

Kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde kan nitrik oksit düzeyinin belirlenmesi

Meltem ŞİRELİ¹, Aziz BÜLBÜL², Murat GÜZEL³

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyon; ³Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara

Özet: Bu araştırma, kedilerde süregelen (kronik) böbrek yetmezliği durumunda kan nitrik oksit düzeyindeki değişimlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Araştırmada 8-12 yaşlarında, 10'u sağlıklı (kontrol), diğer 10'u ise kronik böbrek yetmezliği olan toplam 20 erkek kedi kullanıldı. Süregelen böbrek yetmezliğinin belirlenmesi amacıyla, bu hayvanlardan alınan kanda alyuvar sayısı, serumda üre ve kreatinin, idrarda ise özgül ağırlık ve toplam protein miktarı tespit edildi. Elde edilen sonuçlar sağlıklı hayvanların verileriyle karşılaştırıldığında serum üre ve kreatinin değerleri yüksek olanlar ile alyuvar sayısı ve idrarnın özgül ağırlığı düşük bulunanlar kronik böbrek yetmezliği olan hayvanlar olarak kabul edildi. Her iki gruba ait serumlarda toplam nitrik oksit miktarları diazotizasyon (Griess reaksiyon) yöntemi kullanılarak belirlendi. Kronik böbrek yetmezlikli gruba ait toplam nitrik oksit düzeyi, kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: Kedi, kronik böbrek yetmezliği, nitrik oksit

The determination of blood nitric oxide levels in cats with chronic renal failure

Summary: The present study aims to determine the differences in the blood nitric oxide levels of cats in case of chronic renal failure. In the research, the number of male cats aging 8-12 years were made up 20 as ten of them the normal, healthy animals (control group) and the other ten those were unhealthy due to chronic renal failure. In order to define the cats with chronic renal failure, their blood and urine examinations were made to see any abnormalities in the number of erythrocytes in the amounts of serum urea, creatinine and urine total protein and also urine specific gravity. According to these measurements, the animals were accepted as unhealthy with chronic renal failure, which had higher amounts of serum urea and creatinine and lower values in the urine specific gravity and blood erythrocytes when compared to reference values of normal healthy cats. The total nitric oxide levels in the serum taken from two groups were measured by using diazotization method (Griess reaction). It is found that the mean of the total nitric oxide levels of cats with chronic renal failure were significantly decreased compared to that of the control group ($p<0.001$).

Key words: Cat, chronic renal failure, nitric oxide

Giriş

Canlıda metabolizma artıklarının vücuttan uzaklaştırılması ile iç ortamın değişmez tutulmasında yaşamsal rol oynayan böbrekler, aralarında eritropoietin ve reninin de sayılabileceği çok sayıda hormon ve enzim üretiminde fonksiyonel görev üstlenmiştir (5).

Böbreğin normal işlevini sürdürmesi için, böbrek atardamarları, makula densa, glomerül ve tübüllerde nitrik oksidazların kolaylaştırıcı etkisi ile L-arjininden oluşan nitrik oksit gereklidir. Nitrik oksit (NO), böbrek oto-regülasyonu, tübüloglomerüler geribildirim, renin salınımı, basınca bağlı sodyum geri çıkarılması, böbrek kan basıncı ve tübül işlevlerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bunun yanında, afferent arterioller üzerine oldukça güçlü damar genişletici etki yapar (8). Arteriel basınç üzerindeki artış doğrudan tübüller üzerine etkiyerek sodyum geri emilimini durduran endotel kaynaklı nitrik oksit oluşumunun artmasına yol açar. Bu etkinin nitrik oksidin

renin salınımını azaltarak oluşturduğu tespit edilmiştir (8,29).

Vücutta çeşitli hücrelerde oluşan nitrik oksit, fizyolojik işlevleri denetleyen nörotransmitter bir maddedir (12,24). Memeli hücrelerinin biyolojik açıdan etkin salgı ürünleri arasında en düşük molekül ağırlığına sahip olan NO hücre zarından kolaylıkla difüze olabilir (23). Nitrik oksit, yağda çözünen ve hem içeren proteinlerin demir kısmıyla hızla tepkime oluşturur. Nitrik oksit oluşumuna katılan enzim grubunun adı nitrik oksit sentaz (NOS)'dır. NOS, L-arjininden NO oluşturan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'a bağımlı bir deoksijenazdır (17,29).

Nitrik oksit sentaz enziminin düzenleme ve etkinlik yönünden yapısal veya uyarılabilir olarak ifade edilen iki izomeri vardır (16,20,34). Yapısal olarak ifade edilen (eNOS), beyin ve endotel hücrelerinde sürekli, fakat etkin olmayan şekilde bulunan NOS'tur (16). Yapısal ka-

rakterde nitrik oksit oluşumu için NADPH ve Ca/kalmodülün'e gereksinim vardır (20,26,28). Nitrik oksit sentazın uyarılabilir olarak adlandırılan şekli (iNOS) ise endotel hücrelerinde, makrofajlarda, nötrofillerde, karaciğer hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde tespit edilmiş olup, normal koşullarda yoktur. Endotoksinler interferon-gamma, tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinler tarafından verilen uyarılar iNOS'un nitrik oksit üretimini etkin hale getirir. Uyarılmış olan NOS'un etkinliği kalsiyuma bağımlı olmamakla beraber NO oluşumu için NADPH ve tetrahidrobiopterine gereksinim duymaktadır. Uyarım sonucunda oluşan nitrik oksit etkinliği eNOS'un ürettiği nitrik oksitin yüzlerce katı olup etkisi 4-24 saat kadar sürmektedir (15,20,29,32).

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon oranının azalması sonucunda oluşan azot artıklarının kanda birikmesi olarak ifade edilir (5,9,11). Süregen böbrek yetmezliği oluşturan nedene bağlı olmayıp, nefronlarda işlev kaybı ile ortaya çıkan geri dönüşümsüz bir hastalıktır (7). Hayvanların kronik böbrek yetmezliğinde klinik bulgular erken dönemde orta ölçüde poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı ve kıl örtüsünde bozukluk, ileri dönemlerde ise iştahsızlık, depresyon, şiddetli ağırlık kaybı, kusma, sürgün, dilde nekroz ve mukozalarda solgunluktur. Laboratuvar bulguları olarak ise serum üre ve kreatinin değerlerinde artış, idrarın özgül ağırlığında azalma ve proteinüri tespit edilir (22). Süregen böbrek yetmezliğinin ortaya koyduğu en önemli etki, böbreklerin nefron bazında üzerine düşen yüklerinde artışa ayak uyduramaması sonucunda idrarın tam olarak diltie edilemeden çok kısa sürede dışarı atılmasıdır. Karnivorlarda kronik böbrek yetmezliği oldukça sık gözlemlenen bir hastalık olup, genel olarak nedenleri arasında ise kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek, taş ve prostat hipertrofisi sonucunda idrar yollarının tıkanması ve lenfoma yer almaktadır (5,33).

Kronik böbrek yetmezliği hastalığına yakalanmış kedilere ait literatür taramalarında oldukça kapsamlı klinik ve laboratuvar bulgularına rastlanılmasına karşın (1,7,22), böbrek otoregülasyonunda önemli rol oynadığı son on yıl içinde ortaya çıkarılan toplam nitrik oksit düzeyindeki değişimler hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu kapsamda araştırmada kronik böbrek yetersizliği belirlenen kedilerde toplam kan nitrik oksit düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu araştırmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı'na getirilen 8-12 yaşlarında, 10'u sağlıklı, 10'u kronik böbrek yetmezliği olan toplam 20 erkek kedi kullanıldı. Kronik böbrek yet-

mezlikli gruptaki hayvanlarda anoreksi, depresyon, poliüri, polidipsi ve kusma şikayetlerine ek olarak fiziksel muayeneleri sonucunda da deri elastikiyetinin kaybolduğu, tüy yapısının karışık, mukozaların ise anemik olduğu gözlemlendi.

Hayvanlardan antikoagülsüz tüplere alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda üre, kreatinin (35), idrarda ise toplam protein (19) ve özgül ağırlık değerleri ile EDTA'lı tüplere alınan kanlarda alyuvar sayısı belirlendi. Kronik böbrek yetmezliği bulguları gösteren kedilerin kanları, kronik böbrek yetmezlikli (KBY), sağlıklı hayvanların kanları ise kontrol grubu olarak ayrıldı.

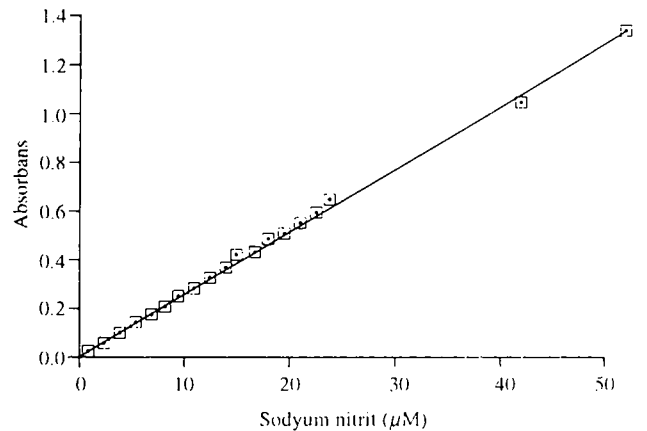
Her iki gruptaki hayvanların serum örnekleri -18°C derecede saklandı. Bu serumlarda nitrik oksit miktar belirlenmesinde diazotizasyon (Griess reaksiyon) yöntemi kullanıldı (18). Bu yöntemde göre H₃PO₄'ün %85'lik çözeltisinden %2.5'lik çözeltisi suda hazırlandı. %2.5'lük H₃PO₄ içinde, sülfanilamid %1 ve N-(1-naftil) etilendiamin (NEDD) %0.1'lik olacak şekilde çözündürüldü. Diğer yandan sodyum nitritin 0.25-50 µM aralığında dilüsyonları oluşturuldu ve buna göre kalibrasyon eğrisi hazırlandı (Şekil 1) (34).

Her iki grubun serumlarından 1.5 ml alındı ve üzerlerine 0.75 ml sülfanilamid ve 0.75 ml NEDD çözeltisi eklendi. Oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra spektrofotometrede 550 nm'de okundu.

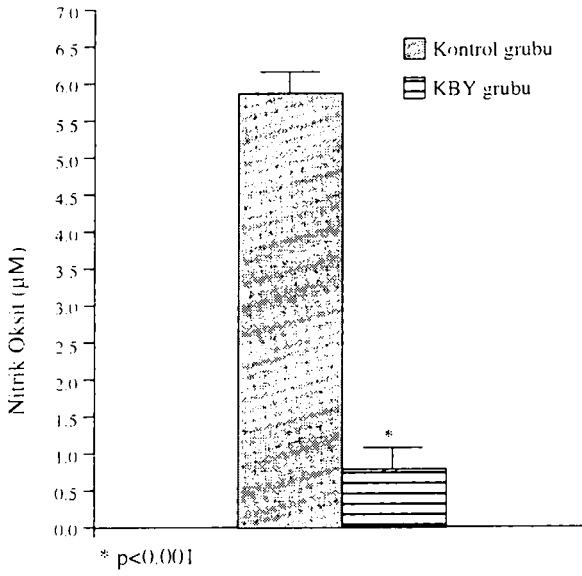
Kontrol ve kronik böbrek yetmezlikli grup arasındaki değer farklılıkları student "t" testi kullanılarak belirlendi. (MS Windows için SPSS 9.0 paket programı).

Bulgular

Bu araştırmada kontrol ve kronik böbrek yetmezliği olan gruptan elde edilen kan, üre, kreatinin değerleri, alyuvar sayıları ve idrarda özgül ağırlık düzeyleri Tablo 1'de, kan nitrik oksit değerleri ise Şekil 2'de verildi.



Şekil 1. Sodyum nitrit konsantrasyonlarına karşı okunan absorpsiyon değerleri ile elde edilen kalibrasyon eğrisi. Figure 1. The calibration curve obtained by absorbance read against the concentrations of sodium nitrite.



Şekil 2. Sağlıklı (kontrol grubu) ve kronik böbrek yetmezliği olan (KBY grubu) kedilerde kan nitrik oksit düzeyleri (µM). Histogram aritmetik ortalama ve standart hatayı göstermekte olup, n=10 dur.

Figure 2. The levels of blood nitric oxide (µM) in the healthy cats and those with chronic renal failure. The histogram shows the mean and standart error and n=10.

Tablo 1. Sağlıklı (kontrol grubu) ve kronik böbrek yetmezliği olan (KBY grubu) kedilerde kan üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl) değerleri ile alyuvar sayıları (mm³'te) ve idrarın özgül ağırlığı değerleri.

Table 1. The values of blood urea (mg/dl), creatinine (mg/dl), red blood cell (mm³) and urine specific gravity in the healthy cats and those with chronic renal failure.

	Kontrol grubu X±SX (n=10)	KBY grubu X±SX (n=10)
Üre (mg/dl)	31.72±2.69*	275.7±46.12
Kreatinin (mg/dl)	0.85±0.05*	5.73±0.96
Alyuvar sayısı (mm ³)	6455000±256.75*	3085000±185.94
İdrarın özgül ağırlığı	1.045±0.002*	1.011±0.001

* p<0.001

Kronik böbrek yetmezliği olan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üre ve kreatinin değerleri yüksek (p<0.001), toplam nitrik oksit düzeyi, alyuvar sayısı ve idrardaki özgül ağırlık değerleri düşük ve aralarındaki fark istatistik açıdan önemli (p<0.001) bulundu.

Tartışma ve Sonuç

Araştırmada kedilerde kronik böbrek yetmezliğinin belirlenmesi amacıyla kan üre, kreatinin değerleri ve alyuvar sayıları ile idrardaki özgül ağırlık değerlendirilmiş, elde edilen sonuçlar doğrultusunda sağlıklı hayvanlara (kontrol) göre istatistik yönden anlamlı bulunan veriler kronik böbrek yetmezliği olarak kabul edilmiştir. Ke-

dilerde kronik böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde Deguchi ve Akuzawa (14), Börkü ve ark. (7), Adams ve ark. (1)'nin bildirdiği serum üre ve kreatinin değerlerinde artış ile idrar özgül ağırlığındaki azalışın belirlenmesine öncelikle dikkat edilmiştir. Nitekim, laboratuvar analizleri sonucunda kronik böbrek yetmezliği tanısı konulan hayvanlarda serum üre ve kreatinin değerleri sırasıyla 257.7±46.12 mg/dl, 5.73±0.96 mg/dl olup kontrol grubuna göre (sağlıklı) yüksek, idrarda belirlenen özgül ağırlık (1.011±0.001) ise sağlıklı hayvanlara göre düşük tespit edilmiştir. Söz konusu araştırmacılar (1,7,14), kronik böbrek yetmezlikli kedilerde serum üre, kreatinin ve idrardaki özgül ağırlık sırasıyla 136.7mg/dl, 5.09 mg/dl, 1.009 olarak belirlemişlerdir.

Yine klinik açıdan kedilerde kronik böbrek yetmezliği bulgularından biri olarak literatürde bildirilen (27) ve böbrekten salgılan eritropoietinin hormonunun azalması sonucunda ortaya çıkan anemi durumu da göz önünde tutularak hayvanların kanlarında alyuvar sayıları belirlenmiş, hücre sayılarındaki düşüklük araştırma öncesinde ölçüt olarak alınmıştır. Diğer yandan, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle organın görevini tam olarak yapamaması sonucunda normalin 3 hatta 20 katına çıkabilen idrarla birlikte tam olarak süzülmeden bol miktarda protein de atılmakta ve albüminüriye neden olmaktadır (13,20). Bu yüzden idrarda proteinin görülmesi hastalığın belirlenmesinde önemli bir yer tutmuştur.

Böbreğin otoregülasyonunun bozulmasında etkin birçok faktörden söz açılırken dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi, belki de organı ve dolayısıyla tüm vücudu etkileyebilecek böbrek kaynaklı hormon ve enzim düzeylerindeki değişimlerdir. Bu kapsamda son yıllarda organizmada çok önemli rol oynadığı belirlenen nitrik oksit (8) düzeyinde de değişimler olması kaçınılmaz görüldüğünden, araştırmada kronik böbrek yetmezliği belirlenen kedilerin serum nitrik oksit düzeyi sağlıklı hayvanlarınkı ile karşılaştırılmıştır. Bulgularda, sağlıklı hayvanlardaki kan nitrik oksit düzeyi ortalama 5.84±0.38 µM olarak belirlenirken, kronik böbrek yetmezlikli hayvanlarda bu değer ortalama 0.86±0.15 µM olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar kontrol ile karşılaştırıldığında Angelini ve ark. (2)'nin sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bahsi geçen araştırmacılar, insanda kronik böbrek yetmezliğinde plazma nitrik oksit düzeyini (12.4±4.0 µmol/L) kontrol grubuna göre (64.6±5.7 µmol/L) istatistik anlamda düşük bulmuşlardır. Ayrıca, organda meydana gelen zararın hipertansiyonla sonlanabileceğini ve yetersiz NO'nun da hipertansiyon oluşumunda etkin rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Morris ve Jardine (25), damar genişletici etkili nitrik oksit oluşumunun az olması nedeniyle, hipertansiyon ve ateroskleroz oluşumunda anahtar görev üstlenebileceği, dolayısıyla da kalp-damar hastalığının kontrolünde kronik böbrek yetmezliğinde göz önünde tutulması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon oluşumunda sempatik sinir etkinliğinde artışın olduğu (6,10), bu artışın nedeninin ise merkezsel sinir sistemi etkinliğini inhibe eden NO üretimindeki azalma olabileceği bildirilmiştir (31).

Araştırmada, kronik böbrek yetmezliği olan gruptan elde edilen toplam nitrik oksit düzeyindeki değişimle, bazı araştırmacıların (3,21,30) idrar nitrik oksit düzeyinde belirledikleri azalma ile benzerlik gösterirken, Kim ve ark. (21)'nin kronik böbrek yetmezliği olan sıçanlarda belirledikleri plazma nitrik oksit düzeyi bakımından farklılık göstermektedir. Sözü edilen araştırmacılar kronik böbrek yetmezliğinde plazma NO düzeyinde değişim belirlemezken, NOS izomerleri olan iNOS ve eNOS'un hayvanların glomerüllerinde salınımının azaldığını bildirmektedirler. Ancak, L-argininden NO oluşumunda görev alan NOS enzim grubu etkinliğindeki azalma nedeniyle, NO miktarında da azalma görülmesinin kaçınılmaz olacağı bildirilmektedir (1,4). Yine Noris ve Remuzzi (26), böbrek iNOS'daki azalma sonrası glomerüler filtrasyon, tübüler geri emilim ve renin üretiminden sorumlu NO düzeyinin, sağlıklı sıçanlara göre böbrek yetmezliğinde düşük olduğu ve dolayısıyla NO oluşumunun böbrek örselenmesi ile ters ilişkili olduğunu bildirmektedir.

Sonuç olarak, bu araştırmada, kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde toplam nitrik oksit düzeyi sağlıklı hayvanlara göre düşük bulunmuş, bu bulgunun farklı birçok nedenden oluşabilen kronik böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutacağı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD (1994): *Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure*. Am J Vet Res. **55**, 308.
- Angelini D, Parrini M, Carlini A, Fiorini L, Antonelli A (2001): *Endothelin and nitric oxide balance: comparison between essential hypertensive and chronic renal failure patients*. Am J Hypertension. **14**, P98.
- Arai J, Kubota K, Hara Y, Tsuchiya K, Naruse K, Naruse M, Nihei H, Sugino N (2000): *Natriuresis and blood pressure in patients with chronic renal failure following L-arginine infusion*. Nippon Jinzo Gakkai Shi. **42**, 11-15.
- Arese M, Strasly M, Ruva C, Costamagna C, Ghido D, MacAllister R, Verzetti G, Tetta C, Bosia A, Busolino F (1995): *Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia*. Nephrol Dial Transplant. **10**, 1386-1397.
- Bainbridge J, Elliott J (1996): *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. First ed. Fusion Design, Fordingbridge, Hants.
- Boreo R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F (2001): *Sympathetic nervous system and chronic renal failure*. Clin Exp Hypertens. **23**, 69-75.
- Börkür KM, Kurtdede A, Aydın Y, Durgut R, Pekkaya S, Özkanlar Y (2000): *Kronik böbrek yetmezliği belirtileri gösteren kedi ve köpeklerde klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular*. Ankara Üniv Vet Fak Derg. **47**, 281-289.
- Braam B (1999): *Renal endothelial and macula densa NOS: Integrated response to changes in extracellular fluid volume*. Am J Physiol. **276**, R1551-R1561.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH (1982): *Dietary protein intake and the progressive nature of renal disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in ageing, renal ablation, and intrinsic renal disease*. New England J Med. **307**, 652.
- Campese VM (2000): *The kidney and the neurogenic control of blood pressure in renal disease*. J Nephrology. **13**, 221-224.
- Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergely C, Chevet D, Riffle G, Rochette L (2001): *Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients*. Clin Nephrology. **55**, 460-464.
- Coleman JW (2001): *Nitric oxide in immunity and inflammation*. Int Immunopharmacol. **1**, 1397-1406.
- Cowgill LD, James KM, Levy JK, Browne JK, Miller A, Lobingier RT, Egrie JC (1998): *Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure*. Am Vet Med Assoc. **212**, 521-528.
- Deguchi E, Akuzawa M (1997): *Renal clearance of endogenous creatinine, urea, sodium, and potassium in normal cats and cats with chronic renal failure*. J Vet Med Sci. **59**, 509-512.
- Durante W, Liao L, Schafer AI (1995): *Differential regulation of L-arginine transport and inducible NOS in cultured vascular smooth muscle cells*. Am J Physiol. **268**, H1158-H1164.
- Editorial (1997): *Nitric oxide determinations: Much ado about NO-thing?* Clin Chem. **43**, 553-555.
- Förstermann U, Schmidt AHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F (1991): *Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types*. Bioc Pharm. **42**, 1849-1857.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishok JS, Tannebaum SR (1982): *Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids*. Analytical Biochem. **126**, 131-138.
- Grodwohl RBH (1956): *Clinical Laboratory Method and Diagnosis*. Vol. 1, 5th ed. The CV Mosby Co, St. Louis.

20. Joly GA, Schini VB, Vanhoutte PM (1992): *Balloon injury and interleukin-1 β induce nitric oxide synthase activity in rat carotid arteries.* Circulation Res. **71**, 331-338.
 21. Kim SW, Lee J, Kang DG, Jung K, Kim NH, Suh SP, Choi KC, Kang YJ (2000): *Erythropoietin does not affect nitric oxide system in rats with chronic renal failure.* J Korean Med Sci. **15**, 183-188.
 22. Kurtdede A, Borkü MK (1998): *Üriner Sistem Hastalıkları; Kedi ve Köpek Hastalıkları.* 2. Baskı. Medisan Yayınevi. Ankara.
 23. Manukhina EB, Malyshev IY, Smirin BV, Mashina SY, Saltykova VA, Vanin AF (1999): *Production and storage of nitric oxide in adaptation on hypoxia.* Nitric Oxide: Biol Chem. **3**, 393-401.
 24. Moorcroft MJ, Davis J, Compton RG (2001): *Detection and determination of nitrate and nitrite: a review.* Talanta. **54**, 785-803.
 25. Morris ST, Jardine AG (2000): *The vascular endothelium in chronic renal failure.* J Nephrol. **13**, 96-105.
 26. Noris M, Remuzzi G (1999): *Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease.* Proc Assoc Am Physicians. **111**, 602-610.
 27. Pechereau D, Martel P, Braun JP (1997): *Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats: reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure.* Res Vet Sci. **62**, 185-188.
 28. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S (1990): *Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells.* Proc Natl Acad Sci. **87**, 10043-10047.
 29. Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, Arkovitz SM, Garcia VF (1995): *Nitric oxide: An overview.* Am J Surgery. **170**, 292-303.
 30. Schmidt RJ, Baylis C (2000): *Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease.* Kidney Int. **58**, 1261-1266.
 31. Shaohua Y, Nosrati S, Campese VM (1997): *Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF).* J Clin Invest. **99**, 540-548.
 32. Stuehr DJ, Marletta MA (1985): *Mammalian nitrate biosynthesis: Mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to Escherichia coli lipopolysaccharide.* Proc Natl Acad Sci. **82**, 7738-7742.
 33. Torunoğlu M (1972): *Böbrek Hastalıklarında Böbrek Fonksiyon Bozuklukları; İntegre Fizyoloji ve Fizyopatoloji.* Atatürk Üniv Basımevi. Erzurum.
 34. Tunçtan B, Uludağ O, Altuğ S, Abacıoğlu N (1998): *Effects of nitric oxide synthase inhibition in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice.* Pharm Res. **38**, 405-411.
 35. White WL, Erikson MM, Stevens SC (1976): *Chemistry for the Clinical Laboratory.* 4th ed. The CV Mosby Co. St Louis.
- Geliş tarihi: 9.10.2001 / Kabul tarihi: 31.10.2001
- Yazışma adresi:**
Doç. Dr. Meltem Şireli
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
06110 Dışkapı, Ankara
e-mail: sireli@veterinary.ankara.edu.tr