

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİLKOMİSİN VERİLEN SIÇANLARDA
GRELİNİN KALP ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan
Uğur BOYRAZ**

**Tezi Yöneten
Doç.Dr.Nazmi ÇETİN**

**Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2010
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİLKOMİSİN VERİLEN SIÇANLARDA
GRELİNİN KALP ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan
Uğur BOYRAZ**

**Tezi Yöneten
Doç.Dr.Nazmi ÇETİN**

**Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-09-803
nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2010
KAYSERİ**

II

Doç.Dr.Nazmi ÇETİN danışmanlığında Uğur BOYRAZ tarafından hazırlanan “Tilkomisin Verilen Sıçanlarda Grelinin Kalp Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

16..10.2010

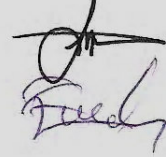
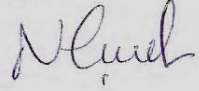
JÜRİ

Üye : Doç.Dr.Nazmi ÇETİN

Üye : Doç.Dr.Murat KANBUR

Üye : Yard.Doç.Dr.Ebru ÇETİN

İmza



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof.Dr.Saim ÖZDAMAR

III

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan, tezimin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve danışmanım çok değerli sayın Doç.Dr.Nazmi ÇETİN'e ve her konuda desteklerini esirgemeyen çok değerli Yrd.Doç.Dr.Ebru ÇETİN'e teşekkür ederim.

TİLMİKOSİN VERİLEN SIÇANLARDA GRELİNİN KALP ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Bu çalışma, sıçanlarda tilmikosin uygulaması ile oluşturulan miyokardiyal hasarda grelin uygulamasının malondialdehit (MDA) düzeyi ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri üzerine etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

Bu amaçla 40 adet erkek Sprague Dawley ırkı sıçan eşit şekilde 4 gruba ayrılarak kontrol grubuna deri altı yolla 5 gün %0.9 NaCl, 2. gruba deri altı yolla tek doz tilmikosin (75 mg/kg), 3. gruba deri altı yolla 5 gün süreyle günde 10 nmol/kg dozunda grelin, 4. gruba ise 5 gün süreyle 10 nmol/kg/gün dozda deri altı yolla grelin uygulamasını takiben 5. günde tek doz tilmikosin uygulandı. Uygulamalardan 24 saat sonra gruplardan kalp dokusu örnekleri alınarak MDA düzeyi, GSH-Px, SOD ve CAT enzim aktiviteleri değerlendirildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tilmikosin verilen grubunun MDA düzeyinde önemli bir artma ($p<0.05$), SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerinde ise önemli bir azalma ($p<0.05$) gözlemlendi. Tilmikosin verilen grupla karşılaştırıldığında, tilmikosin verilmeden önce ön grelin uygulaması yapılan grupta ise MDA düzeyi azalırken, SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ise anlamlı bir şekilde artırmıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız tilmikosinin sıçanlarda miyokardiyal hasara neden olabileceğini, grelin uygulamasının ise tilmikosinin bu zararlı etkilerini azaltabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sıçan, tilmikosin, miyokart hasarı, grelin, antioksidan enzimler

EFFECT OF GHRELIN ON CARDIAC ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE TILMICOSIN-ADMINISTERED RATS

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of ghrelin administration on malondialdehyde (MDA) and antioxidant enzyme system (SOD, CAT and GSH-Px) in rats given tilmicosin.

Forty male Sprague Dawley rats were equally divided into four groups including group 1 (saline control, for 5 days), group 2 (tilmicosin, s.c., single dose of 75mg/kg), group 3 (ghrelin, s.c., 10 nmol/kg/day, for 5 days) and group 4 (ghrelin, 10 nmol/kg/day, for 5 days plus tilmicosin, s.c., single dose of 75mg/kg on the 5th day). From each animal, samples of cardiac tissue were taken 24 h after the end of treatment, and MDA level, SOD, CAT and GSH-Px activity were evaluated.

When compared with the control group, a significant increase of MDA level ($p < 0.05$) and decrease in SOD, CAT and GSH-Px activity ($p < 0.05$) were observed in tilmicosin-treated only group. Pre-treatment with ghrelin prior to the administration of tilmicosin led to a significant decrease in MDA level and a significant increase in SOD, CAT and GSH-Px value when compared with tilmicosin-treated group.

In conclusion, our findings show that tilmicosin may cause myocardial injury in rats, but ghrelin pre-treatment may prevent the tilmicosin-induced myocardial injury in rats.

Key words: Rat, tilmicosin, ghrelin, antioxidant enzyme, myocardial injury

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR.....	X
 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	 1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GRELİNİN YAPISI	3
2.2. GRELİN RESEPTÖRÜ VE BÜYÜME HORMONU SALGILATICILARI.....	4
2.3. GRELİNİN DOKULARDA DAĞILIMI	5
2.4. GRELİNİN BAŞLICA FONKSİYONLARI.....	6
2.4.1. Yemek Yeme Ve Uyku Üzerine Etkisi	6
2.4.2. Hücre Proliferasyonuna Etkisi.....	7
2.4.3. Kardiovasküler Etkiler	7
2.4.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri.....	7
2.4.5. Gastrointestinal Etkileri.....	8
2.4.6. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	8
2.4.7. Pankreatik Ekzokrin Ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi.....	8
2.4.8. Diğer Endokrin Etkiler	8
2.5. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres.....	8
2.5.1. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları	9
2.5.2. Serbest Oksijen Radikal Türleri.....	10
2.5.3. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri.....	11
2.5.3.1. Lipidlerde Meydana Gelen Yapısal Degisiklikler.....	11
2.5.3.2. Proteinlerde Meydana Gelen Yapısal Degisiklikler	12
2.5.3.3. Karbonhidratlarda Meydana Gelen Degişiklikler	12
2.5.3.4. Nükleik Asitler ve DNA da Meydana Gelen Degişiklikler	13

2.5.4. Enzimatik Ve Nonenzimatik Antioksidan Sistemler.....	13
2.5.4.1. Nonenzimatik Antioksidanlar	13
2.5.4.2. Enzimatik Antioksidanlar	17
2.5.4.2.1. Glutasyon Peroksidaz	17
2.5.4.2.2. Katalaz	18
2.5.4.2.3. Süperoksit Dismutaz	18
2.5.4.2.4. Glutasyon S-transferaz	19
2.5.4.2.5. Glutasyon Redüktaz	19
2.5.4.2.6. Mitekondriyal Sitokrom Oksidaz.....	19
2.6. TİLMİKOSİN	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. GEREÇ VE KİMYASALLAR.....	21
3.1.1. Hayvan Materyali	22
3.2. YÖNTEM	22
3.2.1. Gruplar	22
3.2.2. Doku örneklerinin alınması ve homojenizasyonu	22
3.2.3. Dokuda MDA, SOD, CAT ve GSH-Px analizi.....	23
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 3.1.	Kontrol ve deneme grubu uygulama çizelgesi.....	23
Şekil 2.1.	Glutasyonun okside ve redükte formları arasında dönüşümü	17
Şekil 4.1.	Kontrol ve deney gruplarında ortalama MDA düzeyleri.....	26
Şekil 4.2.	Kontrol ve deney gruplarında ortalama SOD aktiviteleri.....	27
Şekil 4.3.	Kontrol ve deney gruplarında ortalama CAT aktiviteleri.....	27
Şekil 4.4.	Kontrol ve deney gruplarında ortalama ortalama GSH-Px aktiviteleri	28

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AGRP	: Agouti bağlantılı protein
ARC	: Hipotalamik arkuat çekirdek
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
DAG	: Diaçilgliserol
GH	: Büyüme hormonu
GHS	: Büyüme hormonu salgılatıcı
GHS-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GHSs	: GH salgılatıcılar
GHS-R1a	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör tip 1a
GHS-R1b	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör tip 1b
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GHRP-1	: Büyüme hormonu salıcı peptid-1
GHRP-2	: Büyüme hormonu salıcı peptid-2
GHRP-6	: Büyüme hormonu salıcı peptid-6
GHRH	: Büyüme hormonu salıcı hormon
GR	: Glutatyon redüktaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IP3	: İnoзитol trifosfat
Kg	: Kilogram
LOOH	: Lipit hidroperoksit
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit

X

mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
Na ⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
Nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrikosit sentaz
NPY	: Nöropeptid Y
PCR yöntemi	: Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
X/A hücreleri	: Ghrelin hücreleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tilmikosin özellikle sığırlarda solunum sistemi hastalılarının tedavisinde kullanılan uzun etkili, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Klinik kullanım açısından güvenilir ilaçlar arasında düşünülmesine rağmen bazı makrolitlerin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkiler yaptığı tespit edilmiştir. Akut tilmikosin toksikasyonunda hedef organın kalp olduğu bildirilirken, tedavi dozunun üzerinde verilen tilmikosinin kalpte negatif inotrop ve pozitif kronotrop etkiler oluşturduğu, kardiyak enzim düzeylerini artırdığı ve miyokartta antioksidan enzim aktivitelerini azaltmak suretiyle de oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir.

Grelin 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından keşfedilen temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasit'lik peptit yapılı bir hormondur. Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir. Grelinin mRNA'sı kalp dahil hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir.

Grelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptörleri aktive ederek büyüme hormonunun salgılanmasını düzenler. İştah, pozitif enerji dengesi, hipotalamus ve üreme fonksiyonları, uyku, davranış, mide, pankreas ve kardiyovasküler sistem fonksiyonları

üzerine etkilidir. Bu etkilerinden dolayı grelinin, gastroenteroloji, immunoloji, onkoloji ve kardiyoloji gibi bilim dallarında kullanımıyla ilgili birçok araştırma yapılmaktadır.

Grelin redoks aracılı hücrel yanıtı bloke etmek suretiyle reaktif oksijen türlerinden hidrojen peroksit (H_2O_2)'in indüklediği sitokin salınımını engelleyerek yangı oluşumunu önlediği tespit edilmiştir. Strese bağı olarak oluşan mide yangısında da grelin koruyucu rol oynadığı saptanmıştır. İzole edilmiş rat kalbinde grelinin iskemi reperfüzyon hasarını engellediği bildirilmektedir. 10 ve 20 nmol/kg dozlarındaki grelin rat pankreasında korelen'in neden olduğu akut pankreas yangısını koruyucu etki gösterdiği, böbrek yetmezliği olan farelerde grelinin böbrek fonksiyonlarını düzelttiğini bildirilmiştir. Grelinin mide ve beyin hasarı oluşturulan ratlarda antioksidan etki göstererek koruyucu rol oynadığı saptanmıştır.

Bu çalışma, sıçanlarda tilmikosin ile deneysel olarak oluşturulan akut miyokart hasarında grelinin miyokartta malondialdehit (MDA) düzeyi ile süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri üzerine etkisi incelenerek grelinin miyokart hasarında olası koruyucu etkilerini ortaya koymak amacıyla planlanmıştır. Grelinin kalp üzerine olan etkisiyle ilgili bilgiler oldukça yetersiz olup yapılacak bu çalışma ile miyokardiyal hasarda dışarıdan uygulanan grelin hormonunun koruyucu etkisinin olup olmadığı ortaya konacak ve grelin hormonunun işlevleri hakkında yeni bilgiler elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRELINİN YAPISI

İlk kez sıçan mide dokusundan izole edilen grelin, 28 aminoasitli açillenmiş peptid şeklinde karakterize edilmiştir (1).

Grelın prekürsörü (preprogrelin) 117 aminoasit'den oluşur. Grelın preprogrelin olarak sentezlenir ve preprogrelin salınımından önce sitoplazmada enzimatik bir prosese uğrayarak grelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırılır ve bu özellik sayesinde grelin kan-beyinbarrierini kolaylıkla geçerek beyin dokusuna, spesifik olarak da hipotalamus ve hipofize geçiş imkanı bulur (1-3). Bu açılasyonu katalizleyen açıl transferaz henüz bilinmiyor. Bu orijinal sentezin sonunda olgun grelin oluşur. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3315 dalton olan memeli grelinlerinde NH₂ terminal ucundaki ilk 10 amino asit peptidin aktivite gösterebilmesi için ana rol üstlenmektedir. Vücutta açillenmemiş grelin, açillenmiş forma kıyasla daha yüksek oranlarda dolaşımda yer alır (4). Ancak bu form in vivo olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salınımına yeterli gelmemektedir. HPLC ve kütle spektrofotometresi kullanılarak grelinin aminoasit dizilimi belirlenmiştir. Hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerindeki değişiklikler gözlemlenerek en fazla hücre içi Ca⁺⁺ düzeyindeki artış, mide ekstratları ile elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda sentetik grelinin doğal grelin'e kıyasla

hücre içi Ca^{++} seviyesini yükseltmediği ve sentetik grelinin doğal olana göre daha kısa ömürlü olduğu gözlenmiştir (1).

2.2. GRELİN RESEPTÖRÜ VE BÜYÜME HORMONU SALGILATICILARI

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörlerin (GHS-R) böbrek, pankreas, hipotalamus, beyin, kalp, hipofiz bezi, mide ve bağırsak dokularında bulunduğu tespit edilmiştir. GHS-R'nin bu dağılımı grelinin ve GH (büyüme hormonu) salgılatıcıların (GHSs)'nin çeşitli organlarda bir çok fizyolojik roller üstlendiğini göstermektedir. (5). GHS-R geni insan 3q26 kromozomunda yer alır. Periferik organlarda ve beyinde bulunan tip 1a ve 1b olarak tanımlanmış iki izoformu bilinmektedir. Sentetik GH salgılatıcılar GHS-R1a bağlanması neticesinde hipofiz bezi somatotrop hücrelerinden GH salınımına neden olurlar (6).

GHS'ler G protein ailesinden bir reseptöre ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etkinlik gösterirler (7,8). GHS-R aktivasyonu ve amaçlanan sinyal iletimi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artması sonucu gerçekleşir. GH salgılatıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi Ca^{++} konsantrasyonlarını balıca iki yolla artır. Birinci yolda GHS-R1a'a bağlanan grelin, fosfolipaz C'i aktive eder; plazma membranında depolanmış olarak bulunan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidrolize uğrar ve diasilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP_3) ayrılır. IP_3 , endoplazmik retikulumdaki IP_3 reseptörüne bağlanarak Ca^{++} depolarından kalsiyum salınımı sağlar (9). İkinci yolda da DAG, plazma membranında bulunan protein kinaz C'i aktive eder. Aktive olan protein kinaz C, tirozin fosforilasyonu ile potasyum kanallarını bloke edilirken sodyum kanalları açılır ve depolarizasyon oluşur, bu sayede voltaj duyarlı L tipi kalsiyum kanalları açılmış olur (9, 10).

Grelinin etkisini GHS-R1a üzerinden gösterdiği bilinmektedir (5). Des-açıl grelin, greline oranla daha yüksek miktarlarda bulunmasına karşın, GHS-R1a'ya tutunamaz ve hormonal etkinliği yoktur (4). Sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), spesifik reseptörler aracılığı ile büyüme hormonu salgılamasını tetikleme olanağına sahip olan sentetik bileşiklerdir. GHS'ler morfin reseptörleri baz alınarak, bu reseptörlere affinite gösteren sentetik ligand sentezi sayesinde geliştirilmeye başlanmıştır. Sentezlenen bu ligandlar enkefalinlerin peptik analoglarıdır. Sentetik enkefalin analoglarından bir kısmı düşük miktarlarda GH salgılatıcı etki gösterebilmiştir. GHRP-6, ilk in vitro GH salgılatma özelliğine sahip GHRP'dir (11). GHRP-6'nın yapılan deneyler sonucu

sadece invitro ortamda etkili olmadığı, aynı zamanda invivo ortamda da etkili olduğu tespit edilmiştir (12). Hexarelin ve benzeri peptid analoglarının geliştirilmesi, GHRP-6 ile sağlanmıştır (13). Peptid yapıda olamayan GHS lerden L-692, 492 ve diğer non-peptid GHS olan L-163,191 (MK-0677) etki mekanizmaları açısından incelenmiştir. Bu bileşikler özellikle ağızdan veya sindirim harici bir yolla alındığında büyüme hormonu salınımını artırdığı olduğu için klinik açıdan önem kazanmıştır (14,15).

2.3. GRELINİN DOKULARDA DAĞILIMI

Grelın bütün omurgalılarıda başlıca mide fundus mukozasındaki oksintik bez ve sinir sisteminde olmak üzere iki çeşit hücresel alan içerisinde üretilmektedir. Grelinin ana sentez yeri midenin fundus mukozasındaki oksintik bezlerinde yerleşik olan X/A hücreleridir (1). Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine kıyasla daha fazla grelin üretebilme kabiliyetine sahiptir. Bilindiği gibi mide oksintik mukozada enterokromafin, delta (D), enterokromafin benzeri ve X/A olmak üzere dört çeşit hücre bulunmaktadır. Bunlardan yalnızca X/A hücreleri grelin sentezi yapar (16,17).

Hipotalamusta da ekspre edilen grelin peptidi, bu bölgedeki hipotalamik arkuat nükleus (ARC)'de sentezlenir (1,4). Grelinin kardiovasküler etkilerinin olabileceği düşüncesi ise kalp ventriküllerinde bulunan GHS-R reseptörlerinden ileri gelmektedir. Medüller tiroid ve tiroid karsinoması, nöroendokrin tümörler ve akciğer tümörleri gibi farklı tip tümör dokularında da grelin saptanmıştır. Gastrointestinal sistem dışında grelinin endokrin rolü henüz anlaşılamamıştır (18).

Sıçan pankreasında yürütölen deneysel çalışmalar sonucunda grelin ve açıllememiş grelinin bir kısmının α veya β hücrelerinde, bir kısmının ise yeni adacık hücrelerinde bulunduğunu göstermektedir (19,20).

Grelın mRNA'sı PCR yöntemiyle %30'u ince bağırsakta görülürken düşük miktarda da hipofiz, plasenta, pankreas, böbrek, prostat, over, beyin, testis, akciğer ve lenfositlerde tespit edilmiş olması onun çok çeşitli biyolojik aktivitelerde rolü olan bir peptid olduğunu kanıtlamaktadır (3,21,22).

2.4. GRELINİN BAŞLICA FONKSİYONLARI

Grelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Grelinin vücuttaki etkilerini şu başlıklar altında inceleyebiliriz:

1. Yemek yeme ve uyku üzerine etkisi
2. Hücre proliferasyonu üzerine etkisi
3. Kardiovasküler etkileri
4. Karbonhidrat metabolizması ve enerji metabolizması üzerine etkileri
5. Pankreatik ekzokrin ve endokrin fonksiyonu üzerine etkisi
6. Gastrointestinal sistem üzerine etkisi
7. Diğer endokrin etkiler

2.4.1. Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (23). Grelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır. GHS'larının yemek yeme üzerine pozitif etkili olduğu sıçanlar üzerinde gösterilmiştir. Tüm memeli canlılarda grelin oreksijenik ve adipogenik etkili bir moleküldür (24). Oreksijenik etki hızlı ve kısa ömürlüdür. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Grelın hipotalamusda iştah üzerine etkisini üç yolla yapar:1) Mideden salgılanan grelin kan yoluyla arkuat nükleus hücrelerine ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşır. 2) Periferde sentezlenen grelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nükleus traktusa erişerek hipotalamusu etkiler. 3) Grelın lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve NYP/AGRP ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunur. (1).

Grelın üreten nöronlar hipotalamusta arkuat nükleus bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki yaptığı bölgedir. Nöropeptid Y (NPY) ve iştah etkili protein adlı oreksijenik peptidler, arkuat nükleusta aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir. İntraserebroventriküler grelin uygulamasının ARC'de NPY ve iştah etkili protein mRNA düzeylerini arttırdığı, periferel grelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimule ettiği gösterilmiştir. Periferel grelinin

bariyeri geçme hızı son derece yavaştır. Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiğı daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (1).

2.4.2. Hücre Proliferasyonuna Etkisi

Birçok tümör dokusunda grelin ve grelin reseptörlerinin eksprese edilmiş ve bu oluşumlarla grelin arasında bir ilişki olabileceğı düşünülmüştür. İn vitro çalışmalarla grelinin veya analoglarının tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İn vitro ortamda greline maruz bırakılan prostat kanserli hücrelerin proliferasyonunda görülen artış, grelinin otokrin/parakrin yollarıyla hücre proliferasyonunu stimüle etme yeteneğine sahip olduğunu akla getirmiştir (25,26).

2.4.3. Kardiovasküler Etkiler

Grelın ve sentetik GHS'in kardiyovasküler sistemde farklı alt tipde reseptörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (27-30). Bu resptrlerin varlığı, grelinin kardiyovasküler sistemde değişik etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (31).

Grelinin kan basıncını düşürdüğü, kardiyak hacmi arttırdığı gönüllü deneklerde yapılan intravenöz grelin enjeksiyonu neticesinde görülmüştür (27,32). Ayrıca, kardiyovasküler sistemde iskemi gibi çeşitli bozukluklara karşı koruyucu rol oynamaktadır (30,33).

2.4.4. Karbonhidrat Metabolizması zerine Etkileri

İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) intravenöz grelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder (34). İnsulin direnci ve glikoneogenezde artış ve dolaşımdaki glukoz düzeylerindeki yükselme, grelinin GH salınımını arttırması sonucu gerçekleşir (35).

Grelın GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini arttırır. Özetle, grelinin insülin salınımı üzerine etkisi GH yolu ile dolaşımdaki glukoz düzeylerini düzenleyerek, insulin direncini arttırarak ve glikoneonegenezi stimüle ederek olduğu dşnlmektedir (36).

Kemirgenlerde kronik grelin alımı vucut yağ düzeylerini arttırır. Grelın veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunun arttırır (24). İnsulin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro grelin uygulanmasından sonra inhibe olur. Bunlar grelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir (37).

2.4.5. Gastrointestinal Etkileri

Yapılan çalışmalarda intravenöz grelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (1).

Grelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanımını artırır (1).

2.4.6. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Leptin sempatik aktiviteyi uyarıcı etki göstermesine karşın grelin, sempatik aktiviteyi azaltarak ve vazodilatasyonu artırmak suretiyle kan basıncını düşürebilmektedir. Grelinin kardiyovasküler sistemin sempatik aktivitesini azaltıcı, vagal afferent sinirin boşalması üzerine engelleyici ve gastrointestinal parasempatik aktiviteyi artırıcı (gastrik motilite ve asit salgılanması) etki gösterdiği tespit edilmiştir (38,39).

Vagal afferent nöron bölgesinde grelin reseptörlerinin tespit edilmesi, grelinin vagal sinirle olan ilişkisini göstermektedir. Grelın vagal afferent frekans seviyesini düşürmektedir. Bu nedenle, grelinin vagal sinir aktivitesi ile gıda alımı üzerine olan etkileri birbirine zıttır. Yapılan çalışmalar vagus sinirinin kesilmesiyle birlikte gıda alımında değişiklik meydana gelmesi vagus siniri grelin derişiminden bağımsız olarak iştahı etkilediğini göstermektedir (40).

2.4.7. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Pankreasta grelin üretilmektedir. Grelinin pankreasda yeni tanımlanan α adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir (3,41). Pankreastaki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

2.4.8. Diğer Endokrin Etkiler

İntravenöz olarak uygulanan grelinin GH salınımını dolayısıyla da adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin seviyelerini az miktarda arttırdığı görülmüştür. Grelinin tek başına GH salgılanması üzerine etkisinin, GHRH ile birlikte verilmesi sonucu artmış olduğu tespit edilmiştir (42).

2.5. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller, orbitallerinde eşlenmemis elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi gösteren maddelerdir. Genellikle radikal olmayan herhangi bir molekül veya atoma elektronun girmesi çıkması ile meydana gelirler. Vücutta bütün hücrelere kolaylıkla giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip

olan moleküler oksijen (O_2), yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygun olduğudur, bu nedenle serbest radikal denilince a serbest oksijen radikalleri (SOR) akla gelir. Normal şartlarda vücutta olusan SOR ile antioksidan savunma sistemi bir denge halindedir. Fazla SOR üretimi ya da antioksidan savunmanın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açarak oksidatif strese neden olur. Polimorf nükleer lökositlerin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, SOD, nitrik oksit sentaz (NOS) ve MPO gibi enzimler süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve hipokloröz asit gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar (43,44). Asırı reaktif bu maddeler, diğer atom ve moleküllerle elektron alıverisine girerek, onların kimyasal yapılarını değiştirmek suretiyle kararsız (reaktif) bir atom haline gelmesine yol açabilirler.

Serbest radikaller hücrede protein, DNA, lipid ve karbonhidrat gibi önemli hücresel yapı ve bileşiklere etkilidir. Membranı oluşturan fosfolipitler, glikolipitler, gliseritler gibi doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri radikaller için oldukça çekici hedeflerdir. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın maruz kaldığı “oksidatif stres”, sonuçta bozulan hücresel metabolizma, moleküler yıkım ve doku hasarını getirir (46).

Oksidatif hasarın olduğu dokuda artan radikal metabolitler ve bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu ile protein ve DNA oksidasyonu sonucu hücre membranında kontrol kaybolur; geçirgenlik artışı ve hücresel ölüm gelişir (45). Günümüzde serbest radikaller ve reaktif moleküller ile bunların reaksiyonları ve ürünlerindeki artışın hücresel yaşamı olumsuz etkilediği, genetik mutasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu bağlamda SOR'nin düzeylerini arttırarak oksidatif strese yol açan nedenlerin bilinmesi, bunlardan uzak durulması gerekmektedir (46,47).

2.5.1.Serbest Oksijen Radikal Kaynakları

Serbest oksijen radikallerinin iki önemli kaynağı vardır :

A) Eksojen kaynaklar

- Radyasyon etkisi
- Bağışıklık yapan maddeler
- Ksenobiyotikler
- Antineoplastik ilaçlar

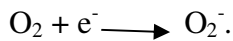
- Stres; streste katekolamin düzeyi artar, artan katekolamin oksidasyonu ile radikal üretimi artmaktadır.

B) Endojen kaynaklar

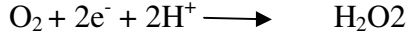
- Mitokondrial elektron transport sistemi
- Oksidatif stres durumları
- Peroksizomlarda bulunan enzimler
- Enzimler ve proteinler; triptofan dioksijenaz, hemoglobin vs.
- Küçük moleküllerin otooksidasyonu; tioller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, tetrahidroproteinler, antibiotikler vs.
- Endoplazmik retikulum ve nükleus membran elektron transport sistemleri (sitokrom p-450)
- Makrofaj gibi fagositik hücrelerin aktivasyonu ile meydana gelen solunumsal patlama
- Plazma membranı enzimleri; NADPH oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz, lipid peroksidasyonu vs. Nötrofiller fagositoz esnasında, membran ve sitoplazmalarında bulundurdıkları NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hem de asırı okside edici bazı ajanları üreterek karşılaştıkları virus, bakteri, mantar gibi ajan patojenleri yok ederler. Bu işlemler esnasında hem ana hem de ara ürün olarak çok fazla miktarda SOR oluşur (48).

2.5.2.Serbest Oksijen Radikal Türleri

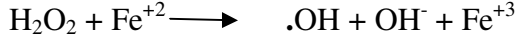
Serbest radikaller ortaklanmamış elektron taşıyan kimyasal bir yapı olarak tarif edilmektedir. Biyolojik ortamlardaki en önemli serbest radikaller şüphesiz oksijen radikalleridir. iskemi, hemoraji, intoksikasyon, radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerde aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları oluşur. Tek bir elektronun transfer yoluyla oksijene verilip redüklenmesi süperoksit serbest radikal anyonunu (süperoksit, O_2^-) oluşturmaktadır.



Oksijenin 2 elektronla redüklenmesi ise hidrojen peroksiti (H_2O_2) oluşturur.



Hidrojen peroksit, serbest radikal biyokimyasında önemli bir bileşiktir. Çünkü geçiş metal iyonlarının varlığında kolaylıkla parçalanıp oksijen radikallerinin daha reaktif ve biyolojik sistemlerde daha fazla hasar oluşturan hidroksil radikalini ($\text{OH}^\cdot$) oluşturur.



Bu ifade edilen reaksiyon demir katalizli Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (49).

2.5.3.Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri

2.5.3.1.Lipidlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan yapılardır. Plazma membranı, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi biyolojik membranlara serbest radikallerin etki etmesi lipid peroksidasyonu üzerinden membranların çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımına yol açabilir. Poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitlerinin oksidatif hasarı lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu, bir lipid molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks bir fenomendir.

Lipid peroksidasyonu sonucunda hücrede kendiliğinden devam eden zincirleme reaksiyonlar başlamaktadır. Oksidasyon sonucunda oluşan lipid peroksil radikalleri ($\text{LOO}^\cdot$) bir sonraki poliansatüre yağ asidini okside ederek yeni zincirleme reaksiyonları başlatırlar. Bu ürünlerin daha ileri parçalanmaya uğraması ile rölatif olarak daha stabil olan son ürün MDA (malondialdehit) oluşur. Dolayısıyla bir dokuda MDA düzeyinin artması serbest oksijen radikallerinin arttığını gösterir. MDA'nın kendisi de üretildiği yerde iki yönlü hareket edebilir; hem dış ortama hem de hücrenin iç kısmına yönelebilir. Hücre içinde bir çok yapıya zararlı etkileri vardır. Dolayısıyla serbest oksijenlerin lipidlere etkisi sonucu açığa çıkan patolojik ürün olan MDA da daha ileri yıkımlara sebep olabilir. Hücre membranlarının lipid kısmının büyük çoğunluğu fosfolipid ve bunların yapısındaki poliansatüre yağ asitlerinden oluşmuştur. Bu hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozulur (48,50).

2.5.3.2. Proteinlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Protein ve nükleik asitler serbest radikal etkilerine karşı poliansatüre yağ asitlerine göre daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Bunun başlıca sebebi, hasar oluşturunca zincir reaksiyonlarının protein ve nükleik asit moleküllerinde gerçekleşme ihtimalinin çok zayıf olmasıdır (49). Serbest radikaller DNA molekülüne çok yakın bir bölgede meydana geliyorsa, okside edici radikaller tarafından DNA molekülü kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir (51).

2.5.3.3. Karbonhidratlarda Meydana Gelen Değişiklikler

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri oluşturur. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen peroksiti meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonunun, protein çapraz bağlanmalarına yol açarak agrega olmalarına sebep olduğu gibi bazal membran kalınlaşmasına ve sonuçta katarakt, mikroanjyopati gelişimine de sebep oldukları ileri sürülmektedir (52).

Serbest radikaller, çeşitli olumsuz etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Diabet ve diabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psoriasis, romatoid artrit, behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (46,52).

Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (52).

Glikozaminoglikan olan ve sinovyal sıvının viskozitesinde önemli rol oynayan hyalüronik asitin reaktif oksijen türleri ile etkilenmesi ile bağ dokusu stabilitesi bozulur. Hyaluronik asit parçalanması inflamatuvar eklem hastalıklarında sinovyal sıvının karakteristik bir özelliğidir. Gözün vitreous humourunda da bol miktarda hyluronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (46,52).

2.5.3.4. Nükleik Asitler ve DNA da Meydana Gelen Değişiklikler

İyonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksiste ile sonuçlanır (46,52).

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarını atake edebilir ve mutasyonlara neden olabilir. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarır veya çift bağlara katma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girer. Singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer (46,52).

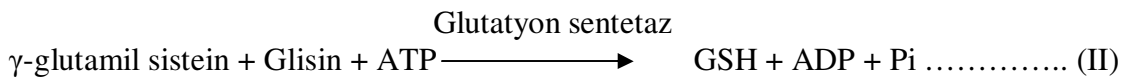
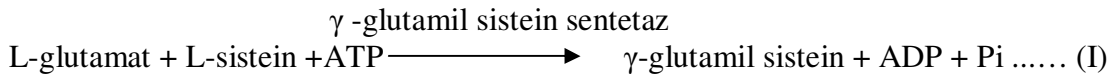
Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir Reaktif oksijen türleri, DNA'nın oksidatif hasarı sonucu karsinogenesis, hastalıklar ve yaşlanmada önemlidir (52).

2.5.4. Enzimatik ve Nonenzimatik Antioksidan Sistemler

2.5.4.1. Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutasyon

Redükte glutasyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisin içeren bir tripeptit olup, aktif bir sülfidril (-SH) grubuna sahiptir. Vücuttaki GSH'nun büyük bölümü karaciğerde iki aşamada sentezlenebilen bir tripeptittir.



Vücutta önemli bir antioksidan olan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır.

En önemli fonksiyonu, enzim ve proteinlerin tiyol gruplarının (-SH) indirgenmesi ile redükte formlarının yeterli düzeylerde kontrolünü sağlamaktır. Tiyol grubuna sahip birçok enzim düşük hızda fakat okside olarak ya da O_2 'nin direkt etkisiyle hızla aktivitelerini yitirirler. İşte GSH kendisi okside olup tiyol gruplarını tekrar indirgeyerek bunların aktivasyonunu sağlar. Özellikle H_2O_2 'nin elimine edilmesinde de GSH'ın oksitlenebilirliğinden faydalanılır (50,52).



Vitamin E (α -Tokoferol)

Evans ve Bishop isimli araştırmacılar bazı lipidlerin eksikliğine bağlı olarak üreme yetersizliği olduğunu keşfetmişler ve bu eksik olan maddeye de D vitamininden sonra alfabetik sıraya göre E vitamini adını vermişlerdir.

Daha sonraki yıllarda ise Evans tarafından buğday tohum yağından ekstrakte edildikten sonra tokoferol olarak tanımlanmıştır.

Laboratuar çalışmalarında E vitamini ile beslenmeyen fareler dünyaya canlı yavru getiremediklerinden dolayı tocopherol kelimesi tocos:çocuk, phero:doğurtan, ol:alkol (molekülün alkol yapısını belirtmek için) sözcüklerinden türetilmiştir.

E vitamini “Tokoferoller” ve “Tokotrienoller” olarak iki ana grupta toplanabilen, 6 kromonal türevleri olan 8 doğal bileşiği içerir. Bu bileşikler molekülün kromonal halkasındaki metil gruplarının sayı ve pozisyonuna göre α , β , γ ve δ tokoferoller olarak adlandırılır.

Yapısında bulunan fenolik hidroksil grubuna ait aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır. α – Tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları, mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunur. E vitaminini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksi radikallerini ve diğer radikal örneklerini indirger.

E vitamini dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmasıdır. Soğukta preslenmiş bitkisel yağlar, kuru fasulye, soya fasulyesi, ayçiçeği çekirdeği, badem, yerfıstığı, ceviz, fındık, mısır yağı,

kabuklu yemiş, kepekli tahıllarda çok fazla miktarda ve değişik oranlarda bulunur. E vitamini özellikle yağlı bitkilerde bulunduğundan, temel görevi bitkilerdeki yağları oksidatif hasarlardan (yağların bozulması) korumaktır.

Glutasyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerine tamamlayıcı etki gösterirler. Enzim, teşekkül etmiş olan peroksitleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksitlerin sentezini engeller. Sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturduğu ve bu nedenle bu bölgelerde yoğunlaştığı dşnlmektedir.

Vitamin E eksikliğine bağlı hücresel hasarlara, lipid peroksidasyonunun yol açtığı kabul edilmektedir. E vitamininin emilimi bireyin emilim düzeyi ile doğrudan ilgilidir. E vitamini besinlerden lipidlerle birlikte ince barsaklardan safra asitlerinin yardımıyla emilir. Daha sonra lipoprotein ve şilomikronlara bağlanarak lenf sıvısıyla plazmaya taşınır. Böylece tüm organizmaya dağılır (50,52).

Vitamin C

C vitamini (askorbik asit) bir ketolaktondur. L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asit gibi iki aktif formu olan askorbik asit iyi bir indirgeyici maddedir. Redükleyici bir ajan ve radikal süpürücü olarak askorbik asit, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu etki sağlar. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler. Bununla birlikte, askorbik asit; serbest radikal kaynağı gibi hareket edebilen çeşitli işlevli bir bileşimdir (50,52).

Karotenler

Doğada yaygın olarak bulunan ve hücreleri korumada önemli görevleri olan pigmentlerdir . A vitamininin metabolik n maddesi olan ̢-karotenin, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidan vazife gördüğü tesbit edilmiştir (50,52).

Flavonoidler

Flavonoidler bitkilerdeki kırmızı, mavi ve sarı renk pigmentlerini oluşturan polifenollerdir. Başlıca besinsel kaynakları elma, portakal, limon gibi meyveler ile patates, karnabahar gibi sebzelerdir. şarap, zm suyu ve çay gibi bitkisel kaynaklı içeceklerde de bulunurlar. Flavonoidler, 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan

aktiviteye sahiptir. Fenolik antioksidan, lipid radikallere hızla vermesi şeklinde lipid oksidasyonu ile etkileşir. Görevi $ROO^\bullet$ ve $RO^\bullet$ radikalini parçalamak ve böylece LPO zincir reaksiyonunu sonlandırmaktadır. Ayrıca bakır iyonlarıyla kompleks oluşturabilirler; bu durum antioksidan etkilerine bağlanabilir (50,52).

Ürat

Süperoksit, hidroksil, peroksi radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Demir ve bakır iyonlarını bağlayarak etkisizleştirir fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. C vitamini oksidasyonunu da engeller (50)

Bilirubin

Hem proteinlerinin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda çok efektif bir lipid antioksidandır. Bilirubinin mikromolar konsantrasyonlarda dahi peroksil radikalini yakaladığı ve zincir kıran antioksidan olarak davrandığı gösterilmiştir (50,52).

Albümin

Plazmanın zincir kırıcı antioksidan aktivitesine yol açan plazma sülfidril gruplarının major komponentidir. Plazmada LOOH ve HOCl tutucu olarak görev yapar (50).

Seruloplazmin

Hem doku homojenatları, hem de basit lipid emülsiyonlarında güçlü bir serbest radikal inhibitörüdür. Demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştırır ve ekstrasellüler SOD gibi davranır. Ayrıca ferrik demiri ferro demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu önler (50).

Transferrin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlar (50).

Melatonin

En zararlı radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran, günümüze kadar bilinen en güçlü antioksidandır. Melatonin hidroksil serbest radikali ($OH^\bullet$) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ($O_2^{\bullet-}$) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir Lipofilik özelliğe sahiptir.

Böylece hücrenin bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşılabilirdiği gibi kan-beyin

bariyerini de kolayca geçer. DNA hasarını da çok etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Yaş artımı ile birlikte melatonin üretimi de azalmaktadır. Bu durumun yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmüştür (50,52).

Sistein

Süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır (50).

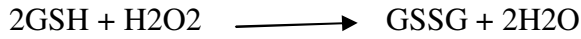
2.5.4.2. Enzimatik Antioksidanlar

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD)

belli başlı antioksidan enzimlerdir.

2.5.4.2.1. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz sitozolde yer alır ve yapısında selenyum metalini bulundurur. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. İn vitro ortamda GSH'ı GSSG'ye çevrilir. Bu tepkimede H_2O_2 'yi yüksek özgülük ile katalizleyerek detoksifiye eder. Tepkimede GSH, GSSG haline dönüşürken glutasyon peroksidaz enzimi H_2O_2 'yi suya indirger. GSSG ise glutasyon redüktaz (GR) enziminin katalizlediği tepkimeyle NADPH harcanarak tekrar redükte hale çevrilir Tepkime aşağıda verilmiştir:



Şekil 2.1: Glutasyonun okside ve redükte formları arasında dönüşümü (GSH=Redükte glutasyon, GSSG=Okside glutasyon, GSH-Px=Glutasyon peroksidaz, GR=Glutasyon redüktaz, H_2O_2 =Hidrojen peroksit).

Ortamda H_2O_2 düşük konsantrasyonda bulunduğu GSH-Px enzimi CAT enziminine göre daha etkili bir antioksidandır (50,52). GSH-Px'ın fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır

2.5.4.2.2. Katalaz

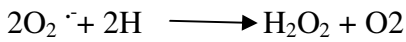
CAT enzimi glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Ferriprotoporfirin grubu içeren dört alt üniteden oluşmuştur. Prostetik grubunda Fe^{+3} bulunan protoporfirin IX içerir. Dokularda enzimin aktivitesi büyük farklılık gösterir. Karaciğer ve böbrekte en yüksek aktivite, destek dokuda ise en düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. H_2O_2 'in yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ortamlarda oldukça etkilidir. Ortamda oluşan H_2O_2 'yi okside edici enzimlerin etkisiyle direkt olarak suya dönüştürür.

CAT enzim aktivitesi, ortamda H_2O_2 konsantrasyonunun çok arttığı durumlarda; aşikar olarak artmaktadır. Ortamdaki H_2O_2 konsantrasyonu düşük olduğu durumlarda hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px gibi) devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar. CAT ve GSH-Px enzimlerinin benzer etkisi olduğu halde hücre içindeki yerleşim ve etki yerleri bakımından farklılık vardır. GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondride bulunurken, CAT enzimi esas olarak peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur (46,50,52).

2.5.4.2.3. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz süperoksit serbest radikalinin ($\text{O}_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Katalizlediği tepkime aşağıda verilmiştir:

SOD



Spontan olarak bu tepkime oluşabilmektedir, SOD enzimi bu tepkimeyi katalize ettiğinde hız normale göre 4 kat artar. İnsanda süperoksit dismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır. Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır, siyanidle inhibe edilir. Mn SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır, siyanidle inhibe olmaz. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dır Radikallere karşı hücreyi koruyan savunma mekanizmaları arasında SOD enzimi ilk görevi üstlenir. SOD enzimi ile katalizlenen tepkime sonucu oluşan ürünlerin birikmesi CAT enzimi tarafından bertaraf edilmektedir. Fizyolojik şartlarda metabolik aşamalarda $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalinin oluşumu oldukça fazladır. $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalinin hücre içi

konsatrasyonunu düşük seviyelerde tutarak $O_2^{\cdot -}$ seviyelerinin kontrolünü sağlayıp hücreleri $O_2^{\cdot -}$ radikallerinin etkilerinden korur (52,53).

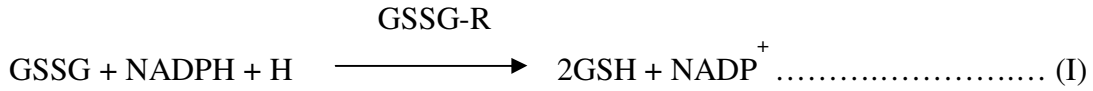
2.5.4.2.4. Glutasyon S-Transferaz

“Selenyuma bağlı olmayan GSH-Px” olarak adlandırılır. Membran LPO’nu yalnızca fosfolipaz A2’nin varlığında inhibe eder. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı Se bağımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir (50,52,53). Glutasyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır.



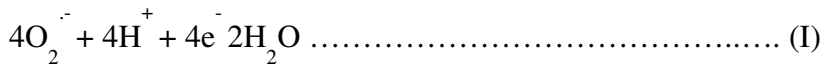
2.5.4.2.5. Glutasyon Redüktaz

Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG), GSSG-R’ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH’a ihtiyaç vardır (50).



2.5.4.2.6. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır (50,54).

2.6. TİLMİKOSİN

Tilmikosin 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl) desmycosin yapısında semisentetik makrolid grubu bir antibiyotiktir. Desmycosinin C-20 aldehit gruplarının redüktif aminasyonu ile elde edilmiş ve bu yapısal değişim ile Gram pozitif mikroorganizmalara yönelik etki spektrumunda genişleme ve antibakteriyel aktivitede

artış sağlanmıştır. Böylece bir çok hayvan türlerinde sürekli kontrol altında tutulması gereken solunum sistemi patojen etmenlerinden *Pasteurella* türlerine karşı kullanımı gündeme gelmiştir. Tilmikosinin diğer makrolidler ngibi ribozomların 50S alt birimine bağlanarak bakteriyel protein sentezinin engelleyerek antibakteriyel etki gösterir. Ayrıca oral yolla kullanımı takiben hızla absorbe edilmesi, uzun bir yarı ömre sahip olması ve dokulara penetrasyon yeteneğinin yüksek olması gibi farmakokinetik özellikleri sayesinde solunum sistemi infeksiyonlarının tedavisinde rasyonel kullanım olanağı doğmuştur (55,56,57,58).

Tilmikosinin özellikle besi sığırlarında ve kuru dönemdeki süt sığırlarında *Pasteurella* ve *Mycoplasma* türlerinin neden olduğu solunum sistemi infeksiyonlarına (BRD) karşı uzun süreli tedavi edici ve koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca domuzlarda *Actinobacillus pleuropneumonia* ve *Pasteurella multocida*'dan kaynaklanan bulaşıcı pneumoniaya karşı etkenlerin enzootik yayılımı gösterdiği yerlerde koruyucu amaçla yem katkı maddesi olarak kullanımı önerilmektedir.

Tavuklarda solunum sistemi patojenlerine karşı etkinliği ile ilgili yapılan araştırmalarda *Pasteurella* spp., *Mycoplasma* spp. ve *Ornithobacterium rhinotracheale* için minimum inhibitör konsantrasyonun (MIK) <6,25 µg/ml ve *Pasteurella multocida* için MIK değerinin 4 kat fazlasının bakterisit etkiye sebep olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde *Mycoplasma gallisepticum* ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda da tilmikosinin, mortalite ve lezyonların görülme oranını azaltmasından başka canlı ağırlık kazancında da önemli düzeyde artışa neden olduğu vurgulanmıştır (57-59).

Klinik kullanım açısından en güvenli ilaçlar arasında düşünülmesine rağmen bazı makrolitlerin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkiler yaptığı tespit edilmiştir. Oral ya da parenteral verilen tilmikosinin laboratuvar ya da evcil hayvanlarda kalp atımını artırdığı (taşikardi) kantraktiliteyi azalttığı (negative inotrop), kardiyak enzim düzeylerini artırdığı ve miyokartta antioksidan enzim aktivitelerini azaltmak suretiyle de oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir (60-63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER ve KİMYASALLAR

1. Tilmikosin (Micotil 300, Lilly Elanco, İstanbul- Türkiye)
2. Grelin (Sigma G8903, sıçan)
3. %0.9 NaCl
4. SOD kiti
5. CAT kiti
6. GSH-Px kiti
7. Otomatik pipet (0.1-10µ)
8. Homojenizatör
9. Spektrofotometre
10. Hassas terazi
11. pH metre
12. De iyonize su cihazı
13. Buz dolabı

14.Etüv

15.Su banyosu

14. Trikloroasetik asit (Merck 100.807)

15. 2-thiobarbutirik asit (Merck 108.180)

16. n-butanol (Aldrich 27, 067-9)

3.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezinden temin edilen 260-305 g ağırlığında 40 adet erkek Sprgue Dawley ırk   sıçan kullanıldı. Çalışmadaki ratların hepsi deney süresince standart nem,  lık (12 saat gün  ışığı/12 saat karanlık) ve oda  ısı koşullarında (20- 22 C⁰) bulunduruldu. Standart rat yemi ile beslendi. Ratların her bir grubu ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve standart rat pellet yemi verildi.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Gruplar

Araştırmada her bir grupta 10 rat olmak üzere 1 kontrol ve 3 deneme grubu kullanıldı. Kontrol grubuna (grup 1) 5 gün boyunca % 0.9 NaCl deri altı yolla enjekte edilirken, 2.gruba deri altı yolla 5 gün süreyle 10 nmol/kg/gün grelin, 3. deneme grubuna deri altı yolla tek doz tilmikosin (75 mg/kg), 4. gruba ise günde 10 nmol/kg grelin deri altı yolla 5 gün süreyle verildikten sonra ayrıca bu gruba 5. günde 75 mg/kg tilmikosin tek doz, deri altı olarak uygulandı. Son ilaç uygulamasından 24 saat sonra tüm hayvanların kalbi çıkarılıp serum fizyolojik ile yıkandı ve analiz yapılınca kadar -20 ⁰C'de saklandı. Alınan kalp dokusu örneklerinde MDA düzeyi, GSH-Px, SOD ve CAT enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

3.2.2. Doku  rneklerinin Alınması ve Homojenizasyonu

Ratlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra (deneyin 6. günü) i.p. 20 mg/kg sodyum thiopental ile anestezi yapılarak sakrifiye edildi. Orta hat median insizyonla ratların batınları açıldı ve kalp dokusu örnekleri çıkarıldı. Doku  rnekleri biyokimyasal çalışmalar gerçekleştirilene kadar -20 ⁰C'lik derin dondurucuda saklandı.

Dokular 1:4 oranında fosfat tampon (50 mmol, pH 7.0) içinde ve soğuk ortamda 20000 rpm hızda 30 sn süreyle homojenize edildi. Elde edilen doku homojenatları 20 000 devirde 1 saat boyunca soğutmalı santrifüjde (+ 4 C'de) santrifüj edildi. Süpernatantlar ependorfa alındı ve analiz zamanına kadar -80 C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Kontrol ve deneme grubu uygulama çizelgesi

Grup	Uygulama
Kontrol	5 gün süreyle %0.9 NaCl deri altı
Tilmikosin	75 mg/kg tilmikosin deri altı, tek doz
Grelin	10 nmol/kg/gün grelin deri altı 5 gün süreyle
Grelin+Tilmikosin	10 nmol/kg grelin deri altı 5 gün süreyle + 75 mg/kg tilmikosin deri altı, tek doz (5.günde)

3.2.3. Doku MDA, CAT, SOD ve GSH-Px analizi

MDA ölçümü tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın asit ortamda pembe renkli bir ürün oluşturması esasına dayanan Yoshioka ve ark (63)'nın yöntemine göre spektrofotometrik olarak yapıldı. Analizlerde 0.5ml numune vida kapaklı cam tüpe alındı ve üzerine 2.5ml %20' lik TCA ilave edildi. Ardından 0.5 ml % 0.67'lik TBA ilave edildi. Kör hazırlamak için kör tüpüne tüpüne 3ml TCA konarak aynı miktarda TBA ilave edildi. Kapakları sıkıca kapatılan tüpler 90 C'lik su banyosuna alındı ve 30 dakika tutuldu. Sürenin sonunda tüpler buzlu soğuk su içerisinde soğutuldu. Tüplerin kapakları açıldı ve 4ml n-butanol ilave edilip 30 sn vortekslendi, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjü takiben üstte kalan n-butanol tabakası küvetlere alınarak 535nm'de köre karşı absorbans ölçümleri yapıldı. Absorbans değerleri 1.1.3.3 tetraetoksipropanla hazırlanmış standart eğrisi yardımıyla nmol/ml cinsinden hesaplandı.

CAT, SOD ve GSH-Px analizi ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 12.0 for Windows istatistik paket programında yapıldı. Gruplarda yer alan sonuçların normal dağılıma sahip olup olmadıklarını belirlemek için non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar normal dağılım gösteriyordu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile tespit edildikten sonra gruplar arasında farklılığı tespit etmek amacıyla One-Way ANOVA ve Tukey's testi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata olarak verildi. Önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

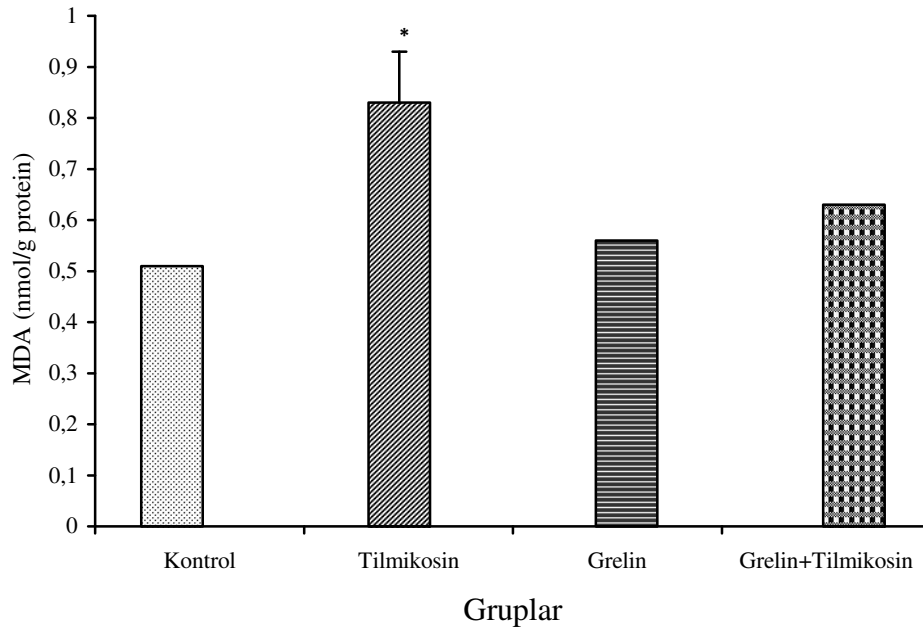
Bütün gruplara son enjeksiyonun yapılmasından 24 saat sonra alınan kalp dokusu örneklerinden elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait MDA, SOD, CAT ve GSH-Px verileri Şekil 4.1-4.4'te gösterildi.

Yalnız tilmikosin verilen grupta MDA değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ($p<0.05$) belirlenirken, 5 gün süreyle verilen grelini takiben tek doz tilmikosin uygulanan grupta ölçülen MDA düzeylerinin ise kontrol grubu değerlerine yaklaştığı gözlemlendi. Yalnız grelin verilen grupta ise MDA değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi.

Gruplar SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında yalnız tilmikosin verilen grubun SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinde diğer gruplara göre anlamlı bir azalma ($p<0.05$) kaydedildi. Öte yandan 5 gün süreyle verilen grelini takiben tek doz tilmikosin uygulanan grupta ölçülen SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinin kontrol grubu değerine yaklaştığı gözlemlendi.

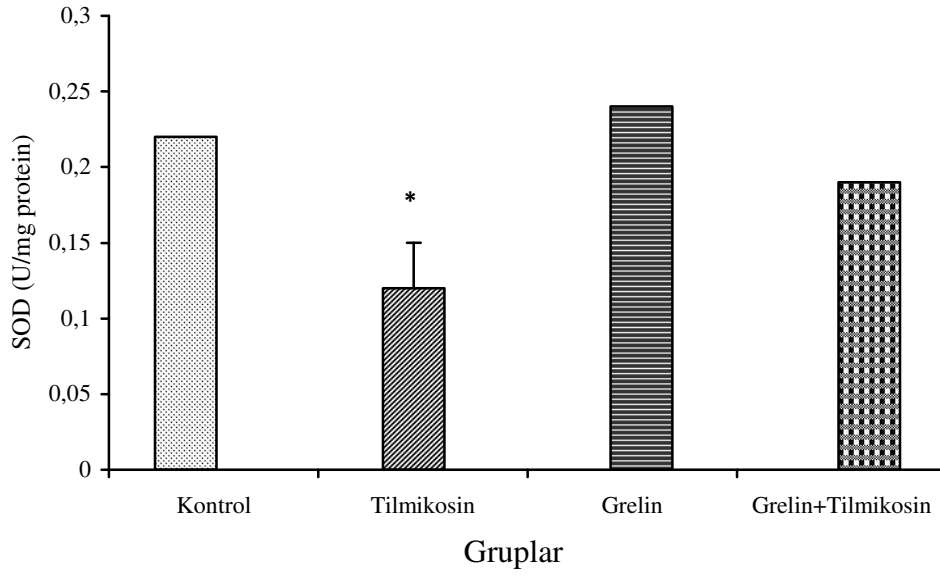
Bu verilere göre tilmikosinin oksidatif stresi uyarak lipid peroksidasyonunu artırdığı ve kalpte anti oksidanenzim düzeylerini azalttığı buna karşılık grelinin ise tilmikosinin uyardığı lipid peroksidasyonu azaltmak ve antioksidan enzim düzeylerini artırmak suretiyle kalp dokusunu koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

Yalnız grelin uygulanan grupta MDA düzeyleri ile SOD, CAT ve GSH_Px enzim aktiviteleri kontrol grubu verilerine yakın bulundu.



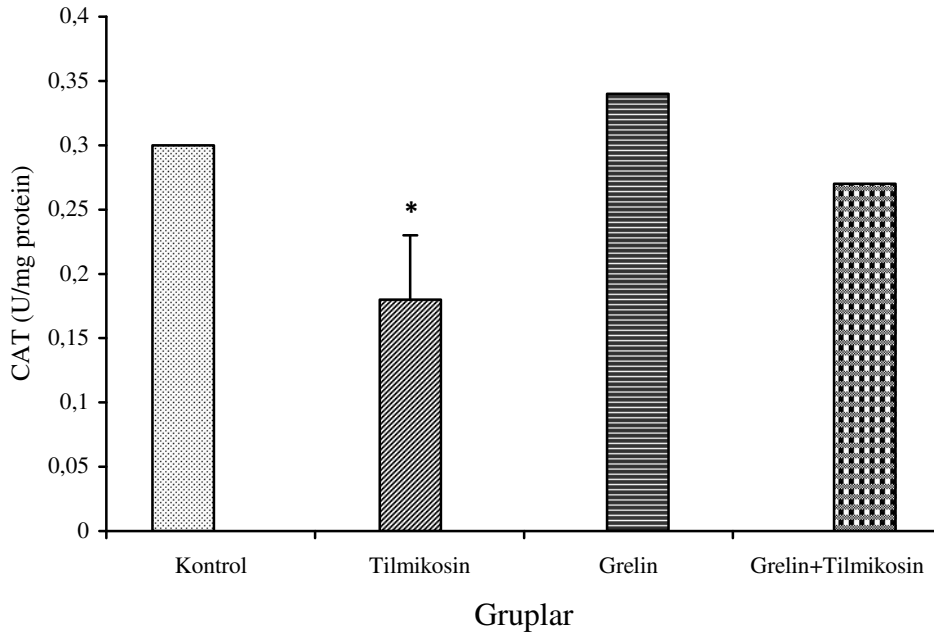
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile tilmikosin, grelin ve grelin+ tilmikosin uygulanan grupta ortalama MDA düzeyleri.

*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli bir artmayı göstermektedir ($P<0.05$).



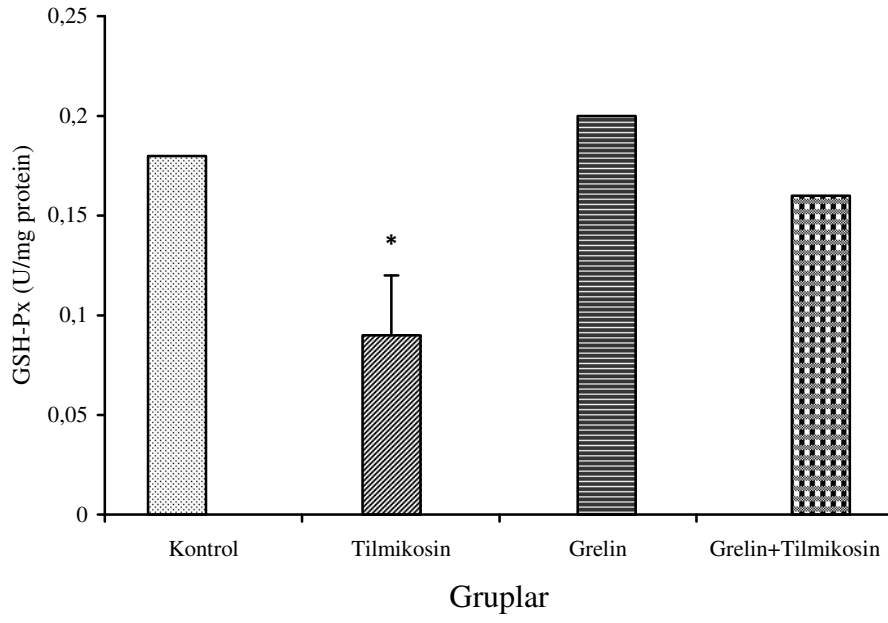
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile tilmikosin, grelin ve grelin+ tilmikosin uygulanan gruplarda ortalama SOD aktiviteleri.

*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli bir azalmayı göstermektedir ($P<0.05$).



Şekil 4.3. Kontrol grubu ile tilmikosin, grelin ve grelin+ tilmikosin uygulanan gruplarda ortalama CAT aktiviteleri.

*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli bir azalmayı göstermektedir ($P<0.05$).



Şekil 4.4. Kontrol grubu ile tilmikosin, grelin ve grelin+ tilmikosin uygulanan gruplarda ortalama GSH-Px aktiviteleri.

*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli bir azalmayı göstermektedir ($P < 0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tilmikosin veteriner amaçlı olarak hayvanlarda solunum sistemi enfeksiyonlarını tedavi etmek amacıyla kullanılan makrolit grubu bir antibiyotiktir. Makrolit grubu antibiyotiklerin başlıca yan etkileri gastrointestinal rahatsızlıklar, karaciğer bozuklukları olmakla birlikte tilmikosinin kalp üzerine de toksik etki yaptığı bildirilmiştir. Tilmikosin verilmesinden sonra kalpte pozitif kronotrop ve negative inotrop olduğu kaydedilmiştir (64,65). Yanlışlıkla tilmikosin alan kişilerde de elektrokardiyogramda değişiklikler ve kalp kası hasarının göstergesi olan keratin kinaz gibi çeşitli enzimlerde artışlar gözlenmiştir (66).

Çalışmamızda tilmikosinin lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyini artırdığı tespit edilmiştir. Okside edici radikaller, hücre membranlarında bolca bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinde kolaylıkla hasar oluştururlar. Oluşan hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozulur. Çoklu doymamış yağ asitlerinde oluşan oksidatif hasar lipid peroksidasyonu (LPO) olarak bilinmektedir (67,68). Lipid molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olay LPO'dur. LPO bir kez oluştuğundan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar. LPO sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri (LOO.) bir sonraki çoklu doymamış

yağ asitlerini okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar (68). Devam eden tepkimeler sonucunda hidroperoksitler (LOOH) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği olan türlere özellikle de rölatif olarak daha kararlı hal alan MDA'ya dönüşürler. Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin (SOR) arttığını gösterir. MDA olduğu ortamda diffüze olarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar oluşturabilir. Hücre içine girince birçok yapı için zararlı etki gösterir (69,70). Bulgularımıza benzer şekilde farelere çeşitli dozlarda (50, 70 ve 75 mg/kg) verilen tilmikosinin kalp dokusunda MDA düzeyini artırmak suretiyle oksidatif strese neden olduğu tespit edilmiştir (71,72).

Çalışmada tek doz tilmikosin verilen grupla karşılaştırıldığında tilmikosin verilmeden önce 5 gün süreyle verilen grelinin kalp dokusunda MDA düzeyini oldukça azalttığının tespit edilmesi tilmikosinin neden olduğu oksidatif hasarın grelin tarafından önlendiğini göstermektedir. Son yıllarda grelinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bir ajan olduğu ileri sürülmektedir. Bulgularımıza paralel olarak Chang ve ark (73) grelinin ratlarda lipit peoksidasyonunu önlediği ve iskemik hasara karşı kalbi koruyucu etki gösterdiğini kaydetmişlerdir. Benzer şekilde, Zvirska-Korczala ve ark (74) grelinin preadipozit hücre kültürlerinde MDA düzeyini azalttığını göstermişlerdir. İşeri ve ark (75) ratlarda alendronat ile oluşturulan mide dokusu hasarında grelin uygulamasının MDA düzeyini ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığını göstermişlerdir. Obay ve ark (76) grelinin ratlarda beyin, karaciğer ve eritrositlerde artan lipit peoksidasyonunu önlediğini gözlemişlerdir. Aynı zamanda grelinin vasküler NADPH oksidazın inhibisyonu ile oluşturulan hipertansif ratlarda vasküler süperoksit üretimini önlediği bildirilmiştir (77).

Çalışmamızda kontrol verileriyle karşılaştırıldığında tilmikosin verilen grubun kalp dokusunda SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerinde önemli bir azalma belirlendi. Dokularda ortaya çıkan oksijen radikalleri antioksidan enzim aktivitelerini değiştirmektedir. Bu antioksidan enzimlerden SOD süperoksit anyonlarını ortadan kaldırırken GSH-Px ile CAT'da hidrojen peroksit miktarını azaltmaya çalışır. Ortamda O_2^- radikalinin artmış olması SOD enzim aktivitesini, H_2O_2 'in artmış olması GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerini dolaylı olarak azaltmaktadır. SOD, O_2^- radikalini H_2O_2 'e dönüştüren reaksiyonu katalize ederek O_2^- radikalinin toksik etkisine karşı hücreyi korur (78). Çalışmada kaydedilen SOD enzim aktivitesi azalışı da kalp dokusunda

oksidatif stres artısının bir başka belirtisi olabilir. Kalp dokusunda tespit edilen GSH-Px aktivite azalması hasarlı kalp dokusunda oluşan H_2O_2 miktarının artısına işaret edebilir.

Literatürde tilmikosinin oksidatif stress üzerine etkiyle ilgili çok az veri bulunmaktadır. Yapar ve ark. (71) 50 ve 70 mg/kg tek doz olarak verilen tilmikosinin feralerde gultasyon düzeyini azalttığı yönündeki bulguları ile Yazar ve ark. (60) nın farelerde tilmikosinin kalp dokusunda SOD ve GSH-Px aktivitesinde azalmaya neden olduğu yönündeki bildirimleri bulgularımızla uyushmaktadır. Çalışmada tilmikosine bağılı olarak SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerindeki azalmanın nedeni tam olarak bilinmemle birlikte kalpte oluşan hidrojen peroksit ve superoksit radikallerinin SOD ve GSH-Px aktivitesini inhibe etmelerinden kaynaklanabileceğı düşünölmektedir (79,80).

Araştırmada tilmikosin öncesi uygulanan grelinin yalnız tilmikosin verilen grupla karşılaştırıldığında SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerini anlamlı bir şekilde artıdığı tespit edilmiştir. Grelın uygulaması söz konusu radikallerin ortamdan süpürölmek amacıyla antioksidan enzim düzeylerini artırmış olabilir. Obay ve ark. (76) ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan oksidatif strete karaciğer, beyin ve eritrositlerde antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artışa neden olarak koruyucu rol oynadığını saptamışlardır. Bulgularımıza bezer olarak İşeri ve ark. (75) ratlarda alendronat ile oluşturulan mide dokusu hasarında grelin uygulamasının GSH-Px aktivitesini artırarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığını vurgulamışlardır. Zvirska-Korczala ve ark. (74) grelinin preadipozit hücre kültürlerinde SOD, CAT ve GSH-Px aktivitesini artırdığını bildirmeleri bulgularımızı desteklemektedir. Aynı zamanda, ratlarda yapılan bir çalışmada 10 günsüreyle grelin verilmesinin testis dokusunda GSH-Px aktivitesini arttığını tespit edilmiştir (81). Ayrıca grelinin vasköler NADPH oksidazın inhibisyonuyla oluşturulan hipertansif ratlarda vasköler süperoksit üretimini önlediğı bildirilmiştir (77). Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı, büyüme hormonu tedavisinin ise bu durumu iyileştirdiğı bildirilmiştir (82). Grelın reseptörünün, böbrek, pankreas, hipotalamus, beyin, kalp, hipofiz bezi, mide ve bağırsak dokularında bulunduğı tespit edilmiştir (83). Grelın reseptörlerinin bu geniş dağılımı grelinin kalp dokusunda gözlenen antioksidan rolünü açıklayabilir.

Grelin büyüme hormonunun salınımını uyarır (1). Bu nedenle çalışmamızda tilmikosinin oluşturduğu oksidatif stres üzerine grelinin antioksidan etki göstermesi büyüme hormonu salınımının artmasıyla ilişkili olabilir. Çeşitli araştırmalardan elde edilen veriler büyüme hormonunun kardiyovasküler sistemi etkilediğini (84), fazla ya da yetersiz salınımının kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini artırdığını göstermektedir (85,86). Yapılan çalışmalarda büyüme hormonunun oksidatif metabolizmayı etkilediği gösterilmiştir (87). Kalp yetmezliği oluşturulan ratlara düşük dozda uygulanan büyüme hormonunun miyokardiyumunda enerji metabolizmasını düzenlediği, oksidatif stresi azaltarak antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği tespit edilmiştir (88).

Sonuç olarak, bu çalışmada ratlara verilen tilmikosinin kalp dokusunda lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan MDA düzeyini artırdığı antioksidan enzimlerden SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerini ise azalttığı tespit edilmiştir. Öte yandan çalışmada tek doz tilmikosin verilen grupla karşılaştırıldığında tilmikosin verilmeden önce 5 gün süreyle uygulanan grelinin kalp dokusunda MDA düzeyini oldukça azalttığı, CAT, SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerini ise anlamlı şekilde artırdığının tespit edilmesi kalpte tilmikosinin neden olduğu oksidatif hasarın grelin tarafından önlenebileceğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660
2. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328
3. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911
4. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198
5. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709
6. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42
7. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, et al. Comparision of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251: 1121-1227
8. Van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265-274

9. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, et al. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-429
10. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585
11. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995
12. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794
13. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child* 1993; 68: 205-209
14. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-216
15. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53-61
16. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261
17. Wierup N, Svensson H, Mudler H, et al. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69
18. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35
19. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, et al. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 282-286
20. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086

21. Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73- 82
22. Caixas A, Bashore C, Nash W, et al. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1902-1906
23. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson . Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32
24. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-952
25. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK: Expression and action of the GHR peptide ghrelin and its receptor in prostat cancer cell lines. *J Endocrinol*, 2002; 172: 7-11
26. Papotti M, Cassoni P, Volante M, et al. Ghrelin-producing endokrine tumors of the stomach and intestine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5052
27. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes on its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 298
28. Muccioli G, Pons N, Ghe C, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35
29. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *Journal of Clinical Endo-crinology and Metabolism*, 2000; 85: 3803 -3807
30. Bodart V, Febbraio M, Demers A, et al. CD36 mediates the cardiovascular action of growth hormone-releasing peptides in the heart. *Circulation Research*, 2002; 90: 844- 849
31. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-2038
32. Chan JL, Bullen J, Lee JH, et al. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89, 335 -343

33. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086
34. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593
35. Iyidogan Y. Ghrelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 70; 82-92
36. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-645
37. Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-80
38. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1120-1128
39. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci*. 2006; 26: 11052-11060
40. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261
41. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69
42. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 552-555
43. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49: 479-481

44. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 21-39
45. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue damage. *Laboratory Investigation* 1982; 4: 412-426
46. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *The Lancet* 1984; 23:1396-1398
47. Reilly PM, Schiller, IJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488-503
48. Alhan CC, San M. Koroner Kalp Hastalığı Tedavisinde Anti-Oksidanlar Yararlı mı? *T Klin J Cardiol* 2002; 15:203-213
49. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jageethesan J, Clancy et al. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 24-28
50. Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkiler. MIMOZA Yayınları, Konya.1995;1-132
51. Kayalı R, Cakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpasa J Med* 2004; 35: 83-89
52. Tekkes Y. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitamininin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek. Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv, Fen Bil. Ens. 2006. Kahramanmaraş
53. Gilbert DL, Colton CA. *Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach*. Kluwer Academic Publisher 2002
54. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189: 41-54
55. Debono, M, Willard, KE, Kirst HA, Wind JA, Crouse GD, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl) desmicosin (tilmicosin, EL-870) and related cyclic amino derivatives. *J Antibiot* 1989; 42: 1253-1267
56. Papich MG. *Veterinary Drugs*. 2007; 2 nd edition. Elsevier , USA

57. Şanlı, Y. Veteriner klinik farmakoloji ve ilaçla sağaltım ilkeleri. Medisan yayınevi. Ankara, 1999
58. Ose, EE. In vitro antibacterial properties of EL-870, a new semisynthetic macrolide antibiotic. *J Antibiot* 1987; 40: 190-194
59. Modric S, Webb AI, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle. *J Vet Pharmacol Ther.* 1998; 21: 444-452
60. Yazar E, Altunok V, Elmas M, Tras M, Bas AL et al. The effect of tilmicosin on cardiac superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities. *J Vet Med B* 2002; 49: 209–210
61. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety*, 1993; 9: 346- 364
62. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, et al. Comparative Pharmacodynamic Analysis of Q-T Interval Prolongation Induced by the Macrolides Clarithromycin, Roxithromycin, and Azithromycin in Rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2000; 44: 2630–2637
63. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood, *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 135: 372-376
64. Jordan WH, Byrd RA, Cochrane RL, Hanasono GK, Hoyt JA, et al. A review of the toxicology of the antibiotic Micotil 300. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35:151-158
65. McGuigan MA. Human exposures to tilmicosin. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36: 306-308
66. Von Essen S, Spencer J, Hass B, List P, Seifert SA. Unintentional human exposure to tilmicosin (Micotil 300®). *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 229-233
67. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 222-230
68. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 747-752
69. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84
70. Karithala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007; 115: 81-103

71. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M. Effects of different doses of tilmicosin on some biochemical parameters and antioxidant status in serum and cardiac tissues in mice. *Bull Vet Inst Pulawy*, 2006; 50: 605-608
72. Kart A, Yapar K, Karapehlivan M, Çitil M. The Possible Protective effect of L-carnitine on Tilmicosin-induced Cardiotoxicity in Mice. 2007; 54: 144-146
73. Chang L, Yongsheng R, Xiuhua L, Wei Gen L, Jinghui Y, Geng, Weintraub B, Neal L; Chaoshu T. Protective Effects of Ghrelin on Ischemia/Reperfusion Injury in the Isolated Rat Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2004; 43: 165-170
74. Zwirska-Korczala K, Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Pilc K, Suchanek R, Pierzchala K, Namyslowski G, Misiolek M, Sodowski K, Kato I, Kuwahara A, Zabielski R.(2007) Role of leptin, ghrelin, angiotensin II and orexins in 3T3 L1 preadipocyte cells proliferation and oxidative metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 58:53-64
75. Işeri SO, Sener G, Yüksel M, Contuk G, Cetinel S, Gedik N, Yegen BC. Ghrelin against alendronate-induced gastric damage in rats. *J Endocrinol*. 2005; 187: 399-406
76. Obay BD, Tasdemir E, Tumer C, Bilgin HM, Atmaca M (2008) Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides* 2008; 29: 448–455
77. Kawczynska-Drozd A, Olszanecki R, Jawein J, Brzozowski T, Pawlik WW, Korbut R, Guzik TJ. Ghrelin inhibits vascular superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2006; 19:764–767
78. Karithala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007; 115: 81-103
79. Turrens J F. The potential of antioxidant enzymes as pharmacological agents in vivo. *Xenobiotica* 1991; 8: 1033–1040
80. Sodhi C P, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Atari S, et al. Study of oxidative stress in isoniazid-rifampicin induced hepatic injury in young rats. *Drug Chem. Toxicol*. 1997; 20: 255–269
81. Kheradmand A, Alirezaei M, Asadian P, Rafiei A E, Joorabi S. Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. *Andrologia*, 2009; 41: 335-340
82. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Ellis GR, Jackson SK, Lewis MS. The effect of GH replacement therapy on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 254–62

83. Ghigo E, Avrat E, Broglio F, Giordano R et al. Endocrine and non-endocrine activities of growth hormone secretagogues in humans. *Horm.Res.* 1999; 51:9-15
84. Huchard H. Anatomie pathologique, lesions et trouble cardiovasculaires de l'acromegalie, *J. Practiciens*, 1985; 9: 249–250
85. Colao AM, Marzullo P, Osma C. GH and the heart, *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 137–154
86. Bengtsson BA, Bergh CH, Caidahl H. An overview of cardiac function and implication for growth hormone: cardiomyopathy, *J. Endocrinol. Invest.* 1998; 21: 80–83
87. Rollo CD, Carlson J, Sawada M. Accelerated aging of giant transgenic mice is associated with elevated free radicals process, *Can. J. Zool.* 1996; 74: 606–620
88. Seiva FRF, Ebaid GMX, Castro AVB et al. Growth hormone and heart failure: Oxidative stress and energetic metabolism in rats. *Growth Hormone & IGF Research* 2008; 18: 275–283

ÖZGEÇMİŞ

Uğur BOYRAZ. 09.02.1983 Tokat/Turhal da doğdu. 1994 yılında Yavuz Selim İlkokulu, 1997 yılında Alpaslan Orta Okulu, 2000 yılında Turhal Cumhuriyet Lisesini bitirdi. 2001 yılında girdiği öss sınavı ile Kayseri Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı. Fakülteyi 2007 yılı Şubat ayında bitirdikten sonra aynı yıl Kayseri Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Ana bilim dalında yüksek lisansa başladı. Halen aynı bölümde öğrenimine devam etmektedir.