

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT SICAKLIK STRESİNE MARUZ KALAN BROYLAR  
CİVCİVLERİNDE NİGELLA SATİVA NİN BAZI ANTİOKSİDAN  
SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Omer Mahrouf Ali SHOSHİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof.Dr. Tufan KEÇECİ**

**KONYA-2015**

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT SICAKLIK STRESİNE MARUZ KALAN BROYLAR  
CİVCİVLERİNDE NİGELLA SATİVA NİN BAZI ANTİOKSİDAN  
SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Omer Mahrouf Ali SHOSHİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof.Dr. Tufan KEÇECİ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15202007 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2015**



## ÖNSÖZ

Dünyanın çözmek zorunda olduğu en önemli problemlerden biri, hızla artan dünya nüfusuna paralel olarak, yeterli gıdanın sağlanabilmesindeki yetersizliklerdir. İyi ve sağlıklı bir beslenmede hayvansal kökenli besinlerin önemli bir yeri bulunmaktadır. Nitekim, dünyada ve Türkiye'de hayvansal üretim dalları içerisinde, yumurta ve etlik piliç üretimi gibi alanları kapsayan, tavukçuluk sektörünün gittikçe geliştiği görülmektedir. Dünya genelinde kanatlı eti tüketimi içerisinde tavuk eti tüketimi %70, hindi eti %8 ve diğer kanatlıların %22 dolayında pay aldığı bilinmektedir.

Kanatlılar da dahil olmak üzere tüm canlıların, gerek yaşam gerekse verim açısından sağlıklı olmaları bulundukları ortam ile uyum çerisinde olmalarına bağlıdır. Kanatlılarda bu uyuma; kalıtım, yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerinin yanı sıra, barınma, aydınlatma, rutubet, havalandırma, beslenme ile iklim ve sıcaklık gibi dış faktörlerin önemli etkisi vardır. Çünkü bu faktörlerdeki olumsuz değişiklikler canlılarda stres kaynağı olabilmektedir. Kanatlılar ise strese en duyarlı hayvanlardan birisidir. Örneğin; piliçlerin yem tüketimini, canlı ağırlık kazancını ve hastalıklara karşı direncini etkileyen en önemli dış faktörlerden birinin iklim ve sıcaklık değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Sıcaklık artışı tavuklarda büyümenin yavaşlaması, ölüm oranının artması ve immunosupressif etkilerinden dolayı önemli ekonomik ve fizyolojik problemlere yol açmaktadır.

Bilindiği gibi Türkiye gibi subtropik iklime sahip ülkelerin bir çok bölgelerinde yaz aylarındaki sıcaklık 40 °C nin üzerine kadar çıkabilmekte ve yüksek sıcaklık dereceleri etlik piliç sürülerinde strese neden olabilmektedir.

Stres hayvan organizmasında çeşitli reaksiyonları uyarak normal fizyolojik fonksiyonlarını yani homeostasisin bozulmasına yol açar. Hayvan vücudundan bulunduğu çevreye olan net enerji akışı ile hayvan tarafından üretilen sıcaklık enerjisinin miktarlarındaki negatif denge sonucu sıcaklık stresi oluşmaktadır. Bu dengesizliğin sebepleri çevresel faktörler (güneş ışığı, termal radyasyon, hava sıcaklığı, nem, taşınma vb.) ve hayvanların karakteristik özellikleri (tür, metabolizma hızı ve termoregülatör mekanizmalar) olabilir. Ayrıca, homeostasisin bozulduğu böyle durumlarda meydana gelebilecek oksidatif stresin derecesi de büyük önem arz eder. Vücutta oksidatif stres sırasında meydana gelen serbest radikalleri yani reaktif oksijen metaboliklerini nötröle

etmek için antioksidan savunma sistemi olarak tanımlanan kuruyucu bir sistem de gelişmiştir. Bu sistemin görevi hücreyi oksijenin tam olmayan indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır.

Son yıllarda sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini en aza indirmek amacıyla bitkilerin çeşitli kısımlarında bulunan etkin maddelerin kullanılma eğilimleri artmıştır. Nitekim, bitkilerdeki uçucu yağların etlik piliçlerde yem tüketimi ve canlı ağırlığı artırabileceği ve aynı zamanda canlıda oluşabilen stresin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir. Bu amaçla kullanılan bitkilerin en önemlilerden birisi çörek otu (*Nigella sativa*)'dur. *Nigella sativa*, ortadoğu ve uzakdoğu ülkelerinde 2000 seneden daha uzun bir süredir doğal bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada konu ile ilgili bilgilere katkıda bulunabilmek amacıyla, deneysel olarak akut sıcaklık stresine maruz bırakılan broilerlerde *Nigella sativa* ( çörek otu) 'nın bazı oksidan (TBARS) ve antioksidan (CAT, SOD ve GPx) parameteler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi planlanmıştır.

“Akut sıcaklık stresine maruz kalan broyler civcivlerinde *Nigella sativa* (çörek otu)'nın bazı antioksidan sistem parametreleri üzerine etkisinin belirlenmesi” isimli bu çalışmayı projelendirip yüksek lisans tezi olarak veren ve çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Tufan KEÇECİ'ye, çalışmanın tamamlanmasında çok büyük katkıları olan Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanları Prof. Dr. Zafer DURGUN, Prof. Dr. Ercan KESKİN, Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ ve Arş. Gör. Sinan KANDIR'a ve öğrenciliğim sırasında her türlü kolaylığı sağlayan Sağlık Bilimleri Enstitüsü yöneticilerine ve memurlarına teşekkür ederim.

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15202007 proje numarası ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                           | Vi |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                   | 1  |
| 1.1. Stres, Serbest Radikallar, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar | 4  |
| 1.1.1. Stres                                                      | 4  |
| 1.1.2. Serbest Radikallar ve Oksidatif Stres                      | 6  |
| Reaktif Oksijen Radikalleri (ROS)                                 | 8  |
| Serbest Radikallerin Biyolojik Kaynakları                         | 10 |
| Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri                           | 13 |
| 1.1.3 Antioksidanlar                                              | 15 |
| Enzimatik Antioksidanlar                                          | 16 |
| Enzimatik Olmayan Antioksidanlar                                  | 19 |
| 1.2. Sıcaklık Stresi, Serbest Radikal ve Antioksidanlar           | 21 |
| 1.3. <i>Nigella sativa</i> (Çörek Otu)                            | 22 |
| 1.3.1. <i>Nigella sativa</i> (Çörek Otu) Sistematığı              | 22 |
| 1.3.2 Tarihçesi                                                   | 23 |
| 1.3.3. <i>Nigella sativa</i> 'nın Fiziksel Özellikleri            | 23 |
| 1.3.4. <i>Nigella sativa</i> 'nın Kimyasal Özellikleri            | 24 |
| 1.3.5. <i>Nigella sativa</i> ( Çörek Otu) 'nın Etkileri           | 27 |
| <b>2. Gereç ve Yöntem</b>                                         | 28 |
| 2.1. Gereç                                                        | 28 |
| 2.1.1. Hayvan Materyali                                           | 28 |
| 2.1.2 Yem Materyali                                               | 28 |
| 2.2. Yöntem                                                       | 29 |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                | 31 |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                                | 34 |
| 4.1. Tiyoarbitürik Asit (TBARS)                                   | 34 |
| 4.2. Antioksidan Enzimleri                                        | 39 |
| <b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                                       | 43 |

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| <b>6. KAYNAKLAR .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>7. EKLER .....</b>       | <b>54</b> |
| EK A Etik Kurul Onayı ..... | 54        |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>    | <b>55</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                   |                               |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Yüzde                             | %                             |
| Santigrat                         | °C                            |
| Adrenokortikotropik Hormon        | ACTH                          |
| Alanin Amino Transferaz           | ALT                           |
| Katalaz                           | CAT                           |
| Triklorometil                     | CCl <sub>3</sub>              |
| Sentimetre                        | cm                            |
| Bakır                             | Cu                            |
| <i>Nigella sativa</i> (Çörek Otu) | Ç                             |
| Dakika                            | Dk                            |
| Deoksiribonükleik Asit            | DNA                           |
| Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay | ELİSA                         |
| Etilendiamintetraasetik           | EDTA                          |
| Ferril                            | Fe (iv)                       |
| Perferril                         | Fe(v)                         |
| Gram                              | G                             |
| Glutasyon Peroksidaz              | GPx                           |
| Glutasyon Redüktaz                | GR                            |
| Glutasyon                         | GSH                           |
| Glutasyon disülfid                | GSSG                          |
| Glutasyon S-transferaz            | GST                           |
| Hidrojen                          | H <sup>·</sup>                |
| Hidrojen peroksit                 | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
| Perhidroksi radikal               | HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>  |
| İnterneşinol ünit                 | Iu                            |
| Kontrol                           | K                             |
| Kilogram                          | Kg                            |
| Laktat Dihidroginaz               | LDH                           |
| Monoamin oksidaz                  | MAO                           |

|                                         |                              |
|-----------------------------------------|------------------------------|
| Malondialdehit                          | MDA                          |
| Miligram                                | Mg                           |
| Mililitre                               | ml                           |
| Mangan                                  | Mn                           |
| Nanomol                                 | Nmol                         |
| Nitrik Oksit                            | NO                           |
| Nitrojen Dioksit                        | NO <sub>2</sub>              |
| Nitrat                                  | NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |
| Singlet oksijen                         | O <sub>2</sub> <sup>·</sup>  |
| Süperoksit                              | O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> |
| Hidroksil                               | OH <sup>·</sup>              |
| Peroksinitrit                           | ONOO <sup>-</sup>            |
| Peroksiredoksin                         | Prx                          |
| Poliansature yağ asit                   | PUFA                         |
| Alkoksil                                | RO <sup>·</sup>              |
| Peroksil radikal                        | ROO <sup>·</sup>             |
| Reaktif oksijenler                      | ROS                          |
| Thyl radikal                            | RS <sup>·</sup>              |
| Sıcaklık Stresi                         | S                            |
| <i>Nigella sativa</i> + Sıcaklık Stresi | SÇ                           |
| Süperoksitdismutaz                      | SOD                          |
| Süperoksit Redüktaz                     | SOR                          |
| Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri   | TRABS                        |
| Çinko                                   | Zn                           |

## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### Akut Sıcaklık Stresine Maruz Kalan Broyler Cıvcıvlerinde *Nigella sativa*nın Bazı Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkisinin Belirlenmesi

Omer Mahrouf Ali SHOSHİN

Fizyoloji Anabilim Dalı

### YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2015

Bu çalışmada, deneysel olarak sıcaklık stresi oluşturulan broyler cıvcıvlerinde *Nigella sativa* (çörek otu) uygulamasının antioksidan sistem üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 80 adet 14 günlük broyler cıvcıv (Ross 308) kullanıldı. Denemede kullanılan hayvanlar kontrol (K), *Nigella sativa* (çörek otu) (Ç), sıcaklık stresi (S) ve sıcaklık stresi + *Nigella sativa* (çörek otu) (SÇ) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yer alan broyler cıvcıvlere herhangi bir uygulama yapılmadı, Ç ve SÇ grupların yemlerine 100 mg/kg *Nigella sativa* (Çörek otu) toz şeklinde ve 7 gün boyunca uygulandı. S ve SÇ grubuna 22'inci günde sıcaklık stresi (oda sıcaklığı 40 °C ) uygulandı ve kan örnekleri bütün gruplardan EDTA 'lı tüplere kalpten alınarak plazması ayrıldı.

Araştırmada deneme sonunda gruplardaki deneklerden alınan plazma örneklerinden SOD, CAT, GPx ve TRABS düzeyleri belirlendi. Sonuç olarak, plazma TBARS düzeyinin (S) grubunda diğer 3 gruba göre önemli ( $p<0.05$ ) oranda artış gösterdiği belirlendi. (K) ve (Ç) gruplarının plazma TBARS düzeyleri arasında farklılık bulunmadı. (SÇ) grubunun plazma TBARS düzeyi ise (S) grubundan daha düşük, (K) ve (Ç) gruplarından daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Antioksidan enzimlerde GPx düzeyi (K), (Ç) ve (SÇ) gruplar arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Fakat, (S) grubunun aynı değeri (K) ve (Ç) gruplarına göre önemli ( $p<0.05$ ) oranda düşük bulundu. Plazma SOD düzeyi (K), (Ç) ve (SÇ) grupları arasında önemli bir farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ), (S) grubunun SOD düzeyi, (K ve Ç) grubundan daha az bulundu ( $p<0.05$ ). Plazma CAT düzeyi (K) ve (Ç) grupları arasında önemli bir farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Fakat (S) grubunda diğer 3 gruba göre önemli düzeyde düşük olduğunu bulundu ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, broyler cıvcıvlerin akut sıcaklığa maruz bırakılmasıyla bu hayvanlarda stresin geliştiğini gösteren plazma antioksidan enzim seviyelerinde azalma ve TBARS düzeyinde artmaya neden olmuştur. *Nigella sativa* 'nın broyler yemlerine ilavesinin, broyler cıvcıvlerde akut sıcaklık stresinin olumsuz etkilerinin azaltılmasında etkili bir madde olabileceğini kanaatine varlıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidanlar; Broyler; *Nigella sativa*; Sıcaklık Stresi

## SUMMARY

T.C.

SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **The Effects of *Nigella sativa* on some Antioxidant System Parameters at Experimental Broiler Chicken Exposed to Acute Heat Stress**

**Omer Mahrouf Ali SHOSHİN**

**Physiology Department**

**MASTER. THESIS / KONYA 2015**

The aim of this study is to analyze the effects of *Nigella sativa* on antioxidant system at experimental broilers with acute heat stress.

In this study, 80 (14 day) Ross 308 broilers were used. Experimental animals were divided into four equal groups as Control (K), *Nigella sativa* (Ç), Acute heat stress (S) and *Nigella sativa* + Acute heat stress (SÇ). In (K) groups, the animals were fed with the standard broiler food during the experimental period. *Nigella sativa* (100 mg/kg of food) were added as a powder to diets of the Ç and SÇ groups for 7 day. The animals in S and SÇ groups were exposed to experimentally acute heat stress for 6 hours 22 day (temperature of the room was increase to 40°C) for 6 hours and at the end of the experiment, blood samples were collected from the heart from all animals to EDTA tubes and the plasma were separated.

The levels of plasma TBARS, SOD, CAT & GPx determined in blood samples in all groups. Plasma TBARS levels were increased substantially ( $p<0.05$ ) in (S) group when compared with other 3 groups. While TBARS levels between (K & Ç) groups were similar and significantly lower ( $p<0.05$ ) than other groups. While TBARS levels in (SÇ) group when compared with other groups; it was lower than (S) and higher than (K & Ç) ( $p<0.05$ ). In antioxidant enzymes, GPx levels in (K, Ç & SÇ) groups were similar and no significantly differences were found ( $p>0.05$ ). However, GPx level in (S) group was significantly lower ( $p<0.05$ ) than when it compared other 2 groups (K & Ç). There were no significantly change ( $p<0.05$ ) in plasma SOD levels between (K, S & SÇ) groups. Plasma SOD level in (S) group was significantly lower ( $p<0.05$ ) than other 2 groups (K & Ç). There was no significantly difference ( $p<0.05$ ) in plasma CAT level between (K & SÇ) groups. Plasma CAT level in (S) group was significantly decreased ( $p<0.05$ ) when it compared to other 3 groups (K, Ç and SÇ).

As a result, it was found that in broiler chicken acute heat stress lead to increase TBARS and decrease antioxidant enzyme levels in plasma which indicated to development the stress in those animals. When *Nigella sativa* was supplemented to broiler feeds, it leads to decrease TBARS and increase some antioxidant levels in plasma which indicated to decrease of the side effect of acute heat stress to broiler chicken.

**Key Words:** Antioxidants; Broiler; *Nigella sativa*; Heat Stress

## 1. GİRİŞ

Günümüzün evrensel sorunu olan beslenme, son yıllarda yurdumuzda da kendini büyük bir ağırlıkla hissettirmeye başlamıştır. Bu sorunun çözümünde eti ve yumurtasıyla önemli bir protein kaynağı olan tavukçuluğa gereken önem ve özen gösterilmesi önemli katkı sağlayacaktır. Modern tavukçulukta; kümes yeri, ortam şartları, yapılacak tavukçuluğa uygun ekipmanların seçimi açısından ideal şartların sağlanması gerekir. Çünkü, her canlı gibi kümes hayvalarının da iyi yetişip gelişmeleri ve bol ürün vermeleri onların sağlıklı olmalarına bağlıdır (Şanlı 1984, Akbay ve ark 1995, Şener ve Temiz 2004, Çakı 2007, İnci ve ark 2010, Karaman ve Gökalp 2010).

Kanatlı yetiştiriciliğindeki amaç; kanatlıların birim yem tüketim başına maksimum yumurta verimini ve canlı ağırlık kazancını sağlamaktır. Kanatlı etinin kalitesini içerisindeki kimyasal bileşimi (protein, yağ, karbonhidrat, su oranı gibi) belirler. Bunda da kalıtım, yaş ve cinsiyet gibi bireysel özelliklerin yanı sıra, bir takım dış faktörler de önemli ölçüde etkilidir. Çünkü, hayvan için kabul edilen ideal şartlardan uzaklaşıldığında dış faktörler önemli bir stres faktörü oluşturarak, kanatlı sağlığını bir çok yönden olumsuz olarak etkilemektedir (Aksoy ve ark 1997, Roenigk 1999, Beri ve ark 2001, Akan 2002, Yıldız 2006, Aşkar 2010).

Değişik araştırmacılar (Soyer ve ark 1999, Yetişir ve ark 2008, Sarica ve ark 2009, Bogosavljevic ve ark 2010, Yücecan 2012) kanatlılarda ideal fizyolojik şartların sağlanabilmesi için dikkat edilmesi gereken dış faktörler arasında; barınma, aydınlatma, rutubet, havalandırma, yem ve besleme ile iklim ve sıcaklığın olduğunu vurgulamaktadırlar.

Broyerlerin büyüme hızı ve yemden yararlanma oranları ile yerleşim sıklığı arasında çok sıkı bir ilişki olduğunu bildiren Şenköylü (1995), birim alana konulması gereken civciv sayısının hesaplanmasında mevsim koşullarını dikkate alınması gerektiğini bildirmiştir.

Türkoğlu ve ark (2009) da civciv başına 300 cm<sup>2</sup> den 900 cm<sup>2</sup> 'ye kadar değişen yerleşim alanlarında yaptığı çalışmada; ortalama canlı ağırlık, yemden yararlanma ve ölüm oranı açısından en olumlu verileri 900 cm<sup>2</sup>, en olumsuzları ise 300 cm<sup>2</sup> deki alanda barındırılanlarda kaydettikleri belirtmişlerdir (Çizelge 1.1).

Benzer şekilde, Thomas ve ark (2004)'nın yaptıkları bir çalışmada da broyler için fazla alan ayrılmasının, broyler gelişimini artırdığı bildirilmiştir.

Bunun yanı sıra sıkışık alanın kanatlılarda verim özelliklerini olumsuz yönde etkilediği bildirilmekte ( Cravener ve ark 1992, Thomas 2004 ) ve kanatlılarda strese yol açtığı (Keceçi ve ark 1998 ) vurgulanmaktadır.

**Çizelge 1.1.** Yerleşim Sıklığının; Ölüm Oranı, Canlı Ağırlık ve Yemden Yararlanma oranına etkisi (Türkoğlu ve ark 2009).

| Hayvan başına alan (cm <sup>2</sup> ) | Ortalama canlı ağırlık (kg) | Ölüm Oranı (%) | Yemden Yararlanma Oranı |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| 900                                   | 1,87                        | 2,1            | 2,05                    |
| 800                                   | 1,86                        | 2,3            | 2,06                    |
| 700                                   | 1,84                        | 2,6            | 2,08                    |
| 600                                   | 1,82                        | 3,0            | 2,11                    |
| 500                                   | 1,79                        | 3,6            | 2,15                    |
| 400                                   | 1,75                        | 4,5            | 2,20                    |
| 300                                   | 1,70                        | 5,8            | 2,26                    |

Etlik piliç yetiştiriciliğinde, verim ve kaliteyi etkileyen diğer bir faktör de aydınlatmadır (Rozenboim ve ark 1999).

Tegethoff ve Hartung (1996) 23 saat aydınlık, 1 saat karanlık uygulamasının broylerin refahına en uygun aydınlatma periyodu olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer yandan, Weaver ve Meijerhof (1991), % 45, % 65 ve % 75 nisbi neme maruz bırakılan etlik piliçlerde, en yüksek kesim ağırlığına %45 nisbi neme maruz bırakılanlarda bulunduğunu, yüksek nemli ortamların broylerlerde ciddi sağlık problemlerine yol açabildiğini kaydetmektedirler.

Feddes ve ark (2002) ise, kanatlı kümeslerinde ortam sıcaklığını etkilemeyecek şekilde, iyi bir havalandırma yapılmasının önemini işaret etmektedirler. Ayrıca bir çok araştırmacı (Türker 1988, Türkoğlu ve ark 1993, Kutlu ve ark 1999), yeterli ve dengeli beslenmenin kanatlıların gerek sağlıklı olmalarında gerekse verim özelliklerinin artmasında kaçınılmaz olduğunu vurgulamaktadırlar.

İklim ve dolayısıyla sıcaklık, kanatlılara etki eden fiziksel dış faktörlerin en önemlilerinden birisidir. Çünkü etlik piliçlerin yem tüketimini, canlı ağırlığını ve

hastalıklara karşı dayanıklılığını direkt olarak etkilemektedir. Sıcaklık artışı, kanatlılarda büyümeyi yavaşlatması, ölüm oranını artırması ve immunosüpresif etkisinden dolayı oldukça önemli bir stres faktörü olarak problem oluşturmaktadır (St.-Pierre ve ark 2003). Çizelge 1.2'de broylerlerde (Ross) civciv dönemi ideal sıcaklık değerleri gösterilmektedir.

**Çizelge 1.2.** Civciv Dönemi Ideal Sıcaklık Değişimi Gösterilmektedir (Ross308 2007).

| Tüm Kümes |             | Bölgesel ısıtma |             |    |    |
|-----------|-------------|-----------------|-------------|----|----|
| Yaş (gün) | Sıcaklık °C | Yaş (gün)       | Sıcaklık °C |    |    |
|           |             |                 | A           | B  | C  |
| 0         | 29          | 0               | 30          | 27 | 25 |
| 3         | 28          | 3               | 29          | 26 | 24 |
| 6         | 27          | 6               | 28          | 25 | 23 |
| 9         | 26          | 9               | 27          | 25 | 23 |
| 12        | 25          | 12              | 26          | 25 | 22 |
| 15        | 24          | 15              | 25          | 24 | 22 |
| 18        | 23          | 18              | 24          | 24 | 22 |
| 21        | 22          | 21              | 23          | 23 | 22 |
| 24        | 21          | 24              | 22          | 22 | 21 |
| 27        | 21          | 27              | 21          | 21 | 21 |

Türkiye genel olarak subtropik bir iklime sahiptir. Bu sebeple yaz aylarında bazı bölgelerindeki sıcaklık 40-45 °C 'ye kadar yükselebilmektedir (Alkan ve ark 2003). Çevre sıcaklığındaki 1°C'lik artış, kanatlıların vücut sıcaklığında 1–2.5 °C'lik artışa neden olabilmektedir. Sıcaklık artışına kanatlıların ilk fizyolojik tepkisi oluşan strese paralel olarak yem tüketimini azaltmalarıdır (Coşkun ve ark 1997).

Yalçın ve ark (2001) hızlı ve yavaş büyüyen broyler genotiplerinde sıcaklık stresinin performans özellikleri üzerindeki etkisi konulu araştırmalarında, 21 gün

süre ile 7 saat 32-35°C sıcaklığa maruz bıraktıkları hayvanlarda yemden yararlanma düzeyinin azaldığını ve ölüm oranının önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir.

Gürler ve ark (2004) ise 298 broiler üretim tesisinde yaptıkları bir çalışmada, hayvanlardaki canlı ağırlık kazancının en düşük olduğu mevsimin yaz mevsimi olduğunu kaydetmektedirler.

Bir çok araştırmacı (Cahaner ve Leenstra 1992, Bonnet ve ark 1997, Akşit ve ark 2006, Yardibi 2008, Dai ve ark 2009) yüksek sıcaklık derecelerinin kanatlıların performanslarını olumsuz yönde etkilediğini ve strese yol açtığını kaydetmektedirler. Dolayısıyla, stres kanatlılarda verimi olumsuz yönde etkilemekte ve performans kayıplarına neden olmaktadır.

### **1.1. Stres, Serbest Radikallar, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar**

#### **1.1.1. Stres**

Stres, canlı hücrelerindeki homeostasisi tehdit eden fiziksel veya kimyasal etkenlere (stressör) karşı canlının geliştirdiği fizyolojik yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Binger ve ark 1927, Beckman ve Ames 1998).

Stres oluşturan etkenler hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemi yoluyla, sempatik sinir sisteminin aktivitesini ve hormonal mekanizmaları etkileyerek canlının hücresinde önemli değişimlere neden olmaktadır. Stres, hipotalamusun uyarılmasıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH)' un kan dolaşımına karışmasına ve glikokortikoid hormonlarının salgılanmasına neden olur (Siegel 1971, 1987, Noyan 1993, Weinstock 1997, Bowman 2005).

Stresin Selye'nin "genel adaptasyon sendromu" olarak adlandırdığı üç dönemi bulunmaktadır. Bunlar; alarm dönemi, direnç dönemi ve tükenme dönemidir. Alarm döneminde; bedenin stres etmeniyle karşılaşması sonucu hipotalamo-hipofizer sistem ve otonom sempatik sistem uyarılır. Etken çok güçlü ise canlıyı ölüme kadar götürebilir. Alarm döneminden sonra beden bu etmene uyum göstermeye çalışır ve ikinci dönem olan direnç dönemi başlar. Alarm döneminde artmış olan doku katabolizmasına karşı, direnç dönemi anaboliktir. Stres etmeni varlığını sürdürmesine rağmen, beden normalin üstünde dirençli durumdadır. Direnç dönemi stressörün gücüne, bedenin adaptasyon yeteneğine ve enerjisine bağlıdır. Stres etmeni varlığına sürdüğü sürece adaptasyon sürüp gidemez. Bu dönemde yiyecek tüketiminde pek değişiklik olmadığı için, salt kalorik enerji olarak tanımlanamaya adaptasyon enerjisinin tükenmesi ile üçüncü dönem başlar. Tükenme dönemi olan

üçüncü dönemde alarm reaksiyonu yeniden belirir. Adaptasyon enerjisi tamamen tükenmiş ise ölüm, değilse stres hastalıkları oluşur (Selye 1936).

Dolayısıyla stres hayvan organizmasında çeşitli biyolojik reaksiyonları uyarak, normal fizyolojik fonksiyonların veya homeostasisin bozulmasına yol açar. Hayvan vücudundan bulunduğu çevreye olan net enerji akışı ile hayvan tarafından üretilen sıcaklık enerjisinin miktarları arasındaki negatif denge sonucunda sıcaklık stresi oluşmaktadır. Bu dengesizliğin sebepleri çevresel faktörler (güneş ışığı, termal radyasyon, hava sıcaklığı, nem, taşınma vb.) ve hayvanların karakteristik özellikleri (tür, metabolizma hızı ve termoregülatör mekanizmalar) olabilir (Gershman ve ark 1954, Halliwell 1992, Cheeseman 1993, Gutteridge 1995, Beckman ve Ames 1998, Halliwell 2001, Devasagayam ve ark 2004). Sıcaklık stresi gibi çevresel stres kaynakları hayvansal üretim açısından önemli problemlere yol açmaktadır (Mujahid ve ark 2005, 2006, Hadimli ve ark 2007, Lara ve Rostagno 2013).

Nitekim, Mahmoud ve ark (2004) erkek broylerler üzerinde yaptıkları bir araştırmada, 4 haftalık broylerlere 3 gün boyunca 21-30 °C arasında sıcaklık uygulamışlar. Çalışmanın sonucunda, yüksek sıcaklığın plazma kortikosteron düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir.

Abbas ve ark (2007) da, 4 haftalık broilerlerde 35°C lik ısı derecelerinde hayvanların vücut sıcaklığı ve plazma kortikosteron düzeylerinin yüksek bulunduğunu kaydetmişlerdir.

Gharib ve ark (2008), 4-6 haftalık yaşlar arasındaki broylerleri 24 ve 35°C sıcaklık stresine maruz bırakmışlardır. Sonuç olarak, heterofil/lenfosit oranının 35°C 'deki broylerlerde, normal sıcaklıkta yetiştirilen broylerlere göre (24°C) daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Suudi Arabistan'da sıcak stresin broilerlerin bağışıklık düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran, Al-Ghamdi (2008), 22-31 günlük broilerleri, her gün 4 saat 40°C'lik sıcaklığa maruz bırakmışlar ve IgG ile IgM'nin kandaki konsantrasyonlarının azaldığını belirlemişlerdir.

Başka bir çalışmada da, broylerlere 31 ve 36 °C 'lik sıcaklık uygulamasının kan serumu kortikosteron konsantrasyonunu arttığını kaydedilmiştir (Quinteiro-Filho ve ark 2010 ).

### 1.1.2. Serbest Radikallar ve Oksidatif Stres

Streste meydana gelen sinirsel ve hormonal değişiklikler sonucunda kan dolaşım hızı ile oksijen alımı ve kullanımı önemli ölçüde artabilir. Organik moleküllerden enerji açığa çıkarılmasında oksijen kullanılması, organizmayı toksik oksijen ürünlerinin zararlı etkileri ile de karşı karşıya bırakabilir. Bu nedenlerdir ki, aerobik organizmalar toksisitesi çok yüksek olan serbest oksijen radikaller ile sürekli karşı karşıyadırlar. Normal sakin bir yaşamda bile sürekli olarak serbest oksijen türevleri üretilir. Metabolik aktivitenin artışıyla, oluşan serbest oksijen türevleri miktarı da artar (Fenton 1896).

Elektronlar orbit adı verilen yörüngelerde hareket ederler. Her orbitte daima iki elektron bulunur ve bunlar normalde ters yönde hareket ederler. Elektronlar orbitalde çiftleşmişse, elektronik yapı termodinamik olarak daha stabildir (Ihde 1967, Koppenol 1993).

En dış yörüngesinde, çiftleşmemiş elektron bulunan atom yada moleküllere serbest radikal denir. Bir çok inorganik bileşik, örneğin NO (Nitrik oksik) ve NO<sub>2</sub> (Nitrojen dioksit) dış orbitallerinde bir çiftleşmemiş elektron içerir ve bu tanımlamaya göre serbest radikaldir. Aynı şekilde oksijenin kendisi de bir radikaldir. Çünkü dış orbitallerinde iki çiftleşmemiş elektron taşır. Bu elektronların her biri farklı bir orbitalde yerleşmiştir ve paralel spin (dönme) konfigürasyonunda bulunurlar. Bu durum oksijen molekülüne aynı anda iki elektronun birden bağlanmasını önler. Oksijen molekülünün bir kimyasal bağ oluşturabilmesi için bu elektronlardan birinin zıt yönünde değişmesine gerek vardır. Ancak spin değişimi hem enerji hem de zaman gerektirdiğinden seyrek olarak gerçekleşir ve oksijen molekülünün bir elektron almayı tercih ettiği kabul edilir (Gönenç 1995).

Moleküler oksijenin metabolizması için olağan yol, dört elektron alarak tümüyle suya indirgenmesidir. Tam olarak indirgenmemesi sonucunda ise serbest oksijen radikalleri meydana gelir (Gönenç 1995).

Serbest radikaller çok reaktif yapılardır ve tek elektronlarını çiftlemek üzere diğer moleküller ile hızla reaksiyona girmeye, dolayısıyla onların yapılarını değiştirmeye eğilimlidirler. Serbest radikaller anyon, katyon ve nötral durumda bulunabilirler ( Selamoğlu 1999).

Serbest radikallerde çiftlenmemiş elektronlar, serbest radikallere büyük bir reaktivlik kazandırarak, hücrenin DNA, nükleotid koenzimler, protein ve lipidler gibi birçok biyolojik materyaline zarar verebilmektedirler. Bu zararlar birçok hastalığa (çeşitli kanser türleri, kalp-damar hastalıkları, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları, yaşlanma, katarak gibi) neden olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (Diplock 1998, Babior 2000).

Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROS), normal hücre fonksiyonları esnasında tüm aerobik organizmalar tarafından oluşturulmakta olup (Stadtman ve Levine 2000), miktarlarındaki artma veya antioksidan savunmadaki azalma, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Cnubben ve ark 2001, Koracevic ve ark 2001, Uttaraç ve ark 2009, Tabakoğlu ve Turgut 2013).

ROS, oksijenden köken alan kimyasal olarak reaktif bazı molekülleri kapsamaktadır. Bu moleküllerden süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) 'in reaktivliği hidroksil (OH) radikalinden daha düşüktür. Serbest radikaller çok sayıda biyomolekülle kolayca reaksiyona girerek bir zincir reaksiyonu başlatabilirler. Bu zincir reaksiyonunun durması için yeni şekillenmiş bir radikalın diğer serbest radikaller ile reaksiyona girerek eşleşmemiş elektronları ortadan kaldırması veya bir antioksidan ile reaksiyona girmesi gerekir. ROS 'un karsinogenez, kardiyovasküler hastalıklar, kataraktogenez, travma, şok, stres, fiziksel egzersiz, mutasyon, ateroskleroz, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli biyolojik olaylarda işe karıştığı kabul edilmektedir (Fridovich 1999, Halliwell 1999, Toyokuni 1999, Cnubben ve ark 2001).

ROS, ekzojen kaynaklardan başka mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemi ile araşidonik asit metabolizmasına bağlı olarak her hücrede üretilmektedir. Bilinen başlıca radikal türler çizelge 1.3 'de gösterilmiştir (Dündar ve Aslan 1999, Toyokuni 1999).

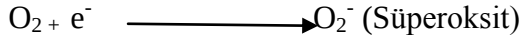
**Çizelge 1.3.** Sık Karşılaşılan Radikaller, Simgeler ve Kimlikleri (Dündar ve Aslan 1999).

| Radikaller          | Simgeler       | Kimlikler                                                      |
|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Hidrojen            | $H^{\cdot}$    | Bilinen en basit radikal                                       |
| Süperoksit          | $O_2^{\cdot-}$ | Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü                         |
| Hidroksil           | $OH^{\cdot}$   | En toksik (reaktif) oksijen metabolit radikali                 |
| Hidrojen peroksit   | $H_2O_2$       | Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf         |
| Singlet oksijen     | $O_2^{\cdot}$  | Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu              |
| Perhidroksi radikal | $HO_2^{\cdot}$ | Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır      |
| Peroksil radikal    | $ROO^{\cdot}$  | Perhidroksil oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur |
| Triklorometil       | $CCl_3$        | $CCl_4$ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal   |
| Thyl radikal        | $RS^{\cdot}$   | Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı    |
| Alkoksil            | $RO^{\cdot}$   | Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti   |
| Nitrojen oksit      | $NO$           | L-arjinin amino asitinden in vivo üretilir                     |
| Nitrojen dioksit    | $NO_2$         | $NO$ 'nin oksijen ile reaksiyonundan üretilir                  |

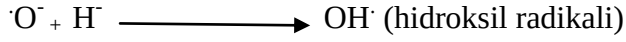
## Reaktif Oksijen Radikalleri (ROS)

### 1. Süperoksit

Tüm aerobik hücrelerde moleküller oksijene elektron ilavesiyle süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) anyonu oluşmaktadır. Süperoksit radikali, oksijenden kaynaklanan tüm radikaller içinde en çok ve en kolay oluşandır. Bunun nedeni, belkide oksijenin suya indirgenmesi zincirinde ilk oluşan radikal olmasıdır. Süperoksit radikalleri diğer radikallerin oluşumuna da neden olabilir. Süperoksit radikali direkt olarak zarar vermez. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha fazla reaktiftir, aynı anda oksidan perhidroksi radikali ( $HO_2^{\cdot}$ ) oluşturmak üzere protonlanır.



Süperoksit radikali, bir hidrojen atomu ile birleşecek olur ise reaktivitesi güçlü olan hidroksil radikali oluşturmaktadır.



Süperoksit radikalının ve nitrik oksit (NO•) ile birleşmesinin sonucu peroksinitrit (ONOO-) meydana gelir. Peroksinitrit metabolize olurken nitrat (NO3-) ve nitrit (NO2-) oluşturmaktadır (Zhu ve ark 1992, Akkuş 1995, Dawn ve ark 1996 ).

## 2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşumunun iki farklı yolu vardır. Bunlar: oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ve süperoksitin enzimatik olmayan tepkimeleri sonucunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmasıdır. Ancak biyolojik olarak önemli bir oksidandır. Geçici metaller ile etkileşerek, reaktivitesi çok yüksek olan hidroksil radikalını oluşturabilir. Küçük, yüksüz moleküller olduğu için; hücre membranlarının hidrojen peroksitde geçirgenliği suya olduğu gibidir. Böylece hücre membranlarından diğerlerine göre çok daha kolay difüze olabilir. Proteinlerde hem grubunda olan demir, hidrojen peroksit ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon özelliklerindeki ferril [Fe (IV)] ve perferril [Fe(V)] oluşumuna yol açmaktadır. Bu reaktif demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahiptir, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. (Elstner 1991, Dawn ve ark 1996, Selamoğlu 1999 ).



## 3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH) biyolojik sistemlerdeki en reaktif radikaldır. Dolayısıyla, en toksik radikal olup, kaynağından fazla uzaklaşmadan en yakın hedefleri etkiler ve biyolojik sistemlere büyük zarar verir. Bu radikal, hidrojen peroksitin indirgenmesi ile meydana gelmektedir (Akkuş 1995, Dawn ve ark 1996).



#### 4.Nitrik Oksit

Orbitalinde taşıdığı tek elektron nedeniyle radikal özellikte olan nitrik oksit (NO)  $O_2^-$  gibi çok reaktif değildir. Diğer serbest radikaller ile (peroksil ve alkil radikaller gibi) kolayca reaksiyona girerek, bir serbest radikal temizleyicisi fonksiyonu da gördüğü ve hücre membranında lipid peroksidasyonunu önlediği bildirilmektedir (Rubbo ve ark 2000, Özkan 2003). Eğer  $O_2^-$ , NO ile eşit miktarlarda üretilirse birbirleriyle reaksiyona girerek yüksek derecede sitotoksik peroksinitrit anyonu oluştururlar. Peroksinitrit doğrudan veya reaksiyon ürünleri yoluyla LDL 'nin oksidasyonuna, seruloplazmini yıkımlayarak bakır iyonlarının serbest kalmasına sebep olması yanında, çoğu yangısal durumda gözleendiği gibi farklı proteinlerdeki tirozin aminoasitlerine de zarar vermektedir (Ignarro ve ark 1987, Marietta ve ark 1988, Cleeter ve ark 1994, Halliwell 1999 ).

#### 5.Malondialdehit (MDA)

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda gelişen malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın, sistematik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı göstergesidir ve oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır (Koca 2007).

#### Serbest Radikallerin Biyolojik Kaynakları

Serbest radikaller oluşum kaynağına göre, endojenik ve eksojenik olmak üzere ikiye ayrılır. Endojenik kaynaklı serbest radikal üretim kaynakları: oksijen enzimlerinin reaksiyonları, mitokondriyal elektron transport sistemi reaksiyonları, otooksidasyon reaksiyonları ve antimikrobiyal aktivite sırasında oluşan solunum patlaması. Eksojenik kaynaklar ise: Radyoaktivite, ksenobiyotikler (yabancı kimyasallar) ve ultrason gibi birçok etken sayılabilir ( Sies 1991, Sayılan 2008 ).

Serbest oksijen radikallerinin açığa çıktığı biyolojik sistemlerin başında mitokondri elektron transport zinciri gelir. Solunum zincirinin son molekülü olan oksijen 4 elektron alarak suya indirgenir. Ancak oksijen her zaman tam olarak indirgenemez ve normal koşullarda mitokondriyal oksijen tüketiminin %1-2' si süper oksit radikali ve hidrojen peroksit oluşumu ile sonuçlanır. Mitokondriler tarafından hidrokil radikali üretimi de bildirilmiştir (Selamoğlu 1999, Valko ve ark 2006).

Serbest radikallerin bir önemli kaynağı da fagositik aktivite ile görevli hücrelerdir. Nötrofiller ve makrofajlar aktive olduğu zaman büyük miktarlarda oksijen tüketirler ve bunun hemen hepsi süperoksit anyon radikaline çevrilir. Nötrofiller tarafından üretilen süper oksit radikali, hızla hidrojen peroksit'e dönüşür. Hidrojen peroksit de, lokalize doku inflamasyonunda görülen sitotoksik potansiyelden sorumludur (Harman 1956, Selamoğlu 1999).

Organizmada prostaglandin sentezi sırasında da serbest radikaller oluşmaktadır. Hormonal, alerjik, mekanik, enfeksiyon, radyasyon, çeşitli toksinler ve iskele gibi uyarılar membranda bulunan fosfolipaz A2 enzimini aktive ederler. Bu durum hücre membranındaki fosfolipidlerin enzimatik hidrolizi ile araşidonik asit ve diğer öncül yağ asitlerinin açığa çıkmasına neden olur ve açığa çıkan yağ asitleri derhal sentezin ileri basamaklarına girerler. Böylece araşidonik asitten, siklooksijenaz etkisiyle siklik endoperoksitler ( PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>) oluşmaktadır. Özellikle bu basamakta serbest radikallerin açığa çıktığı gösterilmiştir (Gönenç 1995).

Serbest radikal üreten diğer bir kaynak, sitoplazmada çözünmüş olarak bulunan enzimlerdir. Bu enzimlerden en çok inceleneni pürin metabolizmasında yer alan ksantin oksidazdır. Bu enzim normal dokuda dehidrogenaz formunda bulunur. İskele gibi durumlarda ksantin oksidaz formuna dönüşür. Bu formda da elektron alıcısı moleküler oksijen olduğundan, sistem serbest radikal oluşturma potansiyeli kazanır (Gönenç 1995).

Ksantin oksidazın dışında, aldehitoksidaz, flavoprotein dehidrogenaz ve triptofan dioksijenaz gibi oksijeni kullanan sitoplazmik enzimler de benzer şekilde serbest radikal oluşumuna katkıda bulunurlar. Katekolamin metabolizmasının hızlandığı durumlarda monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi sırasında da serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Ayrıca çözünebilir özelliği olan sıvı ortamda oksidasyon-redüksiyon verme yeteneğine sahip pek çok hücre komponentinin (tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidropteridin, hemoglobin) serbest radikal oluşumuna önemli katkısı vardır. Hepside moleküler oksijenin redüksiyonu ile primer olarak süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olur. Peroksizomlar yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli oksidan enzimler (D-amino oksidaz, urat oksidaz, yağ açıl koa oksidaz vb) içerirler. Bu enzimler süper oksit basamağı olmadan hidrojen peroksit oluşumuna neden olurlar. Demir ve bakır gibi

iki değerlikli geçiş metalleri de hidroksil radikali gibi daha reaktif radikallerin üretimine neden olabilmektedirler (Gönenç 1995).

Serbest oksijen radikalleri sözü edilen biyolojik kaynaklardan başka ekzojen faktörler tarafından da oluşturulabilirler (Selamoğlu 1999).

Çevresel kimyasal ajanlara maruz kalma, hücrelerde radikal oluşumu ve reaksiyonlarını artırarak oksidatif strese yol açmaktadır. Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, organik yanık madde alımı (yanmış gıdalar, sigara dumanı gibi) ve iyonize edici radyasyon başlıca ekzojen radikal kaynaklardır (Dnar ve Aslan 1999). Çizelge 1.4'de organizmada serbest radikal reaksiyonlarını artıran bazı faktörler gösterilmiştir.

Bu kaynaklardan oluşan radikallerin yüzlerce farklı türü vardır. Ancak radikaller içinde süperoksit ve nitrik oksit, temel radikaller sayılabilmektedir. Çünkü bu radikaller enzimatik mekanizmalarla, devamlı olarak ve önemli düzeylerde üretilen radikallerdir (Kenneth 1998).

**Çizelge 1.4.** Serbest Oksijen Radikallerini Oluşturan Ekzojen ve Endojen Faktörler (Çelik 2001).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ekzojen Faktörler</b><br><b>1) Diyetsetel</b><br>-Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme<br>-Alkol<br>-Fazla kalorili beslenme (obesiti)<br>-Hyavansal proteinlerce beslenme<br>-Aşırı demir ve bakır alınması<br>-Az sebze ve meyve yenmesi<br>-Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması<br>-Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar<br><b>2) Çevresel</b><br>-Sigara dumanı<br>- Hava kirliliği<br>-Diğer kirleticiler<br>-Radyasyon<br><b>3) İlaçlar</b><br>-Antikanser ilaçlaar (Adriamisin vb)<br>-Glutasyon tüketen ilaçlar ( Asetaminofen, Kokain gibi) |
| <b>Endojen Faktörler</b><br>1. Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam<br>2. Stres<br>3. Yaşlılık<br>4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar ( Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi reperfüzyon hasarı gibi)<br>5. Diyetsetel antioksidanların sağlanması etkileyen koşullar                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### **Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri**

Serbest oksijen radikalleri başta membran fosfolipidleri, proteinler, nükleik asitler olmak üzere tüm biyomolekülleri etkileyerek çeşitli düzeylerde doku hasarına yol açarlar.

## 1. Lipidlere Etkileri (Lipid Peroksidasyonu)

Serbest radikallerin lipidlerle reaksiyonundan doğan lipid peroksidasyonunun organizmada yaygın olduğu düşünülmektedir. Biyomembranlar, membran fosfolipidlerinin içerdiği poliansature yağ asitleri (PUFA) nedeniyle oksidatif etkiye özellikle duyarlıdır. Metabolizma sürecinde kullanılan oksijenin çoğu hidrojenle birleşerek suyu oluşturur. Ancak oksijenin %4 ile % 5'lik kısmı süperoksitlerin ( $O_2^-$ ) ve dolayısı ile hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ) gibi zararlı oksidasyon ürünlerinin meydana gelmesinde kullanılır. Bu ürünler doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu diye bilinen kimyasal olaylar zincirini başlatarak yeni bir serbest radikalın oluşmasına yol açabilir. Hücre çeperinin lipid peroksidasyonu gerek iyonik dengenin korunmaması gerekse doku inflamasyonu gibi nedenlerle hücrelere zarar verebilmektedir. Peroksidasyonun başlangıç safhasında; serbest radikal PUFA molekülünden bir hidrojen atomu ayırarak, geriye karbon atomu üzerinde bir çiftleşmemiş elektron ile bir serbest lipid radikali (alkil radikal) bırakır. Hidrojen atomunun uzaklaştırılması ve alkil radikal oluşumunu takiben, bir moleküler düzenleme ile lipid radikal hızla stabilize edilir. Bu lipid radikali daha sonra moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksi radikalini oluşturur. Güçlü bir radikal olan peroksi radikali, komşu PUFA' nın hidrojenini etkiler. Böylece lipid hidroperoksit ve yeni lipid radikal oluşumuna neden olur. Yeni oluşan lipid radikali, daha sonra diğer oksijen molekülü ile kombine olur ve zincir reaksiyonu devam eder. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan maddelerden biri olan malondialdehit ve pentan gibi hidrokarbon gazlar oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır (Reddy ve ark 1992, Öztürk ve ark 2003, Koca 2007)

Konjuge dienler ve malondialdehit'ler lipid peroksidasyonu sırasında üretilmektedir. MDA yaygın olarak tiobarbiturik asitle reaksiyonu vasıtasıyla ölçülür. Bu reaksiyon sonucunda tiobarbiturik asit reaktif maddeleri (TBARS) oluşur. Her ne kadar TBARS ölçüm yöntemi MDA 'ya özel olmasa da TBARS terimi lipid peroksidasyonunun genel belirtici olarak kabul edilen MDA ile eşanlamlı olarak kullanılagelmıştır. Lipid peroksitlerin bozulması sonucunda etan ve pentan hidrokarbonları oluşacaktır. Bu hidrokarbonlar solunum sırasında vücuttan dışarı atılırlar ve standart gaz toplama yöntemleri ile elde edilebilirler (Jenkins ve ark 1984, Alessio 1993).

## **2. Proteinlere Etkileri**

Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler serbest radikallerin hedefleridir. Proteinleri oluşturan amino asitlerin hasarlanması proteinin kendisinde kalıcı değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler parçalanma, agregasyon ve proteolitik sindirime duyarlılık olarak gruplandırılabilir. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olduğundan: sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve trozin içeren proteinler oksidasyona karşı en duyarlı olanlardır ( Gönenç 1995, Selamoğlu 1999 ).

## **3. Karbonhidratlara Etkileri**

Glikoz ve diğer monosakkaritler uygun koşullar olduğunda oksidasyona uğrayabilir. Basit monosakkaritlerin dikarbonil bileşiklerinin, hidrojen peroksit oluşturmak üzere kolayca oksidasyona uğrayabildiği gösterilmiştir ( Gönenç 1995, Selamoğlu 1999 ).

## **4. Nükleik Asitlere Etkileri**

Serbest oksijen radikalleri DNA hasarlanmasına neden olabilir. Başta hidroksil radikali olmak üzere serbest radikallerin etkisi, büyük oranda nükleik asit bazlarının modifikasyonu ve DNA zincirinin kırılması şeklinde görülür. DNA komponentlerinden timin ve sitozin hidroksil radikal hasarına en duyarlı olanlarıdır. Ayrıca DNA polimerazın inhibisyonu ile DNA sentezi bloke olabilir ( Gönenç 1995, Selamoğlu 1999 ).

Normal şartlarda, çeşitli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek amacıyla gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar sırasında oluşan oksijen radikallerinin derişimleri genellikle çok düşüktür. Çünkü bu reaktif türler, hücrelerin antioksidan savunma sistemleri ile aktif olmayan haline getirilmektedir. Ancak bu radikallerin derişimi farklı hastalıklar ve stres durumlarında artabilmektedir (Kenneth 1998).

### **1.1.3 Antioksidanlar**

Yüksek reaktif yapıda olan serbest radikallerin bazı kritik hücre komponentlerinde (lipid membranı, DNA, protein) değişikliğe neden olarak doku hasarı oluşturduğu bilinmektedir. Serbest radikal hasarını bazı kronik hastalıkların

etiyojisine katıldığında saptanmıştır. Serbest radikal hasarına karşı vücutta hücre ve dokuları koruyan biyokimyasal mekanizmalar vardır.

Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanır. Bir şekilde oluşturulan her hangi bir ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküler ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (Gözükara 1997).

Antioksidan savunma; radikal metabolitlerin üretimini önlemesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak tanımlanan beş değişik blokta yürümektedir (Dündar ve Aslan 1999).

Antioksidan savunma, genel bir tanımlama ile primer ve sekonder savunma olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada:

Primer savunma; oksijenden doğrudan oluşan serbest radikaller (süperoksit radikali) ile etkileşir. Sekonder savunma; Süperoksit radikalının dismutasyonundan doğan radikalleri temizler.

Normal koşullarda oluşan oksijen radikalleri enzimatik ve nonenzimatik yollarla hemen temizlenir ve yapım ile temizlenme oranları arasında bir denge olduğu için hücre yada organizma zarar görmez. Bu nedenle antioksidan sistemlerin bilinmesi, oksidan streslerin yol açtığı zararların engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Organizmada antioksidan etki gösteren sistemleri yapılarına göre enzimatik ve nonenzimatik olarak sınıflandırmak mümkündür. İşlevlerine göre ise, oluşum yolunu inhibe edenler, oluşan radikalleri temizleyen elektron tutucular ya da proton vericiler olarak sınıflamak mümkündür (Halliwell 1992, Cheeseman 1993, Gutteridge 1995, Çelik 2001).

## **Enzimatik Antioksidanlar**

### **1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Süperoksit radikalının hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden, bir metaloenzimdir. Süperoksit radikalleri spontan dismutasyona uğrayabilirlerse de SOD spontan dismutasyon hızını  $10^4$  kat artırır. Süperoksit dismutaz enziminin bakır çinko SOD ve mangan SOD olmak üzere iki tipi vardır.

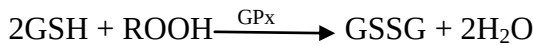
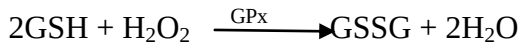
Süperoksit dismutazın aktivitesi bakımından dokular arasında fark vardır. En yüksek düzeylerde karaciğer, adrenal bezler, böbrek ve dalakta görülür. Enzimin aktivitesi, doku oksijenasyonuna duyarlı olan biyosentezi aracılığı ile düzenlenmektedir (Marklund 1984, Kavaş 1989, Akkuş 1995).

Süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerinin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesini ve böylece hidroksil radikali gibi daha toksik ürünlerin oluşmasını önler (Çelik 2001).

## 2. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz tabii antioksidanlarından biridir ve GPx enziminin reaksiyona girdiği bir substrattır. GPx ve katalaz hidrojen peroksidin suya dönüştürülmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Glutasyon peroksidaz hücre içinde sitozolde ve mitokondriyal matrikste lokalizedir. Enzimin selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız iki tipinin de hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin indirgenme reaksiyonlarını katalize ettiği gösterilmiştir. Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz sitozolde bulunur ve daha düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında etkilidir. Selenyumdan bağımsız olan ise hidrojen peroksidi substrat olarak tercih eder (Ivanova ve ark 2015).

Glutasyon peroksidaz enzimi, indirgeyici güç olarak sülfür içeren bir tripeptid olan glutasyonu (GSH) kullanır. Glutasyon tüm memeli hücrelerinde en bol bulunan düşük molekül ağırlığına sahip tiyoldür.



Reaksiyona giren glutasyonlar, disülfid bağları ile birbirlerine bağlanarak indirgeyici özelliklerini yitiriler. Ancak glutatayon peroksidaz enziminin fonksiyonunu sürdürebilmesi için okside glutasyonun (GSSG) tekrar redükte forma dönüştürülmesi gereklidir. Bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutasyon redüktaz tarafından gerçekleştirilir (Çaylak 2011).



Bu reaksiyonda kofaktör olarak kullanılan  $\text{NADP}^+$  'ın yeniden sentezi için, heksomonofosfat şantı ve anahtar enzimi olan glukoz-6 fosfat dehidrojenaz enzimi gereklidir. Bu nedenle glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimleri de antioksidan savunma sistemi içinde yer alırlar.

Hem glutatyon peroksidaz, hem katalaz hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonunun düzenlenmesinden sorumlu olmakla birlikte, normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak glutatyon peroksidaz yer alır. Bu enzim düşük düzeyde hidrojen peroksitten hücrelerin korunmasında, katalazdan daha büyük bir role sahiptir. Ayrıca glutatyon peroksidaz, katalazdan farklı olarak, hidroperoksitleri de indirgeyebilir. Süperoksit radikalleri GPx'i inaktive edebilir, katalaz'ı ise az inhibe eder. Ekstrasellüler ortamda ise hidrojen peroksidi indirgeyen bir enzim sistemi bulunmamaktadır. Ekstrasellüler hidrojen peroksidin dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edildiği kabul edilmektedir (Çelik 2001).

### 3. Katalaz (CAT)

Bu enzim glutatyon peroksidaz gibi hücre içi hidrojen peroksidin detoksifiye edilmesinde rol alır. Katalazın doku dağılımı süperoksit dismutaz gibi geniştir. Ancak karaciğer, böbrek ve eritrositler rölatif olarak bu enzimi daha yüksek düzeylerde bulundurlar. Hücre içinde sitozolde ve daha çok peroksizomlarda lokalizedir. Katalazlar daha çok hidrojen peroksidin arttığı durumlarda etkilidir. Hidrojen peroksid düzeyi düşük olduğunda veya elektron donörü konsantrasyonu yüksek olduğunda peroksidatik reaksiyonla;



Hidrojen peroksidin oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla; Hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortadan kaldırır.



Katalaz daha çok peroksizomlarda, glutatyon peroksidaz sitozol ve mitokondride lokalize olarak birbirlerini tamamlayıcı bir yerleşim gösterirler. Böylece hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonu düzenlenmesini etkin bir şekilde gerçekleştirirler (Erenel ve ark 1992, Onat ve ark 2006 ).

### 4. Süperoksit Redüktaz (SOR)

Süperoksit redüktazlar demir içerirler ve sadece anaerobik olarak sülfatı redükte eden bakterilerde bulunurlar. Bu nedenle desülfoferrodoksin olarak isimlendirilmişlerdir (Lombard ve ark 2000).

## 5. Peroksiredoksinler (Prx)

Peroksiredoksinler (Prx; thioredoxin peroxidase) hidrojen peroksit ve farklı alkil hidroperoksitleri doğrudan redükte eden yakın geçmişte keşfedilen enzimlerdendir. Memeli hücrelerinde mitokondriyal tioredoksin sistemi Prx'in spesifik bir redüktanıdır ( Chae ve ark 1999, Miranda- Vizuite ve Spyrou 2000).

## 6.Glutatyon Redüktaz (GR)

Glutatyon redüktaz okside olmuş glutatyon (GSSH)'un tekrar GSH'ye redükte edilmesinden sorumlu bir enzimdir ve GSH, GPx tarafından tekrar GSSH'ye dönüştürülür. Bu nedenle GR ve GPx' in doku dağılımlarının benzer olduğu belirtilmektedir (Peters-Campo ve ark 1993).

## Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Bu gruptaki antioksidanlar, serbest radikalleri, radikal ve toksik olmayan moleküllere dönüştürebilmektedir. Enzimatik olmayan endojen kaynaklı antioksidanlara: glutatyon, askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, metionin, albümin, bilirubin örnek verilebilir (Gözükara1997, Durmuş ve Ünsaldı 2005, Finaud 2006 ).

Glutatyon (GSH), hücrede bulunan ve karaciğerde sentezlenen, hücrenin fonksiyonel proteinlerini oksidan radikallere karşı koruyan bir tripeptittir. GSH'nın en aktif grubu tiyol grubudur. Öyleki kandaki redükte GSH'nın hemen hepsi eritrositler içerisinde bulunmaktadır. GSH, hayvan hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. GSH'deki sisteinin tiyol grubunun oksidasyonu ile Glutatyon disülfid (GSSG) oluşmaktadır. Hücrede bulunan GSH'ın üçte bir kadarı disülfid şeklinde ve tiyol grubu içeren sistein, koenzim A gibi bileşikler ile beraber bulunmaktadır. DNA sentezinde ve hasarlı DNA parçalarının onarılmasında, zehirli maddelerin inaktif hale dönüştürülmesinde, GSH büyük bir rol oynamaktadır (Marcus 1978, Gözükara 1997, Singh ve ark 2004, Memişoğulları 2005).

Melatonin ( $C_{13}H_{16}N_2O_2$ ),  $HO\cdot$ 'ni ortadan kaldırılmasında en güçlü antioksidandır. Melatonin,  $HO\cdot$  ile reaksiyona girdikten sonra bir indolilkatyon radikaline dönüşür ve ortamdaki  $O_2\cdot$ -i, tutarak antioksidan etkisini göstermektedir. Lipofilik bir madde olduğu için birçok kompartmana girebilir ve kan-beyin bariyerinde geniş bir antioksidan aktivite gösterebilir (Gözükara 1997, Sayılan 2008)

Sitokinler, başta katalaz olmak üzere bazı antioksidan enzimleri aktive etmelerinin yanısıra, proteolitik enzimleri de aktive ettiklerinden dolayı zarar verebilmektedir.

Bilurubin yüksek düzeylerde doku için toksik bir madde olmasına rağmen, süperoksit ve hidroksil radikallerini temizler.

Ürik asit, lipid peroksidasyonunu önleyici bir madde olarak bilinmektedir (Guyton 2007, Çaylak 2011).

E vitamini bütün hücre çeperlerinde lipid çözünürlüğüne sahip başlıca antioksidanttır. Bu vitamin çeşitli oksiradikallerle, elektrik yüksüz oksijenle, lipid peroksit ürünleriyle reaksiyona girer ve süperoksit radikalini nispeten daha zararsız yağ çözünürlüğüne sahip bir fenol (tocopherol) radikaline dönüştürerek, lipid peroksidasyonunu engelleme işlevi görür. Bu şekilde E vitamini membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerini oksidatif hasardan korumaktadır. Bunu da, Tokoferol'ün tokoferoksil radikallerine ve sonra da tokoferil quinon'a dönüştürülmesi yolu ile yapar (Horton ve ark 1987, Meydani ve ark 1992, Pekiner ve ark 2003).

Hidrofilik bir molekül olan C vitamini, serbest radikaller ile doğrudan reaksiyona girebilir. Ayrıca radikal haldeki E vitaminini indirgeyerek, antioksidan özelliklerini yeniden oluşturur. Süperoksit, hidroksil radikaller ve elektrik yüksüz oksijenle direk reaksiyona girebilir. Genel olarak C vitamini sitozolik substratları oksidatif hasardan korumaktadır. (Meydan ve ark 1990. Ames ve ark 1993)

A vitamini prokürsörü olan beta-karoten, en etkili yüksüz oksijen baskılayıcısıdır ve bir antioksidan olarak iş görebilir. Beta karotenin ksantin oksidaz aracılığı ile oluşan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (Machlin ve Bendich 1987, Goldfarb 1993).

Fizyolojik koşullarda demirin biyoyararlılığı dolaşan transferrinin durumuna bağlıdır. Transferrin serbest demiri bağlayarak dokuları lipid peroksidasyon reaksiyonlarına karşı korur (Gönenç 1995).

Seruloplazmin iyi bilinen bir prooksidan olan bakırı bağlayarak radikal oluşumunu angeller. Ayrıca demir gibi davranabilen serbest hemoglobini bağlayan haptoglobin ile bakırı bağlayan albumin de ekstrasellüler antioksidan olarak fonksiyon görürler (Gönenç 1995).

## 1.2. Sıcaklık Stresi, Serbest Radikal ve Antioksidanlar

Yapılan alışmalar (şahin ve ark 2002, şahin ve ark 2003, Quinterio- Filho ve ark 2010, Yang 2010) serbest radikal üretiminin organizmanın maruz kaldığı strese göre değişebileceğini göstermektedir. Ki bu değişiklik, değişen metabolizma hızı ile doğru orantılıdır. Stres durumunda da gerek sempatik sinir sisteminin aktif hale gelmesi, gerekse adrenalin ve glikokortikoid sekresyonlarındaki artışlar tüm metabolik faaliyetleri etkilemektedir. Buna paralel olarak oksijen tketicimi de artmaktadır. Artan oksijen kullanımı sonucu, metabolik süreçler hızlanarak serbest radikal oluşumunu da sağlayabilir. Serbest radikal oluşumu, antioksidan savunma kapasitesini aştığı zaman hücrede tahribat meydana gelir. Reaktif oksijen ürünleri, protein, nükleik asit ve lipitleri hasara uğramaktadır (Dilopck 1998, Babior 2000).

şahin ve ark (2002), 32°C sıcaklık stresi uyguladıkları erkek broylerlerin yemlerine E vitamini eklemişler ve bu grubun plazma MDA konsantrasyonunun, E vitamini ilave edilmeyen gruptan daha az çıktığını bildirmişlerdir.

Aynı araştımcıların (şahin ve ark 2003) gerçekleştirdikleri diğer bir çalışmada da, 32°C lik sıcaklık stresine maruz bırakılan 1 günlük erkek broyler civcivlerin yemlerine askorbik asit ve kromium ilavesinin kan MDA konsantrasyonunda düşmeye neden olduğu kaydedilmiştir.

Altın ve ark (2003)'nın sıcaklık stresinin broylerde antioksidan, lipid peroksidasyon ve bazı stres parametrelerinin üzerindeki etkilerini inceledikleri araştırmada, Cobb ve Ros olarak iki farklı tür broylerler 38 °C 'lik sıcaklığa maruz bırakmışlar ve oluşan stres sonucu her iki tür hayvanda da plazma MDA, SOD, CAT ve GPx düzeylerinin yüksek düzeyde olduğunu belirlemişlerdir.

Sıcaklık stresinin oksidatif stres üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlayan bir başka araştırmada, Lin ve ark (2006), 3 ve 6 saat süreyle 32°C sıcaklığa maruz bırakılan 5 haftalık broylerde TBARS, tiroksin, triiodotironin, kortikosteron ve kreatin kinaz enzimlerinin düzeylerini ölçmüşler. Sonuç olarak, TBARS 'ın 6 saat süreyle sıcaklık stresi oluşturulan grupta, 3 saat uygulananlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada sıcaklık stresinin karaciğeri kalpten daha fazla etkilediği vurgulanmıştır.

Tatlı-Seven ve ark (2009), 34 °C'lik sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerin yemlerine C vitamini ve etanol ile ekstrakte edilen propolis ilave ettikleri araştırmada, plazma SOD düzeyinin sıcaklık stresinde diğer gruplara göre arttığını,

kalp ve böbrek MDA düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemişler. İlave olarak, Kalp, böbrek ve kan CAT düzeylerinin de sıcaklığın etkisiyle yükseldiğini bildirmişlerdir.

Son yıllarda, sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini en aza indirgeyebilmek veya ortadan kaldırabilmek amacıyla bitkilerin çeşitli kısımlardaki etkin maddelerin kullanılma eğilimleri artmıştır (Durrani ve ark 2007, Çelebi ve Kaya 2012). Öte yandan, tavukçuluk sektöründe alternatif yem katkı maddeleri üzerinde yapılan çalışmalar büyük bir hız kazanmıştır. Bu tür çalışmalarda, bitkilerdeki uçucu yağların etlik piliçlerde yem tüketimi ve canlı ağırlığı arttırabileceği ve aynı zamanda canlının vücudunda oluşan stresin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir. Bu amaçla kullanılan bitkilerin en önemlilerinden birisi de çörek otu (*Nigella sativa*)'dır (Lee ve ark 2004a , Durrani ve ark 2007, Al-kassie 2008).

### 1.3. *Nigella sativa* (Çörek Otu)

#### 1.3.1. *Nigella sativa* (Çörek Otu) Sistematığı

*Nigella sativa*, Spermatophyta bölümü, Dicotyledonae sınıfı, Ranunculaceae (Düğün çiçekleri) familyasından bir bitkidir.

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| Bölüm    | Spermatophyta           |
| Altbölüm | Angiospermae            |
| Sınıf    | Dicotyledonae           |
| Takım    | Ranales                 |
| Familya  | Ranunculaceae           |
| Cins     | Nigella                 |
| Tür      | <i>Nigella sativa</i> L |

**Kaynak:** Tanker ve ark , 2004

### 1.3.2. Tarihçesi

*Nigella sativa*, Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde, 2000 seneden daha uzun bir süredir doğal bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır.

*Nigella* kelimesi Lâtince siyahimsi manasına gelen *nigellus* dan türetilmiştir. Türkçe de *Nigella sativa* bitkisinin karşılığı olarak çörek otu, ekilen çörek otu, kara çörek otu veya siyah kimyon isimleri kullanılmaktadır. Doğu Akdeniz ülkeleri, Doğu ve Güney Avrupa çörek otunun anavatanıdır. Türkiye'de bilhassa Afyon, Burdur, Isparta, Kütahya ve Konya yörelerinde bitki üretilmektedir. Çörek otunun diğer dillerdeki değişik isimleri *Nigella sativa*, black seed, black cumin'dir. Arap ülkelerinde Al- habbah, al-sevda, habbet al-baraka isimleri ile bilinir. Bilinen 16 türü vardır. Şam çörekotu, kırk çörekotu en çok bilinen türleridir. Karamuk, siyah susam ve çörekotu diye de anılır (Saliha ve ark 2009, Gün 2012, Ahmad ve ark 2013).

### 1.3.3. *Nigella sativa* 'nın Fiziksel Özellikleri

Bu bitki yeşil-açık mavi renkli bir çiçeği, dik ve sert dalları ayrı bir bitkidir. Çiçeklerin altında ince involukrum'ları, 30-40 cm boyunda sapı vardır. Çiçek örtüsü perigon şeklindedir, dış dairede açık mavi ve oval 5 adet, iç dairede loplu ve nektaryum'lu 5-8 adet tepal bulunur. Stilus altta birleşmiş, uçta birkaç parçalı ve dışa kıvrıktır (Şekil 1.1).



A



A



B

**Şekil 1.1 :** *Nigella sativa* 'nın Fiziksel Şekli A: Çiçek Şekli, B: Tam Bitki

Tohum damarları dişlidir. Biraz küçük olmasıyla beraber tohumları dolgun ve basıktır. Siyah veya kahverengi haricinde, beyaz olanın içerisi yağlı ve dayanıklıdır. Hint cevizine benzer hoş, güzel bir kokusu ve keskin baharatlı bir tadı vardır. Şekil 1.2 (Zeybek 1985, Tanker ve ark, 2004, Wikipedia 2015).



**Şekil 1.2 :** *Nigella sativa* 'nın Tohumu

#### **1.3.4. *Nigella sativa* 'nın Kimyasal Özellikleri**

Tıbbi amaçla kullanılan bitkilerden biri olan çörek otunun kapsül içerisindeki tohumu, besin olarak kullanılır. Bitki, ismini tohumlarının siyah renginden almıştır. Çörek otu tohumlarında su, kül, yağ, ham protein, ham lif ve karbonhidrat oranları çizelge 1.5'deki gibidir.

**Çizelge 1.5.** *Nigella sativa*'nın Bulunan Maddelerin Oranı

|              |        |
|--------------|--------|
| Su           | % 6,4  |
| Kül          | % 4    |
| Yağ          | % 32   |
| Ham protien  | % 20,2 |
| Ham lif      | % 6,6  |
| Karbonhidrat | % 37,4 |

Çörek otunun karbonhidratları: glikoz, ramnoz, ksiloz, arabinoz, nişasta ve diğer polisakkaritlerdir. Çörek otu tohumlarındaki; uçucu yağ (% 0,38-0,49), sabit yağ (% 30-40), protein (% 20-30), melantin, nigellin, saponin, ve tanen bulunmaktadır. Sabit yağın; % 8,4 palmatik, % 1,2 miristik, %17,9 oleik, % 2,9 stearik, % 60,8 linoleik, % 1,7 eikosadienoik asitlerden ve az miktarda araşidonik asitlerden oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca, Çörek otu tohumunda az miktarda B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> ve B<sub>6</sub> vitamini ile dışarıdan alınması gereken demir, kalsiyum, magnezyum, çinko ve selenyum gibi mineraller de vardır (Çizelge 1.6) (Lee ve ark 1989, Nergiz ve ark 1993, Boskabaday 2002, Atta 2003, Wikipedia 2015).

**Çizelge 1.6.** Çörek Otunun Kimyasal Bileşimi (Nergiz ve ark 1993).

|                       |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karbonhidratlar       | Glikoz, ramnoz, ksiloz, arabinoz, nişasta olmayan polisakkaritler(%5,5)                                                                                                                |
| Yağlar                |                                                                                                                                                                                        |
| Doymamış yağ asitleri | Linoleik, linolenik, oleik, palmitoleik, arachidonik, eikosadienoik asitler                                                                                                            |
| Doymuş yağ asitleri   | Palmitik, stearik, myristik asitler                                                                                                                                                    |
| Steroller             | Betasosterol, sykloeikolenol sykloartenol, sterol esterler ve sterol glukosidler                                                                                                       |
| Uçucu yağlar          | Thymoquinon, dithymoquinon, thymohydroquinon, nigellon, thymol, carvacrol, alfa ve beta pinen, d-limonene,<br><br>p-cymen, d-cytronello, 2-(2-methoxypropyl)-5-methyl-1, 4-benzenediol |
| Proteinler            | Aminoasitler (Arjinin, loysin, threonine, glutamik asit lizin, prolin, throsine, metiyonine) ve diğerleri                                                                              |
| Mineraller            | Kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, selenyum                                                                                                                                    |
| Vitaminler            | A, B, C vitaminleri                                                                                                                                                                    |
| Sabunlar              | Triterpenler (Alpha hedrin), steroidaller (acetyl steril steril glikozidler)                                                                                                           |
| Alkaloidler           | Nigellicine, nigellidine, nigellimine-N-oxide                                                                                                                                          |
| Coumarinler           | 6-methoxycoumarine,7-hydroxy- coumarine, 7-x oxycoumarine                                                                                                                              |

### 1.3.5. *Nigella sativa* ( Çörek Otu) 'nın Etkileri

Çörek otunun inflamatuvar süreçlerin mediyatörü olan prostoglandinleri ve lökositleri baskılayarak antienflamatuvar özellik gösterdiği bildirilmektedir. Bitkinin immunomodulator özelliği de olduğu, bunu da T hücrelerini ve doğal katil hücreleri artırarak immun cevaba katkıda bulunma şeklinde gerçekleştirdiği kaydedilmiştir (Salem ve Hossain 2000, El-mahmoudy ve ark 2002). Ayrıca, çeşitli kanserojenik ve mikrobiyal etkilere karşı koruyucu özellik gösterdiği, toksik ajanlara maruz kalmış kolon dokusunda DNA hasarını azalttığı, glikoz tarafından indüklenen insülin salgısını artırdığı ve intestinal mukozadan glikoz emilimini azalttığı da ifade edilmektedir. Diğer yandan, çörek otunun hepatik dokunun zararlı etkilere karşı kurumasında etkili olmasının yanında , hepatik lipit peroksidasyonunu da düzenleyerek oksidatif stres üzerinde faydalı etkisi olabileceği vurgulamaktadır (Abdel-Fattah ve ark 2000, Badary ve ark 2000, Salem 2005, Abel-Salam 2012,Alemi ve ark 2013).

İsmail ve ark (2010), 8 hafta boyunca çörek otunun önemli bir bileşiği olan timokinon verdikleri ratların plasma GPx, CAT ve SOD düzeylerinin önemli ölçüde yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Al-Enazi (2007) ise streptozotosin ile diabetes oluşturdukları gebe ratlarda 10 mg/kg/gün timokinon uygulamışlar. Denemenin sonunda MDA ve GSH düzeylerinin timokinon uygulanan gruplarda az olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada Badary ve ark (1998) ise, erkek albino farelerde akut timokinon uygulamasının glutatyon, alanin amino transferaz, laktat dehidrogenaz ve Kreatin fosfokinaz düzeylerini artırdığını, fakat subkronik uygulamanın hiç bir değişikliğe yol açmadığını kaydederek, akut timokinon ile oluşan toksikasyonun subkroniğe göre, hayvanın vücudunda daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir

Hamdy ve Taha (2009), deneysel olarak diabetes oluşturulan ratlara 1 ml/kg *Nigella sativa* yağı ile 10 mg/kg timokinon uygulamışlar. Sonuç olarak glutathion, glutathion S-transferaz ve katalaz düzeylerinin azaldığını kaydetmişlerdir.

Bu araştırmada da, konu ile ilgili bilgilere katkıda bulunabilmek amacıyla, deneysel olarak akut sıcaklık stresi oluşturulan broyler civcivlerde kan plazması TBARS, CAT, SOD ve GPx düzeyleri üzerinde *Nigella sativa* nın ne ölçüde değişikliğe yol açtığının belirlenmesi planlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1 Hayvan Materyali

Araştırmada 80 adet, 3 günlük, aşısı olan Ross civciv kullanıldı. Broyler civcivleri deneme boyunca, S.Ü. Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Hümeysra Özgen Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nde beslendi. Denemede kullanılan hayvanlar kontrol (K), *Nigella sativa* (çörek otu) (Ç), akut sıcaklık stresi (S) ve *Nigella sativa* + akut sıcaklık stresi (SÇ) olmak üzere 4 eşit gruba (her grup için 20 adet broyler civciv) ayrıldı. Broyler civcivler, deneme ünitesinde, demir kafeslerinde, 23±2 °C oda sıcaklığında, %50±10 nisbi nemli ortamda, 12/12 gece/gündüz ışık periyodunda barındırıldı. Broyler civcivlerin önlerinde her zaman içebilecekleri, günlük olarak tazelenen su bulunduruldu.

#### 2.1.2 Yem Materyali

Çalışmada kullanılan broylerler, RTM Tarım Kimya San. ve Tic. AŞ.'den temin edilen etlik civciv yemi ile beslendi. Yemdeki hammadeleri; tahıllar, yağlı tohum küspeleri, değirmencilik sanayi ürünleri, nişasta sanayi ürünleri, inorganik dcp, mermer tozu, tuz, bitkisel yağlar, vitamin ve mineral premixler. balık unu, lysine, methionine, selenyum, ca-d-pentothenate, choline chloride, folik asit, anti koksidiyal ve toksin bağlayıcılar oluşturmuştur. Yem içeriği çizelge 2.1'de, vitamin ve iz element bileşimleri çizelge 2.1'de verilmiştir.

#### Çizelge 2.1. Yem Hammadeleri

|                       |                  |             |
|-----------------------|------------------|-------------|
| Kuru Madde            | En az            | % 88        |
| Ham Protein           | En az            | % 23        |
| Lysine                | En az            | % 1.2       |
| Methionin             | En az            | % 0.5       |
| Ham Selüloz           | En çok           | % 6         |
| Ham Kül               | En çok           | % 8         |
| HCl'de Çözünmeyen Kül | En çok           | % 1         |
| Kalsiyum              | En az • En çok   | % 1.0 • 1.5 |
| Fosfor                | En az            | % 0.7       |
| Sodyum                | En çok           | % 0.3       |
| NaCl                  | En az • En çok   | % 0.35      |
| Metabolik Enerji      | En az (K.cal/kg) | 3100        |
| Sistin                | En az            | % 0.4       |

**Çizelge 2.2.** Vitamin ve İz Elementler (kg başına)

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| vitamin A                         | 10000 ıu |
| Vitamin C3                        | 4000 ıu  |
| Vit E                             | 50 mg    |
| Manganez(manganez sülfat)         | 120 mg   |
| Demir (demir sülfat monohidrat)   | 40 mg    |
| Çınko (çınko oksit)               | 100 mg   |
| Bakır ( bakır sülfat pentahidrat) | 16 mg    |
| İyot (kalsiyum iyoda anhidrit)    | 1 mg     |
| Selenyum (sodyum selenit)         | 0,2mg    |
| Kobalt (kobalt sülfat)            | 0,5 mg   |

Ayırt edici kimlik no :(ACS-GM005-3 / MON- 04032-6 / MON-89788)

TARPAŞ etlik civciv tam yemi

## **2.2. Yöntem:**

Araştırmada kullanılan broyler civcivler eşit olarak 4 gruba ayrılmıştır. Denemeye başlamadan önce, 10 gün gruplara hiçbir uygulama yapılmamış ve hayvanların ortama adaptasyonu sağlanmıştır. Adaptasyon periyodunun ardından 8 gün süren denenemi dönemi başlamıştır. Bu dönemde civcivlere yapılan uygulama aşağıdaki gibidir;

1- kontrol grubu (K): Deneme süresince standart broyler civciv yemi verildi (n:20).

2- *Nigella sativa* grubu (Ç): Deneme süresince standart broyler civciv yeminin içerisine %10 *Nigella sativa* tozu (100mg/kg/yem) ilave edilerek verildi (n:20).

3- Akut sıcaklık stresi (S) grubu: Deneme süresince standart broyler civciv yemi verildi. Denemenin son günü oda sıcaklığı 6 saat süreyle  $39\pm1$  °C ve  $\%50\pm10$  nisbi nem olacak şekilde ayarlandı (n:20).

4- *Nigella sativa*+ Akut sıcaklık stresi grubu (SÇ): Deneme süresince standart broyler civciv yeminin içerisine  $\%10$  *Nigella sativa* tozu (100 mg/kg/yem) ilave edildi. Denenin son gününde de oda sıcaklığı  $39\pm1$  °C ve nisbi nem  $\%50\pm10$  olacak şekilde ayarlandı. Akut sıcaklık stresi 6 saat boyunca devam etti (n:20).

Deneme sonunda kardiyak punksiyon ile kalpten usulüne uygun olarak alınan kan örnekleri, ethylenediaminetetraacetic asit (EDTA) içeren tüplere aktarılarak, 15 dk 'lığına  $+4$  °C'de 3500 rpm 'de hemen santrifüj (Hermle Z380) edildi ve plazma örnekleri elde edildi.

Araştırma sonunda elde edilen plazma örneklerinden; Cayman® marka TBARS, kataalaz, süperoksit düsmutaz ve glutatyon peroksidaz kitleri kullanılarak, TBARS, CAD, SOD ve GPx düzeyleri Biotek ELX 800 ELİSA cihazında kolorimetrik olarak belirlendi ( Ohkawa ve ark 1979, Beutler 1984, Antman 2005).

Elde edilen verilerin istatistiki analizlerinin yapılmasında SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Tüm civcivlerden ölçülen parametrelerin ortalama değerleri ve standart hataları hesaplandı (SPSS 1988).

Gruplar arasındaki farklılıkların önem kontrolünde varyans analizi yapılarak, Tukey' s-b' nin Multiple Range testi kullanıldı (SPSS 1988, Özdamar 1997).

### 3. BULGULAR

Araştırmada gruplardan elde edilen kan plazması TBARS, CAT, SOD ve GPx düzeylerine ait değerler, çizelge 3.1'de verilmiştir.

Ayrıca deneme gruplarına ait plazma TBARS düzeyi şekil 3.1'de, CAT düzeyi şekil 3.2'de, SOD düzeyi şekil 3.3'de ve GPx düzeyi şekil 3.4'de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Grupların Kan Plazması TBARS, CAT, SOD ve GPx Düzeyleri.

| Gruplar            | K                        | Ç                         | S                         | SÇ                        |
|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Parametreler       | (n:20)                   | (n:20)                    | (n:20)                    | (n:20)                    |
| TBARS<br>(nmol/ml) | 24.69±3.31 <sup>c</sup>  | 25.06 ±2.84 <sup>c</sup>  | 34.81 ± 1.52 <sup>a</sup> | 28.97 ±2.45 <sup>b</sup>  |
| CAT<br>(U/ml)      | 73,75±7,70 <sup>a</sup>  | 67,64±69,80 <sup>ab</sup> | 64,79±4,00 <sup>c</sup>   | 65,12±4,96 <sup>b</sup>   |
| SOD<br>(U/ml)      | 0,058±0,003 <sup>a</sup> | 0,059±0,002 <sup>a</sup>  | 0,051±0,003 <sup>b</sup>  | 0,056±0,001 <sup>ab</sup> |
| GPx<br>(U/ml)      | 0,32±0,03 <sup>a</sup>   | 0,36±0,05 <sup>a</sup>    | 0,19±0,01 <sup>b</sup>    | 0,26±0,02 <sup>ab</sup>   |

a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir (p<0.05).

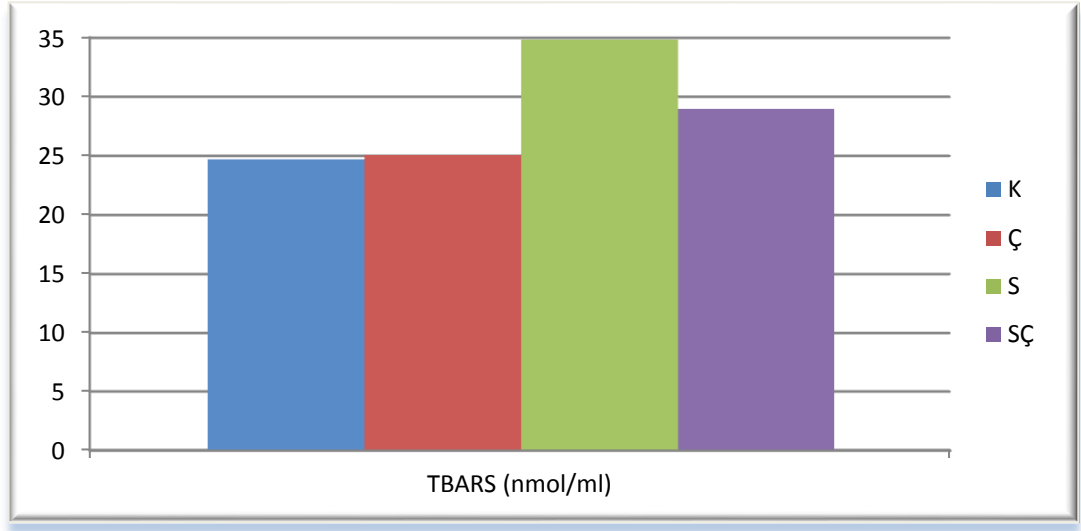
TBARS= tiyobarbitürik asit, CAT= Katalaz, SOD = süperoksit dismutaz, GPx= Glutasyon peroksidaz.

K= kontrol grubu, Ç= *Nigella sativa* (Çörek otu) grubu, S= Sıcaklık grubu, SÇ= Sıcaklık + *Nigella sativa* (Çörek otu) grubu.

Çizelge 3.1 den de görüldüğü gibi, plazma TBARS düzeyi; K ve Ç gruplarında en düşük, S grubunda ise en yüksek değerlerde bulunmuştur (p<0.05). SÇ grubunun plazma TBARS düzeyinin de K ve Ç gruplarınınkinden daha yüksek, S grubununkinden daha düşük miktarlarda olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

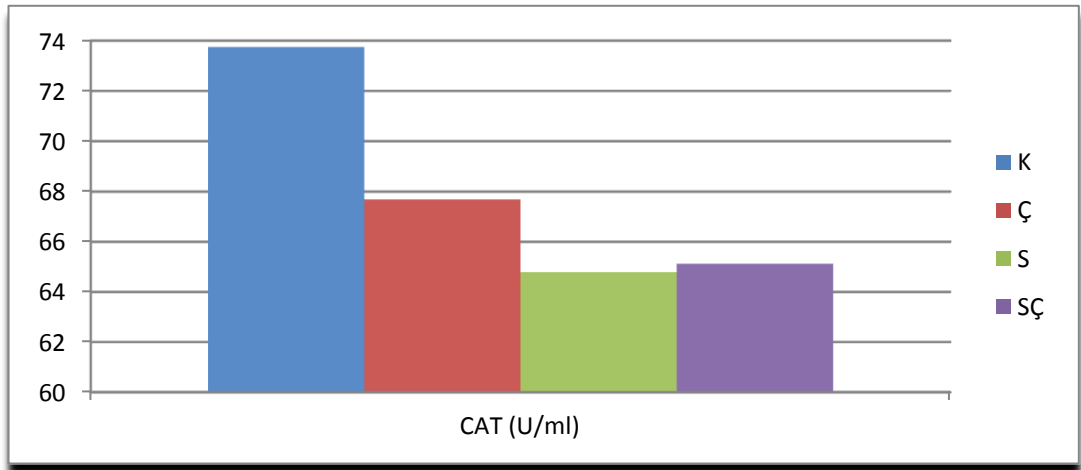
Plazma CAT düzeyinin S ve SÇ grupları ile karşılaştırıldığında K grubunda daha yüksek miktarlarda belirlenmiş (p<0.05), S grubunun aynı değerinin ise diğer grupların hepsinden daha düşük düzeylerde olduğu kaydedilmiştir (p<0.05). Ayrıca

plazma SOD düzeyi K ve Ç gruplarında S grubuna göre daha fazla ( $p<0.05$ ) bulunurken, K, Ç ve SÇ grupları arasında istatistiki yönden herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Plazma GPx düzeyi incelendiğinde ise S grubu değerinin K ve Ç grubundan daha düşük seviyelerde olduğu ( $p<0.05$ ) belirlenmiş, SÇ grubuna göre herhangi bir farklılık göstermediği ( $p>0.05$ ) dikkati çekmiştir.



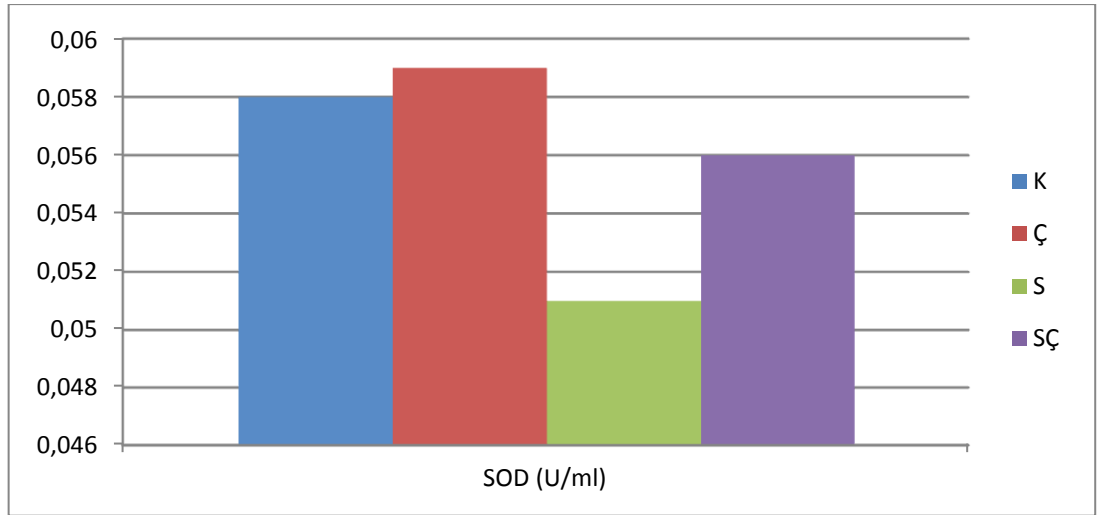
**Şekil 3.1.** Araştırma gruplarında belirlenen plazma TBARS düzeyleri (her grup için (n:20)).

(K= kontrol, Ç= *Nigella sativa*, S= Sıcaklık, SÇ= Sıcaklık + *Nigella sativa*)



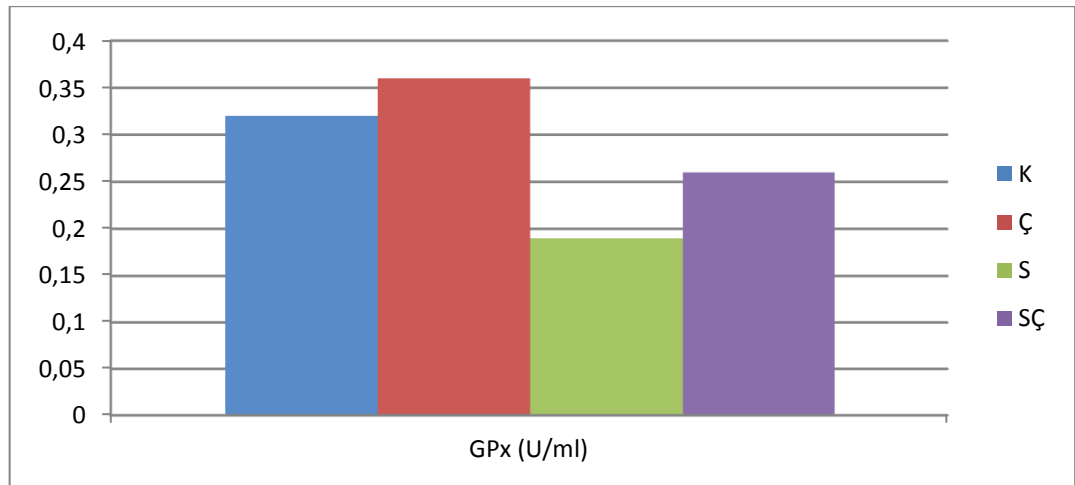
**Şekil 3.2.** Araştırma gruplarında belirlenen plazma CAT düzeyleri(her grup için (n:20)).

(K= kontrol, Ç= *Nigella sativa*, S= Sıcaklık, SÇ= Sıcaklık + *Nigella sativa*)



**Şekil 3.3.** Araştırma gruplarında belirlenen plazma SOD düzeyleri (her grup için (n:20)).

(K= kontrol, Ç= *Nigella sativa*, S= Sıcaklık, SÇ= Sıcaklık + *Nigella sativa*)



**Şekil 3.4.** Araştırma gruplarında belirlenen plazma GPx düzeyleri (her grup için (n:20)).

(K= kontrol, Ç= *Nigella sativa*, S= Sıcaklık, SÇ= Sıcaklık + *Nigella sativa*)

## 4. TARTIŞMA

İnsanların iyi, sağlıklı ve dengeli beslenmesi için ihtiyaç duyulan hayvansal proteinin karşılanmasında, kanatlı sektörü içerisinde yer alan broyler (etlik piliç) önemli bir yere sahiptir. Ancak, dünyanın birçok yerinde olduğu gibi, subtropikal iklime sahip olan Türkiye’de de, broyler yetiştiriciliği ani sıcaklık değişikliklerinden olumsuz etkilenmektedir. Böyle durumlarda boylerlerde, vücudun ürettiği sıcaklık ile vücuttan kaybedilen sıcaklık arasındaki denge kurulamaz ve vücut sıcaklığının yükselmesi sonucu oluşan sıcaklık stresinin metabolizmayı olumsuz etkilemesi, sağlığın bozulmasına ve verimin azalmasına yol açmaktadır (Abu-Dieyeh 2006, Akbay ve ark 2006, Aksoy 2006).

Stres, canlıların homeostasisini tehdit etmektedir ve bu tehditler, canlıda fizyolojik ve davranışsal değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte sindirim ve bağışıklık sistemi problemleri, üreme ve büyüme fonksiyonlarında durma ve daha ileri durumlarda ölümlere neden olmaktadır (Kelley 1980, Freeman 1987).

Broylerler sabit vücut sıcaklığına sahip olup, ter bezleri olmadığından dolayı vücut sıcaklıklarını çevre sıcaklığına uyduramazlar. Bu yüzden, kümes sıcaklığının fazla farklılık göstermemesi gerekmektedir (Altan ve ark 2000, De Basilio ve ark 2003).

Broylerlerde, yüksek çevre sıcaklığına bağlı olarak oluşan stres önemli performans kayıplarına neden olmaktadır. Broylerlerde sıcaklık stresinin düzeyini azaltmak amacıyla, hayvanların sıcaklık toleransını yükseltmek için erken yaş döneminde yüksek sıcaklık uygulamaları ve değişik yem teknikleri gibi yöntemler farklı çalışmalarda uygulanmış ve yüksek sıcaklık stresinin broylerler üzerindeki fizyolojik etkilerinin daha iyi anlaşılacak, bu sorum çözümüne yönelik çalışmaların önemi vurgulanmıştır (Arjona ve ark 1988, Altan ve ark 2000, Lin ve ark 2006).

Bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada akut sıcaklık stresine maruz kalan broyler civcivlerinde *Nigella sativa* (çörek otu)'nın kan plazması TBARS, CAT, SOD ve GPx düzeyleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi planlandı.

### 4.1. Tiobarbitürik Asit (TBARS)

Serbest radikallerin etkisine karşı olan en hassas yapılar, hücrelerdeki biyomoleküler lipitlerdir. Hücre membranlarındaki lipitler, kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek

peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadırlar. Bu peroksidasyon, kendi kendine devam eden zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Canlı hücre membranlarındaki lipitlerde, oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), direkt olarak hücre membranının yapısına ve indirekt olarak ürettiği reaktif aldehyitlerle diğer hücre bileşeni moleküllerine zarar vermektedirler. Böylece doku hasarına ve bir çok hastalıklara yol açmaktadırlar.

Lipit peroksidasyon derecesinin belirlenmesi için en sık yapılan ölçümlerden biri malondialdehit (MDA) testidir, idrar ve kandaki MDA ölçümü en yaygın olarak tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle yapılır. Bu nedenle deneysel çalışmalarda TBARS yöntemiyle esas olarak MDA'nın kendisinin ölçülmüş olacağı bildirilmektedir. Saf lipitlerle yapılan çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılan denemeler, TBARS ölçümü ile lipit peroksidasyonunu ölçen diğer metotlar arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Akkuş I 1995, Dawn ve ark 1996, Çimen 2010).

Bu çalışmada da oluşan lipit peroksidasyonu düzeyini ölçmek amacıyla yapılan plazma TBARS ölçümlerinde, akut sıcaklık stresi oluşturulan grubun plazma TBARS miktarının diğer gruplardan (kontrol, *Nigella sativa* ve akut sıcaklık stresi + *Nigella sativa* ) istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda, akut sıcaklık stresi + *Nigella sativa* grubunun plazma TBARS düzeyinin de kontrol ve *Nigella sativa* gruplarından daha fazla olduğu ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Bu sonuçlar, bazı araştırmacıların (McDowell 1989, Şahin ve ark 2002) stres durumunda kortikosteroid sentezinin ve sekresyonunun arttığı ve aynı zamanda sıcaklık stresinin plazma TBARS düzeylerinde de artışa neden olduğu şeklindeki bildirimlerini destekler niteliktedir. Nitekim, sıcaklık stresine maruz kalan kanatlılarda serbest radikallerin oluştuğu ve hücre zarındaki lipit peroksidasyonu nedeniyle hücre zarının sağlam yapısının bozulduğu keydedilmektedir (McDowell 1989, Şahin ve ark 2002).

Altın ve ark (2003), 38°C'de 3 saat 2 gün boyunca sıcaklığa maruz bırakılan iki farklı etlik piliç ırkında (Ross, Cobb), plazma TBARS düzeylerini inceledikleri çalışmada, iki farklı ırkta da plazma TBARS düzeylerinin sıcaklık stresi gruplarında kontrole göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmektedirler. Araştırmacıların bu bildirimleri, bu çalışmada en yüksek plazma TBARS düzeyinin akut sıcaklık

stresi uygulanan grupta bulunması ile (Çizelge 3.1) tamamen paralellik göstermektedir.

Benzer şekilde Lin ve ark (2006)'nın yaptıkları bir çalışmada da 32°C'de 3 ve 6 saat boyunca akut sıcaklığa maruz bırakılan 5 haftalık broyler gruplarında, karaciğer ve plazma TBARS düzeyinin en yüksek olarak 6 saat sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerde kaydedildiğini gösteren verileri, bu araştırmada elde edilen bulguları destekler niteliktedir (Çizelge 3.1).

Normal şartlar altında, sıcaklık artışı hücrenin içerisindeki biyokimyasal reaksiyonları da artmaktadır. Hücredeki bu reaksiyonların artışı, süperoksit radikallerinin oluşumu da artmaktadır (Dawn ve ark 1996, Morrison ve ark 2005).

Sıcaklık stresini azaltmak amacıyla, bir çok araştırmacı (Puthongsiriporn ve ark 2001, Şahin ve ark 2003, Şahin ve ark 2006, Seven ve ark 2009, Harsin ve Habibiyani 2012) farklı maddeler kullanarak çeşitli hayvan türlerinde TBARS düzeyini azaltmak için değişik bitki ve vitaminleri kullanmışlardır.

Örneğin; Puthongsiriporn ve ark (2001) 3 hafta boyunca 35°C lik ısıya maruz bırakılan yumurtacı tavuklarda E ve C vitamininin plazma ve yumurta TBARS düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdıklarında, E ve C vitamininin sıcaklık stresi durumlarında plazma ve yumurta TBARS düzeyini düşürdüğünü belirlenmişlerdir.

Şahin ve ark (2003) da yaptıkları çalışmada, 34°C 'de 8 saat boyunca sıcaklığa maruz bırakılan bıldırcınlarda C vitamini ve folikasitin oksidatif stres (MDA) üzerine olumlu etkisinin olduğunu ve plazma MDA düzeyini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Yine 32°C de yetiştirilen erkek broylerlerde krom ve C vitamininin plazma TBARS düzeyini azalttığı ( Şahin ve ark 2003), 12 saat boyunca 34°C lik sıcaklığa maruz bırakılan bıldırcınlarda da plazma, karaciğer ve kalp MDA düzeyleri incelemesinde likopenin MDA düzeylerini düşürerek sıcaklık stresi üzerinde olumlu yönde etkisinin bulunduğu (Şahin ve ark 2006) kaydedilmiştir.

Seven ve ark (2009) 'da, ilk 41 güne kadar 34 °C lik sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerde C vitamin ve propolis in plazma ve bazı dokuların MDA değerleri üzerine etkisini inceledikleri bir araştırmada, kontrol grubunda belirlenen plazma, karaciğer ve kas dokularındaki MDA düzeyinin, diğer C vitamin ve propolis uygulanan grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirirlerken, kontrol grubundaki böbrek ve kalp MDA düzeyinin diğer 2 gruba göre istatistiksel

olarak farklılık göstermediğini kaydetmişlerdir. Ayrıca, sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerdeki plazma, karaciğer, böbrek, kalp ve bazı kas dokularındaki MDA düzeyinin kontrole göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Harsini ve Habibiyan (2012) ise, 49 gün boyunca 23.9 -37°C' lik sıcaklık uygulanan Corr broylerlerde Selenyum ve E vitaminin iskelet kasında TBARS düzeyine etkisini inceledikleri çalışmada; sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerde iskelet kasındaki TBARS düzeyinin kontrole göre istatistiksel olarak artış gösterdiğini kaydetmişler. Ayrıca, sıcaklığa maruz bırakılan ve yemlerine Se ve vitamin E eklenen broylerlerdeki TBARS düzeyinin sadece sıcaklık uygulanan gruba göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Bu araştırmaların sonucunda bütün canlıların vücutlarındaki hücrelere zarar veren stresin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılmasında yemlere ilave edilen bazı maddelerin etkili olabileceği aşıkardır . Bu nedenle bu araştırmada broylerlerin yemlerine *Nigella sativa* katılmış ve olumlu etkileri bulunmuştur. Nitekim, Çizelge 3.1' den de görüleceği gibi, sadece sıcaklık stresi uygulanan grubun plazma TBARS düzeyi diğer gruplara göre en yüksek değerde bulunmasına rağmen ( $p<0.05$ ), sıcaklık stresi ile birlikte *Nigella sativa* verilen grubun plazma TBARS düzeyinin sadece sıcaklık stresi uygulanan gruptan daha düşük, kontrol ve *Nigella sativa* gruplarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Hayvanlara *Nigella sativa* ve bileşenleri uygulanarak, bunların bazı oksidan parameteler üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan birçok çalışma (Arslan ve ark 2005, Al Othman ve ark 2006, Hosseinzadeh ve ark 2007, Sayed-Ahmed ve Nagi 2007, Sogut ve ark 2008, El-Sawi ve Gashlan 2010, Ranhawa ve ark 2013, Erboğa ve ark 2015, Sultan ve ark 2015) *Nigella sativa* nın serbest radikaller üzerinde önemli etkisinin olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar bu çalışmada elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Arslan ve ark (2005) ratlarda etanol ile oluşturulan akut gastrik hasarda, *Nigella sativa* nın bir bileşeni olan timokinonun plazma ve mide MDA düzeylerine etkisini inceledikleri bir araştırmada, timokinonun plazma ve mide MDA düzeylerinde düşüşe yol açtığını bildirerek, timokinonun antioksidan ve antiperoksidatif bir tedavi maddesi olarak gastrik hasarı azalttığını vurgulamışlardır.

Al- Othman ve ark (2006) da kakule ve çörek otunun ratların karaciğer, kalp ve böbreklerindeki TBARS düzeylerine etkisini incelediği bir çalışmada, çörek

otunun söz konusu parametre değeri üzerinde düşürücü yönde bir etkisinin bulunduğunu açıklamışlardır.

Başka bir çalışmada (Hosseinzadeh ve ark 2007), ratların yaygın serebral iskemi-reperfüzyon hasarında timokinon ve *Nigella sativa* yağının hipokampustaki TBARS düzeyine etkisi araştırılmış ve sonuç olarak, hipokampus TBARS düzeyinin timokinon gruplarında daha az olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmacılar, *Nigella sativa* yağının ve timokinonun TBARS oluşumunu inhibe edebileceğini kaydetmişlerdir.

Aynı yıllarda Sayed-Ahmed ve Nagi (2007) ratlarda gentamisin ile oluşturulan akut böbrek toksikasyonu üzerine timokinonun etkisini inceledikleri bir çalışmada, serum ve böbrek dokularındaki TBARS düzeyini timokinon grubunda timokinon uygulanmayan gruba göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Sogut ve ark (2008)'nın yaptıkları bir çalışmada ise, Ross broylerlere 6 hafta boyunca %3,5 ve %7 *Nigella sativa* uygulanmış. Çalışmanın sonunda, karaciğerdeki MDA düzeyleri *Nigella sativa* uygulanan grupta, kontrole göre daha az olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda araştırmacılar, *Nigella sativa* ne kadar yüksek dozlarda verilirse MDA düzeylerinin de o kadar daha az bulunduğunu vurgulamışlardır.

El-Sawi ve Gashlan (2011)'da, ratlarda verrukarin toksikasyonu sırasında kan ve karaciğer dokusundaki TBARS düzeylerine *Nigelle sativanın* etkisini incelemişlerdir. Buldukları sonuçlara göre, karaciğer TBARS düzeyleri timokinon ile tedavi olan ratlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Erkek Wistar albino ratlarda timokinonun kadmiyum toksikasyonuna etkisini araştıran Erboğa ve ark. (2015) da kadmiyum ile birlikte *Nigella sativa* verilen hayvanların böbrek dokusu MDA düzeyinin sadece kadmiyum verilerlerden daha az miktarlarda olduğunu belirterek, timokinonun kadmiyum toksikasyonu nedeniyle böbrek dokusunda oluşan oksidatif stresin etkisini azalttığını kaydetmişlerdir.

Ahmadabadi ve ark. (2011)'nin yapmış olduğu bir başka çalışmada da, aflatoksin maruz kalan ratlarda karaciğer dokusunun MDA düzeyinin timokinonun etkisiyle azaldığı bildirilmektedir.

Randhawa ve ark. (2013)'nin oral yolla 12,5 , 25 ve 50 mg/kg miktarlardaki timokinon verdikleri 7 günlük Wistar albino ratlarda, timokinon dozundaki artış nispetinde plazma TBARS düzeyinin azaldığını vurgulanmıştır.

*Nigella sativa* 'nın güçlü bir antioksidan olduğu ve içerisindeki bileşenlerden timokinonun non enzimatik peroksidasyonu inhibe ettiği

bildirilmektedir (Sultan ve ark 2015). Benzer şekilde *Nigella sativa* 'nın kimyasal reaksiyonlarda yüksek derecede süperoksidadasyona yol açtığı, etkisinin süperoksit dismutazın etkisine benzerlik gösterdiği ve böylece serbest radikalleri ortadan kaldıracak şekilde kaydedilmiştir (Houghton ve ark 1995, Aboul-Enein ve ark 1999, Mahmoud ve ark 2002).

Ayrıca, *Nigella sativa*'nın plazma TBARS konsantrasyonunu önemli bir şekilde azaltıcı etkisinin lipidperoksidaz üretilen glutatyon konsantrasyonunu artırmasından da kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (Nagi ve Mansour 2000, Meral ve ark 2001).

Bu bulgular bu çalışmada en düşük plazma TBARS düzeyini *Nigella sativa* verilen gruplarda bulunmasını destekler niteliktedir (Çizelge 3.1, Şekil 3.1).

#### **4.2. Antioksidan Enzimler:**

Katalaz (CAT) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz hidrojen peroksidi, hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için, suya ve oksijene parçalar.

Broyler yemlerine eklenen *Nigella sativa* 'nın antioksidan enzimler üzerine olan etkisini araştıran Soğut ve ark 2008, farklı miktarlarda (%3,5 ve %7) kullanılan *Nigella sativa*'nın CAT düzeylerinde artışa yol açtığını bildirerek, *Nigella sativa* 'nın broyler yemlerine ilavesinin oksidatif strese neden olan karaciğer hasarını azalttığını ve immün sistemi güçlendirdiğini belirtmişlerdir.

Yine ratlarda gentamisin ile oluşturulan (Ahmed ve Nagi 2007) ve kadimyumla meydana getirilen (Erboğa ve ark 2015) böbrek toksikasyonlarında timokinonun böbrek dokusundaki CAT düzeyini artırarak oksidatif stresin azaltılmasında olumlu etki yaptığı kaydedilmiştir.

Bu çalışmada da broylerlerin plazma CAT düzeyi incelendiğinde (Çizelge 3.1); sıcaklık stresi oluşturulan grubun CAT değerinin diğer gruplardakinden daha düşük olduğu ( $p<0.05$ ), *Nigella sativa* verilerek sıcaklık stresi uygulanan grubunun plazma CAT düzeyinin ise sıcaklık stresi grubundan daha yüksek, kontrol grubundan ise daha düşük seviyelerde bulunduğu ( $p<0.05$ ) görülmektedir. Her ne kadar bu grubun plazma CAT düzeyi kontrol grubundan daha az olsa da, sıcaklık stresi oluşturulan gruba göre istatistikî önemde yüksek çıkması *Nigella sativa* 'nın olumlu etkisine bağlanabilir.

Süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak HO ve moleküler oksijene dönüştüren serbest radikal kullanan tek enzim SOD'dur. Hayvanlarda süperoksit dismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır. Mn SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır, siyanidle inhibe olmaz. Diğeri ise Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır, siyanidle inhibe edilir. Genel olarak, Cu-Zn SOD izomeri hücrede en bol miktarda bulunmaktadır. SOD'un fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellülerler olarak öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda daha fazladır ve dokuların pO<sub>2</sub> artışıyla artar. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (Memişoğlu 2005, Valko ve ark 2006).

Seven ve ark (2009)'nin 41gün boyunca 34°C 'lik sıcaklığa maruz bıraktıkları broylerlerde sıcaklık stresinin plazma SOD düzeyinde gerek kontrol gerekse vitamin C verilen hayvanlarda daha az miktarlarda bulunduğunu bildirmişlerdir.

Benzer şekilde Harsin ve Haibiyani (2012)'da 37°C lik sıcaklık derecesine maruz bıraktıkları broylerlerde, plazma SOD düzeyinin önemli ölçüde azaldığını ve broyler yemlerine E vitamini ve selenyum ilavesinin plazma SOD miktarında artışa yol açtığını kaydetmektedirler. Aynı araştırmacılar (Harsin ve Haibiyani 2012), sıcaklık stresinin bakır düzeyini artırırken demir ve Çinko düzeylerini azalttığını, bunun da Cu-Zn SOD oluşumunu engelleyebileceğini ve sıcaklık grubundaki düşük SOD düzeyinin bununla açıklanabileceğini iddia etmektedirler.

Bu araştırmada da kontrol ve sadece *Nigella sativa* verilen grupla karşılaştırıldığında, sıcaklık stresi uygulanan broylerlerde plazma SOD düzeyi daha düşük düzeylerde bulunmuş (p<0.05), sıcaklık stresi uygulanıp *Nigella sativa* verilen grubun aynı değeri artış göstererek olan farklılık ortadan kalkmıştır (p>0.05). Bu bulgular, Seven ve ark (2009) ile Harsin ve Haibiyani (2012)'in sıcaklık stresinin plazma SOD düzeyini azalttığı bildirmeleri ile uyum içerisindedir.

Buna karşılık, 6 saat boyunca 32°C lik sıcaklığa maruz bırakılan broylerlerde (Lin ve ark 2006) ve Fischer ratlarda (Morrison ve ark 2005) akut sıcaklık stresinin plazma SOD düzeyinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı, 37. ve 38. günlerde 39°C lik sıcaklık derecesine maruz bırakılan broylerlerde ise plazma SOD düzeyinin arttığı şeklinde farklı bildirimler de bulunmaktadır. Bu durum muhtemelen hayvan türü ile broylerlerin maruz bırakıldığı sıcaklık derecelerinin, günlerinin ve

hayvanların yaşlarının farklılığından kaynaklanabilir (Altın ve ark 2003). Ancak Randhawa ve ark (2013)'nin izoproterenol uygulanan ratlarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada, timokinonun 12.5, 25 ve 50 mg/kg miktarlarda oral olarak verilmesiyle, timokinon uygulamalarının izoproterenol uygulanarak plazma SOD düzeyinde artışa yol açtığını gösteren bildirmeleri, bu çalışmada *Nigella sativa* uygulanan ve sıcaklık stresi oluşturulan hayvanlarda plazma SOD düzeyinin artarak kontrol grubuna göre farklılığın ortadan kalkması ile uyum içerisinde (Çizelge 3.1).

Glutatyon peroksidaz (GPx) hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GPx esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Özellikle vitamin E'nin hücre membranında yetersiz kaldığı zamanlarda, GPx peroksidasyona karşı hücreyi korumaya başlar. GPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidanlardanır. Oksidatif aktivasyonu inhibe edebilen antioksidan enzimlerden en önemlileri ekstraselüler GPx ve SOD'dur (Kinnula ve ark 2005).

Saleh (2014) broylerlere avilomisin ve *Nigella sativa* 'nın plazma GPx düzeyi üzerindeki etkisini çalıştığı araştırmada, *Nigella sativa*'nın plazma GPx düzeyini artırdığını bildirmektedir.

Diğer bir çalışmada (Sayed-Ahmed ve ark 2010) dietil nitrozamin uygulanan ratlarda karaciğer GPx ve CAT düzeyini timokinonun artırdığı kaydedilmiştir.

Benzer şekilde kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda timokinonun toksikasyon nedeniyle böbrek dokusunda azalan SOD, CAT ve GPx düzeylerinde düzelmeye yol açtığı (Erboğa ve ark 2015), gentamisinle oluşturulan akut böbrek toksikasyonunda da timokinon uygulamasının böbrek GPx ve CAT düzeylerini artırdığı kaydedilmektedir (Ahmed ve Nagi 2007).

*Nigella sativa* 'nın önemli bir bileşeni olan timokinonun plazma (Saleh 2014) ve dokularda (Sayed-Ahmed ve ark 2010, Erboğa ve ark 2015) Gpx düzeyini artırıcı etkini, bu çalışmadan elde edilen veriler destekler niteliktedir. Çünkü (Çizelge 3.1)'den de görüleceği gibi en düşük plazma GPx düzeyi akut sıcaklık stresi oluşturuların grupta gözlenmiş ve bu azalma kontrol ve sadece *Nigella sativa* verilen gruba göre istatistik önemde olmuştur ( $p < 0.05$ ), sıcaklık stresi ile birlikte *Nigella sativa* verilen grubun aynı değeri ise kontrol ve sadece *Nigella sativa* verilen gruplardan farklı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

*Nigella sativa* syklo-oksijenaz ve 5-lipo-oksijenazı inhibe ederek, ayrıca eokozanoid, tromboksan B<sub>2</sub> ve lökotrien B<sub>4</sub> üretiminin inhibisyonuna sebep olarak

antioksidatif etki göstermektedir. Aslında timokinon (*Nigella sativa*'nin en önemli maddesi) karaciğerde metabolize olarak dihidro timokinon'a dönüşür ve bu da lipid peroksidazları kandan uzaklaştırmaya başlar. Dolayısıyla *Nigella sativa* antioksidan enzimleri yükseltmesi nedeniyle, sıcaklıktan oluşan oksidatif stresin azaltılmasında etkili olabilir (Akkuş 1995, Mansour ve ark 2002).

Bu çalışmada, akut sıcaklığın 21 günlük broylerlerde TBARS düzeyinde artış, GPx, CAT ve SOD aktivitelerinde azalmaya yol açması ve bunun daha önce yapılmış bir çok çalışma ile (Al Othman ve ark 2006, Hosseinzadeh ve ark 2007, Sayed-Ahmed ve Nagi 2007, Sogut ve ark 2008, El-Sawi ve Gashlan 2010, Ranhawa ve ark 2013, Erboğa ve ark 2015) paralellik göstermesi, akut sıcaklığın oksidatif strese neden olabileceği ve broylerlerde hücre hasarına da yol açabileceği fikrini vermektedir. Nitekim, *Nigella sativa*'nın güçlü bir OH- radikalini uzaklaştırıcı etkisiyle, lipozomlarda enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu önlediği ve deoksi-riboz degradasyonunu önlediği bildirilmektedir (Sayed-Ahmed ve Nagi 2007, El-Sawi ve Gashlan 2010, Erboğa ve ark 2015). Dolayısıyla, çalışmamızda *Nigella sativa* uygulanarak GPx, SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış olması ve TBARS düzeylerinde azalma gözlenmesi, *Nigella sativa* 'nın lipid peroksidasyonunu azalttığını ve oksidatif stresin önlenmesinde etkili bir madde olabileceğini gösterebilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmadaki sıcaklık derecesi ile oksidatif stres oluşturulan broyler civcivlerde *Nigella sativa*'nın değişen plazma TBARS, SOD, GPx ve CAT değerlerinin düzeltilmesinde olumlu etkilerinin olmasının dikkate değer olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmada elde edilen bulguların farklı yaş gruplarında, farklı *Nigella sativa* dozlarında, ve farklı sürelerde uygulanmasına yönelik çalışmaların planlanmasının *Nigella sativa* uygulamasının pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyması bakımından faydalı olabileceği, pratikte özellikle tavukçuluk sektöründe uygulama alanı bulabileceği ve bu çalışmadan elde edilen bulguların literatüre katkı sağlaması açısından önemli olabileceği kanaatine varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abbas AO, Gehad AE, Hendricks III GL, Gharib HBA, Mashaly MM, 2007. The effect of lighting program and melatonin on the alleviation of the negative impact of heat stress on the immune response in broiler chickens. *International Journal of Poultry Science*, 6(9):651-660.
- Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H, 2000. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol*, 400(1):89-97.
- Abel-Salam BK, 2012. Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced diabetes in albino rat. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 40(6):336-40.
- Aboul-Enein HY, Kruk I, Lichszted K, 1999. Antioxidant action of several  $\beta$ -adrenergic blockers and related compounds. *Toxicol Environ Chem*, 68:349-61.
- Abu-Dieyeh ZHM, 2006. Effect of chronic heat stress and long-term feed restriction on broiler performance. *Int J PoultSci*; 5(2): 185-190
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Alam Khan S, Najmi A, Siddique NA, Damanhour ZA, Anwar FA, 2013. Review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*; 3(5): 337-352.
- Ahmadabadi NA, Tavakoli F, Hasanzadeh GR, Rahimi HR, Sabzevari O, 2011. Protective effect of pretreatment with thymoquinone against Aflatoxin B1 induced liver toxicity in mice. *Daru*. 19(4): 282-287.
- Akan M, 2002. Türkiye’de Kanatlı Endüstrisi, İçinde: Kanatlı Hayvan Hastalıkları. S.1-4, Medisan Yayınları, Ankara.
- Akbay R, Ülker M, Elibol O, 1995. Tavukçuluk Tüketim Projeksiyonları ve Üretim Hedefleri. Türkiye Ziraat Mühendisliği İv. Teknik Kongresi, T.C. Ziraat Bankası Kültür Yayınları, NO.26, Ankara, S. 771-787.
- Akbay R, Yalçın S, Ceylan N, Olhan E, 2006. Türkiye Tavukçuluğunda Gelişmeler ve Hedefler, <http://www.zmo.org.tr/etkinlikler/5tk02/31.pdf>.
- Akkuş İ, 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, konya.
- Akşit M, Yalçın S, Özkan S, Metin K, Özdemir D, 2006. Effects of temperature during rearing and crating on stress parameters and meat quality. *Poultry Science*; 85:1867-1874.
- Aksoy TF, 2006. Yaz sıcaklığında kümes yönetimi. *VilsanDergi*; 2: 4-6
- Aksoy T, Altenler S, İşcan N, Tuna YT, 1997. Etlik Piliçlerde Yaş Ve Cinsiyetin Kesim Sonuçları Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. YUTAV 97 Uluslararası Tavukçuluk Fuarı ve Konferansı Bildiriler Kitabı S.163, İSTANBUL.
- Alemi M, Sabouni F, Sanjarian F, Haghbeen K, Ansari S, 2013. Antiinflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativa* L. extracts on mix glial cells with regard to their thymoquinone content. *AAPS PharmSciTech*;14(1):160-7.
- Al-Enazi MM, 2007. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci*.15;10(18):3115-9.
- Alessio HM, 1993. Exercise- induced oxidative stress, *Med. Sci. Sports Exercise*, 25, 218.
- Al-Ghamdi ZH, 2008. Effects of commutative heat stress on immunoresponses in broiler chickens reared in closed system. *International Journal of Poultry Science*. 7(10):964-968.
- Alkan S, Mustaf S, Şeber N, 2003. Antalya ili yaz koşullarının farklı genotiplerdeki etlik piliçlerin vücut sıcaklıklarına ve kan gazlarına etkisi. *Akdeniz Ü. Ziraat Fak. Derg.* 16(2),135-142.
- AL-Kassie GAM, 2008. The Effect of Anise And Rosemary On Broiler Performance. *Int.J of Poult.Sci*. 7(3):243-245.
- Al-Othman AM, Ahmed F, Al-Orf S, Al-Mushed KS, Arif Z, 2006. Effect of dietray supplementation of *Ellataria cardamomum* and *Nigella sativa* on the toxicity of Rancid corn Oil in rats. *International of Journal of Pharmacology* 2: 60- 65.

- Altan Ö, Altan A, Çabuk M, Bayraktar H, 2000. Effects of heat stress on some blood parameters in broilers. *Turk J Vet AnimSci*, 24: 145-148.
- Altan Ö, Altan A, Oguz I, Pabuçcuoglu A, Konyalioglu S, 2000. Effects of heat stress on growth, some blood variables and lipid oxidation in broilers exposed to high temperature at an early age. *Br PoultSci*, 41: 489-493.
- Altın Ö, Pabuöcuoğlu A, Altan A, Konyalioglu S, Bayraktar H, 2003. Effect of heat stress on oxidative stress, lipid peroxidation and some stress parameters in broilers. *British Poultry Science* 44: 545-550.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM, 1993. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases Of Aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 7915-22.
- Antman ŞE, 2005. Beta talasemide oksidatif stres. Yüksek lisans Tezi Ç. Ü. Sağlık bilim. Enstit., Adana.
- Arjona AA, Denbow DM, Weaver WD, 1988. Effect of heat stress early in life on mortality of broilers exposed to high environment temperatures just prior to marketing. *PoultSci*, 67: 226-231.
- Arslan SO, Gelir E, Armutcu F, Coskun O, Gurel A, Sayan H, Celik İ L, 2005. The protective effect of thymoquinone on ethanol- induced acute gastric damage in the rat. *Nutrition Research* 25: 673-680.
- Aşkar Ş, 2010. Broyler Damızlık ve Ticari Broyler Sürülerinde Tavuk Anemi Virüsünün ve Antikor varlığının araştırılması. doktora tezi. Kirikkale Üniversitesi.
- Atta M B, 2003. Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry* 83/ 63–68
- Babior BM, 2000. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*; 109: 33-44.
- Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FMA, 2000. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* ;143(3):219-26.
- Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Elmazar MMA, 1998. Acute and Subchronic Toxicity of Thymoquinone in Mice. *Drug development research* 44:56–61.
- Beckman KB, Ames BN, 1998. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.*, 78 (2): 547-581.
- Beri C, Wachrenier M, Millet N, Bihan-Duval E, 2001. Effect of selection for improved body composition on muscle and meat characteristics of broiler from experimental and commercial lines. *Poultry Sci*. 80:833-838.
- Beutler E, 1984. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 3th Ed. Grune ve stratton, Orlando, 72-75, 105-106.
- Binger CAL, Faulkner JL, Moore RL, 1927. Oxygen poisoning in mammals. *J Exp Med*; 45: 849-864.
- Bogosavljević-Bošković S, Pavlovski Z, Petrović MD, Dosković V, Rakonjac S, 2010. Broiler meat quality: Proteins and lipids of muscle tissue. *African Journal of Biotechnology* Vol. 9 (54), pp. 9177-9182
- Bonnet S, Geraert P A, Lessire M, Carre B, Gullanumin S, 1997. Effect of High Ambient Temperature on Feed Digestibility in Broilers. *Poultry Science* 76:857–863.
- Boskabady MH, 2002. Effect of *Nigella sativa* on isolated guinea Pig trachea. *Archives of Iranian Medicine*, Vol 5, No 2,103-107.
- Bowman A B, Yoo S Y, Dantuma NP, Zoghbil HY, 2005. Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin–proteasome system impairment and inversely correlates with the degree of nuclear inclusion formation. *Human Molecular Genetics*, Volume 14, Issue 5, pp: 679-691.

- Cahaner A, Leenstra FR, 1992. Effects of high temperature on growth and efficiency of male and female broiler chickens from lines selected for high weight gain, favourable feed conversion and high or low fat content. *Poult Sci* 71, 1237-1250.
- Çakı S, 2007. Tavukçuluk Sektörünün türk Ekonomisindeki Yeri ve Durumu. *Ege Akdeniz Bakış*. 7 (1) : 153-189.
- Çaylak E, 2011. Hayvan ve Bitkilerde Oksidatif Stres ile Antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9 (1), 73-83.
- Çelebi Ş, Kaya A, 2012. Yumurta Tavuğu ve Broyler Yemlerinde Zeolit Kullanımı. *Hayvansal Üretim* 53(2): 40-48.
- Çelik AK, 2001. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Ege Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, yayınlanmamış Doktora Tezi*, İzmir.
- Chae HZ, Kang SW, Rhee SG, 1999. Iso forms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods Enzymol* 300: 219-226.
- Cheeseman KH, Slater TF, 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br Med Bull*, 49:481-493.
- Çimen Ö, 2010. İyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modelinde curcuminin rolü. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*, 77 sayfa, Edirne, Türkiye.
- Cleeter MW, Cooper JM, Darley Usmar VM, 1994. Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain by nitric oxide. Implications for neurodegenerative disease. *FEBS Lett* 345: 50-54.
- Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Vanzanden J, Vanbladeren PJ, 2001. The interplay of glutathione- related processes in antioxidant defence. *Environmental toxicology and Pharmacology*, 10:141-152.
- Coşkun B, Şeker E, İnal F, 1997. Hayvan beslenme. S.Ü. Yayınları. Konya.
- Cravener TL, Roush WB, Mashaly MM, 1992. Broiler production under varying population densities. *Poult Sci.*, 71: 427-33.
- Dai SF, Wang LK, Wen AY, Wang LX, Jin GM, 2009. *British Poultry Science*; 50 (3): 333-340.
- Dawn BM, Allan DM, Colleen MS, 1996. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.
- De Basilio V, Requena F, Leon A, Vilaro M, Picard M, 2003. Early-age thermal conditioning immediately reduces body temperature of broiler chicks. *Poult Sci*, 82: 1235-1241.
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD, 2004. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *JAPI*; 52: 794-804.
- Diplock A, 1998. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series*, 59 p., Belgium.
- Dündar R, Aslan R, 1999. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller- antioksidanlar. *cerrah tıp bilimleri dergisi*, 134-142.
- Durmuş SA, Ünsaldı E, 2005. Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Kırık İyileşmesi. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, s. 20-7.
- Durrani FR, Sultan A, Ahmed S, Chand N, Khattak FM, Durrani Z, 2007. Efficacy of Aniseed Extract As Immune Stimulant And Growth Promoter In Broiler Chicks. *Pakistan J. Of Biol.Sci.* 10(20): 3718-3721.
- Erboğa M, Kanter M, Aktas C, Sener U, Erboğa Z. F, Donmez YB, Gyrel A, 2015. Thymoquinone Ameliorates Cadmium-Induced Nephrotoxicity, Apoptosis, and Oxidative Stress in Rats is Based on its Anti-Apoptotic and Anti-Oxidant Properties. *Biol Trace Elem Res* DOI 10.1007/s12011-015-0453-x.

- El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N, 2002. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int Immunopharmacol*; 2(11):1603-11.
- El-Sawi NM, Gashlan HM, 2010. Effect of *Nigella sativa* oil and activated charcoal as antioxidant on verucar J induced hepatotoxicity in male rats. *J. Appl. Res.* 37: 285-288.
- Elstern EF, 1991. Oxygen Radicals: Biochemical Basis for Their Efficacy. *Klin Wochenschr*, 69: 949-956.
- Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A, 1992. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, 3, 243-50.
- Feddes JJ, Emmanuel EJ, Zuidhott MJ, 2002. Broiler performance, body weight variance, feed and water intake, and carcass quality at different stocking densities. *Poult. Sci.*, 81: 774-779.
- Fenton HJH, 1896. Constitution of a new dibasic acid, resulting from the oxidation of tartaric acid. *J Chem Soc Trans.* 69: 546-562.
- Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Med*, 36(4): 327-358.
- Freeman B M, 1987. The stress syndrome. *World's Poult. Sci. J.* 43: 15-19.
- Fridovich İ, 1999. Fundamental aspects of reactive oxygen species or what's the matter with oxygen. *Anny Acad Sci*, 893: 13-18.
- Gershman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, FennWO, 1954. Oxygen poisoning and X-irradiation a mechanism in common. *Science*; 119: 623-626.
- Gharib HBA, Desoky AA, El-Menawey MA, 2008. The role of photoperiod and melatonin on alleviation of the negative impact of heat stress on broilers. *International Journal of Poultry Science*. 7(8):749-756.
- Goldfarb A H, 1993. Antioxidants role of supplementation to prevent exercise induced oxidative stress. *Med Sci Sports exercise*. 25, 232.
- Gönenç S, 1995. Çocuklarda 4 haftalık yüzme egzersizinin antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonuna etkisi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Ün. Tıp Fak. Fizyoloji Ana Blm Dal. İzmir.
- Gözükara EM, 1997. Biyokimya. Evin Matbaası, İstanbul.
- Gün M, 2012. Kutsal Tohum (*Nigella sativa*): Çörek Otunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler. *Lokman Hekim Journa*; 2 (1): 43-46
- Gürler Ş, Poyraz Ö, Orman MN, 2004. Ticari koşullarda üretilen etçi piliçlerde mevsim ve yörenin verim özellikleri üzerine etkileri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi;51:143-150.
- Gutteridge JMC, 1995. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin. Chem*, 41(12), 1819-28.
- Guyton AC, Hall JE, 2007. Tıbbi Fizyoloji. 11.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 859-63, 971-2.
- Hadimli HH, Kav K, Erganiş O, 2007. Sıcaklık stresinin broyler piliçlerin humoral bağışıklıkları üzerine etkisi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*. 23(1):37-40.
- Halliwell B, 1999. Antioxidant defence mechansim, from the beginning to the end ( of the beginning). *Free Radic Res*, 31 : 261-272.
- Halliwell B, 2001. Free Radicals and Other Reactive Species in Disease. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1-7.
- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE, 1992. Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119(6), 598-620.
- Hamdy NM, Taha RA, 2009. Effects of *Nigella sativa* Oil and Thymoquinone on Oxidative Stress and Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacology* 84:127–134.

- Harman D, 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol., 11 (3): 298-300.
- Harsini SG, Habibiyan M, 2012. Effects of dietary selenium, vitamin E and their combination on growth, serum metabolites, and antioxidant defense system in skeletal muscle of broilers under heat stress. Biol Trace Elem Res 148: 322-330.
- Horton AA, Fairhurst S, 1987. Lipid peroxidation and mechanism of toxicity. CRC Crit. Rev. Tox., 18:27-69.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl M N, Sadeghania HR, Ziaee T, 2007. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. Journal of Phytomedicine 14: 621-627.
- Houghton PJ, Zarka R, De lasHeras B, Hoult RS, 1995. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. PlantaMedica 61:33-6.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G, 1987. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide (endothelium-dependent relaxation/vascular smooth muscle/cyclic GMP). Medical Sciences. Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 84, pp. 9265-9269.
- Ihde AJ, 1967. The history of free radicals and Moses Gomberg's contributions. Pure and Applied Chemistry; 30: 1-16.
- İnci H, Söğüt B, Şengül L, 2010. Tavuk Eti Üretiminde Et Kalitesini Etkileyen Faktörler. *Kümes Hayvanları Kongresi* 1:1-12.
- Ismail M, Al Neqeep G, Chan KW, 2010. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. Free Radical Biology & Medicine 48 (2010) 664–672.
- Ivanova AV, Gerasimova EL, Brannina KZ, 2015. Potentiometric Study of Antioxidant Activity: Development and Prospects. Critical Reviews in Analytical Chemistry. 45, 311–322.
- Jenkins RR, Friedland R, Howald H, 1984. The relationship of oxygen consumption to superoxide dismutase and catalase activity in humane skeletal muscle. Int. J. Sports. Med, 4: 11-14.
- Karaman S, Gökalp Z, 2010. Küresel Isınma ve İklim Değişikliğinin Su Kaynakları Üzerine Etkileri Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi 3 (1): 59-66.
- Kavas GE, 1989. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri, 9: 1-7.
- Keçeçi T, Oğuz H, Kurtoğlu V, Demet Ö, 1998. Effects of polyvinylpyrrolidone, synthetic zeolite and bentonite on serum biochemical and haematological characters of broiler chickens during a□ atoxicosis. British Poultry Science, 39: 452–458.
- Kelley KW, 1980. Stress and immune function: A bibliographic review. Ann. Rech. Vet. 11:445-478.
- Kenneth BB, Bruce NA, 1998. The Free Radical Theory of Aging Matures. Physiol Reviews, 78 (2):547-581.
- Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD, 2005. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for modulatory therapy. Am J Respiratory Care Med. 172(4): 417-22.
- Koca HB, 2007. Koroner arter hastalarında lipid ve protein oksidasyonu ile selenyum içeren antioksidanların düzeyi. Kocatepe Üniv., yüksek lisans tezi.
- Koppenol WH, 1993. The centennial of the Fenton reaction. Free Radical Biol Med; 15: 645-651.
- Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Aadrefovie S, Cosic V, 2001. method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. J Clin Pathol, 54: 356-361.
- Kutlu HR, Ayaşan T, Ünsal İ, 1999. Etlik Piliç Üretiminde Et Kalitesi ve Kaliteyi Etkileyen Faktörler. Çiftlik Dergisi Ocak 99 sayısı, Sayfa:59.
- Lara LJ, Rostagno MH, 2013. Impact of Heat Stress on Poultry Production. Animals ISSN 2076-2615. 3,356-369.

- Lee MG, Hanchard B, Williams NP, 1989. Drug-induced acute liver disease. *Postgrad Med J*; 65:367-370
- Lee KW, Everts H, Beynen AC, 2004a. Essential Oils In Broiler Nutrition. *Int. J of Poult. Sci*, 3 (12), 738-752.
- Lin H, Decuyper E, Buyse J, 2006. Acute Heat stress induces oxidative stress in broiler chicken. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, 144, 11-17.
- Lombard M, Touati D, Fontecave M N, Ere V, 2000. Superoxide reductase as a unique defense system against superoxide stress in the micro aerobic treponema pallidum. *J Biol Chem*, 275: 7021-7026.
- Machlin LJ, Bendich A, 1987. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*, 1: 441-448.
- Mahmoud KZ, Edens FW, Eisen EJ, Havenstein GB, 2004. Ascorbic acid decreases heat shock protein 70 and plasma corticosterone response in broilers (*Gallus gallus domesticus*) subjected to cyclic heat stress. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 137:35-42.
- Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S, 2002. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. Volume 79, Issue 1, Pages 1–11.
- Mansour MA, Nagi MN, El-Khatib AS, Al-Bekarir AM, 2002. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation & DT-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action. *Cell.Biochem.*, 20: 143-51.
- Marcus CJ, Habig WH, Jakoby WB, 1978. Glutathione transferase from human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*:188:287-93
- Marietta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS, 1988. Macrophage Oxidation of L-arginine to Nitrite and Nitrate: Nitric Oxide is an Intermediate. *Biochemistry* , 27, vol1: 8706-871.
- Marklund LS, 1984. Extracellular superoxide dismutase in human tissues and human cell lines, *J. Clin. Invest.*, 74, 1384-1398.
- McDowell L R, 1989. Vitamins in animal nutrition: vitamin C, folacin. In: *Comparative Aspects to Human Nutrition* (McDowell, L. R., ed.), pp. 298–322, 365–387. Academic Press, London, UK.
- Memişoğulları R, 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-9.
- Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N, 2001. effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally induced diabetic rabbits. *J Vet Med A PhysiolPatholClin Med* 48:593-9.
- Meydan M, 1992. Protective role of dietary vitamin E on Oxidative stress in Aging, *Age* 15:89.
- Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Mille R, Cannon JG, Morrow FD, Rocklin R, Blumberg JB, 1990. Vitamin E supplementation enhances cell mediated immunity in healthy elderly subjects. *A. J. Clin. Nutr.*, 52:557-563.
- Miranda-Vizuete ADA, Spyrou G, 2000. The mitochondrial thioredoxin system, Antioxid redox signal, 4: 801-810.
- Morrison JP, Coleman MC, Aunan ES, Walsh SA, Spitz DR, Kregel KC, 2005. Thiol supplementation in aged animals alters antioxidant enzyme activity after heat stress. *J Appl Physiol* 99: 2271–2277.
- Mujahid A, Sato K, Akiba Y, Toyomizu M, 2006. Acute heat stress stimulates mitochondrial superoxide production in broiler skeletal muscle, possibly via down regulation of uncoupling protein content. *Poult. Sci.* 85, 1259–1265.
- Mujahid A, Yoshiki Y, Akiba Y, Toyomizu M, 2005. Superoxide radical production in chicken skeletal muscle induced by acute heat stress. *Poult. Sci.* 84, 307–314.
- Nagi MN, Mansour MA, 2000. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. *Pharmacol Res* 41:283-9.

- Nergiz C, Otles S,1993. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. Food Chemistry 48:259-261.
- Noyan A, 2005. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 15.Baskı, Ankara, Meteksan, s. 882-3, 1050-65.
- Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K, 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytic Biochem, 95: 351-358.
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY, 2006. İnsan Biyokimyası. 12.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, s. 280-6, 526-31, 749-57.
- Özdamar K, (1997). Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi I. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Özkan M, Yükseköl İ, 2003. Nitrik oksit ve akciğerler. Toraks Dergisi, 4: 88-94.
- Öztürk A, Baltacı AK, Mogulkoç R, Öztekin A, Sivrikaya A, Kurtoglu E, Kul A, 2003. Effects of zinc deficiency and supplementation on malondialdehyde and glutathione levels in blood and tissue of rats performing swimming exercise. Biological Trace Element Research, 94: 157-166.
- Pekiner BD, Evcimen ND, Ulusu NN, 2003. Effects of Vitamin E on Microsomal Ca<sup>2+</sup>-ATPase Activity and Calcium Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Kidney. Cell Biochem Funct, 21, 177-82
- Peters-Campo R, Lepez-Torres M, Rojas C, Cadenas S, Barja G,1993. A comparative study of free radicals in vertebrates-i. Antioxidant enzymes. Comp Bio Chem, Physiology, 105B,3/4: 749-755.
- Puthongsiriporn U, Scheideler SE, Sell JL, Beck MM, 2001. Effects of vitamin E and C supplementation on performance, in vitro lymphocyte proliferation, and antioxidant status of laying Hens during heat stress. Poultry Science Association, Inc. 1190-1200.
- Quinteiro-Filho WM, Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Sakai M, Sá LR, Ferreira AJ, Palermo-Neto J, 2010. Heat stress impairs performance parameters, induces intestinal injury, and decreases macrophage activity in broiler chickens. Poultry Science. 89(9):1905-1914.
- Randhawa MA, Al-Ghamdi MS, maalik S K, 2013. The effect of thymoquinone, an active component of *Nigella sativa*, on isoproterenol induced myocardial injury. Pak. J. Pharm. Sci., Vol.26, No.6, pp.1215-1219.
- Reddy V, Kumar C, Prasad T, 1992. Exercise-induced oxidant stress in the lung tissue, role of dietary supplementation of vitamin E and selenium. Biochemistry International 26(5): 863-871.
- Roenigk WP, 1999. World Poultry Consumption. Poultry Science. 78:722-728.
- Ross308, 2007. Damızlık sürülerinin sevk ve idare kitabı, Haziran 2007. [http://www.aviagen.com/assets/Tech\\_Center/Broiler\\_Breeder\\_Tech\\_Articles/Turkish/ross\\_308\\_P\\_S\\_manual\\_tu.pdf](http://www.aviagen.com/assets/Tech_Center/Broiler_Breeder_Tech_Articles/Turkish/ross_308_P_S_manual_tu.pdf).
- Rozenboim I, Biran I, Unı Z, Robinson B, Halevy O, 1999. The Effect of Monochromatic Light on Broiler Growth and Development. Poultry Science 78:135-138.
- Rubbo H, Radi R, Anselmi D, Kirk M, Barnes S, Butler J, Eiserich Jp, Freeman B, 2000. Nitric oxide reaction with lipid peroxy radicals spares alpha-tocopherol during peroxidation. Greater oxidant protection from the pair nitric oxide alphas-tocopherol than alphas-tocopherol/ascorbate. J Biol chem, 275: 10812-10818.
- Şahin K, Onderci M, Şahin N, Gursu MF, Khachik F, Kucuk O, 2006. Effects of lycopene supplementation on antioxidant status, oxidative stress, performance and carcass characteristics in heat-stressed Japanese quail. Journal of Thermal Biology 31: 307- 312.
- Şahin K, Şahin N, Kucuk O, 2003. Effects of chromium, ascorbic acid supplementation on growth, carcass traits, serum metabolites, and antioxidant status of broiler chickens reared at high ambient temperature (32°C). Nutrition Research 23:225-238.
- Şahin k, Onderci M, Şahin N, Gursu MF, Kucuk O, 2003. Dietary Vitamin C and Folic Acid Supplementation Ameliorates the Detrimental Effects of Heat Stress in Japanese Quail.American Society for nutritional Sciences,1882-1886.

- Şahin K, Kucuk O, Sahin N, Sarı M, 2002. Effects of vitamin C and vitamin E on lipid peroxidation status, some serum hormone, metabolite, and mineral concentrations of Japanese quails reared under heat stress (34°C). *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72: 91–100.
- Saleh AA, 2014. *Nigella sativa* seed oil as alternative to avilamycin antibiotic in broiler chicken diets. *South African Journal of Animal Science* 44:254-261.
- Salem ML, Hossain MS, 2000. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol.* 22(9):729-40.
- Salem ML, 2005. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol.* 5(13-14):1749-70.
- Saliha B, Sipahib T, Oybak Donmezc E, 2009. Ancient nigella seeds from Boyalı Hoyuk in north-central Turkey. *Journal of Ethnopharmacology.* 124: 416 - 420.
- Şanlı Y, 1984. Çevre Sorunları Ve Besin Kirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Vet. Fak. Dergisi Özel Sayı ( 17 - 37).
- Sarica M, Ocak N , Karacay N, Yamak U, Kop C, Altop A, 2009. Growth, slaughter and gastrointestinal tract traits of three turkey genotypes under barn and freerange housing systems. *British Poultry Science Volume* 50, pp. 487-494.
- Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Nagi MN, 2010. thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxidative Medicine and cellular Longevity* 3:4, 254-261.
- Sayed-Ahmed MM, Nagi MN, 2007. Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin - induced acute renal toxicity in rats. *clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 34: 399-405.
- Sayılan G, 2008, Streptozotosin ile Diyabet Geliştirilmiş Sıçanlarda L-Karnitin Protein Oksidasyonu Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniv. Sağ.Bil. Enst,Edirne, s. 10-4.
- Selamoğlu S, 1999. Aerobik ve anaerobik antrenmanların antioksidan enzimler üzerine etkisi. Ege Üniv. Sağlık Bil. Enstitüsü. Yayınlanmamış doktora tezi, İzmir.
- Selye H, 1936. Thymus and Adrenals in the Response of the Organism to Injuries and Intoxications. *Br J Exp Pathol.* 17(3): 234–248.
- Şener A, Temiz A, 2004. Tavuk Kesimhane ve İşletmelerinde Kullanılan Ticari Dezenfektanlar ve Etkinlikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi Cilt: 02 Sayı: 10 Sayfa: 1-28.*
- Şenköylü N, 1995. Modern Tavuk Üretimi. Tekirdağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yay. TEKİRDAĞ.
- Seven PT, Yılmaz S, Seven İ, Cercı İH, Azman M A, Yılmaz M, 2009. Effects of propolis on selected indications and antioxidant enzyme activities in broilers under heat stress. *ACTA VET* 78: 75-83.
- Siegel HS, 1971. Adrenals, stress and environment. *World's Poultry Science Journal*, Volume 27 / Issue 04 / October 1971, pp 327-349.
- Siegel R A, Düker E M, Pahnke U, Wuttke W, 1987. Stress-Induced Changes in Cholecystokinin and Substance P Concentrations in Discrete Regions of the Rat Hypothalamus. *Neuroendocrinology*, Vol. 46, No. 1,: 75-81.
- Sies H, 1991. Role of Reactive Oxygen Species in Biological Processes. *Klin Wochenscht*; 69: 965-968.
- Singh RP, Sharad S, Kapur S, 2004. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *JIACM*, 5(3), 218-25.
- Sogut B, Celik İ, Tuluce Y, 2008. The effects of diet supplemented with the black cumin ( *Nigella sativa* L. ) upon immune potential and antioxidant marker enzymes and lipid peroxidation in broiler chicks. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 7(10):1196-1199.
- Soyer A, Kolsarici N, Candouan K, 1999. Tavuk Etlerinin Bazı Kalite özellikleri ve Besin öğelerine Geleneksel ve Mikrodalga ile Pişirme Yöntemlerinin Etkisi. *Tr. J. of Agriculture and Forestry.* 289-296.

- SPSS, 1988. SPSS 16.0. Base manual for the IBM PC/XT AT and PS/2. Chicago USA, Marija and Morusis, SPSS INC.
- Stadtman ER, Levine RL, 2000. Protein oxidation. ANNALS of thhe NewYork academy of Sciences. 191-208.
- St-Pierre N R, Cobanov B, Schnitkey G, 2003. Economic losses from heat stress by US livestock industries. J. Dairy Sci. , 86(E. Suppl.), E52–E77.
- Sultan MT, Butt M S, Karim R, Ahmed W, Kaka U, Ahmad S, Dewanjee S, Jaafar HZ, Zia-Ul-Haq M, 2015. *Nigella sativa* fixed and essential oil modulates glutathione redox enzymes in potassium bromate induced oxidative stress. BMC Complementary and Alternative Medicine 15: 330.
- Tabakoğlu E, Turgut R, 2013. Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. AVKAE Dergisi, 3(1), 69-75.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M, 2004. Farmasötik Botanik. Ankara Üniversitesi Yayınları; 88: 199.
- Tatli-Seven P, Seven İ, Yilmaz S, Dalkılıç B, 2009. The Effects of Selenium and Vitamin C Supplementation on Lipid Peroxidation in Broilers Reared Cold Environment (15o C) and Diets of High Energy. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg., 23 (1): 15 - 19.
- Tegethoff V, Hartung J ,1996. Animal housing climatic quality in various harmful conditions in broiler production to avoid heat stress in summer. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr., 103: 87-91.
- Thomas DG, Ravindran V, Thomas DV, Camden BJ, Cottam YH, Morel PC, Cook CJ , 2004. Influence of stocking density on the performance, carcass characteristics and selected welfare indicators of broiler chickens. N. Z. Vet. J., 52: 76-81.
- Toyokuni S, 1999. Reactive oxygen species- induced molecular damage and its application in pathology. Pathology international, 49: 91-102.
- Türker H,1988. Bilimsel Yöntemlerle Tavuk Besleme. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Yay. İSTANBUL.
- Türkoğlu M, Akman N, Cengiz F, Fıratlı Ç, Aşkın Y, Ertuğrul M, 1993. Hayvan Yetiştirme (Yetiştiricilik). Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları 285 s.
- Türkoğlu M, Sarıca M, 2009. Tavukçuluk Bilimi (Yetiştirme ve Besleme Hastalıkları). Bey ofset Matbaacılık Ankara 600 s.
- Uttaraç B, Singh A A, Zamboni P, Mahajan RT, 2009. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. Bentham Science Publishers Ltd.Current Neuropharmacology. 7, 65-74 65.
- Valko M, Rhodes Cj, Moncol J, 2006. Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress- Induced Cancer. Chemico-Biological Interactions, 160, 1-40.
- Weaver WD Jr, Meijerhof R ,1991. The effect of different levels of relative humidity and air movement on litter conditions, ammonia levels, growth, and carcass quality for broiler chickens. Poult Sci., 70: 746-55.
- Weinstock N, 1997. Does Prenatal Stress Impair Coping and Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews Volume 21, Issue 1,pp: 1–10.
- Wikipedia, 2015. *Nigella sativa*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Nigella\\_sativa](https://en.wikipedia.org/wiki/Nigella_sativa).
- Yalçın S, Özkan S, Türkmüt L, Siegel PB, 2001. Responses to heat stress in commercial and local broiler stocks. 1. Performance traits. British Poultry Science;42:149- 152.
- Yang L, Tan G Y, Fu YQ, Feng JH, Zhang MH, 2010. Effects of acute heat stress and subsequent stress removal on function of hepatic mitochondrial respiration, ROS production and lipid peroxidation in broiler chicken. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C. 151;204-208.
- Yardibi H, Türkay G, 2008. The Effects of Vitamin E on the Antioxidant System, Egg Production, and Egg Quality in Heat Stressed Laying Hens. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 32: 319-325.

- Yetişir R, Karakaya M, İlhan F, Tahsin M Y, Özalp B, 2008. Tüketici Tercihini Etkileyen Bazı Piliç Eti Kalite Özellikleri Üzerine Farklı Aydınlatma Programları ve Cinsiyetin Etkileri, Hayvansal Üretim 49(1): 20-28, 2008.
- Yıldız A, 2006. Türkiye’de Tavukçuluk Sektörü ve Köy Tavukçuluğu Açısından Kuş Gribi. <http://www.atauni.edu.tr/fakulteler/veteriner/duyurular/Tavukculuk.doc>.
- Yücecan S, 2012. Tavuk Etinin Optimal Beslenmedeki Yeri ve Önemi. Sağlıklı Tavuk Bilgi Platformu. <http://www.sagliklitavuk.org/uzmanlardan/detay/27>.
- Zeybek N, 1985. Farmasötik Botanik, Ege Üniversitesi Basmevi, İzmir.
- Zhu L, Gunn C, Beckman JS, 1992. Bactericidal Activity of Peroxynitrite Vol. 298, No. 2, , pp. 452-457.

## **7. EKLER**

**Ek A: Etik kurul Kararı**

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

1980 yılında Kerkük'te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kerkük'te tamamladı. 2002 yılında Mosul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 2013 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Vet) Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Evli ve 3 çocuk babasıdır.