



RESEARCH ARTICLE

Koçlara deksametazon uygulamasının kan oksidatif durum ve prostaglandin F2 α metaboliti düzeyine etkisi

Ayşe Er¹, Orhan Çorum^{1,2,*}, Hatice Eser^{1,2}, Emre Bahçivan^{1,3}, Burak Dik¹, Enver Yazar¹

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, ²Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, ³Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
Geliş: 19.02.2016, Kabul: 01.04.2016
*orhancorum@selcuk.edu.tr

Effect of dexamethasone treatment on blood oxidative status and prostaglandin F2 α metabolite levels in ram

Eurasian J Vet Sci, 2016, 32, 2, 89-93
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2016215993

Öz

Amaç: Bu araştırmanın öncelikli amacı sağlıklı koçlara deksametazon uygulamasının serum tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) ve plazma 13,14-dihidro-15-keto-prostaglandin F2 α (PGM) düzeyine etkisini belirlemektir. Ayrıca deksametazonun hemogram ve serum biyokimyasal parametrelere etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 10 adet koça derialtı yolla tek sefer 0.5 mg/kg dozda deksametazon uygulandı. Hayvanlardan uygulama öncesi (0. saat, Kontrol grup) ve sonrası 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Serum TBARS ve plazma PGM düzeyleri ELISA okuyucusunda belirlendi. Hemogram değerleri kan hücresi sayım cihazında ölçülürken, biyokimyasal parametreler oto-analizörde ölçüldü.

Bulgular: Deksametazonun serum TBARS düzeyinde istatistiki olmayan dalgalanmalara neden olduğu belirlenirken, plazma PGM düzeyine etkisinin olmadığı tespit edildi. Akyuvar ve serum glikoz düzeylerinde ise yükselmelere (P<0.05) neden olduğu gözlemlendi.

Öneri: Deksametazonun sağlıklı koçlarda belirgin düzeyde antioksidan ve anti-PGM etki göstermediği, ancak hastalık durumunda daha farklı etkiler gösterebileceği ifade edilebilir.

Anahtar kelimeler: Koç, deksametazon, TBARS, PGM

Abstract

Aim: The first aim of this research was to determine the effects of dexamethasone on serum thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and plasma 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin-F2 α (PGM) levels in healthy rams. In addition, effects of dexamethasone on the hemogram and biochemical parameters were evaluated.

Materials and Methods: Single dose dexamethasone (0.5 mg/kg, SC) was administered to 10 rams. Blood samples were collected before (0. hour, Control group) and after drug treatment at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hours. Serum TBARS and plasma PGM levels were measured with ELISA reader. Hemogram values were determined with hemacell counter, whereas biochemical values were measured with auto-analyzer.

Results: Dexamethasone caused statistically not significant fluctuations in the serum TBARS levels while it did no effect plasma PGM levels. Dexamethasone increased (P<0.05) the white blood cell and serum glucose levels.

Conclusion: It may be stated that dexamethasone has no distinctive antioxidant and anti-PGM effects in healthy rams; however, different effects of dexamethasone may be observed in the sick situation.

Keywords: Ram, dexamethasone, TBARS, PGM





Giriş

Glikokortikoidler böbrek üstü bezi korteksinden salgılanır ve canlılarda fiziksel ve duygusal stresle ilişkili durumlarda hemostazisin regülasyonunda rol alırlar. Memelilerde salgılanan glikokortikoidler kortizol ve kortikosterondur. Canlıdaki düzeyleri ise türden türe farklılık göstermektedir. İnsanlarda kortizol dominant olarak bulunurken, koyunlarda her ikisi de dominant olarak salgılanır. Canlıda hemen hemen bütün organ ve doku üzerinde etkileri bulunmaktadır (Buckingham 2006, Srinivasan ve ark 2013). Kan basıncı, sıvı-elektrolit denge, hücresel enerji metabolizması ve immün fonksiyon üzerine etkisi bulunur (Macfarlane ve ark 2008, Gensler 2012). Glikokortikoidler kan akyuvar sayısını artırır (Kaya 2002) ve protein ile lipidlerin glikoza dönüşümünü sağlar (Gross ve Cidlowski 2008), glikoz kullanımını azaltır ve hepatik glikoz üretimini artırır. Böylece canlıda hiperglisemi oluşur (Moghadam-Kia ve Werth 2010).

Glikokortikoidlerin organizmada gelişen oksidatif stres üzerine etkileri belirgin değildir. Canlı hücreleri sürekli olarak endojen ve eksojen kaynaklarca oksidatif strese maruz kalırlar. Gelişen oksidatif stres ise antioksidan savunma sisteminde önlenmeye çalışılır. Hücrede oksidanlarla antioksidanlar arasındaki denge bozulduğunda oksidatif stres gelişir. Gelişen stres sonucunda detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri hücrelerde lipid yapısı, nükleik asit ve protein yapılarına saldırır ve hasarlara neden olurlar. Lipidlerde yaptığı hasar ise lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır ve canlıda en çok oluşan hasar tipidir. Gelişen lipid peroksidasyon hasarını belirlemek için bazı biyolojik belirteçlerin ölçümünden faydalanılır. Tiobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) ve malondialdehid (MDA) en fazla ölçülen lipid peroksidasyon belirteçleridir (Yazar ve Traş 2002, Mayne 2003). Deksametazonun oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili fikir birlikteliği bulunmamaktadır (Gokce ve ark 2012, Deng ve ark 2014).

Glikokortikoidler canlılarda siklooksijenaz-2'nin sentezini engelleyerek prostaglandinler ile tromboksanların üretimini azaltır (van der Velden 1998). Prostaglandin F_{2α} canlıda öncelikli olarak üreme ile ilgili fonksiyonların (Ovaryum fonksiyonları, embriyo gelişimi, vs) düzenlenmesinde rol alır. Ancak prostaglandin F_{2α}'nın akut ve kronik yangısal durumlarda da rol alabildiği bildirilmiştir (Basu 2007). Prostaglandin F_{2α}'nın ana metaboliti olan 13,14-dihidro-15-keto-prostaglandin F_{2α} (PGM)'nin septik durumlarda yükseldiği (Basu 2007, Er ve Yazar 2012) ve siklooksijenazın katalizlediği lipid peroksidasyonunun bir biomarkırı olduğu bildirilmiştir (Basu 1998, Basu ve Eriksson 2000). Deneysel endotoksemi araştırmalarında deksametazon uygulamasının kan PGM düzeyini düşürebildiği belirtilmiştir (Er ve ark 2010, Yazar ve ark 2010).

Ticari olarak satışa sunulan sentetik glikokortikoidler sepsis, septik şok, otoimmün bozukluklar (romatoid artrit, vs), nö-

rolojik hastalıklar ve bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Buckingham 2006, Gross ve Cidlowski 2008, Gensler 2012, Kuşkonmaz ve Tütüncü 2013). Sentetik bir glikokortikoid ilaç olan deksametazon gebelik toksemisi, ketozis, septik şok gibi durumların tedavisinde kullanılmaktadır (Traş ve Elmas 2012, Er ve Dik 2013)

Mevcut araştırmada sentetik bir glikokortikoid olan deksametazonun sağlıklı koçlarda uygulama sonrasında ilk 24 saat içinde ratlarda olduğu gibi antioksidan etkinlik göstererek (Gokce ve ark 2012) serum TBARS düzeyini ve prostaglandin sentezini engelleyerek (van der Velden 1998, Yazar ve ark 2010) plazma PGM düzeyini düşürebileceği hipoteze edildi.

Bu araştırmanın amacı koçlara tek doz deksametazon (0.5 mg/kg, SC) uygulamasının ilk 24 saat içinde serum TBARS, plazma PGM, hemogram [Akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), platelet, hematokrit, hemoglobin] ve serum biyokimyasal [Glikoz, alkalen fosfotaz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamiltransferaz (GGT), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)] parametrelere etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada 10 adet koça (58.1±1.37 kg, >1 yaş) derialtı yolla tek sefer 0.5 mg/kg dozunda (Er ve Dik 2013) deksametazon (Dekort® Amp, Deva İlaç, İstanbul) uygulaması yapıldı. Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca onandı (2015/98). Hayvanlardan uygulama öncesi (0. saat, Kontrol grup) ve sonrası 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Serum TBARS (Cayman Chemical, AnnArbor, MI, ABD) ve plazma PGM (Cayman Chemical, AnnArbor, MI, ABD) düzeyleri ELISA okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, Bio-Tec Instruments, Winooski, VT, ABD), hemogram değerleri (WBC, RBC, platelet, hemoglobin, hematokrit) kan hücresi sayım cihazında (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) belirlendi. Serum glikoz, ALP, ALT, AST, GGT, BUN, kreatinin, kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri otoanalizörde (ILab-300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) ölçüldü.

Araştırmada elde edilen değerler ANOVA ve posthoc test olarak scheffe ile değerlendirildi ve P<0.05 değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

Bulgular

Deksametazonun TBARS ve PGM düzeylerine etkisi sırası ile Grafik 1 ve 2'de sunuldu. TBARS düzeylerinde istatistiki düzeyde olmayan dalgalanmalara neden olduğu belirlenirken (P>0.05), PGM düzeyine etkisinin olmadığı tespit edildi. Deksametazon uygulamasının WBC ve glikoz düzeyine



etkisi Grafik 3 ve 4'de sunuldu. Deksametazon uygulaması sonrasında WBC düzeyinin 8. saat ve serum glikoz düzeyinin 4. saat yükseldiği ($P<0.05$) ve bu yüksek düzeylerin araştırma sonuna kadar sürdüğü belirlendi. Analizi yapılan diğer hemogram (RBC, platelet, hemoglobin, hematokrit) ve biyokimyasal (ALP, ALT, AST, GGT, BUN, kreatinin, kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL) parametrelerde istatistiki değişimler belirlenmedi (Veriler sunulmadı).

Tartışma

Sentetik bir glikokortikoid ilaç olan deksametazon veteriner hekimlikte şok, gebelik toksemisi, ketozis ve alerjik reaksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Traş ve Elmas 2012, Er ve Dik 2013).

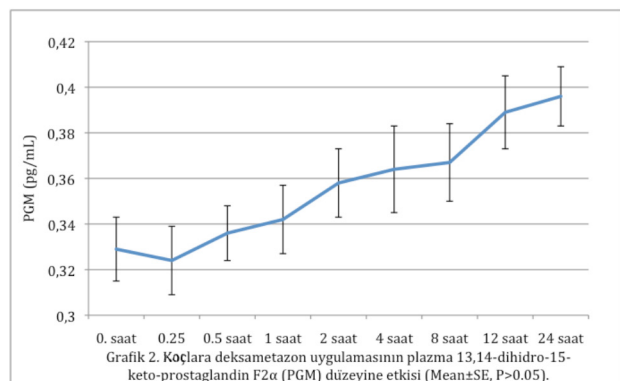
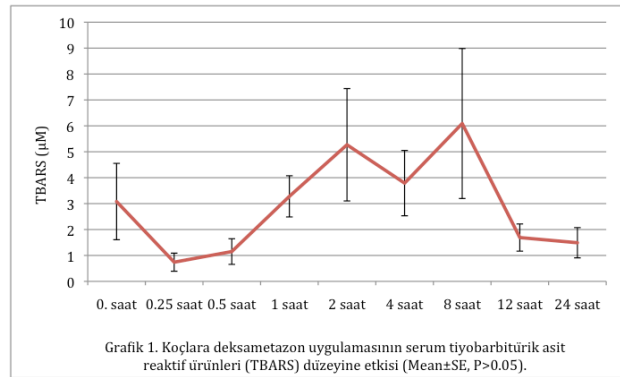
Mevcut çalışmada deksametazon uygulamasının serum TBARS (Grafik 1) düzeylerinde istatistiki düzeyde olmayan dalgalanmalara neden olduğu belirlendi ($P>0.05$). Deksametazonun oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar incelendiğinde fikir birliği olmadığı gözlenmektedir. Deksametazonun deneysel menenjit oluşturulan ratlarda TBARS düzeyinde istatistiki olmayan yükselmelere neden olduğu belirtilmiştir (Barichello ve ark 2011). İlacın ratlarda bir diğer oksidatif stres parametresi olan MDA düzeyini düşürücü etkisi olduğu bildirilmesine (Gokce ve ark 2012) rağmen, in vitro şartlarda gelişen oksidatif stresi engelleyemediği (Deng ve ark 2014), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rat karaciğer (Jin ve ark 2013) ve serum (Er ve ark 2010, Yazar ve ark 2010) MDA düzeylerine belirgin etkisinin bulunmadığı ve mide dokusu MDA düzeyini artırdığı (Swamy ve ark 2011) bildirilmiştir. Araştırma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde deksametazonun oksidatif stres üzerine etkisinin uygulama dozuna, gelişen oksidatif stresin şiddetine, hayvan türüne ve seçilen oksidatif stres parametre türüne göre değişiklik gösterebileceği ifade edilebilir.

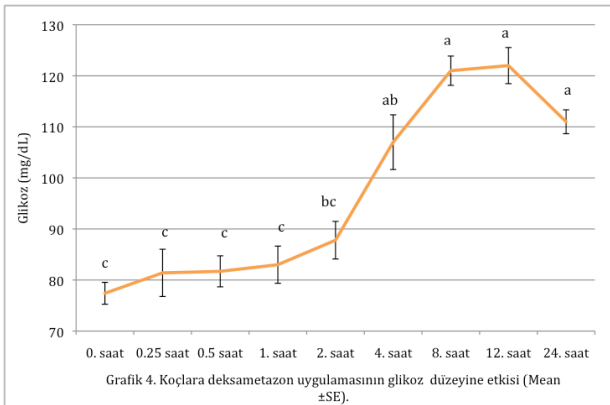
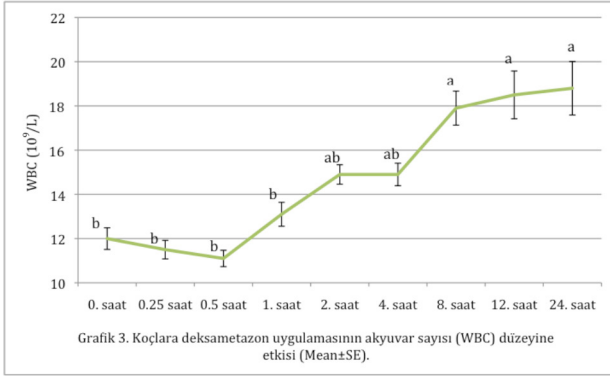
Mevcut çalışmada deksametazon uygulamasının plazma PGM (Grafik 2) düzeylerine etkisinin olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Glikokortikoidler fosfolipaz A2 aktivitesini ve/veya ekspresyonunu azaltarak siklooksijenaz-2'nin sentezini engelleyerek tromboksan ve prostaglandin sentezini inhibe ederler (van der Velden 1998, Michael ve Papageorghiou 2008). Deneysel enfeksiyon modellerinde kan PGM düzeyinin yükseldiği (Jana ve ark 2004, Er ve Yazar 2012) ve ratlara deksametazon uygulamasının plazma PGM düzeyini düşürebildiği bildirilmiştir (Er ve ark 2010, Yazar ve ark 2010). Ancak PGM'nin siklooksijenazın katalizlediği lipid peroksidasyonun biomarkarı olduğu belirtilmiştir (Basu 1998, Basu ve ark 2000). Mevcut çalışmada sonuçlarına göre deksametazonun TBARS üzerine etkisinin olmadığı, böylece antioksidan etkinlik göstermediği dikkate alındığında, bir lipid peroksidasyon ürünü olarak da kabul edilen PGM düzeyine etkisinin olmaması beklenen bir sonuç olabilir. Ayrıca deksametazonun PGM düzeyinde etkisini canlı türü farklılığı ve/

veya deneklerin sağlıklı olması da etkileyebilir. Bu nedenle deksametazonun prostaglandin F_{2α} sentezi üzerine etkisi enfekte koçlarda daha belirgin gözlenebilir.

Bu çalışmada deksametazon uygulaması sonrasında WBC (8. saat) düzeylerinin yükseldiği ($P<0.05$), bu yüksek düzeylerin deney sonuna kadar sürdüğü ve istatistiki fark elde edilememekle birlikte elde edilen WBC düzeyleri 1. saatten ($13.1 \times 10^9/L$) itibaren koyunlar için bildirilen referans değerlerin (WBC: $2.5-12 \times 10^9/L$, Bülbül 2013) üzerinde olduğu belirlendi (Grafik 3). Glikokortikoidlerin immun fonksiyon üzerine etkisi bilinmektedir (Buckingham 2006, Macfarlane ve ark 2008). Koyun (Sekin ve ark 1994), sığır (Thanasak ve ark 2004) ve dişi hindilere (Huff ve ark 2015) deksametazon uygulamasının WBC düzeyini yükselttiği, koyunlarda hematokrit ile hemoglobin (Sekin ve ark 1994) ve erkek hindilerde WBC (Huff ve ark 2015) düzeyini etkilemediği belirtilmiştir. Araştırma sonuçları değerlendirildiğinde sentetik bir glikokortikoid olan deksametazonun genel olarak kan WBC düzeyini yükseltici etkisini koçlarda da gösterebileceği ifade edilebilir.

Mevcut çalışmada deksametazon uygulaması sonrasında serum glikoz (4. saat) düzeylerinin yükseldiği ($P<0.05$) ve bu yüksek düzeylerin deney sonuna kadar devam ettiği belirlendi (Grafik 4). Bu çalışmada elde edilen glikoz düzeyleri 0.25. saatten (81.4 mg/dL) itibaren koyunlar için bildirilen referans değerlerin (Glikoz: $40-80 \text{ mg/dL}$, Bülbül 2013) üzerinde tespit edildi ve bu artış kontrol saate (0. saat) göre





%58 oranında yüksek belirlendi. Glukokortikoidlerin canlıda protein ile lipidlerin glikoza dönüşümünü sağladığı, glikozun kullanımını azalttığı ve hepatik glukoz üretimini artırarak hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir (Gross ve Cidlowski 2008, Moghadam-Kia ve Werth 2010). Sentetik bir glikokortikoid olan deksametazonun koçlara tek doz (0.5 mg/kg, SC) uygulamasının yüksek kan glukoz düzeylerine neden olabileceği ifade edilebilir.

Öneriler

Sonuç olarak deksametazonun sağlıklı koçlarda antioksidan ve anti-PGM etkisinin olmadığı, ancak kan WBC ve glukoz düzeyini hızlı bir şekilde artırdığı ifade edilebilir. Enfekte koçlarda ise deksametazonun oksidatif durum ve prostaglandin F2α üzerine etkileri daha farklı olarak gözlenebilir.

Teşekkür

Araştırma özeti 7th European Congress of Pharmacology, 26-30 June, Military Museum and Cultural Center Istanbul, Turkey poster bildiri kabulü için sunuldu. Araştırma SUBAK (15401149) tarafından desteklendi.

Kaynaklar

Barichello T, Santos AL, Silvestre C, Generoso JS, Cipriano AL, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Comim CM, Quevedo J, 2011. Dexamethasone treatment reverses cognitive impairment

but increases brain oxidative stress in rats submitted to pneumococcal meningitis. *Oxid Med Cell Longev*, doi: 10.1155/2011/173035.

Basu S, 1998. Radioimmunoassay of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F2alpha: An index for inflammation via cyclooxygenase catalysed lipid peroxidation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 58, 347-352.

Basu S, 2007. Novel cyclooxygenase-catalyzed bioactive prostaglandin F2alpha from physiology to new principles in inflammation. *Med Res Rev*, 27, 435-468.

Basu S, Eriksson M, 2000. Vitamin E in relation to lipid peroxidation in experimental septic shock. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 62, 195-199.

Basu S, Nozari A, Liu XL, Rubertsson S, Wiklund L, 2000. Development of a novel biomarker of free radical damage in reperfusion injury after cardiac arrest. *FEBS Lett*, 470, 1-6.

Buckingham JC, 2006. Glucocorticoids: Exemplars of multitasking. *Br J Pharmacol*, 147, 258-268.

Bülbül A, 2013. Normal hematologic values, in: *Sheep-Goat Hand Book*, Ed: Elmas M, Billur Press, Konya, Turkey, pp: 509-515

Deng Z, Zhou JJ, Sun SY, Zhao X, Sun Y, Pu XP, 2014. Procaterol but not dexamethasone protects 16HBE cells from H₂O₂-induced oxidative stress. *J Pharmacol Sci*, 125, 39-50.

Er A, Altan F, Cetin G, Uney K, Tras B, Elmas M, Yazar E, 2010. Effects of enrofloxacin, flunixin and dexamethasone on indicators of oxidative and organ damage in lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *J Anim Vet Adv*, 9, 1495-1500.

Er A, Dik A, 2013. Ağrı Kesici, Ateş Düşürücü ve Yangı Giderici İlaçlar, in: *Koyun - Keçi El Kitabı*, Ed: Elmas M, Billur Yayınları, Konya, Türkiye, pp: 411-430.

Er A, Yazar E, 2012. Effects of tylosin, tilmicosin and tulathromycin on inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid of lipopolysaccharide-induced lung injury. *Acta Vet Hung*, 60, 465-476.

Gensler LS, 2012. Glucocorticoids: Complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist*, 3, 92-97.

Gokce M, Saydam O, Hanci V, Can M, Bahadır B, 2012. Antioxidant vitamins C, E and coenzyme Q10 vs dexamethasone: comparisons of their effects in pulmonary contusion model. *J Cardiothorac Surg*, 26, 7-92.

Gross KL, Cidlowski JA, 2008. Tissue-specific glucocorticoid action: A family affair. *Trends Endocrinol Metab*, 19, 331-339.

Huff GR, Huff WE, Rath NC, 2015. Effect of dexamethasone on bacteriostatic activity of turkey monocytes and implications for food safety. *Vet Immunol Immunopathol*, 166, 151-158.

Jana B, Kucharski J, Ziecik AJ, 2004. Effect of intrauterine infusion of *Escherichia coli* on hormonal patterns in gilts during the oestrous cycle. *Reprod Nutr Dev*, 44, 37-48.

Jin F, Cheng D, Tao JY, Zhang SL, Pang R, Guo YJ, Ye P, Dong JH, Zhao L, 2013. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of corilagin in a rat model of acute cholestasis. *BMC Gastroenterol*, 3, 13-79.

Kaya S, 2002. Adrenal steroids, steroid derivatives and antago-



- nists, in: *Pharmacology in Veterinary Profession*, Eds: Kaya S, Pirincci I, Bilgili A, Medisan, Ankara, Turkey, pp: 43-56.
- Kuşkonmaz ŞM, Tütüncü NB, 2013. Sepsiste steroid kullanımı. *Turk Jem*,17,221-224.
- Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR, 2008. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol*, 197, 189-204.
- Mayne ST, 2003. Antioxidant nutrients and chronic disease: Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr*, 133, 933-940.
- Michael AE, Papageorghiou AT, 2008. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Hum Reprod Update*, 14, 497-517.
- Moghadam-Kia S, Werth VP, 2010. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*, 49, 239-248.
- Sekin S, Voyvoda H, Bildik A, 1994. Koyunlarda deksametazon uygulamasının serum sodyum, potasyum, klor düzeyi ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi. *YYO Vet Fak Derg*, 5, 95-104.
- Srinivasan S, Shariff M, Bartlett SE, 2013. The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction. *Front Psychiatry*, 4, 68.
- Swamy AH, Sajjan M, Thippeswamy AH, Koti BC, Sadiq AJ, 2011. Influence of proton pump inhibitors on dexamethasone-induced gastric mucosal damage in rats. *Indian J Pharm Sc*, 73, 193-198.
- Thanasak J, Jorritsma R, Hoek A, Noordhuizen JP, Rutten VP, Müller KE, 2004. The effects of a single injection of dexamethasone-21-isonicotinate on the lymphocyte functions of dairy cows at two weeks post partum. *Vet Res*, 35, 103-112.
- Traş B, Elmas M, 2012. Ağrı davranışı ve ağrı kesici, ateş düşürücü ile yangı giderici ilaçlar, in: *Veteriner İlaç*, Ed: Yazar E, Olgun-Celik matbaası, Konya, Türkiye, pp: 209-233.
- Van der Velden 1998. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm*, 7, 229-237.
- Yazar E, Er A, Uney K, Bulbul A, Avcı GE, Elmas M, Traş B, 2010. Effects of drugs used in endotoxic shock on oxidative stress and organ damage markers. *Free Radic Res*, 44, 397-402.
- Yazar E, Traş B, 2002. Serbest oksijen radikalleri, antioksidan enzimler ve antibiyotikler. *J Turk Vet Med Assoc*, 14, 42-44.

