

## ÖZET

### Sitagliptin'in rat karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stres metabolizması üzerine etkisi

Çalışmada dipeptil peptidaz - 4 (DPP-4) enzim inhibitörünün ilk temsilcisi olan sitagliptinin sağlıklı ratlara artan dozlarda uygulanmasını takiben canlı ağırlık (g) ve kan glikoz düzeyleri (mg/dL) ile karaciğer ve böbrek doku ağırlıkları (g) üzerine olası etkileri ile sitagliptinin biyotransformasyonunda ve atılmasında önemli rol oynayan karaciğer ve böbrek doku örneklerinde oksidatif hasar belirteçlerinden süperoksit dismutaz (SOD, U/mg doku protein) ve katalaz (CAT, k/mg doku protein) enzim aktiviteleri ile glutasyon (GSH, mg/mg doku protein) seviyesi ve malondialdehid (MDA, nmol/mg doku protein) konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla ortalama  $229,26 \pm 28,92$  g canlı ağırlığında 2 – 3 aylık toplam 40 adet erkek *Wistar-Albino* rat kullanıldı. Ratlar doğal gün ışığından yararlanmaları sağlanarak  $22^{\circ}\text{C} (\pm 2)$  tutuldu ve standart rat yemi ile içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Ratlar her grupta 10 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. *Grup 1*; kontrol olup sadece 1 mL serum fizyolojik (%0,9), *Grup 2*; 1 mg/kg dozda, *Grup 3*; 10 mg/kg dozda ve *Grup 4*; 100 mg/kg dozda sitagliptinin aktif şekli olan sitagliptin fosfat monohidrat, ağızdan 1 mL serum fizyolojik ile birlikte 36 gün boyunca uygulandı. Çalışma sonunda elde edilen değerlerin ortalama  $\pm$  standart hataları verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar SPSS 11.5 paket programında *One-Way ANOVA* varyans analizinde Duncan testi ve *t*-testi kullanılarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

Canlı ağırlıkları değerleri bakımından; uygulama öncesi (0. gün) gruplar arasındaki farklılıkların 36. günde benzer şekilde devam ettiği, hatta 3'üncü grup ile kontrol grubu arasındaki farkın ortadan kalktığı belirlendi. Canlı ağırlık artışının %10 – 20 aralığında ve en az % 10.05 ile Grup 2'de, kontrol, Grup 3 ve Grup 4'te ise sırası ile % 10.62, % 13.62 – 18.59 oranında olduğu tespit edildi.

Karaciğer ve sol böbrek doku ağırlıkları bakımından; 2'inci grubun diğer gruplarla, 3'üncü ve 4'üncü grupların kendi aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptandı. Sağ böbrek

doku ağırlıkları bakımından ise; kontrol grubu ile 3'üncü grubun diğer gruplarla, benzer şekilde 2'üncü ve 3'üncü grup arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi.

Kan glikoz değerlerinin, 36. gün sitagliptin uygulama gruplarının kendi arasında ve kontrol grubu ile 4'üncü grup arasında fark olmadığı saptandı. Kan glikoz değeri artışının % 2.5 – 14.25 aralığında ve en az % 2.5 ile Grup 3'de, Grup 2 ve kontrol grubunda ise sırası ile % 9.37 ve % 14.25, Grup 4'te ise % 7.53 düzeyinde olduğu tespit edildi.

Tüm gruplarda belirlenen canlı ağırlık artışının (% 10 – 20) fizyolojik gelişim süreci içinde kaldığı, doku ağırlık kazançlarının da canlı ağırlık ve organ gelişimine paralel olarak arttığı tespit edildi. Kan glikoz düzeylerindeki yükselmelerin (% 2.5 – 14.25) fizyolojik aralıkta seyrettiği saptandı. Buna göre sitagliptinin artan doz uygulamalarında önemli canlı ağırlık ve doku ağırlık değişimlerine neden olmadığı ve hipoglisemi riskinin düşük olduğu gözlemlendi.

Karaciğerde artan MDA konsantrasyonunu ve antioksidan enzim aktivitelerine rağmen, karaciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna (MDA düzeyinde) neden olmadığı; karaciğer dokusunda günde 10 ve 100 mg/kg tez doz sitagliptin uygulamalarının GSH seviyesi yönünden kontrol grubuna göre önemli artışlar şekillendirdiği; böbrek dokusunda ise her üç sitagliptin uygulama dozunun da CAT enzim aktivitesi bakımından kontrol grubuna göre önemli düşüslere neden olduğu tespit edilmiştir.

Sitagliptinin oksidan – antioksidan dengeye olan etkilerinin tam olarak belirlenmesinde sadece kalp ve böbrek dokularından elde edilecek verilerin yeterli olamayabileceği, farklı deneme modelleri oluşturulmuş hayvanlarda daha geniş parametreleri içine alan, farklı süre ve dozlarda sitagliptinin kullanımını içeren kapsamlı çalışmaların yapılmasının ilacın oksidatif stres mekanizmasına olan etkisinin aydınlatılmasına daha fazla katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** DPP-4 enzim inhibitörü, oksidatif stres, rat, sitagliptin.

## SUMMARY

### Effects of sitagliptin on oxidative stress metabolism in liver and kidney tissues in rats

This study aimed to find out the possible effects of sitagliptin, the first representative of dipeptidyl peptidase (DPP-4) enzyme inhibitors, on body mass and blood glucose concentrations and also to assess the possible damage of oxidative stress in liver and kidney tissues, measuring by the level of superoxide dismutase (SOD, *U/mg tissue protein*) and catalase (CAT, *k/mg tissue protein*) enzyme activity, glutathione (GSH, *mg/mg tissue protein*) level and malondialdehyde (MDA, *nmol/mg tissue protein*) concentrations in rats following administration with increased doses.

Forty male *Wistar-Albino* rats, 2 – 3 months old, weighting  $229.26 \pm 28.92$  g, were used in this study. Rats were fed by standard rat food and tap water was given *ad libitum*. Rats were allocated into four groups each containing 10 rats. Group 1, control, was given only 1 ml of % 0.9 NaCl solution, Group 2: at 1 mg/kg dose, Group 3; at 10 mg/kg dose and Group 4: at 100 mg/kg dose active form of sitagliptin's sitagliptin mono phosphate with 1 ml % 0.9 NaCl orally during 36 days were given. At the end of the study achieved values' mean standard deviations were determined and differences between groups were assessed on SPSS 11.5 packet programme in *One-Way* ANOVA variance analysis by Duncan test and *t*-test. The values under  $P < 0.05$  were assumed significant.

In terms of the alive body mass values it was determined that pre application differences between groups kept going similar in 36th day, moreover the differences between 3th group and control group have vanished. The results of increasing alive body mass were between % 10 and % 20 and minimum % 10.05 in group 2 and % 10.62, % 13.62, % 18.59 by order of in control group, group 3 and group 4 were stated. In terms of blood glucose values there were no significant difference both between group control and group 4 and between all sitagliptin applying groups own were determined.

Comparing the liver and left kidney tissue weights; there was a significant difference between groups 3 and 4, and also between group 2 and the other groups. In

terms of the right kidney tissue weights, group 3 and the control group with other groups, and similarly revealed significant difference between group 2 and group 3.

It was stated that increasing blood glucose was between % 2.5 and % 14.25 and minimum in group 3 as % 2.5, % 9.37 and % 14.25 by order of in group 2 and group control, however it was in the level of % 7.53 in group 4.

It was determined that the increase in body weight (10-20 %) to fall within the physiological development, tissue weight gains were increased in parallel with the body weight and organ development. Moreover, it was found that the elevations of blood glucose levels (2,5-14,25 %) were in physiological range. Accordingly, it was observed that the selected doses of sitagliptin didn't cause significant changes in body and tissue weights, and the risk of hypoglycemia was lower.

Although the increasing of MDA concentration and the antioxidant enzyme activities in the liver, do not cause lipid peroxidation (MDA level) in liver and kidney tissue; following daily 10 and 100 mg / kg dose of sitagliptin administration, GSH level increased significantly compared with the control group in liver tissue. Moreover, in term of CAT enzyme activity in renal tissue, it was determined that all three doses of sitagliptin administrations caused significant decrease compare to the control group.

It was concluded that data only obtained from heart and kidney tissues may not be enough to determine completely the effects of sitagliptin's oxidant - antioxidant balance; in animals in which different experimental models are generated into a wider parameters, involving the use of sitagliptin's different dosages and durations of making comprehensive studies may help to clarify the effect of the drug on the mechanism of oxidative stress.

**Key words:** DPP-4 enzyme inhibitor, oxidative stress, rat, sitagliptin.