

## FARKLI DOZLARDA İNDOMETASİN UYGULANAN RATLARDA BAZI BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN BELİRLENMESİ

İzzet Karahan<sup>1</sup>@ İbrahim Pirinççi<sup>1</sup> Bülent Elitok<sup>2</sup> Ahmet Ateşşahin<sup>1</sup>

### The Determination of Some Biochemical Parameters in Rats Treated with Different Doses of Indomethacin

**Summary:** This study was carried out to investigate the changes occurring in the levels of serum aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), lactic dehydrogenase (LDH), creatin phosphokinase (CPK), sorbitol dehydrogenase (SDH), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), total protein (TP), albumin (ALB), triglyceride (TG), glucose (GL) and osmolality (OSM) in rats given with three different doses of indomethacin. As materials, eighty-four rats were used. Indomethacin was given intramuscularly at the doses of 2.5, 5.0 and 7.5 mg/kg. The blood samples were collected at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 and 24th hours. These samples were analysed for the biochemical parameters. In conclusion, it was determined that indomethacin increased the levels of AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK, SDH, TB, DB, GL and OSM in serum of rats experimentally given the different doses of indomethacin. In contrast, indomethacin was established to decrease the levels of TP, ALB and TG in serum of rats.

**Key words :** Indomethacin, Rat, Biochemical parameters.

**Özet :** Bu çalışma, üç farklı dozda indometasin verilen ratlarda serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gamma glutamyl transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK), sorbitol dehidrogenaz (SDH), total bilirubin (TB), direk bilirubin (DB), total protein (TP), albumin (ALB), trigliserid (TG), glikoz (GL) ve ozmolalite (OZM) düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri belirlemek amacıyla yapıldı. Araştırmada 84 adet rat kullanıldı. İndometasin kas içi yolla 2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg dozlarında verildi. Kan örnekleri 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde alındı. Bu örnekler biyokimyasal değerler yönünden analiz edildi. Sonuç olarak, deneysel yolla farklı dozlarda indometasin verilen ratlarda indometasinin AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK, SDH, TB, DB, GL düzeylerini ve OZM değerlerini artırdığı, buna karşılık TP, ALB ve TG düzeylerini azalttığı belirlendi.

**Anahtar kelimeler :** İndometasin, Rat, Biyokimyasal değerler.

### Giriş

İndometasin kimyasal yapısı 1-(p-klorobenzoil) -5-metoksi-2-metil-indol-3-asetik asit (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>CINO<sub>4</sub>) olan metilli bir indol türevidir (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Masubuchi ve ark., 1998). Narkotik olmayan ağrı kesiciler içerisinde yer alan bu madde özellikle deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Akesson ve Akesson, 1984; Brater, 1979; Kimberly, 1978).

Narkotik olmayan ağrı kesiciler siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz)'ı inhibe ederek, hücre zarı fosfolipidlerinden oluşan araziidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünü önlerler (Brater, 1979; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Kimberly ve ark., 1978; Lewis, 1984; Manoukian ve Carson, 1996). İndometasin prostaglandin sentetazın etkinliğini en güçlü engelleyen ilaçlardandır. Ayrıca fos-

fodiesteraz enzimini de inhibe ederek hücre içi siklik AMP düzeyini artırır ve buna bağlı olarak yangı önleyici etkisi daha belirgin bir şekilde ortaya çıkar (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Fries ve ark., 1991).

İndometasin beşeri hekimlikte hem ağrı kesici ve ateş düşürücü; hem de artrit, osteoartrit, spondilitis gibi romatizmal hastalıklarda yangı giderici ve ürik asit atılımını artırıcı etkileri için kullanılır (Fries ve ark., 1991; Rabinovitz ve Thiel, 1992; Vale ve Meredith, 1986). Veteriner hekimlikte ise daha ziyade yangı giderici olarak atlarda kullanılmaktadır (Jones ve ark., 1992; Kore, 1990; Vandebossche ve Bouckaert, 1990). İndometasinin kullanıldığı hastaların % 35-50'sinde çeşitli yan etkilerin olduğu bildirilmektedir (Ellenhorn ve Barceloux, 1988). Bu yan etkilerin başlıcaları ağız yoluyla ve uzun süreli kullanımlarına bağlı olarak görülen sindirim kanalında irkilti, yangı,

peptik ülser ve kanamalarıdır (Fries ve ark., 1991; Jones ve ark., 1992; Vale ve Meredith, 1986; Vandebossche ve Bouckaert, 1990). Böbrekler üzerindeki en önemli yan etkileri ise böbrek kan akımını azaltmaları, akut böbrek yetmezlikleri, tubuler nekrozlar, interstisiyel nefritler ve ayrıca bunlarla ilişkili olarak elektrolit bozukluklarının oluşmasıdır (Brater, 1979; Karahan ve ark., 1998; Kimberly ve ark., 1978; Kore, 1990). Yapılan birçok çalışmada indometasin ve benzeri maddelerin en önemli toksik etkilerinin karaciğer üzerine olduğu ve buna bağlı olarak serumda bazı enzim düzeylerini arttırdıkları tespit edilmiştir (Akesson ve Akesson, 1984; Karahan ve Güler, 1998; Kocaoğlu ve ark., 1997; Lewis, 1984; Masubuchi ve ark., 1998; Manoukian ve Carson, 1996; Rabinovitz ve Thiel, 1992).

Bu çalışmada, deneysel olarak ratlara kas içi yolla farklı dozlarda verilen indometasinin AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK ve SDH gibi enzim düzeyleri ile TB, DB, TP, ALB, TG, GL düzeyleri ve OZM değerleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

#### Materyal ve Metot

Bu çalışmada 120-200 g ağırlıklarında 84 adet rat kullanıldı. Denemelerde kullanılacak ratlar her grupta 21 hayvan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu hayvanlara 0.5 ml izotonik sodyum klorür, deneme gruplarına ise 1.5 mg/ml'lik indometasin (Sigma) solusyonundan 2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg dozlarında kas içi yolla uygulandı. Uygulamaları takiben 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde kontrol ve deneme gruplarından kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıkartılarak analizler yapıncaya kadar derin dondurucuda saklandı.

Serum örneklerindeki AST ve ALT düzeyleri ilgili test kiti (Olympus-Biocon) kullanılarak otoanalizör (Technicon RA-XT); OZM değerleri ozmometre (Advanced Ins. Model 3MO) cihazları kullanılarak standart metotlarla belirlendi. ALP, GGT, LDH, CPK, SDH, TB, DB, TP, ALB, TG ve GL düzeyleri ise uygun test kiti (Wiener-Raichem) kullanılarak spektrofotometrik (Spectronic 21D-Milton Roy) olarak tespit edildi. Araştırmada elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak Stat Wiew TM 512 bilgisayar programında "t" testiyle değerlendirildi.

#### Bulgular

Kontrol ve deneme gruplarının AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK ve SDH gibi enzimlerin düzeyleri tablo 1 ile 2'de ve TB, DB, TP, ALB, TG, GL ve OZM gibi biyokimyasal değerler tablo 3 ile 4'te sunulmuştur.

Kontrol grubu ile 2.5 mg/kg indometasin verilen grup arasında TB değerleri yönünden farkın çok önemli ( $P<0.001$ ); ALP, LDH, CPK ve TG değerleri yönünden önemli ( $P<0.01$ ); ALT, GGT ve OZM değerleri yönünden az önemli; kontrol grubu ile 5 mg/kg indometasin verilen grup arasında AST, ALP, TB ve TP değerleri yönünden farkın çok önemli ( $P<0.001$ ); ALT, LDH, CPK, SDH, DB, TG ve OZM değerleri yönünden önemli ( $P<0.01$ ); GGT ve ALB değerleri yönünden az önemli ve kontrol grubu ile 7.5 mg/kg indometasin verilen grup arasında ALP, SDH, TB, DB TP ve OZM değerleri yönünden farkın çok önemli ( $P<0.001$ ); AST, ALT, GGT, LDH, CPK ve TG değerleri yönünden önemli ( $P<0.01$ ) olduğu tespit edildi.

#### Tartışma ve Sonuç

Narkotik olmayan ağrı kesici-yanğı giderici maddelerin yaygın olarak ve bilinçsizce kullanılmalarıyla toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bunların çoğunun önemsenmeyen veya doğrudan gözlemlenmeyen belirtiler olduğu bildirilmektedir (Fries ve ark., 1991; Kore, 1990; Karahan ve Güler, 1998; Masubuchi ve ark., 1998). Bu tip toksisitenin göstergesi olarak karakteristik klinik bulgular yanında histopatolojik ve biyokimyasal bozukluklar da önemlidir. Bu nedenle narkotik olmayan ağrı kesici-yanğı giderici ilaçların AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK ve SDH gibi enzim aktiviteleri ile TB, DB, TP, ALB, TG, GL düzeyleri ve OSM değerleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesi önemlidir.

Bazı araştırmacılar (Akesson ve Akesson, 1984; Kimberly ve ark., 1978; Kocaoğlu ve ark., 1997; Lewis, 1984; Karahan ve Güler, 1998; Masubuchi ve ark., 1998; Manoukian ve Carson, 1996; Rabinovitz ve Thiel, 1992) yaptıkları çalışmalarda indometasin ve benzeri maddelerin başta karaciğer ile böbrekler olmak üzere pek çok doku ve organda hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açtıklarını, serumda bazı enzim (ALT, AST, LDH, GGT gibi) düzeylerini arttırdıklarını, buna karşılık TP, ALB ve TG düzeylerini ise azalttıklarını göstermişlerdir. Tablo 1, 2, 3 ve 4 incelendiğinde kas içi yolla uygulanan tüm dozlarda indometasinin AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK, SDH, TB ve DB düzeylerini arttırdığı, TP, ALB ve TG düzeylerini ise azalttığı görülmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Ratlara kas içi yolla 2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg dozlarında indometasin verilmesinden sonra serum AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK ve SDH gibi enzim düzeylerinin 0.5. saatten itibaren artmaya başladığı ve AST düzeylerinin 2. saatte dozlara göre sırasıyla

**Tablo 1.** Farklı Dozlarda İndometasin (2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg) Uygulanan Ratlarda Serum AST, ALT, GGT ve ALP Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

KONTROL	AST (IU/L)			ALT (IU/L)			GGT (IU/L)			ALP (IU/L)		
	75.2±3.9			26.8±3.7			9.9±1.8			12.6±1.1		
Süre (mg/kg) >>	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5
30. dakika	81.4 ±4.1	94.3 ±8.4	97.6 ±5.1	42.2 ±6.2	37.4 ±2.3	54.3 ±6.1	11.3 ±1.7	14.2 ±2.1	20.2 ±1.6	20.9 ±1.4	24.2 ±2.1	28.5 ±2.8
1. Saat	83.6 ±6.8	91.6 ±4.6	106.4 ±7.4	48.8 ±5.1	51.2 ±3.4	64.6 ±5.8	19.8 ±3.1	20.3 ±3.2	24.4 ±1.8	22.1 ±2.5	25.7 ±2.7	30.5 ±3.4
2. Saat	90.1 ±7.3	105.8 ±6.2	118.0 ±8.3	46.4 ±3.6	66.2 ±6.2	81.3 ±4.3	22.0 ±2.6	24.0 ±2.0	29.4 ±2.8	24.0 ±2.6	26.8 ±2.4	31.6 ±2.7
4. Saat	87.0 ±4.2	97.2 ±5.1	112.0 ±4.7	40.1 ±4.4	57.4 ±5.4	71.7 ±6.4	24.8 ±2.4	29.6 ±1.8	34.9 ±3.1	20.9 ±3.0	29.1 ±3.1	33.3 ±3.2
8. Saat	81.2 ±3.6	101.4 ±4.5	116.2 ±7.6	34.2 ±2.7	50.5 ±3.5	57.6 ±4.2	19.5 ±1.4	22.7 ±1.7	23.6 ±2.1	17.2 ±2.1	25.6 ±2.8	27.1 ±2.3
12. Saat	74.1 ±8.4	95.6 ±3.9	92.7 ±5.1	24.3 ±4.1	36.4 ±2.7	44.8 ±4.3	11.7 ±1.1	15.3 ±1.9	18.4 ±1.6	14.8 ±1.8	20.9 ±2.1	24.2 ±1.9
24. Saat	67.8 ±6.3	83.6 ±2.4	87.3 ±3.2	31.3 ±3.2	34.2 ±5.1	40.6 ±2.8	7.6 ±0.8	8.8 ±1.6	9.8 ±1.4	10.4 ±1.2	18.4 ±1.9	15.8 ±1.6

**Tablo 2.** Farklı Dozlarda İndometasin (2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg) Uygulanan Ratlarda Serum LDH, CPK, ve SDH Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

KONTROL	LDH (IU/L)			CPK (IU/L)			SDH (IU/L)		
	376±45			230±44			11.8±1.6		
Süre (mg/kg) >>	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5
30. dakika	588 ±40	808 ±60	947 ±63	457 ±31	594 ±16	667 ±19	13.4 ±1.2	14.5 ±1.1	15.0 ±1.6
1. Saat	834 ±89	1397 ±151	1536 ±288	635 ±35	759 ±25	851 ±33	14.5 ±0.7	16.3 ±0.8	15.6 ±1.8
2. Saat	1164 ±70	1650 ±190	2530 ±310	791 ±51	1105 ±125	1430 ±220	19.3 ±2.0	17.6 ±1.5	16.1 ±2.1
4. Saat	1444 ±124	2246 ±212	3070 ±390	1181 ±162	1765 ±95	2321 ±107	15.6 ±1.4	17.0 ±2.1	16.7 ±1.9
8. Saat	1124 ±109	1791 ±102	2491 ±257	948 ±88	1392 ±64	1726 ±122	13.3 ±0.8	16.2 ±0.9	18.5 ±1.4
12. Saat	896 ±64	1269 ±169	1884 ±426	642 ±82	994 ±46	1152 ±52	12.1 ±0.9	15.6 ±1.2	17.7 ±0.9
24. Saat	480 ±60	902 ±108	1310 ±323	466 ±97	598 ±139	897 ±113	9.2 ±0.4	14.5 ±0.7	16.5 ±1.2



**Tablo 3.** Farklı Dozlarda İndometasin (2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg) Uygulanan Ratlarda Serum TB, DB, TP, ve ALB Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

KONTROL	Total Bilirubin (mg/dl)			Direk Bilirubin (mg/dl)			Total Protein (g/L)			Albumin (g/L)		
	0.46 ±0.04			0.36 ±0.03			70.9 ±4.8			23.8 ±1.9		
Süre (mg/kg) >>	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5
30. dakika	0.59 ±0.03	0.61 ±0.02	0.68 ±0.02	0.42 ±0.02	0.46 ±0.02	0.54 ±0.02	60.7 ±1.7	55.5 ±0.5	53.0 ±4.9	26.7 ±0.6	26.3 ±2.0	25.3 ±1.1
1. Saat	0.60 ±0.03	0.59 ±0.06	0.73 ±0.02	0.44 ±0.02	0.51 ±0.02	0.56 ±0.03	45.6 ±5.5	47.3 ±2.7	46.0 ±2.0	24.4 ±0.3	21.9 ±0.7	22.9 ±1.7
2. Saat	0.63 ±0.04	0.66 ±0.03	0.74 ±0.04	0.47 ±0.02	0.52 ±0.02	0.58 ±0.03	75.1 ±3.2	65.4 ±2.6	64.3 ±1.7	23.2 ±1.2	17.2 ±1.0	19.7 ±1.5
4. Saat	0.66 ±0.04	0.70 ±0.03	0.77 ±0.05	0.49 ±0.02	0.54 ±0.03	0.62 ±0.04	60.6 ±7.5	57.2 ±2.8	54.6 ±3.5	20.3 ±0.9	15.6 ±0.8	18.1 ±1.9
8. Saat	0.63 ±0.03	0.67 ±0.03	0.80 ±0.04	0.48 ±0.03	0.54 ±0.02	0.67 ±0.04	60.9 ±3.9	55.2 ±2.8	48.1 ±1.9	19.9 ±0.7	13.9 ±0.9	16.1 ±2.0
12. Saat	0.59 ±0.02	0.63 ±0.02	0.75 ±0.03	0.45 ±0.02	0.51 ±0.02	0.61 ±0.02	72.2 ±2.6	51.1 ±3.1	50.4 ±2.4	20.8 ±0.4	11.5 ±1.2	14.3 ±1.8
24. Saat	0.55 ±0.02	0.60 ±0.02	0.72 ±0.02	0.34 ±0.01	0.43 ±0.03	0.59 ±0.02	79.3 ±3.1	53.1 ±3.7	45.4 ±1.4	21.6 ±0.8	11.1 ±1.2	12.3 ±2.0

**Tablo 4.** Farklı Dozlarda İndometasin (2.5, 5.0 ve 7.5 mg/kg) Uygulanan Ratlarda Serum TG, GL, ve OZM Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

KONTROL	Trigliserid (g/L)			Glikoz (mg/dl)			Ozmalite (mOsm/L)		
	105.7 ±12.9			80.2 ±5.9			295 ±2.6		
Süre (mg/kg) >>	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5	2.5	5.0	7.5
30. dakika	104.9 ±5.2	109.6 ±4.7	110.7 ±8.3	84.4 ±2.0	110.0 ±6.0	118.5 ±4.5	301 ±2.6	303 ±4.5	328 ±4.7
1. Saat	59.4 ±2.8	66.7 ±2.1	94.4 ±1.1	83.9 ±4.2	114.2 ±5.4	112.0 ±9.1	303 ±4.2	302 ±3.7	329 ±3.2
2. Saat	63.3 ±2.9	44.2 ±2.3	39.4 ±0.9	81.2 ±3.7	90.5 ±4.5	99.0 ±4.6	299 ±1.8	313 ±4.2	314 ±4.3
4. Saat	48.9 ±3.5	86.7 ±2.4	65.0 ±1.5	76.9 ±4.4	84.0 ±4.0	93.4 ±3.0	302 ±2.5	305 ±2.3	327 ±6.5
8. Saat	31.3 ±2.9	42.8 ±5.5	95.1 ±7.6	72.7 ±2.8	76.0 ±4.7	82.5 ±4.5	297 ±2.4	301 ±1.8	321 ±4.1
12. Saat	54.3 ±3.7	37.0 ±2.8	80.4 ±2.2	76.5 ±3.8	70.2 ±5.1	60.5 ±3.8	294 ±3.1	298 ±2.4	313 ±3.6
24. Saat	75.1 ±3.0	31.2 ±1.0	67.3 ±2.8	63.2 ±3.1	69.6 ±3.6	65.0 ±2.9	297 ±2.6	302 ±2.4	304 ±2.7

90.1, 105.8 ve 118.0 IU/L değerleriyle; ALT düzeylerinin 2.5 mg/kg'lık dozda 1. saatte 48.8 IU/L, 5.0 ve 7.5 mg/kg'lık dozlarda 2. saatte 66.2 ve 81.3 IU/L değerleriyle; GGT düzeylerinin 4. saatte dozlara göre sırasıyla 24.8, 29.6 ve 34.9 IU/L değerleriyle; ALP düzeylerinin 2.5 mg/kg'lık dozda 2. saatte 24.0 IU/L, 5.0 ve 7.5 mg/kg'lık dozlarda 4. saatte 29.1 ve 33.3 IU/L değerleriyle; LDH ve CPK düzeylerinin tüm dozlarda 4. saatte dozlara göre sırasıyla 1444, 2246 ve 3070 IU/L ile 1181, 1765 ve 2321 IU/L değerleriyle ve SDH düzeylerinin 2.5 ve 5.0 mg/kg'lık dozlarda 2. saatte 19.3 ve 17.6 IU/L, 7.5 mg/kg'lık dozda ise 8. saatte 18.5 IU/L değerleriyle doruk noktaya ulaştığı tespit edilmiştir. Daha sonra serum AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK ve SDH enzimleri düzeylerinin 24. saatte genelde kontrol grubuna yakın düzeylerde olduğu görülmektedir (Tablo 1, 2). Aynı şekilde, indometasinin tüm dozlarında serum TB ve DB düzeylerinin 0.5. saatten itibaren artmaya başladığı, TB düzeylerinin 4. saatte dozlara (2.5 ve 5.0 mg/kg) göre sırasıyla, 0.66 ve 0.70 mg/dl, 7.5 mg/kg'lık dozda ise 8. saatte 0.80 mg/dl değerleriyle; DB düzeylerinin ise 2.5 ve 5.0 mg/kg'lık dozlarda 4. saatte 0.49 ve 0.54 mg/dl, 7.5 mg/kg'lık dozda ise 8. saatte 0.67 mg/dl değerleriyle doruk noktaya çıktığı belirlenmiştir. Daha sonra serum TB ve DB düzeylerinin 24. saatte genelde kontrol grubundan yüksek düzeylerde kaldığı görülmektedir (Tablo 3).

Bazı araştırmacılar (Kore, 1990; Rabinovitz ve Thiel, 1992; Vale ve Meredith, 1986; Vandebossche ve Bouckaert, 1990) yaptıkları çalışmalarda, indometasin ve benzeri ilaçların, katekolaminlerin saliverilmesini arttırdığını ve buna bağlı olarak karaciğerde glikojenin glikoza yıkımını hızlandırarak erken dönemlerde kan glikoz düzeyini yükselttiklerini bildirmektedirler. Tablo 4 incelendiğinde serum GL düzeylerinin verilen tüm dozlarda 0.5. saatten itibaren artmaya başladığı; 2.5 ve 7.5 mg/kg'lık dozlarda 0.5. saatte 84.4 ve 118.5 mg/dl, 5.0 mg/kg'lık dozda ise 1. saatte 114.2 mg/dl değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedricen azaldığı tespit edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda (Brater, 1979; Karahan ve ark., 1998; Kimberly ve ark., 1978) indometazin ve benzeri maddelerin prostaglandin sentezini inhibe ederek furosemid gibi diüretiklerin etkilerini önledikleri gösterilmiştir. Bu etkinin esası prostaglandin düzeyinin azalmasının bir sonucu olarak böbreklerdeki vazodilatasyon ve kan akımını engellemeleridir. Ayrıca bu grup ilaçların böbreklerde glomeruler filtrasyonda azalmaya neden

olarak vücutta su ve sodyum tutulmasına ve kanın ozmolalitesinde yükselmeye neden oldukları bildirilmektedir (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Jones ve ark., 1992; Karahan ve ark., 1998; Vale ve Meredith, 1986; Vandebossche ve Bouckaert, 1990). Tablo 4 incelendiğinde serum OZM değerlerinin verilen tüm dozlarda 0.5. saatten itibaren artmaya başladığı ve 2.5 mg/kg dozda 1. saatte 303 mOsm/L, 5.0 mg/kg dozda 2. saatte 313 mOsm/L, 7.5 mg/kg dozda ise 1. saatte 329 mOsm/L değerleriyle doruk noktaya çıktığı ve daha sonra tedricen azalarak 24. saatte kontrol değerlerinden biraz yüksek olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, indometasinin doza bağlı olarak kan serumunda AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK, SDH, TB, DB, GL düzeyleri ve OZM değerlerini artırdığı, buna karşılık TP, ALB ve TG düzeylerini azalttığı belirlendi. Böylece, indometasin ve benzeri ilaçların kullanımlarında bazı biyokimyasal değerler üzerindeki etkilerinin dikkate alınmasının yararlı olacağı kanaatine varıldı.

#### Kaynaklar

- Akesson, A., Akesson, B. (1984). Hepatotoxic effects of anti-rheumatic drugs in cultured rat hepatocytes. *Scand. J. Rheumatol.*, 13, 3, 198-202.
- Brater, DC. (1979). Effect of indomethacin on salt and water homeostasis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25, 3, 322-330.
- Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G. (1988). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, In: "Medical Toxicology". 1st Ed., New York.
- Fries, J.F., Williams, C.A., Bloch, D.A. (1991). The relative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis. Rehum.*, 34, 11, 1353-1360.
- Jones, R.D., Baynes, R.E., Nimitz, C.T. (1992). Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 Cases (1989-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 3, 475-477.
- Karahan, İ., Pirinççi, İ., Demirbaş, İ., Tümer, İ. (1998) Köylerde serum ozmolalitesi ve elektrolit düzeyleri üzerine furosemid ve indometasinin etkileri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 13,2,33-38.
- Karahan İ., Güler, O. (1998). Ratlarda yüksek dozda dipiron, flunixin ve indometasinin bazı biyokimyasal değerlere etkileri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 13,3,259-264.
- Kimberly, R.P., Bowden, R.E., Keiser, H.R., Poltz, P.H. (1978). Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 64, 804-807.
- Kocaoğlu, S., Karan, A., Berkan, T., Başdemir, G., Akpınar, R. (1997). Urinary gamma-glutamyl transferase activity in rats with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in-

duced nephrotoxicity. Arch. Immunol. Ther. Exp., 45, 1, 73-77.

Kore, M.A. (1990). Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vet. Clin. Nort. Am., 20, 2, 419-430.

Lewis, J.H. (1984). Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin. Pharm., 3, 2, 128-138.

Masubuchi, Y., Saito, H., Horie, T. (1998). Structural requirements for the hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in isolated rat hepatocytes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 287, 1, 208-213.

Manoukian, A.V., Carson, J.L. (1996). Nonsteroidal anti-

inflammatory drug induced hepatic disorders. Drug Saf., 15, 1, 64-71.

Rabinovitz, M., Thiel, D.H. (1992). Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Gastroenterol., 87, 12, 1696-1704.

Vale, J.A., Meredith, T.J. (1986). Acute poisoning due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Med. Toxicol., 1, 1, 12-31.

Vandenbossche, G.M.R., Bouckaert, S., et al. (1990). Side effects of indomethacin in ponies. Vet. Rec., 127, 12, 316.