



Metotreksat'ın Neden Olduğu Akut Böbrek Hasarına Karşı Montelukast'ın Etkileri⁺

Evren Köse*, Ali Beytur**, Nigar Vardı***, Yusuf Türköz****, Nihat Ekinci*,
Zülal Ekincioglu *

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya

**** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Metotreksat'ın neden olduğu böbrek hasarına karşı montelukast'ın etkileri araştırıldı.

Gereç-Yöntem: 35 adet Wistar albino dişi sıçan 5 gruba ayrıldı: Grup I: Kontrol (K); Grup II: Montelukast (ML); Grup III: Metotreksat (Mtx); Grup IV: Önce metotreksat sonra montelukast verilen grup (Mtx+ML); Grup V: Önce montelukast sonra metotreksat uygulanan grup (ML+Mtx) olacak şekilde ayarlandı. Son uygulamalardan 24 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilerek böbrek dokuları ve kanları alındı. Böbrek dokuları hem histolojik incelemeler hem de MDA analizi için kullanıldı. Kandanda elde edilen serumlarda ise BUN ve Cr seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Sadece metotreksat uygulanan grupta kontrol grubuna göre MDA, BUN ve Cr seviyelerinde anlamlı bir artış tespit edildi. Bunun yanı sıra metotreksat enjeksiyonundan sonra montelukast verilen grupta bu parametreler düşmüştü. Histolojik olarak sadece metotreksat verilen grupta belirgin tübül hasarı varken montelukastın her iki uygulaması ise bu hasarları geriletmişti.

Sonuç: Metotreksat'ın neden olduğu deneysel böbrek hasarında, montelukast'ın bu hasarı azalttığı ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat; Montelukast; Böbrek; Rat.

The Effects of Montelukast Against Methotrexate-Induced Acute Renal Damage

Objective: The effects of montelukast against methotrexate-induced renal damage were investigated.

Materials and Methods: 35 Wistar albino female rats were divided into 5 groups as follows: Group I: Control; Group II: Montelukast (ML); Group III: Methotrexate (Mtx); Group IV: Montelukast treatment after methotrexate application (Mtx+ML); Group V: Montelukast treatment before methotrexate application (ML+Mtx). At the end of the experiment, the kidney tissues and the blood of rats were collected. Malondialdehyde (MDA) levels were determined from kidney tissues. Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) were assessed in the serum. In addition the kidney tissues were examined histologically.

Results: MDA, BUN and Cr levels of of group III significantly increased when compared to groups I and II. These parameters of group IV decreased when compared to group III. The significant tubul damages were observed in only methotrexate injection group (group III) histologically. In addition, montelukast treatment (in groups IV and V) reduced these histological damages.

Conclusion: It was showed that montelukast treatment after methotrexate application could reduce methotrexate-induced experimental renal damage.

Key Words: Methotrexate; Montelukast; Kidney; Rat.

⁺Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2010/59 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Giriş

Folat antagonisti olan metotreksat, çeşitli kanserlerde ve otoimmün hastalıklarda sıkça kullanılmaktadır.^{1, 2} Metotreksat kullanımının önemli yan etkilerinden bir tanesi de böbrekler üzerine olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.³⁻⁵ Böbrek toksisitesinin mekanizması tam

olarak bilinmese de, oksidan-antioksidan dengeyi bozduğu ve dolayısıyla oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir.^{3, 6, 7}

Eikozonaid lipid mediator ailesine ait olan lökotrienler, membrane fosfolipidlerinden sentezlenmektedirler. CysLTs (sistenil lökotrienler) arşidonik asit'ten 5-lipooksijenaz (5-LO) yolu ile üretilmekte ve CysLT₁ ve CysLT₂ reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler.⁸ Bir

Başvuru Tarihi: 10.06.2011, Kabul Tarihi: 01.07.2011

Beytur ve ark.

CysLT₁ reseptör antagonisti olan ve astım tedavisinde kullanılan montelukast, havayollarındaki eosinofilik inflamasyonu azaltmaktadır.⁹⁻¹¹ Yapılan bazı deneysel çalışmalarda, CysLT₁ reseptör antagonistlerinin, etanolün neden olduğu mide mukozası hasarını^{12, 13} ve deneysel koliti¹⁴ düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca yanık iyileşmesinde de olumlu etkileri bulunmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Bu çalışmada, metotreksat'ın neden olduğu akut böbrek hasarında montelukast'ın koruyucu ve tedavi edici özellikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 35 adet Wistar albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Uygulamalar süresince sıçanlar oda sıcaklığında ve %40-50 nem oranında tutuldu. Işık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Uygulama esnasında hayvanlara su ve yem verilmedi. Uygulama haricinde yeme ve içmelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Bütün uygulamalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu onayından sonra yapıldı.

Deneysel Prosedürü

Hayvanlar 5 eşit gruba ayrıldı: Grup I: Kontrol (K); Grup II: Montelukast (ML) (Notta tb® 10 mg, Sanovel, Türkiye, 10 mg/kg, günde 1 defa 10 gün, p.o.); Grup III: Metotreksat (Methotrexate 50 mg flakon®, Koçak Farma, Türkiye, tek doz 20 mg/kg i.p.); Grup IV (Mtx+ML): Önce metotreksat (tek doz 20 mg/kg i.p.) sonra montelukast (10 mg/kg, metotreksat enjeksiyonundan 3 gün sonra başlayarak günde 1 defa 10 gün, p.o.) verilen grup; Grup V: Önce montelukast (10 mg/kg, günde 1 defa 10 gün, p.o.) sonra metotreksat (tek doz 20 mg/kg i.p, montelukast'ın son dozundan sonra) verilen grup olacak şekilde ayarlandı. Grup II, IV ve V'de bulunan hayvanlar son uygulamalardan 24 saat sonra, grup III'deki hayvanlar ise metotreksat enjeksiyonundan 3 gün sonra sakrifiye edildi. Bu hayvanların böbrek dokuları ve kanları alındı. Böbrek dokuları hem histolojik incelemeler için hem de MDA analizi için kullanıldı. Kandan elde edilen serumlarda ise BUN ve Cr seviyeleri değerlendirildi.

Biyokimyasal Analizler

Böbrek dokuları %10'luk homejenat oluşturmak üzere bir homojenizatör aracılığıyla (IKA Ultra Turrax T 25 basic, IKA Labotec hnik, Staufen, Germany) 0.1 M'lık Tris-HCl içerisinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize

Tablo 1. Bütün gruplara ait biyokimyasal sonuçlar (ort±ss).

Parametreler	Kontrol (n:7)	ML (n:7)	Mtx (n:7)	Mtx+ML (n:7)	ML+Mtx (n:7)
MDA (nmol/g doku)	750.85±28.57	685.71±17.23	1106.62±34.29 ^a	796.12±27.48 ^b	868.25±29.21
BUN (mg/dL)	25.28±1.49	26.71±1.38	31.25±3.61 ^a	27.12±1.71 ^b	29±2.92
Cr (mg/dL)	0.56±0.047	0.55±0.078	0.99±0.12 ^a	0.706±0.108 ^b	0.95±0.118

^ap<0.05, Kontrol ve ML ile kıyaslandığında.

edildi. Homojenattan malondialdehit (MDA) seviyeleri çalışıldı. Bütün uygulamalar 4°C'de yapıldı. MDA seviyeleri spektrofotometrik olarak Uchiyama ve Mihara'nın bildirdiği metoda göre yapıldı.¹⁸ Elde edilen değerler nmol/g doku cinsinden belirtildi. Serum BUN ve Cr seviyeleri ise bir otoanalizör (Abbott Aeroset, Illinois, U.S.A) aracılığıyla yapıldı.

Histolojik Değerlendirme

Sıçanların böbrekleri alınarak, %10 formol solüsyonu içinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrasında, parafine gömülen dokulardan alınan 5 µm'lik kesitlere; Masson trikrom ve periyodik asit Schiff+hematoksilen (PAS-H) boyama yöntemleri uygulandı. Kesitler Leica DFC-280 ışık mikroskobu ile incelendi. Kesitler; kortikal tübül epitel hücrelerinde şişme, intrasitoplazmik vakuol oluşumu, deskuamasyon ve mikrovillus kaybına göre değerlendirildi. Histolojik değişikliklerin derecelendirilmesinde; Baliga ve ark.¹⁹ tarafından tanımlanan semikantatif analiz yöntemi modifiye edilerek kullanıldı. Hasarın yaygınlığına göre;

0: Normal

1: Tübül epitel hücrelerde balonlaşma, intrasitoplazmik vakuolizasyon, deskuamasyon ve mikrovillus kaybı gösteren kortikal tübül %25'den az

2: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %25 ile %50 arasında

3: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %50 ile %75 arasında

4: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %75'den fazla şeklinde numaralandırıldı. Her kesitten rastgele 10 alan (X20 objektif büyütmesi altında) incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 programı ile Kruskal Wallis ve Bonferroni Mann Whitney -U testi kullanılarak yapıldı. Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile gruplar arası karşılaştırmalar, Bonferroni Mann-Whitney-U ile gruplar arasındaki farklılığın önemli olup olmadığı test edildi. Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma (ort±ss) olarak ifade edildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuçlar

Biyokimyasal Sonuçlar

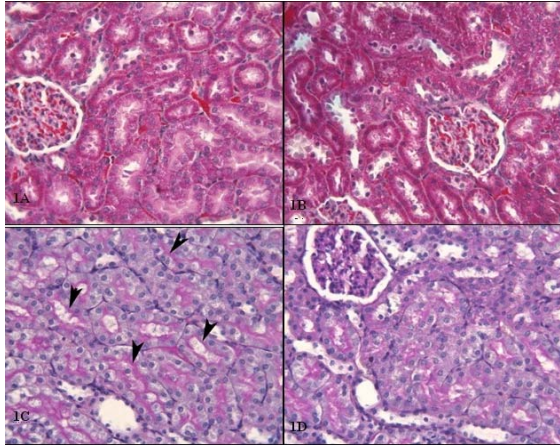
MDA, BUN ve Cr sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, sadece metotreksat uygulaması MDA, BUN ve Cr seviyelerinde belirgin bir

Metotreksat'ın Neden Olduğu Akut Böbrek Hasarına Karşı Montelukast'ın Etkileri

artışa neden olmuştur ($p<0.05$). Metotreksat enjeksiyonundan sonra montelukast uygulanan grupta (grup IV) ise sadece metotreksat uygulanan gruba göre bu parametrelerde anlamlı bir azalma tespit edildi. Metotreksat enjeksiyonundan önce montelukast uygulanan grupta ise belirgin bir değişiklik yoktu.

Histolojik Sonuçlar

Grup I ve grup II'ye ait proksimal ve distal tübüller normal histolojik yapıdaydı (Resim 1A ve 1B). PAS boyama metodu uygulanan kesitlerde; proksimal tübüllerde mikrovillus yapısı sağlam olarak gözlemlendi (Resim 1C ve 1D). Sadece metotreksat uygulanan grupta bazı tübül epitellerinde balonlaşma ve özellikle bazal yerleşim gösteren irili-ufaklı vakuoller (Resim 2A, 2B), bazılarında da deskuamasyon izlendi (Resim 2C). Diğer bir bulgu da, kortiko-medullar bölgede izlenen konjesyon alanlarıydı (Resim 2D). Bu grupta; koyu eozinofilik sitoplazmaları ve piknotik nükleusları ile farkedilen, çevresindeki diğer hücrelerden ayrılmış, yuvarlak şekilli apoptotik hücrelere rastlandı (Resim 2E). Hasarlanan tübüllerde, PAS pozitifliği zayıftı. Fırça kenar yapıları bozulmuştu (Resim 2F).



- Resim 1A.** Kontrol grubu; sağlam böbrek histolojisi. Masson trikrom X40.
- Resim 1B.** Montelukast grubu; tübüllerin histolojik görünümü normal. Masson trikrom X40.
- Resim 1C.** Kontrol grubu; PAS (+) boyanan düzenli fırça kenar yapıları (oklar). PAS+HX40.
- Resim 1D.** Montelukast grubu; fırça kenar yapıları kontrol grubuna benzer olarak boyanmış. PAS+HX40.

Montelukast'ın verilmesi (grup IV ve V), sadece metotreksat uygulanan gruba göre hidropik değişiklikleri ve deskuamasyon bulgularını önemli derecede hafifletti ($p=0.00$) (Resim 3A ve 3B). Proksimal tübüllerin çoğunda fırça kenar yapıları belirgin olarak izlendi (Resim 3C ve 3D). Tübüllerin histolojik skorları açısından, montelukast'ın metotreksat enjeksiyonundan

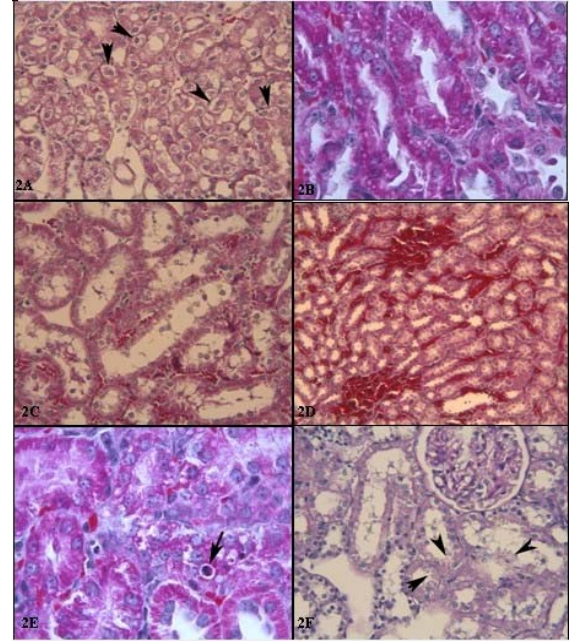
önce ya da sonra verilmesi arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Bütün gruplarda glomerül yapıları sağlam olarak gözlemlendi.

Tablo 2. Grupların histolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Histolojik skor (ort±ss)
Kontrol (n:7)	0.6±1.4
ML (n:7)	0.7±0.6
Mtx (n:7)	2.7±1.1 ^a
MTX+ML (n:7)	1.4±1.0 ^b
ML+Mtx (n:7)	1.5±1.0 ^b

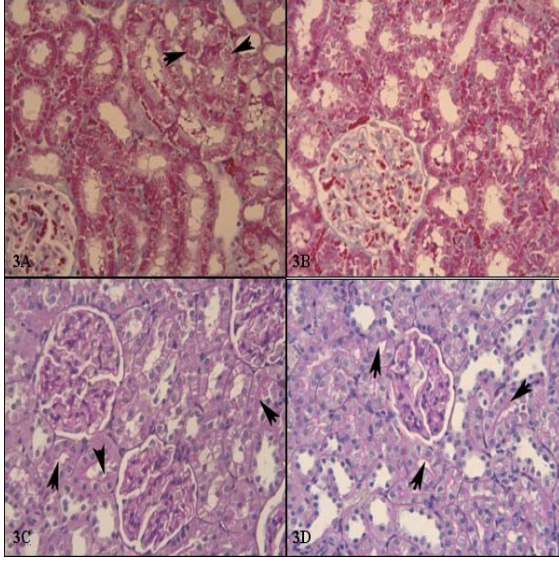
^a $p<0.05$, Kontrol ve ML ile kıyaslandığında.

^b $p<0.05$, Mtx ile kıyaslandığında.



- Resim 2A.** Sadece metotreksat verilen grup; balonlaşmış ve sitoplazması soluk izlenen proksimal tübül epitel hücreleri (oklar). Masson trikrom X40.
- Resim 2B.** Sadece metotreksat verilen grup; tübüllerin bazalinde izlenen vakuolizasyon (oklar). Masson trikrom X100.
- Resim 2C.** Sadece metotreksat verilen grup; proksimal tübüllerde epitelial deskuamasyon. Masson trikrom X40.
- Resim 2D.** Sadece metotreksat verilen grup; korteksin medullaya yakın bölümlerinde izlenen konjesyon alanları. Masson trikrom X20.
- Resim 2E.** Sadece metotreksat verilen grup; eozinofilik sitoplazması ve piknotik nükleusu ile izlenen apoptotik proksimal tübül hücresi (ok). Masson trikrom X100.
- Resim 2F.** Sadece metotreksat verilen grup; devamlılığı bozulmuş fırça kenar yapıları (oklar). PAS+HX40.

Beytur ve ark.



- Resim 3A.** Metotreksat'tan sonra montelukast verilen grup (Grup IV); hafif tübüler deskvamasyon ve yer yer balonlaşmış hücreler (oklar). Masson trikrom X40.
- Resim 3B.** Önce montelukast sonra metotreksat verilen grup(Grup V); Grup IV'e benzer olarak izlenmekte. Masson trikrom X40.
- Resim 3C.** Metotreksat'tan sonra montelukast verilen grup (Grup IV); proksimal tübüllerin çoğunda fırça kenar yapıları sağlam olarak izlenmekte (oklar). PAS+HX40.
- Resim 3D.** Önce montelukast sonra metotreksat verilen grup (Grup V); belirgin olarak izlenen fırça kenar yapıları (oklar). PAS+HX40.

Tartışma

Deneysel olarak yapılan bu çalışma, sadece metotreksat uygulanan grupta hem MDA, BUN ve Cr'nin yüksekliği hem de histolojik bulgular, metotreksat'ın böbrekte oksidatif hasara neden olduğu göstermiştir. Bu hasar muhtemelen metotreksat'ın tübül epiteline neden olduğu toksisiteden kaynaklanmaktadır. Ayrıca montelukast bu hasarlara karşı olumlu etki göstermiştir.

Dokuda oluşan oksidatif hasarı göstermede kullanılan parametrelerden birisi olan MDA, serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bir üründür.²⁰ Yapılan bazı çalışmalarda, metotreksat'ın oksidatif hasarı indükleyerek MDA'yı artırdığı gösterilmiştir.^{3, 21, 22} Metotreksat pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek DNA sentezini baskılayarak apoptozisi uyarır.^{7, 23} DNA sentezinin azalmasına bağlı olarak özellikle antioksidan enzim seviyelerinde azalma MDA artışına neden olabilir.²⁴ Çalışmamızda da MDA'nın yükselmesi, muhtemelen DNA sentezi inhibisyonuyla neden olduğu oksidan/antioksidan

dengeinin bozulmasına bağlı gelişmiştir. Böbrek fonksiyonlarını gösteren BUN ve Cr'de görülen yükselme ile çalışmamızın histolojik bulguları da sadece metotreksat grubunda oksidatif hasar olduğunu göstermekteydi.

Metotreksat uygulamasından sonra montelukast verdiğimiz grupta (grup IV) MDA, BUN ve Cr değerlerinde anlamlı bir düşme gözlemlendi. Şener ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu çoklu organ hasarında montelukast'ın koruyucu özellikleri olduğunu göstermişlerdir.²⁵ Bunu ise montelukast'ın nötrofil infiltrasyonu ve apoptozisi engellemesine ve oksidan-antioksidan durumu dengelemesine bağlamışlardır.

Başka bir çalışmada da, montelukastın iskemi-reperfüzyona bağlı oluşan oksidatif cevapları ve mikroskobik hasarı düzelttiği ifade edilmektedir.⁹ Histolojik incelemelerde ise, metotreksatın neden olduğu hasarları, montelukast'ın her iki uygulama şeklide azaltmıştı. Fakat biyokimyasal olarak metotreksat uygulamasından sonra verilen montelukastın daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, metotreksat enjeksiyonundan sonra verilen montelukast'ın oksidatif hasarı azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını düzelttiği gösterildi. Bu etki, montelukastın oksidan/antioksidan sistemi dengeye getirmesi ile ortaya çıkabilir. Böbrek hasarına karşı klinik uygulamalarda kullanabilmek için daha geniş deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bayram, M, Ozogul C, Dursun A, Ercan ZS, Isik I, Dilekoz E. Light and electron microscope examination of the effects of methotrexate on the endosalpinx. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 96-103.
2. Widemann BC, Balis FM and Kempf-Bielack B et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma: incidence, treatment, and outcome. Cancer 2004; 100: 2222-32.
3. Oktem F, Yilmaz HR, Ozguner F, Olgar S, Ayata A, Uzare E, Uz E. Methotrexate-induced renal oxidative stress in rats: the role of a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. Toxicol Ind Health 2006; 22(6): 241-7.
4. Rollino C, Beltrame G, Ferro M, Quattrocchio G, Tonda L, Quarello F. [Cancer treatment-induced nephrotoxicity: BCR-Abl and VEGF inhibitors]. G Ital Nefrol 2010; 27 Suppl 50:S70-4.
5. Schornagel, J.H. and Mevie, J.G. The clinical pharmacology of methotrexate. Cancer Treatment Reviews 1983; 10: 53-7.
6. Jahovic N, Cevik H and Schirli AO et al. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. Journal of Pineal Research 2003; 34: 282-87.
7. Miyazono Y, Gao F and Horie T. Oxidative stress contributes to methotrexate-induced small intestinal toxicity in rats. Scandina vian Journal of Gastroenterology 2004; 39: 1119-27.
8. Cuciureanu M, Caruntu ID, Paduraru O, Stoica B, Jerca L, Crauciuc E, Nechifor M. The protective effect of montelukast sodium on carbon tetrachloride induced hepatopathy in rat. Prostaglandins and Other Lipid Mediators 2009; 88: 82-88.

Metotreksat'ın Neden Olduğu Akut Böbrek Hasarına Karşı Montelukast'ın Etkileri

9. Şener G, Şehirli Ö, Veliöğlu-Öğünç A, Çetinel Ş, Gedik N, Caner M, Sakarcan A, Yeğen BC. Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res* 2006; 54: 65-71.
10. Damte W, Marino JA, Fratianne RB, Spagnuolo PJ. Neutrophil lipoxygenase metabolism and adhesive function following acute thermal injury. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 328-36.
11. Wallace JL, Beck PL, Morris GP. Is there a role for leukotrienes as mediators of ethanol-induced gastric mucosal damage? *Am J Physiol* 1988; 254: 117-23.
12. Carsin H, Bargues L, Stephanazzi J, Paris A, Aubert P, Le Bever H. Inflammatory reaction and infection in severe burns. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50: 93-101.
13. Wallace JL, McKnight GW, Keenan CM, Byles NI, MacNaughton WK. Effects of leukotrienes on susceptibility of the rat stomach to damage and investigation of the mechanism of action. *Gastroenterology* 1990; 98: 1178-86.
14. Konturek SJ, Brozowski T, Drozdowicz D, Beck G. Role of leukotrienes in acute gastric lesions induced by ethanol, taurocholate, aspirin, platelet-activating factor and stress in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 806-13.
15. Sener G, Kabasakal L, Cetinel S, Contuk G, Gedik N, Yeğ en BC. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns* 2005; 31(5):587-96.
16. Kabasakal L, Sener G, Cetinel S, Contuk G, Gedik N, Yeğ en BC. Burn-induced oxidative injury of the gut is ameliorated by the leukotriene receptor blocker montelukast. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72(6): 431-40.
17. Turtay MG, Firat C, Samdanci E, Oguzturk H, Erbatır S, Colak C. Effects of montelukast on burn wound healing in a rat model. *Clin Invest Med*. 2010; 1;33(6): E413-21.
18. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86:271-8.
19. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Shah SV. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 1998; 53: 394-401.
20. Sahna E, Parlakpınar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 137-41.
21. Somi MH, Hajipour B, Abad GD, Hemmati MR, Ghabili K, Khodadadi A, Vatankhah AM. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30(1): 38-40.
22. Sugiyama A, Kimura H, Ogawa S, Yokota K, Takeuchi T. Effects of Polyphenols from Seed Shells of Japanese Horse Chestnut (*Aesculus turbinata* BLUME) on Methotrexate-Induced Intestinal Injury in Rats. *J Vet Med Sci* 2011; 73(5): 673-8.
23. Heenen M, Laporte M, De Graef C. Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. *Archi Dermatol Res* 1988; 290; 240 45.
24. Lee SM, Koh HJ, Park DC et al. Cytosolic NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Rad Biol Med* 2002; 32; 1185-96.
25. Sener G, Sakarcan A, Şehirli Ö, Ekşioğlu-Demiralp E, Sener E, Ercan F, Gedik N, Yeğ en BC. Chronic renal failure-induced multiple-organ injury in rats is alleviated by the selective CysLT1 receptor antagonist montelukast. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 83: 257-67.

İletişim Adresi: Dr. Ali BEYTUR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Üroloji AD, MALATYA

Telefon: 0422 3410660 (5802)

Fax: 0422 3410036

e.mail: ali.beytur@inonu.edu.tr