

The Investigation of Ampicillin Effect to Fatty Acids, Cholesterol and Some Vitamins Value in Heart and Liver Tissues

Alpaslan Dayangac (Corresponding author),
Ahi Evran University, Faculty of Art and Science, Department of Biology,
40100, Bagbasi-Kirsehir / Turkey, E-mail: adayangac@ahievran.edu.tr

Bulent Isik
Ahi Evran University, Faculty of Art and Science, Department of Biology,
40100, Bagbasi-Kirsehir / Turkey,

Muammer Bahsi
Firat University, Faculty of Education, Department of Primary School Education,
23000, Merkez-Elazig / Turkey,

Taylan Aktas
Ahi Evran University, Cicekdagi Vocational School, Department of Laboratory & Veterinarian Health,
40700, Cicekdagi-Kirsehir / Turkey,

Gulender Akyildiz
Ahi Evran University, Faculty of Art and Science, Department of Biology,
40100, Bagbasi-Kirsehir / Turkey,

Okkes Yilmaz
Firat University, Faculty of Science, Department of Biology,
23000, Merkez-Elazig / Turkey,

The research is financed by Ahi Evran University - Scientific Research Project Unit.

Abstract

Ampicillin which is used as common in many antibiotic was investigated effect to fatty acids, cholesterol and some vitamins value in heart and liver of male rats. In this study, groups was divided to control group (C group, n=6, physiological solution) and ampicillin group (A group, n=6, ampicillin, 25 mg/kg - daily). Applications were performed for one month. After, intramuscular anesthetic application was performed. Rats were died via taking blood from heart. Then, the heart and liver tissues were extracted from died rats. Varieties and values of fatty acids were analyzed in gas chromatography (GC). On the other hand, cholesterol and vitamins values were analyzed in high performance liquid chromatography (HPLC). As a result, myristic acid (14:0) value of liver tissue in A group was determined statistically significant decreasing according to C group ($p < 0.05$). Cholesterol, vitamin K₁ (phyloquinone) and β -sitosterol values of liver in A group were determined statistically significant increasing according to C group ($p < 0.05$). However, vitamin K₂ (menaquinone) value of liver in A group was determined statistically significant decreasing according to C group ($p < 0.05$). Monounsaturated fatty acid (MUFA) value of heart tissue in A group was determined statistically significant decreasing according to C group ($p < 0.05$). But, polyunsaturated fatty acid (PUFA) value of heart in A group was determined statistically significant increasing according to C group ($p < 0.05$). Myristic acid and cholesterol values of heart in A group was determined statistically significant decreasing according to C group ($p < 0.05$). The ampicillin applied without any infection was affected MUFA, PUFA, cholesterol and lipophilic vitamin values in heart and liver tissues of rats.

Keywords: Ampicillin, Fatty acid, Cholesterol, Vitamin, Heart, Liver, Rat.

Ampisilin'in Erkek Sıçan Kalp ve Karaciğer Dokularındaki Yağ Asitleri, Kolesterol ve Bazı Vitamin Değerlerine Etkisinin İncelenmesi

Özet

Birçok antibiyotik ilaçlarda yaygın olarak kullanılan ampisilin'in erkek sıçan kalp ve karaciğer dokularında bulunan yağ asidi, kolesterol ve bazı vitaminlere olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, gruplar; kontrol grubu (K grubu, n=6, serum fizyolojik) ve ampisilin grubu (A grubu, n=6, ampisilin, 25 mg/kg - günlük) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Uygulamalar bir ay boyunca yapılmıştır. Sonrasında sıçanlara kas içi anestetik uygulama yapılarak kalpten kan alma yoluyla canlılıkları sonlandırılmıştır. Öldürülen sıçanlardan kalp ve karaciğer dokuları çıkartılmıştır. Elde edilen dokular, yağ asidi çeşitleri ve değerlerinin tespiti için gaz kromatografisi cihazında (GC); kolesterol ve vitamin değerlerinin tespiti için yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazında (HPLC) analiz edilmiştir. Sonuç olarak; ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki miristik asit (14:0) değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermiştir ($p<0.05$). A grubunun karaciğer dokusundaki kolesterol, vitamin K₁ (filokinon) ve β -sitosterol değerleri K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Ancak, A grubunun karaciğer dokusundaki vitamin K₂ (menakinon) değeri, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermiştir ($p<0.05$). A grubunun kalp dokusundaki tekli doymamış yağ asidi değeri (MUFA) K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermiş olup ($p<0.05$); bunun aksine, çoklu doymamış yağ asidi değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). A grubunun kalp dokusundaki miristik asit ve kolesterol değerleri, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermiştir ($p<0.05$). Herhangi bir enfeksiyon faktörü olmaksızın uygulanan ampisilin'in MUFA, PUFA, kolesterol ve lipofilik vitamin değerlerini etkilediği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ampisilin, Yağ asidi, Kolesterol, Vitamin, Kalp, Karaciğer, Sıçan.

1. Giriş

Beta-laktam antibiyotik grubundan olan penisilin güçlü bakterisit etkileri yanında zehirlilikleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda ampisilin gibi etki eden çok sayıda penisilin, ilaçların aktif maddesi olarak tesir etmektedir (Aslım ve ark., 2002). Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonlarda ve ameliyat sonrası aşamalarda yaygın olarak kullanılmakta ve antibiyotik kullanımının bazı dokularda lipit metabolizmasına etki gösterdiği belirtilmektedir. Antibiyotik kullanımının bazı durumlarda bakteriyel endotoksik durumu ortadan kaldırarak karaciğer dokusunda lipit birikmesini engellediği de belirtilmektedir (Bergheim ve ark., 2008). Ampisilin; penisilin grubu yarı sentetik bir antibiyotiktir. Vücut içerisindeki bakterilerle savaşır ve geniş spektrumlu antibiyotik olarak bilinirler. Aminopenisilin grubunda yer alan ampisilin ve amoksisilin; oral ve parenteral, bakampisilin ise yalnızca oral yolla kullanılabilen aminopenisilinlerdir (Livermore, 1995). Ampisilin'in biyoyararlanımı çok düşüktür. Oral alım sonrasında oluşan emilim % 30 seviyelerindedir. Yeterli teröpatik konsantrasyonda asit, plevral, sinoviyal sıvılara ulaşır ancak inflamasyon olmadıkça BOS'a (beyin omurilik sıvısı) geçişi zayıftır (Livermore, 1998).

Lipitler suda çözünmeyen fakat eter, benzen, kloroform gibi organik çözücülerde çözünen biyokimyasal maddelerdir. Yağ asitleri bütün hayvansal dokularda lipit metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin özellikle kalp dokusunda kasılma mekanizmasında ve oksijen tüketiminde etkin rol aldığı belirtilmektedir. Yağ asitleri depolandıkları yağ dokusundan, kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusunda serbest yağ asitleri şeklinde taşınırlar. Yağ asitlerinden uzun zincirli doymamış yağ asitleri (PUFAs) kalp damarlarının tıkanmasına iyileştirici etki gösterdiği belirtilmiştir (Engelbrecht ve ark., 2005; McLennan ve ark., 1988). Hayvansal kökenli bir steroid olan kolesterol; yalnız insan ve hayvanlarda teşekkül eden ve bu canlıların dokularında bulunan, sarımtırak bir maddedir. Kolesterol; safra yapımı, yağların emilimi ve sindirimi, cinsiyet ve adrenal hormonların yapımı gibi durumlarda önemli işlevlere sahiptir. Kanda lipoproteinlerle taşınırlar (Solak ve ark., 2007). Kolesterol insanda hem serbest hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur. Kolesterolün serbest formu, bütün hücre membranlarının komponenti olarak bulunur (Nelson ve ark., 2000).

Karaciğer lipid metabolizması yönünden son derece önemli bir organdır. Fosfolipitlerin sentezleri, kana verilmeleri, yağ asitlerinin zincir uzamaları veya kısaltmaları, karaciğerde meydana gelir. Kolesterol ve safra asitlerinin yapımının en zengin kaynağını karaciğer teşkil etmektedir. Vücut için zehirli etkileri olan aromatik maddeler, fenoller, alkoller ve bazı dalı alifatik asitler karaciğer tarafından detoksifiye edilir (Jain ve McVie, 1999).

Vitaminler organizmadaki biyokimyasal reaksiyonların hızlı ve düzenli olarak yürümesi için çok az miktarları yeterli olan ve genelde organizmanın sentezini yeterli miktarda yapamadığı, dışarıdan alınması zorunlu olan organik bileşiklerdir (Buskov ve ark., 1998). Vitaminler metabolik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan ya da kendilerine özgü fonksiyonları olabilen, doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyük çoğunluğu ile dış kaynaklı küçük organik moleküllerdir (Bates, 1997).

2. Materyal-Metot

Araştırmada kullanılan, ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen 3-4 aylık, 12 adet erkek Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçan ağırlıkları esas alınarak eşit sayıda deney hayvanı bulunduran 2 farklı gruba ayrılmıştır. 1. grup: Kontrol grubu (serum fizyolojik), (K); 2. grup: Ampisilin grubu (2 doz ampisilin), (A).

Ampisilin grubundaki hayvanlara bir aysüre ile günde iki doz gavaj ile 25 mg/kg-gün ampisilin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu hayvanlara ise plasebo uygulanmıştır. Grupları oluşturulan hayvanlara uygulamalar, belirtilen dozlarda sabah ve akşam aynı saatlerde (08.00-20.00 saatleri arası) 30 gün süreyle bakıma alındılar. 30. günün sonunda hayvanlar anestezide alınıp, kalbinden kan alma yoluyla canlılığı sona erdirildikten sonra karaciğer ve kalp dokularındaki yağ asitleri ve biyokimyasal parametreler değişiminin incelenmesi için laboratuvar ortamına alındılar.

Doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu, 3:2 (v/v) hekzan izopropanol karışımının kullanıldığı Hara ve Radin metoduyla yapıldı. Bu metotla yapılan işlemler sonrasında bütün lipid ekstraktları Susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek içeriğinde mevcut olan su atığından ayrıldı ve hacimleri belirlenerek temiz tüplere alındı. Bu örneklerden yağ asitleri ve kolesterol miktarlarının belirlendiği gaz kromatografi analizi yapıldı kadar -20°C deki derin dondurucu ortamında muhafaza edildi (Ntambi ve Miyazaki, 2004; Christie, 1992). Lipid ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 gaz kromatografi'si ile analiz edildi.

Elde edilen biyolojik örnekler 0,3 g olarak tartıldı ve 2ml asetonyl/ize propandil(70:30, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenizatör cihazı ile homojenize edildi. Doku homojenizatı 2 ml'lik mikro santrifüj tüpler içerisine alınarak 6000 rpm'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1ml otosampler viallerine alınarak lipid bileşimi içindeki kolesterol HPLC cihazı ile analiz edildi.

ADEK vitaminlerinin analizi için doku örnekleri 0,3g olarak tartıldı ve 2ml asetonyl/metanol (3/1, v/v) karışımı ile homojenize edildi. Doku homojenizatı 2ml'lik ependorf tüpler içerisine alınarak 6000 rpm'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1ml alınarak HPLC'de analiz edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 12.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için tek yönlü t testi uygulandı. Sonuçlar ± standart sapma olarak ifade edildi ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

Karaciğer dokusunda tespit edilen bazı yağ asitlerinin değişimlerine bakıldığında (Tablo 1); ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0), heptadokonoik asit (17:0), tetrakosanoik asit (24:0), dokosapentaenoik asit (22:5 n3), oleik asit (18:1 n9) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış gösterdiği tespit edilmiştir (p<0.05). Ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki stearik asit (18:0), linoleik asit (18:2 n6) ve araşidonik asit (20:4 n6) değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p<0.005). Diğer yağ asitlerinin tespit edilen değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05). Ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (p<0.001). Ampisilin grubunun MUFA (tekli doymamış yağ asitleri) değeri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 1. Karaciğer dokusunun yağ asidi bileşimi (%)

YAĞ ASİTLERİ	KONTROL	AMPİSİLİN	p değeri
Miristik Asit (14:0)	0.305 ± 0.037	0.215 ± 0.037^a	0.014
Pentadekanoik Asit (15:0)	0.365 ± 0.069	0.315 ± 0.078	0.372
Palmitik Asit (16:0)	17.617 ± 0.922	16.11 ± 0.216^a	0.019
Palmitoleik Asit (16:1, n9)	1.347 ± 0.431	0.802 ± 0.218	0.065
Heptadekanoik Asit (17:0)	0.682 ± 0.50	0.57 ± 0.014^a	0.049
Stearik Asit (18:0)	17.27 ± 1.48	19.33 ± 1.062^a	0.048
Oleik Asit (18:1, n9)	5.63 ± 0.604	4.743 ± 0.475^a	0.040
Linoleik Asit (18:2, n6t)	4.285 ± 6.857	0.572 ± 0.174	0.321
Linoleik Asit (18:2, n6c)	15.85 ± 1.464	17.067 ± 0.742^a	0.048
Linolenik Asit (18:3, n3)	0.445 ± 0.079	0.352 ± 0.30	0.072
Heneikosanoik Asit (21:0)	0.612 ± 0.110	0.602 ± 0.046	0.872
Eikosatrienoik Asit (20:3, n3)	0.498 ± 0.116	0.403 ± 0.087	0.239
Araşidonik Asit (20:4, n6)	24.437 ± 0.691	25.67 ± 1.011^a	0.047
Lignoserik Asit (24:0)	0.54 ± 0.131	0.328 ± 0.094^a	0.039
Dokosapentaenoik Asit (22:5)	0.785 ± 0.126	0.573 ± 0.113^a	0.046
Dokosaheksaenoik Asit (22:6)	5.567 ± 0.912	5.37 ± 0.135	0.683
Heptadekanoik Asit (17:1)	0.44 ± 0.085	0.342 ± 0.017	0.066
MUFA	13.70 ± 0.974	12.25 ± 1.12	0.098
PUFA	49.21 ± 1.15	51.79 ± 0.732^b	0.009

* “a” simgesinin belirtmiş olduğu değer: p<0.05, “b” simgesinin belirtmiş olduğu değer: p<0.001.

Kalp dokusunda tespit edilen bazı yağ asitlerinin değişimlerine bakıldığında (Tablo 2); ampisilin grubunun kalp dokusundaki miristik asit (14:0), palmitoleik asit (16:1 n9), heptadekanoik asit (17:0), stearik asit (18:0), oleik asit (18:1 n9), linoleik asit (18:2 n6t) ve MUFA (tekli doymamış yağ asitleri) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış gösterdiği tespit edilmiştir (p<0.05). Ampisilin grubunun kalp dokusundaki araşidonik asit (20:4 n6), dokosaheksaenoik asit (22:6 n3) ve PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p<0.05). Diğer yağ asitlerinin tespit edilen değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 2. Kalp dokusunun yağ asidi bileşimi (%)

YAĞ ASİTLERİ	KONTROL	AMPİSİLİN	p değeri
Miristik Asit (14:0)	0.54 ± 0.67	0.43 ± 0.051^a	0.040
Pentadekanoik Asit (15:0)	1.625 ± 0.169	1.575 ± 0.116	0.643
Palmitik Asit (16:0)	12.35 ± 2.202	11.987 ± 1.452	0.793
Palmitoleik Asit (16:1, n9)	1.57 ± 0.189	0.95 ± 0.218^a	0.049
Heptadekanoik Asit (17:0)	0.395 ± 0.026	0.335 ± 0.031^a	0.026
Stearik Asit (18:0)	17.63 ± 1.841	16.317 ± 0.596^a	0.758
Oleik Asit (18:1, n9)	7.55 ± 1.69	5.41 ± 0.878^a	0.046
Linoleik Asit (18:2, n6t)	0.377 ± 0.095	0.215 ± 0.082^a	0.047
Linoleik Asit (18:2, n6c)	25.17 ± 1.93	24.01 ± 2.501	0.487
Linolenik Asit (18:3, n3)	0.402 ± 0.105	0.375 ± 0.089	0.704
Heneikosanoik Asit (21:0)	0.235 ± 0.060	0.205 ± 0.069	0.535
Eikosatrienoik Asit (20:3, n3)	0.32 ± 0.083	0.273 ± 0.090	0.468
Araşidonik Asit (20:4, n6)	18.05 ± 2.15	19.42 ± 2.001^a	0.049
Lignoserik Asit (24:0)	1.115 ± 0.198	1.32 ± 0.107	0.118
Dokosapentaenoik Asit (22:5)	0.475 ± 0.093	0.800 ± 0.236^a	0.043
Dokosaheksaenoik Asit (22:6)	3.359 ± 3.54	6.45 ± 1.147^a	0.048
Heptadekanoik Asit (17:1)	0.797 ± 0.109	0.832 ± 0.031	0.561
MUFA	20.237 ± 2.73	15.58 ± 1.78^a	0.029
PUFA	47.907 ± 2.803	53.04 ± 2.059^a	0.026

* “a” simgesinin belirtmiş olduğu değer: p<0.05.

Karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerlerine bakıldığında (Tablo 3); ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki vitamin K₁, vitamin K₂, δ-tokoferol, β-sitosterol ve kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir (p<0.05). Ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki α-tokoferol değeri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış göstermiştir (p<0.01). Diğer vitaminlerin tespit edilen değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 3. Karaciğer lipofilik vitaminleri ile kolesterol değerlerinin değişimleri (µg/g)

PARAMETRELER (µg/g)	KONTROL	AMPİSİLİN	p değeri
Vitamin K ₁ (µg/g)	0.33 ± 0.018	0.525 ± 0.134^a	0.028
Vitamin K ₂ (µg/g)	0.507 ± 0.348	1.47 ± 0.445^a	0.014
Vitamin D ₂ (µg/g)	0.175 ± 0.119	0.185 ± 0.133	0.914
Vitamin D ₃ (µg/g)	0.05 ± 0.008	0.05 ± 0.008	1.0
δ-Tokoferol (µg/g)	0.32 ± 0.202	0.802 ± 0.192^a	0.014
α-Tokoferol (µg/g)	7.437 ± 0.948	3.117 ± 1.464^b	0.003
β-Sitosterol (µg/g)	9.67 ± 1.093	13.30 ± 2.35^a	0.011
Ergosterol (µg/g)	0.647 ± 0.081	1.46 ± 0.174	0.000
Kampesterol (µg/g)	47.787 ± 2.950	44.51 ± 12.777	0.635
Kolesterol (µg/g)	531.33 ± 42.73	670.03 ± 87.56^a	0.029

* “a” simgesinin belirtmiş olduğu değer: $p < 0.05$, “b” simgesinin belirtmiş olduğu değer: $p < 0.01$.

Kalp dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerlerine bakıldığında (Tablo 4); ampisilin grubunun kalp dokusundaki α -tokoferol ve kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalış gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer vitaminlerin tespit edilen değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4. Kalp lipofilik vitaminleri ile kolesterol değerlerinin değişimleri ($\mu\text{g/g}$)

PARAMETRELER ($\mu\text{g/g}$)	KONTROL	AMPİSİLİN	p değeri
Vitamin K ₁ ($\mu\text{g/g}$)	0.235 \pm 0.085	0.265 \pm 0.087	0.639
Vitamin K ₂ ($\mu\text{g/g}$)	0.63 \pm 0.331	1.09 \pm 0.649	0.254
Vitamin D ₂ ($\mu\text{g/g}$)	0.027 \pm 0.022	0.05 \pm 0.008	0.106
Vitamin D ₃ ($\mu\text{g/g}$)	0.15 \pm 0.00	0.08 \pm 0.089	0.166
δ -Tokoferol ($\mu\text{g/g}$)	0.447 \pm 0.456	0.25 \pm 0.308	0.500
α -Tokoferol ($\mu\text{g/g}$)	11.20 \pm 0.999	10.59 \pm 2.95^a	0.046
β -Sitosterol ($\mu\text{g/g}$)	7.555 \pm 1.776	5.83 \pm 0.985	0.140
Ergosterol ($\mu\text{g/g}$)	0.442 \pm 0.427	0.597 \pm 0.111	0.509
Kampesterol ($\mu\text{g/g}$)	51.92 \pm 2.93	43.92 \pm 7.109	0.083
Kolesterol ($\mu\text{g/g}$)	420.75 \pm 44.98	313.15 \pm 35.07^a	0.045

* “a” simgesinin belirtmiş olduğu değer: $p < 0.05$.

Karaciğer dokusunda tespit edilen miristik asit ve palmitik asit değerlerinin; ampisilin grubunda kontrol grubuna göre azalış göstermesinin nedeni ampisilin molekülünün glikoz metabolizması ve lipid biyosentez üzerindeki etkisinden kaynaklanabilmektedir. Palmitik asit; karaciğer ve diğer dokularda karbonhidratlardan asetil KoA karboksilaz ve yağ asidi sentetaz gibi enzimler tarafından yürütülen lipogenez olayının son ürünüdür (Emerk ve Onat, 1996; Subagio ve Morita, 2003). Karaciğer dokusunun ampisilin grubunda, PUFA değerinin kontrol grubuna göre artış göstermesi çalışmamızı destekler niteliktedir. Bununla birlikte, bazı yağ asitleri değerlerinin artması ampisilin uygulaması sonucu lipid metabolizmasının kontrolünün bozulması sonucu olabilir. Ampisilin uygulaması sonucu, karaciğerdeki lipid sentezi artar ve sentezlenen lipidler karaciğerden başka dokulara taşınarak depolanması sağlanır. Bu taşınma sırasında ampisilin etkisi altında olan bazı enzimler ile lipidleri karaciğerden hedef dokulara taşınmasını sağlayan lipoproteinlerin sentezi önemlidir. Kontrol grubuna göre bazı yağ asitleri değerlerinin yüksek olması bu metabolik düzenin bozulmasından kaynaklanabilir (Subagio ve Morita, 2003; Nitambi ve Miyazaki, 2004). Palmitoleik asit hücredeki steroil KoA desaturaz enzimi tarafından palmitik asit ve stearik asitin substrat olarak kullanılmasıyla üretilen yağ asitidir. Hücrede bulunan 16:1 n9, 16:1 n7, 18:1 n9 ve 18:1 n7 yağ asitleri diyetle alınmalarının dışında büyük bir kısmı steroil KoA desaturaz enzimi tarafından sentezlenmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda karaciğer dokusundaki palmitoleik asit değerinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiş olup palmitoleik asit değerinin azalması, karbonhidrat metabolizmasının bozulması sonucu steroil KoA desaturaz enziminin aktivitesinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır (Yoshida ve ark., 2003; Heyd ve Eynard, 2003). Yağ asidi sentezinin en önemli dokularından olan karaciğer dokusunda, ampisilin grubunda tespit edilen eikosatrienoik asit değerinin kontrol grubuna göre farklı olmaması, ampisilin karaciğer dokusundaki esansiyel yağ asidi yetersizliğini önlediğini göstermektedir (Reither ve Carnerio, 1997; Gurr ve Harwood, 1991). Karaciğer dokusunda oleik asit ve palmitoleik asit değerlerinin, kalp dokusunda da oleik asit değerinin kontrol grubuna göre azalması; ampisilin uygulanması sonucunda karbonhidrat metabolizmasının değişmesi ve steroil KoA desaturaz enziminin aktivitesinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır (Reither, 1998). Karaciğer dokusunda linoleik asit değerinin ampisilin grubunda kısmen artış göstermesi ampisilin etkisiyle olabilir. Linoleik asit değerinin özellikle yaşlı bireylerde yaşlanma süresi içerisinde azaldığı ileri sürülmüştür. Bu yağ asitlerinin yaşlanma süresince değişiminin, yaşlanmaya bağlı

olarak ortaya çıkan sağlıkla ilgili patolojik bozukluklardan ileri gelebileceği belirtilmiştir (Richard, 1997).

Karaciğer dokusundaki araşidonik asit değerinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği halde, kalp dokusunda istatistiksel açıdan değişim gözlemlenmedi. Bununla birlikte, dokosahekzaenoik asidin hem kalp hem de karaciğer dokusunda değişmediği gözlemlendi. Hem araşidonik asit hem de dokosahekzaenoik asit, hücrelerde Δ -6 desaturasyon yolunda yer alan enzimler tarafından sentezlenen uzun zincirli ve aşırı doymamış yağ asitleridir. Bu yağ asitleri, hücrelerdeki metabolik işlevleri açısından büyük önem taşır ve hücre membranlarında akışkanlığı sağlayan en önemli faktörler arasında yer almaktadır (Richard, 1997; Özcan ve ark., 1993). Araşidonik asidin karaciğer dokusunda artması, fosfolipit miktarının değişimiyle ilişkili olmasında kaynaklanabilir. Bunun dışında linoleik asitten araşidonik asit sentezi sağlayan desaturaz enzimlerinin ampisilin tarafından inhibe edilmesinden de kaynaklanabilir (Gottfield ve Rosemberg, 1973; Beutler ve ark., 1963). Bu dokulardaki elde edilen sonuçlara göre ampisilin'in kalp dokusundaki araşidonik asit metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda ampisilin'in araşidonik asit metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Heyd ve Eynard, 2003; Miyata ve ark., 2009).

Pugalendhi ve arkadaşlarının 1992'de albino sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, antibiyotiklerin kolesterol sentezi ve karaciğer ile ince bağırsaktaki kolesterol içeriği üzerine etkisini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada ampisilin uygulanmış albino sıçanların karaciğer ve ince bağırsaklarındaki HMG-KoA redüktaz enziminin faaliyeti azalmıştır. Sonuçta bağırsak ve karaciğerdeki kolesterol içeriğinin çok ciddi bir şekilde düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (Pugalendhi ve ark., 1992). Bellringer ve arkadaşlarının 1988'de yapmış oldukları çalışmada ise sıçan karaciğer hücrelerinde bir kısım safra salgılama işlemlerinin ampisilin uygulanması sonucunda etkilendiği gözlemlenmiştir ve sonuç olarak fosfolipit, kolesterol ve sıçan serumundaki albümin miktarının azaldığı fakat safra tuzlarının ampisilin uygulamasından etkilenmediği tespit edilmiştir (Bellringer ve ark., 1988). Bu çalışmalar ışığında, bulgularımızda karaciğer dokusunun ampisilin grubunda bazı yağ asidi ve kolesterol miktarının artması, ampisilin'in ketojenik etkisinden kaynaklanabilir.

α -tokoferol (vitamin E); karaciğer ve kalp dokuları için çok önemli bir antioksidandır ve lipit peroksidasyonuna karşı membranı koruyarak hemolizi azaltır (Sies ve ark., 1992). Karaciğer ve kalp dokusundaki α -tokoferol yağda çözünebilen ve membran düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda α -tokoferol'un radikal yok edici olduğu ve bu nedenle perokside olmuş dokularda azalabileceği gösterilmiştir. α -tokoferol ortamda bulunan serbest radikalleri tutarak lipit peroksidasyonunu durdurur. Bu sistemde α -tokoferol yapısı α -tokoferoksil yapısına dönüşür (Stampfer ve ark., 2000; Williams, 1997). Geçmiş yıllarda yapılmış olan bu çalışmaların sonuçları ışığında; bulgularımızda ampisilin grubunun karaciğer dokusundaki α -tokoferol seviyesi kontrol grubuna göre azaldığı halde kalp dokusunda istatistiksel anlamda herhangi bir değişiklik tespit edilmedi. Elde etmiş olduğumuz sonuçlara göre; ampisilin uygulamasının her türlü şartta faydalı olduğu söylenemez. Ampisilin, normal sıçanların kalp dokusuna uygulandığında kolesterol ile birlikte dokudaki α -tokoferol miktarını da azaltacağı için faydalı etkiler beklenirken, diğer dokularda zararlı etkilerle karşılaşılabilir. Ancak hipokolesterolemik sıçanlara uygulamalarda iyi sonuçlar alınabilir. Tablo 3 ve 4'de görüldüğü gibi, ampisilin uygulaması sırasında hücrenin önemli bir antioksidan molekülü olan α -tokoferolün'de etkilendiği görülmektedir.

Yağ asidi miktarları incelendiğinde; karaciğer dokusunda doymamış yağ asitlerinden PUFA miktarlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. PUFA miktarlarının ampisilin verilen grupta artması ampisilin radikal molekülere karşı olan etkisiyle açıklanabilir. Aynı sonucun kalp dokusu yağ asit bileşiminde de gözlemlenmesi yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Sonuç olarak, ampisilin etkisine maruz bırakılan sıçanların doku ve vücut sıvıları incelendiğinde, ampisilin uygulaması kalp dokusunda kolesterol miktarı üzerinde düşürücü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizler bütün olarak incelendiğinde ampisilin önemli koruyucu etkilere sahip olduğu söylenebilir. Sokular arasında birbirine paralel olmayan sonuçlar da elde edilmiştir. Bunun nedeni dokuların farklı özelliklere sahip olmasında ve yağ asidi metabolizmasında görev alan enzimlerin farklı aktivitelere sahip olmasından kaynaklanmakta olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

Aslım, B., Sağlam, M., & Beyatlı, Y. (2002). Determination of some properties of Bacillus isolated from soil. *Turkish Journal of Biology*, 26, 41-48.

Bates, C. J. (1997). Vitamin analysis. *Journal of Clinic Biochemistry*, 34, 599-626.

Bellringer, E., Steele, J., Rahman, K., & Coleman, R. (1988). Ampicillin inhibits the movement of biliary secretory vesicles in rat hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 941(1), 71-75.

Bergheim, I., Weber, S., Vos, M., Kramen, S., Volynets, V., & Kaserounil, S. (2008). Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice, role of endotoxin. *Journal of Hepatology*, 48, 983-992.

Beutler, E., Duron, O., & Kelly, B. M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Clinical Medicine*, 61, 882-888.

Buskov, S., Moller, P., Sorensen, H., & Sorensen J. C. (1998). Determination of vitamins in food based on supercritical fluid extraction prior to micellar electrokinetic capillary chromatographic analyses of individual vitamins. *Journal of Chromatography A*, 802, 233-241.

Christie, W. G. C. (1992). *Lipids*. Glasgow: Oil Press, 302-305.

Emerk, K., Onat, T. (1996). *Temel biyokimya*. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 496-539.

Engelbrecht, A. M., Engelbrecht, P., Genade, S., Niesler, C., Page, C., Smuts, M., & Lochner, A. (2005). Long-chain polyunsaturated fatty acids protect the heart against ischemia/reperfusion-induced injury via a MAPK dependent pathway. *Journal of Molecular and Cell Cardiology*, 39, 940-954.

Gottfried, P., & Rosemberg, B. (1973). Improved manual spectrometric procedure for determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*, 19, 1077-1078.

Gurr, M., & Harwood J. (1991). *Lipid biochemistry an introduction*. Chapman and Hall, 186-187.

Heyd, V. L., & Eynard, R. (2003). Effects of eicosatrienoic acid (20:3 n-9, Mead's acid) on some promalignant-related properties of three human cancer cell lines. *Prostaglandins and other Lipid Mediator*, 71(3-4), 177-188.

Jain, S. K., & McVie, R. (1999). Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients. *Journal of Diabetes*, 227-237.

Livermore, D. M. (1995). Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinic Microbial Review*, 8, 557-584.

Livermore, D. M. (1998). Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *Journal of Antimicrob Chemother*, 24-41.

McLennan, P. L., Abeywardena, M. Y., & Charnock, J. S. (1988). Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Journal of Heart*, 16, 709-717.

Miyata, M., Takamatsu, Y., Kuribayashi, H., & Yamazoe, Y. J. (2009). Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 331(3), 1079-1085.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2000). *Lehninger principles of biochemistry*. New York: Worth Publishers, 61-82.

Nitambi, J., & Miyazaki, M. (2004). Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research*, 43, 91-104.

Özcan, O., Karaöz, E., & Dağdeviren, A. (1993). Sıçanlarda rektal yoldan uygulanan asetik asitin neden olduğu deneysel kolit ve buna E vitamininin etkisi. *Gata Bülteni*, 35, 29-37.

Pugalendhi, K. V., Sudhakaran, P. R., & Ramakrishnan, S. (1992). Effect of antimicrobials on cholesterol synthesis and content in liver and small intestines. *Journal of Experimental Biology*, 30, 152-154.

Reither, J., & Carneiro, R. (1997). Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanism. *Protection by melatonin progress*, 29, 363-372.

Reither, J. (1998). Oxidative damage in the central nervous system. *Protection by melatonin progress*, 56, 359-384.

Richard, A. (1997). *Naturally occurring antioxidants*. Boca Raton: Lewis Publishers.

Sies, H., Stahl, W., & Sundquist, A. (1992). Antioxidant functions of vitamins, vitamin E and C, beta carotene and other carotenoids. *Annals of the New York Academy of Science*, 669, 7-20.

Solak, H., Görmüş, N., & Solak T. M. (2007). *Spor ve kalbimiz*. Ankara: Nobel Yayınevi, 31-40.

Stampfer, M. J., Hu, F. B., Manson, J. E., Rimm, E. B., & Willett, W. C. (2000). Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *The New England Journal of Medicine*, 343, 16-22.

Subagio, A., & Morita, N. (2003). Prooxidant activity of lutein and its dimyristate esters in corn triacylglyceride. *Food Chemistry*, 81, 97-102.

Williams, P. I. (1997). Interactive effects of exercise, alcohol and vegetarian diet on coronary artery disease risk factors in runners. *Journal of Clinic Nutrition*, 66(5), 1197-1206.

Yoshida, H., Soh, H., Sando, Y., & Okada, A. (2003). Beneficial effects n-9 eicosatrienoic acid on experimental bowel lesions. *Surgery Today*, 33, 600-605.