

Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri

Ebru TABAKOĞLU¹ Ramazan DURGUT²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hatay

Geliş tarihi/Received: 15.4.2013, Kabul Tarihi/Accepted: 15.8.2013

Özet

Oksidatif stres veteriner hekimlikte araştırmaların aktif bir sahasıdır ve sepsis, mastitis, asidozis, ketozis, enteritis, pnömoni, solunum ve eklem hastalıklarının dahil olduğu pek çok hastalıkta olguya dahil olmaktadır. Bu derlemede, oksidatif stres ve bazı hastalıklardaki etkileri son yayınların ışığı altında değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, Oksidan, Antioksidan.

Oxidative Stress in Veterinary Medicine and Effects in Some Important Diseases

Abstract

Oxidative stress is an active field of research in veterinary medicine and has been implicated in numerous disease processes including sepsis, mastitis, acidosis, ketosis, enteritis, pneumonia, respiratory, and joint diseases. In this review, oxidative stress effects in some diseases was evaluated in the light of current literatures.

Key Words: Oxidative stres, Oxidant, Antioxidant.

Giriş

Serbest radikallerden reaktif oksijen ve nitrojen türleri (ROS ve RNS) normal hücre metabolizmaları tarafından üretilir. Serbest radikaller lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler gibi makromolekülleri etkileyerek oksidatif hasara neden olabilen, reaktif kimyasal ürünlerdir. Normal koşullarda serbest oksijen radikalleri ve radikal toksisitesi ile koruyucu antioksidan sistem üretiminde bir denge vardır. Antioksidan ve oksidanlar arasında ki bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak bilinir. Oksidatif stres hastalıklarda hücrenel ve moleküler doku hasarı oluşum mekanizmalarının bir parçasıdır (13,16).

Bu derlemede oksidatif stres ve veteriner hekimlikte bazı hastalıklarda oksidatif stres değişimleri literatür verileri ışığında sunulmuştur.

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması,

lipid peroksidasyonu ve serbest radikal/reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkması sonucu organizmada hücrenel hasar oluşumudur. Oksidatif strese karşı organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişerek fonksiyonlar önemli oranda aksar. Pek çok hastalığın patogeneğinde kritik bir öneme sahip olduğundan hastalığın şiddeti artar. Bu mekanizma, yaşlanma süreci ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiolojisinden sorumludur (13,16).

Aerobik organizmaların normal metabolizma basamaklarında, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında oksijen molekülü indirgenir ve yan ürün olarak hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit gibi değişik serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri meydana gelir (15). Serbest radikaller, reaktif oksijen (reactive oxygen species-ROS) ve reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogen species-RNS) olarak sınıflandırılır. ROS olarak adlandırılan moleküller;

superoksit anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri (HO^\cdot), hipoklorik asit ($HOCl$), singlet oksijen (O_2), ozon (O_3), alkil radikali (R^\cdot), peroksil radikali (POO^\cdot), organik peroksit radikali ($RCOO^\cdot$), perhidroksil radikali (HO_2^\cdot), alkoksil radikali (RO^\cdot)'dir. RNS molekülleri ise nitrik oksit (NO^\cdot), peroksinitrit ($ONOO^\cdot$) olup, vücudun normal metabolik reaksiyonları sırasında az miktarda üretilirler (15,17, 20).

Tablo 1: Oksijenin indirgenmesi

$O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^\cdot$	Hidroperoksil radikali
$H O_2^\cdot \rightarrow H^+ + O_2^\cdot$	Süperoksit radikali
$O_2^\cdot + 2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$	Hidrojen peroksit
$H_2O_2 + e \rightarrow OH^\cdot + ^\cdot OH$	Hidroksil radikali
$^\cdot OH + e + H^+ \rightarrow H_2O$	

Nitrik oksit (NO^\cdot), bir adet eşlenmemiş elektronu olan küçük bir moleküldür. Nitrik oksit muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentaz enzimi etkisiyle sentezlenir. NO^\cdot nörotransmisyon, kan basıncı regülasyonu, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immün regulasyon gibi süreçlerde biyolojik sinyal molekülü olarak tanımlanan hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli role sahip bir serbest radikaldir (17, 37). Nitrik oksit, superoksit radikalının reaksiyonu sonucu, dokular için son derece zararlı bir radikal olan peroksinitrit'e dönüşür. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır (37).

Organizmada oluşan serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olarak gruplandırılır. Endojen faktörler arasında, egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyon, malabsorbsiyon gibi antioksidanların alınmasını engelleyen durumlarda serbest radikaller açığa çıkmasıyla birlikte hücresele düzeyde de meydana gelirler. Normal aerobik mitokondriyal solunum zincirine bağlı olarak superoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşur. Reaktif oksijen türleri, ksantin oksidaz (XOD), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak üretilmektedir (17). Ksantin oksidaz canlı sistemde ROS oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemide, damar geçirgenliğinde değişiklik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü olgularında da XOD'ın serum düzeylerinin artış meydana gelir. NADPH oksidaz, nötrofillerin plazma zarında bulunmaktadır. Makrofajlar

ve nötrofiller aktive olduklarında sahip oldukları NADPH oksidaz kompleksi ile superoksit radikalleri ve hidrojen peroksit üretirler. Nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) enzimi ise güçlü oksidan kaynaklarından birisidir ve hipoklorik asit üretimini katalizler (17, 26). Oksidan yan ürünler, karaciğerde detoksifikasyon ve eliminasyonda görevli olan sistemin aktivasyonu sonucu da oluşurlar. Yağ asitlerinin yıkılmasından sorumlu olan peroksizomlarda, yan ürün olarak hidrojen peroksit oluşur (17). Ekzojen faktörler ise, ilaç toksikasyonları, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, antineoplastik ajanlar, metalik katyonlar, iyonize radyasyon, ultraviyole ışınlar, pestisidler, ozon, diyet olarak sınıflandırılabilir (10, 35).

Reaktif oksijen türleri reaktif nitrojen türleri gibi normal hücresele metabolizma ürünleridir. ROS ve RNS'ler organizmada düşük konsantrasyonlarda yararlı etkilere sahiptir. ROS'lar hücresele cevap ve uyarı mekanizmalarında görev alırken, serbest radikaller sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gereklidir. Serbest radikaller vücut için gerekli ve dengeli olduğu miktarı aşınca, yakın çevrelerdeki lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek dengeli hale gelir. Ancak bu esnada hücre yapısı ve organallerinde bozuluklara neden olur (32). ROS'lar, mutasyonlara ya da kansere neden olacak şekilde nükleik asit fonksiyonunun bozulmasında, geri dönüşümsüz DNA hasarı oluşmasında, enzim aktivitelerinde değişikliklere, proteinlere zarar vererek, yeni immunolojik yapıların oluşması gibi organizmada çok sayıda zarara neden olmaktadır (4,17).

ROS'lar özellikle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu oluştururlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan membran yapısındaki yağ asitleri zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlayarak membran lipid yapısını değiştiren ve dolaylı olarak da reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerinin yapısı ve fonksiyonlarına zarar veren çok zararlı kimyasal bir zincir reaksiyonudur (1, 4). Bu reaksiyon otokatalitik olarak bir kez başladığında zincirleme olarak devam eder ve eğer engellenmezse hücre membranını harap eder, organelleri parçalayarak lizozomal enzimlerin salınmasına ve otolize neden olur (4, 17).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitlerinin bölünmesiyle lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri üç karbonlu bir dialdehid olan malondialdehit (MDA) oluşur (15). Oluşan MDA; deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi zar özelliklerinin değişmesine yol açar (9).

Oksidan/antioksidan dengesi; Serbest radikallerin üretimini artırması, antioksidanların inaktif ya da yetersiz olması gibi nedenlerle bozulması "Oksidatif Stres" oluşturarak, hücre yapısı ve moleküllerde oksidan maddeler birikimine ve çeşitli fizyolojik olayların aksamasına neden olur. ROS'ların yararlı ve zararlı etkileri arasındaki hassas dengenin korunması çok önemlidir. Aerobik organizmalarda serbest radikallerin açığa çıkması sonucu, organizmada bunların oluşturduğu hasarı önlemek için, radikal oluşumunu engelleyen ve oluşan zararı azaltan, antioksidan olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (38). Antioksidanlar düşük konsantrasyonlarda oksidan maddelerle karşılaşır ve hedef molekülün oksidasyonunu geciktirir ya da inhibe eder (17). Antioksidan enzimler serbest radikalleri indirgeyerek oluşacak hasarı önlemede rol oynar (23). Bunlar serbest radikalleri tutarak veya daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek aktivitelerini azaltır veya serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırma/onarma şeklinde etki gösterirler (34). Antioksidanların sınıflandırılması farklı şekillerde yapılabilmektedir; yapılarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan, kaynaklarına göre endojen ve eksojen, çözünürlüklerine göre suda çözünenler ve yağda çözünenler ve organizmada yerleşimlerine göre intrasellüler ve ekstrasellüler olarak sınıflandırılır.

Organizmanın antioksidan olarak tanımlanan serbest radikallere karşı savunma sisteminde öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) serbest radikallerin birikmesini ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen en önemli enzimatik antioksidanlardır (17, 18, 38). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise askorbik asit (Vitamin C), alfatokoferol (Vitamin E), glutatyon (GSH), β -Karoten (Vitamin A) ve diğer antioksidanlardan oluşur. Normal koşullarda organizmada antioksidanların miktarları ve aktiviteleri arasındaki mevcut denge organizmanın yaşaması ve sağlığı için gereklidir (17, 38).

Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma işlemi superoksit dismutaz (SOD) enzimiyle gerçekleşir. SOD, endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzim olup peroksinitrit oluşumunu engelleyici ve hücre hasarına yol açan süperoksit radikalini, daha az zararlı hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürücü etkisi nedeniyle organizmayı oksidanların zararlı etkisinden korur (18).

Lipid peroksidasyona karşı oluşan korunma mekanizmasında GSH-Px ve CAT birincil antioksidan enzimler olarak bilinirler (21). GSH-Px aracılığıyla hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerin indirgenmesi sağlanır (21, 18). GSH-Px aktivitesinin

azalması, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (19). CAT ise demir içeren, özellikle karaciğerde ve eritrositlerde olmak üzere bütün organlarda bulunan ve SOD aracılığı ile oluşmuş olan hidrojen peroksitin oksijen ve suya parçalanmasında GSH-Px ile birlikte etkiyen önemli bir enzimdir. Her iki enzim vücuttaki hücresel korunmada önemli rol oynadığından, oksidatif strese bağlı olaylarda GSH-Px ve CAT aktivitelerinde değişmelerin olduğu bildirilmektedir (17, 18).

Glutasyon, düşük molekül ağırlığa sahip, vücutta direk olarak sistein, glutamik asit ve glisin aminoasitlerinden oluşmuş bir tripeptit olup, en önemli çözünebilir antioksidandır (24, 38). Hücre metabolizmasına katılır ve hücre bütünlüğünün korunmasında esansiyel bir bileşiktir (21). Enzimatik olmayan antioksidan olarak oksidatif hasara ve serbest radikallere karşı etkinlik gösteren glutasyon, doğrudan reaksiyona girerek serbest radikallerin toksisitesini düşürmektedir. Hidroksil radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde yararlıdır (7). Doğrudan serbest radikalleri temizlemesinin yanı sıra; GSH-Px ile birlikte enzimatik olarak da etki gösterir. Ayrıca, pek çok koruyucu enzimin kofaktörü olarak işlev görür. E ve C vitaminleri gibi önemli antioksidanların rejenere olmasına ve tekrar aktif formlarına dönüşmesini sağlar (38). Glutasyon, hücrelerde aminoasit transportunda, DNA ve protein sentezinde de önemli fonksiyonlara sahiptir (7). En çok karaciğerde sentezlenir ve karaciğer vücut GSH içeriğinin en önemli kaynağını oluşturmakla birlikte yaklaşık % 40'ı safra ile atılır (21).

E vitamini ile GSH-Px serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etkilere sahiptir. E vitamini tokoferol yapısında olup α , β , γ ve δ olarak adlandırılan dört tokoferol karışımıdır. Antioksidan etkisi en fazla olan α -tokoferol'dür (39). Alfa-tokoferol biyolojik membranlardaki lipoproteinleri oksidasyondan koruyan ve yağda çözünen ana antioksidan vitaminlerdendir. Vitamin C ise güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı en güçlü suda eriyen antioksidandır ve birçok enzimin kofaktörüdür. C Vitamini, oksidatif hasara neden olan serbest radikallerin yan etkilerini büyük miktarda azaltır. Lipid peroksidasyonu önlemede vitamin C, vitamin E'nin organizma düzeylerin azalmasını önleyip yeniden kazanılmasını sağlamaktadır (24, 12). Ruminantlar ihtiyaçları kadar vitamin C sentezlerler ancak ruminal mikroflora tarafından vitamin C yıkıma uğradığında zaman zaman yetersizlikler oluşabilmektedir. Askorbik asid düzeyinin düşük olması tüm kronik yangısal hastalıklarda ve lipid peroksidasyonun arttığı durumlarda önemli rol oynar (24). β -Karoten bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen doğal pigmentleri olan maddelerdir ve vitamin A öncülleri olarak antioksidan

etkiye sahiptir. β -Karoten antioksidan etkisini, singlet oksijeni ve peroksil radikallerini temizleyerek sağlar (31). Melatonin, beyin epifizinden salgılanan bir hormon olup biyolojik ritmin düzenlenmesine yardımcı olur. Güçlü bir antioksidandır ve serbest radikaller üzerine negatif etkilidir (24).

Hayvanlarda Oksidatif Stresin Etkili Olduğu Bazı Önemli Hastalıklar

Antioksidan ve oksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres hastalıklarda hücrel ve moleküler doku hasarı oluşturmakta ve günümüzde hastalıkların patogenezi ve prognozunun belirlenmesinde oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi popülerite kazanmaktadır.

Köpeklerin önemli bir deri hastalığı olan piyoderma ile antioksidatif metabolizma arasındaki ilişkinin incelenmesi ve oksidatif hasarın boyutunun 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) üzerinden gösterilmesi amacıyla yapılan çalışmada piyoderma tanısı konmuş köpeklerde MDA ve 8-OHdG düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Piyodermanın yalnızca deride hasara yol açmadığı, piyodermalı hayvanlar tedavi edilmediği takdirde hasarın hücrel boyutta ve DNA üzerinde değişimlere yol açabileceği belirlenmiştir (13). Şahin ve ark, rottweiler ırkı ekzemalı bir köpekte yaptıkları bir çalışmada eritrosit GSH-Px seviyelerinin azaldığı ve plazma lipid peroksidasyon (MDA) seviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır (33).

Çiftlik hayvanlarında taşıma işlemi, verim kayıplarına yol açması ve hayvan refahını olumsuz etkilemesi ile strese ve bu durum oksidan/antioksan dengenin radikaller lehine bozulmasına neden olmaktadır (15). Çetin ve ark, 10 ve 24 saat süreyle taşınan koyunlarda oksidatif stres parametrelerini değerlendirilmiş ve fiziksel zorlanma sebebiyle kas kasılmalarının, enerji üretimini ve organizmaya oksijen girişini artırdığı ve taşıma sonrasında MDA, NO, SOD ve GSH-Px aktivitelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bu durum oksijen kaynaklı serbest radikalleri ve birçok reaktif oksijen türlerini artırmaktadır (11). Taşıma sırasında artan serbest radikallerin hücre lipid membranlarının peroksidasyonu sebebiyle plazma NO düzeyleri yükselmektedir (15). Chirase ve ark, sığırlarda taşıma stresine bağlı olarak laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz gibi enzim aktivitelerinin yükselmesi ile oksidatif stres parametrelerinin artırdığını bildirmiştir (8). Sıcaklık stresi de hücrelerde reaktif oksijen türleri oluşumunu artırarak oksidatif stresi uyardığı bildirilmektedir (6).

Karaciğer hastalıklarında, hem ROS/RNS artışı hem de hücrelerde lipid peroksidasyonu, DNA ve proteinlerin yıkımına yol açtığından karaciğer hasarını

artırmaktadır (29). Yılmaz ve Bahçecioğlu, yapmış oldukları bir çalışmada karbontetraklorür (CCl₄) ile karaciğer sirozu oluşturulan ratlarda, karaciğer dokusunda MDA, GSH-Px, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve pirüvat kinaz aktivitelerini ölçmüşlerdir. Sirozlu grubun karaciğer MDA düzeylerinin kontrollere göre yüksek, GSH-Px ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitelerinin ise düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma sonucunda sirozun antioksidan savunma sisteminde değişikliklere ve dolayısıyla oksidatif stres ve peroksidasyona yol açabileceği belirlenmiştir (40). Deneysel olarak alkolik yağlı karaciğer oluşturulan ratlarda ise karaciğer GSH-Px aktivitesi ve lipid peroksidasyonu ölçülmüştür. Karaciğer lipid peroksidasyon içeriğinin 4-6. haftalarda, GSH-Px aktivitesinin ise 4. haftada arttığı ve karaciğer GSH-Px aktivitesindeki artışın lipid peroksidasyonu ile ilgili olabileceği belirlenmiştir (27). Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması sonucunda oluşan hepatitide, oksidatif stresin etiyolojik mekanizması ile ilişkili olabilecek lipid peroksidasyon, karaciğer demir seviyesi ve hiperinsülinemi olmak üzere 3 faktör öne sürülmektedir (29).

Sütçü ineklerin karaciğerlerinde lipid peroksidasyon ve doğal antioksidan vitamin olan vitamin E durumunu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada karaciğer yetmezliği olan ineklerde hepatik ensefalopatinin klinik bulguları görülerek kan değerleri AST > 80 U/l, serum GLDH > 15 U/l ve venöz plazma amonyak >35 mmol/l olduğu belirlenmiştir. Karaciğer yetmezliği olan ineklerde hepatik lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan durumun azaldığı belirlenmiştir (28). Avcı ve Kızıl (2012) geçiş dönemindeki ineklerin oksidatif stres parametreleri üzerine selenyum, bakır, çinko ve mangan içeren enjektabl bir mineral solüsyonunun etkilerini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada doğumuna yaklaşık 3 hafta kala ileri gebe ineklerde tek doz mineral solüsyonu neticesinde doğum sonrası dönemde MDA düzeylerindeki azalmalar ile GSH-Px ve CAT düzeylerindeki artışlar deney grubunda oksidatif stresin azalma eğiliminde olduğunu göstergesi olarak kabul edilmiştir. Sonuçta, özellikle selenyum, bakır, çinko ve mangan içeren bir mineral solüsyonunun geçiş döneminin başlangıcında uygulanmasının oksidatif stresi önlemede etkili olabileceği kanaatine varılmıştır (3).

Koyun karaciğer MDA konsantrasyonu, enzimatik antioksidanların aktiviteleri (GPx, Cu, Zn-SOD, CAT) ve enzimatik olmayan antioksidanların konsantrasyonu (redükte GSH, vitamin C, β -karoten) üzerine doğal distomatosis'in etkilerini değerlendirmek üzerine yapılan bir çalışmada *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica* ve *Dicrocoelium dentriticum* ile

doğal enfekte koyunlarda MDA konsantrasyonu ve GPx aktivitesi ve ALT ve AST serum aktiviteleri kontrol grubundan önemli derecede yüksek olup Cu/Zn-SOD, CAT aktiviteleri ve GSH, vitamin C konsantrasyonları kontrol grubundan önemli oranda düşük olduğu belirlenmiştir. β-karoten konsantrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu çalışmada distomatosisli koyunların karaciğerinde lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidan aktivite konsantrasyonlarında önemli değişiklikler olduğu kanısına varılmıştır (12). Bu çalışmanın aksine *Fasciola hepatica* ile enfekte koyunlarda yapılan bir diğer çalışmada MDA düzeyleri, antioksidan enzimlerden katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri ile nitrik oksit düzeyleri değerlendirilmiş, fasciolasisli grubun plazma MDA düzeyleri, eritrosit katalaz, glutasyon peroksidaz aktiviteleri ile serum nitrik oksit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Fasciolasisli grubun karaciğer MDA düzeyi, CAT aktivitesi ile NO düzeyi kontrol grubuna göre önemli derecede düşerken, glutasyon peroksidaz aktivitesi ise önemli derecede artmıştır. *Fasciola hepatica*'nın sebep olduğu sirotik karaciğer dokusunda MDA düzeyleri, antioksidan enzim aktiviteleri ve nitrik oksit düzeylerinde değişiklikler meydana gelirken, kanda herhangi bir değişiklik meydana gelmediği ve karaciğer dokusunun ileri derecede fibrotik olması ve hücre membran yapısının bozulmuş olması sebebiyle, lipid peroksidasyonuna karşı direnç olabileceği belirlenmiştir (5).

Önemli zoonozlardan biri olan ekinokokkozisin sığırlarda serum MDA, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek, dokularda ve plazmada bulunan oksidanların zararlarını engelleyen seruloplazmin (CER) ve bütün vücut sıvılarında yer alarak, lenfositlerin çoğalmasında ve farklılaşmasında rol oynayan, immun sistem baskılandığında azalan, aktive olduğunda artan adenozin deaminaz (ADA) konsantrasyonlarının araştırılması amacıyla bir çalışma yapmışlardır (30). Kistik ekinokokkozis ile enfekte ve sağlıklı gruplar arasında serum MDA ve ADA düzeyleri yönünden fark önemli bulunurken, CER istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Sonuç olarak kistik ekinokokkozisli sığırlarda lipid peroksidasyonun artması sonucu MDA seviyesinde artış meydana geldiği, bu artışa paralel olarak CER de antioksidan savunma için arttığı, belirlenmiştir (30).

Anaplazmozisli sığırlarda oksidatif stres ve etkenin konak savunma sisteminin uyarılması sonucu immun sistem değişimleri ve bu esnada oluşan yangı ile birlikte oksidatif stres meydana geldiği MDA, NO, HSP 27 (ısı şok proteini) ve interlökin (IL)-6 ile değerlendirilmiş ve bunların düzeyleri yüksek bulunmuştur (14). Kızıl ve ark, *Theileria annulata* ile

enfekte sığırlarda CAT, GSH-Px, vitamin E ve Vitamin C' nin azalmasını ve MDA düzeylerinde artışları hastalıkta oksidatif stresin geliştiğinin göstergesi olarak belirlemişlerdir (22). Yaşları 2 hafta ile 6 ay arasında değişen ve dışkı numunelerinde *Eimeria* spp. oosistleri gözlemlenmiş koksidiozisli buzağuların plazma MDA düzeyi ile eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmada, plazma MDA düzeyinin önemli derecede daha yüksek olduğu, buna karşın, eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri önemli oranda daha düşük bulunmuştur. Bu durum koksidiozisin lipid peroksidasyonuna yol açtığı ve koksidiozisli buzağularda oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan lehine bozulduğunu göstermiştir (36).

Bütün bu bilgiler ışığında oksidatif stres parametrelerinde hayvanlarda bazı hastalıklarda bir takım değişiklikler meydana gelmekte ve bu hastalıkların tedavisinde çeşitli antioksidanların etkili olabileceği yukarıdaki çalışmalarda gösterilmektedir.

Kaynaklar

1. Akkuş İ, (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım, Konya.
2. Arslan HH, Nisbet C, Sarıpınar D, Çenesiz S, Çenesiz M, (2008). Sığırlarda Asetilmetiyonin, L-Karnitin, Vitamin E Ve Vitamin B12 Kombinasyonunun Bazı Klinik, Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *Yyü Vet Fak Derg.* 19(1): 9-14
3. Avcı C, Kızıl Ö. Geçiş Dönemindeki İneklerde Stres Parametreleri Üzerine Mineral Uygulamasının Etkileri *F.Ü.Sağ. Bil. Vet. Derg.* 2012, 26 (2): 87 – 91
4. Basaga HS, (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol.* 68: 989-998.
5. Benzer F, Ozan ST, (2003). *Fasciola hepatica* ile Enfekte Koyunlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidant Enzimler ve Nitrik Oksit Düzeyleri. *Türk J Vet Anim Sci* 27: 657-661
6. Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A, (2005). Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 88: 2017-2026.
7. Bucak MN, Satılmış M, Kızıl S, Karaşahin T, Akyol N, (2010). Sığır Embriyolarının in vitro Gelişiminde Kültür Medyumlarına Katılan Antioksidanların Etkisi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 16 (1): 69-74
8. Chirase NK, Greene LW, Purdy CW, Loan RW, Auvermann BW, Parker DB, Walborg EF, Stevenson DE, Xu Y, Klaunig JE, (2004). Effect of

- transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle. *Am. J. Vet. Res.* 65: 860-864.
9. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini M.D, (2002). Oxidative Status and Malondialdehyde in β -thalassaemia Patients. *European Journal of Clinical Investigation.* 32: 55-601
 10. Çaylak E, (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 9 (1) : 73-83
 11. Çetin E, Çetin N, Küçük O, (2011). Toklularda Karayolu ile taşımının oksidan- antioksidan sistem üzerine etkisi. *Atatürk üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 6(2): 103-109
 12. Değer Y, Ertekin A, Değer S, Mert H, (2008). Lipid Peroxidation and Antioxidant Potential of Sheep Liver Infected Naturally with Distomatosis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 32 (1): 23-26.
 13. Ercan N, Fidancı UR, (2012). Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 59: 163-168.
 14. Ergönül S, Aşkar KT, (2009). Anaplasmosisli Sığırlarda Isı Şok Protein (HSP), Malondialdehit (MDA), Nitrik Oksit (NO) ve İnterlökin (IL-6, IL-10) Düzeylerinin Araştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 15 (4): 575-579.
 15. Freeman BA, Crapo JD, (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 47: 412-426
 16. Gutteridge JMC, (1993). Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun.* 19(3): 141-158.
 17. Gutteridge JMC, (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 41: 1819-1828
 18. Halliwell B, Gutteridge JMC, (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed, Oxford University Press, Newyork. 246-351.
 19. Halliwell B, Gutteridge JMC, (1989). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford.
 20. Halliwell B, (1994). Antioxidants and Human Disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet*, 344:721-724.
 21. Kehrer JP, (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol.* 23 (1): 21-48.
 22. Kızıl M, Baydar E, Kızıl Ö, (2011). Tayleriyozisli Sığırlarda Antioksidan Parametrelerdeki Değişiklikler. *F.Ü.Sağ. Bil. Vet. Derg.* 25 (2): 53 – 56
 23. Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M, Dziekan P, (2003). Role of antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle nonenzymatic mechanism. *Pol J. Vet. Sci.* 6: 301-308.
 24. Kohen R, Nyska A, (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 30(6): 620-650.
 25. Lacetera N, Bernabucci U, Ronchi B, Nardone A, (1996). Effects of selenium and vitamin E administration during a late stage of pregnancy on colostrum and milk production in dairy cows, and on passive immunity and growth of their offspring. *Am J Vet Res.* 57(12):1776-80
 26. Lavelli V, Peri C, Rizzola A, (2000). Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* 48(5): 1442-1448
 27. Lizuka J, Sato J, Sugimoto M, (1991). Glutathione S-Transferase in Alcoholic Fatty Liver. *Arukuro Kenkyuto Yakabutsu Ison.* 26: 428-446.
 28. Mudron P, Rehage J, Qualmann K, Sallmann H.P, Scholz H, (1999). A Study of Lipid Peroxidation and Vitamin E in Dairy Cows with Hepatic Insufficiency. *Journal of Veterinary Medicine Series.* 46 (4): 219-224.
 29. Muriel P, (2009). Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatol Int.* 3: 526-536
 30. Nisbet C, Çenesiz S, Açıcı M, Umur Ş, (2008). Kistik Ekinokokkozisli Sığırlarda Serum Malondialdehit, Seruloplazmin ve Adenozin Deaminaz Düzeylerinin Belirlenmesi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 5(1): 1-4
 31. Paiva S, Russell RM, (1999). Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *JAm Coll Nutr.* 18: 426-433
 32. Pekcan Z, Çınar M, Gürkan M, Kumandaş A, (2011). Ankara Keçilerinde Propofol ve İzofluran Anestezisinin Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 6(3): 217-222
 33. Şahin T, Şındak N, Yaraloğlu Gürgöze S, Çamkerten İ, (2004). Rottweiler Irkı Bir Köpekte Ekzema Olgusu. *YYÜ Vet Fak Derg.* 15 (1-2):79-82
 34. Traber M.G, Packer L, (1995). Vitamin E. Beyond antioxidant function. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 1501-1509
 35. Trimarchi JR, Liu L, Porterfield DM, Smith PJ, Keefe DL, (2000). Oxidative phosphorylation-dependent and -independent oxygen consumption

- by individual preimplantation mouse embryos. *Biol Reprod.* 62: 1866-1874
36. Tufan A, Çam Y, (2008). Buzağı koksidiozisinde lipid peroksidasyon düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*. 17(3): 131-136,
37. Tunçtan B, Abacıoğlu N, (1998). Biyolojik örneklerde nitrik oksit ölçümü: Diazotizasyon yöntemi. *FABAD J. Pharm. Sci.* 23: 161-170.
38. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J, (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39: 44–84.
39. Vinson J, Hsu C, Possanza C, Drack A, Pane D, Davis R, Klock C, Graser K, Wang X, (1994). Lipid peroxidation and diabetic complications: effect of antioxidant vitamins C and E. *Adv Exp Med Biol.* 366: 430-432.
40. Yılmaz S, Bahçecioğlu İH, (2000). Karbontetraklorür İle Siroz Oluşturulmuş Ratlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Enzim Ve Pirüvat Kinaz Aktiviteleri. *Türk J Vet Anim Sci.* 24: 25–28