

Gebe ve Gebe Olmayan Sıçanlarda Karbontetraklorürün (CCl₄) Bazı Biyokimyasal Değerler Üzerine Etkileri ^[1]

Nur Nilgün SERT * Çiğdem ALTINSAAT ** ✍

[1] Bu çalışma 'Gebe ve gebe olmayan sıçanlarda karbon tetraklorürün (CCl₄) bazı kan değerleri üzerine etkileri' isimli yüksek lisans dönem projesinden üretilmiştir

* Ankara Üniversitesi, Sağlık Kültür Dairesi, Biyokimya Lab., Ankara - TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara - TÜRKİYE

Yayın Kodu (Article Code): 2008/69-A

Özet

Bu araştırmada, CCl₄'ün gebe ve gebe olmayan sıçanlarda bazı biyokimyasal değerleri üzerine etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Araştırmada 150-250 g, 6-8 aylık, 6 gebe ve 6 gebe olmayan 12 Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar rasgele iki gruba ayrılarak altı sıçandan oluşan bir grubun kafesine fertil bir erkek sıçan bırakılarak dişilerin gebe kalması sağlandı. Gebeliğin birinci haftasındaki ve gebe olmayan sıçanların kalplerinden hafif eter anestezisi altında deneme öncesi biyokimyasal muayeneler için kan alındı. Akut intoksikasyon oluşturmak için sıçanlara intraperitoneal olarak tek doz halinde zeytinyağı ile 1/1 süspansiyonu hazırlanan CCl₄ (2 ml/kg) enjekte edildikten sonra 24. saatte kan alınarak bazı biyokimyasal değerler belirlendi. CCl₄ denemesi sonrası gebe ve gebe olmayan sıçanların karaciğer enzimlerinden aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışın saptanması, karaciğer hücrelerinde, önemli ölçüde hasar oluşturduğu sonucunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Karbontetraklorür, Sıçan, Kan değerleri, Gebelik

Effects of Carbontetrachloride (CCl₄) on some Blood Values in Pregnant and Non-pregnant Rats

Summary

In this investigation, the effect of CCl₄ on some biochemical values in pregnant and non-pregnant rats was aimed to study. Twelve female 6-8 months old Wistar Albino rats weighing 150-250 g were used. Rats were divided randomly into two groups containing six in each. In one group pregnancy was achieved by housing six female rats with a fertile male for one night. Blood was withdrawn from ether anesthetized rats through heart puncture, on the seventh day of pregnancy and non-pregnant rats for some biochemical measurements. Acute intoxication was induced in rats by injection a single dose of a mixture of CCl₄ + olive oil (1:1), 2 ml/kg, intraperitoneally. Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and Lactate dehydrogenase (LDH) enzyme activities were increased significantly in pregnant and non-pregnant rats after CCl₄ treatment. These results indicate the hepatic damage caused by acute toxic effects of carbon tetrachloride both in pregnant and non-pregnant rats.

Keywords: Carbontetrachloride, Rat, Blood values, Pregnancy

✍ **İletişim (Correspondence)**

☎ +90 231 3170315/231

✉ caltinsaat@yahoo.com

GİRİŞ

Karbontetraklorür (CCl₄) ve diğer sıvı halojenli hidrokarbonlar geçmiş yıllardan bu yana kuru temizlemede, boya ve çözücülerde, yangın söndürücülerde ayrıca yağ uzaklaştırıcı maddeler (deterjan) olarak kullanılır ^{1,2}. Veteriner hekimlikte ise helmintlere karşı paraziter mücadelede uygulanmaktadır ^{3,4}. İlaç ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından yavaş ve sınırlı ölçüde emilir. Dolaşıma geçtikten sonra, vücudu akciğer, böbrek ve özellikle safra ile terk eder ⁵. CCl₄, yüksek dozlarda kullanıldığında karaciğerde birikerek harabiyete ve hatta siroza neden olabilir ^{1,6,7}.

Karaciğerin epitel hücreleri dejenerasyonu sonucunda görevlerinin büyük bir kısmında aksamalar oluşmakta, bu ise klinik semptomlara yansımaktadır. CCl₄ ile deneysel olarak oluşturulan intoksikasyondan ve sirozdan birçok organ ile sistem doğrudan ya da dolaylı bir şekilde etkilenmektedir. Bu sistemlerin başında ise kan dolaşım sistemi, solunum sistemi, boşaltım sistemi, sinir sistemi gelmektedir ⁷⁻¹¹.

Karbontetraklorür verilen tavşanların karaciğerinde kelebekler için öldürücü olabilen metilsteroller bulunmuştur. Bu maddelerin kolesterolün sentezi sırasında açığa çıkan ara ürünler olduğu da düşünülmektedir. CCl₄ verilen hayvanların karaciğer, safra ve idrarlarında metilsteroller biriktiklerinden, ilacın kolesterol sentezini ara basamaklarda engellediği kabul edilir ¹². İlacın karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimine neden olduğu ve böylece de yağlı değişikliklere yol açtığı ileri sürülmektedir ^{5,13}.

Bu araştırmada, CCl₄'ün gebe ve gebe olmayan sıçanlarda bazı biyokimyasal değerlere [Aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve laktat dehidrojenaz (LDH), γ -glutamil transferaz (GGT), glikoz, bilirubin, kolesterol ve trigliserid] etkisi incelenerek, farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Araştırmada hayvan materyali olarak 150-250 gram, 6-8 aylık, 6 gebe ve 6 gebe olmayan 12 Wistar Albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar 30x55x35 cm boyutundaki çelik sıçan kafeslerinde barındırıldı ve kafeslerin bulunduğu odanın

sıcaklığı 18-23°C arasında olması sağlandı. Hayvanlara musluk suyu ve standart sıçan yemi ad libitum olarak verildi. Laboratuara getirilen hayvanlar yeni ortamlarına uyum sağlamaları için bir ay süreyle bekletildikten sonra denemeye başlandı. Sıçanlar rasgele iki gruba ayrılarak, altı sıçandan oluşan grubun birinin bulunduğu kafese fertil bir erkek sıçan bırakıldı ve dişilerin gebe kalması sağlandı. Bir sonraki sabah, dişilerden vajinal smear yapılarak mikroskopik bakı ile sperm arandı, sperm görülen dişiler gebe kabul edildi ¹⁴. Deneme öncesi değerleri belirlemek amacıyla gebeliğin birinci haftasındaki (7. gün) ve gebe olmayan sıçanların kalplerinden hafif eter anestezisi altında antikoagülsüz tüplere kan alındı. Üç gün sonra, akut intoksikasyon oluşturmak için sıçanlara intraperitoneal olarak tek doz halinde zeytinyağı ile 1/1 süspansiyonu hazırlanan CCl₄ 2 ml/kg olacak şekilde enjekte edildi ^{2,15}. Enjeksiyondan sonra, 24. saatte biyokimyasal analizler için antikoagülsüz tüplere kan alındı. Çalışma, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca (B.30.2.ANK.0.06.00.01/2621) onaylanmıştır.

Alınan kan 3.000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen kan serumlarında 3 saat içerisinde glikoz, kolesterol, trigliserid, ALT, AST, LDH, GGT ve toplam bilirubin düzeyleri otoanalizörde (Olympus AU 5200) belirlendi.

Gebe olmayan ve gebe sıçanlardan CCl₄ deneme öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinin biyokimyasal analizleri sonucu elde edilen değerlerin, gruplar arası karşılaştırılmasında istatistik yöntem olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin deneme öncesi ve sonrası değerleri arasındaki karşılaştırmada ise Wilcoxon Sign testi uygulandı. Araştırmada P<0.05 fark düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gebe ve gebe olmayan sıçanların kan serumlarında CCl₄'ün deneme öncesi ve sonrası glikoz, kolesterol, trigliserid, toplam bilirubin düzeyleri *Tablo 1*'de, AST, ALT, GGT ve LDH düzeyleri *Tablo 2*'de verilmiştir. Gebe olmayan sıçanlarda CCl₄ deneme sonrası kan serumları glikoz düzeyinin 278.5±26.58 mg/dL'den 96.17±13.74 mg/dL'ye düştüğü, gebelerde ise 193.83±26.68 mg/dL'den 90.66±10.50 mg/dL'ye anlamlı olarak azaldığı

Tablo 1. Gebe (n=6) ve gebe olmayan (n=6) sıçanların kan serumlarında CCl₄'ün deneme öncesi ve sonrası glikoz, kolesterol, trigliserid, toplam bilirubin düzeyleri

Table 1. Glucose,cholesterol,triglyceride and total bilirubin values in pregnant and non-pregnant rats before and after CCl₄ treatments

Grup	Glikoz (mg/dL)		Kolesterol (mg/dL)	
	I X± SD	II X± SD	I X± SD	II X± SD
Gebe olmayan	278.50±26.58 ^a	96.17±13.74 ^{**}	64.50±4.48 ^a	68.67±6.73 ^a
Gebe	193.83±26.68 ^a	90.66±10.50 ^{**}	62.83±3.73 ^a	58.33±5.74 ^a
Grup	Trigliserid (mg/dL)		Toplam Bilirubin (mg/dL)	
	I X± SD	II X± SD	I X± SD	II X± SD
Gebe olmayan	73.67±8.89 ^a	65.00±10.06 ^a	0.20±0.00 ^a	0.28±0.07 ^a
Gebe	80.00±14.08 ^a	61.83±16.00 ^a	0.20±0.00 ^a	0.28±0.08 ^a

I: Deneme öncesi, II: Deneme sonrası. a,b: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.05). *: Aynı parametre için aynı satırdaki değerler birbirinden P<0.05 düzeyinde farklıdır. Ortalama değer ± standart sapma (SD)

Tablo 2. Gebe (n= 6) ve gebe olmayan (n= 6) sıçanların kan serumlarında CCl₄'ün deneme öncesi ve sonrası GGT, LDH, AST ve ALT düzeyleri

Table 2. GGT, LDH, AST ve ALT levels in pregnant and non-pregnant rats before and after CCl₄ treatments

Grup	GGT (U/L)		LDH (U/L)	
	I X± SD	II X± SD	I X± SD	II X± SD
Gebe olmayan	3.83±0.48 ^a	9.00±3.50 ^a	1806±87 ^a	4511±1315 ^{**}
Gebe	5.83±1.54 ^a	9.00±2.42 ^a	1138±325 ^b	5840±1609 ^{**}
Grup	AST (U/L)		ALT (U/L)	
	I X± SD	II X± SD	I X± SD	II X± SD
Gebe olmayan	944±329 ^a	3816±926 ^{**}	151±36 ^a	2460±781 ^{**}
Gebe	443±241 ^a	3579±1058 ^{**}	85±27 ^b	1833±697 ^{**}

I: Deneme öncesi, II: Deneme sonrası. a,b: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.05). *: Aynı parametre için aynı satırdaki değerler birbirinden P<0.05 düzeyinde farklıdır

(P<0.05) belirlendi. Deneme sonrası gebe olmayan sıçanların kan serumları kolesterol değerinin 64.50±4.48 mg/dL'den 68.67±6.73 mg/dL'ye yükseldiği, gebelerde ise 62.83±3.73 mg/dL'den 58.33±5.74 mg/dL'ye düştüğü, ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı tespit edildi. CCl₄ enjeksiyonu sonrası her iki gruba ait değerlerde trigliserid düzeyinde istatistiksel önemi olmasa da bir azalma (gebe olmayan sıçanlarda 73.67±8.89 mg/dL'den 65.00±10.06 mg/dL'ye, gebe sıçanlarda ise 80.00±14.08 mg/dL'den 61.83±16.00 mg/dL'ye) saptandı. Gebe olmayan sıçanların deneme sonrası toplam bilirubin değerinin 0.20±0.00 mg/dL'den 0.28±0.07 mg/dL'ye, gebelerde ise 0.20±0.00 mg/dL'den 0.28±0.08 mg/dL'ye yükseldiği, fakat bu

artışların anlamlı olmadığı belirlendi. Deneme sonrası gebe olmayan sıçanların kan serumları AST değerinin 944±329 U/L'den 3816±926 U/L'ye, gebe sıçanlarda ise 443±241 U/L'den 3579±1058 U/L'ye istatistiksel anlamlı (P<0.05) artışı gözlemlendi. Gebe olmayan sıçanların deneme sonrası, kan serumları ALT değerinin 151±36 U/L'den 2460±781 U/L'ye, gebelerde ise 85±27 U/L'den 1833±697 U/L'ye yükseldiği ve bu artışların P<0.05 düzeyinde anlamlı olduğu tespit edildi. Gebe ve gebe olmayan gruplar karşılaştırıldığında deneme öncesi gebe olmayan sıçanların kan serumları ALT düzeyinin (151±36 U/L) gebelerde (85±27 U/L) daha büyük (P<0.05) olduğu belirlendi (Tablo 2). Gebe ve gebe olmayan grupların

LDH düzeyleri karşılaştırıldığında ise deneme öncesi gebe olmayan ratlarda (1806 ± 87 U/L), gebe ratlardan (1138 ± 325 U/L) daha fazla olduğu ($P < 0.05$) gözlemlendi. Deneme sonrası gebe olmayan sıçanların kan serumları LDH değerinin 4511 ± 1315 U/L'ye, gebelerde ise bu değer 5840 ± 1609 U/L'ye çıkarak anlamlı bir artış yaptığı saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kaneko ve ark.¹⁶ tarafından sıçanlarda serum glikoz değerinin $47.7-107.0$ mg/dL olduğu bildirilmektedir. Sprague-Dawley ırkı 2.5-5 aylık, dişi ratlarda ise glikoz düzeyi 175.7 mg/dL olarak bildirilmiştir¹⁷. Araştırmada gebe olmayan sıçanlarda glikoz değeri 278.50 ± 26.58 mg/dL, olarak bulunmuştur. Literatürde Wistar Albino ırkı, dişi sıçanların normal biyokimyasal değerlerine rastlanılmamıştır. Glikoz düzeylerindeki farklılığın, ırk kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Sıçanlarda kolesterol değeri $5.1-54.2$ mg/dL¹⁶, 2.5-5 aylık Sprague-Dawley ırkı dişi sıçanlarda ise $71.2-74.2$ mg/dL olarak bildirilmektedir¹⁷. Çalışmada gebe olmayan sıçanlarda kolesterol değeri 64.50 ± 4.48 mg/dL gebelerde ise 62.83 ± 3.73 mg/dL tespit edilmiş olup, bildirimlerle paralellik göstermektedir. Nishie¹⁸, yaptığı çalışmada kontrol olarak kullandığı gebelerde, kolesterol ve glikoz değerlerinin azaldığını belirtmiştir. Gebelerde glikoz değerinin 193.83 ± 26.68 mg/dL, kolesterol değerinin ise 62.83 ± 3.73 mg/dL'ye düşmesi, bu bildirimleri desteklemektedir.

Sıçanlarda AST değeri 42.9 ± 10.1 U/L¹⁶ olarak bildirilmektedir. Araştırmada 6-8 aylık sıçanlarda AST değerinin gebe olmayanlarda 944 ± 329 U/L, gebelerde ise 433 ± 241 U/L olarak tespit edilmiştir. Matsuzawa ve ark.¹⁷ ise, AST düzeyinin 2.5-5 aylık Sprague-Dawley ırkı dişi sıçanlarda 104.7 U/L olduğunu, ancak AST değerinin yaşa bağlı olarak değiştiğini belirtmektedir. Yaklaşık iki yıl devam eden kontrol grubu gözlemlerinde 17. haftada ölçülen düşük AST değerinin 30. ve 56. haftalarda yüksek değerlere ulaştığını gözlemlenmiştir. Ayrıca, AST düzeyinin F344 ırkı sıçanlarda, Sprague-Dawley ırkından fazla olduğunu da vurgulamaktadırlar. Çalışmada kullanılan ırkın Wistar Albino ve yaş olarak 6-8 aylık olması, AST düzeyindeki farklılığın nedeni olarak değerlendirilebilir.

Araştırmada gebe olmayan sıçanlarda 151 ± 36

U/L olarak belirlenen ALT değeri, gebelerde (85 ± 27 U/L) istatistiksel önemli ($P < 0.05$) bir azalma göstermiştir. Wistar ırkı, erkek sıçanlarda plazma GGT değeri $0-10$ U/L olarak bildirilmiştir¹⁹. Araştırmada GGT değeri gebe olmayan sıçanlarda 3.83 ± 0.48 U/L, gebelerde ise 5.83 ± 1.54 U/L olarak bulunmuş olup cinsiyet farkı da gözlemlendiğinde bildirim ile uyumlu olduğu görülmektedir.

LDH değerinin sıçanlarda 46.6 ± 22.0 U/L¹⁶, Spargue-Dawley ırkı 2.5-5 aylık dişi sıçanlarda ise 1125 ± 6 U/L olduğu¹⁷ belirtilmektedir. Araştırmada gebe olmayan sıçanların LDH değeri 1806 ± 87 U/L iken, önemli ($P < 0.05$) bir düşüş göstererek gebelerde 1138 ± 325 olarak bulunmuştur.

CCl₄, hem hayvanlarda hem de insanlarda karbon ve klora ayrışarak, sitoplazmik zar lipidlerinin yapısını peroksitatif etkisiyle bozmaktadır. Böylece karaciğer hücrelerinin ölmesiyle sirozun şekillenmesine neden olmaktadır^{10,11,20,21}. Karaciğer dejeneratif bozukluklarında plazma glikoz düzeyinin düştüğü bildirilmektedir⁸. Wistar ırkı erkek sıçanlarda CCl₄'ün kronik karaciğer hasarında, hücre zarındaki kolesterol miktarını yükselterek kolesterol/fosfolipid oranını bozduğu siklik adenosin monofosfat (cAMP), düzeyini artırarak da glikojen üretimini %70 azalttığı belirtilmektedir. Glikojenin karaciğerin görevlerini yerine getirmesinde temel enerji kaynağı olduğu için CCl₄ zehirlenmesi sonucu işlevlerini yapamaz hale geldiği saptanmıştır¹¹. Araştırmada, CCl₄ denemesi sonrası gebe ve gebe olmayan sıçanlarda glikoz değerinin azalması ($p < 0.05$) ve gebe olmayanlarda kolesterol düzeyinin önem ifade etmeyen yükselmesi bu bildirimlerle paralellik içerisinde.

Ayrıca, Wistar ırkı erkek sıçanlarda mikrozomal kolesterol değerinin iki hafta süresince haftada üç kez CCl₄ verilmesi sonucu düştüğü bildirilmektedir²¹. Karbontetraklorür verilen hayvanların karaciğer, safra ve idrarlarında metilsteroller biriktiği, ilacın kolesterol sentezini zehirli metabolitlerin şekillendiği ara noktalarda engellediği saptanmıştır¹². Çalışmada gebe sıçanlarda kolesterol değerindeki 62.83 ± 3.73 mg/dL'den 58.33 ± 5.74 mg/dL'ye önem ifade etmeyen azalmayı da bu bildirimlerle açıklar niteliktedir.

CCl₄'ün karaciğer hücrelerinde sentezlenen trigliseridin kana geçişini yavaşlattığı ve bu maddenin hücrelerde biriktiği, böylece yağlı değişik-

liklere yol açtığı, bunu, a) lipoproteinlerin yapısındaki apoprotein sentezini azaltarak, b) çok düşük dansiteli lipoproteinlerin şekillenmesini azaltarak, c) çok düşük dansiteli lipoproteinlerin salınımını azaltarak gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir^{5,13}. Araştırmada deneme sonrası serum trigliserid düzeyi her iki grupta da anlamlı olmasa da gebe olmayanlarda (73.67±8.89 mg/dL'den 65.00±10.06 mg/dL'ye) ve gebelerde (80.00±14.08 mg/dL'den 61.83±16.00 mg/dL'ye) azalmış olması bu bilgiyi desteklemektedir. Gebe ve gebe olmayan ratların plazma trigliserid düzeylerini gösteren çalışmada, gebeliğin, karaciğerde fosfolipidlere bağlı yağlı değişikliklere yol açtığı, gebelikle birlikte artış saptandığı bildirilmektedir²². Bu bilgiler, çalışmada gebe ratlarda trigliserid değerlerinde anlamlı olmayan artışı ve CCl₄ uygulamasından sonra bütün ratlarda belirlenen azalmayı açıklar niteliktedir.

Toplam bilirubin düzeyinin Wistar ırkı erkek sıçanlarda CCl₄ denemesi sonucu yaklaşık 2.5 µmol/L'den 16 µmol/L'ye yükseldiği belirtilmektedir¹. Çalışmada deneme sonrası toplam bilirubin değerinin gebelerde ve gebe olmayanlarda önemli olmayan bir yükselme göstermesi yapılan bildirimle kısmen uyumludur.

Murakami ve ark.¹⁰ 6 haftalık erkek ddY ırkı farelerde CCl₄ enjeksiyonundan sonra AST değerinin yaklaşık 2000-2500 U/L'den 5000 U/L'ye, ALT değerinin ise 200-2500 U/L'den 7000 U/L'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir. Shimizu ve ark.⁶, Mini ve Wistar ırkı sıçanlarda, CCl₄ enjeksiyonu sonucu Mini ırk sıçanlarda oluşan karaciğer hasarının, Wistar ırkındakinden daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Vadiraja ve ark.²³ 2-3 aylık erkek Albino sıçanlarda CCl₄ enjeksiyonundan sonra, ALT değerinin 32.2±3.6 U/mL'den 469.0±21.0 U/mL'ye, enjeksiyondan üç saat sonra ise 33.25±11.0 U/mL'den 485.3±18.7 U/mL olduğunu bildirmektedir. Murakami ve ark.⁷ ddY ırkı erkek farelerde ALT değerinin CCl₄ enjeksiyonundan 24 saat sonra yaklaşık 2000-2500 U/L'den 5000 U/L'ye yükseldiğini belirtmektedirler. Erkek Wistar Albino sıçanlarda haftada üç kez olmak üzere 8 hafta CCl₄ enjekte edilerek oluşturulan kronik karaciğer hasarında ALT değeri yaklaşık 36 µmol/L'den 67 µmol/L'ye arttığı saptanmıştır¹¹.

Araştırmada, deneme sonrası AST düzeyinde gebe olmayanlarda 4 kat, gebelerde 8 kat, ALT

değerinde ise gebe olmayan sıçanlarda 16 kat, gebelerde 21 kat önem ifade eden yükselme (P<0.05) gözlemlenmesi, gebelik sırasında gelişen karaciğer mitotik hücre sayısındaki artışın¹⁸ CCl₄'ün etkisi ile daha da güçlendiği olasılığını akla getirmektedir.

Muriel¹¹, erkek Wistar sıçanlarda CCl₄ enjeksiyonu ile kronik karaciğer hasarında, GGT düzeyinin yaklaşık 8 µmol/L'den 13 µmol/L'ye yükseldiğini ve bu enzim aktivitesindeki artışın karaciğer hasarının en belirgin göstergesi olduğunu bildirmektedir. Araştırmada istatistiksel anlam olmasa da gebe olmayan sıçanlarda GGT değerinin 3.83±0.48 U/L'den 9.00±3.50 U/L'ye, gebelerde ise 5.83±1.54 U/L'den 9.00±2.42U/L'ye artması bulgusu bu bildirimle bağdaşmaktadır. Deneme sonrası gebe olmayanlarda LDH değerinin 2.5 kat gebelerde ise 5 kat artış (P<0.05) yaptığı da tespit edilmiştir.

GGT, LDH, AST ve ALT karaciğerin hücre harabiyetini gösteren hepatosellüler enzimlerdir^{6,7,10,15}. Bu enzimlerin serum aktivitelerinin yükselmesi karaciğer hasarının göstergesidir^{8,11}. Ayrıca, serum GGT ve toplam bilirubin birlikte artışı safra kanallarındaki hasarı da göstermektedir. Araştırmada, deneme sonrası gebe sıçanlarda, karaciğer enzimlerinden AST, ALT ve LDH değerlerinin aşırı artış göstermesi, CCl₄'ün gebelerin karaciğer hücrelerinde, gebe olmayanlara göre önemli ölçüde hasar oluşturduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Çınar A, Yörük M, Meral İ, Kılıçalp D, Koç A, Ertekin A:** Karbon tetraklorür (CCl₄) ile tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan akut ve kronik intoksikasyonun karaciğerin histolojik yapısına, bazı hematolojik değerlere ve elektrokardiyogram üzerine etkileri. *Turk J Vet Anim Sci*, 23, 235-242, 1999.
2. **Maianskii DN, Kutina SN:** Characteristics of the development of acute hepatitis in rats stimulated with prodigiozan. *Biul Eks Biol Med*, 87, 622-624, 1979.
3. **Kaneko T, Wang Pei-Yu, Sato A:** Relationship between blood/air partition coefficients of lipophilic organic solvent and blood triglyceride levels. *Toxicology*, 143, 203-208, 2000.
4. **Adams HR:** Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th Edition. Iowa State University Press/AMES, 1995.
5. **Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili, A:** Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 2, Baskı 2, Medisan Yayınevi – Ankara, s: 435-436, 2000.
6. **Shimizu H, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K:** Carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mini and wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*, 53,11-17, 2001.

7. **Murakami T, Nagamura Y, Hirano K:** The effect of ethanolamine on acute carbon tetrachloride intoxication. *Biol Pharm Bull*, 21, 84-86, 1998.
8. **Nokata M, Katoh M, Sugimoto T:** Protective effect of melatilate (diisopropyl 1,3-dithiol-2-yli denemelanate) on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice and rats. *J Toxicol Sci*, 10: 279-288, 1985.
9. **Ladics, GS, Smith C, Elliott GS, Slone TW, Loveless SE:** Further evaluation of the incorporation of an immunotoxicological functional assay for assessing humoral immunity for hazard identification purposes in rats in a standart toxicology study. *Toxicology*, 126, 137-152, 1998.
10. **Murakami T, Nagamura Y, Hirano K:** Ethanolamine stimulates repair processes in acute CCl₄ damage of mouse liver. *Toxicol Lett*, 94, 137-144, 1998.
11. **Muriel P:** Nitric oxide protection of rat liver from lipid peroxidation, collagen accumulation, and liver damage induced by carbon tetrachloride. *Biochemical Pharm*, 56, 773-779, 1998.
12. **Clayton GD, Clayton FE:** Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 3rd Revised Edition. Vol.: 2B, Toxicology. A Wiley – Interscience Publication, 1981.
13. **Imaizumi Y, Sugimoto T, Kasai T:** Effect of NKK-105 on fatty liver induced by carbon tetrachloride. *Japan J Pharmacol*, 31, 15-21, 1981.
14. **Ema M, Harazono A, Hirose A, Kamata E:** Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats. *Toxicol Lett*, 143, 233-238, 2003.
15. **Singh J, Kaur AH, Mathur SK:** Protection of CCl₄-induced liver damage in rats by some calcium channel blockers. *Indian J Physiol Pharm*, 39, 275-278, 1995.
16. **Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML:** Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Academic Press, London. pp: 895-899, 905, 1997.
17. **Matsuzawa T, Nomura N, Unno T:** Clinical pathology reference ranges of laboratory animals. *J Vet Med Sci*, 55, 351-362, 1993.
18. **Nishie K:** Comparison of the effects of N-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. *Food and Chemical Toxicol*, 21, 453-462, 1983.
19. **Waynforth HB:** Experimental and Surgical Techniques in the Rat. Academic Press, London, pp: 239-245, 1980.
20. **Deo MG, Roy H, Ramalingaswami V:** Protein deficiency in carbon tetrachloride-induced hepatic lesions. *Arch Pathol*, 99, 147-151, 1975.
21. **Farombi EO:** Mechanisms for the hepatoprotective action of kolaviron: Studies on hepatic enzymes, microsomal lipids and lipid peroxidation in carbontetrachloride-treated rats. *Pharm Res*, 42, 75-80, 2000.
22. **Munilla MA, Herrera E:** Maternal hypertriglyceridemia during late pregnancy does not affect the increase in circulating triglycerides caused by the long term consumption of a sucrose rich diet by rats. *J Nutr*, 130, 2883-2888, 2000.
23. **Vadiraja BB, Gaikwad NW, Madyastha KM:** Hepatoprotective effect of C-phycoyanin: Protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats. *Bioc Biop Res Commun*, 249, 428-431, 1998.