

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**BESİ SİĞİRLARINDA TAŞIMA SONRASI OLUŞAN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE KETOPROFEN ve MELOKSİKAM'ın
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Proje No: TSY – 12 – 3866

Yüksek Lisans Tezi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Erhan ÖZŞENTÜRKÜ

ARALIK 2015

KAYSERİ

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**BESİ SİĞİRLARINDA TAŞIMA SONRASI OLUŞAN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE KETOPROFEN ve MELOKSİKAM'ın
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Erhan ÖZŞENTÜRKÜ**

**Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ**

Yüksek Lisans Tezi

**Aralık 2015
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve refereans gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Erhan ÖZŞENTÜRKÜ

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

‘BESİ SİĞİRLARINDA TAŞIMA SONRASI OLUŞAN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE KETOPROFEN ve MELOKSİKAM’ın ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI’ adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önersi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Erhan ÖZŞENTÜRLÜ

Danışman

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ danışmanlığında, **Erhan ÖZŞENTÜRK** tarafından hazırlanan ‘**Besi Sığırlarında Taşıma Sonrası Oluşan Oksidatif Stres Üzerine Ketoprofen ve Meloksikam’ın Etkilerinin Araştırılması**’ adlı çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

04 / 11 / 2015

JÜRİ

İMZA

Danışman : Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye : Doç. Dr. İlker ÇAMKERTEN
Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye : Prof. Dr. İhsan KELEŞ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması esnasında hoşgörüsünü üstümden esirgemeyen, çalışmalarına her türlü desteği sunan danışman hocam Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, biyokimyasal analizlerimin hazırlanması ve tamamlanması esnasında göstermiş olduğum gayreti destekleyen ve bana sabırla yardımcı olan Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Miyase ÇINAR'a, çalışmada her türlü desteklerinden dolayı **ERÜ BAP Birimi Proje Bölümüne**, hayvanların tedarik edilmesi ve çalışma ortamının sağlanması konusunda her türlü yardımı yapan görev yaptığım Ankara Ofis Yem A.Ş. yetkililerine, yüksek lisansımı bitirmem konusunda heyecanını ve desteğini hep hissettiğim canım annem Dursun Hatun YAMANLAR'a, gerek tez çalışmalarım gerekse de yazım aşamasında ümitsizliğe kapıldığım her durumda desteğini yanımda hissettiren, başarılı olacağıma hep inanan Zeynep GEDİK'e yürekten teşekkürlerimi borç bilirim.

**BESİ SİĞIRLARINDA TAŞIMA SONRASI OLUŞAN OKSİDATİF STRES
ÜZERİNE KETOPROFEN ve MELOKSİKAM'ın ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Erhan ÖZŞENTÜRKÜ

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ekim 2015

Danışman: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ÖZET

Hayvanların uzun süreli nakilleri esnasında oksidatif stres meydana gelebilmektedir. Bu çalışmada deniz aşırı nakilleri gerçekleştirilen, ayrı ayrı meloksikam ve ketoprofen enjekte edilmiş besi sığırlarının oksidatif durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje Kodu: TSY – 12 – 3866)

Çalışmada ortalama 7 ± 1 aylık yaşında ve ortalama 270 ± 30 kg canlı ağırlığında olan 30 adet Aberdeen Angus ırkı besi sığırı kullanılmıştır. İlk olarak 300 adet besi sığırı Avustralya'dan Türkiye Derince Limanı'na gemiyle nakledilmiş, daha sonra Derince Liman'ından Çankırı'ya kara yolculuğu ile transfer edilmişlerdir. Bunların içinden rastgele 30 besi sığırı seçilmiş ve yine rastgele üç gruba ayrılmıştır. Sığırların Çankırı'ya varışlarını takiben her gruptan 0. saat kan örnekleri toplanmış ve kontrol grubuna ilaçlarla yaklaşık aynı hacimde kas içi NaCl (% 0,9) uygulaması (Grup I, n=10), ikinci gruptaki hayvanlara (Grup II, n=10) Meloksikam (0,6 mg/kg) uygulaması ve üçüncü gruptaki hayvanlara da (Grup III, n=10) Ketoprofen (3 mg/kg) uygulaması intramuskuler (IM) yolla tek doz yapılmıştır.

Oksidatif durumun belirlenmesi amacıyla toplanan kan örneklerinden, bahsi geçen ilaç enjeksiyonlarını takiben 6. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat malondialdehide (MDA) seviyesi, superoxide dismutase (SOD) ve Glutathion peroxidase (GSH-Px) aktivitelerinin analizleri yapılmıştır. Ortalama MDA ($\mu\text{mol/L}$) seviyesinin zamanla uyumlu olacak şekilde bütün gruplarda düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak belirleyici olmasa da, özellikle 12. ($1,13\pm 0,28$) ve 24. saatlerde ($1,02\pm 0,18$)

meloksikam uygulamasını takiben grup I ($1,56\pm 0,21$ ve $1,44\pm 0,23$) ve grup III'e ($1,16\pm 0,14$ ve $1,55\pm 0,19$) göre daha önemli olduğu gözlenmiştir. Ortalama SOD (U/ml) aktivitesinin Grup II' deki ($5,49\pm 0,33$) değeri ise diğer gruplara kıyasla (Group I: $3,99\pm 0,30$; Group III: $4,16\pm 0,36$) 48. saat ölçümünde belirgin bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Diğer zamanlarda elde edilen değerlerin ise istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık meydana getirmediği belirlenmiştir. GSH-Px aktivitesindeki ortalama değişikliklerin ise bütün gruplarda benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki nakillerden sonra besi sığırlarında önemli bir kriter olan SOD aktivitesi ve istatistiksel açıdan belirleyici bir kriter olmadığı belirlenen MDA değerleri göz önünde tutulduğunda, oksidatif durumun belirlenmesinde tek doz Meloksikam uygulamasının Ketoprofen uygulamasına göre daha etkili olduğu görülmüştür. Meloksikam uygulamasının nakil sonrası oluşabilecek oksidatif sürecin lehine faydalı etkiler oluşturacağı kararına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ketoprofen, Meloxicam, Nakil, Oksidatif Stres

**INVESTIGATIONS OF THE EFFECTS OF KETOPROFEN AND
MELOKSİKAM UPON OXIDATIVE STRESS IN TRANSPORTED ANIMALS**

Erhan ÖZŞENTÜRKLÜ

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

M. Sc. Thesis, December 2015

Supervisor: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ABSTRACT

Oxidative stress may occur in cattle transported through the long time period. The aim of this study was to evaluate the effects of Ketoprofen and Meloxicam injected after overseas transportation of beef cattle on oxidative status. This study was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Unit (Project Code: TSY-12-3866).

Thirty Angus beef cattle breed 7 ± 1 months old with body weights around 270 ± 30 kg were included in this study. Three hundred cattle were transported firstly to Derince port/Turkey from Australia. Then they were transported by highway to Çankırı from Derince Port. A total 30 cattle were randomly selected from the transported herd and divided into three groups randomly. Venous blood samples were collected from each group (0. hour) as soon as they arrive to Çankırı. NaCl (0.9%) was injected intramuscularly (IM) in to the control group (Group I, n=10). A single dose of Meloxicam (0.6 mg/kg) was injected IM in to the animals in group II (n=10). (Group III, n=10) received Ketoprofen (3 mg/kg) IM.

Oxidative status was analyzed by testing malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) and Glutathion peroxidase (GSH-Px) activities in blood samples collected at 0. hour and also 6., 12., 24. and 48. hours after the drug injections that mentioned above.

The mean MDA ($\mu\text{mol/L}$) values found to decrease in accordance with time in all groups. Although this reduction was not significant statistically, especially in the animals received meloxicam, at 12th ($1,13\pm 0,28$) and 24th ($1,02\pm 0,18$) hours after drug injections, the decrease was much more obvious than group I ($1,56\pm 0,21$ and $1,44\pm 0,23$) and group III ($1,16\pm 0,14$ and $1,55\pm 0,19$) respectively. Mean SOD (U/ml) activity in

Group II ($5,49 \pm 0,33$) were significantly higher compared to those of other groups (Group I: $3,99 \pm 0,30$; Group III: $4,16 \pm 0,36$) at 48th hour ($p < 0.01$). Parameters obtained at other times were not statistically different between groups. Mean changes in GSH-Px activities were also similar in all groups.

These results demonstrate that single meloxicam injection more were effective than ketoprofen on oxidative status in transported beef cattle with concern to SOD values and MDA values eventhough it wasn't significant. Its concluded that this effect may be in favour of antioxidative process.

Key Words: Keteprofen, Meloxicam, Oxidative Stress, Transport

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar.....	3
2.2. Oksidatif Denge.....	5
2.3. Çiftlik Hayvanlarında Stres	10
2.4. Hayvan Nakilleri ve Stres Faktörü	10
2.5. Besi Sığırlarında Taşıma Stresi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Biyokimya Parametrelerinin Analizleri.....	18
3.2. Oksidatif Denge Analizleri.....	18
3.3. İstatistik Analizler	19
4. BULGULAR	20
4.1. Klinik Muayene Bulguları.....	20
4.2. Biyokimya Analiz Bulguları	20
4.3. Oksidatif Denge Analiz Bulguları.....	24
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	64
EKLER	
ETİK KURUL BELGESİ	
SIMILARITY INDEX REPORT	

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Tablo 4.1. Gruplardaki Ortalama Total Protein, Albumin, Glukoz, LDH ve AST Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	21
Tablo 4.2. Gruplardaki Ortalama Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Mineral Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	23
Tablo 4.3. Gruplardaki Ortalama MDA, SOD ve GSH-Px Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	24
Şekil 4.1. Gruplarda Ortalama Total Protein Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	26
Şekil 4.2. Gruplarda Ortalama Albümin Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	26
Şekil 4.3. Gruplarda Ortalama Glukoz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	27
Şekil 4.4. Gruplarda Ortalama Kalsiyum Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	27
Şekil 4.5. Gruplarda Ortalama Fosfor Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	28
Şekil 4.6. Gruplarda Ortalama Magnezyum Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	28
Şekil 4.7. Gruplarda Ortalama Laktat Dehidrogenaz Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	29
Şekil 4.8. Gruplarda Ortalama Aspartat Aminotransferaz Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	29
Şekil 4.9. Gruplarda Ortalama Malondialdehid Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	30
Şekil 4.10. Gruplarda Ortalama Süperoksiddismutaz Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	30
Şekil 4.11. Gruplarda Ortalama Glutasyonperoksidaz Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimleri.....	31

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Amino Transferaz
AMI	: Akut Kalp Kası Enfarktüsü
AST	: Aspartat AminoTransferaz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BRD	: Sığır Respiratorik Hastalığı
Ca	: Kalsiyum
CCK	: Kolesistokin Antagonistleri
CK	: Serum Kreatin
COX-1	: Siklooksijenaz 1
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CPK	: Kreatin Fosfokinaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FM	: Flumiksin Meglumin
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
Hb	: Hemoglobin
HOCl	: Hypochlorous asit
KATP	: ATP Duyarlı Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDA	: Malondiadehit
MFA	: Meklofonemik Asit
Mg	: Magnezyum
NO	: Nitrik Oksit
NSAID	: Steroid Olmayan Antienflematuvar İlaçlar
P	: Fosfor

PCV	: Parsiyel Corpuscular Volume
PGF2 α	: Prostaglandin F2 alfa
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SUR1	: Sulfoniüre R1
TP	: Total Protein
TrxR1	: Thioredoxin R1

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte metabolizma sırasında reaktif ara ürünlerin de oluşmasına neden olmaktadır. Oksijenli solunum yapan organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere birtakım antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır (1). Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemleri serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkmaktadır. Bir başka deyişle serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye oksidatif stres denilmektedir (2). Daha önce yapılan çalışmalar Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarının(NSAID) daha çok terapötik ve yan etkilerini araştırmayı amaçlamıştır (3,4). Bununla birlikte NSAID ve oksidatif denge arasındaki bağlantıları ortaya koyan çalışmalar sınırlı sayıda olup son yıllarda araştırılan konulardan birisi haline gelmiştir (5).

Bu konuda Veteriner hekimliğinde daha önceleri NSAID grubundaki ilaçların etki ve toksisitelerini araştıran çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (6-10).

Hayvan nakillerinde oksidatif stresin gelişebileceği bildirilmektedir (11). Bu nedenle besi sığırlarında uzun süreli karayolu nakillerinden sonra nonsteroid iki

antienflamatuvar ilacın (Ketoprofen ve Meloksikam) oksidatif sistem parametreleri üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkilerinin belirlenmesi bu projenin kapsamını oluşturmuştur.

Aynı ortamda nakledilen besi sığırlarında nakil sonrası gelişebilecek oksidatif hasarın kan oksidatif stres parametreleri ile belirlenmesi ve gelişebilecek oksidatif hasarın önlenmesinde ruminant hekimliğinde yaygın olarak kullanılan söz konusu iki NSAID'in ayrı ayrı etkinlik oranlarının belirlenmesi hedeflenmiştir. İlaç seçiminde bir selektif COX2 inhibitörü olan meloksikam ile nonselektif COX2 inhibitörü olan ketoprofen seçilmiştir. Bu sayede yakın etkilere sahip fakat farklı mekanizmalarla hareket eden iki NSAID'in oksidatif parametreler üzerinde farklı etkiler oluşturabileceği düşünülmüştür.

Besi sığırlarında nakil stresine bağlı gelişebilecek oksidatif hasarın ve sonrasındaki organ hasarının belirlenmesi ve antioksidatif etkinliği olabileceği belirtilen NSAID'lerin oksidatif sistem parametreleri üzerinde karşılaştırmalı etkinliklerinin değerlendirilmesi bu tezin temel amaçlarıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID) enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlerle gelişen ağrı ve yangının önlenmesi amacıyla veteriner ve insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13). Temel etkileri prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayanır. Bu ilaçların siklooksigenaz 1 (COX-1) ve siklooksigenaz 2 COX-2 enzimlerini bloke etmeleri nedeniyle terapötik ve yan etkileri ortaya çıkar. COX-2 izoenziminin inhibisyonu ile NSAID'ların terapötik etkileri oluşturduğu düşünülürken, COX-1 inhibisyonu yan etkilere yol açmaktadır. COX-1 Normal gastrik mukoza ve plateletlerde ortaya çıkan temel COX izoformudur. COX-2 ise daha çok beyinde, üreme dokularında ve böbreklerde yer alır. (14)

Eikosanoidlerin blokajı sonucunda merkezi ateş, ağrı, yangı ve preagregasyon engellenmektedir. NSAID'ların antipiretik, analjezik, antienflamatuvar antiendotoksemik, antitrombik, kanser önleyici ve kondroprotektif etkileri bulunmasına rağmen (8), özellikle gastrointestinal kanalda olmak üzere çeşitli organlarda da arzu edilmeyen yan etkileri oluşabilmektedir (12,15).

NSAID'ların çok iyi bilinen COX ve lipoksigenaz enzim aktiviteleri üzerindeki inhibitör etkilerine ilave olarak, hücre membranı, lenfosit, nötrofil fonksiyonları, ve lizozomal enzim salınımı gibi diğer bazı prosesleri de etkileyebilmektedir (13,16).

NSAID'ların bilinen terapötik etkilerinin oluşumunda oksijen radikallerinin parçalanması ve daha az zararsız moleküllerin oluşumunda rollerinin de olabileceği bildirilmiştir (17). Çeşitli araştırmacılar doku hasarlarında indüklenen reaktif oksijen türlerinin engellenmesinde NSAID'ların etkili oranda rol alabildiklerini bildirmişlerdir

(17,18). Bazı NSAID'lerin aktive edilmiş fagositler tarafından üretilen süperoksid radikallerini in vitro olarak azalttığı rapor edilmiştir. Hidroksil radikallerinin temizlenmesi NSAID'lerin antioksidant bir mekanizmaya sahip olduğunu düşündürmektedir (19,13).

Ketoprofen bir nitroso NSAID'dır ve siklooksijenaz inhibitörüdür. Güçlü bir analjezik antienflamatuar ve ateş düşürücüdür. Ketoprofen en çok yaygın yumuşak doku yaralanmaları, osteoartrit ve diğer kemik ve eklem problemleri kas iskelet sistemi ağrıları için veteriner sahada kullanım alanı bulmuştur. Ateşli viral veya bakteriyel enfeksiyonlar da semptomları azaltmak ve kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır (12,13).

COX-2 nin keşfedilmesi ile yeni sınıf NSAID'lerin geliştirilmesi sağlanmıştır. İlk geliştirilen ve onaylanan selektif COX-2 inhibitörleri insan hekimliğinde romatoid artrit, osteoartrit ve diş cerrahisi ile ilişkili akut ağrıların rahatlatılması amacıyla kullanılan Rofecoxib ve Celecoxib'tir. 1980'lerde Nimesulid, Etodolak ve Meloksikam düşük ülserojenik aktiviteleri ile potansiyel bir antienflamatuar ilaç olarak tanımlanmışlardır. Meloxicam son yıllarda veteriner hekimliğin kullanım alanına girmiş bir NSAID'dır. Antienflamatuar, antioksidatif ve analjezik etkinliğe sahip olarak, atlardaki endikasyon alanları yangının hafifletilmesi, akut ve kronik kas iskelet bozukluklarında ağrının engellenmesidir. Ayrıca koliklerde oluşan ağrının önlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Bu ilacın COX-1 enziminden çok daha fazla COX-2 üzerinde geriye dönüşümlü bir etkinliği söz konusudur (12-14).

Earley ve Crowe (20) kastrasyonla ilişkili yüksek plazma kortizol düzeylerinin baskılanmasında ayrı ayrı ketoprofenin ve lokal anestezi uygulamasından, ketoprofen ile birlikte lokal anestezi lidokain uygulamasının daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Ketoprofen uygulamalarının kastrasyonla ilişkili yangısal cevapların (akut faz cevabı) düzenlenmesinde daha etkili olabileceğini belirtilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda cerrahi kastrasyon; artmış plazma kortizol ve akut faz proteinleri ve azalmış immun fonksiyonlara, azalmış gıda alımı ve azalmış büyüme oranına neden olmuştur. Ketoprofen ise etkili oranda kastrasyon sonrası kortizol cevabını baskılamıştır. 24 saat sonra tekrarlanan Ketoprofen dozunun etkisi belirlenememiştir(20).Yüksek serum kortizol konsantrasyonu sığırlarda stres belirleyici bir değer olarak kullanılmış ve hayvan nakillerinde serum kortizol seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Buna ek olarak

gebeliğin maternal tanınma dönemindeki embriyonik kayıplar, bazı embriyoların uterus sekresyonundaki PGF2 α 'yı yeterli oranda kısıtlayamamasından dolayı meydana gelebilmektedir. Stres, kortisol veya her ikisi tarafından meydana gelen mekanizma PGF2 α 'yı etkileyebilmekte veya sebebi bilinmeyen gebelik kayıplarına neden olabilmektedir (21, 22).

Flunixin meglumine (FM) veteriner hekimliği alanında en yaygın kullanılan NSAID'lardan birisidir. Cyclooxygenase enzimini kısıtlayıcı potansiyel bir ajan olup arachidonic asidin PGF2 α 'ya dönüşümünü engellemektedir. Flunixin meglumine ile yapılan besi ve süt hayvanlarının tedavilerinde PGF2 α sekresyonunun en az 24 saat süresince azaltıldığı ortaya konulmuştur (23). Nakil stresi, PGF2 α sekresyonunu artırarak fertilitenin düşmesine sebep olabilir ve nakil stresine sahip hayvanlara tohumlamadan 10 - 14 gün sonra uygulanan FM, PGF2 α ve embriyonik mortaliteyi azaltabilmektedir (24).

2.2. Oksidatif Denge

Oksidatif stres, oksidant-antioxidant dengenin antioksidantlar aleyhine değişmesi ile oluşan bozukluğu ifade eder (25). Organizmada oksidantlar temel olarak metabolik enzimler, yangı hücreleri ve mitokondrial elektron kaçakları tarafından üretilirler (26). Atlarda oksidatif stres; tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonları (27,28), eklem hastalıkları (29) ve çayır hastalığı (30) gibi durumların patogeneziinde rol oynayabilmektedir.

Dış yörüngesinde eşleşmemiş en az bir elektron içeren oksijen, nitrojen gibi atomlar serbest radikal olarak tanımlanırlar (31). Bunlar kararsız ve biyokimyasal açıdan tehlikeli ajanlardır. Oksijen içeren herhangi bir radikal ise reaktif oksijen türü (ROS) olarak tanımlanır. Oksijen merkezli serbest radikaller dış yüzeylerinde eşleşmemiş iki elektron içerirler. Reaktif oksijen türlerinin serbest bir elektron alma veya verme özelliği vardır. Bu nedenle çok kararsız atomlar olup diğer moleküllerle reaksiyona girerler (32). Bir serbest radikal çevresindeki bileşik veya moleküllerden bir elektron kaparsa orada yeni bir serbest radikal yapısı oluşturulur (33). İç mitokondriyal membranda bulunan elektron Adenozin Trifosfat (ATP) formunda enerji üretmek için oksijeni kullanır. Serbest radikal üretimi oksijen kullanan reaksiyonların doğal bir sonucudur. Hücreler normal metabolik faaliyetleri esnasında küçük miktarlarda serbest radikal veya ROS üretirler (34). Bir serbest radikal bir hücrenin lipid membranından

elektronları aşırması tercih eder. Hücreler üzerine serbest radikal saldırılarının başlaması lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Reaktif oksijen türleri doymamış yağ asitlerinin karbon-karbon çift bağını hedeflerler. Karbon üzerindeki çift bağ serbest bir radikal tarafından hidrojen atomunun kolayca ayrılmasına müsaade eden karbon - hidrojen çiftini zayıflatır (35). Bir serbest radikal çift bağdaki karbon atomu ile ilişkili hidrojenden tek bir elektronu aşıracaktır. Buna karşılık bu olay bir eşleşmemiş elektronlu karbonu ayırır ve böylece serbest bir radikal olur. Karbon merkezli serbest radikalleri stabilize etme çabasında, molekül düzenlenmesi oluşur. Düzenlenmiş bu yeni molekül peroksil bir radikal formuna oksijenle kolayca reaksiyona giren konjuge dien (konjuge çift bağ) olarak isimlendirilir. Peroksil radikali yayılma ismi verilen bir yöntemle diğer lipid molekülünden bir elektron aşırır. Bu süreç daha sonra bir zincir reaksiyonu halinde devam eder (35). Böylece bir serbest radikal lipitlerde (36,37), karbonhidratlarda (38), proteinlerde (39) ve deoksiribonükleik asit (40) gibi hücre komponentlerinde oksidatif hasara neden olur (41). Reaktif oksijen türlerinin bu zararlı etkileri pek çok molekül, hematolojik (42), hastalıkların indüklediği stres esnasındaki biyokimyasal değişiklikleri (43) ve adaptasyonu (44) içerir. Hasarın mekanizması, ileri doku hasarına yol açan lizozomal enzimler gibi hücre içi yapıların serbest kalması ile hücre membranlarını tahrip eden lipid peroksidasyonunu kapsar (45). Aynı zamanda ısı gibi eksternal stres faktörlerinin de vücutta serbest radikal ve diğer ROS'lerinin üretimini arttırabileceği bildirilmiştir (46,47). Isı stresinde vücutta üretilen çok miktardaki serbest radikaller doğal antioksidan savunma sistemlerini parçalar. Bunun sonucunda sitomembranın lipid peroksidasyonu ile daha sonra hücre hasarı ve yıkımlanması oluşur (44,48). Serbest radikalleri durduracak bir mekanizma veya engelleyici bir madde ortamda bulunmaz ise bir serbest radikal, hasar oluşturan birçok reaksiyonu başlatabilir (41,43,49). Canlı organizmalarda enzimatik veya nonenzimatik olabilen antioksidantlarla serbest radikaller engellenir (11,37,47).

Yapılan araştırmalara göre oksidatif stres, nakil esnasında sağlık problemlerine yol açacak ve immun sistemi negatif olarak etkileyip yangısal tepkilere neden olacak faktörlerin oluşumuna yol açmaktadır (50-53). Moleküler oksijen tüm yaşayan aerobik organizmalarda enerjinin etkili bir şekilde üretilmesi için gerekli olan bir elektron alıcısıdır. Serbest radikaller hücre metabolizmasının son ürünü olup, ya mitokondrial elektron transport zincirinden ya da NADPH'ın uyarılmasından oluşmaktadır (54). Serbest radikaller dış yörüngedeki paylaşılmamış elektron molekülleri olup oksidasyon

boyunca elektron transferini ve redüksiyon reaksiyonunu desteklemektedir (55). ROS moleküler oksijen ve süperoksit anyonundan köken alan bir sınıf olup ana ROS üretimi mitokondri içindeki elektron transport zincirinde üretilmektedir (54). Oksijen formasyonu solunum zincirindeki metalloprotein yerine bir moleküler oksijen almasıyla sonuçlanmaktadır. Aktive olmuş nötrofil ve makrofajlar yangısal reaksiyon boyunca NADPH oksidaz tarafından enzimatik olarak oluşturulmuş diğer önemli bir oksijen kaynağıdır.

Oksijen, diğer ROS varyasyonlarını oluşturabilmek için başka moleküllerle etkileşim halindedir. Örneğin mitokondrinin içindeki iç membrandan süperoksit dismutase (SOD) tarafından katalize olan bir reaksiyon, oksijen ve hidrojen peroksidi oluşturabilir (56).

Demir ve bakır gibi belirli geçiş elementleri oksijen ve hidrojen peroksitle etkileşime girerek daha reaktif olan hidroksil radikallerini oluşturabilir (55).

Serbest katalitik demir belirgin bir şekilde ROS üretimi ve normal fizyolojik fonksiyonlara katkıda bulunurken diğer metal bağlayıcı proteinler tarafından da ayrı tutulmaktadır (57). Buna rağmen sütçü sığırlarda ROS oluşumlu Fenton reaksiyonu için demirin salınımını kolaylaştıran bir çok beslenme, enfeksiyon ve fizyolojik rahatsızlıklar bulunmaktadır (58).

ROS'un birikimi memeli dokularında önemli hasara yol açabilir. ROS'un ana biyolojik hedefleri arasında lipidler, proteinler, DNA ve diğer makromoleküller bulunmaktadır. Örneğin Fenton veya Haber – Weis reaksiyonları tarafından oluşturulan yüksek reaktif hidroksil radikalleri membran lipid preoksidasyona öncülük ederek ROS'un oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ardışık reaksiyonları içeren radikal zincir prosesinde OH, plazma membranının içindeki poliansatüre yağ asidini çıkararak lipid radikallerin yükselmesine sebep olur. Aerobik şartlar altında lipid radikalleri lipid peroksit radikalleri vermek için moleküler oksijen ile etkileşime girer. Bu birikimin önüne geçilemediği takdirde lipid peroksit radikalleri otomatik olarak zincir reaksiyonuna sebep olur ve reaktif lipid peroksidasyon sürecini oluşturur. OH aynı zamanda tüm DNA komponentlerinde oksidasyon indüklenmiş hasara sebep olarak gen mutasyonu ve anormal protein sentezine öncülük eder (55,59). OH'nın diğer hedefleri arasında aminoasit yan zincirleri ve proteinler bulunmaktadır. Proteinlerdeki sistin ve metionin kalıntıları ROS tarafından oksidasyon için şüpheli olup farklı thiol grupları arasında geri

dönüşümü olan reaksiyonlara sebep olabilmektedir (60). Protein thiol gruplarının oksidatif proteinlerin fonksiyonunu düzenleyerek hücrelerin transkripsiyonel süreci etkilemektedir. Az miktardaki ROS normal hücre fonksiyonu, proteinlerin aşırı oksidasyonunu kolaylaştırırken aynı zamanda hücre fonksiyon kaybına ve olgunlaşmamış protein yıkımına sebep olmaktadır (60).

ROS üretimi, oksijen metabolizma süresinde antioksidan savunması için gerekli kılınmıştır. Reaktif oksijen türleri makromoleküllerin oksidasyona uğramasından önce veya oksidasyona uğramış biyomoleküllerin indirgenmesinden önce etkili bir şekilde engel olabilir. Antioksidanlar hedef moleküllerin oksidatif hasarını geciktiren, engelleyen ya da ortadan kaldıran her türlü madde için kullanılabilir çok geniş bir tanıma sahiptir (55). Antioksidan savunma sistemleri çok çeşitlidir. Bunlar *In vivo* şekilde sentezlenebildiği gibi yenilen diyetten elde edilebilir ve vücuttaki farklı dokularda ve hücrelerde geçici olarak kullanılabilir. Örneğin yağ ve su içerisindeki çözünürlükleri veya onların kimyasal ve fiziksel özellikleri bu kriter içerisinde yer alabilmektedir (61).

En etkili antioksidanlar içerisinde yer alan enzimler, reaktif oksijen türlerinin redüksiyonunu doğrudan katalize edebilmektedirler. Örneğin süperoksidin H_2O_2 ve $3O_2$ 'ine dismutasyonu SOD tarafından katalize edilirken, H_2O_2 ve H_2O 'ya dismutasyonu katalaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Buna rağmen selenyum bağımlı antioksidan enzimler, ineklerin sağlığı ve refahı konusunda en geniş çalışılan sistemlerdir. Selenyumun en faydalı etkilerinin çoğu antioksidan selenoenzimler tarafından aktif bölgelerindeki selenosistin kalıntılarıyla işbirliği yapmasıyla yürütülür. Sığırlarda antioksidan fonksiyonu ile bağlantısı olan selenoenzim GPX₁'dir (62,63). Bu durum ineklerde selenyum durumunu belirlemede hücre fonksiyonu ya da plazmik GPX₁ aktivitesi diagnostik bir araç olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen diğer inek antioksidan selenoproteinlerinin de bu sistemde yer aldığı fark edilmiştir. Bunların içinde selenoprotein P, GPX'in 5 farklı izoformu 3 thioredoxin redüktaz izoenzimleri yer alır. Bu GPX1 ve TrxR1, H_2O_2 ve yağ asidi hiperoksidlerinin daha az aktif su ve alkol formuna redükte edilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Thioredoxin (Trx) sistemi Trx'in aktif merkezini kullanarak disülfid yapıları oluşturmak için protein üzerindeki sistin gruplarını azaltabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda sığır endotelial

hücrelerdeki hem oksijenaz gibi diğer hücre koruyucu antioksidan enzim faktörlerinin gen ekspresyonunu kolaylaştırdığı görülmüştür.

Enzimatik olmayan antioksidanlara tokoferoller, askorbik asit, karotenoidleri lipoik asit ve glutasyon (GSH) örnek verilebilir (55,64). Bunlardan Vitamin E ve alfa tokoferoller biyolojik membranlarda bulunan predominant antioksidanlardır. Tokoferoller radikal zincir reaksiyonunu bozarak yağ asidi membranlarının otooksidasyonuna öncülük etmektedir. Örneğin vitamin E bir tokoferoksil radikal formunda, tüm lipid radikallerinin ve lipid peroksit radikallerinin çöpçüsü gibi davranmaktadır. Tokoferoksil radikalleri daha sonra vitamin C tarafından tekrar indirgenmiş formuna dönüşmektedir (65). Askorbik asit suda çözünebilir bir vitamin olup hücrenin redox durumunu belirlemede anahtar role sahiptir. Bunun yanında vitamin E'nin geri kazanılmasında vitamin C serbest radikallerin çöpçüsü gibi davranarak diğer oksitlenmiş biyomolekülleri indirgemektedir (65). Vitamin A prokürsörü olan beta karoten bir diğer serbest radikal toplayıcısıdır. Karotenoidler özellik ikincil ROS formasyonunun önlenmesinde oldukça etkilidirler. Lipoik asit piruvat dehidrogenaz kompleksinin yapısında yer alır ve enerji metabolizmasında merkezi rolü vardır. Buna rağmen lipoik asidin metal şelasyonunda ve ROS'un uzaklaştırılmasında da görevi bulunmaktadır. Lipoik asidin indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit daha fazla ROS birikimini engellemek için vitamin C ve vitamin E geri dönüşümüne katkıda bulunmaktadır (65).

Çok sayıda antioksidanların varlığı tüm hidrofilik ve lipofilik fazlar için gerekli olan doku bütünlüğünü ve oksijen metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Normal fizyolojik şartlar altında vücut içerisindeki antioksidan savunma sistemi ROS ile mücadele ederek eliminasyonu ve nötralizasyonunda görev almaktadır. Oksidatif stres, ROS üretiminin antioksidan savunma kapasitenin aşırı üstüne çıktığı ve nötralize edemediği, lipid, DNA, protein ve diğer makromoleküllerin oksidatif hasara uğradığı bir durumdur (66,67). Bu denge bozukluğu ROS birikiminin aşırı fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Oksidatif stres birçok patolojik bozukluğa sebebiyet vermekte fakat bunun ROS birikimine bağlı olarak meydana geldiği bilinmemektedir. Güncel çalışmalar açıkça desteklemektedir ki ROS geniş hücrel hasara yol açarak tehlikeli immün sistem ve yangısal reaksiyonlara yol açmaktadır (68-72).

2.3. Çiftlik Hayvanlarında Stres

Stres genel ve rastgele bir terim olarak kullanılmakla birlikte çiftlik hayvanları için, bu hayvanlar üzerinde etkili olan nakliye, süttten kesim gibi çevresel faktörler ve tam olarak açıklanamayan patolojik kayıplar ve üretim kayıpları da stres olarak tanımlanmıştır. Stres aynı zamanda yaygın çevresel stimülasyonlara yol açan belirgin reaksiyonlar için de kullanılmıştır. Örneğin domuzlarda karıştırma, tutma ve nakliye domuz stres sendromuna neden olmakta ve birkaç dakika içinde ölümler oluşabilmektedir (73,74).

2.4. Hayvan Nakilleri ve Stres Faktörü

Gerek hayvan refahı ve gerekse ekonomik açıdan hayvansal üretimde en kritik aşamalardan birisi, strese neden olan ve muhtemelen hayvanların hayatlarındaki en yorucu olayların basında gelen hayvanların taşınmasıdır (75-77).

Hayvanlar refah içinde sağlık ve verim şartlarını bozan bazı faktörlerden önemli ölçüde etkilenirler. Bu faktörlerden birisi de nakliye ve uygun olmayan taşıma koşullarıdır. Tüm dünyada kara ve deniz yoluyla çiftlik hayvanlarının nakilleri hayvan refahını etkileyen önemli faktörlerden birisi haline gelmiştir. Hayvanlar önemli oranda damızlık, kasaplık gibi nedenlerle motorlu kara taşıtları (kamyon, tren), deniz ve az oranda hava yoluyla nakledilmektedirler. Avrupa Birliği ülkelerinde yaklaşık yılda 25 milyon sığır, 7 milyon buzağı, 171 milyon domuz, 75 milyon koyun ve kuzu ve 9 milyon keçi taşındığı tahmin edilmektedir. Bu nakillerin ise % 90 ı kara yoluyla gerçekleştirilmektedir (78).

Bu nedenle, yetiştiriciliği yapılan çiftlik hayvanlarının taşınmasını konu alan çalışmalar artmaya başlamıştır (79-82). Taşımacılık sonucu oluşan stres; sıcaklık, beslenme, susuzluk ve taşıma süresine bağlı olarak çok ciddi boyutlara ulaşabilir (83). Mitchell ve ark. (84)'a göre taşıma stresi iki faza bölünebilir. Bunlardan birisi; Hipotalamik-adrenokortikal fazdır ve gürültü gibi çevreden algıladığı strestir. Diğeri ise; sempatik - adrenal-medulla fazıdır ve taşıma şartlarından kaynaklanan sinirsel strestir. Farklı hayvan türlerinde, stres göstergesi farklı olabilir. Ayrıca aynı tür içindeki farklı ırk ve genetik gruplar bile aynı stres faktörüne farklı şekillerde reaksiyon verebilirler (85). Örneğin, kalp atış hızındaki artış (86), böbrek üstü bezlerinin faaliyetlerindeki artış (87), bağışıklık sistemindeki bozulmalar neticesi taşınmayı takiben bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan hastalanma ve ölümdaki artış (88-90) şeklinde görülebilir. Özellikle, uzun süren taşımacılıkta, hayvanlar tekrar eden stres unsurlarına maruz bırakıldıklarında bu olumsuzluklar iyice artmaktadır. Diğeri taraftan, taşıma ile dokularda ve kan

plazmasında bazı biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler taşımanın hayvan üzerine olan etkilerinin incelenmesine de imkân sağlamaktadır (91-93). Kanda ölçülen SOD (Süperoksit Dismutaz) ve GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) enzimleri, vücudun Serbest Oksijen Radikallere (SOR) karşı koruyucu savunma sistemini oluşturan ve canlılarda stres göstergesi olarak bilinen enzimlerdir (93). Aşırı yorgunluk ve stres sonucu olarak vücutta SOR miktarı artmaktadır (94). Bu radikalleri temizlemek için vücut savunma sistemi olarak, antioksidan enzimlerden SOD ve GSH-Px enzimlerini artırarak cevap vermekte ve SOR'un organizmaya verebileceği zararı önlemektedir. MDA (Malondialdehit) kan plazmasında SOR'in hücre membranına verdiği hasar sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (94). Kanda MDA değerlerindeki artış SOR'in arttığıının yani stresin arttığıının bir göstergesidir. SOR hücre membranının yapılarını peroksidasyona uğratarak hücrenin geçirgenliğini bozmakta ve hücreyi hasara uğratmaktadır. NO (Nitrik Oksit) gaz formundadır ve sinyal üretiminde görev alırlar. Eger kanda NO aşırı miktarda üretilirse hücresel hasar başlayabilir (95). AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), GGT (Gama Glutamil Transferaz), LDH (Laktat Dihidrogenaz) enzimleri daha çok karaciğer ve kalpte bulunur. Bu enzimler, yorgunluk ve strese bağlı karaciğer ve kas hasarında artış gösterirler. Bu değerlerdeki artış kas ve karaciğerdeki hasarın göstergesidir. Canlılarda strese ve yorgunluğa bağlı olarak kanda serbest radikallerinin artmasıyla, yukarıda adı gecen kan parametrelerinde değişimler gözlenmektedir. En uygun taşıma süre ve şartlarının belirlenmesi, olası hayvan ve verim kayıplarının en aza indirilmesi açısından bu analizler oldukça önemlidir (11).

2.5. Besi Sığırlarında Taşıma Stresi

Et üretimi amacıyla yetiştirilen hayvanlar yaşamlarının belli dönemlerinde mutlaka nakil ve taşıma işlemine maruz kalırlar. Avrupa ülkelerinin tamamında çeşitli sebeplerle yılda; 209 milyon domuz, 22 milyon sığır, 6 milyon buzağı, 70 milyon koyun, 8 milyon keçi ve 300 bin at olmak üzere yaklaşık 315 milyon çiftlik hayvanının nakledildiği bildirilmektedir (96). Bazen birkaç kere hayvanların taşınması söz konusudur (97). Sadece Avrupa birliği ülkelerinde her yıl yaklaşık 300 milyon baş canlı çiftlik hayvanı taşımacılığı ve nakli yapılmaktadır (98). Ülkemizde yılda ne kadar oranda hayvan nakli yapıldığına dair resmi bir kaynağa ulaşılamamıştır. Ancak büyüyen ve gelişen ülkemiz

çiftlik hayvanları sektöründe önemli ölçüde çeşitli sebeplerle hayvan nakillerinin yapıldığı tahmin edilmektedir.

Hayvanların taşınması, yüklenmesi ve araçlardan boşaltılması esnasında çeşitli zararlı etkilere maruz kalabilmektedirler (99). Bu etkiler hayvan türüne ve taşıma prosedürlerine göre değişebilir (100). Kara yolu taşımacılığının genellikle strese yol açtığı belirtilmektedir (101-106). Stresin derecesi kalabalık, ortam ısısı, gıda ve su yetersizliği ile yolculuğun süresi gibi faktörlere bağlıdır (107-110). Nakiller hayvanların gıda ve su alımı gibi normal durumlarını etkiler. Bu durum yeni bir çevreye maruz kalma, bazen bilinmeyen ve sürekli kapalı ortamlarda yetiştirilen hayvanlarla karıştırma, gürültü, sarsıntı, nemin fazlalığı ile ilişkilidir (97). Nakiller enfeksiyonlara karşı hayvanların duyarlılığını etkiler. Enfeksiyonlar nakil esnasında strese maruz kalan hayvanların bağışıklık sistemlerinin zarar görmesine bağlı olarak gelişir. Bu etki hipotalamo - adreno-kortikal sistem vasıtasıyla oluşur. Kortikosteroid hormonların sekresyonu immun cevabı baskılar (97).

Atların uzun süreli nakillerine bağlı solunum sistemi savunmasının bozulmasına bağlı solunuma sistemi hastalıklarının oluştuğu bildirilmiştir (111). Yaz şartlarında sıcakta 24 saat nakledilen atların stres göstergelerinde, serum metabolitlerinde, dehidrasyon ve immun göstergelerinde, vücut ağırlığı ve rektal ısılarında değişikliklerle indüklenen bazı fizyolojik cevaplar oluşturduğu belirlenmiştir. Buna rağmen hafif ekzersize tabi tutulan ve sınırlı taşıma periyodundan sonraki atlarda etkilerin düşük düzeyde olduğu görülmüştür (112).

Keçilerin özellikle uzun ve yorucu nakillere karşı daha az dayanıklı olduğu belirtilmiştir (113). Ayrıca kötü hava şartlarındaki uzun nakillerde solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale gelmektedirler (114,115). Nakledilen buzağuların enfeksiyöz hastalıklarında artış olduğunu rapor edilmiştir. Uzun yolculuklarda yeterli gıda ve su alamayan hayvanlarda vücut ağırlığında düşüşler ve dehidrasyon meydana gelir. Bireysel bölmelerde buzağuların tutulmasının bu zararlı etkileri önleyeceği ifade edilmiştir (116,117). Sabit treylerlere yerleştirilen koyunlarda kalp atımları üzerinde herhangi bir etkinin olmadığı ancak 20 dakika nakilden sonra arttığını belirtilmektedir.

Domuzlarda nakilden önce askorbik asit verilmesinin yol stresininin oluşturduğu yan etkileri ortadan kaldırdığı gözlenmektedir (109).

Nakiller esnasındaki fiziksel ve nörolojik etkiler çiftlik hayvanlarının homeostasis ve metabolizmalarını bozar. Sonuçta enzim ve hormonal aktivitede artışlara yol açar (118-120). Otonom sinir sistemi aktivasyonunun stresi indüklediği gösterilmiştir (11,121)

Sığırların nakledilmesi onlarda strese yol açarak hayvan sağlığı ve üretimi konusunda fizyolojik değerlerin negatif yönde değişmesine sebebiyet vermektedir. Kamyonlarla yapılan nakil işlemi iyi bilinen bir stres kaynağı olmakla birlikte sığır üreticiliği ve sığır sağlığı konusunda yan etkileri bulunmakta, sıklıkla sığır respiratorik hastalığına sebep olarak hayvan refahı ile ilgili ekonomik endişelere sebep olmaktadır (122). Sığır respiratorik hastalığı (BRD) genetik ve çevre faktörlerinin farklı etkileşimleri sonucu meydana gelmekte ve genç danalar için yıkıcı bir tehdit oluşturmaktadır (123). Çiftlik hayvanlarındaki BRD'nin identifikasyonunda genellikle görsel değerlendirme kullanılarak subjektif karar verilmektedir.

Yapılan bir çalışmada kamyon ile nakledilen hayvanların fizyolojik özellikleri, sirkülasyondaki fenotip modellerini açığa çıkararak stres meydana gelen, respiratorik hastalığa dayanamayan şüpheli hayvanların araştırılması planlanmıştır. 36 adet besilik sığır (Aberdeen Angus, n = 12; Friesian, n = 12; and Belgian Blue Friesian, n = 12) 9 saatlik bir yolculuk sonrasında bu amaç için incelenmiştir. Kan örnekleri nakilin başlamasıyla ilgili olarak -24, 0, 4.5, 9.75, 14.25, 24, ve 48'inci saatlerde toplanmıştır. Plasma örnekleri metabolik, yangısal ve steroid değişkenleri hesaplamak amacıyla toplanmış ve her zaman diliminde tam kandaki leukosit sayımları yapılmıştır. Vücut canlı ağırlığı ve rektal ısılar 24 ve 48 zaman dilimlerinde ölçülmüştür. Hayvan nakli albumin içeren plazmadaki protein metabolizmasını düşürmüş, globulin, üre, total protein ve kreatin kinazı artırmıştır. Enerji substratı β -hydroxybutyrate'da bir değişiklik gözlenmemiştir. Nakil başlangıcındaki plazma kortisol seviyesindeki artışın gözlenmesine bağlı olarak dehydroepiandrosterone seviyesinin düşmesiyle birlikte sirkülasyondaki steroid konsantrasyonu değişiklik göstermiştir. Bu durum kortisol dehydroepiandrosterone oranının derin bir artışına sebep olmuştur. Kortisol seviyesindeki artışa bağlı olarak plazma testesteron seviyesi azalırken progesteron seviyesi artmıştır. Irk özelliklerinin plazma üre, kreatin kinaz, ve testesteron hariç tüm değişkenler üzerine etkisi olmakla beraber taşıma stresindeki fizyolojik cevaba katkıda bulunmaktadır. Bütün bunları ortak değerlendirdiğimizde taşıma stresi altındaki bu

hayvanların sirkülasyonunda gözlenen bu değişikliklerin taşıma sonrası hastalık şüpheli hayvanların tespitinde yararlı olacağı düşünülmektedir (103).

Ruminantlarda hayvan nakilleri esnasında taşıma stresinin asit baz fizyolojisi üzerine olan etkisi konusunda bilgiler yetersizdir. Hayvan nakillerinin, su ve yem kısıtlamasının asit baz dengesi üzerine olan etkisi 19 ay – 2 yaş aralığındaki *Bos indicus* ırkı sığırlarda çalışılmıştır. Çalışılan hayvanlar üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hayvanlar kontrol grubu olup, ad-libitum su ve yemleme yapılmış (n=8), ikinci gruptaki hayvanlara yem ve su kısıtlamasına gidilerek 60 saat boyunca yem ve su verilmemiş (n=6), üçüncü gruba ise yem ve su verilmeyerek 12 saat boyunca nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. (n=5) Kan gazları, elektrolitler, laktat, total protein, albumin, anyon gap, şiddetli iyon farkı ve toplam zayıf asit miktarları taşıma sonucunda değerlendirilmiştir. Deneme gruplarında arterial kan pH'sı farklılık göstermemiştir. Karbondioksitin kısmi basıncı, su ve yem kısıtlaması olan grupta kontrol grubuna nazaran daha düşük belirlenmiştir. Plazma total protein, albumin ve total asit konsantrasyonu kontrol grubuyla kıyaslandığında nakil olan grupta, su ve yem kısıtlaması olan grupta kayda değer bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Nakil olan gruptaki hayvanların plazma potasyum konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha düşük gözlenmiştir. Bu çalışma göstermektedir ki nakil olan ve yem su kısıtlaması yapılan gruptaki hayvanların kan pH değerleri normal sınırlar içinde olmasına rağmen, vücut sıvılarındaki azalmaya bağlı olarak plazma protein konsantrasyonunun düşmesiyle bu gruptaki hayvanlarda hafif derecede metabolik asidoz gözlenmiştir. Elektrolit kaybının ise asit baz dengesinde çok az bir etkisinin olduğu gözlenmiştir (124).

Nakledilen hayvanlar alıkonulma, tutma, bağlama gibi fizyolojik ya da açlık, susuzluk, yorgunluk, yaralanma ve aşırı termal şartlar gibi fiziksel strese maruz kalırlar. Yoğun olarak barındırılan sığırlarda sıkıştırma kanalı gibi sabitleme veya hareketsiz bırakan sistemler genellikle belirgin bir ağrıya neden olmaz, fakat korku temel fizyolojik bir stres kaynağıdır. Farklı çalışmaların sonuçları değerlendirilirken fiziksel veya fizyolojik stres faktörleri göz ardı edilmemelidir. Korku cevabının tahmin edilmesi güç olup, hayvanın tutulma ve nakliye deneyimini nasıl algılayacağına bağlıdır. Hayvanların reaksiyonu kompleks genetik faktörlerin etkileşimi ve önceki deneyimlere bağlıdır. Örneğin hayvanlara önceki nakliyelerde sert bir şekilde müdahale edilmişse bunu hatırlayacaklardır. Daha fazla bir stres faktörü bu hayvanlarda oluşacaktır. Önceki

nakliye deneyimleri genetik faktörlerle de ilişkili olabilir. Genetik olarak duyarlı hayvanlarda, kaba davranma daha fazla zarar veren stresli durumlara yol açar. Örneğin Brahman melezi sığırlarda İngiliz melezlerine göre bir şıkıştırma padoğunda kortizol düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (125).

Bir hayvanın grup içerisindeki sosyal derecesi de stres düzeyini etkiler (126). İtaatkâr, uysal domuzların dominant olanlara göre 4 saatlik nakilde daha fazla strese sahip oldukları belirlenmiştir (127).

Hayvan nakillerinde oluşacak stres, akut faz cevap ve elektrolit dengesizlikleri gibi zararlı etkilerin önlenmesi amacıyla çeşitli uygulamalar yapılmıştır. Özellikle nakliye ve yükleme işlemleri kan pH, glukoz ve hücreler arası boşluktaki suyu azaltırken serum klor, hemoglobin, idrar sodyum ve idrar osmolalitesini artırdığı belirlenmiştir. Bu değişikliklere nötrofil/lenfosit oranındaki artış da eşlik etmiştir. Hayvanlara oral elektrolit verilmesi, verilen sıvının interstisiyel sıvılarla benzer özellikte olması durumunda ise belirtilen fizyolojik değişiklikleri önemli ölçüde tedavi edebilmektedir. Oral elektrolit verilen hayvanlarda hem canlı hem karkas ağırlığında iyileşme olduğu kadar et kalitesindeki bozulmalarda da düzelme belirlenmiştir. Bu çalışmalara göre oral elektrolit tedavisinin nakledilen sığırlarda stresin azaltılmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir (128).

Koruyucu tedbirler için yapılan çalışmalar çoğunlukla buzağılar üzerine yoğunlaşmıştır. Canlı ağırlıkların korunması yönünden özellikle ilk 24 saat içerisinde negatif (Canlı ağırlığın %3-11 azalması) etkilere gözlenmiştir. Oral elektrolit kullanımı bir şekilde bu negatif etkiyi taşıma esnasında önlemiştir. Knowles ve ark'nın (129) nakliye ortasında yaptıkları elektrolit uygulamalarının dehidrasyonu azalttığı fakat soğuk su içmesine izin verilen buzağılarda elektrolit balansının negatif yönde değiştirdiği gözlenmiştir. Diğer vitaminler gibi yapılan uygulamalarda ise canlı ağırlık kaybının önüne geçilememiştir. Buzağuların varış noktasına ulaştıklarında ortalama günlük canlı ağırlık artışının ve yemleme oranının en az ilk 28 günlük dönemde azaldığını rapor edilmiştir (130).

Bir raporda (131) aralıklı nakil stresinin fiziksel ve fizyolojik etkileri araştırılmıştır. Eğer buzağılar herhangi bir endişe olmadan (fizyolojik stres) nakledilebilselerdi, hayvan refahı sağlanmış olacaktı. Bu endişe Kolesistokin Antagonistlerinin (CCK) kullanımı ile farmakolojik olarak bloke edilmiştir. Nakil boyunca 6 haftalık buzağılarda kalp hızını azalmamış fakat uygun dozun belirlenmesi gerekliliği ortaya konulmuştur.

Kastrasyon, aşılama, boynuzsuzlaştırma ve besiye alma dönemleri öncesinde buzağular besleme bölümlerine gönderilerek nakil stresinin etkileri azaltılmaya çalışılmıştır. Bir çok farklı stratejiler bu konuda kullanılabilir. Bu dönem hayvanın nakliye esnasındaki ağırlık kaybının önüne geçebilmek için yapılmaktadır. Buna rağmen bazı çalışmalarda ise bu uygulamanın etkili olmadığı belirlenmiştir (132). Sütten kesim sonrası 30-45 gün boyunca aşıyla birlikte ön beslemenin mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür.

Taşıma öncesinde on günlük buzağularda 20 mg/kg Vit E uygulamasının immun cevabın gelişmesinde etkili olmadığı belirlenmiştir. İyileştirme programının nakil stresinin azaltılmasında önemli bir rol oynayacağı ancak etkili identifikasyonlar için uygun stratejilerin belirlenmesinde daha fazla araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir (133).

Develerde oksidatif stresin biyobelirteçleri üzerinde kara yoluyla yapılan nakliyenin etkilerinin araştırılması amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada on adet tek hörgüçlü İran devesi kullanılmıştır. Ağustos 2008'de kara yoluyla bir kamyon ile yaklaşık 300 km'lik bir yolculuğa develer çıkarılmıştır. Nakliye öncesi yüklemmeden hemen önce ve nakliye sonrası kan örnekleri alınmış ve 24 saat sonra son kan örnekleri de toplanmıştır. Bu örneklerde MDA ve α -tokoferol, eritrosit, superoxide dismutase ve tüm kan glutasyon peroksidaz aktiviteleri analiz edilmiştir. Ortalama MDA konsantrasyonu ($1,87 \pm 0,26$ nmol/mL) ve glutasyon peroksidaz aktivitesi ($297,86 \pm 25,68$ U/g Hb) nakliye öncesi değerlere göre 24 saat sonraki veriler önemli oranda yükselmiştir. Fakat ortalama α -tokoferol ($5,22 \pm 0,74$ μ mol/L) konsantrasyonu ve süperoksit dismutaz aaktivitesinde ($1742,5 \pm 74,36$ U/g Hb) önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre nakliye, develerde oksidatif bir takım değişikliklere neden olmuştur. Fakat stres şartlarında oksidant ve antioksidantların rollerinin anlaşılması için ileri çalışmalar yapılması tavsiye edilmiştir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje, bir saha çalışması olup oluşturulan deneme gruplarında kontrol grubuna karşı iki ayrı ilaç uygulamasının oksidatif denge üzerindeki etkinliğinin belirlenmesi planlanmıştır. Proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-12-3866 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmalara başlanabilmesi için gerekli Etik Kurul Onayı Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 10.08.2011 tarih 11/77 karar no ile alınmıştır.

Çalışma nakledilen ve klinik olarak enfeksiyöz bir hastalığı olmadığı tespit edilen hayvanlar üzerinde yürütülmüştür. Bu özellikteki sığırların tespiti için; hayvanların vücut sıcaklığı ölçümleri ve genel klinik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hayvanlardan biyokimya ve oksidasyon parametrelerinin analizleri amacıyla nakilden hemen sonra 0. saat kan örnekleri toplanmıştır. Daha sonra ilaç enjeksiyonları yapılmıştır. Enjeksiyonlardan sonraki 6., 12., 24. ve 48. saatlerde kan örnekleri toplanarak hayvanların kontrolleri yapılmıştır.

Otuz adet Aberdeen Angus ırkı etçi sığır bu çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşları ortalama 7 ± 1 ve canlı vücut ağırlıkları ortalama 270 ± 30 kg dır. Söz konusu sığırlar 2011 yılında hayvan taşıma koşullarına uygun gemilerle toplam 28 günde Australya'dan Kocaeli Derince Limanına getirilmiştir. Buradan herhangi bir ara vermeksizin standart kamyonlarla doğrudan 20 ve 25'erli gruplar halinde yüklendiler. Toplam 300 sığır karayoluyla Çankırı'nın Çerkeş ilçesine nakledilmişlerdir. Karayoluyla katedilen tüm mesafe molasız yaklaşık 300 km'lik bir yoldur. Yolculuk 4 saat sürmüştür. Bu sığırlardan toplam 30 sığır rastgele örnekleme ile onarlı üç farklı deneme grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alınmışlardır.

Çalışma grupları aşağıda belirtildiği gibi oluşturulmuştur.

I. GRUP (n=10); Kontrol grubu: Çalışmada kullanılacak NSAİ ilaçlarla yaklaşık aynı hacimde İV serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan sığırlar.

II. GRUP (n=10); Meloksikam grubu: 0,5 mg/kg İV Meloksikam enjeksiyonu yapılan sığırlar

III. GRUP (n=10); Ketoprofen grubu: 3 mg/kg İV Ketoprofen enjeksiyonu yapılan sığırlar.

Bütün sığırlara adlibitum su ve CVB sistemine göre TMR düzenlemesi yapılmıştır. Buna göre hayvan başı günlük 1,5 kg saman, 4 kg mısır silajı ve 6 kg 16 protein 2700 metabolik enerjiye sahip besi yemi verilmiştir. Rasyon kuru maddesinde 955 VEVI-NL enerji, 70 DIP protein içermektedir.

3.1. Biyokimya Parametrelerinin Analizleri

Biyokimyasal analizler derin dondurucuda -20 °C de dondurulan serum örneklerinde analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Antikoagülsüz tüplere alınan kanlar pıhtılaştıktan sonra çizilerek 3000 rpm de 10 dak. santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumda glukoz (Medispec, U.S.A), total protein (TP), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) (TECO, U.S.A), laktat dehidrogenaz (LDH) (Biolabo, France), kreatin fosfo kinaz (CPK), kalsiyum (Ca), Magnezyum (Mg) ve Fosfor (P) analizleri Shimadzu UV 1700 spektrofotometrede ticari kitler (Biolabo, France) ile yapılmıştır.

3.2. Oksidatif Denge Analizleri

Oksidatif denge analizleri için alınan serum örnekleri -20 0C dondurulmuşlardır. Ve daha sonraki iki gün içinde analizler yapılmıştır. Heparinli tüplere alınan kan örnekleri ise 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrılmıştır.

Plazmada malondialdehit (MDA) analizi Buege ve Aust. (1978)'un bildirdikleri metoda göre spektrofotometrik (Shimadzu UV 1700, Japonya) olarak yapıldı.

Prensip: Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürük asit (TBA) ile reaksiyona girerek oluşturduğu pembe renkli kompleksin 536 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanır.

Süperoksid dismutaz aktivitesi (SOD) ise Sun ve ark (1988)'nin bildirdikleri yöntemine göre spektrofotometrik (Shimadzu U.V. 1700, Japonya) olarak belirlenmiştir.

Prensip: Enzimatik bir reaksiyonla üretilen (ksantin-ksantin oksidaz enzimatik reaksiyonu ile) süperoksit radikallerinin ortamdaki nitrablu tetrazoliumu (NBT) indirgemesinin örnekteki SOD tarafından engellenmesi prensibine dayanır. İndirgenme sonucunda maksimum absorbansını 560 nm de veren formazon oluşur. Ortama ilave edilen enzimin serbest radikalleri dismutasyona uğratması nisbetinde NBT redüksiyon reaksiyonu yavaşlar. Sonuçta absorbans değerleri düşer. Dolayısıyla formazon oluşumunun inhibisyonunun tayini ile SOD miktarı indirekt tayin edilir.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ise ELİSA ticari test kitleri (Cayman, ABD) ile mikrolate spektrometrede (BIO-RAD, A.B.D) belirlendi

Prensip: GSH-Px enzimi, kümen hidroperoksid tarafından oluşturulan glutasyonun oksidasyonunu kataliz eder. Okside glutasyon NADPH varlığında, glutasyon redüktaz tarafından indirgenir. Bu esnada ise NADPH, NADPY'ye oksitlenir. Bu reaksiyonun meydana getirdiği absorbans azalmasının 340 nm de okunmasıyla GPH-Px aktivitesi belirlenir.

3.3. İstatistik Analizler

Elde edilen verilerin istatistiki analizleri SPSS 13.0 (2000) paket programı ile bilgisayar ortamında yapılmıştır. Verilerin analizleri için iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Deneme öncesi alınan 0. saat değerleri ile deneme süresince alınan değerleri karşılaştırmak için Dunnett testi, farklı grupların eş zamanlı verilerini karşılaştırmak için Tukey testi uygulanmıştır. Gruplar arası farklılığın ve zamana göre değişimlerin önem derecesi $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Muayene Bulguları

Çalışma kapsamında nakledilen sığırlarda belirgin klinik semptomlara rastlanmamıştır. Sığırların tamamının ve çalışma kapsamına alınan sığırların yapılan klinik muayenelerinde sağlıklı oldukları gözlemlenmiştir. Bununla birlikte dikkati çeken tek önemli bulgunun sığırların tamamında tüm ayaklarda tarsal eklemin altından itibaren başlayan ve aşağıya doğru inen ödemli bir şişliğin görülmesidir. Her iki ilaç enjeksiyonu yapılan gruplarda ayaklardaki ödem tablosunun kısa sürede düzeldiği görülmüş; fakat ilaç uygulanmayan kontrol grubunda bir gün sonra söz konusu şişliklerin ortadan kalktığı bir bulgu olarak kaydedilmiştir.

4.2. Biyokimya Analiz Bulguları

Serumda glikoz (Medispec, U.S.A), total protein (TP), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) (TECO, U.S.A), laktat dehidrogenaz (LDH) (Biolabo, France), kreatin fosfo kinaz (CPK), kalsiyum (Ca), Magnezyum (Mg) ve Fosfor (P) analizlerine ait bulgular Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplardaki Ortalama Total Protein, Albumin, Glukoz, LDH ve AST Düzeylerin Zamana Bağlı Değişimleri

Aynı sütündeki farklı büyük harfler her bir parametre için gruplar arası farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler grup içinde zamana bağlı farklılıkları

PARAMETRELER	GRUPLAR	SAATLER				
		0. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat
TOTAL PROTEİN mg/dl	Grup I	7,81±0,18 a	7,98±0,12 A ac	6,65±0,26 b	7,43±0,39 A abc	6,56±0,12 b
	Grup II	7,23±0,26 a	7,21±0,38 AB abc	7,20±0,36 ac	5,65±0,22 B b	6,44±0,18 abc
	Grup III	7,45±0,47 a	6,46±0,15 B a	7,28±0,35 a	7,46±0,43 AC a	6,68±0,26 a
ALBÜMİN mg/dl	Grup I	3,95±0,12	3,82±0,08	3,71±0,08	3,54±0,29 A	3,99±0,10 A
	Grup II	3,93±0,38 ab	3,64±0,11 ab	3,77±0,11 a	3,36±0,07 ab	3,34±0,08 B b
	Grup III	3,72±0,11 a	3,75±0,10 a	3,43±0,15 a	2,69±0,21 B b	3,56±0,12 B ab
GLUKOZ mg/dl	Grup I	101,75±10,12 A a	63,97±1,91 A b	124,18±18,85 A abc	93,31±10,13 A abc	108,10±1,66 A ac
	Grup II	132,54±4,56 B a	82,67±5,92 B b	69,56±7,70 B bc	74,86±3,62 AB bc	162,59±18,36 B ad
	Grup III	98,78±5,99 AC a	89,14±1,82 B ac	71,26±4,34 B abc	69,09±4,37 B b	105,70±14,98 AC abc
LDH IU/L	Grup I	2165,40±99,85 ab	2340,10±62,10 a	2064,90±29,49 A b	1562,50±223,92 AB ab	1945,60±73,56 b
	Grup II	1689,30±315,18 ab	2297,00±132,64 ab	2451,90±30,82 B a	1288,30±218,32 A b	1800,20±55,39 b
	Grup III	2349,80±51,32 a	2431,30±38,68 ac	1796,40±123,67 C b	1930,50±46,69 B b	1862,40±150,09 abc
AST IU/L	Grup I	113,13±12,45	103,69±10,69	105,66±13,37	86,80±8,35	96,05±6,49
	Grup II	109,04±6,35 a	112,91±5,53 a	127,19±2,84 ab	67,23±6,06 A c	84,01±4,31 ad
	Grup III	122,37±6,05 a	95,88±7,57 ab	111,94±11,38 ab	106,37±3,00 B a	81,39±4,65 b

göstermektedir. Grup I (n=10): Kontrol grubu, Grup II (n=10): Meloksikam grubu, Grup III (n=10): Ketoprofen grubu

Total protein değerlerinin kontrol grubunda 12. ve 48. saat verilerinin diğer saatlere göre istatistiksel açıdan önemli oranlarda düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Meloksikam verilenlerde özellikle 24. saatteki grup içi değerinin önceki değerlerden istatistikî olarak önemli oranda azaldığı belirlenmiştir. Ketoprofen verilenlerde ise 6. ve 48. saatlerde sayısal azalmalar olmakla birlikte azalmanın istatistiksel açıdan önemli olmadığı bulunmuştur.

Total protein değerlerinde gruplar arası analiz sonuçlarına göre, 6. ve 24. saatlerde bazı farklılıklar belirlenmiştir. Bu farklılıklar ketoprofen verilenlerde 6. saatte özellikle kontrol grubuna göre önemli oranda azalma ve meloksikam verilenlerde ise 24. saatte ise diğer gruplara göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde azalma olarak belirlenmiştir.

Albumin konsantrasyonlarında kontrol grubunda zamana bağılı herhangi bir değişimin oluşmadığı görülmüştür. Meloksikam grubunda 48. saat verisinin özellikle 12. saat verisinden istatistikî olarak önemli oranda düşük, ketoprofen verilenlerde ise 24. saat verisinin diğer saatlerdeki değerlerden istatistiksel olarak önemli oranda düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Albumin konsantrasyonlarının gruplar arası değişimlerinin 24. ve 48. saatlerde farklı olduğu belirlenmiştir. Buna göre ketoprofen verilenlerde 24. saatte önemli oranda azalma, 48. Saatte ise meloksikam ve ketoprofen verilenlerde istatistiksel açıdan önemli oranda azalma şekillenmiştir ($p<0.05$).

Glukoz konsantrasyonlarının grup içi zamana bağılı değişimlerin kontrol grubunda 12. saatte, diğer saatlerden sayısal olarak yüksek olduğu, meloksikam verilenlerde 48. saat değerinin özellikle 6., 12. ve 24. saat değerlerinden istatistiki olarak daha yüksek olduğu ($p<0.05$), ketoprofen grubunda ise yalnızca 48. saatte sayısal bir artış olduğu belirlenmiştir.

Ortalama LDH aktivitelerinin kontrol grubunun son iki değerinin diğerlerinden daha düşük olduğu, meloksikam ve ketoprofen verilenlerde de benzer olarak seyrettiği belirlenmiştir.

Gruplar arasında ise özellikle 12. saat değerlerinin farklı olduğu ve bu farklılığın ketoprofen verilenlerde diğer gruplara göre daha az olduğu, 24. saatte ise meloksikam verilenlerde diğerlerine göre istatistiksel olarak daha önemli bir azalma görülmüştür ($p<0.05$).

Ortalama AST aktivitelerinin grup içi analizlerinde kontrol grubunda herhangi bir değişim görülmemiş, meloksikam verilen grupta 12. saat ortalama değerinin 24 ve 48. saat değerlerinden daha yüksek olduğu, 24 saat değerinin ise tüm değerlerden istatistiksel olarak önemli oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir. ($p<0.05$) Ketoprofen verilenlerde 48. saat değerinin 0. ve 24. saat değerlerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası AST aktivitelerindeki değişim sadece 24. saatte meloksikam verilen grupta özellikle ketoprofen verilenlerden daha az oranda olduğu görülmüştür. ($p<0.05$)

Tablo 4.2. Gruplardaki Ortalama Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum Mineralleri Düzeylerinin Zamana Bağılı Değişimleri

Parametreler	Gruplar	Saatler				
		0. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat
KALSİYUM (mg/dl)	Grup I	8,72±0,55	8,95±0,41	9,49±0,26 A	9,78±0,45	8,98±0,73
	Grup II	8,52±0,85	9,87±0,59	9,67±0,37 A	8,79±0,49	10,20±0,50
	Grup II	9,91±0,33 ab	9,22±0,18 a	10,67±0,22 B b	9,31±0,54 ab	9,59±0,32 ab
FOSFOR (mg/dl)	Grup I	5,83±0,13 a	7,29±0,49 b	6,30±0,10 AB b	5,39±0,18 B a	6,43±0,17 b
	Grup II	6,34±0,30	6,23±0,26	7,05±,46 A	7,37±0,17 A	6,44±0,20
	Grup II	5,64±0,13 a	6,47±0,04 b	5,54±0,31 B ab	5,63±0,82 B ab	7,28±0,35 b
MAGNEZYU M (mg/dl)	Grup I	1,22±0,04 A a	1,92±0,33 c	2,00±0,18 A bc	2,06±0,02 A b	2,23±0,03 A d
	Grup II	2,04±0,04 B a	2,02±0,02 b	1,45±0,12 B abcd	2,04±0,04 A ad	1,92±0,01 B c
	Grup II	2,06±0,02 B a	2,21±0,01 b	2,03±0,01 AC ac	1,23±0,14 B d	2,24±0,03 A b

Aynı sütündeki farklı büyük harfler her bir parametre için gruplar arası farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler grup içinde zamana bağlı farklılıkları göstermektedir. Grup I (n=10): Kontrol grubu, Grup II (n=10): Meloksikam grubu, Grup III (n=10): Ketoprofen grubu

Ortalama kalsiyum düzeyleri kontrol ve meloksikam gruplarında zamana bağlı olarak değişim göstermemiştir. Ketoprofen verilenlerde sadece 12. saat değerinin 6. saat değerinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında ise sadece Ketoprofen grubunda 12. saat değerinin diğer gruplardan elde edilen değerlerden istatistikî açıdan önemli oranda yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Ortalama fosfor düzeylerinin ise kontrol grubunda 0. ve 24. saat değerlerinin diğer değerlerden istatistikî olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Meloksikam verilenlerde zamana bağlı bir değişim görülmezken, ketoprofen verilen grupta 6. ve 48. saat değerlerinin diğer saatlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arası farklar incelendiğinde; 12. saatte ketoprofen verilenlerde istatistikî olarak daha önemli oranda Ca^{++} düzeylerinin düşük olduğu, 24. saatte kontrol ve meloksikam grubu arasında farkın olmadığı ancak, meloksikam ve ketoprofen grubu arasında istatistiksel açıdan önemli oranda fark olduğu ve bu farkın meloksikam verilenlerde diğerlerine göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür.

Ortalama Mg düzeylerinin kontrol grubunda 6 saatten itibaren 0. saate göre artış gösterdiği ve bu farkın 24. ve 48. saatlerde istatistikî açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Meloksikam grubunda 48. saat değerinin 12. saat değeri dışında diğer değerlerden istatistikî açıdan daha düşük olduğu, ketoprofen verilenlerde ise 6. ve 48. saat değerlerinin istatistiksel açıdan önemli oranda diğer değerlerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası Mg düzeylerinde 0. saatte diğer grupların kontrol grubundan daha yüksek olduğu, 12. saatte ketoprofen verilenlerde sadece meloksikam verilenlerden daha yüksek olduğu, 24. saatte ketoprofen grubunun her iki değerden daha yüksek olduğu ve 48. saatte ise meloksikam grubunda diğer gruplara göre istatistiksel açıdan önemli oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

4.3. Oksidatif Denge Analiz Bulguları

Tablo 4.3. Gruplardaki Ortalama MDA, SOD ve GSH-Px Düzeylerinin Zamana Göre Değişimleri

Parametreler	Gruplar	Saatler				
		0. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Grup I	2,26 \pm 0,31 a	1,90 \pm 0,78 ab	1,56 \pm 0,21 b	1,44 \pm 0,23 b	1,60 \pm 0,34 ab
	Grup II	2,21 \pm 0,29 a	2,12 \pm 0,60 ab	1,13 \pm 0,28 b	1,02 \pm 0,18 b	1,45 \pm 0,22 ab
	Grup III	1,51 \pm 0,23 ab	1,49 \pm 0,21 ab	1,16 \pm 0,14 a	1,55 \pm 0,19 b	1,05 \pm 0,20 ab
SOD (U/ml) ³ .	Grup I	4,01 \pm 0,26 a	4,81 \pm 0,27 A b	4,25 \pm 0,18 ab	4,66 \pm 0,20 A ab	3,99 \pm 0,30 A ab
	Grup II	4,00 \pm 0,31 abcd	4,50 \pm 0,11 AB a	3,66 \pm 0,27 ac	3,51 \pm 0,18 B bc	5,49 \pm 0,33 B d
	Grup III	4,42 \pm 0,46	4,06 \pm 0,18 B	4,09 \pm 0,23	3,70 \pm 0,21 A	4,16 \pm 0,36 AC
GSH-Px (nmol/min/ml)	Grup I	101,29 \pm 5,67 ad	130,40 \pm 11,24 ac	123,22 \pm 12,09 ace	93,73 \pm 8,69 d	85,58 \pm 4,19 b
	Grup II	103,10 \pm 12,62 ab	125,51 \pm 9,66 a	107,58 \pm 6,62 ab	85,58 \pm 6,03 b	74,57 \pm 3,90 b
	Grup III	96,99 \pm 10,56	107,99 \pm 12,22	123,88 \pm 8,22 a	93,73 \pm 7,15 b	82,32 \pm 5,85 c

Aynı sütundaki farklı büyük harfler her bir parametre için gruplar arası farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler grup içinde zamana bağlı farklılıkları göstermektedir. Grup I (n=10): Kontrol grubu, Grup II (n=10): Meloksikam grubu, Grup III (n=10): Ketoprofen grubu

Çalışmada oksidatif durumun belirlenmesi amacıyla ölçülen parametrelerde bir takım değişimler belirlenmiştir. Ortalama MDA aktiviteleri kontrol grubunda zamana bağlı olarak 12. ve 24. saatlerde diğer saatlere göre azalma eğiliminde olmuş ve bu fark istatistiksel açıdan önemli oranda anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Meloksikam grubunda ise 24. saat MDA aktivitesi 0. saat aktivitesinden önemli oranda düşük belirlenmiştir ($p= 0.025$). Ketoprofen grubunda ise 0. saate göre 6., 12. ve 48 saatlerde bir azalma

olmakla birlikte bu anlamlı bulunmamıştır. Yalnız 12. saat verisinin 24. saat verisinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

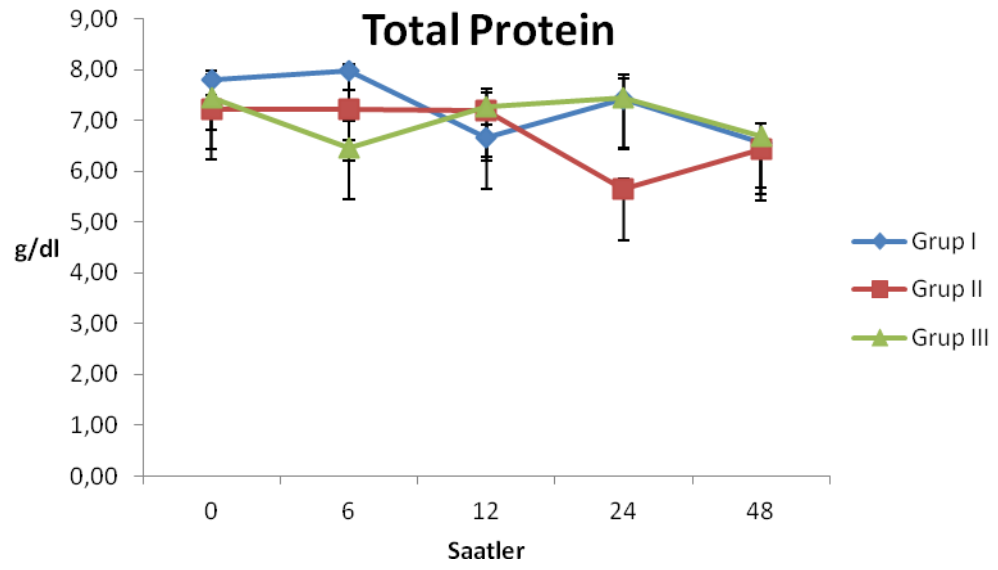
Gruplar arası farkın analizinde ise MDA aktivitelerinde herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Kontrol grubunun ortalama SOD aktivitelerinin istatistiksel analizlerinde 6. saat aktivitesinin diğer zamanlardaki değerlere göre önemli oranda yüksek seyrettiği belirlenmiştir. Meloksikam grubunda 24. saat ortalama SOD aktivitesinin 6. ve 48. saat aktivitelerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Ketoprofen verilenlerde ortalama SOD aktivitesinin zamana bağlı değişimlerinde istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir.

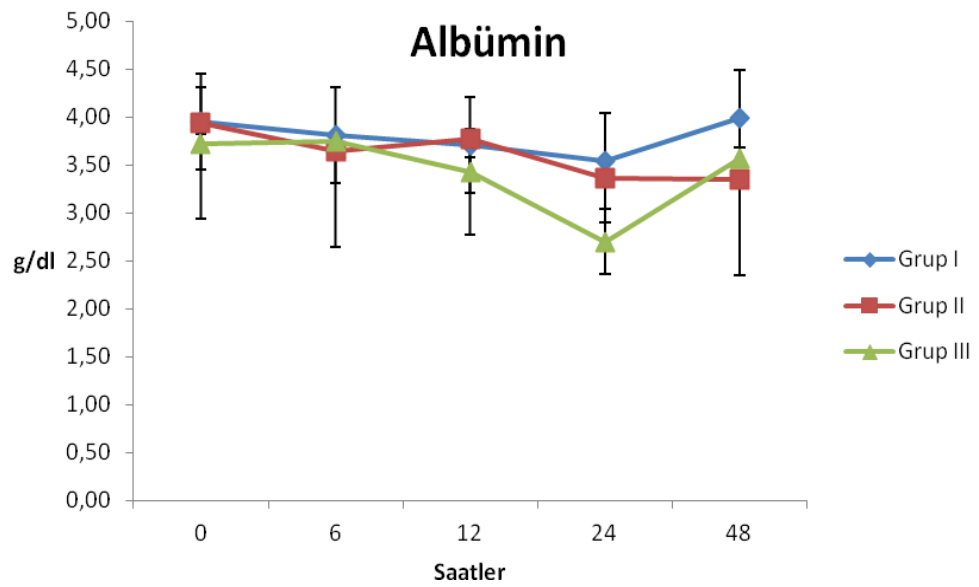
Gruplararası SOD aktivite değişimleri 6., 24. ve 48. saatlerde belirlenmiştir. Buna göre 6. saatte ketoprofen verilenlerde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli oranda azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Yirmidördüncü saatte Meloksikam ve Ketoprofen verilenlerde kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmalar olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Meloksikam verilenlerde 48. saat SOD aktivitesi hem kontrol hem de ketoprofen verilenlerden anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Ortalama GSH-Px aktivitelerinin kontrol grubunda 24. ve 48. saatlerde önemli oranda diğer saatlere göre azalma eğiliminde olduğu, 12. saatte ise 24. ve 48. saatteki verilerden önemli oranda yüksek seyrettiği belirlenmiştir ($p<0.05$). Meloksikam verilenlerde ise 24. ve 48. saat aktivitelerinin 6. saat aktivitesinden istatistiksel açıdan önemli oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ketoprofen verilen grupta ise 12. saatten itibaren tedrici olarak bir azalma eğiliminde olduğu belirlenmiştir.

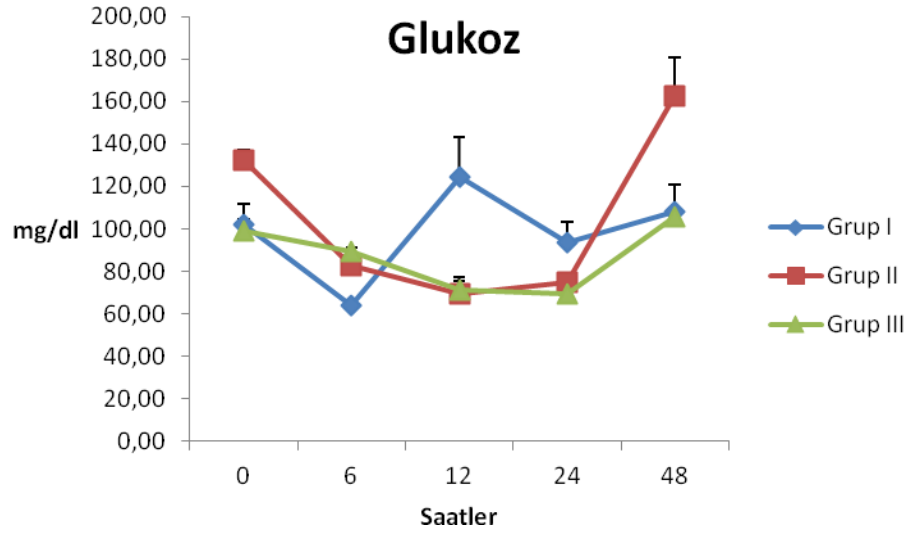
Gruplar arası ortalama GSH-Px aktivitelerinde ise herhangi bir istatistiksel farklılığın oluşmadığı gözlenmiştir.



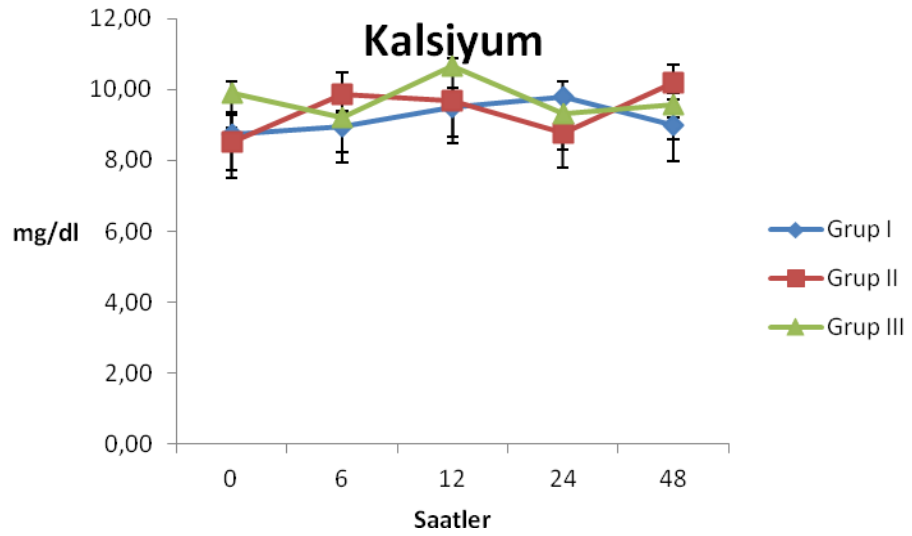
Şekil 4.1. Gruplarda Ortalama Total Protein Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



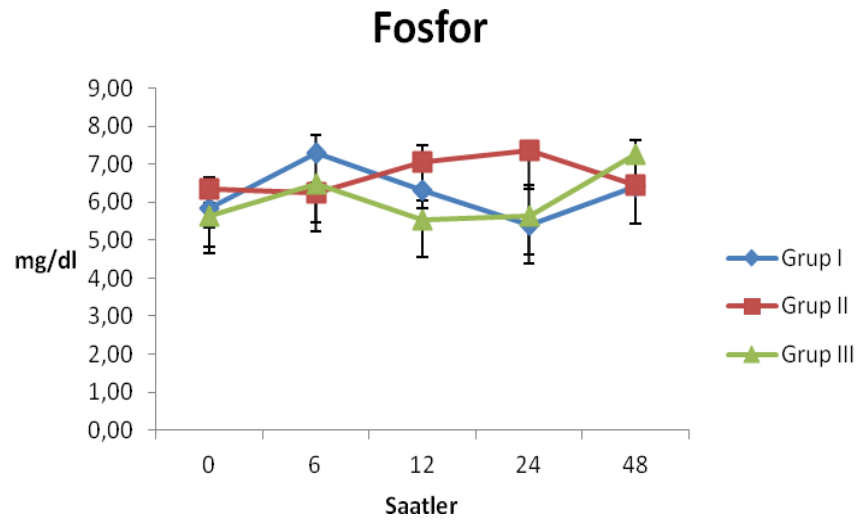
Şekil 4.2. Gruplarda Ortalama Albümin Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



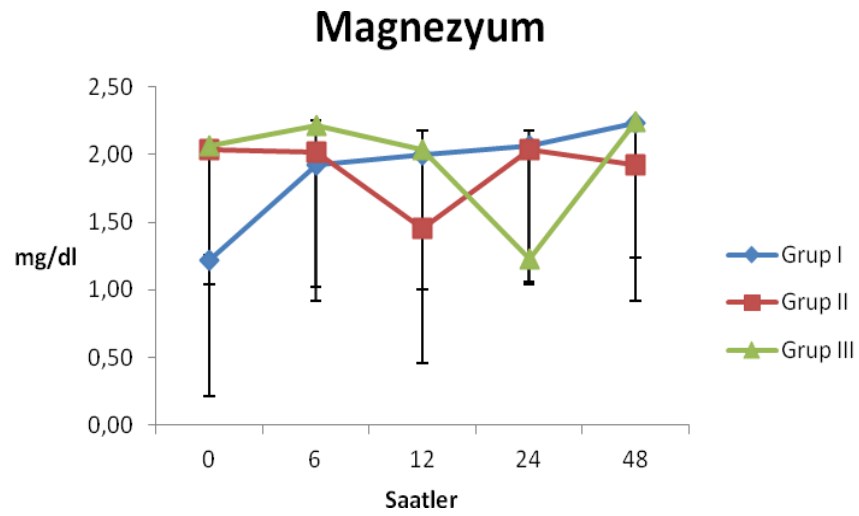
Şekil 4.3. Graplarda Ortalama Glukoz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



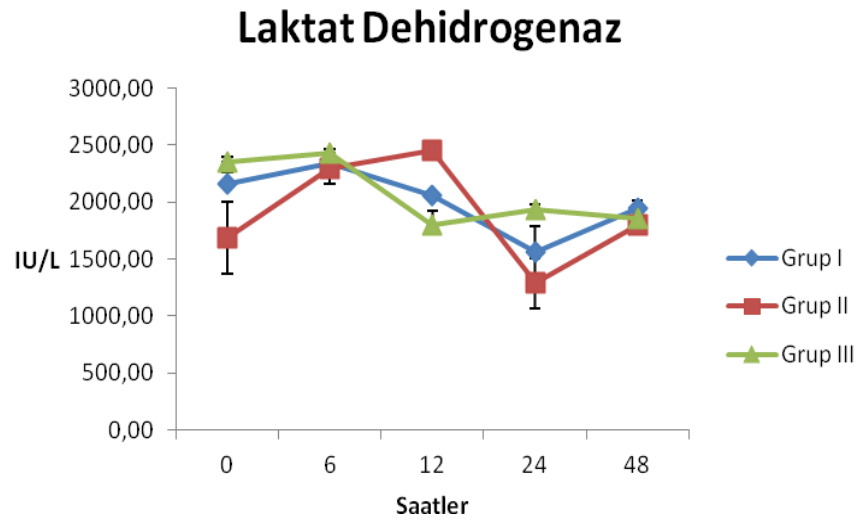
Şekil 4.4. Graplarda Ortalama Kalsiyum Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



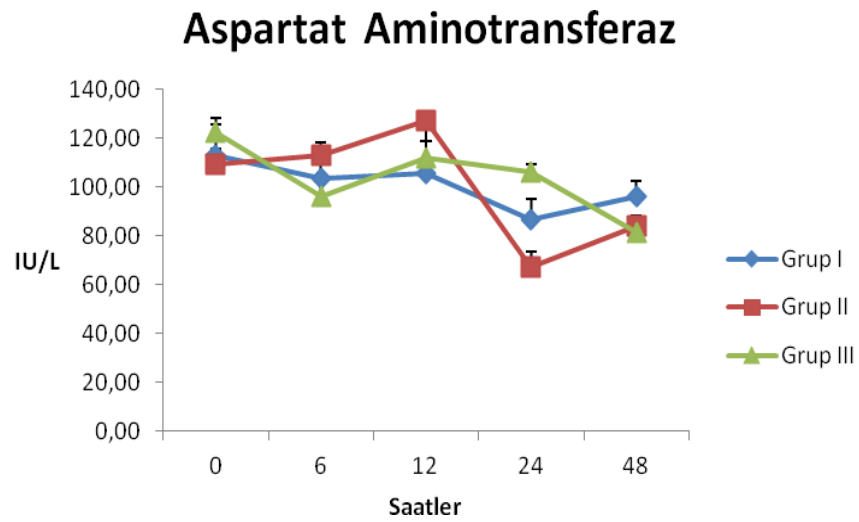
Şekil 4.5. Gruplarda Ortalama Fosfor Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



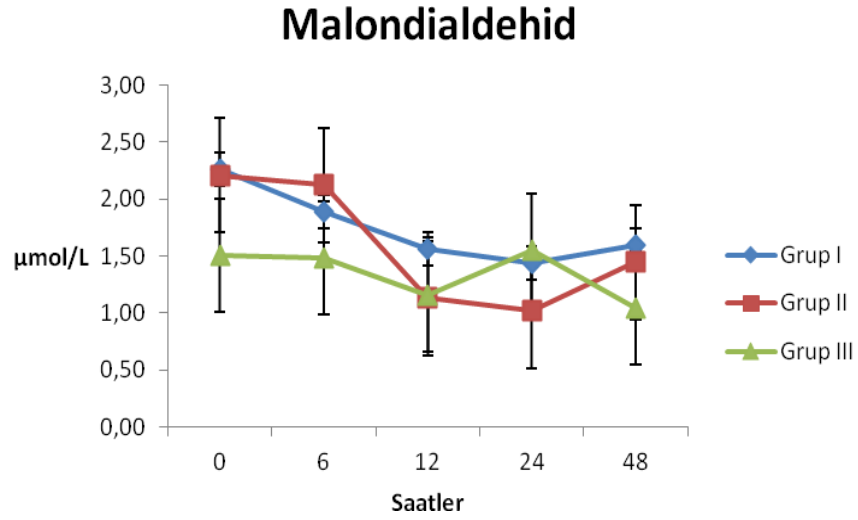
Şekil 4.6. Gruplarda Ortalama Magnezyum Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



Şekil 4.7. Gruplarda Ortalama Laktat Dehidrogenaz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri

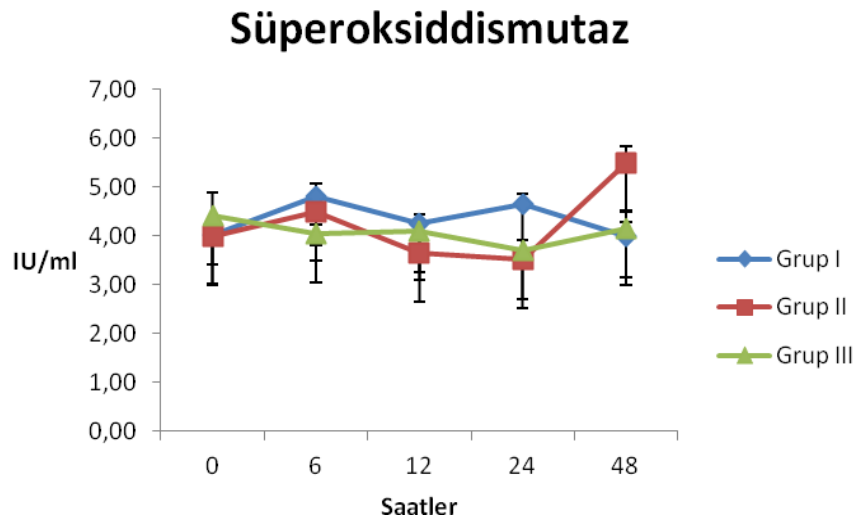


Şekil 4.8. Gruplarda Ortalama Aspartat Aminotransferaz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri



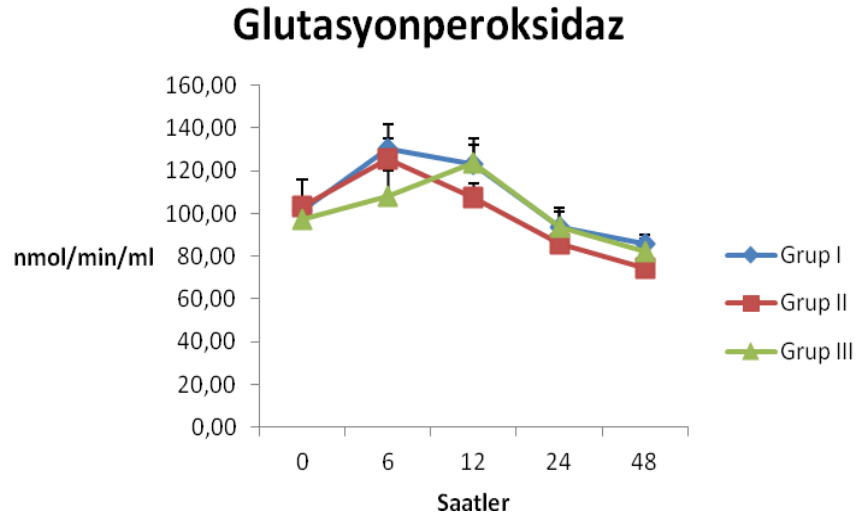
Şekil 4.9. Gruplarda Ortalama Malondialdehid Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri

MDA değerindeki zamana bağlı azalma meloksikam verilenlerde daha fazla düzeyde gözlenmiştir. Ketoprofen verilenlerde azalma gözlenmemiştir ($p < 0,05$).



Şekil 4.10. Gruplarda Ortalama Süperoksiddismutaz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri

Ortalama SOD değerinin 48 saat aktivitesi hariç diğer saatlerde grupların paralel olduğu görölmüştür.



Şekil 4.11. Gruplarda Ortalama Glutasyonperoksidaz Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimleri

Meloksikam verilenlerde SOD değeri 48. saatte önemli oranda yüksek belirlenmiştir. Ortalama GSPx değerinin tüm gruplarda paralel seyir takip ettiği belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Steroid olmayan yangı önleyici ilaçların iyi bilinen temel etkileri; antienflamatuar, ateş düşürücü, ağrı kesici, endotoksemi önleyici olmalarıdır. Bununla birlikte daha az bilinen etkileri ise antineoplastik, kıkırdak koruyucu ve antioksidant etkileridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu etkilerin daha fazla araştırıldığı görülmüştür. Özellikle; NSAID'lar bir serbest radikal parçalayıcı mı yoksa antioksidant enzimlerin etkinliğini artıran kimyasal bir yapıya mı sahiptir? Sorusuna cevap aranmaktadır.

Çalışmada steroid olmayan yangı önleyiciler grubu ilaçlardan Ketoprofen ve Meloksikam'ın antioksidan özelliği araştırılmıştır. Türkiye'ye deniz yoluyla getirildikten sonra kara yoluyla nakledilen besi sığırlarında nakilden sonra oksidatif denge parametrelerinden MDA, SOD ve GSH-Px düzeylerinde ruminant hekimliğinde yaygın olarak kullanılan iki farklı yangı önleyici ilacın ayrı ayrı etkinlik oranlarının belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışılan yangı önleyici ilaçların belirlenmesinde bir selektif COX₂ inhibitörü olan meloksikam ile nonselektif COX₂ inhibitörü olan ketoprofen seçilmiştir. Bu sayede yakın etkilere sahip fakat aynı enzimin farklı alt gruplarına etki eden iki NSAID'ın oksidatif parametreler üzerinde farklı etkiler oluşturabileceği görülmüştür.

Sığırların nakledilmeleri esnasında ortaya çıkabilecek stresin göstergeleri belirlenmiştir. En yaygın kullanılan biyokimyasal parametrelerdeki değişimler; gıda alımındaki yetersizliğe bağlı uçucu yağ asitleri, keton cisimleri (özellikle β -Hidroksi Bütirat) ve üre düzeylerinde artış, glukoz düzeyinde azalma; dehidrasyona bağlı osmolalite, total protein, albümin ve hematokrit değerlerinde artış; fiziksel efor ve yaralanmalara bağlı; CK, LDH, laktat, kortizol, LDH, kalp atım sayısı düzeylerinde artış; korku ve tahrik

sonucunda kalp atım düzensizliklerinde ve nefes sayısında artış; araç tutmasına bağlı vazopressin artışı görülmektedir (135).

Canlılarda metabolizma çeşitli şiddetlerde strese maruz kalırsa bir takım değişiklikler gösterir (136). Hayvanlarda metabolizmayı etkileyen ve stres altında bırakan faktörlerden birisi de nakillerdir. Özellikle kötü şartlarda yapılan ve uzun süren kara ya da deniz yoluyla yapılan nakiller sonucu hayvanlar daha fazla strese maruz kalırlar. Sığırlarda nakillere bağlı stresin ölçülmesinde endojen glukokortikoid kortizol düzeyleri önemli bilgiler vermektedir. Bunun dışında kalp atımları ve vücut ısısı gibi fiziksel ve kateşolamin, laktat, kreatin kinaz gibi biyokimyasal bazı faktörlerdeki değişimler de oluşmaktadır (96).

Bu çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerde de yukarıda belirtilen bir takım değişimler gözlenmiştir. Aşağıda her bir biyokimyasal parametre ayrı ele alınıp yapılan değerlendirmeler belirtilmiştir.

Çalışmada LDH aktiviteleri uygulanan ilaçların özellikle karaciğer ve böbrek gibi organ düzeylerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiştir. Laktat dehidrogenaz vücuttaki tüm dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Laktik asit oluşum mekanizmasında rol alan bu enzim, glikoliz sonucunda oluşan pirüvatın anaerobik ortamda laktata dönüşümünü katalizler (137). Enzimin aktivitesindeki değişiklikler kalp, karaciğer, böbrek ve kas gibi organlardaki değişiklikler ile eritrosit yıkımlanmalarında da önemli bir belirteç rolü oynar. Aktivitesi, akut kalp kası enfarktüsünden (AMI) sonra 24 - 48 saatte yükselmeye başlar, 3 - 6 günde pik yapar ve 8 - 14 günde normale döner. Hemoliz, megaloblastik anemi, lösemi, karaciğer hastalığı, hepatic konjesyon, renal hastalık, neoplazm, pulmoner embolizm gibi durumlarda da total LDH aktivitesi yüksek bulunur. Genellikle toplam LDH düzeyindeki 3-4 kat yükselmeler kalp kası hasarı ile ilişkilendirilir. Laktat dehidrogenaz düzeyi hemolizi belirlemek açısından da önemlidir. Karaciğer tahribatında da LDH aktivitesinde yükselmeler görülür, fakat bu yükselme aminotransferazlar kadar büyük değildir. Toksik hepatitte üst sınırın on katı kadar yükselebilir. LDH/AST oranı hemoliz veya diseritropoez kaynaklı prehepatik sarılığı hepatic sarılıktan ayırt etmede kullanılabilir. Kronik glomerülonefrit, diyabetik nefroskleroz ve mesane ile böbrek malignitelerinde idrar LDH aktivitesinde üç ile altı kat artış görülür. Malign hastalıklarda da serum LDH aktivitesi artar (137, 138).

Plazma LDH aktivitesi kas aktivitelere önemli oranda etkilenebilir. Çalışma erkek ve besi amaçlı nakledilen Angus ırkı sığırlar üzerinde yürütülmesi bu sığırların oldukça hareketli ve zapt edilmelerinin güç olması nedeniyle örneklerin alım zamanlarında LDH aktiviteleri oldukça yüksek belirlenmiştir. Bu çalışmanın kontrol ve diğer gruplarından elde edilen LDH aktiviteleri önceki bazı çalışmalarda sığırlar için rapor edilen düzeylerden yüksek olduğu görülmüştür (137, 139, 140). Utlu ve ark.'nın (139) sağlıklı Holstein ve Montofon ırkı 11-12 aylık sığırlarda çeşitli enzim düzeylerini belirledikleri çalışmalarında ortalama LDH aktivitelerini dişilerde 997 ± 86 IU/L ve erkeklerde 1022 ± 86 IU/L düzeylerinde enzim aktivitelerini belirlemişlerdir. Sonuçlarda ırk ve cinsiyete bağlı bir farklılık belirlenmemiştir. Bazı çalışmalarda ise; 12-18 aylık Holstein ırkı sığırlarda serum LDH aktiviteleri 1010 ± 60 IU/L (143), Hassawi ırkı sığırlarda $250 \pm 15,6$ IU/L düzeyinde LDH aktivitesi (142), sağlıklı buzağılardaki düzeylerin ise 109 ± 23 IU/L olduğu ortaya konulmuştur (143,144). Angus ırkı sığırlarda prepartum LDH aktivitelerini; 748 ± 48 IU/mL ve 227 ± 26 IU/mL olarak belirlemişlerdir. Angus ırkı sığırların prepartum dönemde Charolais ırkı sığırlardan daha yüksek LDH aktivitesine sahip olabileceğini belirlemişlerdir.

Bu proje ile belirlenen ortalama LDH aktiviteleri ($1084,7 \pm 193,5$ IU/L), Utlu ve ark. (139)'nın sonuçları, Doornenbal ve ark. (145)'nin bildirdikleri değerler ve Kaneko (137)'nin referans değerleri ile uyumludur. Fakat (143) çalışmalarından farklıdır. Bu farklılıkların; yaş, genetik, iklimik, beslenme ve çevresel bazı faktörlerden ve yeni nakledilen Angus ırkı sığırların aşırı hareketli olmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özellikle çalışmanın her üç grubundaki LDH aktivitelerinin zamana bağlı değişimlerin birbiri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Altıncı ve 12. saatlerdeki belirlenen yüksek aktivitelerin, 24 ve 48. saatlerde düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu aktivite değişimlerinin uygulanan farklı NSAID'lar etkisi nedeniyle değil hayvanların nakil sonrası barındırıldıkları ortamda dinlenmeleri ve kas aktivitelerinin azalmış olmasına bağlanabilir. Zamana bağlı değişimler bu görüşümüze destekler niteliktedir.

Sığırlarda 0. saat TP ve Albümin düzeylerinin normal Total Protein ve Albümin düzeyleri (5,9-7,3 mg/dl ve 2,8-3,6 mg/dl) aralığında değiştiği belirlenmiştir (145). Bununla birlikte diğer saatlerde ortalama TP ve albümin değerlerinde bir takım önemli değişiklikler de belirlenmiştir. Kontrol grubunun ortalama TP 0. ve 6. saatlerdeki

düzeylerine göre; 12. ve 48. saat değerlerinin istatistiksel açıdan önemli oranda ($p<0.05$) düşük belirlenmesi anlamlı bulunmamıştır. Bu saatlerde gruplar arasında da herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Meloksikam verilen grupta 24. saatte istatistiksel ve 48. saatte belirlenen sayısal azalmaların aynı saatlerde albumin düzeylerinde de belirlenmesi nedeniyle meloksikamın ketoprofene göre daha fazla oranda plazma albüminine bağlandığını düşündürmüştür. Denemenin özellikle son iki saatinde belirlenen değişimler özellikle albumin düzeylerinde şekillenmiştir. Her iki ilaç uygulanmasına bağlı 24 ve 48. saatlerde özellikle albumin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Özellikle Albümin düzeylerindeki bu azalmanın NSAID'ların vücutta proteinlere bağlanarak taşınması sonucu protein düzeylerindeki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tüm gruplarda elde edilen glukoz düzeylerinin ilaç uygulamalarından sonra 0. saat ve kontrol grubu değerlerine göre azalma eğiliminde olduğu belirlenmiş ancak her iki tedavi grubunda da deneyin sonunda artış gösterdiği ortaya konulmuştur. Kontrol grubundaki değerlerde önemli değişimler görülmez iken, ilaç gruplarında 6., 12. ve 24. saat değerlerinde 0. saat değerlerine göre azalmaların, Meloksikam ve Ketoprofenin muhtemel hiperinsülinemik etkisinden olduğu düşünülmüştür. Özellikle Ketoprofendeki 48. saat de şekillenen artışın ilaçların etkilerinin ortadan kalkmasına ve yarılanma zamanlarından kaynaklanmaktadır. (146). Salisilatların yüksek dozlarının plazma glukoz konsantrasyonlarını azalttığı bilinmektedir (147). Ayrıca İbuprofen gibi aynı grup NSAID'ların sülfonilüre tedavisi alan diyabetli hastalarda kazara hipoglisemiye indükleyebildiği de belirtilmiştir (148). Bununla birlikte NSAID'ların plazma glukoz düzeylerine olan etkilerinin altındaki mekanizmalar tamamiyle açıklanamamıştır. Pankreatik beta hücrelerindeki glukoz metabolizmasının regülasyonu dikkate alınırsa; ATP duyarlı K^+ (KATP) kanalları hücrel metabolizmanın moleküler bir sensörü olarak fonksiyon yapar ve beta hücrelerinden insülin sekresyonunun düzenlenmesinde hayati bir rol oynar (149). Beta hücrelerindeki ATP duyarlı K kanalları İki farklı alt birimlerden oluşan heterooktamerlerdir, dört içeriye rektifiye K^+ kanal alt birimleri (Kir6.2) ve dört sulfonilüre reseptörlerinden (SUR1) oluşmaktadır (150). KATP nin aktivitesi hücre içi ATP'nin ADP'ye oranıyla etkili oranda regüle edilir. Glukoz metabolizması esnasında artmış hücre içi ATP kanal aktivitesini inhibe ederek membran depolarizasyonuna ve insülin sekresyonuna yol açar. (150,151). Beta hücrelerindeki artmış ATP aynı zamanda Ca^{2+} 'a karşı geçirilen olan nonselektif katyon kanallarının ailesinden geçici reseptör potansiyel kanallarını da açabilir (151,152). Ayrıca artmış

glukoz beta hücrelerindeki hacim artışına duyarlı Cl kanallarını aktive ederek anyon akışını tetikler. (153-155). Glukoz metabolizmasıyla düzenlenen bu iyon kanallarının birlikte aktiviteleri beta hücrelerinin uyarımlarını etkili oranda kontrol eder ve bu nedenle insülin sekresyonuna yola çar. NSAID'lar pankreatik beta hücrelerindeki iyon kanal fonksiyonlarını etkileyerek plazma glukoz düzeylerinde ve sonuç olarak insülin düzeylerinde bir etkiye sahip olabilirler. Örneğin Meklofenomik asid KCNQ2/Q3 K+ kanallarının bir açıcısı olarak bilinir fakat Kv2.1 kanallarının inhibitörüdür (156). Buradan hareketle KATP açıcı kromakalimin kardiyoprotektif etkisini azalttığı gibi MFA KATP kanal blokörü olabilir (157). İlaç verilen gruplardaki glukoz düzeyindeki azalmalar insülin artışına bağlanabilir.

Kalsiyum ve fosfor düzeylerinin değişmemesi nedeniyle çalışma süresince bu mineral düzeylerinin etkilenmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte magnezyum düzeyleri ise bir takım değişiklikler göstermiştir. Bu değişimler kontrol grubunda Mg düzeylerinin arttığı fakat diğer gruplarda 12. saatten itibaren azalmalar tarzında olduğudur. NSAID' ların Mg atılımında yol açarak bu mineral düzeylerinde azalmalara yol açabileceği söylenebilir.

AST aktivite değişimleri incelendiğinde kontrol grubu ile meloksikam verilenlerde birbirine paralel seyir izlediği fakat ketoprofen verilen hayvanlarda önemli oranda azalma ile seyrettiği belirlenmiştir. Ketoprofenin kas içi enjeksiyonları nedeniyle AST artışları görülebilmektedir. Meloksikam enjeksiyonları AST aktivitesini değiştirmezken ketoptofen deney sonuna doğru azaltmıştır. Bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır.

Bu projede hayvanların nakil işleminden önceki bazal biyokimyasal değerlerinin analizi yapılmamıştır. Nakilden hemen sonra ve ilaç uygulamalarından önce alınan serum örneklerinde bakılan biyokimyasal parametreler sığırlar için normal kabul edilen referans değerleri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre 0. saat total protein değerleri belirtilen referans aralığının üst sınırına (5,9-7,3 mg/dl) oldukça yakın fakat yüksek belirlenmiştir. Ayrıca albümin değerleri de normal değerlerin (2,8-3,6 mg/dl) bir miktar üzerinde belirlenmiş ve göz ardı edilebilecek bu yüksek değerler yolculuk esnasında oluşan su kaybı ve dehidrasyona bağlanabilir. Çalışmada elde edilen glukoz düzeylerinin (45-75 mg/dl) üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu yüksek değerler nakil sonrası gelişebilecek stres faktörüne bağlı bir hiperglisemiyi düşündürmektedir. Ortalama LDH değerlerindeki artışların ise fiziksel hareketler ve yaralanmalara bağlı

olduğu düşünölmüştür. Ortalama AST değęerlerinin normal referans aralığına yakın olduğu da (53-105 IU/L) görölmüştür.

NSAID'ların oksidatif denge üzerindeki farmakolojik etkilerinin; siklooksigenaz (COX) enzim inhibisyonuna neden olmalarının yanında güçlü bir serbest radikal parçalayıcısı olduklarının da gösterilmesiyle açıklanmaktadır. Bilindiği gibi; O_2^- – H_2O_2 , $\cdot OH$ and HOCl (hypochlorous acid) gibi oxidantlar yangı alanlarında oluşmaktadır. Aynı zamanda bu oxidantların Romatoid artrit gibi bazı akut ve kronik yangısal hastalıklarda doku hasarının oluşumuna da katıldıkları belirlenmiştir (158). Bu nedenle birçok antienflamatuar ilaçların oksidantları parçalayıcı etkilerinin bir parçası olabileceği tavsiye edilmektedir (159,160). Bazı çalışmalarda bu ilaçların in vitro (17, 161) ve in vivo (162) olarak oksidant parçalayıcı etkileri araştırılmıştır.

Bu tez çalışmasında besi sığırlarında saha ortamında oluşturulan deney düzeneği ile bu ilaçların etkileri gözlenmeye çalışılmıştır. İn vitro çalışmalarda bazı antienflamatuar ilaçların hücreler üzerinde doğrudan oksidatif etkiler üretebileceği belirtilmiştir (163,164). Pek çok ilaç myeloperoksidaz tarafından oluşturulan radikaller içinde okside edilebilir (165). Bu nedenle NSAID'ların oksidatif veya nonoksidatif etkilerinin araştırılması canlı deney modellerinde invivo olarak yapılması daha uygundur. Bu nedenle bu araştırma yolculuğa bağlı stres oluşan sığırlarda oksidatif etkilerin ketoprofen ve meloksikam ile ilişkileri ortaya konulmuştur. NSAID'ların hücresele oksidatif süreç üzerindeki etkilerinin araştırılmasına halen devam edilmektedir. Bazı NSAID'ların invivo ve invitro ortamlarda yapılan çalışmaları dışında (166-169) yeterince antioksidatif ve oksidatif etkilerinin aydınlatılmadığı görölmektedir. Zira potansiyel serbest radikal parçalayıcı etkilerine ilave olarak eritrositler üzerinde membran stabilize etkileri ve hemolitik etkileri de söz konusu olabilmektedir. Ancak söz konusu bu etkiler çalışmada araştırılmamış, özellikle oksidatif denge parametrelerinde oluşabilecek değişimler gözlenmiştir.

Daha önceleri gerek hayvan deneylerinde gerekse invitro olarak NSAID ların oksijen radikallerinin parçalanması (17), reaktif oksijen türlerinin engellenmesi (170), süperoksid radikallerinin azaltılması (19,171) gibi etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada nakliye öncesi oksidatif denge belirlenememiştir. Ancak mevcut oksidatif parametrelerin zaman içerisinde ilaçlardan hangi oranlarda etkilendiği ortaya konmuştur. Bu sonuçlara göre uzun nakillerden sonra oksidatif dengenin oksidantlar

lehine bozulacağı beklenebilir. Çünkü endojen oksidant üretimine ikinci katkı ise ksantin oksidaz, membran oksidaz ve nitrit oksid sentaz gibi fizyolojik oksidant üreten enzimler katkı sağlamaktadır (172). Serbest radikal üretim hızının, doku kan akımı veya oksijen kullanımının bir fonksiyonu olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (19,173). Şiddetli bir egzersiz iskelet kaslarının oksijen kullanımı 100-200 kat artırabilmektedir (26).

Yapılan son çalışmalarda taşıma stresinin metabolizma üzerinde albumin, globulin, üre total protein ve kreatin kinaz konsantrasyonları üzerine belirgin bir etkisinin olduğu görülmüştür. Tüm bu veriler ışığında taşıma stresinin, protein metabolizmasını değiştirdiği sonucuna varılmaktadır. Diğer araştırmacılar protein metabolitlerindeki artışın taşıma stresine bağlı olarak meydana gelebildiğini savunurken (174,175) farklılıklar, nakil süresinin uzun olması, hayvanların nakil öncesi aç bırakılıp bırakılmadığı gibi sebeplerden de kaynaklanabilmektedir. Buna ek olarak transfer olan hayvanlarda kreatin kinaz sirkülasyonu sıklıkla travmatik hayvanlarda takip edilirken (176) bazı çalışmalarda taşınan hayvanların kas hasarına maruz kalarak fiziksel strese maruz kaldıkları tespit edilmiştir (177).

Çiftlik hayvanlarında nakillerin etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar genellikle sağlık ve hayvan refahı üzerine yoğunlaşmıştır (116,129, 136, 178-181). Özellikle buzağılarda yapılan nakillerin vücut ısısı, kalp atım sayısı ve kortizol konsantrasyonlarında artışa neden olduğu (180) ve belirgin biçimde adrenalin düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir (182). Bu çalışmada kortizol ya da adrenalin düzeyleri analiz edilmemiştir. Bununla birlikte oksidatif dengedeki değişimler hayvanlarda oksidatif bir stresin şekillenebileceğini göstermiştir.

Hayvanlarda taşıma veya nakil işlemleri esnasında immun sistemin de etkilenebileceği gösterilmiştir. Arthington ve ark. (122)'ları tarafından yapılan bir çalışmada yeni süttan kesilen etçi buzağılarda akut faz protein cevabı üzerinde taşıma ve karıştırmanın etkileri araştırılmıştır. Nakledilen buzağılarda nakledilmeyenlere göre daha fazla canlı ağırlık kaybı belirlenmiş, nakledilen buzağılarda daha yüksek oranlarda serum Amiloid A belirlenmiştir. Ayrıca fibrinojen ve seruloplazmin düzeyleri nakledilen buzağılarda çalışmanın son dönemlerinde artış göstermiştir.. Yazarlara göre; bu çalışmanın sonuçları yeni süttan kesilen buzağılarda nakille ilişkili stres faktörleri akut faz cevabı etkileyebileceğini göstermiştir. Bu durum özellikle reaktif oksijen türlerinin veya oksidantlar lehine bozulmuş oksidatif dengenin oluşturacağı yangısel reaksiyon ve artan

sitokin üretiminin karaciğerde akut faz cevabın oluşmasından sorumlu tutulabilir. Çünkü oksidatif stres sığırlarda bağışıklık ve yangısel cevabı etkilemektedir. Hastalıkların insidensinin azalmasıyla antioksidant ilavesi arasında belirgin bir korelasyon vardır. Stres şartlarının; hücrenel veya bireysel düzeyde oksidant ve antioksidantlar arasındaki dengenin oksidantlar lehine bozduğu bilinmektedir. Oksidatif dengenin bozulması halinde eğer antioksidant bariyer yeterli oranda bu bozulmayı restore edemezse oksidatif stres hücrenel hasara neden olur. Böylece organizma ciddi dejeneratif hastalıklara duyarlı hale gelir (183). Bilindiği kadarıyla nakil stresi ve oksidatif denge arasındaki bağlantıyı ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte; keçilerde (184), köpeklerde (185) ve atlarda (186) nakillerden sonra oksidatif stresin oluştuğu belirlenmiştir.

Nakillerden sonra oluşabilecek oksidatif stresin NSAID ilaçlarla düzeltilmesi bu proje ile ilk kez çalışılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar; eritrositlerdeki veya farklı dokulardaki oksidatif stres parametrelerinin çalışıldığı in vitro veya invivo çalışmaların bulgularından farklılık göstermektedir. Çünkü bu çalışma sistemik antioksidant dengeyi ortaya koymak için planlanmıştır. Ayrıca antioksidan parametrelerinin farklı yaş dışında, farklı çevre, ırk ve cinsiyete göre değişebildiği de bildirilmiştir (187).

NSAID lar oksidatif stres ve antioksidant ilişkili parametreler üzerinde farklı etkilere sahip olabildiği; bunların yan etkiler olabildiği gibi, antioksidan dengeyi kuvvetlendirebilen faydalı etkiler de olabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle bu etkiler NSAID'ın türüne, uygulama süresine, verilme yoluna, maruz kalınan enfektif ve ya nonenfektif etkinin tipine, hayvan türüne ve örnekleme şekillerine göre de değişebilir. Bir çalışmada oral indometasin verilen ratlarda eritrosit GSH-Px ve SOD aktivitelerinin değişmediği fakat subkutan indometasin verilenlerde SOD aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (170). Bu nedenle verilme yoluna göre de etkileri farklı olabilir. Yukarıdaki çalışmada ilaçların sistemik etkilerinin hızlıca ortaya çıkması ve değerlendirilmesi amacıyla damar içi uygulamalar yapılmıştır.

Canlı organizmaların stres altında kalması sonucunda etkilenen en önemli sistemlerden biriside oksidatif durumda oluşan değişikliklerdir. Plazma MDA konsantrasyonları genellikle, oluşan lipid peroksidasyonun sonucunda artış göstermektedir(189). Serbest radikallerin doğrudan ölçülmesinin güçlüğü nedeniyle Lipid peroksidasyon

parametrelerinden olan MDA'nın belirlenmesi oksidatif hasarı ortaya koymada önemli bir parametredir (189). Zira serbest radikal artışı membran fosfolipidlerini hedef almaktadırlar. (190). Lipid peroksidasyonu membran geçirgenliği tamamen hasara uğrayana kadar devam etmekte ve iyon dengesi de buna bağlı olarak bozulmaktadır. Membran geçirgenliğinin bozulması hücre için zararlı biyomolekül ve hormonların hücre içine girmesine ve inaktive edilmelerine yol açmaktadır. (190,191) Bu nedenle malondialdehit, konjuge dienler, ve hiperoksitler gibi thiobarbiturik asit reaktif ölçümleri oksidatif hasarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (191).

Theileriosizli hastalarda oksidatif stres üzerine yapılan bir çalışmada kullanılan 1-3 yaş arası Holstein sığırlarda MDA düzeylerinin ortalama 15.23 ± 2.33 $\mu\text{mol/L}$ olduğu görülmüştür. Bu çalışmada plazma örneklerinde MDA belirlenmesi Yoshiko ve ark.'larının belirlediği metoda göre yapılmıştır (192).

Yapılan bir çalışmada (193) Plazmada MDA düzeyi Matkovics ve ark. (194) tarafından modifiye edilen Placer ve ark. (195)'nin yöntemiyle Malondialdehit (nmol/mL) 7.52 ± 0.49 düzeyinde sağlıklı Holstein besi sığırlarında belirlenmiştir. Aynı çalışmada GSH-Px aktivite düzeyi Lawrance ve ark. (196)'nin yöntemiyle; Glutasyon peroksidaz (U/g Hb) 25.49 ± 1.78 ve Eritrosit SOD aktivitesi Sun ve ark. (197)'nin metoduyla; Süperoksit dismutaz (U/g HbmL-1) 0.20 ± 0.012 belirlenmiştir.

Başka bir çalışmada (198) besi sığırlarında MDA düzeyi 0.41 ± 0.14 nmol/mg Hb, olarak sağlıklı sığırlarda belirlenmiştir. Aynı çalışmada SOD aktivitesi $1,873.66 \pm 445.93$ U/ml ve GSH-Px aktivitesi 24.78 ± 6.43 U/ml olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada 0. saatte elde edilen MDA düzeylerinin (Grup I $2,26 \pm 0,31$, Grup II $2,21 \pm 0,29$, Grup III $1,51 \pm 0,23$) sığırlar için bildirilen MDA değerlerinden yüksek olduğu görülmüştür. Bunun temel sebebinin sığırların nakledilmesi sonucunda oluşan lipid peroksidasyonundaki artışa bağlanabilir. Zamana bağlı değişimler incelendiğinde ise ilaç uygulamalarına bağlı MDA düzeylerinde, kontrol grubundaki azalmadan çok daha belirgin oranda bir takım azalmalar olduğu görülmüştür. Özellikle 12. ve 24. saatlerdeki azalmalar istatistiksel açıdan daha belirgindir ($p < 0.05$).

Oksijen radikal üretiminin sonucu olarak artmış lipid peroksidasyon oranı sarkoplazmik hücre membranında hasara yol açmakta bu nedenle miyofibriler yapının ve kontraksiyonun işlev bozukluğuna sebep olmaktadır. Buna ek olarak egzersiz gibi efor

artışı durumları da serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonun artmasına sebep olmaktadır (199).

Yaşayan organizmalar reaktif oksijen türlerine karşı enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemlerine sahiptirler. Superoksit dismutaz, GSH-Px ve katalaz gibi antioksidan enzimler biyolojik makromolekülleri oksidatif hasardan korumaktadır. Normalde serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge bulunmaktadır. Ancak çeşitli nedenlerle serbest radikallerin oranı antioksidan savunma sistemi kapasitesinden fazla olursa, hücrenin lipid, protein ve DNA komponentleri oksidatif hasara uğramaktadır (47). SOD enzimi, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene transformasyonundan sorumludur. Hücre içindeki süperoksiti azaltarak antioksidan özellik gösterir. SOD, katalaz glutasyon redoks sistemi boyunca çok önemli antioksidan enzim sistemleridir. (37.47) Nakil işleminden sonra antioksidan savunma seviyesi olarak sıgır plazmasındaki SOD aktiviteleri belirgin bir şekilde değişimler göstermiştir. Özellikle bu değişimin grup II de 48. Saatte diğer gruplardan önemli ölçüde yüksek belirlenmesi meloksikamın SOD artışından sorumlu olduğunu gösterebilir.

Bu çalışmadan elde edilen GSH-Px aktivitekerinin ise 0. saatte sıgırlar için bildirilen değerlerden düşük olduğu görülmüştür (200,201) Bu durum MDA düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde taşıma sonrası hayvanların oksidatif strese maruz kaldığının delilleridir. Zamana bağlı değişimler incelendiğinde ise gerek gruplar arasında ve gerekse grup içi değişimlerin önemli düzeyde olmadığı ve bu nedenle kullanılan meloksikam ve ketoprofenin bu parametre üzerinde önemli oranda rol oynamadığı belirlenmiştir.

Sonuçlar ve öneriler;

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki bu çalışmada test edilen iki farklı NSAID'ın farmakolojik ve tam olarak açıklanamayan veya beklenmeyen yan etkilerin oluşmasında rol oynayabilir.

Bu ilaçların sıgırlarda yeni bir endikasyon alanı olabilecek antioksidant özelliği olduğu söylenebilir. Özellikle ilaç uygulamasından önceki MDA ve SOD değerlerinin kontrol grubuna göre ilaç verilenlere göre daha önemli değişiklikler olması bu ihtimali kuvvetlendirmektedir.

Sonuç olarak oksidan–antioksidan dengenin oksidanlar lehine dönerek SOD seviyesinin düşmesiyle MDA seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucu aynı zamanda evcil hayvanlarda görülen taşıma esnasındaki stresi doğrulamaktadır.

Özellikle Meloksikam ve Ketoprofenin bu konudaki etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada ortaya konulan sonuçlara göre Veteriner Hekimlik alanında sahada yaygın kullanılan bu iki NSAID ın invivo koşullarda oksidatif dengenin sağlanmasında Meloksikam 48 saat süresinde oksidatif hasar nedeniyle oluşabilecek yan etkilerden engelleyebilir.

Yetişkin erkek sığırlar taşıma esnasında genç hayvanlara göre daha az serum kortisol konsantrasyonuna sahiptir (202). Bundan dolayı genç sığırlarda diğer gonadal hormonların incelenmesi ya da dişi sığırlarda benzer sonuçların tespit edilmesi, stres biyomarkerlarının ortaya konmasında ve hastalıkların tanısında yararlı olabilecektir. Bu nedenle sonraki yol stresinin değerlendirileceği çalışmalarda bu parametrelerin de analizi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda antioksidan özelliği olduğu düşünülen iz elementlerin kullanımına bağlı olarak besi sığırlarının taşıma stresinin azaltılacağı belirlenmiştir (203).

Genç erkek sığırlardaki taşıma stresine bağlı olarak metabolizmadaki fizyolojik değerlerde değişiklik meydana gelmektedir. Yarış atlarında performansın izlenmesinde oksidatif stres parametrelerinin analizi yarar sağlayacaktır. Irksal farklılıkların ve fizyolojik değişikliklerin etkisi olsa da net olarak açıklanamamaktadır. Şüpheli hayvanların erken fark edilmesi ve diğer hayvanlardan ayrılması tedaviye kolaylık sağlayacaktır (204).

Meloksikamın nakledilen besi sığırlarında MDA düzeyinde azalmalara yol açması SOD değerinde artış oluşturması nedeniyle Ketoprofene göre oksidatif dengeyi daha çok etkilediği ve bunun oksidatif hasarın baskılamasında etkili olabileceği iki farklı NSAID'ın birbirleri ile antioksidatif etkileri karşılaştırıldığında ise meloksikamın ketoprofene göre daha etkili olduğu söylenebilir. Meloksikam ketoprofene göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha uzun etkiye sahiptir. Meloksikam verilenlerde 48. saat SOD düzeylerinin daha yüksek belirlenmesi bu farklılığı doğrulamaktadır.

Bu nedenler sonuç olarak Meloksikamın nakledilen sığırlarda taşıma esnasında oluşabilecek stresin giderilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Ayrıca tek doz uygulama yerine 2 veya 3 doz enjeksiyon yapılması ilaçların antioksidan etkilerinin görülmesi açısından denenmelidir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants. *The Interplay BioMed Research International* 2014; 2014: 1-19.
- 2- Hybertson BM, Gao B, Bosea SK, McCorda JM. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 2011; 32: 234–246.
- 3- McCarthy DM. Mechanism of mucosal injury and healing: the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gastroenterol* 1995; 208: 24-29.
- 4- Fossline E. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on the gastrointestinal system. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28: 67-81.
- 5- Karam-Allah S, Mahmood L, Jawad H, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS), Free Radicals And Reactive Oxygen Species (ROS). *The Medical Journal Of Basrah University* 2009; 1 (27): 46-53.
- 6- Paul DR, Lee C, Atkinson SJ, Fisher AD. Effects of meloxicam or tolfenamic acid administration on the pain and stress responses of Merino lambs to mulesing. *Aust Vet J* 2008; 86: 303–311.
- 7- Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: 89 – 97.

- 8- McKellar QA, Lees P, Gettinby G. Pharmacodynamics of tolfenamic acid in dogs: Evaluation of dose response relationships. *Eur J Pharm* 1994; 253: 191–200.
- 9- Grandemange E, Pheulpin S, Woehrle F, Boisrame B. Field assessment of the efficacy of tolfenamic acid in the treatment of lameness in dairy cows, 23rd World Buiatrics Congress, s 313, July 11-16, 2004, Quebec City, Canada
- 10- Orhan H, Sahin G. In vitro effects of NSAIDS and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes. *Exp Toxic Pathol* 2001; 53: 133-140.
- 11- Adenkola AY, Ayo JO. Physiological and behavioural responses of livestock to road transportation stres. *African Journal of Biotechnology* 2010; 9 (31):4845-4856.
- 12- Mc Kellar QA, May SA, Lees P. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal antiinflammatory drugs in dog and cat: Individual agents. *J. Small Anim. Pract.* 1991; 32: 225-235.
- 13- Lees P, Lendon MF, Armstrong S, Freaan S. New insight into inflammation with particular reference to the role of COX enzymes, 8th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, 30 July-10 August 2000, Jerusalem, Israel
- 14- Patrignani P, Tacconelli S, Scullli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Rev* 2005; 48: 352-359.
- 15- Deaton CM, Marlin DJ, Roberts CA, et al. Antioxidant supplementation and pulmonary function at rest and exercise. *Eq. Vet. J. Suppl.* 2002; 34: 58-65.
- 16- Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-442.
- 17- Aruoma OI, Halliwell B. The iron-binding and hydroxyl radical scavenging action of anti-inflammatory drugs. *Xenobiotica* 1988; 18: 459-470.
- 18- Cimen MYB, Cimen OB, Eskandari G, et al. In vivo effects of meloxicam, celecoxib, and ibuprofen on free radical metabolism in human erythrocytes. *Drug Chem Toxicol* 2003; 26: 169-176.

- 19- Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, et al. Antioxidant profile of nimesulide, indomethacin and diclofenac in phosphatidyl-choline liposomes (PCL) as membrane model. *Int J Tiss React* 1993; 15: 225-234.
- 20- Earley B, Crowe MA. Effects of ketoprofen alone or in combination with local anesthetic during the castration of bull calves on plasma cortisol, immunological, and inflammatory responses. *Journal of Animal Science* 2002; 80: 1044-1052.
- 21- Anderson KL, Neff-Davis CA, Davis, LE & Bass VD. Pharmacokinetics of flunixin meglumine in lactating cattle after single and multiple intramuscular and intravenous administrations. *American Journal of Veterinary Research*. 1990; 51: 1464–1467.
- 22- Odensvik K. Pharmacokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F2a metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1995; 18: 254–259.
- 23- Guilbault LA, Thatcher WW, Drost M and Haibel GK. Influence of a physiological infusion of prostaglandin-F2 α into postpartum cows with partially suppressed endogenous production of prostaglandins 1. Uterine and ovarian morphological responses *Theriogenology* 1987; 27: 931–946.
- 24- Ansotegui RP, Burns PD, MacNeil MD and Geary TW. Beef cows Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy. *J ANIM SCI* 2007; 85: 1547-1554.
- 25- Sies H. Oxidative stress: introduction, In: *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*, Academic Press, Padova, 1991; p 15-21.
- 26- Kirschvink N, De Moffarts B, Lekeux P. The oxidant / antioxidant equilibrium in horses. *Vet J* 2008; 177: 178-191.
- 27- Art T, Lekeux P. Exercise-induced physiological adjustments to stressful conditions in sports horses. *Livest Prod Sci* 2005; 92: 101-111.
- 28- Deaton CM, Marlin DJ, Roberts CA, et al. Antioxidant supplementation and pulmonary function at rest and exercise. *Eq. Vet. J. Suppl.* 2002; 34: 58-65.

- 29- Dimock A.N, Siciliano PD, Mc Ilwraith CW. Evidence supporting an increased presence of reactive oxygen species in the diseased equine joint. *Eq. Vet. J.* 2000; 32: 439-443.
- 30- Mc Gorum BC, Wilson R, Pirie RS, et al. Systemic concentrations of antioxidants and biomarkers of macromolecular oxidative damage in horses with grass sickness. *Eq. Vet. J.* 2003; 35: 121-126.
- 31- Karlsson, J. Introduction to Nutraology and Radical Formation. In: *Antioxidants and Exercise* Illinois: Human Kinetics Press, 1997; pp: 1-143
- 32- Tkaczyk J and Vizek M. "Oxidative stress in the lung tissue—sources of reactive oxygen species and antioxidant defence. *Prague Medical Report* vol. 2007; 108: no. 2, pp. 105–114.
- 33- Goldfarb AH. Nutritional antioxidants as therapeutic and preventative modalities for exercise-induced muscle damage. *Can. J. Appl. Physiol.* 1999; 24: 249-266.
- 34- Mates JM, Perez-Gomez C and De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999; 32: 595-603.
- 35- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Ed 3. Oxford University Press, Oxford. 1985
- 36- Frankel EN. Chemistry of autoxidation: mechanism, products and flavor significance. In: Min DB, Smouse TH, editors. *Flavor chemistry of fats and oils*. Champaign: American Oil Chemists' Society. 1985; p 1–34
- 37- Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol and ascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 1993; 300: 535–543.
- 38- Greenwald RA, Moy WW. Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 455-463.
- 39- Staldtman ER. Oxidation of protein mixed function oxidation systems: Implication protein turnover, ageing and neutrophil function. *Trends Biochem. Sci.* 1986; 11: 11-12.

- 40- Imlay JA, Linn S. Bimodal pattern of killing of DNA-repair-defective or anoxically grown *Escherichia coli* by hydrogen peroxide. *J. Bacteriol.* 1986; 166: 519-527.
- 41- Wulf D. Free radicals in regulation of physiological functions. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
- 42- Avellini L, Silvestrelli M, Gaiti A. Training-induced modification in some biochemical defences against free radicals in equine erythrocytes. *Vet. Res. Comm.* 1995; 179 – 184.
- 43- Akinwande AI, Adebule AOA. Ascorbic acid and beta-carotene alleviate oxidative effect Eur. J. Appl. Physiol of London Kingsize® cigarette smoke on tissue lipids, *Niger. J. Health Biochem. Sci.* 2003; 2(1): 12-15
- 44- Meerson FZ. *Physiology of Adaptation Processes.* Nauka Publishing House, Moscow. 1986; p 77-123.
- 45- Demir S, Yılmaz M, Köseoğlu M, Akalın N, Aslan D. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis Serbest radikallerinin peptik ülser ve gastritteki rolü. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (1): 39-43.
- 46- Elsner EF. Oxygen radical-biochemical basis for their efficacy. *Klinische Wochenschrift.* 191; 69: 949 – 956.
- 47- Halliwell B. Vitamin C. An antioxidant or pro oxidant in vivo. *Free Rad. Res.* 1996; 25: 439– 454.
- 48- Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982; 47: 412-426.
- 49- Powers, S.K, Jackson, MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* 2008; 88: 1243-76.
- 50- Allison RD, Laven RA. Effect of vitamin E supplementation on the health and fertility of dairy cows: a review. *Vet. Rec.* 2000;147:703–708.
- 51- Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci* 2005; 88: 2017- 2026.

- 52- Castillo CJ, Hernandez A, Bravo M, et al. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *VetJ.* 2005; 169(2):286-292.
- 53- Sordillo LM. Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Livestock Production Sciences.* 2005; 98: 89-99.
- 54- Valko M, Leibfritz D, Moncola J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84.
- 55- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine* (3rd ed), Oxford University Press, Oxford 2007
- 56- Sorg O. Oxidative stress: A theoretical model for a biological reality. *Comptes. Rendus. Biol.,* 2004; 327: 649-662.
- 57- Kakhlon O, Cabantchik ZI. The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 1037-1046.
- 58- Miller EK, Li L, Desimone R. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neuroscience* 1993; 13: 1460—1478.
- 59- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160: 1-40.
- 60- Eaton P. Protein thiol oxidation in health and disease: techniques for measuring disulfides and related modifications in complex protein mixtures. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40: 1889-1899.
- 61- Mate's JM, Sa'nchez-Jime'nez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front. Biosc.* 1999; 4: 339–345.
- 62- Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 1997; 17:2653–2657.

- 63- Wichtel JJ. A review of selenium deficiency in grazing ruminants; part 1: new roles for selenium in ruminant metabolism. *New Zealand Veterinary Journal* 1998; 46: 47-52.
- 64- Papas AM. *Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health*. CRC Press, UK, 1999; p 1-329.
- 65- Blokhina O, Violainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann. Bot.* 2003; 91: 179–194.
- 66- Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26: 256-267.
- 67- Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986; 25: 1058-1071.
- 68- Chew BP. Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. Conference: Beyond deficiency: New views of vitamins in ruminant nutrition and health. *J. Nutr.* 1995; 125:1804-1808.
- 69- Davies KJA, Ursini F. *The Oxygen Paradox*. CLEUP University Press, , Padova, Italy, 1995
- 70- Spears JW. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000; 59: 587–594.
- 71- Splettstoesser WD, Schuff-Werner P. Oxidative stress in phagocytes “the enemy within”. *Microsc. Res. Tech.* 2002; 57: 441–445.
- 72- Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int. Immunopharmacol* 2004; 4: 327-347.
- 73- Cassens RG, MarpleDN, Eikelenboom G. Animal physiology and meat quality. *Adv. Food Res.* 1975; 21: 71-155
- 74- Dantzer R, Mormede P. Stress In Farm Animals: A Need For Reevaluation. *Journal Of Animal Science* 1983; 57: 6-18.
- 75- Mormede EP, Soissons J, Bluthé RM, et al. Effect of transportation on blood serum composition, disease incidence, and production traits in young calves. Influence of the journey duration. *Annales de Recherches Veterinaires* 1982; 13: 369-384.

- 76- Loerch SC, Fluharty FL. Physiological changes and digestive capabilities of newly received feedlot cattle. *J. of Animal Science* 1999; 77: 1113-1119.
- 77- Ali BH, Al-Qarawi AA, Mousa HM. Stress Associated with road transportation in desert sheep and goats, and the effect of pretreatment with xylazine or sodium betain. *Research in Veterinary Science* 2006; 80: 343-348.
- 78- Karşlıoğlu Karan, Koyuncu M. Sığırlarda Taşıma Sırasında Hayvan Refahına Etki Eden Faktörler *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2011; 17 (3): 511-516.
- 79- Adams DP. Transportation of animals and welfare. *Revue Scientifique et Technique* 1994; 13: 153–169.
- 80- Broom DM. Causes of poor welfare in large animals during transport. *Veterinary Research Communications* 2003a; 27: 515–518.
- 81- Broom DM. Transport stress in cattle and sheep with details of physiological, ethological and other indicators. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 2003; 110(3): 83-89.
- 82- Fazio E, Ferlazzo A. Evaluation of stress during transport. *Veterinary Research Communications* 2003; 27: 519–524.
- 83- Dalin AN, Magnusson U, Haggendal J, Nyberg L. The effect of transport stress on plasma catecholamines, cortisol, corticosteroid-binding globulin, blood cell count and lymphocyte proliferation in pigs. *Acta veterinaria Scandinavica* 1993; 34: 59-68.
- 84- Mitchell G, Hatting J, Ganhao M. Stress in cattle assessed after handling, after transport and after slaughter. *Veterinary Record* 1988; 123: 201-205.
- 85- Hall SJG, Broom DM, Kiddy GNS. Effect of transportation on plasma cortisol and packed cell volume in different genotypes of sheep. *Small Ruminant Research* 1998; 29: 233–237.
- 86- Ken JE, Ewbank R. The effect of road transportation on the blood constituents and behaviour of calves. III. Three months old. *British Veterinary Journal* 1986; 142: 326–335.

- 87- Ruiz-De-La-Torre JL, Velarde A, Diestre A, et al. Effect of vehicle movements during transport on the stress response and meat quality of sheep. *The Veterinary Record* 2001; 148: 227–229.
- 88- Murata H, Hirose H. Suppression of bovine lymphocyte and macrophage functions by sera from road-transported calves. *British Veterinary Journal* 1991; 147: 455-462.
- 89- Machenzie AM, Drennan M, Rowan TG, Dixon JB, Carter SD. Effect of transportation and weaning on humoral immune responses of calves. *Research in Veterinary Science* 1997; 63: 227–230.
- 90- Chirase NK, Greene W, Purdy CW. Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle. *American Journal of Veterinary Research* 2004; 65: 860–864.
- 91- Paape MJ, Gwazdauskas FC, Guidry AJ, Weinland BT. Concentrations of corticosteroids, leukocytes, and immunoglobulins in blood and milk after administration of ACTH to lactating dairy cattle: effects on phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Am J Vet Res.* 1981; 42: 2081–2087.
- 92- Kent JE, Ewbank R. The Effect Of Road Transportation On The Blood Constituents And Behaviour Of Calves. I. Six Months Old. *British Veterinary Journal* 1983; 139(3): 228-235.
- 93- Ozyurt H, Pekmez H, Parlaktas BH, et al. Oxidative Stress In Testicular Tissues Of Rats Exposed To Cigarette Smoke And Protective Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester. *Assian J. Androl.* 2006a; 8 (2) :189-193.
- 94- Ozyurt B, Iraz M, Koca K, Ozyurt H, Sahin S. Protective Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury In Rats. *Molecular And Cellular Biochemistry* 2006b; 292: 197-203.
- 95- Clanton TL, Zuo L, Klawitter P. Oxidants And Skeletal Muscle Function. *Physiologic And Pathophysiologic Implications* 1999; 222(83): 253-262.

- 96- Hartung J. Effects of transport on health of farm animals. *Vet Res Comm* 2003; 27: 525-527.
- 97- Warriss PD. The transport of animals: A long way to go. *Vet. J.* 2004; 168: 213-214.
- 98- Ferlazzo A. Large animal transportation procedures in Europe. Present and Future. *Vet. Res. Commun* 2003; 27: 513-514.
- 99- Tarrant PV, Grandin T. Cattle transport. In: Grandin T (ed) *Livestock Handling and Transport*,. CABI Publishing: New York, USA 2000; Second Edition pp: 151-174
- 100- Broom DM. Welfare assessments and problem areas during handling and transport. In: *Livestock Handling and Transport*. (2 nd Ed) Grandin T (Ed), CAB International, Wallingford, U.K 2000: p 43-61.
- 101- Rajion MA, Mohamed Saat I, Zulkifli I, Goh YM. The effects of road transportation on some physiological stress measures in goats. *Asian-Australian J. Anim. Sci.* 2001; 14: 1250–1252.
- 102- Giovagnoli G, Trabalza Marinucci M, Bolla A, Borghese A. Transport stress in horses: an electromyographic study on balance preservation. *Livest. Prod. Sci* 2002;73: 247–254.
- 103- Buckham Sporer KR, Weber PSD, Burton JL, Earley B, Crowe MA. Transportation of young beef bulls alters circulating physiological parameters that may be effective biomarkers of stress. *J. Anim. Sci.* 2008a; 86: 1325-1334.
- 104- Adenkola AY, Ayo JO, Sackey AKB, Adelaiye AB. Modulatory role of ascorbic acid on rectal temperature of pigs transported by road during the harmattan season. *Anim. Prod. Res. Adv.* 2009a; 5 (2): 120- 127.
- 105- Adenkola AY, Ayo JO, Sackey AKB, Minka NS. Excitability scores of pigs administered ascorbic acid and transported for eight hours during the harmattan season. *The Pig J* 2009; 79 (5): 471-480.
- 106- Adenkola AY, Ayo JO, Sackey AKB, Adelaiye AB, Minka NS. Excitability scores of pigs administered ascorbic acid and transported during the harmattan season. *Vet. Arhiv* 2009e; 79(5): 471-480.

- 107- Dalin AM, Magnusson HJ, Nyberg L. The effect of transport stress on plasma catecholamines, cortisol, corticosteroids-binding globulin, blood cell count and lymphocyte proliferation in pigs. *Acta Vet. Scand.* 1993; 34: 59-68.
- 108- Ritter MJ, Ellis M, Bertelsen CR, et al. Effects of distance moved during loading and floor space on the trailer during transport on losses of market weight pigs on arrival at the packing plant. *J. Anim. Sci.* 2007; 85: 3454-3461.
- 109- Adenkola AY, Ayo JO, Sackey AKB, Minka NS. Ameliorative effect of ascorbic acid on rectal temperature of pigs transported by road for eight hours during the harmattan season. *Proceedings of the 13 th Annual Conference of Animal Science Association of Nigeria. Held in Zaria Kaduna State, Nigeria.* 2008: p 177-181
- 110- Adenkola AY, Ayo JO. Effect of road transportation on erythrocyte osmotic fragility of pigs administered ascorbic acid during the harmattan season in Zaria, Nigeria. *J. Cell Anim. Biol.* 2009a; 3(1): 04- 08.
- 111- Derkersen FJ. Pulmonary defence mechanisms and equine transport. A Review. *The Vet. J.* 2004; 168: 195-198.
- 112- Stull CL, Rodiek AV. Physiological responses of horses to 24 hours of transportation using a commercial van during summer conditions. *J. Anim. Sci.* 2000; 78: 1458-1466.
- 113- Kannan G, Terrill TH, Konakou B, et al. Transportation of goats: Effects on physiological stress responses and live weight loss. *J. Anim. Sci.* 2000; 78: 1450-1457.
- 114- Frank GH, Smith PC. Prevalence of *Pasteurella haemolytica* in transported calves. *Am. J. Vet. Res.* 1983; 44: 981-985.
- 115- Knowles TG. A review of post-transport mortality among young calves. *Vet. Rec.* 1995; 137: 406-407.
- 116- Atkinson PJ. Investigation of the effects of transport and lairage state on hydration state and resting behaviour of calves for export. *Vet. Rec.* 1992; 130: 413-416.

- 117- Baldock NM, Sibly RM. Effects of handling and transportation on the heart rate and behaviour of sheep. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1990; 28: 15-39.
- 118- Ayo JO, Oladele SB. Road transport stress in food animals in Nigeria. *A Review. Nig. Vet J* 1996; 1: 49-57.
- 119- Mstl E, Palme R. Hormones as indicator of stress. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2002; 23: 67-74.
- 120- Adenkola AY, Ayo JO. Effect of Ascorbic Acid on Rectal Temperature Fluctuations in Indigenous Turkeys during the Hot-Dry Season. *Int. J. Poult. Sci.* 2009b; 8(5): 457-461.
- 121- Sanders VM, Straub RH. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav Immun.* 2002; 16: 290–332.
- 122- Arthington JD, Eichert SD, Kunkle WE, Martins FG. Effect of transportation and commingling on the acute-phase protein response, growth, and feed intake of newly weaned beef calves. *J. Anim. Sci.* 2003; 81: 1120–1125.
- 123- Lekeux P. Bovine respiratory disease complex: an European perspective *Bov. Pract* 1995; 29: 71–75.
- 124- Parker AJ, Hamlin GP, Coleman CJ, Fitzpatrick DL. Transportation of long duration Quantitative analysis of acid-base balance in *Bos indicus* steers subjected. *J Anim Sci* 2003; 81: 1434-1439.
- 125- Zavy MT, Juniewicz PE, Phillips WA, Von Tungeln DL. Effects of initial restraint, weaning, and transport stress on baseline and ACTH stimulated cortisol responses in beef calves of different genotypes. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53: 551.
- 126- McGlone JJ, Salak JL, Lumpkin EA, et al. Shipping stress and social status effects on pig performance, plasma cortisol, natural killer cell activity, and leucocyte numbers. *J. Anim. Sci.* 1993; 71: 888-896.
- 127- Grandin T. Assessment of stress during handling and transport. *J Anim Sci* 1997; 75: 249-257.
- 128- Schaefer AL, Jones SD, Stanley RW. The Use Of Electrolyte Solutions For Reducing Transport Stress. *J Anim Sci* 1997; 75: 258-265.

- 129- Knowles TG, Warriss PD, Brown SN. Effects on calves less than one month old of feeding or not feeding them during road transport of up to 24 hours. *Vet. Rec.* 1997; 140: 116–124.
- 130- Cole NA, Camp TH, Rowe Jr LD, Stevens DG, Hutcheson DP. Effect of transport on feeder calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988; 49: 178-183.
- 131- Jacobson LH, Cook CJ. Partitioning psychological and physical sources of transport related stress in young cattle. *The Veterinary Journal* 1998; 155: 205-208.
- 132- Pritchard RH, Mendez JK. Effects of preconditioning on pre- and post-shipment performance of feeder calves. *J. Anim. Sci.* 1990; 68: 28–34.
- 133- Swanson JC, Morrow-Tesch J. Cattle transport: Historical, research, and future Perspectives. *J Anim Sci* 2001; 79: E102-E109.
- 134- Nazifi S, Saeb M, Baghshani H, Saeb S. Influence of road transportation during hot summer conditions on oxidative status biomarkers in Iranian dromedary camels (*Camelus dromedarius*). *African Journal of Biochemistry Research* 2009; 3(7): 282-287.
- 135- Knowles TG, Warriss J. Stress physiology of animals during transport. In: *Livestock Handling and Transport*, (2nd ed), Grandin T, CABI, Wallingford, 2000: 385–407.
- 136- Van De Water G, Verjans F, Geers R: The Effect Of Short Distance Transport Under Commercial Conditions On The Physiology Of Slaughter Calves; Ph And Colour Profiles Of Veal. *Livest. Prod. Sci.* 2003; 82: 171-179.
- 137- Kaneko JK. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, (5th ed), Academic Press, San Diego, 1997: p 413
- 138- Turgut K. *Klinik Enzimoloji, Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis* (2. Baskı) Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. Konya, 2000; s: 185-189
- 139- Utlu N, Yücel O, Kaya N. Farklı Irk Sığırlarda bazı Serum Enzim Aktiviteleri. *Kafkas Üniv Vet fak Derg* 2005; 11: 39-41.

- 140- Bilal T, Uysal A, Bilal T, Tan H. Şeker Pancarı Posası ile Beslenen ve Beslenmeyen Besi Danalarının Bazı Kan Parametreleri Üzerine Araştırmalar. İstanbul Üniv Vet fak Derg 1995; 21: 272-281.
- 141- Al Shami SA. Studies on Normal Haematological and Biochemical Parameters of Hassawi cattle Breed in Saudia Arabia. Pakistan Journal of Biological Science 2003; 6: 1241-1242.
- 142- Tunca R, Erdoğan HM, Sözmen M, et al. Evaluation of cardiac troponin I and inducible nitric oxide synthase expressions in lambs with White Muscle Disease. Turkish Journal of Veterinary and Animal Science 2009; 33(1): 53-59.
- 143- Looper ML, Edrington TS, Flores R, et al. Influence of dietary endophyte-infected (*Neotyphodium coenophialum*) tall fescue (*Festuca arundinacea*) seed on fecal shedding of antibiotic-resistance selected *Escherichia coli* J. Anim. Sci 2007; 85: 1102–1108.
- 144- Doornenbal H. Tong AKW, Murray NL. Reference Values of Blood Parameters in Beef Cattle of Different Ages and Stages of Lactation. Can J Vet Res 1988; 52: 99-105.
- 145- Aiello SE, Mays A (eds.). The Merck Veterinary Manual, 8th Edition, Merck and Company Inc, White House Station, UJ, USA.1998; pp. 18 – 1477.
- 146- Li J, Zhang N, Ye B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. Br J Pharmacol. 2007; 151 (4): 483–493.
- 147- Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP, Welshman IR. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. Ann Pharmacother. 1996; 30: 20–26.
- 148- Sone H, Takahash A, Yamada N. Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulfonylurea. Ann Intern Med. 2001; 134: 344.
- 149- Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. Nature. 2006; 440: 470–476.

- 150- Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2006; 27: 220–231.
- 151- Qian F, Huang P, Ma L, et al. TRP genes: candidates for nonselective cation channels and store-operated channels in insulin-secreting cells. *Diabetes* 2002; 51: S183–S189.
- 152- Kawajiri M, Okano Y, Kuno M, et al. Unregulated insulin secretion by pancreatic beta cells in hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: role of glutamate dehydrogenase, ATP-sensitive potassium channel, and nonselective cation channel. *Pediatr Res* 2006; 59: 359–364.
- 153- Kinard TA, Satin LS. An ATP-sensitive Cl⁻ channel current that is activated by cell swelling, cAMP, and glyburide in insulin-secreting cells. *Diabetes* 1995; 44: 1461–1466.
- 154- Best L. Study of a glucose-activated anion-selective channel in rat pancreatic beta cells. *Pflugers Arch.* 2002; 445: 97–104.
- 155- Best L. Glucose-induced electrical activity in rat pancreatic beta cells: dependence on intracellular chloride concentration. *J Physiol* 2005; 568: 137–144.
- 156- Lee YT, Wang Q. Inhibition of hKv2.1, a major human neuronal voltage-gated K⁺ channel, by meclofenamic acid. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 349–356.
- 157- Grover GJ, D'alonzo AJ, Sleph PG, et al. The cardioprotective and electrophysiological effects of cromakalim are attenuated by meclofenamate through a cyclooxygenase-independent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 269: 536–540.
- 158- Halliwell B, Gutteridge J. The Importance Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Diseases. *Mol Asp Med* 1985; 8: 89–193.

- 159- Muller-Peddinghaus R, Wurl M: The Amplified Chemiluminescence Test To Characterize Antirheumatic Drugs As Oxygen Radical Scavengers. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 1125–1132.
- 160- Wasil M, Halliwell B, Moorhouse Cp, et al. Biologically-Significant Scavenging Of The Myeloperoxidase-Derived Oxidant Hypochlorous Acid By Some Antiinflammatory Drugs. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 3847–3850.
- 161- Hiller Ko, Hood Pl, Willson Rl: Antiinflammatory Drugs; Protection Of A Bacterial Virus As An In Vitro Biological Measure Of Free Radical Activity. *Chem Biol Interact* 1983; 47: 293–305.
- 162- Orhan H, Marol S, Hepsen If, et al. Effects Of Some Probable Antioxidants On Selenite-Induced Cataract Formation And Oxidative Stress-Related Parameters In Rats. *Toxicology* 1999a; 139: 219–232.
- 163- Evans Pj, Cecchini R, Halliwell B: Oxidative Damage To Lipids And (1-Antiproteinase By Phenylbutazone In The Presence Of Haem Proteins: Protection By Ascorbic Acid. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 981–984.
- 164- Aruoma O, Halliwell B, Butler J, et al. Apparent Inactivation Of Alpha 1-Antiproteinase By Sulphur-Containing Radicals Derived From Penicillamine. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4353–4357.
- 165- Zuurbier KWM, Bakkenist ARJ, Fokkens RH, et al. Interaction Of Myeloperoxidase With Diclofenac. Inhibition Of The Chlorinating Activity Of Myeloperoxidase By Diclofenac And Oxidation Of Diclofenac To Dihydroxyazobenzene By Myeloperoxidase. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1801–1808.
- 166- Orhan H, Dogruer DS, Cakır B, et al. In Vitro Effects Of New Non-Steroidal Antiinflammatory Compounds On Antioxidant System Of Human Erythrocytes. *Exp Toxic Pathol* 1999b; 51: 397–402.
- 167- Orhan H, Inanıcı F, Arslan S, et al. In Vivo Effects Of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugss On Oxidative Stress-Related Parameters Of Human Erythrocytes. *Exp Toxic Pathol* 1999c; 51: 403–408.

- 168- Orhan H, Duru S. Assessment Of The Effect Of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs On Human Erythrocyte Glutathione S-Transferase Rho Activity In Vitro. *Exp Toxic Pathol* 1996;48: 315–318.
- 169- Orhan H, Sahin G. In Vitro Effects Of Nsaids And Paracetamol On Oxidative Stress-Related Parameters Of Human Erythrocytes *Exp Toxic Pathol* 2001; 53: 133–140.
- 170- Kırkova M, Kassabova T, Russanov E. In Vivo Effects Of İndomethacin-İn. Antioxidant Enzymes İn Metal-Deficient Rats. *Gen. Pharmacol*, 1992; 23: 151-154.
- 171- Weglarz L, Drozd M, Goss M. Effects Of Anti-İnflammatory Drugs On The Activity Of Antioxidant Enzymes And İn Vivo Peroxidation Products İn The Liver And Kidney Of Rat. *Comp. Biochem. Physiol.* 1990; 96: 83–85.
- 172- Niviere V, Fontecave M. Biological Sources Of Reduced Oxygen Species. In: *Analysis Of Free Radicals İn Biological Systems*, Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre JL. (Eds.), Birkhäuser Verlag, Basel, 1995: p 11-19.
- 173- Durak I, Karaayvaz M, Men C, et al. Aspirin İmpairs Antioxidant System And Causes Peroxidation İn Human Erythrocytes And Guinea Pig Myocardial Tissue. *Human& Experimental Toxicology* 2001; 20: 34–37.
- 174- Tarrant PV, Kenny FJ, Harrington D, Murphy M. Long distance transportation of steers to slaughter: effect of stocking density on physiology, behaviour and carcass quality. *Livest. Prod. Sci.* 1992; 30 (3): 223-238.
- 175- Early B, O’Riordan EG. Effects on transporting bulls at different space allowance on physiological, haematological and immunological responses to 12-h journey by road. *Irish J Agr Food Res* 2006; 45: 39-50.
- 176- Tarrant PV. Transportation of cattle by road. *Appl. Anim. Behav. Sci* 1990; 28: 153-170.
- 177- Sossidou EN, Broom DM, Czişter LT. Welfare Aspects Of The Long Distance Transportation Of Cattle. *Lucrări Ştiinţifice Zootehnie Şi Biotehnologii* 2009; 42(2): 613-621.

- 178- Mormède P, Soissons J, Bluthe RM. Effect of transportation on blood serum composition. Disease incidence and production traits in young calves. Influence of the journey duration. *Ann. Rech. Vet.* 1982; 13: 369–384.
- 179- Schrama JW, Van der Hel W, Gorssen J, et al. Required thermal thresholds during transport of animals. *Vet. Q.* 1996; 18: 90–95.
- 180- Steinhardt M, Thielscher HH. Maturity of suckler calves and dairy calves at the second and third week of postnatal age and forms of reaction of the animals to transport by road. *Landbauforschung Volkenrode* 1999; 49: 70-89.
- 181- Todd SE, Mellor DJ, Stafford KJ. Effects of food withdrawal and transport on 5 - 10-day old calves, *Research in Veterinary Science* 2000; 68: 125-134.
- 182- Thielscher HH, Steinhardt M. Physiological reactions of suckler calves from a cow-calf operation exposed to transport and temporary separation from herd mates in winter stalling. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 2004; 117 (3-4): 88-96.
- 183- Trevisan M, Browne R, Ram M, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 348–356.
- 184- Idrus Z, Bahyuddin N, Wai CY, et al. Physiological responses in goats subjected to road transportation under the hot, humid tropical conditions. *Int. J. Agr. Biol.* 2010; 12: 840–844.
- 185- Fazio F, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Piccione G. Characterization of acute phase proteins and oxidative stress response to road transportation in the dog. *Exp. Anim.* 2015; 64(1): 19–24.
- 186- Onmaz AC, Van Den Hoven R, Gunes V, Cinar M, Kucuk O. Oxidative Stress In Horses After A 12-Hour Transport Period. *Rev. Med. Vet.* 2011; 162: 213-217.
- 187- Górecka R, Kleczkowski M, Klucinski W, Kasztelan R, Sitarska E. Changes in antioxidant components in blood of mares during pregnancy and after foalin. *Bull Vet Inst Pulawy* 2002; 46: 301-305.
- 188- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Amer J Clin Nutr* 1993; 57:715S-724S.

- 189- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biol. Med.* 1990; 9: 515-540.
- 190- Katz S, Mazor D, Divilansky A, Meysrstein N. *Fre. Radic. Res.* 1996; 24: 199-204.
- 191- Carr AM, Sheldrick KS, Murky JM, et al. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21: 1345–1349.
- 192- Yoshiko T, Kawada K, Shimada T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against active-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376.
- 193- Turunç V, Konaş Aşkar T. The Determination Of Oxidative Stress By Paraonase Activity, Heat Shock Protein And Lipid Profile Levels In Cattle With Theileriosis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 18 (4): 647-651.
- 194- Özçelik M, İssi M, Gül Y, et al. Bakteriyel Pnömonili Besi Sığırlarında Oluşan Serbest Radikal Hasarının Antioksidan Aktivite Ve Bazı Mineral Maddeler Üzerine Etkisi, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2014; 11(2): 111-116.
- 195- Matkovics B, Szabo L, Varga I. Determination Of Enzyme Activities In Lipid Peroxidation And Glutathione Pathways. *Lab Diag* 1988; 15: 248-250.
- 196- Placer ZA, Cushmann LL, Johnson BC. Estimation Of Products Of Lipid Peroxidation (As Malondialdehyde) In Biochemical Systems. *Anal Biochem* 1966; 16(2): 359-364.
- 197- Lawrence RA, Burk RF. Glutathione Peroxidase Activity In Selenium-Deficient Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 71: 952-958.
- 198- Sun Y, Oberley LW, Li Y: A Simple Method For Clinical Assay Of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
- 199- Han B, Yoon S, Su J, et al. Effects Of Selenium, Copper And Magnesium On Antioxidant Enzymes And Lipid Peroxidation In Bovine Fluorosis. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2004; 12(17): 1695-1699.

- 200- Akkuş İ. Serbest Radikaller Ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Basım, 1995; 1-73.
- 201- Umut S. Koah Patogenezinde Oksidatif Stress. In: Umut S, Ed. Koah Seminer Notları. İstanbul: Küre Basım. 1997; 25-32.
- 202- Tennessen T, Price MA, Berg RT. Comparative Responses Of Bulls And Steers To Transportation Canadian. Journal Of Animal Science 1984; 64: 333.
- 203- Şahin T, Yaralioglu Gurgoze S, Camkerten İ, Yuksek N. The Effects Of Transport Stres On Erythrocyte Glutathione Peroxidase Activity, Plasma Concentrations Of Lipid Peroxidation And Some Trace Element Levels İn Beef Cattle. Journal of Animal and Veterinary Advances 2009; 8 (11): 2223-2227.
- 204- Buckham Sporer KR, Burton JL, Earley B, et al. Transportation Stress İn Young Bulls Alters Expression Of Neutrophil Genes İmportant For The Regulation Of Apoptosis, Tissue Remodeling, Margination, And Anti-Bacterial Function. Vet Immunol Immunopathol 2007; 118: 19-29.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Erhan ÖZŞENTÜRK LÜ

Uyruğu : Türkiye, (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri : 24.07.1982 ORDU

Medeni Durumu : Bekar

Tel : 0505 952 2018

e- mail : veterhanian@gmail.com

Yazışma Adresi: Atatürk Mahallesi, Acıbadem Sokak, No : 2 / 19 Çubuk / ANKARA

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ERÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri	2015
Lisans	ERÜ Veteriner Fakültesi, Kayseri	2007
Lise	Akçakoca Lisesi, Akçakoca	2000

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010 – Halen	Ankara Ofis Yem A.Ş.	Veteriner Hekimi
2010 – 2010	Evett Veteriner Tanı Tedavi	Veteriner Hekimi
2007 – 2010	Pet Veterinary Hospital	Veteriner Hekimi

YABANCI DİL

İngilizce