düzeyi ölçüt alınmaktadır. Artışın 0.4-0.5 mg/dl civarlarında olması nefrotoksisite kabul edilmiştir. Nefrotoksisitenin kontraendike olduğu vakalarda oligüriyle pek karşılaşmaz. Vücuda alınan ilaçlar genellikle renal kortekste toplanırlar. Bu toplanmadan ötürü nefrotoksisite meydana gelir. İlacın miktarı ve veriliş gün sayısı ile doğru orantılı ve geçici olduğu bilinmektedir (Zaske ve ark., 1992; Lode, 1998).

Aminoglikozitlerden özellikle gentamisinle çok fazla çalışma ve yöntem örneği mevcuttur. Buna rağmen gentamisinin sebep olduğu nefrotoksisiteye karşı kalıcı bir klinik seyir elde edilmemektedir (Kopple ve ark., 2000; Pedraza ve ark., 2003; Parlakpınar ve ark., 2006).

2.25. Gentamisin Nefrotoksisitesi

Aminoglikozit gruplarından en çok tercih edilen grup gentamisinidir (Reiter ve ark., 2002). ABY vakalarının yaklaşık %15'ini gentamisinin meydana getirdiği nefrotoksisitenin oluşturduğu bilinmektedir (Erdem ve ark., 2000). Yapılan araştırmada bir haftadan uzun bir süreçte gentamisin kullanan hasta topluluğunun 3/10'unda nefrotoksisite belirtileri görüldüğünden klinik alanda ilacın tercihi kısıtlanmaktadır (Pedraza-Chaverri ve ark., 2000). Kreatinin seviyesi ile birlikte BUN seviyesinin de yüksek seyretmesine tübüler nekrozların eşlik etmesi, gentamisin nefrotoksisitesini açıklar (Smenata ve ark., 1988).

2.26. Ayrık Otu

Ayrık otu güçlü kökgövdeli çok yıllık bir bitkidir. Köksaplar uzun, çok dallı, sarımsı beyaz, sivri uçlu ve biraz etlidir. Saplar dik ve genellikle 30-100 cm boyundadır. Yaprak bıçakları 2.5 cm genişliğindedir, uçları sivridir ve bıçak ile kılıfın kavşak

noktasında küçük kulakçıklara sahiptir. Yaprak bıçakları, genellikle seyrek tüylü ve aşağıları tüsüzdür. Tohumlar eliptiktir ve soluk sarıdan kahverengiye döner (Whitson ve ark., 2000).

Farklı toplumlar bitkileri kendi inançlarına, bilgilerine ve önceki deneyimlerine göre kullanırlar. Son yapılan çalışmalar bitkilerin geniş bir farmakolojik ve terapötik etkiye sahip birçok sekonder metabolit kaynağı olduğunu göstermiştir (Al-Snafi, 2013; Marbut ve Al-Snafi AE 2005).

Ayrık otu ılıman Avrupa'dan Orta Asya'ya kadar doğal olarak yetişen yerel bir bitkidir ve son zamanlarda Afrika'da da ortaya çıkmıştır: Cezayir, Fas ve Tunus; Asya: Afganistan, Kıbrıs, İran; Irak, Lübnan, Suriye, Türkiye, Ermenistan, Azerbaycan, Gürcistan, Rusya Federasyonu, Kazakistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkmenistan, Özbekistan, Moğolistan, Çin, Kore, Hindistan ve Pakistan; Avrupa: Danimarka, Finlandiya, İzlanda, İrlanda, Norveç, İsveç, İngiltere, Avusturya, Belçika, Çek Cumhuriyeti, Almanya, Macaristan, Hollanda, Polonya, İsviçre, Belarus, Estonya, Letonya, Litvanya, Moldova, Rusya Federasyonu (Avrupa bölümü), Ukrayna, Arnavutluk, Bulgaristan, Hırvatistan, Yunanistan, İtalya, Romanya, Sırbistan, Slovenya, Fransa ve İspanya. Bu istilacı ot hem doğal otlak topluluklarında hem de tarımsal alanlarda bulunur. Bahçeleri, çimleri, yol kenarlarını, hendekleri ve diğer nemli alanları işgal eder (Blake, 2004).

2.26.1. Geleneksel kullanımlar

Ayrık otu rahatlatıcı idrar sökücü olarak ve idrar yollarındaki ağrı ve spazmı yatıştırmak için kullanılır. Aynı zamanda tortu ve tonik olarak kullanılır. Üriner sistem (örneğin enürezis ve üriner inkontinans) hastalığı olan çocuklarda, prostat hastalığı, romatizma, böbrek taşı ve üriner enfeksiyonların semptomlarının kontrolünde kullanılır (sistit, üretrit, prostatit) (Blake, 2004)

2.26.2. Kimyasal bileşenler

Bitki karbonhidratları (fruktoz, glikoz, inositol, manitol), müsilajlı maddeler (%10), pektin, tritisin, siyanojenik glikozitler, flavonoidler, saponinler, uçucu yağlar % 0.05, esansiyel yağ (% 0.01-0.02), % 25 monoterpen (% 0.01-0.02) içerdi. Carvacrol, carvon, trans-anethole, timol ve mentol, diğerleri arasında) ve %0,85 seskiterpen, % 25 monoterpen (carvacrol, carvon, trans-anethole, timol ve mentol, diğerleri) ve % 0.85

seskiterpendir. Diğer bileşenler arasında vanilin glikozit, demir ve diğer mineraller ve büyük miktarlarda silika yer almaktadır (Mills, 1994; Maheri-Sis ve ark, 2008; Boesel ve Schilcher, 1989).

Bitkide bulunan fenol bileşikleri: P-hidroksibenzoik, vanilik ve p-kumarik asitler, Klorojenik asit, p-hidroksisamik asitler, P-hidroksisamik asit esterler: (E) - ve (Z) -p-kumarik asit heksadesil ester ve (E) -ve (Z) -p-kumarik asit-16-hidroksiheksistirenler ve bis- (E) - ve benzer yapıdaki bis- (Z) -diterler. Ayrık otu tohumlarında%12 yağ, tritisin, % 10 oranında müsülaj, saponinler, şeker alkollerini (mannitol, inositol, % 2 ila% 3), poliasetilenler veya carvone (% 0.01 ila% 0.05) ile uçucu yağ, az miktarda vanilosit (vanilin; monokosid), vanilin ve fenolkarboksilik asitler, silisik asit ve silikatlar (Petrova ve ark, 2009; Whitehead ve ark., 1982).

Ayrık otunun bileşimi % 95 kuru madde, % 88.7 organik madde, % 8.9 ham protein, % 34.3 ham lif, % 1.44 eter, % 11.2 kül, % 11.9 kül, % 8.96 fibröz olmayan karbonhidratlar asit deterjan lifi, % 38.3, hemiselülozlar, % 31.1, asit deterjan lignin, % 5.7, asitte çözünmeyen kül, % 1.15, sıvılaştırma indeksi 8.1, brüt enerji (Kcal / Kg) 4285.1'dir (Maheri-Sis ve ark, 2008).

Ayrık otunun 10 günlük fidelerinin filizlerinden ve kök atıklarından elde edilen etilasetat ekstraktlarının allelopatik bileşenleri incelenmiştir. Sürgün özütlerinde tanımlanan allelokimyasallar, siklik hidroksamik asit 2,4-dihidroksi-7-metoksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on (DIMBOA) ve 2,4-dihidroksi-2H-1,4-benzoksazin- 3-on (DIBOA) ve buna karşılık gelen laktam türevi 2-hidroksi-1,4-benzoksazin-3-on (HBOA). Ana bileşen DIBOA konsantrasyonu, 0.5 mg/g taze ağırlık, DIMBOA konsantrasyonu, 0.02 mg/g taze ağırlık idi. Dahası maleik ve sitrik asit bulundu. Canlı bitkilerin allelopatik potansiyelini tahmin etmek için kök eksüdatları araştırılmıştır. Siklik hidroksamik asitler, önemli bileşenler olarak tanımlandı. Konsantrasyonları 0.4 μ moll – 1 DIMBOA ve 0.2 μ moll – 1 DIBOA idi. Ek olarak 2,4-dihidroksi-7,8-dimetoksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on (DIM2BOA) tespit edildi. Vanillik, ferulik ve β -hidroksibütirik asit ayrıca sağlam, canlı sallanan fideler tarafından salınan fitotoksinlerdir (Friebe ve ark., 1995).

Ayrık otunun dozu;

Kurutulmuş köksap 4-8 g veya günde üç kez kaynatma halinde. Günde üç kez sıvı özü 4-8 ml (%25 alkolde 1: 1), günde üç kez. 5-15 ml (%40 alkolde 1: 5), günde üç kez olarak önerilmiştir (Newall ve ark., 1996).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Canlı metaryal

Araştırmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden sağlanan, 250-300 g canlı ağırlığında 40 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Deney hayvanları adaptasyon için bir hafta süre ile 24 ± 3 °C'de 12 saat ışıklı, 12 saat karanlık tutulan havalandırılmalı odada, standart rat yemi ile ad libitum beslendiler.

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak (27/06/2019 tarih ve 2019/6 sayılı olur kararı ile), etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

- Tüp (Eppendorf)
- Cam tüp (Antikoagülanlı)
- Santrifüj (Heraeus sepatech minifuge RF)
- Otomatik pipet (Socorex micropipette)
- Otomatik pipet (Socorex macropipette)
- Derin dondurucu (Uğur)
- Otoanalizör (Cobas c 501 Modüler diagnostics roche)
- Hassas terazi (Bosch S 2000)
- Süzgeç kâğıdı (Watman No:42)

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

- Gentamisin (İbrahim Ethem Ulugay)
- Ayırık otu
- Üre kiti (Cobas c 501 Modüler Diagnostics Roche, Kod No: 0763039)

- Kreatinin kiti (Cobas c 501 Modüler Diagnostics Roche, Kod No: 0769282)
- BUN Kiti (Cobas c 501 Modüler Diagnostics Roche, Kod No: 0763039)
- Na, K, Cl kiti (Cobas c 501 Modüler Diagnostics Roche)
- Sistatin C kiti (Mouse Cystatin C ELİSA kit (ab201280))

3.2.Yöntem

3.2.1. Çalışma grupları ve deneyin uygulanması

Bu çalışmada hayvanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Standart rat yemi ve su 7 gün verildi.

Ayrık otu grubu: Hayvanlara 7 gün boyunca 3 gr/l ayrık otu içme sularıyla verildi.

Gentamisin grubu: Gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p olarak 7 gün verildi.

Gentamisin + Ayrık otu: Gentamisin 80 mg/kg/gün/i.p 7 gün + 3 gr/l ayrık otu içme sularıyla 7 gün verildi (Grases ve ark.1995).

Ayrık otunun hazırlanması

Daha önceden temin edilen DVD Lokman Aktar(P.No:00002) menşei ayırık otu ilk olarak el blenderi ile parçalandı. Daha sonra hassas terazide tartılarak demleme kabına alındı. Üzerine kaynamış su ilave edilerek demlenmesi için 15 dakika beklendi. Demlenen ayırık otu süzgeç kağıdından geçirilerek kullanıma hazır hale getirildi (Grases ve ark.1995).

3.2.2. Kan örneklerinin alınması

Deneysel uygulamadan sonra tüm ratlara 90 mg/kg ketamin i.p olarak verilerek hayvanların anestezide girmesi sağlandı. Hayvanlar dorso-ventral pozisyonda masa üzerine yatırılarak, sağ el ile ratın ensesinden kavranıp baş ve işaret parmaklar ile ön bacaklar sıkıca tutulup gerdirildi. Hayvanın toraksı tıraşlanarak, alkol ile temizlendi. Orta hattan dikey insizyonla açıldıktan sonra kalp doğrudan kanüle edilerek antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı.

Antikoagulantsız tüplere alınan kanlar 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve analizler yapılmaya kadar -18 C ’de saklandı.

Alınan serum örneklerinden serum albümin, üre, BUN, kreatinin, GGT, ALP, Na, Cl, K otoanalizörde, Cistatin C ise ELİSA kit yöntemi ile bakıldı.

3.2.3. Üre tayini

Üre tayini Cobas c 501 Modüler otoanalizöründe Diagnostics Roche (Kod No: 0763039) marka kit kullanılarak tespit edildi.

Prensip: Üre üreaz tarafından hidrolize edilir ve amonyum ile karbonat oluşur. İkinci reaksiyonda 2-oksoglutarat, glutamat dehidrojenaz (GLDH) ve koenzim NADH’in bulunduğu ortamda amonyum ile reaksiyona girip L-glutamata oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH NAD’ye yükseltgenir.

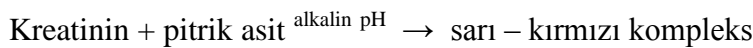


NADH konsantrasyonunda azalma örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans 340 nm’de ölçülerek tayin edildi.

3.2.4. Kreatinin tayini

Kreatinin tayini Cobas c 501 Modüler otoanalizörü kullanılarak, Diagnostics Roche (Kod No: 0769282) marka kit ile tespit edildi.

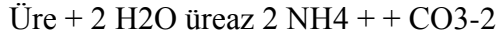
Prensip: Bu kinetik kolorimetrik test Jaffé yöntemine dayanmaktadır. Alkalın solüsyonunda kreatinin pikrat ile sarı-kırmızı renkte bir kompleks oluşturur. Boya oluşumunun oranı örnek içindeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Proteinler ve ketonlar dahil olmak üzere serum/plazma psödo-kreatinin kromojenlerin neden olduğu spesifik olmayan reaksiyonu düzeltmek için, serum veya plazma sonuçları -18 µmol/L (-0.2 mg/dl) ile düzeltilir.



3.2.5. BUN tayini

BUN tayini Cobas c 501 Modüler otoanalizörü kullanılarak, Diagnostics Roche (Kod no: 0763039) marka kit ile tespit edildi.

Prensip: Üre üreaz tarafından hidrolize edilir ve amonyum ile karbonat oluşur. İkinci reaksiyonda 2-oksoglutarat, glutamat dehidrojenaz (GLDH) ve koenzim NADH'in bulunduğu ortamda, amonyum ile reaksiyona girip L-glutamati oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH NAD'ye yükseltgenir.



NADH konsantrasyonunda azalma örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans 340 nm'de ölçülerek tayin edildi.

BUN = Üre x 0.467 formülü ile BUN dönüşümü hesaplandı (mg/dl).

3.2.6. Sodyum, potasyum, klor tayini

Sodyum, potasyum, klor tayini Cobas c 501 Modüler Diagnostics Roche otoanalizörü kullanılarak tespit edildi.

Prensip: Seyreltilmemiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Direkt) kullanılarak tayin edildi.

3.2.7. Sistatin C

Sistatin C Mouse Cystatin C ELISA kit(ab201280) marka kit ile tayin edildi.

Prensip: "Sandwich quantative" ELISA tekniğine göre 5.25 pg/ml hassaslığında 23.4-1500 pg/ml sınırları arasında tayin yapılabilmektedir. Assay zamanı 1-1.5 saat olup fare ve sıçan için spesifiktir.

Test; serum sitratlı plazma hücre kültürü supernatant doku ekstrakt örneklerini ölçmektedir

Yapılışı; test ve standartlar plate kuyucuklarına konur, antikorla karıştırılır. İnkübasyondan sonra plate yıkanarak bağlanmamış materyal uzaklaştırılır. TMB butter ilave edilir bu da HRP' yi katalize ederek mavi renk oluşturur. Stop solüsyon konarak reaksiyon durdurulur. 450 nm de oluşmuş bağlı madde saptanır.

3.3. İstatistik analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma, olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Tukey

Testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

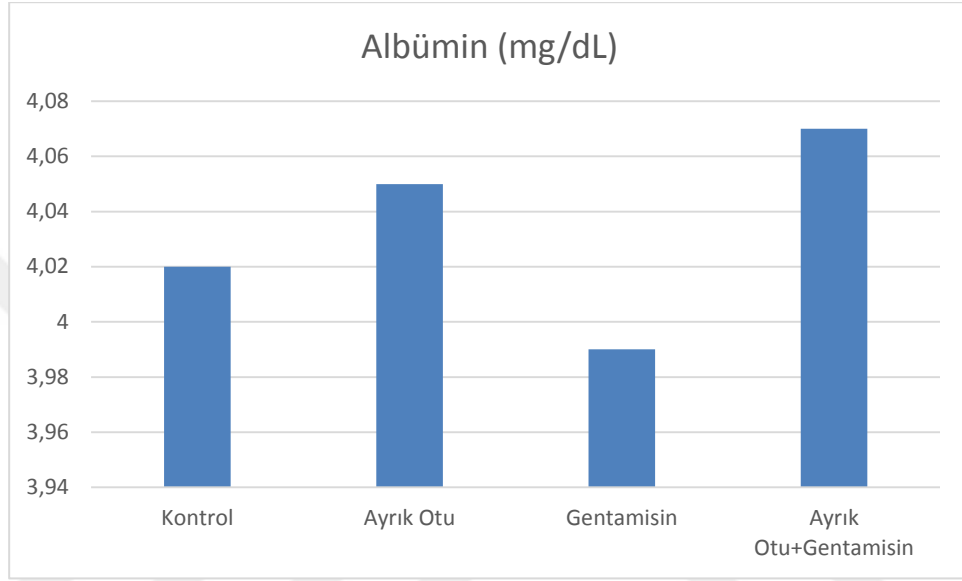
Kontrol, Ayrık Otu, gentamisin, gentamisin + ayrık otu grubu ratlara ait plazma Albümin, BUN, Kreatinin, GGT, Cl, Na, K , ÜRE, ALP düzeylerinin ortalamaları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol, ayrık otu, gentamisin, gentamisin + ayrık otu grubu ratlara ait plazma albümin, BUN, kreatinin, GGT, Cl, Na, K, üre, ALP düzeylerinin ortalamaları.

	Kontrol		Ayrık Otu		Gentamisin		Gentamisin +Ayrık Otu		P
	n	X±Sx	n	X±Sx	n	X±Sx	n	X±Sx	
Albümin (mg/dL)	10	4,02±0,17 ^a	10	4,05±0,35 ^a	10	3,99±0,13 ^a	10	4,07±0,17 ^a	>0,05
BUN (mg/dL)	10	21,7±2,49 ^a	10	19,7±1,49 ^a	10	30,04±1,89 ^b	10	27,1±1,52 ^c	p<0,05
Kreatinin (mg/dL)	10	0,32±0,04 ^a	10	0,33±0,02 ^a	10	0,62±0,06 ^b	10	0,56±0,05 ^c	p<0,05
GGT (U/L)	10	1,87±0,83 ^a	10	1,7±0,67 ^a	10	1,9±1,28 ^a	10	2,2±1,13 ^a	>0,05
Cl (mmol/L)	10	104,02±2,13 ^a	10	103,91±4,02 ^a	10	102,27±1,95 ^a	10	103,74±3,76 ^a	>0,05
Na (mmol/L)	10	143,12±1,45 ^a	10	143,2±1,31 ^{ab}	10	145,5±1,71 ^b	10	144,5±1,35 ^{ab}	p<0,05
K (mmol/L)	10	5,5±0,42 ^a	10	5,34±0,37 ^a	10	5,75±1,03 ^a	10	5,19±0,58 ^a	>0,05
ÜRE (mg/dL)	10	46,36±1,7 ^a	10	42,08±1,5 ^b	10	65,67±3,8 ^c	10	60,62±3,18 ^d	p<0,05
ALP (U/L)	10	191,25±33,72 ^a	10	181,4±28,23 ^a	10	183,9±27,27 ^a	10	158,9±18,24 ^a	>0,05
Sistatin C (mg/dL)	10	1,23±0,12 ^b	10	1,15±0,27 ^b	10	1,86±0,2 ^a	10	1,29±0,07 ^b	P≤0,05

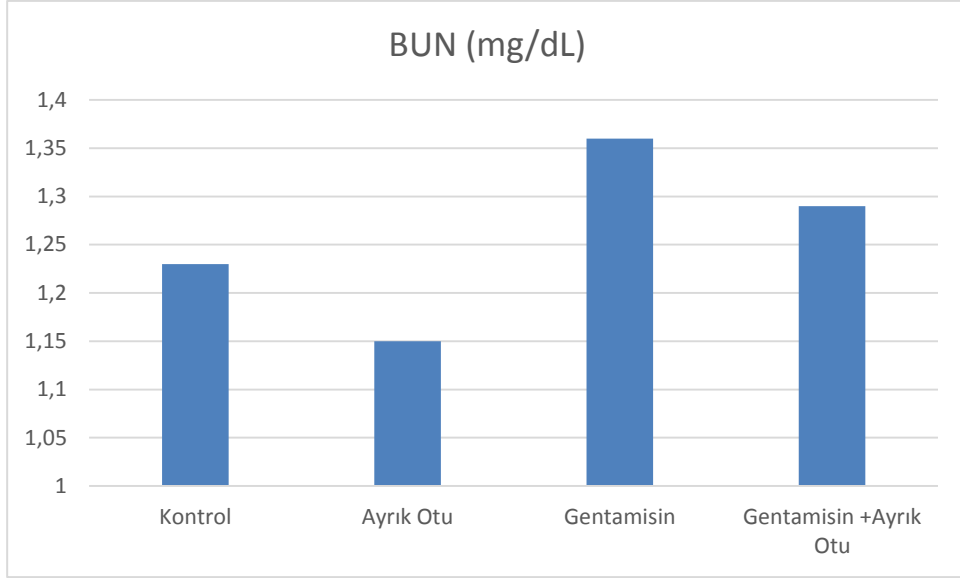
x^a,x^b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir

Plazma albümin düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin+ ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 4.02 ± 0.17 , 4.05 ± 0.35 , 3.99 ± 0.13 , 4.07 ± 0.17 mg/dL olarak saptandı. Kontrol ve ayırık otu grubundaki ratların ortalama albümin düzeyleri birbirine yakın, gentamisin grubunun daha düşük, gentamisin+ ayırık otu grubunun ise daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p > 0.05$). (Şekil 2).



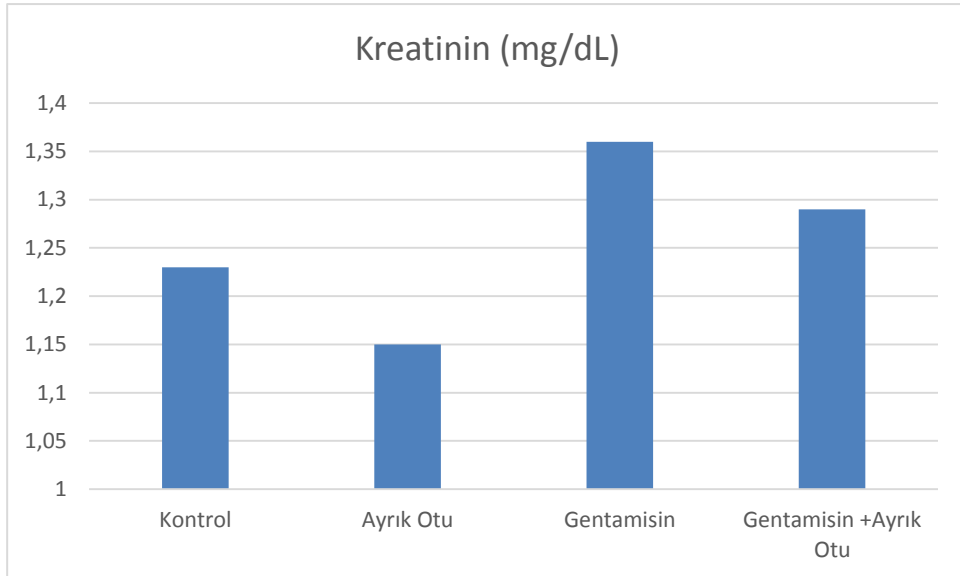
Şekil 2. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma albümin düzeyleri

Plazma BUN düzeyleri düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin+ ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 21.7 ± 2.49 , 19.7 ± 1.49 , 30.04 ± 1.89 , 27.1 ± 1.52 mg/dl olarak bulundu. En yüksek olarak gentamisin grubundaki ratlarda bulundu ($30.04 \pm 1,89$ mg/dl). Ayırık otu grubunda ise en düşük bulundu (19.7 ± 1.49 mg/dl). Gentamisin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde önem tespit edildi. Kontrol grubu ile ayırık otu grubu arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 3).



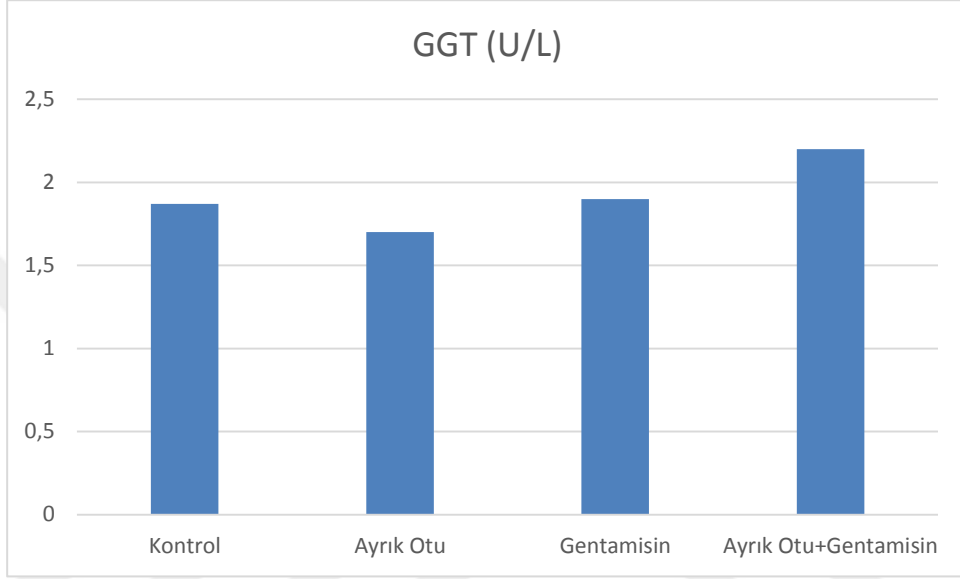
Şekil 3. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma BUN düzeyleri

Plazma kreatinin düzeyleri kontrol grubunda 0.32 ± 0.04 mg/dl, ayırık otu grubunda 0.33 ± 0.02 mg/dl olarak tesbit edildi. Bu iki grup arasındaki farkta istatistiksel önem saptanamadı. Gentamisin grubunda (0.62 ± 0.06 mg/dl) kontrol ve ayırık otu grubuna göre önemli artış tesbit edilmiştir ($p < 0.05$). Gentamisin+ayırık otu grubunda gentamisin grubuna göre önemli düşüş görülmüştür ($p < 0.05$) (Şekil 4).



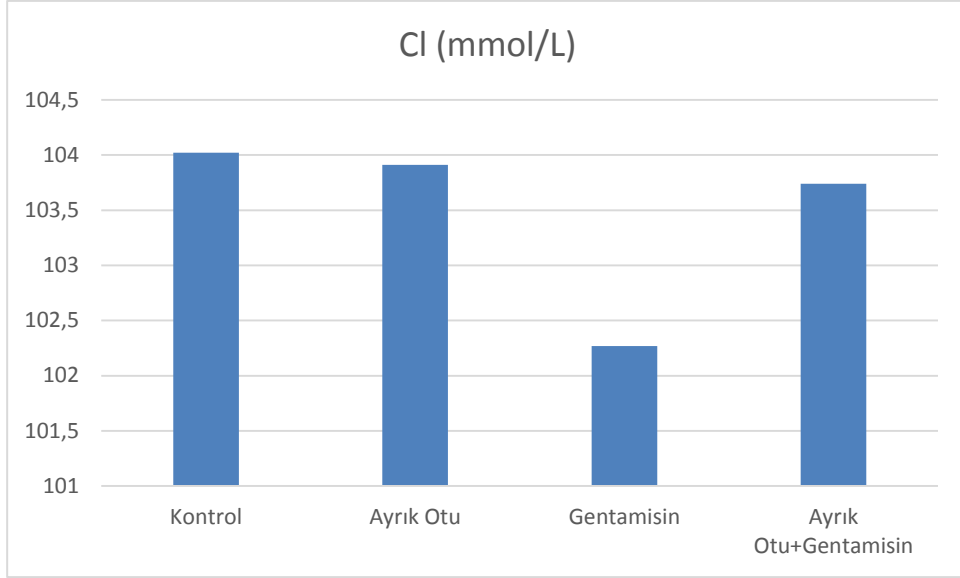
Şekil 4. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma kreatinin düzeyleri

Plazma GGT düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin+ ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 1.87 ± 0.83 , 1.7 ± 0.67 , 1.9 ± 1.28 , 2.2 ± 1.13 U/L olarak saptandı. Kontrol, ayırık otu ve gentamisin grubundaki ratların ortalama GGT düzeyleri birbirine yakın, gentamisin+ayırık otu grubunun ise nisbeten yüksek olduğu olduğu belirlendi. Gruplar arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 5).



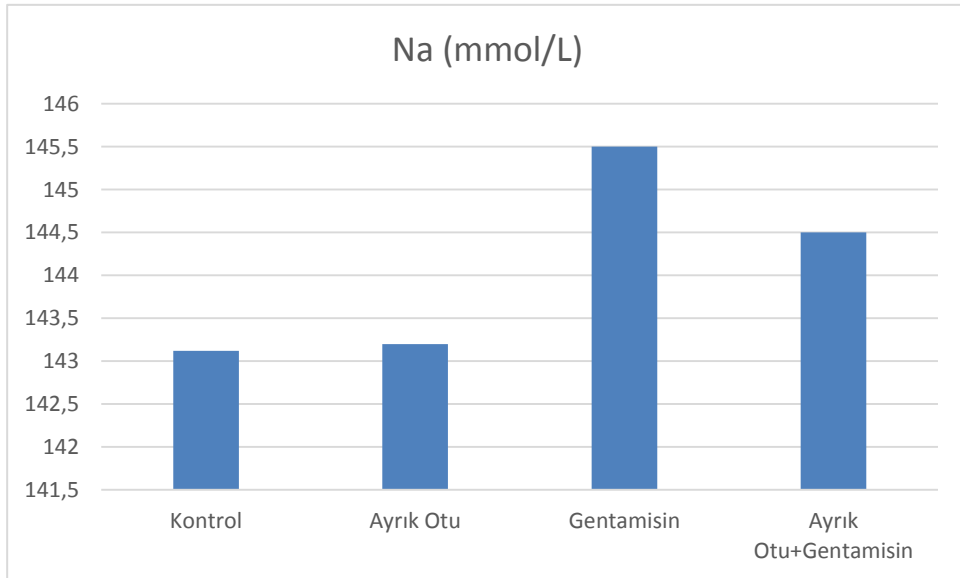
Şekil 5. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma GGT düzeyleri

Plazma Cl düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 104.02 ± 2.13 , 103.91 ± 4.02 , 102.27 ± 1.95 , 103.74 ± 3.76 mmol/L birbirlerine yakın değerler olarak saptandı. Gentamisin grubunda diğer gruplara göre daha düşük değer saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 6).



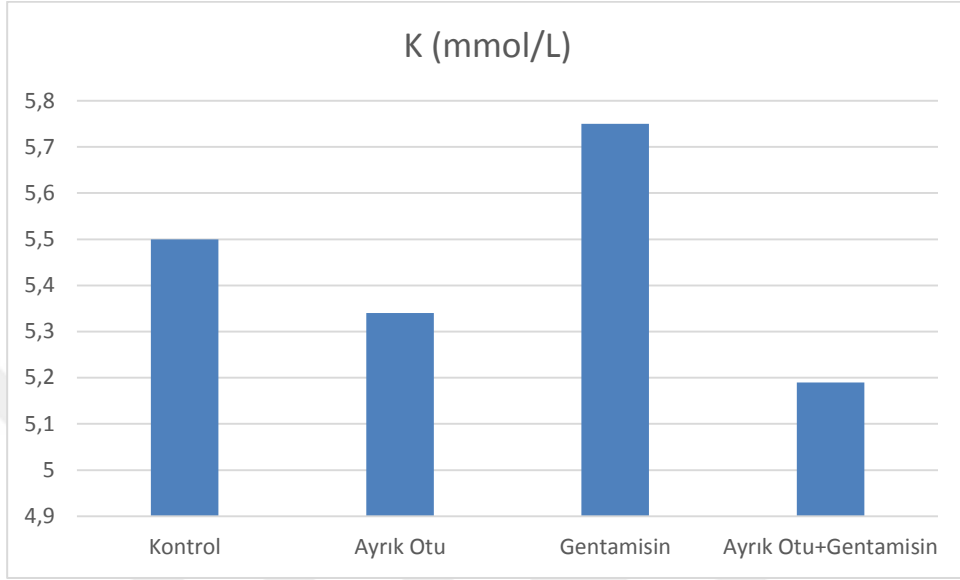
Şekil 6. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Cl düzeyleri

Plazma sodyum düzeyi en yüksek olarak gentamisin grubunda (145.5 ± 1.35 mmol/L), en düşük olarak kontrol grubunda (143.12 ± 1.45 mmol/L) bulundu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde önem saptandı. Diğer gruplar arasında ise önem tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 7).



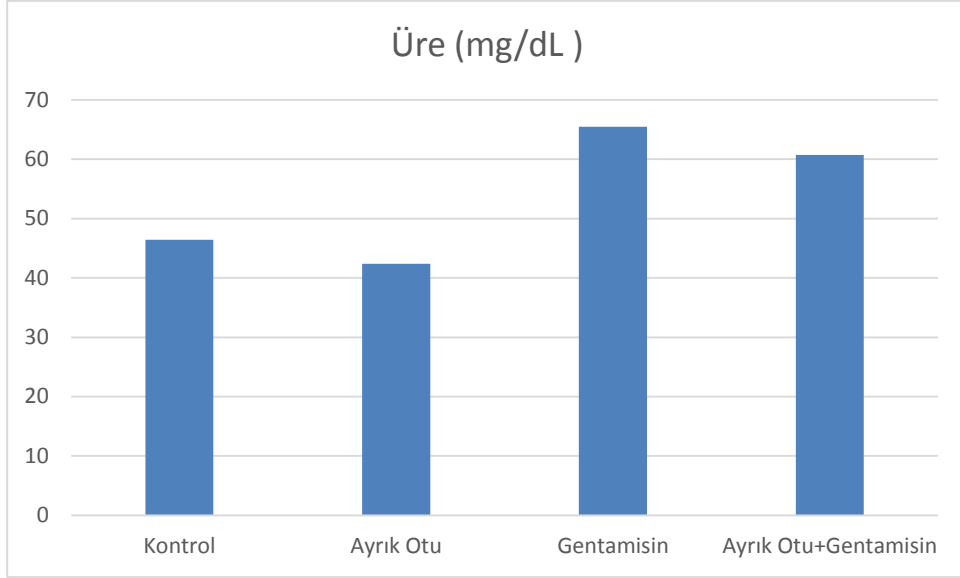
Şekil 7. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Na düzeyleri

Plazma potasyum düzeyleri kontrol, ayrık otu, gentamisin ve gentamisin + ayrık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 5.5 ± 0.42 , 5.34 ± 0.37 , 5.75 ± 1.03 , 5.19 ± 0.58 mmol/L olarak saptandı. Gruplar arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 8)



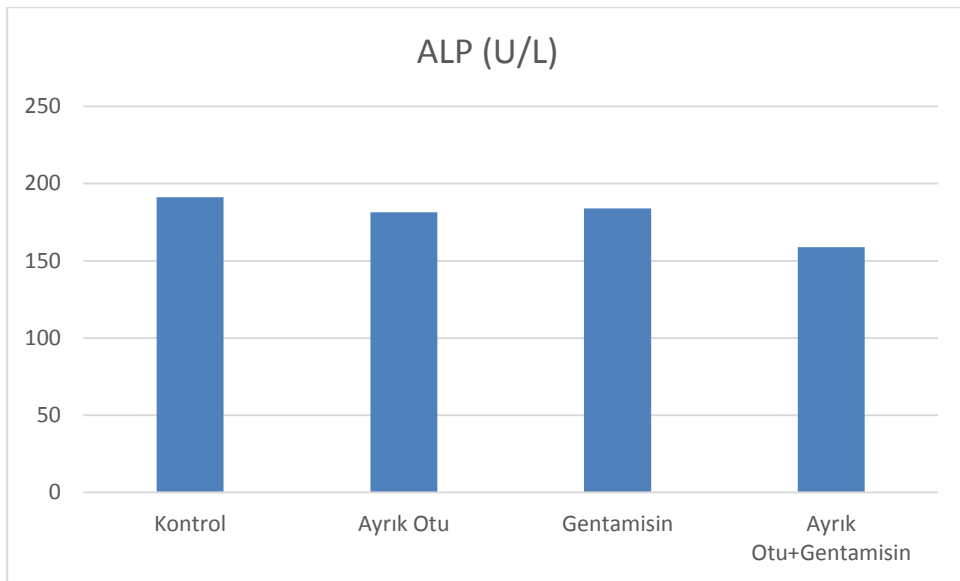
Şekil 8. Kontrol, ayrık otu, gentamisin ve gentamisin + ayrık otu grubundaki ratlara ait plazma K düzeyleri

Plazma üre düzeyleri düzeyleri kontrol, ayrık otu, gentamisin ve gentamisin + ayrık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 46.36 ± 1.7 , 42.08 ± 1.5 , 65.67 ± 3.8 , 60.62 ± 3.18 mg/dl olarak bulundu. En yüksek değer gentamisin grubundaki ratlarda bulundu (65.67 ± 3.8 mg/dl). Ayrık otu grubunda ise en düşük değer bulundu (42.08 ± 1.5 mg/dl). Gruplar arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyinde önem tespit edildi. (Şekil 9).



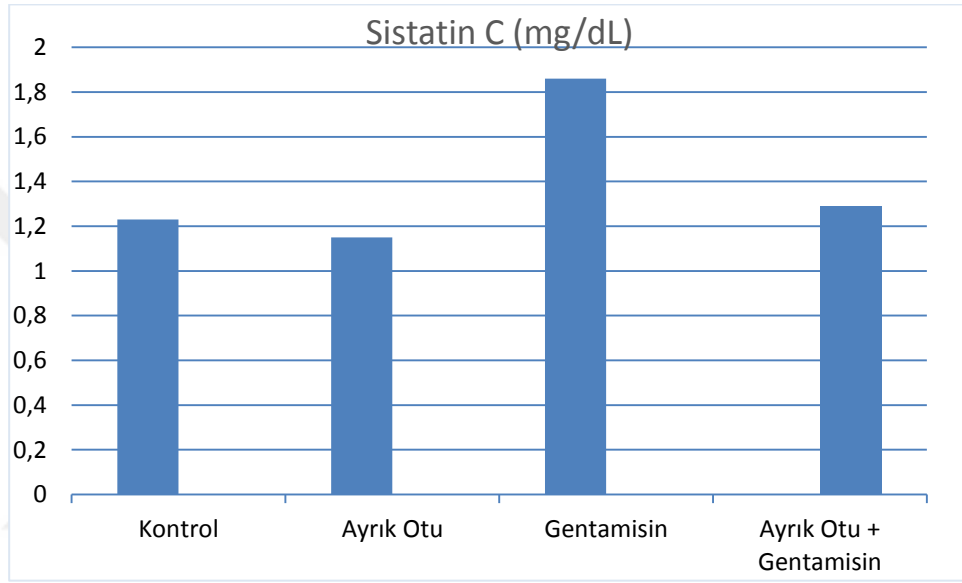
Şekil 9. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma üre düzeyleri

Plazma ALP düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 191.25 ± 33.72 , 181.4 ± 28.23 , 183.9 ± 27.27 , 158.9 ± 18.24 U/L olarak saptandı. Gentamisin ve ayırık otu grubundaki ratların ortalama ALP düzeyleri birbirine yakın, gentamisin + ayırık otu grubunun daha düşük, kontrol grubunun ise daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanmadı ($p > 0.05$). (Şekil 10)



Şekil 10. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma ALP düzeyleri.

Plazma Sistatin C düzeyleri kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu gruplarındaki ratlarda sırası ile 1.23 ± 0.12 , 1.15 ± 0.27 , 1.36 ± 0.02 , 1.29 ± 0.07 mg/dL olarak saptandı. Grupların ortalama Sistatin C düzeyleri birbirinin yakın olduğu belirlendi. Gruplar arasındaki farkta istatistiksel olarak önem saptanamadı ($p > 0.05$). (Şekil 11).



Şekil 11. Kontrol, ayırık otu, gentamisin ve gentamisin + ayırık otu grubundaki ratlara ait plazma Sistatin C düzeyleri.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Gentamisin, hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde hala yaygın olarak kullanılan bir aminoglikoz antibiyotiktir. Aerobik gram (+) ve gram (-) organizmalara karşı geniş spektrumlu aktiviteleri, kimyasal stabiliteleri ve hızlı bakteri yok edici etkileri, onları çeşitli klinik durumlarda ilk sıradan ilaçlar haline getirmiştir (Singenthaler ve ark., 1986; Appel, 1990). Bununla birlikte, bu antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonları nefrotoksiktir. Bazı durumlarda, bu yan etki o kadar şiddetlidir ki, ilacın kullanımı kesilmelidir. Aminoglikozitler ile 7 günden fazla tedavi gören hastaların %30'undan %70'ine kadarının bazı nefrotoksik belirtileri gösterdiği tahmin edilmektedir (Mathew, 1992). Her ne kadar yeni ajanlar (üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonam), son ajanlarla ilişkili nefrotoksik olmayan aminoglikozitler kadar terapötik ve düşük maliyetli olsa da, aminoglikozitler en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlar arasında kalmaktadır. Bu, hızlı etkinlikleri ve ayrıca farmakolojileri, toksisiteleri ve terapötik özellikleri hakkında diğer yeni ajanlardan daha fazla bilinmesi nedeniyle olabilir.

Gentamisin kaynaklı böbrek hasarının farmakokinetiği, patolojisi ve klinik paterni hem insanlarda hem de hayvanlarda yoğun olarak incelenmiştir. Bununla birlikte, literatürde, bunların olası etki mekanizmaları veya nefrotoksiteyi modüle edebilen faktörlerle ilgili olarak görüş birliği yoktur (Kacew ve Bergeron, 1990; Appel, 1990). Eğer böbrekleri bu istenmeyen yan etkilerden korumak için bir yol bulunabilirse klinik pratikte gentamisin de dahil olmak üzere aminoglikozitlerin değeri büyük ölçüde artacaktır. Son yirmi yılda, insan ve hayvanlarda gentamisin nefrotoksitesinin çeşitli yönlerini ele alan birçok inceleme makalesi ortaya konmuştur (Hottendorf ve Williams, 1986; Humes, 1988; Bennett, 1989; Kacew ve Bergeron, 1990).

Gentamisin ve diğer aminoglikozitler poliklinikasyonlardır ve çok kutupludur. Gastrointestinal sistemde emilmezler, ancak intramüsküler veya deri altı enjeksiyonundan sonra hızla emilirler. Ayrıca intravenöz veya intratekal olarak da verilebilirler. Plazma proteinine bağlanma minimumdur. Gentamisin plasentayı geçer, ancak kan-beyin bariyerini merkezi sinir sistemine geçmez veya göze nüfuz etmez. Doku seviyeleri renal korteks dışında düşüktür. Plazma yarı ömrü 2-3 saattir. Bilinen gentamisin metaboliti yoktur. Eliminasyon, neredeyse tamamen böbrekte glomerüller

filtrasyonla yapılır (Bennett, 1989; Rang ve Dale, 1987). Nefrotoksik ilaç sisplatin ile birlikte tedavi, sıçanlarda gentamisin salgılanmasını azaltır, "plazma ve dokularda en az bir hafta süreyle artmış antibiyotik düzeylere neden olur (Engineer ve ark. 1987). Aminoglikositlerin sitotoksitesine aracılık edebileceği öne sürülmüştür. (Huang ve Schacht, 1990; Crann ve ark. 1992).

Gentamisin, proksimal tübül lizozomlarına dahil edilir ve biriktirilir. Bazı çalışmacılar birikiminin, aminoglikozit nefrotoksitesini açıkladığı düşünülür (Papanikolaou ve ark. 1992). Bununla birlikte, tübüllerdeki antibiyotik konsantrasyonu her zaman mutlaka nefrotoksite ile ilişkili değildir. Gentamisin renal konsantrasyonunun kontrollerde olduğundan 10 kat daha farklı olmadığı ya da gerçekte 10 kat daha fazla olmasına rağmen, bazı ajanların (örneğin, poliaspartik asit vs.) gentamisin nefrotoksitesine karşı koruyabileceği bildirilmiştir (Ohno ve ark, 1993). Öte yandan, böbrekte gentamisin birikimindeki azalma her zaman korumanın göstergesi değildir. Örneğin, gentamisin ve 5-piridoksal-fosfat ile birlikte tedavi edilen sıçanlarda, böbrek gentamisin seviyesi, sadece gentamisin ile muamele edilmiş sıçanlara kıyasla yaklaşık 40-70 azaltılmıştır. Bununla birlikte, bu, nefrotoksiteye karşı koruma ile ilişkili değildir (Kacew, 1989). Fosfolipid tatbikatı, böbrek korteksindeki gentamisin konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilemeden gentamisinin nefrotoksitesini azaltmıştır (Chan ve ark. 1991).

Gentamisin bir "zorunlu nefrotoksin" olarak kabul edilir, insan ve hayvanlarda nefrotoksite ürettiği ve bazı yazarlar tarafından küçük dozları bile belirtilmiştir. Aminoglikozit kaynaklı nefrotoksitenin her hastada bir dereceye kadar kaçınılmaz olabileceği ve sadece en şiddetli formunda böbreğe verilen zararın klinik tanıya izin verecek seviyeye ulaşması önerilmiştir (Bennett, 1989).

Gentamisin kaynaklı nefrotoksitede glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bozukluğunun patofizyolojisi yoğun bir şekilde çalışılmıştır, ancak mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Proksimal tübüler hasara, renal dolaşımdaki anormalliklere veya glomerüler kılcal ultrafiltrasyonun azalmasına atfedilmiştir (Nakajma ve ark. 1994).

Tübüler hasardan ziyade renal dolaşımdaki anormalliklerin, gentamisin uygulamasının ardından ortaya çıkan GFR'nin azaltılmasında en önemli olduğu öne

sürülmüştür. Gentamisin, proksimal tübül fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediği genel olarak kabul edilmesine rağmen, akut gentamisin tedavisine bağlı olarak artan idrar ve elektrolit atılımının, kısmen Henle döngüsünün kalın yükselen kollarında taşınmanın azalmasının bir sonucu olduğuna dair kanıt vardır (Kidwell ve ark. 1994)

Gentamisin kaynaklı yaralanma ve rejenerasyon sırasında ve sonrasında, kortikal distal tübüllerde apoptoz (programlanmış hücre ölümü) görülebilir ve distal konvolüe tübüllerdeki artmış proliferatif aktiviteyle paraleldir. Bunun, akut böbrek yetmezliğinin indüklenmesinden sonraki ilk günlerde tübüler tıkanmanın bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (Nouwen ve ark. 1994).

Gentamisin ile kronik olarak tedavi edilen sıçanlardan elde edilen kortikal homojenatlarda, Na, K, ATPaz aktivitesi azalır ve bu değişiklik gentamisin nefrotoksisinde aracı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, Na-K ATPaz'ın inhibisyonu için etki bölgesi lokalize edilmemiştir. Her ne kadar in vivo gentamisin, proksimal konvolüe tübüllerdeki (PCT) enzimin aktivitesini inhibe etse de, in vitro Henle (mTAL) çalışmasının kalın yükselen kolunda değil, in vitro gentamisin, hücreler PCT ve mTAL hücrelerinde enzimleri inhibe ettiğini göstermiştir (Williams, 1984; Cronin ve Newman, 1985; Ali, 1995).

Gentamisin, sitoplazmaya erişimi olduğunda renal tübül hücrelerinde Na-K ATPaz'ı inhibe ettiği sonucuna varmıştır (Fukuda ve ark., 1991). Ayrıca Na-K ATPaz enziminin bütünlüğünün kaybının, gentamisin nefrotoksisitesine bu enzimin hücre içi elektroliti düzenlediği için katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Fukuda ve ark., 1991).

Ayrık otunun sulu ekstraktının hipoglisemik etkisi normal ve streptozotosin (STZ) diyabetik sıçanlarda araştırılmış sulu ekstraktın (20mg / kg) tek bir oral uygulamasından sonra, STZ diyabetik sıçanlarda ($p < 0.001$) kan glukoz seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmiştir. Kan glukoz seviyeleri, günlük 2 hafta sulu oral ekstrakt uygulamasından (20mg / kg) normalize edildi ($p < 0.001$). Hem akut ($p < 0.001$) hem de kronik tedaviden sonra ($p < 0.001$) normal sıçanlarda kan glukoz seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi. Ayrıca, normal veya STZ diyabetik sıçanlarda tedavi sonrası bazal plazma insülin konsantrasyonlarında, bu farmakolojik aktivitenin altta yatan mekanizmasının insülin sekresyonundan bağımsız görüldüğünü gösteren herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Eddouks ve ark., 2005).

Ayrık otunun (20 mg / kg) rizomlarının sulu ekstraktının tekli ve tekrarlanan oral tatbikatının lipid metabolizması üzerindeki etkisi normal ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda incelenmiştir. Normal sıçanlarda, sulu ekstre tekrarlanan oral uygulamadan 4-7 gün sonra plazma trigliserit konsantrasyonlarında önemli bir düşüşe neden olmuştur. Bu azalma günde bir kez tekrarlanan oral uygulamadan 2 hafta sonra kaldırılmıştır. Tekrarlanan oral uygulamadan sadece 1 hafta sonra plazma kolesterol seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi. Diyabetik sıçanlarda, tedavi, tek ve tekrarlanan bir oral uygulamadan sonra plazma kolesterolünde önemli bir azalmaya neden oldu. Ekstraktın tek bir oral uygulamasından 6 saat sonra kolesterol seviyelerinde kuvvetli bir düşüş gözlemlendi. Özütün tekrarlanan oral uygulamasından dört gün sonra, plazma kolesterol seviyesi önemli ölçüde azaldı ve 2 hafta sonra hala azalmaya devam etti. Ayrık otu sulu ekstraktının tekrarlanan oral uygulaması oral tedaviden 2 hafta sonra vücut ağırlığında önemli bir düşüşe neden olmuştur. Ciddi derecede hiperglisemik sıçanlarda, ayrık otu tedavisi, lipid seviyelerinde azalma ve vücut ağırlığında düşüşe neden olur (Eddouks ve ark., 2005).

Bu bitkide büyük miktarlarda bulunan şeker mannitolü ve standart bir 'ozmotik diüretik' olarak bilinir, yani bağırsaktan tamamen emilir ve büyük ölçüde böbrek tübülleri tarafından atılır. Borulardaki varlığı, ozmotik basıncı korumak için fazladan suyun tutulması gerektiği anlamına gelir. Saponinler ve vanilin, ayrıca idrar söktürücü özelliklere sahiptir. Ayrık otu çimeni diüretik ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle enfeksiyonlar sırasında idrar yollarını temizlemek için kullanılmaktadır (Hautmann ve Scheithe, 2000).

İdrar yolu enfeksiyonu veya irritabl mesanesi olan hastalarda ayrık otu sıvı ekstraktının etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmak için tasarlanan bir araştırmada idrar yolu enfeksiyonu veya irritabl mesane olan 313 hastanın verileri analiz edildi. Hastalar ortalama on iki gün boyunca günde 3 kez 50-60 damla ile tedavi edildi. Birincil etkinlik kriteri, tedavi sırasındaki ürolojik semptomların değişmesiydi. Başlangıçta belgelenen ürolojik semptomların %69 ila %91'i tedavi sürecinde rahatladı. Altta yatan ürolojik tanıya bağlı olarak, hastaların %32 ila %53'ü tedaviyi takiben semptomlardan tamamen uzaktı. Acorus damlaları çok iyi tolere edildi. Hiçbir ters ilaç reaksiyonu oluşmadı (Hautmann ve Scheithe, 2000).

İşeme bozukluğu olan 99 hastanın (12 kadın ve 87 erkek) açık bir klinik çalışmasında, %20 etanol sıvısı ayırık otu özü ekstresi 28-31 gün (günde 3 kez 60 damla) uygulandı. Hastaların %44,4'ünde idrar tutamama, dizüri, nokturi ve prostat adenomuna bağlı tenesmus şikayetleri anlamlı olarak azalmıştı. Laboratuardaki enflamasyon belirteçleri (protein, epitel, lökosit ve idrardaki eritrositler) de normalize edildi. Hastaların %96'sı tedavinin iyi veya çok iyi olduğunu belirtti. Herhangi bir yan etki kaydedilmedi (Hautmann ve Scheithe, 2000).

Silika, potasyum ve diğer mineraller açısından zengin olan ayırık otu, her zaman doğal bir ilaç olarak kullanılmamıştır. Birinci Dünya Savaşı'nın gıda sıkıntısı sırasında, Güney Almanya'da, ayırık otundan yapılan ekmeğe popülerdi. Buğday ve diğer tahılların yerine koymak için besleyici bir un elde etmek için tohumların yanı sıra köksaplar kullanılmıştır (Hagin ve Bobnick, 1991).

Ayrık otunun, farklı diyetlerle (standart, yüksek glukidik ve yüksek protein) kombinasyon halinde sıçanlara verildiğinde ürolitiazis risk faktörleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını saptanmıştır (Grases ve ark., 1995).

British Columbia ve Kanada'da köpeklerde, kedilerde ve domuzlarda endoparazit ve mide problemlerini tedavi etmek için kullanılan tıbbi bitkilerden biriydi (Lans ve ark., 2007).

Ayrık otunun fitotoksik olduğu ortaya çıktı. Flavonoidler, fitotoksik etkileri üreten bileşiklerdir (Weston ve ark., 1987; Newall ve ark., 1996).

Ayrık otu, Avrupa Konseyi tarafından doğal bir lezzet kaynağı olarak listelenmiştir (kategori N2). Amerika Birleşik Devletleri'nde GRAS (Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınır) olarak listelenir. Ayrık otunun güvenliği ve etkinliği, mevcut raporlarda herhangi bir endikasyon için sistematik olarak çalışılmamıştır. Bununla birlikte, geleneksel kullanım, ayırık otunun genellikle iyi tolere edildiğini göstermektedir. Ayrık otu, kullanıldığı yerlerde, Avustralya, Doğu ve Kuzey Amerika Kolonileri'nde kullanılmak üzere İngiliz Farmakopesinde Hindistan ve Sömürge Ekinde kabul edilir. Hipokalemiye (kandaki anormal derecede düşük potasyum seviyelerine) neden olabileceğinden, bilinen diüretik etkisinden dolayı çok fazla ve uzun süre çimen otu kullanımından kaçınılmalıdır. Kalp veya böbrek hastalığının neden olduğu ödem (şişlik) olan hastalarda tavsiye edilir. Geleneklere dayanarak, idrar yollarını temizlemek

için bol miktarda sıvı ile birlikte ayrık otu alınması gerekmektedir (Newall ve ark., 1996).

Sulu bir ayrık otu (*triticum repens*) rizomunun ekstraktının hipoglisemik etkisi normal ve streptozotosin (STZ) diyabetik sıçanlarda araştırıldı. Sulu ekstraktın (20mg / kg) tek bir oral uygulamasından sonra, STZ diyabetik sıçanlarda ($p < 0.001$) kan glukoz seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi; Kan glukoz seviyeleri, günlük 2 hafta sulu oral ekstrakt uygulamasından (20mg / kg) normalize edildi ($p < 0.001$). Hem akut ($p < 0.001$) hem de kronik tedaviden sonra ($p < 0.001$) normal sıçanlarda kan glukoz seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi. Ayrıca, normal veya STZ diyabetik sıçanlarda tedavi sonrası bazal plazma insülin konsantrasyonlarında, bu farmakolojik aktivitenin altta yatan mekanizmasının insülin sekresyonundan bağımsız görüldüğünü gösteren herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi (Eddouks ve ark. 2005).

Tritikale adlı bir ürün, her sıvı çekirdeğinde 60 tane taze *triticum* kökü ve 30 tane taze testere palmetto meyvesi (*Serenoa serrulata*) kombinasyonunu temsil eder; burun, boğaz ve bronşların mukozaları, özellikle cerahatli deşarjları durduran; Aynı zamanda üreme sisteminin salgı bezleri eklerine de etki eder. Özellikle nefrit, basit ve gonoratoür üretrit, sistit, veziküler sinirlilik, boğmaca, dizüri ve memenin atrofisi, testis, yumurtalık, uterus ve özellikle prostat bezinde tavsiye edilir (Lans ve ark., 2007).

Bu bitkide büyük miktarlarda bulunan şeker mannitolü, standart bir 'ozmotik diüretik' olarak bilinir, yani bağırsaktan tamamen emilir ve büyük ölçüde böbrek tübülleri tarafından atılır. Tübüllerdeki varlığı, ozmotik basıncı korumak için fazladan suyun tutulması gerektiği anlamına gelir. Saponinler ve vanilin, ayrıca idrar sökücü özelliklere sahiptir. Ayrık otu diüretik ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle enfeksiyonlar sırasında idrar yollarını temizlemek için kullanılmıştır (Hautmann ve Scheithe, 2000).

Bir araştırmada idrar yolu enfeksiyonu veya irritabl mesanesi olan hastalarda ayrık otu sıvı ekstraktının etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmak için tasarlanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu veya irritabl mesanesi olan 313 hastanın verileri analiz edildi. Hastalar ortalama on iki gün boyunca günde 3 kez 50-60 damla ile tedavi edildi. Birincil etkinlik kriteri, tedavi sırasındaki ürolojik semptomların değişmesiydi. Başlangıçta belgelenen ürolojik semptomların % 69 ila % 91'i tedavi sürecinde rahatladı.

Altta yatan ürolojik tanıya bağlı olarak, hastaların% 32 ila % 53'ü tedaviyi takiben semptomlardan tamamen uzaktı. Hiçbir ters ilaç reaksiyonu oluşmadı (Hautmann ve Scheithe, 2000-104).

BUN ve kreatin artışı veya kreatinin klirensi antibiyotikler ve analjezik maddeler gibi nefrotoksisite oluşturabilecek maddelerin muhtemel nefrotoksik etkilerinin izlenmesi için çoğunlukla kullanılan parametrelerdir. Üre ve kreatininin kandan temizlenmesi glomerular filtrasyonuyladır. Bu sebepten kreatinin ve BUN, GFR'nin değerlendirilmesi için kullanılan önemli parametrelerdir (Coles, 1986; Chew ve Dibartola, 1989).

Yapılan bu çalışmada nefrotoksisite değerlendirme parametrelerinden olan üre, BUN ve kreatinin düzeyleri incelendi. Plazma üre düzeyi en yüksek olarak Gentamisin grubunda (65.67 ± 3.8 mg/dl) bulundu. Gentamisinle beraber ayırık otu verilen grupta ürenin düştüğü (60.62 ± 3.18 mg/dl) ve kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Üre düzeyindeki en düşük miktar ayırık otu grubunda bulundu (42.08 ± 1.5 mg/dl). Gentamisin ile birlikte ayırık otunun verilmesinin serum üre miktarını önemli ölçüde düşürdüğü görüldü aradaki farkta istatistiksel önem tespit edildi($p < 0.05$).

Plazma kreatinin düzeyi en yüksek gentamisin grubunda bulunurken (0.62 ± 0.6 mg/dl), gentamisin + ayırık otu grubunda 0.56 ± 0.05 mg/dl'ye düşerek kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Gentamisin ile birlikte ayırık otu verilen grupta serum kreatinin miktarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.05$). Elde edilen veriler ayırık otu uygulamasının serum kreatinin düzeyini düşürdüğünü açıkça ortaya koymaktadır.

Gentamisin uygulaması sonucu serum BUN düzeyinin yükselerek gruplar arası en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir ($30,04 \pm 1,89$ mg/dl). Gruplar arası en düşük serum BUN miktarı ayırık otu grubunda bulundu ($19,7 \pm 1,49$ mg/dl). Gentamisi + ayırık otu grubunda serum BUN düzeyinin düşerek kontrol grubuna yaklaştığı görüldü ($27,1 \pm 1,52$). Meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda gentamisin ile birlikte ayırık otu verilen grupta plazma üre, BUN ve kreatinin düzeylerinin önemli ölçüde düşerek kontrol grubu düzeylerine yaklaştığı görüldü. Düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.05$). Buna bağlı olarak ayırık otunun nefrotoksisite hasarını zayıflatabileceği ve koruyucu etkisinin olabileceği söylenebilir.

Silan ve ark. (2007) gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitede resveratrolün koruyucu etkisini çalışmışlardır. Na ve K düzeylerinin gruplar arasındaki değişimi gözlemlenmiştir. Na düzeyinin gentamisin grubunda diğer bütün gruplardan daha yüksek, K düzeyinin ise diğer bütün gruplardan daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kronik böbrek hastalıklarında, böbrek potasyum atılımını artırarak kompenzasyon yapar. Yapılan bu çalışmada K düzeyinin gruplar arasındaki düzeyinin birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel önem saptanmamıştır ($p>0.05$). Na düzeylerinde en yüksek değer gentamisin grubunda bulunmuştur (145.5 ± 1.35 mmol/L). Gentamisin + ayırık otu grubunda serum Na miktarı düşerek kontrol grubuna yaklaştığı tespit edildi. Fakat istatistiksel önem bulunamadı ($p>0.05$). Bu durumda ayırık otunun az da olsa serum Na değeri üzerine olumlu etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmada ALP, GGT, Cl düzeylerine de bakıldı. Fakat gruplar arasında önemli bir farka rastlanmadı.

Bu çalışmada serum albümin düzeyi en yüksek gentamisin+ayırık otu grubunda (4.07 ± 0.17 mg/dl), en düşük gentamisin grubunda tespit edildi (3.99 ± 0.13 mg/dl). Gruplar arasında istatistiksel önem saptanmadı ($p>0.05$).

Serum Sistatin C miktarı en yüksek gentamisin grubunda bulunmuştur (1.86 ± 0.2 mg/dL). Gentamisin ile birlikte ayırık otu verilen grupta Sistatin C miktarının düşerek kontrol grubuna yaklaştığı görüldü (1.29 ± 0.07 mg/dL). Ve istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p\leq 0.05$).

Sonuç olarak, elde edilen verilere bakılarak ayırık otunun, ratlarda gentamisin ile oluşturulmuş olan nefrotoksisitede bazı biyokimyasal parametreler üzerine olumlu etkisi olduğu söylenebilir. Ayırık otunun nefrotoksisitede özellikle BUN, üre, kreatinin düzeyleri üzerine önemli ölçüde olumlu etkisinin olduğu söylenebilir. Nefrotoksisite oluşmuş ratlara ayırık otu verilmesi sonucu serum BUN, üre, kreatinin miktarları önemli ölçüde düşerek kontrol grubuna yaklaşmıştır. Bu düşüşlerde istatistiksel olarak önem tespit edilmiştir ($p<0.05$). Serum Sistatin C miktarı da ayırık otu verilen grupta, gentamisin grubuna göre düşüş göstermiştir. Fakat düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bakılan diğer parametrelerde önemli fark tespit edilememiştir. Çalışma

süresinin kısa olması sebebiyle ayırık otunun diğer parametreler üzerindeki olumlu etkisi ortaya çıkmamış olabilir. Çalışmanın süresi uzatılarak tekrarlanması önemli sonuçlar ortaya koyabilir.

Polikasyonik yapıda bir aminoglikozid türevi antibiyotik olan gentamisin ratlarda oluşturduğu nefrotoksisiteye karşı, gentamisine beraber ayırık otunun verilmesinin bazı biyokimyasal parametreler üzerinde meydana getirdiği olumlu değişimlere bakıldığında ayırık otunun böbrek üzerine koruyucu özelliğinin bulunduğu ve ayrıca nefrotoksik hasarı azalttığı söylenebilir.



KAYNAKLAR

- Akdemir N, Birol L. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı Kitabı, 2. Baskı, Ankara:2004.
- Albernethy VE, Liberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin. 2002;18:203-12.
- Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: Some recent research. Gen Pharmacol. 1995; 26: 1477-87.
- Al-Snafi AE. Chemical constituents and pharmacological activities of Ammi majus and Ammi visnaga, A review. Int J P Ind. Res. 2013;3(3),257-65.
- Arik N, Başkol M, Çağlar K. Nefroloji. İstanbul, Deniz Matbaacılık. 2001;11-15.
- Arman D, Dizbay M. Yeni aminoglikozid antibiyotikler. Antimikrobiyal tedavide yenilikler. Modern Tıp Seminerleri. 2000;40-50.
- Aygenel G. Potasyum metabolizması bozuklukları. Yoğun Bakım Dergisi. 2018;12(1):31-42.
- Aygün G. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002;31:39-54.
- Ball JW, Bindler RC. Child Health Nursing: Partnering With Children & Families, 1.Ed., New Jersey: Pearson Education; 2006.
- Banfi G, Del F. 8 farklı spor dalında yarışan elit sporculardaki serum kreatinin değerleri: hareketsiz insanlarla karşılaştırma Clin Chem. 2006;52:330-31.
- Barcklay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once daily aminoglycoside therapy? Clin Pharmacokinet. 1994;27:32-48.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:35-43.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute dialysis quality initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group. Crit Care. 2004;8:204-12.
- Bennet WM. Aminoglycoside nephrotoxicity. Nephron. 1983;35:73-77.
- Birol L. İdrar Yolları-Böbrek Hastalıkları Tedavisi ve Hemşirelik Bakımı. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Ed: N. Akdemir, L. Birol. Sistem Ofset Basım: Ankara; 2005.
- Blake S. Medicinal Plants Action, Life Long Press:2004.
- Blaser J, Konig C. Once-daily dosing of aminoglycosides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:1029-38.

- Boesel R, Schilcher H. Composition of the essential oil of *Agropyrum repens* rhizome, *Planta Med.* 1989;55:399-400.
- Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D. ve ark. Derleme makalesi: sirozda böbrek fonksiyon değerlendirmesi - zorluklar ve alternatif ölçümler. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 (7):969-78.
- Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
- Coles EH. *Veterinary Clinical Pathology.* Fourth Edn. W.B. Saunders Co, Philadelphia:1986.
- Corbett JV. Laboratuvar testleri ve hemşirelik tanıları ile tanı prosedürleri. 7. Ed. 2008;90-107.
- Curley M, Harmon P. Critical care nursing of infants and Children, University of Pennsylvania, Scholarly Commons. 2001;369-92.
- Cuzzocrea S, Mazzone E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti De sarro A Pierpaoli S Caputi AP ve ark. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:67-76.
- Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı Hemşireliği, 11. Baskı (2. Baskı). Ankara: Sistem Ofset Basımevi;2015.
- David J, Aslan D. Basic Principles in Clinical Chemistry, Eds. Klinik Kimya: 2005.
- Demamer R.L, Dial L.K. The evolution of aminoglycoside therapy a single daily dose. *Am Fam Physician.* 1996;53:1782-86.
- Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SA, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol.* 1991;35:77-82.
- Ecdar T, Vatanser S, Güle K. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 5-9 Eylül, Antalya: 2007.
- Eddouks M, Maghrani M, Michel JB. Hypoglycaemic effect of *Triticum repens* P. Beauv in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2005;02(2):228-32.
- Edmund L, David J. Böbrek Fonksiyon Testleri. In: Carl AB, Edward R. David E, editörler. Tietz klinik kimya ve moleküler tanılama kitabı. 4. baskı Yeni Delhi: Elsevier Inc sayfa. 2006;797-808.
- Ekti Genç R, Şenol S. Çocuklarda Üriner Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. In: Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz HB, Bolışık B. Eds. *Pediatric Hemşireliği*, Ankara; Akademisyen Tıp Kitabevi. 2013;581-606.
- Erdem A, Gündoğan NU, Usubütün A. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1175- 82.
- Ersoy O. Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal.* 2012;12(3):129-35.
- Friebe A, Schulz M, Kück P and Schnabl H. Phytotoxins from shoot extracts and root exudates of *Agropyron repens* seedlings, *Phytochemistry.* 1995;38(5):1157-59.

- Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Karaciğer sirozu olan hastalarda serum sistatin C konsantrasyonunun böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak değerlendirilmesi. *Bağırsak*. 2002;50:106-10.
- Gilbert DN, Mandell GL, Benet JE, Dolin R. Aminoglycosides. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. Baskı, Philadelphia: Churchill and Livingstone. 2000;1:307-36.
- Guido F, Friedrich P, Nathalie L, Pranav S, Ilka V, Heather C. ve ark. β -İz protein, Sistatin C, β 2-Mikroglobulin ve çocuklarda bozuk glomerüler filtrasyon hızlarının belirlenmesinde kreatinin. *Clin Chem*. 2002;48:729-36
- Guignard JP, Dukker A. Clinical neonatal nephrology. In, Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Eds Pediatric Nephrology (4th ed), Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins. 1999;1051-66.
- Guyton AC, Hall J. Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi: 2001.
- Gür D. Aminoglikozid antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve Türkiye'deki durum. *Mikrobiyol Bül*. 1996;30:197-205.
- Hagin RD, Bobnick SJ. Isolation and identification of a slug-specific molluscicide from quackgrass (*Agropyron repens*), *J Agric Food Chem*. 1991;39:192-96.
- Halis F, Yıldız T. çocuklarda inmemiş testis. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2016;6(2):42-47.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363-73.
- Hautmann C, Scheithe K. Fluid extract of *Agropyron repens* for the treatment of urinary tract infections or irritable bladder. Results of multicentric post-marketing surveillance, *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2000;21(5):252-55.
- Humes HD. Acute renal failure prevailing challenges and prospects for the future. *Kidney Int*. 1995;48:26-32.
- İşlekel H. Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. In, Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Türkiye, Palme Yayıncılık. 2002;37-42.
- Jacobsen LA. Tek bir plazma örneğine dayanan böbrek boşluğu hesaplanması için yöntem, *Clin Physiol*. 1983;3:297-305.
- James S, Mitchel G. Böbrek fizyolojisi ve su elektrolitleri ve asit bazlı metabolizma bozuklukları. In: Carl AB, Edward R. David E, editörler. Tietz klinik kimya ve moleküler tanılama kitabı. 4. baskı Yeni Delhi: Elsevier Inc. 2006;1747-76.
- Johnson JR, Lovett D, Lehrer IR, Couser GW, Klebanoff JS. Role of oxidants and proteases in glomerular injury. *Kidney Int*. 1994;45:352-59
- Karadeniz G. İç Hastalıkları Hemşireliğinde Teoriden Uygulamaya Temel Yaklaşımlar. Ankara: Baran Ofset. 2008;284-306.
- KDOQI. Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):11-104.
- Kopple JD. National kidney foundation KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1):66-70.

- Kopple JD, Ding H, Letoha A, Ivanyi B, Qing DP, Dux L. ve ark. l-Carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2122–31.
- Landau D , Schreiber R, Kleinman A , Vodonos A, Shalev H. Pediatric chronic kidney disease rates in Southern Israel are higher than reported. *F1000Research*. 2013;2(186):1-8.
- Lans C, Turner N, Khan T, and Brauer G. Ethnoveterinary medicines used to treat endoparasites and stomach problems in pigs and pets in British Columbia, Canada, *Vet Parasitol*. 2007;148(3-4):325-40.
- Laura P, Stefano T, Daniela L, Carmen F, Giovanni P, Ennia P. ve ark. Sistatin C ve böbrek fonksiyon tahminleri: Diyabetik hastalarda daha iyi bir böbrek fonksiyon ölçümü araştırması. *Clin Chem*. 2007;53:480-88.
- Lode H. Tobramycin: A review of therapeutic uses and dosing schedules. *Curr Ther Res*. 1998;59:420-53.
- Maheri-Sis N, Mirzaei-Aghsaghali A, Safaei AR, Mirza-Aghazadeh A and Bibalani GH. Quack grass (*Agropyron repens L.*) as ruminant fed. *Res J. Environ Sci*. 2008;2(3):228-33.
- Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R, Ibarra -Rubio ME, Pedraza -Chaverri J. Aged garlic extract attenuates gentamicin induced renal damage and oxidative stress in rats. *Life Sci*. 2003;73(20):2543-56.
- Marbut M, Ideen and Al-Snafi AE. The probable therapeutic effects of date palm pollens in treatment of male infertility, *Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;1(1):30-35.
- Matzke GR, Lucarotti RL, Shapiro HS. Controlled comparison of gentamicin and tobramycin toxicity. *Am J Nephrol*. 1983;3:11-7.
- Mert N. Veteriner Klinik Biyokimya, UÜ Güçlendirme Vakfı. 1996:12.
- Mhairi G, Martha D, Mary MK. Avery's Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. Renal Disease, 6th edition. 2002;42:980-1065.
- Mıstık R. Aminoglikozid Antibiyotikler ve Günde Tek Doz Kullanımları. *Klinik Dergisi*. 2000;1:43-45.
- Miller W, Myers G, Ashwood E. Kreatinin ölçümü: doğrulukta ve işbirlikçi uyumda son teknoloji. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(3):297-304.
- Mills S. *The Complete Guide to Modern Herbalism*, Thorsons, Great Britain: 1994.
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1-266.
- Newall CA, Anderson LA and Phillipson JD. *Herbal medicines, a guide for health – care professionals*, The Pharmaceutical Press, London. 1996;91.
- Özbakkaloğlu B. Aminoglikozidler. *Antibiyot Ted Bül*. 1999;7:142-46.

- Özcan O, Karakuş A. Acil Biyokimyasal Parametreler. Derman Medical Publishing. 2017;1-20. Erişim adresi: <http://www.jcam.com.tr/files/JCAM-5004.pdf> Erişim tarihi: 20.06.19.
- Özelsancak R. Ödem: Nedenleri, Patofizyolojisi ve Tedavisi, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2016;25(1):97-112.
- Pagana K, Pagana T. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 6th Edition. Elsevier USA: 2017.
- Pascual C, Gonzalez R, Torricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. J Ethnopharmacol. 1994;41:9-13.
- Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Mediana-Campos ON. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. Free Radic Biol Med. 2000;29:602- 11.
- Petrova AP, Krasnov EA, Saprykina EV, Subbotina YA, Ermilova EV. Chemical composition of couch grass and studies of its antioxidant activity in allergic contact dermatitis. Pharm Chem J. 2009;43:30-32.
- Pfaller W, Gstraunthaler G. Nephrotoxicity testing in vitro : what we know and what we need to know. Environmental Health Perspectives, Philadelphia. 1998;106:559.
- Potts N, Mandleco B. Pediatric Nursing, Caring for Children and Their Families, Delmar, Thomson Learning, USA: 2002.
- Randers E, Erlandsen EJ. Böbrek fonksiyonunun endojen bir belirteci olarak serum Cystanin C. Bir derleme. Clin Chem Lab Med. 1999;37(4):389-95.
- Reiter RJ, Tan D, Sainz RM. Melatonin reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. J Pharm Pharmacol. 2002;5:1299-321.
- Rybak MJ, Frankowski JJ, Edwards DJ, Albrecht LM. Alanine aminopeptidase and beta 2-microglobulin excretion in patients receiving vancomycin and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:1461-64.
- Sastrasinh M, Knauss T.C, Weinberg JM, Humes H.D. Identification of the aminoglycoside binding site of renal brush border membranes. J Pharmacol Exp Ther. 1982;222:350-57.
- Shivaraj G, Prakash BD, Shruthi SK, Vinayak VH, Avinash AKM, Sonal NV. Markers of renal function tests. N J J Med Sci Nis. 2010;2(4):170-73.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB. ve ark. Sistatin-C ve kalp yetersizliği olan yaşlılarda mortalite. J Coll Cardiol. 2005;45:268-71.
- Smetana S, Khalef S, Nitsan Z. Enhanced urinary trypsin inhibitory activity in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Clin Chim Acta. 1988;76:333-42.
- Sud'Ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. FEBS. 1993;329:21-24.
- Swan Sk, Nalstenson CE, Kasiske BL, Collins AJ. Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients. Kidney Int. 1996;49:232-35

T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. Hastanın İhtiyaçları, Sıvı- elektrolit ve Asit- Baz Dengesizlikleri, Şok ve Hemşirelik Bakımı, Ankara: 2013.

Tangy F, Moukkadem M, Vindimian E, Capmau M.L, Le Goffic F. Mechanism of action of gentamicin components characteristics of their binding to Escherichia coli ribosomes. Eur J Biochem. 1985;147:381 – 86.

Törüner EK, Büyükgönenç L. Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Ankara: Göktuğ Yayıncılık. 2013;514-57.

Weston LA. Isolation, characterization and activity of phytotoxic compounds from quackgrass [Agropyron repens (L.) Beauv.], J Chem Ecol. 1987;13:403-21.

Whitehead DC, Dibb H and Hartley RD. Phenolic compounds in soil as influenced by the growth of different plant species. J. Appl Ecology. 1982;19:579-88.

Whitson TD, Burrill LC, Dewey SA, Cudney DW, Nelson BE, Lee RD and Parker R. Weeds of the West, The Western Society of Weed Science in Cooperation with the Western United States Land Grant Universities, Cooperative Extension Services, University of Wyoming, Laramie, Wyoming. 2000;630.

Willke A, Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Aminoglikozidler. Güncel Bilgiler Eşliğinde Antibiyotikler. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003;46:313-24.

Willke A, Willke AT, Söyletir G, Doğanay M. Aminoglikozidler İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 2002;1:214-23.

Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; Güncel tanı ve tedavisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2011;20(2):115-31.

Yuegang Z, Chengjun W. Yüksek performanslı sıvı kromatografi ile insan idrarında kreatinin ve ürik asit eşzamanlı belirlenmesi. Anal Sci. 2008;24:1589-99

Yurdakök M, Erdem G. Böbrek ve islevleri Türk Neonatoloji Derneği, Neonatoloji kitabı.2003;80:681-93.

Zaske DE, Ewans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Aminoglycosides. In: Eds. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 3rd Ed, Vancouver: Applied Therapeutics. 1992;14-47.

ÖZGEÇMİŞ

Van’ da 1990 yılında doğdu. Orta öğrenimini Kars’ta tamamladı. 2007 yılında Kars Alparsalan Lisesi’nden mezun oldu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü’nü 2012 yılında bitirdi. 2013 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi’ne atandı. 2015 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimi görmeye hak kazandı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi’nde çalışmaktadır.



Ek -1 Tez Orijinalik Raporu

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

Tarih:28/06/2019

Tez Başlığı / Konusu: **Gentamisine oluşturulmuş nefrotoksisite üzerine ayırık otunun (*Agropyrum repens*), etkisi** Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 28 sayfalık kısmına ilişkin 27/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 5(beş) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Bayram YURTKULU

Öğrencinin Adı Soyadı	Bayram YURTKULU
Anabilim Dalı	: Veteriner Biyokimya
Öğrenci No	149301057
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR (Dr. Öğr. Üyesi. Salih ÇİBUK)	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Doç. Dr. Hacer SAHİN AYDINYURT)

Ek - 2 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/07/2019-50378



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 27552122-604.01.02-E.50378
Konu : Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇİBÜK'a ait
Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

03/07/2019

Sayın Dr. Öğr. Ü. Salih ÇİBÜK

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 06 sayılı karar gereğince, Yürürlüğüne yapılmış olduğumuz, "Gentamisinle oluşturulmuş nefrotoksisite üzerine ayrıntılı çalışma (*Agropyrum repens*), etkisi" adlı projenin Kesin Sonuç Raporu kurumumuza gönderilmiş. Kesin Sonuç Raporu, Raportör tarafından incelenmiş ve projeye Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi verilmesine karar verilmiştir.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Semiha DEDE
Etik Kurulu Başkanı

Ek: Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇİBÜK (1 sayfa)



VAN YÜHADYEK
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı Research Title	<i>Gentamisinle oluşturulmuş nefrotoksosite üzerine ayrık otunun (Agropyrum repens), etkisi</i> <i>Effect of couch grass (Agropyrum repens), on gentamicin-induced nephrotoxicity</i>	
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator : Dr. Öğr. Üyesi Salih ÇIBUK Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Bayram YURTKULU	
Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date: 24.05.2019		
Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date: 02.06.2019		
Proje Süresi / Total Time of Project: 1 HAFTA/ ONE WEEK		
Proje No / Project Number:		
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available): Yok/No		
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:		
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019/06 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: 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 27/06/2019. (decision number 2019/06).		
	BAŞKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE/Member Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE/Member Prof. Dr. Siddık KESKİN	ÜYE/Member Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE/Member Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE/Member Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE/Member Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	ÜYE/Member Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	ÜYE/Member Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
ÜYE/Member Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	ÜYE/Member Vet. Hek. Kerem OĞRAK	ÜYE/Member Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
ÜYE/Member Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		