

Oksidatif Stres ve Geçiş Dönemi Süt Sığırlarında Oksidatif Stresin Etkileri

Oxidative Stress and Effects of Oxidative Stress on the Dairy Cattle During Transition Period

^{1B} Tülay BÜYÜKOĞLU,^a

^{1B} Nurcanan ASLAN^a

^aBiyokimya AD,
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Burdur, TÜRKİYE

Received: 03.04.2018
Received in revised form: 03.09.2018
Accepted: 21.09.2018
Available online: 05.12.2018

Correspondence:
Tülay BÜYÜKOĞLU
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya AD, Burdur,
TÜRKİYE/TURKEY
tbuyukoglu@mehmetakif.edu.tr

ÖZET Süt sığırlarında gebelik, doğum ve erken laktasyon periyotlarını kapsayan geçiş döneminde metabolik ve fizyolojik değişiklikler görülmektedir. Laktasyonla birlikte aerobik metabolizma için gereken moleküler oksijen miktarı ve buna bağlı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) artmaktadır. Bu durum da serbest radikallerin aşırı salınımı ve oksidatif stres artışına sebep olmaktadır. Normalde metabolizma bu serbest radikalleri etkisiz hâle getirme ve oksidatif stresi önleme kapasitesine sahip bileşenlere ve antioksidan enzimlere sahiptir. Yüksek süt verimli sığırlarda, serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki doğal denge; bağışıklık, obezite, plazma serbest yağ asidi (SYA) konsantrasyonunun artışı ve çevresel stres gibi faktörlerle ileri derecede bozulabilmektedir. Sonuçta, ROS'un aşırı üretimiyle artan oksidatif stres geçiş dönemi, sığırların hastalıklara yakalanma insidansını artırarak, verimliliği azaltabilmektedir. Bu çalışmada, serbest radikal kavramı ve oluşumu, antioksidan mekanizmalar ve geçiş dönemindeki süt sığırlarında oksidatif stresin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece, sığırlarda oksidatif stres parametrelerinin düzenli olarak saptanmasının geçiş dönemindeki hastalıkların insidansını azaltabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca, metabolik hastalıkların teşhis ve tedavisinde oksidan-antioksidan durum hakkında daha ileri çalışmalara ışık tutulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Serbest radikaller; antioksidanlar; oksidatif stres; geçiş dönemi; süt sığırları

ABSTRACT In the transition period of dairy cows that include pregnancy, parturition and lactation periods the metabolic and physiological changes are appear. The beginning of lactation enhances the amounts of molecular oxygen for aerobic metabolism and thus production of reactive oxygen species (ROS) increase. This case also leads the excessive release of free radicals and the progressive development of oxidative stress. Normally, the metabolism contains nutrients and enzymes antioxidants that capable to counteract the free radicals and prevent the development oxidative stress. In high milk yielding cattle, the natural balance between ROS formation and antioxidant defence can be disrupted further by several other factors including immunity, obesity, increased plasma free fatty acid (FFA) concentrations, and environmental stress. As a result, increased oxidative stress due to excessive accumulation of ROS can be diminish the productive efficiency by increasing the incidence of many metabolic diseases of the transitional period cattle. In this review, free radical concept and formation, antioxidant mechanisms and oxidative stress in dairy cattle during transition period were evaluated. Thus, it was emphasized that regular monitoring of oxidative stress parameters can reduce the incidence of diseases in the transition cows. Also, it was aimed to shed light on the future studies about oxidant-antioxidant status in diagnosis and treatment of the metabolic diseases.

Keywords: Free radicals; antioxidants; oxidative stres; transition period; dairy cattle

Geçiş dönemi (transition period) olarak tarif edilen dönem, gebeliğin sonları ile erken laktasyon dönemlerini kapsamaktadır. Değişik yazarlar tarafından bu dönemin sınırları farklı tarif edilmesine rağmen, genel olarak doğum öncesi üç hafta ve doğum sonrası üç haftalık

süreyi içine almaktadır. Bu dönemde süt sığırlarında birçok metabolik (süt humması, abomazumun yer değiştirmesi, yağlı karaciğer ve ketoz gibi), enfeksiyöz (mastitis, meme ödemi, laminitis) ve üreme (güç doğum, plasentanın atılamaması ve uterus enfeksiyonları) bozuklukları meydana gelmektedir.^{1,2}

Sığırlar geçiş dönemlerinde çeşitli faktörlerin etkisinde kalmaktadır. Stres; hayvanların refah, huzur, beslenme durumu ve hastalıklarıyla doğrudan ilişkilidir. Stres faktörü hayvanların genel durumunu değerlendirmede önemli bir belirteçdir. Genellikle sığırlar üzerine etki eden stres faktörleri iki grup altında değerlendirilmektedir. Birinci grupta; fizyolojik stres, sıkışıklık, bakım yeri ve ani değişiklikler, ikinci grupta ise açlık, yaralanma, hastalıklar gibi faktörler sayılabilmektedir.³

Geçiş döneminde, fetal büyüme ve laktasyon için enerji ihtiyacının artması sonucu oksijen ihtiyacı ve dolayısıyla reaktif oksidasyon türleri [reactive oxygen species (ROS)]'nin üretimi artmaktadır. Geçiş döneminde artan ROS üretimi ve birikimini azaltmak için gerekli antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik, sığırlarda oksidatif stres artışına yol açmaktadır. Hayvanlarda oksidatif stres sonucu lipid ve proteinler oksidasyona uğramaktadır. Antioksidan enzimler, serbest radikalleri indirgeyerek lipid peroksidasyonunu ve bunun sonucunda oluşacak hasarı önlemede rol oynamaktadır. Oksidatif stres, özellikle geçiş periyodu sırasında süt sığırlarının hastalıklara duyarlılığını artıran immün ve inflamatuvar bozuklukların altında yatan temel sebeplerden biridir.⁴

Bu çalışmada, oksidan/antioksidan ve oksidatif stres kavramları kısaca tanımlanarak süt sığırlarda geçiş döneminde oksidatif stresin önemi tartışılmıştır. Böylece, veteriner hekimlikte sıkça görülen geçiş dönemi metabolik hastalıkları için oksidatif stres parametrelerinin klinik tarama testleri arasında daha etkin olarak kullanılması ve bu konuda daha detaylı araştırmaların yapılması konusuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller ya da molekül parçacıkları şeklinde tanımlanmaktadır.⁵⁻⁸

Serbest radikaller, hücre metabolizması sırasında meydana gelen enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak, enzimlerin aktif yerinde devamlı oluşturmaktadırlar. Ara ürünler olarak bilinen ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) bazen moleküler oksijenle etkileşmekte ve serbest oksijen radikallerini meydana getirmektedirler. Kararsız yapıdaki bu oksijen türleri, kararlı hâle gelmek için hücrelere saldırmakta ve hücre bileşenlerine zarar vererek çeşitli hastalıklara yol açmaktadırlar.⁶

Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları; mitokondriyal elektron transportu, pentoz fosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyaranlarla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyosentetik ve biyo kimyasal yıkım olaylarıdır.⁹ Ayrıca, alkol kullanımı ve sigara dumanı, ultraviyole, X ve gama ışınları, mikrodalga ışınlar, pestisitler, Pb ve Cd gibi zararlılar, hava kirliliği, asbest, eksoz dumanı, mantar toksinleri, metal katalizli reaksiyonlar,

TABLO 1: Başlıca serbest radikaller, oksidanlar ve reaktif tiyol bileşikleri.⁴⁰

Serbest radikaller	Süperoksit anyon radikali (O ₂ ⁻) Nitrik oksit (NO) Hidroksil radikali (*OH) Triklorometil radikali (*CCl ₃)
Radikal olmayan oksidanlar	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂) Yağ asidi hidroperoksitler (FAOOH) Aldehitler Kionlar Peroksinitrit (ONOO ⁻) Disülfidler
Radikal olmayan reaktif tiyol bileşikleri	Konjuge aldehitler [akrolein, 4-hidroksi 2-nonenal (HNE), malondialdehit (MDA)] Kionlar Epoksitler Zn ²⁺ , Hg ²⁺ ve diğer metal iyonları

organik materyalin yanması sırasında da (pişirme, orman yangınları, volkanik aktivite) serbest radikaller meydana gelmektedir (Tablo 1).

Moleküler oksijen, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir ve oksidatif özellikleri sayesinde biyolojik işleyişte önemli bir rol oynamaktadır. Buna rağmen oksijen, iki ucu keskin bir bıçak gibidir ve oksidatif olaylara sebep olarak sağlıklı hücrelerde hasara yol açabilmektedir.¹⁰

SERBEST RADİKALLERİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Reaktif oksijenler elektron almak için lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girmektedirler. Bu oksidantlar fazla miktarda olduğunda membrandaki lipitlerin peroksidasyonuna yol açarak damar geçirgenliğinin bozulmasına, dolayısıyla hücre içi iyon dengesizliğine neden olmaktadır. Ayrıca bunlar proteinlerin, DNA ve RNA gibi moleküllerin yapısını bozarak birçok hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar.^{9,11}

Serbest Radikallerin Lipitler Üzerine Etkisi

Serbest radikallerden en fazla zarar gören moleküller lipitlerdir. Hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin çift bağları, serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler. Lipit peroksidasyonu membran geçirgenliğini etkileyerek, hücre içinde Ca^{+2} birikimine yol açmaktadır. Bu da hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Stres varlığı lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle MDA seviyesindeki artış lipit peroksidasyonunun, dolayısıyla stres varlığının göstergesidir.¹²

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi

Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenmektedirler. Bu etki sonucunda,

özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşmaktadır. Hemoglobinin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görmektedirler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali (O_2^-) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır.⁶

Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkisi

Fizyolojik pH ve sıcaklıkta, glukoz gibi monosakkaritlerin ootoksidasyonu sonucunda, H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler oluşmaktadır. Sinoviyal sıvının viskozitesinde önemli rol oynayan glukozaminoglikan yapısındaki hiyalüronik asit, O_2^- tarafından depolimerize olarak bağ dokunun stabili tesinin bozulmasına ve eklem sıvının viskozitesinin kaybına neden olmaktadır.⁹

Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkisi

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açar. Hidroksil radikali (OH^\cdot) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve hasara neden olur.¹² DNA baz hasarlarından en çok bilineni 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Bu modifiye baz, OH^\cdot 'ın mitokondriyal ve nükleer DNA'daki guanin bazının ya da guanozin nükleozitinin C8 pozisyonuna saldırmasıyla oluşur. Bu nedenle, 8-OHdG oksidatif DNA hasarının direkt bir indikatörüdür.⁸

ANTIOKSİDANLAR

ROS'nin meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine, "antioksidan savunma sistemleri" adı verilmektedir. Antioksidan olarak görev yapan birçok farklı madde bulunmaktadır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya ROS'yi toplayarak lipit peroksidasyonunu engellemektedirler. Antioksidanlar, oksidatif hasarın DNA'ya olan etkisini ve hücre bölünmesindeki anormal artışını azaltarak kansere karşı koruyucu etki yapmaktadırlar. Antioksidanlar endojen kaynaklı veya ekzojen kaynaklı olabilmektedirler (Tablo 2).⁶

TABLO 2: Başlıca endojen ve ekzojen antioksidanlar.¹²

	Enzim olanlar	Enzim olmayanlar	
Endojen antioksidanlar	Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon redüktaz (GR), Glutasyon S-transferazlar (GST), Katalaz (CAT), Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz, paraoksonaz 1 (PON1)	Melatonin, seruloplazmin, transferin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albumin	
	Vitaminler	İlaçlar	Gıdalar
Ekzojen antioksidanlar	Alfa-tokoferol (vitamin E), β-karoten, askorbik asit (vitamin C) ve folik asit (folat)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, difenil iyodonyum) Rekombinant süperoksit dismutaz Trolox-C (vitamin E analogu) endojen antioksidan aktiviteyi artırıcılar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein) Enzimatik olmayan serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albumin) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin), Nötrofil adezyon inhibitörleri sitokinler (TNF ve IL-1) barbitüratlar demir şelatörleri	Bütillenmiş hidroksi toluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), sodyum benzoat, etoksikuin, propil gallat, Fe-süperoksit dismutaz

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, TNF: Tümör nekrozis faktör, IL: İnterlökin.

OKSİDATİF STRES

Vücudun antioksidan savunma sistemi ile serbest radikaller arasındaki dengenin oksidanlar lehine kayması sonucu lipit peroksidasyonu ve serbest radikal/ROS'nin açığa çıkması durumuna "oksidatif stres" denilmektedir. Oksidatif stres, hücre membranı ve diğer hücre bileşenlerinin oksidatif hasarına yol açarak hücrenin nekroz ve ölümüne, dolayısıyla doku hasarı ve kronik hastalıklara sebep olmaktadır. Oksidatif stres pek çok hastalığın patogeneğinde kritik bir öneme sahip olduğundan, hastalığın şiddetini artırmaktadır. Oksidatif hasarın, yaşlanma süreci ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiolojisinden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{6,13}

SIĞIRLARDA GEÇİŞ DÖNEMİ

İlk kez 1995 yılında, doğumdan önceki ilk üç hafta ile doğumdan sonraki ilk üç hafta arasında kalan zaman aralığı "geçiş dönemi" olarak tanımlanmıştır. Bu dönemin doğumdan önceki üç haftalık kısmına "prepartum dönem", doğumdan sonraki üç haftalık kısmına "postpartum dönem", doğumdan birkaç gün önceki ve sonraki kısmına ise "periparturient dönem" adı verilmektedir.¹

Geçiş dönemi diğer dönemlerle kıyaslandığında daha az bilinen bir dönemdir. Bu dönemde özellikle fizyolojik olayların çok hızlı bir değişim göstermesi önemli bir problem olup, gebelikten laktasyona geçiş dönemi oldukça sıkıntılı bir süreç olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

Seleksiyon çalışmaları süt verimi yüksek ineklerin elde edilmesini sağlamış, ancak özellikle

geçiş döneminde görülen çeşitli hastalıklarda (yağlı karaciğer, ketoz, hipokalsemi, meme ödemi, retensiyon sekondinarum, metritis, mastitis, abomazum deplasmanı, asidozis, laminitis) artış gözlenmiştir.¹

Süt ineklerinde, gebeliğin son dönemleri ile erken laktasyon dönemlerinde enerji ve besin madde ihtiyaçlarında önemli artışlar olmaktadır. Buna karşın, bu dönemlerde yem tüketimindeki ciddi azalmalara bağlı olarak ihtiyaçlar karşılanamamakta, sonuçta negatif enerji dengesi [negative energy balance (NEB)] oluşmaktadır. Bu duruma bağlı olarak, yukarıda adı geçen hastalıklar görülebilmekte, süt ve döl verimi azalarak ekonomik açıdan önemli kayıplar meydana gelmektedir.

GEÇİŞ DÖNEMİ SIĞIRLARDA OKSİDATİF STRES

Süt sığırları, gebelikten laktasyona geçiş sırasında önemli metabolik ve fizyolojik adaptasyonlara maruz kalmaktadırlar. Artan metabolik ihtiyaçlar sırasında oksijen gereksinimindeki artış ROS'nin üretiminin artışıyla sonuçlanmaktadır. Geçiş döneminde ROS üretiminin artışı ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sığırlarda oksidatif stresi artırmaktadır. Oksidatif stres, özellikle geçiş periyodu sırasında süt sığırlarının hastalıklara duyarlılığını artıran immün ve inflamatuvar bozuklukların altında yatan önemli bir faktördür.^{4,15-17} Mitokondride, serbest yağ asitleri (SYA) ve koenzim A'ların mitokondriyal elektron taşıma sisteminde elektron akışını yavaşlatmasıyla ve yağ asitlerinden beta oksidasyonla enerji elde edildiğinde ROS üretimi artabilmektedir. Her iki etki de geçiş dönemi sığırlarda, lipit mobilizasyonuna bağlı SYA'ların kullanımının artması yüzünden önemli ölçüde artmaktadır. Bu durum; özellikle yüksek vücut kitle indeksli sığırlarda, düşük vücut kitle indeksli sığırlardan daha belirgindir. Ayrıca, obez sığırlarda antioksidan savunma mekanizmalarının bozulduğu bilinmektedir. Artan ROS ve RNS konsantrasyonları lökosit fonksiyonuna ve lökositlerin etkili immün yanıtı başlatma kapasitelerine zarar vermektedir.¹⁸

Geçiş periyodunun farklı dönemlerindeki yüksek süt verimli sığır serumlarında ROS, serum antioksidant kapasite [serum antioxidant capacity (SAC)] ve oksidatif stres indeksi (OSi) parametreleri değerlendirilmiştir.¹⁹ Geçiş döneminin hiçbir safhasında, ROS ve SAC değerleri kontrol grubu sığırlarla (gebeliğin dört ve beşinci ayları arası) karşılaştırıldığında önemli bir değişiklik saptanamamıştır. Buna rağmen, OSi ile hayvanların oksidatif durumları değerlendirildiğinde laktasyondaki ve kuru dönemdeki hayvanlarda önemli farklılıklar belirlenmiştir. Laktasyonun pik yaptığı dönemde OSi değerlerinin kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, OSi'nin oksidant ve antioksidant arasındaki ilişkinin objektif olarak değerlendirilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Abuelo ve ark., geçiş periyodu sırasında organik beslenen süt sığırları ile geleneksel beslenen sığırların serum oksidan üretimi ve antioksidan kapasitelerini karşılaştırarak değerlendirmişlerdir.²⁰ Çalışmada, geçiş dönemi boyunca organik beslenen süt sığırlarında ROS konsantrasyonunun daha düşük olduğu, ayrıca antioksidan kapasitenin de geleneksel beslenen sığırlardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Böylece, oksidatif stres riskinin de organik beslenen süt sığırlarında geleneksel beslenen sığırlardan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Abuelo ve ark.'nın bir diğer çalışmasında, geçiş dönemi süt sığırlarında oksidatif stres ve insülin direnci arasında ilişkinin olup olmadığı araştırılmış ve periferik insülin konsantrasyonu ve insülin duyarlılığı üzerine oksidatif durumun etkili olduğu gösterilmiştir.²¹ Böylece, ileride süt sığırlarında geçiş periyodu sırasında periferik dokularda insülin duyarlılığı üzerine antioksidan terapinin etkinliğinin değerlendirilebileceği vurgulanmıştır.

Castillo ve ark., geç laktasyon dönemi ve buzağılama öncesi 10 hafta (kuru dönem) ile buzağılama sonrası iki haftalık periyotlarda (erken laktasyon) sağlıklı Holştayn süt sığırlarında, lipit peroksidasyonunun yıkım ürünü olan plazma MDA ve total antioksidan düzeylerini

belirlemiştir.^{22,23} Plazma MDA düzeyleri gruplar arası farklılık göstermezken, total antioksidan durum (TAS)'un buzağılama sonrası ilk haftada pik yaptığı ve sonra azaldığı saptanmıştır. Bu durum, muhtemelen süt üretimine bağlı olarak yağda eriyen antioksidanların tükenmesine bağlanmaktadır. Bu çalışmada, kuru dönemdeki sığırlara, herhangi bir klinik bulgu göstermeseler dahi vitamin ve mineral desteğinin yapılmasının hastalık riskini azaltacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, oksidan/antioksidan dengesinin ölçülmesinde kullanılan MDA ve TAS değerlerinin, glukoz ve SYA gibi geleneksel metabolik parametrelere ilaveten geçiş dönemi sığırların homeostazı hakkında tamamlayıcı bilgi sağlayabileceği ileri sürülmüştür.²³

Song ve ark., SYA'ları tarafından tetiklenen karaciğer oksidatif hasarının moleküler mekanizmasını araştırmışlardır.²⁴ Yapılan çalışmada, yüksek konsantrasyonda SYA'larının hepatositlerdeki MDA içeriğini artırır iken, total antioksidan kapasiteyi [total antioxidant capacity (TAC)], glutatyon peroksidaz [glutathione peroxidase (GSH-Px)], katalaz [catalase (CAT)] ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini, ayrıca GSH/okside olmuş glutatyon oranını azalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, yüksek konsantrasyonda SYA'ların oksidatif strese yol açarak hepatosit apoptozunu indüklediği gözlenmiştir. Böylece NEB süt sığırlarında artan SYA'ları tarafından başlatılan metabolik bozuklukların korunmasında ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ışık tutulmuştur.

Gong ve Xiao, farklı laktasyon safhalarında (kuru dönem, erken laktasyon ve pik laktasyon) süt sığırlarında selenyum ve antioksidan durumdaki değişiklikleri değerlendirmişlerdir.²⁵ Erken laktasyondaki sığırlarda serum selenyum konsantrasyonu, MDA düzeyi ve GSH-Px aktivitelerinin kuru dönem ve pik laktasyondaki sığırlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı, aksine önemli bir antioksidan savunma faktörü olan serum tiyoredoksin redüktaz [thioredoxin reductase (TrxR)] aktivitesi ve TAS'nin bu periyotta azaldığı gözlenmiştir. TrxR; hücre bölünmesi, gen ekspresyonu ve sinyal iletimi,

redoks aktivitenin düzenlenmesi, antioksidatif ve antiapoptotik etkilere sahiptir. Buna göre erken laktasyondaki sığırlarda oksidatif stresin arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı anlaşılmıştır.

Süt sığırlarında doğum öncesi üç hafta ve doğum sonrası dokuz haftalık dönemde oksidatif stres indikatörlerinden MDA ve antioksidan durum belirteçlerinden plazmanın demir indirgeme kabiliyeti [ferric reducing ability of plasma (FRAP)], SOD, GSH-Px, Se ve vitamin E değerlendirilmiştir.²⁶ Ortalama MDA konsantrasyonu buzağılama sonrası ilk haftada diğer haftalara göre daha yüksek, GSH-Px aktivitesi ise daha düşük bulunmuştur. En düşük ortalama FRAP değerleri doğum sonrası üç haftalık sığırlarda gözlenirken, SOD aktivitelerinde tüm zamanlarda artış saptanmıştır. Gruplar arasında Se düzeylerinde farklılık bulunamamıştır. En düşük ortalama vitamin E konsantrasyonu da doğum sonrası ilk haftada bulunmuştur. Kısacası, erken laktasyondaki sığırlar gebe sığırlardan daha çok oksidatif strese ve daha düşük antioksidan kapasiteye sahiptir. Bu durum da bir çok metabolik hastalığın insidansını artırabilmektedir. Bu çalışmada, antioksidan savunmanın takibinin ve antioksidan ilavesinin geçiş dönemi hastalıklarının insidansını azaltmaya yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde Sordillo, yaptığı derlemede, selenyumun geçiş dönemi süt sığırlarında oksidatif stresi düzelttiğini ve ekonomik olarak önemli mastitis ve metritis gibi hastalıkların şiddetini azaltacağını ortaya koymuştur.²⁷

Geçiş periyodu sırasında, metabolik ve antioksidatif durum üzerine sığırların vücut şartlarının etkisi ile lipit mobilizasyonu ve oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.²⁸ Zincir kıran antioksidanlardan biri olan paraoksonaz-1 (PON1) aktivitesi ile total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] kolesterol konsantrasyonları arasında önemli ölçüde pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sebeple PON1'in lipit metabolizması ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca, PON1 ile SYA'ların önemli ölçüde ilişkili olduğu ve PON1 aktivitesinin NEB'nin derecesine göre azaldığı gözlenmiştir. Bu

bulgular, PON1'in süt sığırlarında geçiş periyodu sırasında artan NEB'nin belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceğini göstermiştir. Turk ve ark., süt sığırlarının ileri gebelik ve erken laktasyonda sıkça oluşan oksidatif strese oldukça duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.²⁹ Geçiş periyodu sırasında ROS üretiminin artması NEB'ye karşı bir metabolik adaptasyon sürecidir. Çalışmada, gebelik ve doğum sonrası dönemde antioksidatif/prooksidatif durumu değerlendirmek için serum PON1 aktivitesi ve MDA konsantrasyonu araştırılmıştır. PON1 aktivitesi, ileri gebelik ve doğum sonrası erken laktasyon döneminde, gebeliğin ilk ve ikinci trimestri ve orta-laktasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük bulunmuştur. MDA düzeyi laktasyonda gebe ve doğum sonrası sığırlarla karşılaştırıldığında kuru periyotta önemli derecede yüksek saptanmıştır. Böylece, geç gebelik ve erken laktasyon döneminde düşük PON1 aktivitesi ve yüksek MDA düzeyleri süt sığırlarında geçiş periyodunda, reproduktif stres ve metabolik adaptasyon etkisiyle prooksidatif/antioksidatif dengenin bozulduğuna işaret etmektedir.

Geçiş periyodunda vücut skorlarına göre optimal ve yağlı olarak iki gruba ayrılan 24 süt sığırlarında, oksidatif durumdaki değişiklikler ile oksidatif ve metabolik durum arasındaki ilişkiler incelenmiştir.³⁰ Çalışmanın sonunda, PON1 aktivitesi ile total kolesterol ve HDL-kolesterol konsantrasyonları arasında önemli ölçüde pozitif, SYA'ları ile negatif ilişki saptanmıştır. Oysa apolipoprotein (Apo A-I) ve metabolik parametreler arasında böyle bir ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgular, PON1'in geçiş dönemi süt sığırlarında Apo A-I'den çok daha geçerli bir oksidatif durum parametresi olduğunu göstermektedir. Yani, Apo A-I'in aksine PON1'in, süt sığırlarında geçiş periyodu sırasında NEB artışının belirleyici bir parametresi olduğu sonucuna varılmıştır.

Geçiş dönemi sığırlarda sıcaklığın etkisine bağlı olarak oksidatif stres belirteçlerindeki değişiklikler araştırılmış ve oksidatif stresin sıcak iklim şartlarında doğum sonrası erken

laktasyondaki sığırlarda arttığı bildirilmiştir. Bu durumun da beslenme şartlarının düzenlenmesiyle önlenilebileceği ileri sürülmüştür.^{31,32}

Abd Allah 2010 yılında yaptığı çalışmada, geçiş dönemi sığırlarda oksidatif ve antioksidatiflerin değiştiğine dair kısıtlı literatür bilgisi sunulmuştur.³³ Sonrasında, aynı araştırmacı ve ark., 2014 yılında kuru dönem ve laktasyon periyodundaki süt sığırlarının serum ve tükürük örneklerinde TAC'yi ve oksidatif DNA hasarını yansıtan önemli bir belirteç olan 8-OHdG seviyelerini belirlemiştir.³⁴ Kuru dönem sığırlarda serum ve tükürük TAC düzeylerinde önemli bir azalma, 8-OHdG düzeylerinde ise artma saptamışlardır. Bu durum da kuru dönemde yüksek metabolik ihtiyaca bağlı olarak oksidatif stresin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmanın bir devamında, geçiş dönemi süt sığırlarının periferik lenfositlerinde de 8-OHdG düzeylerinin kuru dönemde doğum sonrası döneme göre arttığı bildirilmiştir.³⁵ Ayrıca, Abd Allah, 2016 yılında yaptığı bir çalışmada, süt çiftlikleri için geçiş dönemi hayvanların yemlerine vitamin ve mineral ilavesiyle ya da vitamin mineral enjeksiyonlarıyla antioksidatif desteğin sağlanabileceğini ifade etmiştir.³⁶ Bununla birlikte, Bouwstra ve ark., kuru dönem süt sığırlarında, önceki vitamin E düzeylerini bilmeden verilen ekstra vitamin E ilavelerinin oksidatif stres düzeylerine zarar verebileceğini bildirilmişlerdir.³⁷

Geçiş dönemi süt sığırlarının kanlarında ROS ve antioksidatif (A ve E vitamini) konsantrasyonları, sütlerinde lipoperoksit ile A ve E vitaminleri ölçülmüştür.³⁸ Çalışma sonucu, NEB sırasında geçiş dönemi tüm sığırlara A ve E vitaminlerinin ilavesinin onların endojen antioksidatif savunmasına katkıda bulunacağı bildirilmiştir. Avcı ve Kızıl, geçiş dönemi sığırlarda eritrosit MDA düzeyinde artış ve plazma antioksidatiflerinde (CAT, GSH-Px, vitamin E ve vitamin C) azalmaya bağlı olarak oksidatif stresin oluştuğunu ortaya koymuşlardır.¹⁴ Bu dönemde selenyum, bakır, çinko ve mangan içeren mineral solüsyonun kas içi uygulamasının (20 kg/mL) doğumda ve sonrasında oluşan oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Süt sığırlarında geçiş periyodu, metabolik bozukluklar için bir risk aralığını oluşturmaktadır. Süt üretiminin artması metabolik ve enerji dengesinin değişimiyle ilişkilidir. Gebeliğin sonu ve erken laktasyonda enerji ihtiyacının artması süt sığırlarını genelde geçiş döneminde oluşan NEB'ye duyarlı yapmaktadır. Negatif enerji dengesine adaptasyon, metabolik enerji kaynaklarının karşılıklı ilişkilerini gerektirmekte ve bu ilişkilerin bozulması karaciğer, adipoz doku ve diğer dokularda meydana gelebilmektedir. Karaciğerde SYA oksidasyonunun artışıyla ROS üretimi artmakta ve oksidatif stres meydana gelmektedir. Bu nedenle, antioksidatif/prooksidatif durum gibi metabolik profiller geçiş periyodu sırasında sağlık ve döl tutma durumunun gösterilmesinde kullanılan önemli parametrelerden biri olmaktadır.^{29,39} Böylece antioksidanların kullanımıyla, immün bozuklukların ve dokulardaki oksidatif hasarın nasıl önleyeceğini daha iyi anlamak ve geçiş periyodundaki hastalıklardan sakınmak için çok etkili stratejiler geliştirilebilecektir.⁴

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tülay Büyükoğlu; **Tasarım:** Tülay Büyükoğlu, Nurcanan Aslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Tülay Büyükoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tülay Büyükoğlu, Nurcanan Aslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Tülay Büyükoğlu; **Kaynak Taraması:** Tülay Büyükoğlu, Nurcanan Aslan; **Makalenin Yazımı:** Tülay Büyükoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Tülay Büyükoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tülay Büyükoğlu; **Malzemeler:** Tülay Büyükoğlu.

KAYNAKLAR

- Arslan C, Tufan T. [Feeding the transition dairy cow II. Metabolic disorders seen in this period and prevention through feeding]. Kafkas Üniv Veteriner Fak Derg 2010; 16(1):159-66.
- Wankhade PR, Manimaran A, Kumaresan A, Jeyakumar S, Ramesha KP, Sejian V, et al. Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: a review. Vet World 2017;10(11):1367-77.
- Arslan HH, Nisbet C, Sarıpınar D, Cenesiz S, Cenesiz M. [Effects of combination of asetylmethionine, L-Carnitine, vitamin E and vitamin B12 on some clinical, haematological and biochemical parameters in cattle]. YYÜ Vet Fak Derg 2008;19(1):9-14.
- Sordillo LM, Aitken SL. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. Vet Immunol Immunopathol 2009;128(1-3):104-9.
- Pala FS, Gürkan H. The role of free radicals in ethiopathogenesis of diseases. Adv Mol Biol 2008;(1):1-9.
- Sezer K, Keskin M. [Role of the free oxygen radicals on the pathogenesis of the diseases]. FÜ Sag Bil Vet Derg 2014;28(1):49-56.
- Koca N, Karadeniz F. [Production mechanisms of free radical and antioxidant defence systems in the body]. Gıda Mühendisliği Derg 2003;16:32-7.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. [Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA]. J Clin Exp Invest 2015;6(3):331-6.
- Kargın F, Fidancı UR. [Free oxygen radicals and oxidative damage]. Türk Veteriner Hekimliği Derg 1997;9(2): 26-8.
- Dündar Y, Aslan R. [Free radicals and antioxidants in the physiological importance and understanding the cell molecular status]. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. Yayın No. 29. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, 1. Baskı. Ankara: Uyum Ajans; 2000. p.6-22.
- Akpoyraz M, Durak İ. [Biological effects of free radicals]. J Ankara Univ Fac Med 1995;48: 253-62.
- Simsek F. [Free radicals, antioxidants and lipid peroxidation]. Türkiye Klinikleri J Peditri 1999;8(1):42-7.
- Tabakoğlu E, Durgut R. [Oxidative stress in veterinary medicine and effects in some important diseases]. AVKAE Derg 2013;3(1): 69-75.
- Avcı C, Kızıl O. [The effects of mineral solution on stress parameters in the transition cows]. F.Ü. Sağ Bil Vet Derg 2012;26(2):87-91.
- Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. Anim Health Res Rev 2009;10(1):53-63.
- Sordillo LM, Raphael W. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2013;29(2): 267-78.
- Abd Ellah MR. Oxidant and antioxidants during the transition period in dairy cows. J Adv Vet Res 2016;6(4):130-3.

18. Contreras GA, Sordillo LM. Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2011;34(3):281-9.
19. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 2013;7(8):1374-78.
20. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. A pilot study to compare oxidative status between organically and conventionally managed dairy cattle during the transition period. *Reprod Domest Anim* 2015;50(4):538-44.
21. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Association of oxidative status and insulin sensitivity in periparturient dairy cattle: an observational study. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2016;100(2):279-86.
22. Castillo C, Hernandez J, Bravo A, Lopez-Alonso M, Pereira V, Benedito JL. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *Vet J* 2005;169(2):286-92.
23. Castillo C, Hernández J, Valverde I, Pereira V, Sotillo J, Alonso ML, et al. Plasma malonaldehyde (MDA) and total antioxidant status (TAS) during lactation in dairy cows. *Res Vet Sci* 2006;80(2):133-9.
24. Song Y, Li X, Li Y, Li N, Shi X, Ding H, et al. Non-esterified fatty acids activate the ROS-p38-p53/Nrf2 signaling pathway to induce bovine hepatocyte apoptosis in vitro. *Apoptosis* 2014;19(6):984-97.
25. Gong J, Xiao M. Selenium and antioxidant status in dairy cows at different stages of lactation. *Biol Trace Elem Res* 2016;171(1):89-93.
26. Konvičná J, Vargová M, Paulíková I, Kováč G, Kostečká Z. Oxidative stress and antioxidant status in dairy cows during prepartal and postpartal periods. *Acta Vet Brno* 2015;84(2):133-40.
27. Sordillo LM. Selenium-dependent regulation of oxidative stress and immunity in periparturient dairy cattle. *Vet Med Int* 2013;2013:154045.
28. Folnožić I, Turk R, Đuričić D, Vince S, Pleadin J, Flegar-Meštrić Z, et al. Influence of body condition on serum metabolic indicators of lipid mobilization and oxidative stress in dairy cows during the transition period. *Reprod Domest Anim* 2015;50(6):910-7.
29. Turk R, Juretić D, Geres D, Svetina A, Turk N, Flegar-Meštrić Z. Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2008;108(1-2):98-106.
30. 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(6):2017-26.
31. Tanaka M, Kamiya Y, Suzuki T, Nakai Y. Changes in oxidative status in periparturient dairy cows in hot conditions. *Anim Sci J* 2011;82(2):320-4.
32. Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Markers of oxidative status in plasma and erythrocytes of transition dairy cows during hot season. *J Dairy Sci* 2002; 85(9):2173-9.
33. Abd Ellah MR. Involvement of free radicals in animal diseases. *Comp Clin Path* 2010;19(6):615-9.
34. Abd Ellah MR, Keiji O, Shimamura S, Kobayashi S, Reeko S, Yasuda J. Status of oxidative DNA damage in serum and saliva of dairy cows during lactation and dry period. *J Anim Vet Adv* 2014;13(9):577-81.
35. Abd Ellah MR, Okada K, Uchiza M, Morita E, Sato R, Yasuda J. Evaluation of oxidative DNA damage in blood lymphocytes during the transition period in dairy cows. *J Appl Anim Res* 2016;44(1):323-5.
36. Abd Ellah MR. Oxidant and antioxidants during the transition period in dairy cows. *J Adv Vet Res* 2016;6(4):130-3.
37. Bouwstra RJ, Nielen M, Newbold JR, Jansen EH, Jelinek HF, van Werven T. Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part II: oxidative stress following vitamin E supplementation may increase clinical mastitis incidence postpartum. *J Dairy Sci* 2010;93(12):5696-706.
38. Rizzo A, Ceci E, Pantaleo M, Mutinati M, Spedicato M, Minoia G, et al. Evaluation of blood and milk oxidative status during early postpartum of dairy cows. *Animal* 2013;7(1):118-23.
39. Turk R, Podpečan O, Mrkun J, Kosec M, Flegar-Meštrić Z, Perkov S, et al. Lipid mobilisation and oxidative stress as metabolic adaptation processes in dairy heifers during transition period. *Anim Reprod Sci* 2013; 141(3-4):109-15.
40. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295(4):C849-68.