

DeneySEL Nefrotoksisite Oluşturulan Tavşanlarda Nitrik Oksit Donörü (L-Arginin) ve Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörlerinin (Aminoguanidin, L-NAME) Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri*

Cumali ÖZKAN Yakup AKGÜL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 24.12.2009

Kabul Tarihi: 27.01.2010

ÖZET

Bu çalışma tavşanlarda deneysel gentamisin nefrotoksisitesinde nitrik oksit donörü (L-arginin) ile selektif ve nonselektif (AG, L-NAME) nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin oral kullanımlarının bazı biyokimyasal parametrelere olan etkisinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bu çalışmada 48 adet sağlıklı Yeni Zelanda beyaz tavşanı materyal olarak kullanıldı. Tavşanlar 8 gruba [I. grup (Kontrol), II. grup (L-arginin), III. grup (Aminoguanidin (AG)), IV. grup (L-NG-nitro arginin metil ester (L-NAME)), V. grup (Gentamisin (GM)), VI. grup (GM+L-arginin), VII. grup (GM+AG) ve VIII. grup (GM+L-NAME)] ayrıldı. Hayvanlara nefrotoksisite oluşturmak amacıyla 10 gün süreyle (10 mg/kg dozda günde 3 defa) kas içi gentamisin sülfat uygulandı. Ayrıca L-arginin (2gr/L), AG (1gr/L) ile L-NAME (100 mg/L) oral olarak 10 gün süreyle verildi. Bütün gruplardaki hayvanlardan çalışmanın 0., 1., 3., 5., 7., 10. ve 15. günlerinde kan ve idrar örnekleri alındı. Serum örneklerinde; T_p, albümin, BUN, Scr ve nitrit değerleri, idrar örneklerinde ise; idrar protein, glikoz, GGT, kreatinin ve nitrit ile kreatinin klirensi değerleri belirlendi. I., II., III. ve IV. gruplarda biyokimyasal parametrelerde önemli bir değişim belirlenmemesine rağmen, sadece serum ve idrar nitrit konsantrasyonları bakımından II. grupta artış, III. ve IV. grupta ise düşüşler belirlendi. Gentamisin verilen V., VII. ve VIII. gruplarda serum BUN ve Scr seviyelerinde artış, kreatinin klirensi değerlerinde ise önemli düşüşler belirlendi. Ancak VI. grupta bu parametrelerde önemli bir değişim gözlenmedi. Gentamisin uygulanan tüm gruplarda (V., VI., VII. ve VIII. grup) idrar GGT, protein ve glikoz düzeylerinde artış olduğu ancak en erken değişimin idrar GGT düzeylerinde olduğu tespit edildi. Serum ve idrar nitrit konsantrasyonlarında V. ve VI. grupta artış olmasına karşın VII. ve VIII. gruplarda ise düşüş belirlendi. Sonuç olarak; gentamisin ilişkili nefrotoksisite olgularında nitrik oksit uyarımının yararlı, nitrik oksit inhibisyonunun ise zararlı etkilerinin olduğu, bu nedenle uzun süreli gentamisin tedavisi gereken durumlarda L-arginin verilmesinin nefrotoksisitenin şiddetinin azaltılmasında yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler

Gentamisin, L-arginin, Nefrotoksisite, Nitrik oksit sentaz inhibitörleri, Tavşan

The Effects of Nitric Oxide Donour (L-arginine) and Nitric Oxide Synthase Inhibitors (Aminoguanidine, L-NAME) on Some Biochemical Parameters in Experimentally Induced Nephrotoxicity in Rabbits

SUMMARY

In the present study, the effect of oral administration of nitric oxide donour (L-arginine) and selective and nonselective (AG, L-NAME) nitric oxide synthase inhibitors on some biochemical parameters were aimed to determine in gentamycin induced nephrotoxicity in rabbits. In this study 48 healthy New Zealand White Rabbits were used as material. The rabbits were divided into 8 groups [I st group (Control), II nd group (L-arginine), III rd group (Aminoguanidine (AG)), IV th group (L-NG-nitro arginine methyl ester (L-NAME)), V th group (Gentamycin (GM)), VI th group (GM+L-arginine), VII th group (GM+AG) and VIII th group (GM+L-NAME)]. To induce nephrotoxicity; gentamycin sulphate applied intramuscularly (10 mg/kg dose, three times a day) for 10 days. In addition, L-arginine (2gr/L), AG (1gr/L) and L-NAME (100 mg/L) were given orally for 10 days. Blood and urine samples were collected at 0, 1, 3, 5, 7, 10 and 15 th days of the study from all animals in all groups. Total protein, albumine, BUN, Scr and nitrite values were determined in serum samples and urine protein, glucose, GGT, creatinine, nitrite and creatinine clearance were determined in urine samples. Although biochemical parameters were not changed in groups I, II, III and IV, only serum and urine nitrite concentration increased in group II and decreased in groups III and IV. Significant increase in the BUN and serum creatinine concentrations in gentamycin applied groups V, VII and VIII, and significant decrease in the creatinine clearance values were determined. But, important changes in above parameters were not determined in group VI. Increase in the urine GGT, urine protein and urine glucose levels in all gentamycin applied (V, VI, VII and VIII) groups were determined. In addition, the most rapid changes were observed in the urine GGT concentration. Although serum and urine nitrite concentration in groups V and VI increased, it was observed to decrease in groups VII and VIII. As a result, in gentamycin induced nephrotoxicity cases, stimulation of nitric oxide release was useful, inhibition of nitric oxide was harmful. Therefore, administration of L-arginine reduce severity of nephrotoxic effects of gentamycin in the long term gentamycin required treatments.

Key Words

Gentamycin, L-arginine, Nephrotoxicity, Nitric oxide synthase inhibitors, Rabbit

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) çok yönlü ve farklı biyolojik etkilere sahip bir kimyasal moleküldür. Başlangıçta vazodilatör ve nörotransmitter olarak tanımlanan NO'in, yapılan çalışmalarla vücudun birçok organında farklı fonksiyonlara sahip olduğu ortaya konmuştur (Kılınc ve Kılınc 2003; Sharma 2004). Son yıllarda NO'in böbrek dokusunda da fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (Can ve ark. 2000; Klahr 2001; Kılınc ve Kılınc 2003; Sharma 2004). Bu yüzden Akut böbrek yetmezliği (ABY) vakalarında NO'in etkisi, NO donörü ve nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Mazzon ve ark. 2001; Polat ve ark. 2006; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007).

ABY vakalarında, oluşan vazokonstrüksiyonun ortadan kaldırılması için vazodilatör etkili NO'in ABY tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği değerlendirilmektedir (Schramm ve ark. 1996). Konuyla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, renal hasara karşı NO donörleri ve NOS inhibitörlerinin etkileri hala tartışma konusudur (Schramm ve ark. 1996; Can ve ark. 2000; Ghaznavi ve ark. 2005).

Bu çalışmada tavşanlarda nefrotoksik dozda GM uygulanmasına bağlı olarak oluşan nefrotoksisite olgularında NO prekürsörü L-arginin ile selektif [aminoguanidin (AG)] ve nonselektif [L-NG-nitro arginin metil ester (L-NAME)] NOS inhibitörlerinin oral kullanımının GM ilişkili renal hasardaki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmanın materyalini 12-24 aylık, 3-4.5 kg, her iki cinsiyetten 48 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı oluşturdu. Çalışma protokolü YYÜ Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından (2006/009) onaylandı. Denekler tekli tavşan kafeslerinde ve uygun laboratuvar koşullarında barındırıldı. Çalışma öncesi hayvanların endo ve ekto parazit ile antikoksidial mücadeleleri yapılarak, bir ay boyunca hayvanların yem ve ortama adaptasyonları sağlandı.

Tavşanlar 8 gruba ayrıldı. Gruplar I. grup (Kontrol), II. grup (L-arginin), III. grup [Aminoguanidin (AG)], IV. grup [L-NG-nitro-arginin-metil-ester (L-NAME)], V. grup [Gentamisin (GM)], VI. grup (GM+L-arginin), VII. grup (GM+AG), VIII. grup (GM+ L-NAME) olarak oluşturuldu.

Deneme grubu hayvanlara L-arginin 2 gr/L (Can ve ark. 2000), AG 1 gr/L (Yang ve ark. 1998; Özen ve ark. 2001), L-NAME ise 100 mg/L (Can ve ark. 2000) oral olarak içme suyu ile 10 gün süreyle verildi. Nefrotoksisite amacıyla 10 mg/kg dozda, günde 3 defa 10 gün süreyle kas içi (im) GM sülfat (Gentasol®-Eczacıbaşı) verildi. Gentamisin uygulanmayan diğer gruplara ise plasebo olarak günde 3 defa 10 gün süreyle im serum fizyolojik (kg CA'a 0.2 ml) uygulandı.

Bütün gruplardaki hayvanlardan çalışmanın 0., 1., 3., 5., 7., 10. ve 15. günlerinde yöntemine uygun bir şekilde sabah 8.00-10.00 saatleri arasında kan ve idrar örnekleri alındı. Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri santrifüj (Rotofix 32®-Hettich) edilerek serumları çıkarıldı. Serum örneklerinden total protein (Tp), albümin, kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin (Scr) ve nitrit değerleri ölçüldü. Hayvanlardan 24 saatlik idrar örneklerini toplamak amacıyla paslanmaz galvanize saçtan yaptırılan ve tavşan kafesinin tabanına yerleştirilen idrar toplama aparatları kullanıldı. Alınan idrar örnekleri santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatanttan idrar protein, glikoz, GGT, kreatinin ve nitrit değerleri ölçüldü.

Biyokimyasal parametreler; ticari test kitleri ile (Biolabo) spektrofotometrik (Photometer 5010®-Boehringer Mannheim) olarak ölçüldü. Serum ve idrar örneklerinde nitrit düzeyleri ise Griess Reagent metoduyla (Cat No: G2930®-Promega) ELİSA cihazında (ELISA reader®-DAS) belirlendi. Ayrıca kreatinin klirensinin belirlenmesi için günlük idrar miktarları ölçüldü ve kreatinin klirensi formülünden (Kaneko ve ark. 1997) hesaplandı.

Çalışmada elde edilen tüm parametrelerin aritmetik ortalamaları, standart hataları ve istatistiksel analizlerinin belirlenmesinde SAS paket programı kullanıldı (Cary 1998). Her parametre için aynı grubun farklı günleri arasındaki istatistiksel karşılaştırmayı belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı.

BULGULAR

Denemenin tüm gruplarının 0., 1., 3., 5., 7., 10. ve 15. günlerinde serum (Tp, albumin, BUN, Scr, nitrit) ve idrarda (protein, glikoz, GGT ve nitrit) bazı biyokimyasal parametreler ile kreatinin klirensi değerleri tespit edildi. Bu parametrelere ait değerlerin aritmetik ortalamaları, standart hataları ve aynı grupların farklı günleri arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 1 ve Tablo 2'de verildi.

Table 1. Tüm gruplara ait farklı günlerdeki bazı serum biyokimyasal parametrelere ait bulgular**Table 1.** All groups belonging to different days of the findings, some serum biochemical parameters

Parametre	Gruplar	Günler							p
		0. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	1. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	3. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	5. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	7. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	10. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	15. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	
Tp (g/dl)	I. Grup	6.40±0.15	6.30±0.23	6.65±0.19	6.65±0.19	7.25±0.30	6.80±0.33	6.92±0.13	
	II. Grup	6.50±0.18	6.25±0.25	6.73±0.16	7.35±0.43	6.38±0.36	7.15±0.26	6.55±0.27	
	III. Grup	6.78±0.18	6.21±0.46	7.11±0.26	7.74±0.51	7.35±0.55	6.98±0.41	6.81±0.52	
	IV. Grup	6.81±0.58	7.86±0.49	7.10±0.32	8.05±0.58	6.90±0.05	7.61±0.58	7.68±0.32	
	V. Grup	6.75±0.36 ^b	10.15±0.34 ^a	9.78±0.36 ^a	8.96±0.72 ^a	6.41±0.54 ^b	8.81±0.30 ^a	5.58±0.27 ^b	***
	VI. Grup	8.01±0.68	8.18±0.50	8.23±0.24	9.68±0.49	8.08±0.76	7.20±0.36	7.35±0.43	
	VII. Grup	6.21±0.07 ^{ab}	6.48±0.25 ^a	5.75±0.13 ^{bc}	5.35±0.19 ^c	5.63±0.15 ^{bc}	5.58±0.22 ^{bc}	5.22±0.34 ^c	**
	VIII. Grup	6.31±0.33 ^{ab}	6.65±0.18 ^a	5.90±0.19 ^{ab}	5.56±0.27 ^{bc}	5.00±0.14 ^c	5.06±0.49 ^c	4.92±0.10 ^c	***
Albumin (g/dl)	I. Grup	3.26±0.20	3.26±0.04	3.65±0.33	3.25±0.25	3.18±0.06	3.74±0.33	3.16±0.14	
	II. Grup	3.30±0.10	3.58±0.09	3.83±0.17	3.93±0.21	3.70±0.14	3.93±0.18	3.60±0.15	
	III. Grup	3.03±0.14	3.08±0.04	3.38±0.16	3.30±0.19	3.16±0.04	3.93±0.08	3.81±0.35	
	IV. Grup	3.38±0.18	3.05±0.35	3.16±0.16	3.10±0.12	2.98±0.12	2.90±0.15	3.05±0.20	
	V. Grup	3.10±0.11 ^{ab}	3.10±0.13 ^{ab}	3.28±0.23 ^a	2.98±0.15 ^{ab}	2.78±0.09 ^{bc}	3.36±0.08 ^a	2.48±0.21 ^c	**
	VI. Grup	3.00±0.08	2.80±0.12	2.96±0.10	2.88±0.16	2.94±0.09	2.65±0.08	2.73±0.11	
	VII. Grup	2.88±0.18	2.68±0.21	3.23±0.14	2.66±0.14	2.80±0.06	2.65±0.05	2.58±0.14	
	VIII. Grup	3.25±0.05 ^{bc}	3.68±0.12 ^a	3.38±0.10 ^{ab}	3.38±0.09 ^{ab}	2.95±0.08 ^{cd}	2.93±0.15 ^{cd}	2.86±0.06 ^d	***
BUN (mg/dl)	I. Grup	15.91±1.20	17.18±0.84	18.40±0.63	15.56±1.03	16.71±0.80	17.36±0.58	15.96±0.25	
	II. Grup	20.08±1.48	19.06±1.51	18.08±1.22	20.61±1.42	19.73±1.40	17.33±1.03	21.35±1.39	
	III. Grup	14.83±0.46	13.31±0.76	18.06±1.21	15.78±0.92	15.70±2.17	17.20±0.49	17.50±1.83	
	IV. Grup	16.43±0.94	13.36±0.98	17.18±0.77	16.51±0.46	15.96±0.46	16.25±0.95	15.06±1.13	
	V. Grup	15.30±1.10 ^c	15.38±1.33 ^{bc}	17.06±0.89 ^{bc}	22.45±0.99 ^{ab}	25.41±0.56 ^a	31.28±2.09 ^a	25.66±4.76 ^a	***
	VI. Grup	18.33±1.03	15.83±1.12	15.31±0.64	18.32±1.06	17.36±1.71	19.58±1.15	16.88±0.33	
	VII. Grup	11.56±1.02 ^b	11.03±0.55 ^b	12.68±0.42 ^b	12.83±0.31 ^b	16.15±1.18 ^a	16.25±0.39 ^a	16.84±0.63 ^a	***
	VIII. Grup	14.10±0.53 ^{de}	13.08±0.54 ^e	13.44±0.76 ^e	15.81±0.57 ^{cd}	18.78±0.56 ^{ab}	20.44±1.22 ^a	16.60±0.88 ^{bc}	***
Kreatinin (mg/dl)	I. Grup	1.05±0.04	1.15±0.04	1.12±0.06	1.20±0.02	1.16±0.03	1.14±0.09	1.28±0.02	
	II. Grup	1.30±0.09	1.15±0.04	1.18±0.04	1.23±0.05	1.26±0.04	1.20±0.05	1.16±0.06	
	III. Grup	1.23±0.03	1.16±0.02	1.26±0.06	1.26±0.04	1.11±0.03	1.21±0.06	1.15±0.08	
	IV. Grup	1.35±0.06	1.26±0.03	1.26±0.04	1.28±0.04	1.25±0.04	1.26±0.05	1.26±0.09	
	V. Grup	1.08±0.03 ^c	1.08±0.05 ^c	1.15±0.06 ^{bc}	1.25±0.07 ^{abc}	1.45±0.14 ^{ab}	1.55±0.16 ^a	1.32±0.16 ^{abc}	*
	VI. Grup	1.08±0.04 ^{bc}	1.01±0.06 ^c	1.20±0.02 ^b	1.34±0.04 ^a	1.20±0.03 ^b	1.20±0.02 ^b	1.10±0.05 ^{bc}	**
	VII. Grup	0.93±0.06 ^b	0.96±0.07 ^b	1.00±0.08 ^b	1.05±0.06 ^b	1.30±0.04 ^a	1.25±0.06 ^a	1.10±0.09 ^b	*
	VIII. Grup	1.08±0.07	1.06±0.08	1.12±0.11	1.20±0.06	1.30±0.08	1.36±0.06	1.14±0.08	
Nitrit (µM)	I. Grup	4.81±0.50	6.77±0.86	6.98±0.83	6.87±0.87	5.04±0.69	5.56±0.75	7.76±0.98	
	II. Grup	6.63±1.08	6.06±1.25	6.27±0.96	6.72±0.48	8.53±1.21	8.39±1.18	5.81±0.54	
	III. Grup	7.98±1.66 ^a	6.46±0.78 ^{ab}	7.22±0.52 ^a	4.15±0.47 ^c	3.75±0.13 ^c	4.07±0.33 ^c	5.86±1.06 ^c	***
	IV. Grup	6.55±0.08 ^b	6.64±0.94 ^b	8.83±1.81 ^a	9.29±1.76 ^a	6.05±0.83 ^b	6.66±1.27 ^b	4.74±0.58 ^c	***
	V. Grup	3.91±1.35	5.57±1.43	5.65±0.93	7.60±1.49	7.33±1.23	6.87±1.16	5.92±1.68	
	VI. Grup	3.73±0.39	3.60±0.54	3.93±0.47	3.78±0.57	3.72±0.74	4.67±0.95	3.11±0.36	
	VII. Grup	7.08±1.61	3.57±0.91	3.20±0.65	2.63±0.64	4.16±0.84	5.33±3.83	9.43±4.40	
	VIII. Grup	7.50±2.23 ^a	3.85±0.90 ^b	3.36±0.78 ^b	1.48±0.35 ^b	2.59±0.54 ^b	2.74±0.28 ^b	2.75±0.46 ^b	**
Kreatinin Klirensi (ml/dak/kg)	I. Grup	1.25±0.19	0.88±0.16	0.76±0.15	0.62±0.07	0.91±0.18	0.77±0.11	1.19±0.10	
	II. Grup	0.72±0.11	0.80±0.14	1.12±0.10	1.01±0.09	1.04±0.19	0.98±0.21	1.40±0.39	
	III. Grup	1.58±0.21	1.68±0.20	1.11±0.16	1.15±0.09	1.38±0.10	1.42±0.11	1.57±0.20	
	IV. Grup	1.20±0.09	1.34±0.13	1.39±0.16	1.31±0.05	1.08±0.07	1.55±0.34	1.42±0.25	
	V. Grup	1.23±0.10 ^{bc}	1.88±0.26 ^{ab}	1.98±0.28 ^{ab}	2.38±0.47 ^a	1.34±0.15 ^{bc}	0.95±0.23 ^c	0.91±0.24 ^c	**
	VI. Grup	2.22±0.40	2.73±0.47	2.20±0.34	2.42±0.26	2.59±0.28	2.57±0.27	1.78±0.10	
	VII. Grup	2.85±0.78 ^a	2.74±0.39 ^a	2.11±0.30 ^{ab}	1.88±0.42 ^{ab}	1.53±0.56 ^{ab}	0.89±0.05 ^b	1.76±0.49 ^{ab}	*
	VIII. Grup	2.40±0.23	1.69±0.28	1.62±0.25	1.65±0.14	1.22±0.38	1.33±0.28	1.86±0.47	

*: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001; a-c: Her bir grup içinde farklı günlerin karşılaştırılmasında aynı satırda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası farklar istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 2. Tüm gruplara ait farklı günlerdeki bazı idrar biyokimyasal parametrelere ait bulgular.**Table 2.** All groups belonging to different days of the findings, some urine biochemical parameters

Parametre	Gruplar	Günler							p
		0. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	1. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	3. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	5. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	7. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	10. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	15. Gün ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)	
Protein (g/dl)	I. Grup	0.43±0.09	0.46±0.07	0.48±0.09	0.43±0.06	0.46±0.05	0.47±0.08	0.54±0.05	
	II. Grup	0.51±0.07	0.30±0.04	0.43±0.08	0.51±0.12	0.46±0.07	0.45±0.02	0.28±0.03	
	III. Grup	0.76±0.14	0.48±0.11	0.48±0.09	0.36±0.11	0.35±0.02	0.35±0.09	0.41±0.12	
	IV. Grup	0.56±0.20	0.51±0.04	0.43±0.05	0.56±0.08	0.35±0.04	0.30±0.06	0.46±0.02	
	V. Grup	0.35±0.08 ^b	0.73±0.17 ^b	0.71±0.09 ^b	1.43±0.28 ^a	1.53±0.28 ^a	1.36±0.19 ^a	0.36±0.10 ^b	***
	VI. Grup	0.53±0.12 ^b	0.43±0.12 ^b	0.86±0.21 ^b	1.10±0.27 ^b	2.86±1.49 ^a	1.83±0.56 ^{ab}	0.33±0.10 ^b	*
	VII. Grup	0.35±0.03 ^{bc}	0.21±0.07 ^c	0.90±0.42 ^{ab}	0.53±0.04 ^{bc}	0.85±0.47 ^{bc}	1.66±0.15 ^a	1.00±0.11 ^{ab}	**
	VIII. Grup	0.26±0.03 ^c	0.25±0.04 ^c	0.20±0.10 ^c	0.23±0.07 ^c	1.38±0.33 ^a	1.23±0.40 ^{ab}	0.68±0.20 ^{bc}	***
Glikoz (mg/dl)	I. Grup	5.30±1.15	4.00±0.81	3.50±0.56	3.66±0.80	5.83±0.65	4.25±0.47	5.40±0.40	
	II. Grup	5.33±0.70	5.16±1.01	3.33±0.33	4.66±0.42	4.33±0.55	3.50±0.61	4.66±0.91	
	III. Grup	4.50±0.50	3.66±0.33	4.16±0.47	5.00±1.30	4.66±0.80	4.50±0.80	3.00±0.68	
	IV. Grup	5.83±1.01	3.00±0.51	5.00±1.23	6.16±1.35	5.00±1.67	3.00±1.48	2.40±0.67	
	V. Grup	1.16±0.40 ^b	4.50±0.61 ^b	9.83±0.94 ^b	15.66±5.42 ^b	17.00±5.29 ^b	140.33±78.13 ^a	3.20±0.58 ^b	*
	VI. Grup	2.66±0.61 ^c	3.66±0.49 ^{bc}	5.33±0.55 ^{abc}	9.00±1.00 ^{ab}	9.60±3.04 ^a	9.66±3.22 ^a	4.33±0.71 ^{abc}	*
	VII. Grup	6.83±2.76 ^b	5.66±0.61 ^b	11.83±3.32 ^b	7.16±0.47 ^b	18.00±4.92 ^b	130.33±57.71 ^a	17.60±3.75 ^b	**
	VIII. Grup	3.66±0.49 ^b	2.66±0.21 ^b	4.00±0.63 ^b	3.66±1.14 ^b	40.00±5.53 ^a	119.33±31.13 ^a	7.40±1.43 ^b	**
GGT (IU/L)	I. Grup	28.66±3.11	35.00±2.12	42.50±3.92	33.66±6.51	28.33±4.51	32.25±1.93	29.00±1.22	
	II. Grup	25.66±3.04	25.66±4.14	23.33±2.90	29.16±4.42	36.16±6.95	21.16±2.82	21.33±4.08	
	III. Grup	27.00±1.03	27.50±1.45	30.00±2.11	25.20±0.86	27.83±1.68	23.66±0.84	25.66±1.33	
	IV. Grup	29.83±2.21	36.00±6.78	37.83±8.13	36.16±7.03	29.50±3.11	32.66±5.90	24.40±1.43	
	V. Grup	47.16±7.08 ^{cd}	28.66±1.74 ^d	70.33±8.62 ^{bc}	123.16±6.17 ^a	95.16±22.16 ^{ab}	67.66±8.57 ^{bc}	34.60±1.60 ^d	***
	VI. Grup	41.83±4.97 ^{bc}	30.16±4.70 ^c	67.16±10.96 ^{bc}	120.00±27.28 ^a	111.80±26.29 ^a	79.16±13.49 ^{ab}	27.16±2.96 ^c	***
	VII. Grup	27.16±3.54 ^c	28.66±2.65 ^c	48.66±5.04 ^{bc}	84.16±16.62 ^{ab}	101.33±20.18 ^a	130.33±27.69 ^a	51.80±11.22 ^{bc}	***
	VIII. Grup	22.16±1.53 ^b	22.50±2.75 ^b	47.80±7.54 ^b	92.50±21.34 ^a	98.66±20.88 ^a	99.50±11.45 ^a	39.00±4.00 ^b	***
Nitrit (μ M/24h)	I. Grup	10.59±1.25	11.13±1.67	10.90±1.32	7.56±0.26	7.41±1.09	6.48±0.77	10.59±2.03	
	II. Grup	7.63±1.31 ^b	4.78±0.57 ^b	5.34±0.57 ^b	8.51±1.80 ^b	8.23±0.56 ^b	44.71±10.77 ^a	18.68±5.75 ^b	***
	III. Grup	7.48±0.91	7.09±0.54	6.33±0.36	6.42±0.50	6.84±0.59	5.42±0.44	7.63±0.50	
	IV. Grup	8.74±0.75 ^{bc}	10.52±0.67 ^b	8.81±0.73 ^{bc}	8.13±0.49 ^{bc}	8.70±0.90 ^{bc}	7.00±0.75 ^c	15.67±1.10 ^a	***
	V. Grup	5.02±1.01	6.71±0.66	11.98±2.07	24.19±5.90	30.89±11.46	41.79±19.68	19.33±2.28	
	VI. Grup	8.10±2.53 ^b	10.64±2.04 ^b	11.73±3.00 ^b	41.17±18.43 ^b	44.79±24.59 ^b	44.29±22.48 ^b	139.18±56.51 ^a	*
	VII. Grup	10.36±0.88 ^b	17.95±1.47 ^b	29.48±8.96 ^b	130.02±48.51 ^a	166.54±49.59 ^a	105.72±29.62 ^a	21.78±2.97 ^b	*
	VIII. Grup	8.09±2.24 ^c	46.73±12.22 ^b	33.70±9.56 ^{bc}	76.56±25.80 ^{ab}	114.56±27.24 ^a	97.31±17.68 ^a	30.13±13.56 ^{bc}	*

*: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001; a-c: Her bir grup içinde farklı günlerin karşılaştırılmasında aynı satırda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası farklar istatistiksel olarak önemlidir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada tavşanlarda deneysel nefrotoksisite olgularında L-arginin, AG, L-NAME'nin oral kullanımlarının bazı biyokimyasal parametrelere etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Nefrotoksisite olgularında T_p ve albümin değerlerinde azalmaların ortaya çıkabileceği, protein değerlerindeki bu azalmaların iştahsızlık ve proteinüriye bağlı olduğu bildirilmiştir (Maden 1994; Kaneko ve ark. 1997; Ceylan 1998; Albarellos ve ark. 2004). Bu çalışmada da V., VII. ve VIII. grup hayvanlarda, T_p ve albümin değerlerinde önemli düşüşler belirlendi. Ancak bu çalışmada belirlenen hipoproteinemi ve hipoalbümineminin çok şiddetli seyretmemesi, oluşan nefrotoksisite tablosunun şiddetli olmaması ve/veya aşırı proteinüri tablosunun gelişmemesine bağlı olabilir.

Serum kreatinin düzeylerinde V., VII. ve VIII. gruplarda denemenin 3. gününden itibaren başlayan artışların denemenin 10. gününe kadar devam ettiği, bu artışların V. ve VIII. gruplarda denemenin 10. gününde, VII. grupta 7. günde, VI. grupta ise 5. günde en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edildi. GM verilen gruplarda Scr düzeylerinde artışlar devam ederken, VI. grupta denemenin 5. gününden itibaren düşme eğilimine girdiği belirlendi. BUN değerlerinde ise V. grupta denemenin 5. gününden itibaren önemli artışların meydana geldiği, bu artışların denemenin 10. gününde en yüksek düzeye ulaştığı tespit edildi. VII. ve VIII. gruplarda da 7., 10. ve 15. günlerde önemli artışların ortaya çıktığı gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda düşük doz GM uygulamalarına bağlı Scr ve BUN değerlerinde önemli değişiklikler olmadığı (Ginsburg ve ark. 1976; Frame ve ark. 1977; Brion ve ark. 1984), yüksek doz GM uygulamalarında ise önemli artışlar olduğu bildirilmiştir (Hayashi ve ark. 1988; Abu-Spetan ve

Abdel-Gayoum 2001). Bu çalışma da BUN ve Scr değerleri, bazı araştırmacıların (Ginsburg ve ark. 1976; Frame ve ark. 1977; Brion ve ark. 1984) tavşanlarda düşük doz GM kullanılarak oluşturdukları nefrotoksisite olgularında elde ettikleri bulgularla benzerlik göstermektedir. Ancak hiçbir grupta şiddetli azotemi tablosunun gelişmemesi, kullanılan GM'in dozuna bağlı olarak şekillenen düşük seviyedeki nefrotoksisite ile açıklanabilir.

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon için bazal seviyelerde NO salınımının gerekli olduğu, GM nefrotoksisitesinde NO üretiminin yararlı, NO inhibisyonunun ise zararlı olduğu (Valdivielso ve ark. 1997; Chaverri ve ark. 2004) bildirilmektedir. Ayrıca böbreklerde L-argininin önemli işlevleri olduğu, nefrotoksisite olgularında dışarıdan verilen L-argininin böbrek dokusunda makrofaj infiltrasyonunu azaltarak böbreği yangısal hasara karşı koruduğu, proksimal tubullerde GM'in absorpsiyonunu azalttığı ve tubuler fonksiyonları koruduğu bildirilmiştir (Can ve ark. 2000; Cherla ve Jaimes 2004; Ghaznavi ve ark. 2005). Nitekim Valdivielso ve ark.'ları (1997) ile Can ve ark.'ları (2000) GM nefrotoksisitesinde L-arginin kullanılmasının Scr düzeylerinde meydana gelen artışlara engel olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da nefrotoksisite oluşturulan VI. grup hayvanlara oral L-arginin verilmesinin BUN ve Scr değerlerine olumlu etkiye bulunduğu belirlendi.

Canlılarda fizyolojik seviyelerde NO salınımı yararlıken, aşırı salınımı ise zararlıdır (Chaverri ve ark. 2004). Yapılan çalışmalarda (Bremer ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Gölcük ve ark. 2003; Polat ve ark. 2006; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) NO'nun selektif ve nonselektif inhibitörlerinin bazı olgularda yararlı, bazı olgularda ise zararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Aşırı düzeyde NO salınımının tetiklendiği olgularda, NOS inhibitörlerinin kullanılmasının yararlı olduğu saptanmıştır (Bremer ve ark. 1997; Gölcük ve ark. 2003; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007). Nitekim Gölcük ve ark.'ları (2003) deneysel sepsis olgularında selektif İNOS inhibisyonunun doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluklarını önlediğini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar da (Can ve ark. 2000; Valdivielso ve ark. 2001; Kang ve ark. 2002; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) fizyolojik düzeylerde NO salınımına neden olan olgularda NOS inhibitörlerinin kullanılmasının zararlı olduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan nefrotoksisite çalışmalarında ise (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Cohen ve ark. 2001; Kang ve ark. 2002; Ghaznavi ve ark. 2005; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) NOS inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak böbreklerde azalan GFR'nin daha da kötüleştiği ve mevcut renal hasarın arttığı bildirilmiştir.

L-NAME'nin GM kaynaklı nefrotoksisite olgularında, nefrotoksisite tablosunda şiddetlenmeye neden olduğu ve Scr düzeylerinde artışlara yol açtığı bildirilmiştir (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Ghaznavi ve ark. 2005; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007). Bu çalışmada VIII. grupta L-NAME'nin kullanılmasına bağlı olarak renal hasarın daha da arttığı, Scr ve BUN değerlerinin de yükseldiği tespit edildi. L-NAME'nin saptanan bu olumsuz etkisi ile ilgili bulgular yukarıdaki araştırmacıların bulgularıyla örtüşmektedir.

Böbreklerde NO inhibisyonunun zararlı olduğunu bildiren araştırmacılar (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Cohen ve ark. 2001; Kang ve ark. 2002; Chaverri ve ark. 2004; Ghaznavi ve ark. 2005) rağmen, bazı araştırmacılar (Yang ve ark. 1998; Polat ve ark. 2006) NO'nun selektif inhibitörü AG'in GM nefrotoksisitesinde olumlu etkisinin olduğunu bildirmektedirler. Ancak bu çalışmanın VII.

grubunda AG'in herhangi bir olumlu etkisine rastlanamamıştır. Bu durum muhtemelen oluşan nefrotoksisitenin şiddetli olmayışı, patolojik düzeyde NO salgılanmaması, AG'in uygulama şekli, süresi ve deneklerin farklı türde olmasına bağlı olabilir. Nitekim VII. grupta belirlenen NO düzeylerinin aşırı yüksek olmaması bu görüşü destekler mahiyettedir.

Bu çalışmada serum nitrit (NO₂) konsantrasyonlarında I. grup hayvanlarda deneme süresince bir değişikliğin olmadığı, L-arginin verilen II. grupta istatistiksel bir farklılık belirlenmemesine rağmen, denemenin 5. gününden itibaren göreceli artışların olduğu gözlemlendi. III. ve IV. gruplarda ise serum NO₂ konsantrasyonlarında önemli (p<0.001) düşüşler kaydedildi. V. gruptaki hayvanlarda serum NO₂ konsantrasyonlarında denemenin 5., 7. ve 10. günlerinde, VI. grupta ise 10. günde istatistiksel olarak önemli olmayan artışların olduğu tespit edildi. Buna karşın VII. ve VIII. gruplarda serum NO₂ konsantrasyonlarında belirgin düşüşler kaydedildi. Bu gruplardan VIII. grup hayvanlarda gözlenen düşüşler önemli (p<0.01) bulunurken, VII. grupta saptanan düşüşlerin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi.

Birçok araştırmacı (Walker ve ark. 2000; Özen ve ark. 2001; Dhanarajan ve ark. 2006) nefrotoksisite olgularında hayvanlarda serum NO₂ konsantrasyonlarında önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada V. ve VI. gruplarda serum NO₂ konsantrasyonlarının arttığı, VII. ve VIII. gruplarda ise bu değerlerin azaldığı belirlendi. Denemenin V. ve VI. gruplarında serum NO₂ konsantrasyonlarında tespit edilen bu artışların kullanılan GM ve L-argininin etkisiyle meydana geldiği ve araştırmacıların (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Cherla ve Jaimes 2004; Ghaznavi ve ark. 2005; Dhanarajan ve ark. 2006) bulguları ile paralellik gösterdiği belirlendi. Denemenin VII. ve VIII. gruplarında serum NO₂ konsantrasyonlarında belirlenen düşüşlerin ise bazı araştırmacıların (Bremer ve ark. 1997; Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Walker ve ark. 2000; Klahr 2001; Ghaznavi ve ark. 2005; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) bildirdiği gibi AG ve L-NAME'nin NO üzerindeki inhibitör etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir.

Kreatinin klirensi değerlerinde V. grupta denemenin 1. gününden itibaren artışların olduğu, bu artışların denemenin 7. gününden itibaren düşüşe geçerek denemenin son gününde en düşük seviyeye indiği belirlendi. Yine VII. ve VIII. grupta denemenin 1. gününden itibaren düşüşlerin olduğu, buna karşın VII. grupta denemenin 10. gününde, VIII. grupta ise 7. gününde en düşük seviyeye indiği tespit edildi. GM verilen V., VII. ve VIII. grup hayvanlarda kreatinin klirensi değerlerinde gözlenen düşüşlerin istatistiksel açıdan V. ve VII. gruplarda önemli (p<0.01, p<0.05) olduğu, ancak VIII. grupta önemli olmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar birçok araştırmacının (Whiting ve Brown 1996; Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Mazzon ve ark. 2001; Ghaznavi ve ark. 2005; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) bulgularıyla da örtüşmektedir. VI. grupta ise kreatinin klirensi değerlerinde çalışma boyunca istatistiksel olarak önemli değişikliklerin olmadığı gözlenmektedir. Bu durum birçok araştırmacının (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Cherla ve Jaimes 2004; Ghaznavi ve ark. 2005) belirttiği gibi L-argininin aminoglikozid nefrotoksisitesindeki olumlu etkisiyle açıklanabilir.

GM ile oluşturulan nefrotoksisite olgularında idrar ile protein atılımında önemli artışlar olduğu bildirilmiştir (Luft ve ark. 1976; Maden 1994; Maldonado ve ark. 2003; Albarellos ve ark. 2004; Chaverri ve ark. 2004). Maden

(1994) GM nefrotoksitesinde idrar protein düzeylerindeki artışın denemenin 7. gününden itibaren kayda değer olduğunu bildirmiştir. Bazı araştırmacılar (Maldonado ve ark. 2003; Chaverri ve ark. 2004) ise GM nefrotoksitesinde idrar protein düzeylerindeki artışın denemenin 5. gününden itibaren ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da yukarıdaki bildirimlere paralel olarak idrar protein düzeylerindeki artışlara denemenin farklı günlerinde rastlanmıştır. Buna göre V. grupta denemenin 5., 7. ve 10. günlerinde, VII. grupta 10. günde, VI. ve VIII. grupta ise denemenin 7. ve 10. günlerinde istatistiksel olarak önemli artışların meydana geldiği görülmektedir.

GM nefrotoksitesinde gelişen renal hasarın şiddetine bağlı olarak denemenin farklı günlerinde glikozürinin meydana geldiği bildirilmiştir (Ginsburg ve ark. 1976; Greco ve ark. 1985; Maden 1994; Whiting ve Brown 1996). Bu çalışmada GM verilen gruplarda denemenin farklı günlerinde glikozürü tablosunun ortaya çıktığı açıkça görülmektedir. Bu gruplarda görülen glikozürü tablosunun, diğer çalışmalarda da (Ginsburg ve ark. 1976; Greco ve ark. 1985; Maden 1994; Whiting ve Brown 1996) bildirildiği gibi hayvanlarda görülen renal hasara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. GM nefrotoksitesini oluşturulan gruplar içerisinde, glikozürinin en düşük olduğu grubun VI. grup olduğu tespit edildi. Bu durum da araştırmacıların (Can ve ark. 2000; Cherla ve Jaimes 2004; Ghaznavi ve ark. 2005) belirttiği gibi L-argininin nefrotoksitesindeki olumlu etkisi ile açıklanabilir.

Aminoglikozid nefrotoksitesinde idrar GGT'nin spesifik bir parametre olduğunu ve birçok parametreye göre daha erken bir belirteç olduğu bildirilmektedir (Luft ve ark. 1976; Kaloyanides ve Enrique 1980; Greco ve ark. 1985; Garry ve ark. 1990; Maden 1994; Ceylan 1998). Nitekim Garry ve ark.'ları (1990) idrar GGT'nin serum kreatinin seviyesinin artmasından 3 gün önce artmaya başladığını tespit etmişlerdir. Yine Greco ve ark.'ları (1985) idrar GGT'nin serum kreatinin ve kreatinin klirensine göre daha hassas ve güvenilir bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın Kaloyanides ve Enrique (1980) idrar GGT düzeyinin tüm hassasiyet ve güvenilirliğine rağmen nefrotoksitesinin şiddeti ile arasında her zaman doğrusal bir ilişkinin olmayacağını da bildirmişlerdir.

Bu çalışmada GM verilen gruplarda idrar GGT düzeylerinin denemenin 3. gününden itibaren artış gösterdiği, bu artışların özellikle V. ve VI. grupta 5. günde, VII. ve VIII. grupta ise 10. günde en yüksek seviyeye ulaştığı belirlendi. İdrar GGT düzeylerinde meydana gelen bu artışlar, konu hakkındaki literatür (Luft ve ark. 1976; Garry ve ark. 1990; Maden 1994; Whiting ve Brown 1996) bildirimlerine paraleldir. Denemenin 15. gününde V. ve VI. gruplarda idrar GGT düzeylerinin başlangıç değerlerine yaklaştığı halde, VII. ve VIII. grupta bu değerlerin başlangıç değerlerinin üstünde olduğu belirlendi. Bu durum birçok araştırmacının (Valdivielso ve ark. 1997; Can ve ark. 2000; Klahr 2001; Mazzon ve ark. 2001; Cherla ve Jaimes 2004; Ghaznavi ve ark. 2005; Ghaznavi ve Kadkhodae 2007) bildirimlerine paralel olarak, VI. grupta NO salınımının olumlu etkisi, VII. ve VIII. grupta ise NOS inhibitörlerinin olumsuz etkileri ile açıklanabilir.

İdrar NO₂ seviyesinin NO sentezinin önemli bir göstergesi olduğu, NO sentezini etkileyen faktörlerin indirekt olarak idrar NO₂ düzeylerini de etkilediği ve nefrotik olguların birçoğunda idrar NO₂ düzeylerinde artışlar olduğu bildirilmiştir (Bremer ve ark. 1997; Tsikas ve ark. 2000; Valdivielso ve ark. 2001; Özen ve ark. 2001). Tsikas ve

ark.'ları (2000) L-arginine bağlı gerek plazma NO gerekse idrar NO₃ düzeylerinde artışlar olduğunu bildirmişlerdir. NOS inhibitörleri AG ve L-NAME kullanılarak yapılan çalışmalarda (Bremer ve ark. 1997; Turner ve ark. 1997) idrar NO₂ seviyelerinde azalmalar olduğu belirlenmiştir. Yine Cohen ve ark.'ları (2001) NOS inhibitörlerinin hem böbrek medullasında hem de idrarda NO düzeylerinde azalmalara neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada idrar NO₂ düzeylerinde I. grup hayvanlarda çalışma süresince önemli değişimlerin olmadığı, II. grupta ise idrar NO₂ düzeylerinin denemenin 5. gününden itibaren bir artış gösterdiği, denemenin 10. gününde bu artışların en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edildi. AG ve L-NAME verilen III. ve IV. grup hayvanlarda ise idrar NO₂ seviyelerinde en düşük değere denemenin 10. gününde ulaşıldı. Bu bulgular bazı çalışmalarda (Bremer ve ark. 1997; Turner ve ark. 1997; Tsikas ve ark. 2000; Usta ve ark. 2004) L-arginin, AG ve L-NAME'nin idrar NO₂ seviyelerine olan etkileri ile ilgili bildirimlerle aynı doğrultudadır. Nefrotoksitesini oluşturulan V. ve VI. gruplarda denemenin 5. gününden itibaren idrar NO₂ konsantrasyonlarında artış olduğu ve en yüksek değere V. grupta 10. günde, VI. grupta ise 15. günde ulaştığı belirlendi. Bununla beraber VII. ve VIII. grup hayvanlarda denemenin 7. gününden itibaren belirlenen düşüşlerin denemenin son gününe kadar devam ettiği gözlemlendi. Bu bulgular birçok araştırmacının (Bremer ve ark. 1997; Yang ve ark. 1998; Özen ve ark. 2001; Usta ve ark. 2004) bulgularıyla örtüşmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada 10 mg/kg dozda gentamisin verilmesinin diğer birçok hayvan türünün aksine tavşanlarda şiddetli nefrotoksitesine neden olmadığı, nefrotoksitesinde en erken değişen parametrenin idrar GGT olduğu, gentamisin nefrotoksitesinde tavşanlarda oral kullanılan L-argininin birçok biyokimyasal parametre üzerinde olumlu etkisinin olduğu, ancak AG ve L-NAME kullanımının bu parametreler üzerine olumsuz etkilerinin olduğu saptandı. Böylece gentamisin ilişkili nefrotoksitesinde olgularında nitrik oksit uyarımının yararlı, nitrik oksit inhibisyonunun ise zararlı etkilerinin olduğu, bu nedenle uzun süreli gentamisin tedavisi gereken durumlarda L-arginin verilmesinin nefrotoksitesinde şiddetinin azaltılmasında yararlı, AG ve L-NAME verilmesinin ise zararlı olduğu, ancak bu konuda klinik çalışmaların da yapılmasının faydalı olacağı kanısına varıldı.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2006-SBE-D107 nolu proje olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Abu-Spetan KA, Abdel-Gayoum AA (2001).** Effect of high dietary cholesterol on gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits. *Arch Toxicol*, 75, 284-290.
- Albarellos G, Montoya L, Ambros L, Kreil V, Hallu R, Reuelto M (2004).** Multiple once-daily dose pharmacokinetics and renal safety of gentamicin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 27, 21-25.
- Bremer V, Tojo A, Kimura K, Hirata Y, Goto A, Nagamatsu T, Suzuki Y, Omata M (1997).** Role of nitric oxide in rat nephrotoxic nephritis: Comparison between inducible and constitutive nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol*, 8 (11), 1712-1721.
- Brion N, Barge J, Godefroy I, Dromer F, Dubois C, Contrepois A, Carbon C (1984).** Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its reabsorption in rabbits. *Antimicrob Agents Ch*, 25 (2), 168-172.

- Can C, Şen S, Neşe B, Işık T (2000).** Protective effect of oral L-arginine administration on gentamicin-induced renal failure in rats. *Eur J Pharmacol*, 390, 327-334.
- Cary NC (1998).** SAS, SAS Institute Inc., USA.
- Ceylan E (1998).** Köpeklerde deneysel nefrotoksikozisde eritropoietin seviyesi ve bazı hematolojik parametreler üzerine araştırmalar. Y.Y.Ü. Sağlık Bil. Enst., Doktora Tezi, VAN.
- Chaverri JP, Barrera D, Maldonado PD, Chirino YI, Macias-Ruvalcaba NA, Medina- Campos ON, Castro L, Salcedo MI, Hernandez-Pando R (2004).** S-allylmercaptocysteine scavenges hydroxyl radical and singlet oxygen in vitro and attenuates gentamicin-induced oxidative and nitrosative stress and renal damage in vivo. *BMC Clin Pharmacol*, 4 (5), 1-13.
- Cherla G, Jaimes EA (2004).** Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease. *J Nutr*, 134, 2801-2806.
- Cohen RI, Hassell AM, Marzolk K, Marini C, Liu SF, Scharf SM (2001).** Renal effects of nitric oxide in endotoxemia. *Am J Resp Crit Care*, 164, 1890-1895.
- Dhanarajan R, Amrahm P, Isaac B (2006).** Protective effect of ebselen, a selenoorganic drug, against gentamicin-induced renal damage in rats. *Basic Clin Pharmacol*, 99, 267-272.
- Frame PT, Phair JP, Watanakunakorn C, Bannister TW (1977).** Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits. *J Infect Dis*, 135 (6), 952-956.
- Garry F, Chew DJ, Hoffsis GF (1990).** Enzymuria as an index of renal damage in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *Am J Vet Res*, 51 (3), 428-432.
- Ghaznavi R, Kadkhodae M (2007).** Comparative effects of selective and non-selective nitric oxide synthase inhibition in gentamicin-induced rat nephrotoxicity. *Arch Toxicol*, 81 (6), 435-457.
- Ghaznavi R, Faghihi M, Kadkhodae M, Shams S, Khastar H (2005).** Effects of nitric oxide on gentamicin toxicity in isolated perfused rat kidneys. *J Nephrol*, 18, 548-552.
- Ginsburg DS, Qunintanilla AP, Levin M (1976).** Renal glycosuria due to gentamicin in rabbits. *J Infect Dis*, 134 (2), 119-122.
- Gölcük M, Toprak Ş, Şahin M, Paşaoğlu H (2003).** Sepsiste indüklenebilen nitrik oksit sentaz inhibitörü (iNOS) ve antioksidanların böbrek hasarı ve fonksiyonlarına etkileri. *Genel Tıp Derg*, 13 (3), 95-103.
- Greco DS, Turnwald GH, Adams R, Gossett KA, Kearney M, Casey H (1985).** Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am J Vet Res*, 46 (11): 2332-2335.
- Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K (1988).** Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrob Agents Ch*, 32 (6), 912-918.
- Kaloyanides GJ, Enrique PM (1980).** Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int*, 18, 571-582.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (1997).** Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 50. Ed, Academic Pres, California, USA.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Johnson RJ (2002).** Nitric oxide modulates vascular disease in the remnant kidney model. *Am J Pathol*, 161 (1), 239-248.
- Kılınç A, Kılınç K (2003).** Nitrik Oksit: Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, ANKARA.
- Klahr S (2001).** The role nitric oxide in hypertension and renal disease progression. *Nephrol Dial Transpl*, 16 (1), 60-62.
- Luft FC, Patel V, Yum MN, Kleit SA (1976).** Nephrotoxicity of cephalosporin-gentamicin combinations in rats. *Antimicrob Agents Ch*, 9 (5), 831-839.
- Maden M (1994).** Deneysel gentamisin nefrotoksisitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bil. Enst., Doktora Tezi, KONYA.
- Maldonado PD, Barrera D, Rivero İ, Mata R, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R, Pedraza-Chaverri J (2003).** Antioxidant s-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stress and renal damage. *Free Radical Bio Med*, 35 (3), 317-324.
- Mazzon E, Britti D, Sarro AD, Caputi AP, Cuzzocrea S (2001).** Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, 424, 75-83.
- Özen S, Usta Y, Sahin-Erdemli I, Orhan D, Gumusel B, Yang B, Gursoy Y, Tulunay O, Dalkara T, Bakkaloğlu A, El-Nahas M (2001).** Association of nitric oxide production and apoptosis in a model of experimental nephropathy. *Nephrol Dial Transpl*, 16, 32-38.
- Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, Colak C, Vardi N, Ucar M, Emre MH, Acet A (2006).** Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Acta Histochem*, 108, 365-371.
- Schramm L, Heidbreder E, Zimmermann J, Lopau K, Wanner C (1996).** Acute renal failure: Influence of nitric oxide on renal function. *J Nephrol*, 9 (3), 118-125.
- Sharma SP (2004).** Nitric oxide and the kidney. *Indian J Nephrol*, 14, 77-84.
- Tsikakos D, Böger RH, Sandmann J, Bode-Böger SM, Frölich JC (2000).** Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett*, 478, 1-3.
- Turner CH, Owan I, Jacob DS, McClintock R, Peacock M (1997).** Effects of nitric oxide synthase inhibitors on bone formation in rats. *Bone*, 21 (6), 487-490.
- Usta Y, Ismailoğlu UB, Bakkaloğlu A, Orhan D, Besbas N, Sahin Erdemli I, Ozen S (2004).** Effects of pentoxifylline in adriamycin-induced renal disease in rats. *Pediatr Nephrol*, 19, 840-843.
- Valdivielso JM, Cabanero LR, Barriocanal FP, Lopez-Novoa JM (1997).** Effect of nitric oxide synthesis modification on renal function in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Environ Toxicol Phar*, 3, 123-128.
- Valdivielso JM, Crespo C, Alonso JR, Martinez-Salgado C, Eleno N, Arevalo M, Perez-Barriocanal F, Lopez Novoa JM (2001).** Renal ischemia in the rat stimulates glomerular nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Reg I*, 280, 771-779.
- Walker LM, Shah SV, Mayeux PR (2000).** Lack of a role for inducible nitric oxide synthase in experimental model of nephrotic syndrome. *Biochem Pharmacol*, 60, 137-143.
- Whiting PH, Brown PAJ (1996).** The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity. *Renal Failure*, 18 (6), 899-909.
- Yang CW, Yu CC, Ko YC, Huang CC (1998).** Aminoguanidine reduces glomerular inducible nitric oxide synthase (iNOS) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) mRNA expression and diminishes glomerulosclerosis in NZB/W F₁ mice. *Clin Exp Immunol*, 113, 258-264.