

SERBEST RADİKALLER VE STRES İLE İLİŞKİSİ

FREE RADICALS AND THE RELATIONSHIP WITH STRESS

Ayşen Altın¹, Hasan Atalay², Tanay Bilal³

¹İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları
Ana Bilim Dalı, Balıkesir

³İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları
Ana Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi:

Hasan Atalay
Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Balıkesir – Türkiye

E posta: hasanatalay@balikesir.edu.tr

Kabul Tarihi: 02 Mart 2017

doi: [10.5505/bsbd.2018.38243](https://doi.org/10.5505/bsbd.2018.38243)

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601
e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

Serbest radikaller normal metabolik işlemlerle devamlı olarak üretilirler fakat üretim hızları bazı yangısal veya diğer hastalık şartlarında artar. Normal olarak vücut, reaktif oksijen metabolitleri ile onların toksik ürünlerine karşı geniş bir savunma mekanizmaları aralığı tarafından korunur. Reaktif oksijen metabolitleri ve onların güvenli bir şekilde imhası arasındaki dengesizlik, oksidatif zincir reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Çiftlik yönetiminin önemli aktivitelerinden biri olan taşınma işlemi, hayvan refahını etkileyen ve hayvanlarda stres yaratan etmenlerden biridir. Sığırlarda taşınma sonrasında ortaya çıkan hastalıkların patofizyolojisinde, bozulan oksidan-antioksidan dengenin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Sıcaklık stresinin de hücrelerde reaktif oksijen türleri oluşumunu artırarak oksidatif stresi uyardığı bildirilmektedir. İnsanlarda uzun süreli egzersizden sonra, fiziksel stres faktörlerine karşı uyum mekanizmasının bir sonucu olarak glutatyon peroksidaz aktivitesinde yükselme gözlenmiştir. Yüksek yoğunlukta tutulan koyunlar daha zayıf kalitede ve daha düşük süt verimine sahip olmuşlardır. Derlemenin amacı serbest radikaller hakkında bilgi vererek stres sırasındaki oksidan ve antioksidan durumu ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Serbest radikaller, antioksidan, stres

SUMMARY

Free radicals are produced continuously by normal metabolic processes, but the production rate is increased in several inflammatory diseases or other conditions. Normally the body is protected by a broad interval of defense mechanisms against the reactive oxygen metabolites and their toxic products. Imbalance between the reactive oxygen metabolites and their secure disposal can initiate lipid peroxidation and oxidative chain reactions. Transport operation that is one of the important activities of farm management is one of factors affecting the animal welfare, and creating stress in the animals. The deteriorated oxidant-antioxidant balance has been suggested to play a role in the pathophysiology of the diseases occurring after transport in cattle. Heat stress is reported to induce oxidative stress by increasing the formation of reactive oxygen species in the cells. A rise in glutathione peroxidase activity was observed as a result of adaptation mechanisms against physical stress after the prolonged exercise in humans. Sheep maintained at high density have had the weaker qualified and lower milk production. The aim of this review was to give information about free radicals and to explain the oxidant and antioxidant status during stress

Keywords: Free radicals, antioxidant, stress

GİRİŞ

Aerobik organizmalarda normal oksijen metabolizması sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen son derece reaktif olan ve dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunduran atom ya da moleküllerdir¹. Serbest radikaller normal metabolik işlemlerle devamlı olarak üretilirler fakat üretim hızları, bazı yangısal veya diğer hastalık şartlarında

artar². Serbest radikallerin insan ve hayvan vücudunda artmasına bağlı olarak meydana gelen hücre hasarları mide-bağırsak hastalıklarından infertiliteye, kardiyovasküler hastalıklardan solunum ve boşaltım sisteminde bozukluklara kadar birçok hastalığa neden olurlar. Serbest radikallerin düzeyi ile ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin

antioksidanlarla dengede olması sağlanmaya çalışılmaktadır³.

Bu derlemede, serbest radikaller hakkında bilgi vererek stres sırasındaki oksidan ve antioksidan durumu ortaya koymak amaçlanmıştır.

Serbest radikaller başlıca, moleküler oksijenin normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkan hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiplerdir. Oksijenden oluşan başlıca reaktif oksijen türleri; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit radikali (H_2O_2), hidroksil radikali (HO^\cdot), nitrik oksit radikali (NO), hipokloröz asit radikali ($HOCl$), singlet oksijen radikali (O_2), alkil radikali (R), peroksil radikali (ROO^\cdot), organik peroksit radikali ($RCOO$), (perhidroksil) radikali (HO_2^\cdot) ve alkoksil radikali (RO^\cdot)'dir⁴. Direkt etkiler, önemli lipidler ile makromoleküllere verilen peroksidatif hasarı kapsar. İndirekt olarak, reaktif oksijen metabolitleri tarafından hücrel membranlar ve bileşenlerde teşvik edilen değişimler metabolik geçitleri değiştirebilir, bu durum da fizyolojiyi değiştirir ve muhtemelen patoloji ile sonuçlanır. Son derece reaktif olan HO^\cdot lipidlere, proteinlere, polisakkaritlere, DNA ve diğer makromoleküllere saldırır⁵. Hasarın yapısı, HO^\cdot oluşumunu teşvik eden metal komplekslerin organizmadaki yerine bağlıdır⁶. Okside moleküller, zincir reaksiyona neden olacak şekilde diğer moleküllerden elektronları soyutlarlar. Eğer bu reaksiyon kontrol altına alınmazsa membran geçirgenliğini, enzim fonksiyonunu ve hatta kas kasılmasını etkileyebilen yoğun doku hasarına neden olabilir. Reaktif oksijen metabolitleri, normal metabolik işlemlerin kaçınılmaz ürünleridir ve daima zararlı değillerdir⁵. Süperoksit ve hidrojen peroksit, fizyolojik olarak bazı enzimlerin kimyası ile ilgilidir ve fagositik hücreler tarafından bakterileri öldürmek için kullanılır⁶.

Reaktif oksijen metabolitleri ve onların güvenli bir şekilde imhası arasındaki dengesizlik, oksidatif zincir reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Sitokrom P-450 enzimleri reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağı olabilir⁵. Çeşitli P-450 izozimleri, eksojen (xenobiyotikler) veya endojen (fizyolojik) substratların metabolize edilmesine göre 2 geniş kategoriye ayrılabilir. Endojen substratları metabolize eden P-450 enzimlerinin çoğu kolesterol, cinsiyet hormonları, glikokortikoidler, mineralkortikoidler ve D vitamininin aktif formlarının üretimi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir⁷. Serbest geçiş elementleri (çoğunlukla demir), reaktif oksijen metabolitleri reaksiyonları ile ilişkili olabilir [6]. Serbest demir, Fenton tipi reaksiyonlarla O_2^- ve hidrojen peroksitten son derece

reaktif hidroksil radikalının üretimini uyarabilir, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında elektronların $NAD(P)H$ 'dan oksijene transferini katalizeleyebilir ve daha reaktif türler üretmek için lipid hidroperoksitler ile reaksiyona girebilir⁸. Normal olarak demir, hasara hassas bölgelerden uzakta bulunan büyük moleküllere bağlanır ve hücreler zararlı etkilerine karşı korunurlar⁵. Diyetteki dengesizlikler, yangı, enfeksiyon ve çevresel streslerin hepsi, özellikle demir gibi geçiş elementlerinin serbestleşme olasılığını arttırarak, gelişigüzel koordinasyonlarına katkıda bulunabilirler⁹. Katalitik demirin güçlü kaynakları O_2^- veya lipid peroksitler tarafından ferritinden salınan demir ve peroksitler tarafından hemoglobinden salınan demirden kaynaklanan düşük moleküler ağırlıklı demir birikimidir. Ekstraselüler sıvılardaki reaktif oksijen metabolitlerinin reaksiyonlarının metal katalizörleri transferrin, serüloplazmin ve albümin tarafından uzaklaştırılırlar⁶.

Oksijen tüm aerobik organizmalar için gerekli olmasına rağmen toksisitesi, oksijen paradoksu olarak isimlendirilmiştir⁵. Oksijen merkezli serbest radikallere ve onların metabolitlerine, reaktif oksijen metabolitleri ismi verilmiştir. Bazı reaktif oksijen metabolitleri normal metabolik işlemler ile endojen olarak üretilmektedir, fakat bu miktarlar güneş radyasyonu, mantar toksinleri ve pestisitler gibi eksojen faktörler tarafından belirgin olarak arttırılabilirler¹⁰. Normal olarak vücut, reaktif oksijen metabolitleri ile onların toksik ürünlerine karşı, geniş bir savunma mekanizmaları aralığı tarafından korunur. Bu entegre sistemin bileşenleri, önleyici veya zincir kırma olarak sınıflandırılmıştır⁵. $NAD(P)H$ 'dan gelen indirgeyici ekvalanlarla yenilenebilen redükte glutatyonun oksidasyonu, peroksitlerin indirgenmesine eşlik eder¹¹. Bu önleyici enzimlere rağmen, bazı O_2^- ve H_2O_2 'ler kaçabilir ve serbest demir varlığında daha reaktif oksijen metabolitlerine katalizlenebilir⁵. Reaktif oksijen metabolitleri tarafından hayvanın performansının bozulması, gerçek hücre hasarı kadar veya ondan daha fazla olarak, metabolizmanın değişmesinden kaynaklanabilir. Reaktif oksijen metabolitlerinin reaksiyonları tarafından indirgenmiş ekvalanların tüketilmesi, önemli fizyolojik işlemler için gerekli olan $NAD(P)H$ 'ın teminini azaltabilir. İlave olarak artan reaktif oksijen metabolitleri dengesizliği tarafından monofosfat yolunun teşviki, glikozu diğer geçitlerden bu yola yönlendirebilir⁵.

Serbest radikallerin oksijen kaynaklı olduğu düşünüldüğünde, gerek oksijen kullanımının gerekse mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısının artması sonucu süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi birçok reaktif oksijen

türlerinde artış ortaya çıkar. Serbest radikaller antioksidan kapasiteyi aşarsa hücrelerin lipid, protein, DNA ve enzim gibi bileşiklerine zarar verirler. Özellikle lipid peroksidasyonu olarak bilinen çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, oldukça hasar vericidir⁴.

Yüksek reaktivitelerine bağlı olarak serbest radikallerin direkt olarak ölçümlerinin oldukça zor olması ve en önemli hedeflerinin membran fosfolipidleri olması nedeniyle, oksidatif hasarın belirlenmesinde lipid peroksidasyonu önemli parametrelerdendir. Serbest radikallerin meydana getirdiği lipid peroksidasyonu, membran fosfolipidleri tamamen okside oluncaya kadar devam etmekte ve membran geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak hücrenin iyon dengesi bozulmaktadır. Bu durum, biyokimyasal moleküller ile hormonların girişine aracılık eden membrana bağlı yüzey reseptörlerinin aktivasyonlarını kaybetmelerine neden olur¹. Oluşan bu serbest radikaller, vücuttaki süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik veya glutatyon, melatonin, vitamin A, E ve C, flavanoidler gibi enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri tarafından kompanse edilerek hücresel denge devam ettirilmeye çalışılır⁴.

Serbest radikaller ve peroksitler, fizyolojik olaylarda ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar ve bunların yaşlanmaya, dokulara oksidatif hasar vermeye ve stresi arttırmaya katkıda buldukları düşünülmektedir¹². Reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve güvenli atılımı arasındaki dengesizlik, süt ineklerinde doğumla ilgili bozukluklara katkıda bulunabilir⁵. Yapılan bir çalışmada yem ve yem maddelerinde çoğunlukla mevcut bir mikotoksin olan okratoksin A'nın yaptığı hücre hasarının, reaktif oksijen türlerinin (O_2^- , $HO^$, ROO) oluşumundan kaynaklandığı saptanmıştır¹³.

Serbest Radikallerin Stres ile İlişkisi

Çiftlik yönetiminin önemli aktivitelerinden biri olan taşınma işlemi, hayvan refahını etkileyen ve hayvanlarda stres yaratan etmenlerden biridir. Hayvanlar yolculuğa genellikle iyi adapte olmasına rağmen taşınma işlemi, taşınma sırasındaki yorgunluk, yakalama ve tutma gibi işlemler ile çevresel değişikliklerden dolayı hayvanlarda strese yol açmakta ve fizyolojik değişimlere neden olmaktadır. Ayrıca taşınma sırasında hayvanların hareketli ya da hareketsiz olarak sınırlanması, aracın sarsıntısı, sıcaklık ve nem gibi atmosferik değişiklikler, yetersiz havalandırma, su ve yemin kısıtlanması, taşınma süresi ve hayvan sayısı ile yoğun egzoz gazları gibi faktörler, hayvan refahını olumsuz yönde etkilemekte ve güçlü stres yaratan faktörler arasında yer almaktadır¹.

Çiftlik hayvanlarında taşınma işlemi, gerek verim kayıplarına yol açması ve gerekse hayvan refahını olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle hayvansal üretimde en kritik noktalardan birisi olarak kabul edilmektedir⁴.

Taşınma sırasında fiziksel zorlanım sonucu artan kas kasılmaları, enerji üretimi ve metabolik olaylarla birlikte vücuda oksijen girişini önemli ölçüde arttırmaktadır⁴. Karayolu taşımacılığı sırasında biyokimyasal parametrelerdeki değişimler, bu uygulamaların bir sonucu olarak tüm grupların benzer şekilde streslendiğini göstermektedir¹⁴. Karayolu taşımacılığından sonra antioksidan alan gruplarda saptanan kreatin fosfokinazın daha düşük konsantrasyonuna doğru eğilim, bu hayvanların doku hasarı veya fiziksel yorgunluğunun daha düşük düzeyde olduğunu göstermektedir¹⁵. Taşınma süresinin hayvanlarda et kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu ve olumsuz etkinin ette oluşan lipid peroksidasyona bağlı olduğu da bildirilmiştir⁴. Ayrıca taşınma stresinin sığırlarda oksidatif stres göstergelerini arttırdığı bildirilmiştir¹⁶.

Sığırlarda taşınma sonrasında ortaya çıkan hastalıkların patofizyolojisinde bozulan oksidan-antioksidan dengenin rol oynadığı ileri sürülmüştür¹⁷. Koyunlarda 5 saat süreyle taşınmanın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidatif stres parametrelerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir⁴. Hartung¹⁸ taşınma işleminde fizyolojik ve biyokimyasal değişimlerin, en fazla hayvanların araca yüklenmesi ve indirilmesi sırasında olduğunu bildirmektedir. Koyunlarda 5 saat gibi kısa süreli bir taşınmanın oksidatif stres üzerine önemli bir etki yapmadığı, fakat 10 ve 24 saat gibi uzun süreli taşınmalarda stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunun olumsuz etkilerini önlemek amacıyla, antioksidan savunma sisteminin artırılarak oksidan-antioksidan dengenin oldukça iyi düzenlendiği gösterilmiştir⁴. Wernicki ve ark.¹⁷ 2 saat süreyle taşınan sığırlarda plazma kortizol düzeyi ile lipid peroksidasyon arasında pozitif bir ilişki saptamışlar ve taşınmanın hayvanlarda lipid peroksidasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir.

Taşınma stresi, serum total antioksidan konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde azaltmış ve serum malonaldehid (MDA) konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde arttırmıştır. Ölen buzağılar, yaşayan buzağılara göre 1. günde serum MDA konsantrasyonunda % 43 artışa sahip olmuşlardır. Taşınma stresi, oksidatif stresin biyo-göstergelerinin serum konsantrasyonlarını yükseltmiştir¹⁶. 5 saat süreyle taşınan hayvanların MDA düzeyinde kontrol grubuna göre bir yükselme görülmesine rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 10 ve 24 saat süreyle taşınan hayvanlarda

ise plazma nitrik oksit ve MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın görülmesi, taşınma stresi sonucu oluşan serbest radikallerin hücre membran lipidlerini hasara uğrattığının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir⁴. Chirase ve ark.¹⁶ sığırlarda taşınma stresinin total antioksidan kapasiteyi azaltırken, serum MDA düzeyinde artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Avcı ve ark.¹ 5 saat süreyle taşınmanın koyunlarda MDA düzeyini anlamlı düzeyde arttırdığını saptamışlardır. Taşınma stresi tüm kuzularda MDA değerlerini arttırmıştır fakat uygulama grupları arasında anlamlı farklar saptanmamıştır¹⁹.

SOD ve GPx düzeylerinin 10 ve 24 saat süreyle taşınan hayvanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamıştır⁴. Bu durum, taşınma sırasında oluşan oksidatif stres sonucu, ortamda artan süperoksit radikalini temizlemek için SOD enzim aktivitesinin arttığını düşündürmektedir. Bernabucci ve ark.², sıcak mevsimde taşınan sığırların oksidatif strese bağlı olarak eritrosit SOD ve GPx aktivitelerinde yükselmeler saptamışlardır. Buna rağmen 5 saat süreyle taşınan develerde SOD aktivitesinde anlamlı bir yükselme bulunmamıştır²⁰. Bu farklılıklar taşınma süresi, taşınma koşulları, hava durumu ve hayvan türü gibi birçok faktörden kaynaklanabilir⁴.

Sıcaklık stresinin de hücrelerde reaktif oksijen türleri oluşumunu artırarak oksidatif stresi uyardığı bildirilmektedir⁴. İnsanlarda uzun süreli egzersizden sonra fiziksel stres faktörlerine karşı uyum mekanizmasının bir sonucu olarak glutatyon peroksidaz aktivitesinde yükselme gözlenmiştir²¹. Benzer şekilde ağır egzersiz (günde 60 dakika) yapan sıçanların eritrosit total glutatyon peroksidaz aktivitelerinde, kontrol grubuna göre artış saptanmıştır²². Buna rağmen maraton koşusundan sonra eritrosit katalaz aktivitesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir²³. Atlarda egzersiz oluşturduğu oksidatif stresin pulmoner hemorajiye neden olduğu kaydedilmiştir²⁴.

Açık havaya serbestçe çıkış yapabilen ve az sayıda birarada tutulan koyunlar fitohemaglutinin enjeksiyonuna, aynı sayıda fakat hep içeride tutulan koyunlardan daha yüksek immun yanıt göstermişlerdir. Yüksek yoğunlukta tutulan koyunlar daha zayıf kalitede ve daha düşük süt verimine sahip olmuşlardır. Dışarıya serbest çıkışa sahip koyunlar, içeride kapalı tutulan gruba kıyasla yükselmiş hücre aracılı immun yanıt ve sütte daha yüksek protein içeriği ile daha düşük somatik hücre sayısına sahip olmuşlardır. Sonuç olarak birarada tutulma yoğunluğundan başka dış bir alana serbest çıkış,

laktasyondaki koyunlarda immun yanıt ve verim performansı üzerinde yararlı etkilere sahip olmuştur²⁵.

SONUÇ

Hayvanlarda yetersiz beslenme, sıcak ve soğuk hava, bir arada tutulma sıklığı, taşınma, gürültü, bakıcının davranışları, hastalıklar gibi birçok faktör strese neden olabilmektedir. Fiziksel stres bir süre sonra hücrelerde oksidatif strese dönüşmekte, bunun sonucunda normal olarak hücrelerde oluşan serbest radikallerin miktarları çoğalmaktadır. Böylece bağışıklık azalmakta ve hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu başlamaktadır. Bazı antioksidan enzimler ve E ile C vitamini gibi eksojen vitaminler ile bazı mineraller, hücreleri lipid peroksidasyonuna karşı korurlar fakat stres durumlarında bu vitamin ve minerallere olan gereksinim artar. Stres durumlarında bunların hepsinin daha yüksek miktarlarda tüketimi, hücrelerin serbest radikallerden korunmaları için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Avcı, G., Küçükkurt, İ., Fidan, F., Eryavuz, A., Aslan, R. ve Dündar, Y., Nakil işlemine tabi tutulan koyunlarda vitamin C ve ksilazın uygulamasının kortizol ve lipid peroksidasyon ile bazı biyokimyasal parametrelere etkisi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 22, 3, 147-152, (2008).
2. Bernabucci, U., Ronchi, B., Lacetera, N. ve Nardone, A., Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows, Journal Dairy Science, 88, 6, 2017-2026, (2005).
3. Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş., Antioksidanlar, Mehmet Akif Ersoy Veteriner Fakültesi Dergisi, 1, 1, 65-76, (2016).
4. Çetin, E., Çetin N. ve Küçük, O., Toklularda Karayolu ile taşınmanın oksidan antioksidan Sistem Üzerine Etkisi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 6, 2, 103-109, (2011).
5. Miller, J.K., Brzezinska-Slebodzinska, E. ve Madsen, F.C., Oxidative stress, Antioxidants, and Animal Function, Journal Dairy Science, 76, 9, 2812-2823, (1993).
6. Halliwell, B., Oxidants and human disease: some new concepts, The Federation of American Societies for Experimental Biology, 1, 5, 358-364, (1987).
7. Watennan, W.R., John, M.E. ve Simpson E.R., Regulation of synthesis and activity of cytochrome P-450 enzymes in physiological pathways. Page 345 in Cytochrome P-450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. P. R. Ortiz de Montellano, ed. Plenum Press, New York, NY, (1986).
8. Slater, T.F., Cheeseman, K.H., Davies, M.J., Proudfoot, K. ve Xin, W., Free radical mechanisms in relation to tissue injury, Proceedings of the Nutrition Society, 46, 1, 1-12, (1987).
9. Madsen, F.C., Rompala, R.E. ve Miller, J.K., Effect of disease on the metabolism of essential trace elements: a role for dietary coordination complexes, Feed Manage, 41, 20, (1990).
10. Powell, D.W., Immunophysiology of intestinal electrolyte transport. Page 591 in Handbook of Physiology 6. The Gastrointestinal System, IV. Intestinal Absorption and Secretion. Am Physiol Soc, Bethesda, MD, (1991)

11. Wilson, R.L., Vitamin. selenium. zinc and copper interactions in free radical protection against ill-placed iron, *Proceedings of the Nutrition Society*, 46(1), 27-34, (1987).
12. Guemouri, L., Artur, Y., Herbert, B., Jeandel, C., Cuny, G. ve Siest, G., Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood, *Clinical Chemistry*, 37, 1932-1937, (1991).
13. Baldi, A., Vitamin E in dairy cows, *Livestock Production Science*, 98, 117-122, (2005).
14. Morán, L., Andrés, S., Bodas, R., Benavides, J., Prieto, N., Pérez, V. ve Giráldez, F.J., Antioxidants included in the diet of fattening lambs: Effects on immune response, stress, welfare and distal gut microbiota, *Animal Feed Science Technology*, 173, 3-4, 177-185, (2012).
15. Kramer, J.W. ve Hoffmann, W.E., Clinical enzymology. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Academic Press, California, pp. 303-325, (1997).
16. Chirase, N.K., Greene, L.W., Purdy, C.W. ve Loan, R.W., Auvermann BW, Parker DB, Walborg EF, Stevenson DE, Xu Y, Klaunig JE, 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*, 65, 6, 860-864, (2004).
17. Wernicki, A., Urban-Chmiel, R., Kankofer, M., Mikucki, P., Puchalski, A. ve Tokarzewski S, Evaluation of plasma cortisol and TBARS levels in calves after short-term transportation, *Revue De Medecine Veterinaire*, 157, 1, 30-34, (2006).
18. Hartung, J., Effects of transport on health of farm animals, *Veterinary Research Communications*, 27, 1, 525-527, (2003).
19. Bodas, R., Prieto, N., López-Campos, O., Giráldez, F. ve Andrés, S., Naringin and vitamin E influence the oxidative stability and lipid profile of plasma in lambs fed fish oil, *Research Veterinary Science*, 91, 1, 98-102, (2011).
20. Nazifi, S., Saeb, M., Baghshani, H. ve Saeb, S., 2009: Influence of road transportation during hot summer conditions on oxidative status biomarkers in Iraniandromedary camels (*Camelus dromedarius*), *African Journal of Biochemistry Research*, 3, 7, 282-287, (2009).
21. Tauler, P., Aguilo, A., Gimeno, I., Fuentespina, E., Tur, J.A. ve Pons, A., Response of blood cell antioxidantenzyme defence to antioxidant diet supplementation and to intense exercise, *European Journal of Nutrition*, 45,4, 187-195, (2006).
22. Düzova, H., Emre, M.H., Karakoç, Y., Karabulut, A.B., Yılmaz, Z., Gürsul, C. ve Yoloğlu, S., Orta ve yüksek düzeyde treadmill egzersizinin sıçanların kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemine etkisi, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13, 1, 1-5, (2006).
23. Rokitzki, L., Logemann, E., Sagredos, A.N., Murphy, M., Wetzler-Roth, W. ve Keul, J., Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress, *Acta Physiologica Scandinavica*, 151, 2, 149-158, (1994).
24. Mills, P.C ve Higgins, A.J., Oxidant injury, nitric oxide and pulmonary vascular function: Implications for the exercising horse, *Veterinary Journal*, 153, 2, 125-148, (1997).
25. Caroprese, M., Annicchiarico, G., Schena, L., Muscio, A., Migliore, R. ve Sevi, A. Influence of space allowance and housing conditions on the welfare, immune response and production performance of dairy ewes, *Journal Dairy Research*, 76, 1, 66-73, (2009).