

Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri

Bahat COMBA¹, Ali ÇINAR², Arzu COMBA³, Yıldırım Gökhan GENCER⁴

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van; ²Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum; ³Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Van; ⁴Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Beden Eğitimi Spor Yüksek Okulu, Van. Türkiye.

Özet: Bu çalışmada, sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testlerine, elektrolitlere ve hematolojik parametreler üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı. Araştırmada kontrol ve stres olmak üzere iki grup oluşturuldu. Her grupta 6'şar adet yaklaşık 13 haftalık, 200-250 g ağırlığında, Sprague Dawley ırkı erkek sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna 0.5 ml serum izotonik/birey, stres grubuna ise 4 mg/kg dozunda ACTH intraperitoneal (i.p.) olarak bir kez uygulandı. Bu uygulamadan 3 saat sonra kan örnekleri alındı. Serumda glukoz, amilaz, kreatinin, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB), üre, ürik asit, kan üre azotu (BUN), laktat dehidrojenaz (LDH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K) analizleri, tam kanda ise total lökosit (WBC), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit (PLT) ölçümleri yapıldı. Stres grubunda glukoz, WBC, % monosit ve % granülosit düzeyleri $P \leq 0.001$ önemde, CK, CK-MB, üre, BUN değerleri $P \leq 0.05$ önemde kontrollere göre yüksek bulunurken; % lenfosit ($P \leq 0.001$), Na, Cl, ve K ($P \leq 0.05$) seviyeleri ise düşük bulundu. Bu sonuçlar, ACTH ile oluşturulan stresin böbrek fonksiyon testleri, elektrolit dengesi ve hematolojik parametreler üzerine etkilerinin dikkate değer olduğunu gösterdi.

Anahtar sözcükler: ACTH, böbrek, elektrolit, glikoz, hematolojik parametreler, stres.

Effects of ACTH application on kidney function tests, the electrolytes and hematological parameters in rats

Summary: This study was conducted to investigate the effects of ACTH application on kidney function tests, electrolytes, and hematological parameters in rats. In the research two groups were formed, including control and stress. Each group consisted of 6 male Sprague Dawley rats which were about 13 weeks old and 200-250 g in weight. Serum isotonic was administered at a dose of 0.5 ml/rat to control group, and ACTH was applied at a dose of 4 mg/kg to stress group at once intraperitoneally. Blood samples were taken 3 hours after the application. Concentrations of glucose, amylase, creatine, creatine kinase (CK), creatine kinase MB (CK-MB), urea, uric acid, lactate dehydrogenase (LDH), calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg) sodium (Na), chlorine (Cl) and potassium (K) in serum; the numbers of total leukocytes (WBC), platelet (PLT) and erythrocytes (RBC) and the values of hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT), on whole blood were performed. The level of glucose, WBC, monocyte %, granulocyte %, $p \leq 0.001$ values of stress group were significantly higher than those of control group ($p \leq 0.001$) while the values of CK, CK-MB, urea, BUN were significantly higher ($p \leq 0.05$) while lymphocytes % ($p \leq 0.001$) and the levels of Na, Cl, and K ($p \leq 0.05$) were significantly lower in stress group compared to control. These results indicated that stress induced by ACTH had noticeable impact on the renal function test, electrolyte balance and hematological parameters.

Keywords: ACTH, electrolyte, glucose, hematological parameters, kidney, stress.

Giriş

Stres, vücudun çeşitli içsel ve dışsal uyaranlara verdiği otomatik tepki olarak tanımlanmakta ve günümüzde birçok hastalığın birincil ya da ikincil nedenini oluşturmaktadır. Stresin olumsuz etkileri arasında beslenme bozuklukları, bazı metabolik fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlar, üreme ile büyümede azalmalar ve bağışıklık sisteminin çökmesi sayılabilir (12, 14, 24).

Stres genellikle tek stres etmenine maruz kalınması sonucu oluşabilir ve kısa olmasına rağmen stres etmeni biyolojik fonksiyonları değiştirmek için yeterlidir (10,

12). Stres, yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Yaşı, cinsiyeti, konumu, statüsü ne olursa olsun hiçbir canlının strese karşı bağışıklığı yoktur. Araştırmacılar daha önceki çalışmalarında adrenal aktiviteyi artıracak her türlü uyarımın stres oluşturabileceğini belirtmektedirler (4, 7, 8, 10, 31). Stres durumunda ise cevabın oluşmasında ve düzenlenmesinde adrenallerin anahtar rol oynadıkları bildirilmektedir (12). Streste adrenal medulla doğrudan ve büyük ölçüde, adrenal korteks ise uzun sürede ilişkilidir (10, 12). Bazı araştırmacılar bu doğrultuda da adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un deneysel olarak stres ürettiği

ni, stresle oluşan verim kayıplarının ve fonksiyon bozukluklarının bir kısmının kan parametreleriyle ve EKG ile teşhis edilebileceğini araştırmışlardır (4, 7, 8, 10, 31).

Yapılan literatür taramalarında, ısı stresinde (1) ve alkol stresinde (3) karaciğer hasarları; soğuk stresinde T3 ve T4 değerleri (33), oksidatif strese oksidan ve antioksidan durumları (4, 23, 34), transport stresinde kortizol seviyeleri (20) büyüme, bağışıklık sistemi, üreme (26) ve sıcaklık stresinde kanatlılarda hematolojik parametreler (7,9) üzerine farklı çalışmaların olduğu tespit edildi. Ancak, stresin sıçanların böbrek fonksiyonları, elektrolit dengesi ve bazı hematolojik parametreler gibi birçok değişken üzerine etkilerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu nedenle, ACTH uygulanan ratlarda oluşturulan stresin glukoz, kreatinin, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB), üre, ürik asit, kan üre azotu (BUN), laktat dehidrojenaz (LDH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K) ile eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), trombosit (PLT) değerlerine etkisinin incelenmesi ve literatüre katkıda bulunması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Hayvan grupları: Araştırmada yaklaşık 13 haftalık, 200-250 g ağırlığında, Spague Dawley ırkı erkek sıçan kullanıldı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinde (ATADEM) etik kurul onayı (Karar No: 2014-61) alınarak yapıldı. Sıçanlar rastgele iki gruba (Kontrol ve Stres) ayrıldı. Her grupta 6 olmak üzere toplam 12 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar doğdukları gündünden itibaren bu merkezde buldukları için ortama uyumluydular. Fakat sıçanların kafeslerine ve birbirlerine ve çalışmaya adaptasyonlarının sağlanması için çalışma öncesinde (1 hafta) ve sırasında bu merkezde alışkın oldukları standart pellet tipi yem ve su *ad libitum* olarak verildi ve 24°C sıcaklıkta, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık sıklısta barındırıldı.

Deneysel uygulama: Çalışmada kontrol grubuna 0.5 ml serum izotonik/birey, stres grubuna ise 4 mg/kg dozunda ACTH (Synatechen) intraperitoneal olarak uygulandı. Bu uygulamadan 3 saat sonra tüm hayvanlardan

Xylasine hidrokloride (1 mg / kg, i.m; Ksilazol) ve Ketamine hidrokloride (50 mg/kg i.m; Ketamol) anestezisi altında kalp apeksinden enjektör yardımıyla kan örnekleri alındı.

Analizler: Sıçanların kalplerinden alınan kanlar antikoagülsüz ve antikoagülanlı (EDTA) tüplere aktarıldı. Antikoagülsüz tüpler +4°C 3000 RPM'de 10 dk. santrifüj edildi, çıkarılan serumlar Eppendorf tüplerde çalışılana kadar -20 °C' de saklandı. Elde edilen serumlardan böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ölçümleri, Modular PP oto-analizöründe yapıldı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik parametrelerin ölçümü Abocus Junior Vet5 hemogram cihazında sıçan modunda yapıldı.

İstatistiksel analiz: Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, bağımsız gruplar için T testi kullanıldı. Bu amaçla SPSS 16.0 paket programından yararlanıldı. Çalışmada incelenen parametrelerin grup ortalamaları ve standart hataları verildi.

Bulgular

Kontrol ve stres gruplarına ait böbrek fonksiyon testlerinin grup içi ortalamaları ve standart hataları Tablo 1'de, elektrolitlerin grup içi ortalamaları ve standart hataları Tablo 2'de, hematolojik değerlerin grup içi ortalamaları ve standart hataları ise Tablo 3'de verildi.

Tablo 1'den anlaşıldığı gibi böbrek fonksiyon testlerinden CK, CK-MB, üre ve BUN değerleri $p \leq 0.05$ önemde; glukoz değeri ise $p \leq 0.001$ önemde stres grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Diğer parametreler değişim göstermesine rağmen istatistiksel olarak önemsizdi.

Tablo 2'den anlaşıldığı gibi elektrolitlerden Na, Cl ve K seviyelerindeki düşüş stres grubunda önemli bulundu ($p \leq 0.05$). Diğer elektrolit seviyeleri değişim göstermesine rağmen istatistiksel olarak önemsizdi.

Tablo 3'de görüldüğü üzere stres grubundaki hematolojik parametrelerden WBC, % MO ve % GR değerleri kontrol grubuna göre yüksek, % LY değeri ise düşük bulundu ($p \leq 0.001$). Diğer hematolojik parametrelerdeki değişimler ise iki grup arasında istatistiksel öneme sahip değildi.

Tablo 1: Kontrol ve stres gruplarının böbrek fonksiyon testleri.
Table 1: Kidney function tests of control and stress groups.

Parametreler	n	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm SH$	n	Stres Grubu $\bar{X} \pm SH$	P
Glukoz (mg/dl)	6	105.83±10.40	6	183.66±10.1	≤0.001
Kreatinin (mg/dl)	6	0.65±0.03	6	0.59±0.03	>0.05
Kreatin Kinaz (U/L)	6	165.16±50.78	6	256.00±61.22	≤0.05
Kreatin Kinaz MB (U/L)	6	265.00±76.02	6	411.50±81.20	≤0.05
Üre (mg/dl)	6	49.33±2.55	6	74.33±10.43	≤0.05
Ürik Asit (mg/dl)	6	1.95±0.37	6	2.36±0.61	>0.05
Kan Üre Azotu (BUN) (mg/dl)	6	23.05±1.19	6	34.73±4.87	≤0.05
Laktat Dehidrojenaz (LDH) (U/L)	6	1502.00±228.70	6	1655.83±132.25	>0.05

Tablo 2: Kontrol ve stres gruplarındaki elektrolitlerin seviyeleri.
Table 2: Levels of electrolyte of control and stress groups.

Parametreler	n	Kontrol grubu $\bar{X} \pm SH$	n	Stres grubu $\bar{X} \pm SH$	P
Kalsiyum (mg/dl)	6	9.41±0.45	6	10.26±0.22	>0.05
Fosfor (mg/dl)	6	11.31±0.72	6	11.83±1.45	>0.05
Magnezyum (mg/dl)	6	3.22±0.39	6	2.74±0.18	>0.05
Sodyum (mmol/l)	6	135.33±1.35	6	129.16±1.11	≤0.05
Klor (mmol/l)	6	105.16±1.04	6	101.00±0.51	≤0.05
Potasyum (mmol/l)	6	9.78±0.21	6	8.51±0.53	≤0.05

Tablo 3: Kontrol ve stres gruplarındaki hematolojik parametreler.
Table 3: Hematological parameters of control and stress groups.

Parametreler	n	Kontrol grubu $\bar{X} \pm SH$	n	Stres grubu $\bar{X} \pm SH$	P
Total Lökosit (WBC) ($10^9/l$)	6	5.24±0.47	6	8.71±0.61	≤0.001
Lenfosit (LY%)	6	66.83±3.05	6	38.15±3.82	≤0.001
Monosit (MO%)	6	3.80±0.45	6	9.68±0.72	≤0.001
Granülosit (GR%)	6	27.56±1.99	6	53.15±2.81	≤0.001
Eritrosit (RBC) ($10^{12}/l$)	6	6.39±0.33	6	6.68±0.26	>0.05
Hemoglobin (HGB) (g/dl)	6	12.30±0.45	6	12.73±0.27	>0.05
Hematokrit (HCT%)	6	37.85±2.09	6	40.31±1.59	>0.05
Ortalama Alyuvar Hacmi (MCV) (fl)	6	60.16±0.87	6	60.16±0.87	>0.05
Ortalama Alyuvar Hemoglobini (MCH) (pg)	6	19.63±0.37	6	19.10±0.42	>0.05
Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC) (g/dl)	6	32.63±0.67	6	31.70±0.63	>0.05
Eritrosit Dağılım Genişliği (RDWc) (%)	6	15.33±0.29	6	15.00±0.35	>0.05
Trombosit (PLT) ($10^9/l$)	6	532.33±52.19	6	699.50±66.30	>0.05
Trombosit oranı (PCT) (%)	6	0.39±0.04	6	0.53±0.05	>0.05
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) (fl)	6	7.32±0.11	6	7.58±0.14	>0.05
Trombosit Dağılım Genişliği (PDWc) (%)	6	35.60±0.53	6	35.83±0.53	>0.05

Tartışma ve Sonuç

Stresle karşılaşan canlılar stresin olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla fizyolojik reaksiyonlar oluşturur. Strese cevap olarak hayvanlarda ACTH ve böbrek üstü bezi hormonları salınımı artar (15, 18). Glikokortikoidlerin kan glikoz düzeyini etkilemesi sonucu kan glikoz düzeyindeki artış stresin önemli bir göstergesi olarak nitelendirilir (29). Steroidlerin hiperglisemik etkilerini glukoneogenezisi ve insüline karşı periferik direnci artırarak neden olmaktadır. Nörojenik aminler enerji reaksiyonlarında etkili olan hepatik adenilsiklaz enzimini aktive ederek karaciğerde glikojenin glikoza dönüşmesini sağlarlar. Stres etkileri ortadan kalktığında glukoneogenezis tarafından glikojen depoları hızla stres öncesi düzeyine döndürülür (12, 28).

Literatür verilerine göre, strese cevap olarak kortizol salınımı arttığı, sentetik glukokortikoidlerin negatif feedback yoluyla ACTH salınımını baskı altına alması ile plazma kortizol seviyelerini azalttığı (6) ve ACTH uygulamasından 3 saat sonra kan glikoz seviyesinin yüksek

olduğu (10) ifade edilmiştir. Ayrıca kanatlılarda yapılan diğer bir çalışmada (7) ise ACTH verildikten 3 saat sonraki kan parametrelerinde önemli değişimlerin olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle mevcut araştırmada da ACTH uygulamasından 3 saat sonra kan örnekleri alındı ve stres grubundaki sıçanlarda kan glikoz seviyesi kontrole göre oldukça yüksek tespit edildi. Bu durum, literatürü (6, 7, 10) destekler niteliktedir ve stresin oluştuğunu, halen devam ettiğini göstermektedir.

Ayrıca ACTH uygulandıktan 4 saat sonra ACTH-böbrek üstü bezi ilişkisini kuran Thorn Testi 1949' da geliştirilen bir testtir. Bu test sonrasında eozinopeni ve ürik asit, kreatinin değerlerinin yükseldiğini ifade etmektedir (19). Böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak çoğunlukla kanda üre, kreatinin, BUN ve ürik asit düzeyleri ölçülmektedir. Bu ölçümler böbrek fonksiyonları hakkında bilgi verebilir (30). Glomerüler filtrasyonun azalması sonucu serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyeleri tubuler reabsorpsiyonda artışa bağlı olarak yükselmeye başladığı ileri sürülmüştür (11). Serumda LDH'nin

artışı ratlarda toksik etkinin açıkça görülen bir göstergesidir (17). Kreatin kinaz iskelet, CK-MB ise kalp kasında yüksek konsantrasyonlarda bulunan enzimlerdir. Bu yüzden iskelet kası hasarında CK, kalp kası hasarında ise CK-MB spesifik birer gösterge olarak kullanılır (2). Bununla birlikte CK-MB izoenzimlerinin böbrek yeter-sizliğinde akvitelerinin arttığı bildirilmektedir (13).

Öner ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada (21) hastaların tedavisinde uygulanan standart doz steroid (3mg/kg/gün prednizolon) ve yüksek doz steroid (30 mg/kg/gün metil prednizolon) uygulamasının 13 gün sonra böbrek fonksiyon testlerinde artış gösterdiğini, fakat bu artışın istatistikî öneme sahip olmadığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada stres grubunda ürik asit ve LDH dışındaki böbrek fonksiyon parametrelerinde (CK, CK-MB, üre, BUN) gözlenen artışlar istatistiksel öneme sahiptir. Bu durum 4mg/kg dozunda ACTH uygulandıktan 3 saat sonra oluşturulan stresin böbrek ve kas dokusu üzerine akut etkilerini göstermektedir. Nitekim Topçu (32), yaptığı çalışmada tavşanlara 14 gün boyunca günde iki kez 50 mg/kg dozunda ACTH uygulamış ve çalışma sonucunda CK-MB değerinde istatistiksel önemde artış tespit etmiştir. Kuvvet gerektiren işlerde olduğu gibi stres durumlarında da vücudu hazır hale getirmek için kas gerilimi ile kaslara ve böbreğe giden kan miktarında artış görülebilir.

Herhangi bir stres faktörü homeostasisi bozan bir uyarıcıdır (22). Stres durumunda elektrolit dengesinin değiştiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur. Yüksek çevre sıcaklığının oluşturduğu stres durumları hayvanlarda Ca, K, P ve Na konsantrasyonlarının azalmasına, Cl konsantrasyonlarının artmasına yol açar (27). Fakat stresin alarm devresinde hipokloremi oluşur (16). Steroid tedavisi öncesi ve sonrasında Na, K ve Cl düzeylerinin normal sınırlarda kaldığını bildiren çalışmalar da (21) mevcuttur. Sunulan bu çalışmada Na, Cl ve K değerleri ise stres grubunda istatistiksel önemde ($p \leq 0.05$) azaldı. Bulguların farklılığı, streslerin farklılığından, farklı dozda ve sürede farklı steroidlerin kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Steroidlerin uzun süreli kullanımda önemli bir yan etkisi de osteoporozdur. Bu yan etkide kalsiyumun barsaktan emilim azlığının etkisi olduğu ileri sürülmüştür (25). Serum Ca düzeyi her ne kadar Ca emilimini tam olarak yansıtmasa da özellikle yüksek doz steroid alanlarda dahi serum Ca düzeylerinde değişiklik olmaması osteoporozu yol açan diğer mekanizmaları daha çok düşündürmektedir (21). Yapılan bu çalışmada, Ca ve P değerlerinin stres grubunda rakamsal olarak arttığı, Mg miktarının ise azaldığı tespit edildi. Bu durumun ACTH ile oluşturulan stresin böbrekler üzerinden kemik metabolizmasını etkileyen hormonların etkisi ile gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir.

Stres immun sistem üzerine de önemli düzeyde etkide bulunur; bağışıklık baskılanır, enfeksiyonlara karşı

duyarlılığın artmasına ve verim kayıplarına sebep olur (10). Strese maruz kalma sonucunda periferik kanda eozinopeni ve lenfopeni, lökositoz görülür (7, 9, 19). Gray ve ark. (14), ACTH verilen hayvanlarda lökosit sayısında ve H/L oranında, heterofillerde artma, lenfositlerde ise azalma olduğunu belirtmektedirler, ayrıca heterofil sayısındaki artışın duyarlı bir hematopoetik indikatör olduğunu vurgulamaktadırlar. Bu çalışmada, WBC, % monosit ve % granulosit değerleri stres grubunda artmış; % lenfosit değerleri ise azalmıştır ($P \leq 0.001$). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatürle (7, 9, 14, 19) paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar stresin enfeksiyonlara yatkınlığını arttırdığını ve immun sistemi baskılandığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Stres durumunda böbrek üstü bezinin medullasından salınan adrenalin ve sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalin aracılığı ile de nabız, kan basıncı solunum hızı ve alyuvar sayısı artar (16). Bu reaksiyon, hayvanda, stres yanıtı için gerekli olan metabolik ihtiyaçların vücut rezervlerinden hızlı bir şekilde sağlanmasına olanak verir (5). Stresin alarm devresinde RBC, HGB ve HCT artışına bağlı olarak kan yoğunluğu artmaktadır (8, 16). Mevcut çalışmada, stres grubunda RBC, HGB, HCT ve PLT sayılarında literatür bilgilerini destekleyebilecek nitelikte rakamsal bir artış olduğu belirlendi.

Çalışmada stres grubunda artış gösteren CK, CK-MB, üre, ürik asit ve BUN değerleri ile vücut için oldukça önemli olan elektrolitlerin dengesinin de değiştiği ve organizmanın homeostasisini bozduğu kanısına varıldı. Bununla birlikte, iç ya da dış etkenlerden dolayı oluşan stresin etkileri arasında, kan glukoz, WBC, % monosit, % granulosit, RBC, HGB, HCT, PLT değerlerinde artış ile % lenfosit sayısındaki azalışın şekillenebileceği ve bu değişimlerin oldukça önemli indikatörler olabileceği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak, 4 mg/kg dozunda bir defa ACTH i.p. uygulaması sonucunda stres oluşturulabileceği ve oluşan bu stresin böbrek fonksiyon testlerine, elektrolitlere ve hematolojik parametrelere dikkate değer etkilerinin oluşabileceği belirlendi.

Kaynaklar

1. **Agrawal S, Gupta D** (2013): *Assessment of liver damage in male Albino rats after repetitive heat stress of moderate level*. Natl J Physiol Pharm Pharmacol, **3**, 147-152.
2. **Anonim** (2014): <http://www.wikipedia.org/wiki/Dosya:Urea.png>. Erişim Tarihi: Mayıs 2014.
3. **Aşcıoğlu YT** (2005): *Sıçanlardaki Kronik Alkolik Karaciğer Hasarına Likopenin Etkisi*. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
4. **Belge F, Çınar A, Selçuk M** (2003): *Effects of stress produced by adrenocorticotropin (ACTH) on lipid peroxidation and some antioxidants in vitamin C treated and nontreated chickens*. S African J Anim Sci, **33**, 201-205.

5. **Cannon, WB** (1935): *Stresses and strains of homeostasis*. Am J Med Sci, **189**, 1-14.
6. **Cengiz F** (2001): *Hayvanlarda zorlanım (stres) oluşturan etkenler*. J Fac Vet Med, **20**, 147-153.
7. **Çınar A, Belge F, Dönmez N, et al.** (2006): *Effects of stress produced by adrenocorticotropin (ACTH) on ECG and some blood parameters in vitamin C treated and non-treated chickens*. Veterinarski Arhiv, **76**, 227- 235.
8. **Dönmez HH, Yörük M, Çınar A, Dönmez N** (2007): *Effects of vitamin C on ANAE positivity and blood cells in ACTH induced stress in chicken*. Ind Vet J, **84**, 1135-1138.
9. **Dönmez N, Atalay B** (2007): *Sıcaklık stresi oluşturulan broylerlerde antibakteriyel etkili bitki ekstraktının (herbromix®) bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi*. Ata Üniv Vet Bil Derg, **2**, 82-86.
10. **Emre B, Sulu N, Hatipoğlu Ş, Çınar A** (1994): *C vitamini uygulanan ve uygulanmayan tavuklarda ACTH' nin glikoz ve insülin düzeylerine etkisi*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **41**, 10-17.
11. **Erdem E, Özdemir A, Kaya C, et al.** (2012): *Kronik böbrek yetmezliğinde serum ürik asit düzeyleri*. Fırat Tıp Derg, **17**, 23-27.
12. **Freeman BM** (1975): *Physiological basis of stres*. Proc Roy Soc Med, **68**, 427-429.
13. **Gölbashi Z, Aydoğdu S, Sakallı M, et al.** (1999): *Kreatin kinaz-MB total kreatin kinazdan yüksek olabilir mi? Bir Olgu Sunusu*. Türk Kardiol Dern Arş, **27**, 515-517.
14. **Gray HG, Paradis TJ, Chang PW** (1989): *Research note: Physiological effects of adrenocorticotropic hormone and hydrocortisone in laying hens*. Int J Poult Sci, **68**, 1710-1713.
15. **Hall SJG, Broom DM, Goode JA, et al.** (1999): *Physiological responses of sheep during long road journeys involving ferry crossings*. Anim Sci, **69**, 19-27.
16. **Hill JA** (1983): *Indicators of stress in poultry*. World's Poult Sci J, **39**, 24-32.
17. **Khan MR, Badar I, Siddiquah A** (2011): *Prevention of hepatorenal toxicity with Sonchus asper in gentamicin treated rats*. BMC Complement Altern Med, **11**, 113.
18. **Matwichuk CL, Taylor SM, Shmon CL, et al.** (1999): *Changes in rectal temperature and hematologic, biochemical, blood gas, and acid-base values in healthy Labrador Retrievers before and after strenuous exercise*. Am J Vet Res, **1**, 88-92.
19. **Mowbray BM, Bishop DM** (1953): *A.C.T.H. in diagnosis of adrenal insufficiency (Thorn Test)*. British Med J, **3**, 17-21.
20. **Nanda AS, Dobson H, Ward WR** (1990): *Relationship between an increase in plasma cortisol during transport-induced stress and failure of oestradiol to induce a luteinising hormone surge in dairy cows*. Res Vet Sci, **49**, 25-28.
21. **Öner AF, Arslan Ş, Özer R, et al.** (1998): *Steroid tedavisi verilen hastalarda bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi*. Van Tıp Derg, **5**, 149-151.
22. **Pacak K, Palkovits M** (2001): *Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders*. Endoc Rev, **22**, 502-548.
23. **Polidori MC, Savino K, Alunni G, et al.** (2002): *Plasma lipophilic antioxidants and malondialdehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity*. Free Radic Biol Med, **15**, 148-152.
24. **Puvadolpirod S, Thaxton JP** (2000): *Model of physiological stress in chickens 2. Dosimetry of adrenocorticotropi*. Poult Sci, **79**, 370-376.
25. **Reid IR, Grey AB** (1993): *Corticosteroid osteoporosis*. Baillieres Clin Rheumatol **7**, 573-587.
26. **Sapolsky RM, Romero LM, Munck, AU** (2000): *How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions*. Endoc Rev, **21**, 55-89.
27. **Schneider PL, Beede DK, Wilcox CJ** (1988): *Nycterohemeral patterns of acid-base status, mineral concentrations and digestive function of lactating cows in natural or chamber heat stress environments*. J Anim Sci, **66**, 112-125.
28. **Siegel HS** (1971): *Adrenals, stress, and the environment*. Worlds Poult Sci J, **27**, 327-349.
29. **Simon J** (1984): *Effects of daily corticosterone injection upon plasma glucose, insulin, uric acid and electrolytes and food intake pattern in the chicken*. Diabetes and Metabolism, **10**, 211-217.
30. **Soliman KM, Abdul-Hamid M, Othman AI** (2007): *Effect of carnosine on gentamicin-induced nephrotoxicity*. Med Sci Monit, **13**, 73-83.
31. **Stevenson JR, Taylor R** (1988): *Effects of glucocorticoid and antiglucoctorticoid hormones on leukocytes numbers and function*. Int J Immunopharmacol, **10**, 1-6.
32. **Topçu B** (2009): *Tavşanlarda ACTH ve Dekzametazon'un Oluşturduğu Kardiyovasküler Değişikliklere Karşı L-Karnitin'in Koruyucu Etkilerinin Araştırılması*, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars.
33. **Ünal Ç** (2010): *Ratlarda Soğuk Stresinin Trioid Bezi Üzerine Etkileri*. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Erzurum.
34. **Zaidi SMKR, Al-Qirim TM, Banu N** (2005): *Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver*. Drugs R D, **6**, 157-165.

Geliş tarihi: 13.01.2015 / Kabul tarihi: 11.08.2015

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Ali Çınar

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

e-mail:alicinar25@mynet.com