



## Stresin Ratlarda Bazı Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP) Üzerine Etkilerinin Araştırılması\*

Yıldırım Gökhan GENCER<sup>1✉</sup>, Ali ÇINAR<sup>2</sup>, Bahat COMBA<sup>3</sup>

1. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Van, TÜRKİYE.
2. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
3. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

**Özet:** Bu çalışmada, stresin ratlarda karaciğer enzimlerinden AST, ALT ve ALP değerleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmada yaklaşık 200-250 g ağırlığında 12 adet yetişkin Sprague Dawley ırkı erkek rat, kontrol (n=6) ve deneme (n=6) olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmada kontrol grubuna 1.0 ml izotonik serum, deneme grubuna ise 4 mg/kg (1 ml=50 IU) /birey dozunda ACTH (Synacthen Depot) intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Bu uygulamadan 3 saat sonra, tüm hayvanlardan ksilazol ve ketasol anestezisi altında uygun teknikler kullanılarak kan örnekleri alındı. Kontrol grubunda serum AST, ALT, ALP değerleri sırasıyla, 43±8, 25±5 ve 200±34 iken, deneme grubunda bu veriler, 129±22, 172±15 ve 452±49 (U/l) olarak bulundu. Deneme grubunda ACTH uygulamasıyla oluşturulan stres sonucunda, karaciğer enzim değerleri önemli ölçüde yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05). Sonuç olarak, stresin türü ne olursa olsun vücutta karaciğer gibi hayati organlar üzerine olumsuz etkileri kaçınılmazdır. Stres zamanında ortadan kaldırılmadığı takdirde vücutta geriye dönüşümsüz hasarlar meydana getirebilmektedir. Yapılan bu çalışmada da ratlarda 50 IU ACTH (i.p.) uygulamasından 3 saat sonra alınan kan örneklerinden serum AST, ALT ve ALP değerlerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** ACTH, Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP), Rat, Stres.

## Investigation of the Effects of Stress on Some Liver Enzymes (AST, ALT, ALP) in Rats

**Abstract:** In this study, the effects of stress on liver enzymes (AST, ALT and ALP levels) were investigated in rats. In the study, 12 adult Sprague Dawley male rats with approximately 200-250 g in weight were divided into two groups, the first as control (n=6) and the second as experimental group (n=6). Control group was applied 1.0 ml of isotonic, while 4 mg/kg (1 ml=50 IU) ACTH (Synacthen Depot) was applied intraperitoneally (ip) to the experimental group. After 3 h, blood samples were collected from both groups under ketamine anaesthesia, using appropriate techniques. The control group serum AST, ALT, ALP values was found as 43±8, 25±5, and 200±34; whereas in the experimental group these values was found, as 129±22, 172±15, 452±49 (U/l), respectively. The stress created by the application of ACTH in experimental group, was statistically significant (P<0.05), resulting in markedly increased liver enzyme values. As a result, no matter what type the stress is, its adverse effects on the organs like liver are inevitable. Clearly, stress could cause irreversible damages in the body if it is not eliminated in due time. In this study, 50 IU ACTH was applied (i.p.) to rats and their sera AST, ALT and ALP values showed marked increases in blood samples taken after 3 h.

**Key words:** ACTH, Liver Enzymes (AST, ALT, ALP), Rat, Stress.

✉Yıldırım Gökhan GENCER

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Van, TÜRKİYE.

e-posta: ygokhangencer@hotmail.com

\*Bu çalışma Yıldırım Gökhan Gencer'in "Stresin Ratlarda Bazı Karaciğer Enzimleri (Ast, Alt, Alp) Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı Doktora tezinden özetlenmiştir.

## GİRİŞ

Canlı organizmasında homeostasisi bozmaya yönelik her türlü uyarı, stres olarak adlandırılır. Stresin birçok sağlık problemine yol açtığı bilinmektedir. Stresten vücuttaki pek çok organ ve sistem etkilenmektedir. Stres anında, beyinden vücuda savaş ya da kaç mesajı gelir. Enerji, beyin ve kaslar tarafından kullanılır. Stresli durum uzun süre devam ederse vücuda zarar verir ve birçok sistemi de olumsuz yönde etkiler. Kısacası beslenme bozuklukları, birçok metabolik fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlar, üreme ve büyüme oranındaki azalmalar, bağışıklık sisteminin çökmesi stresin olumsuz etkileri arasındadır (Gross, 1966; Davison ve ark., 1988; Gray ve ark., 1989; Puvadolpirod ve Thaxton, 2000).

Stres, yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Yaşı, cinsiyeti, konumu, statüsü ne olursa olsun hiçbir canlının strese karşı bağışıklığı yoktur. Birçok araştırmacı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)'un deneysel olarak stres ürettiğini bildirmiştir (Siegel, 1971; Davison ve ark., 1988; Stevenson ve Taylor, 1988; Gray ve ark., 1989; Belge ve ark., 2003). Stresle oluşan verim kayıplarının ve fonksiyon bozukluklarının bir kısmı da kan parametreleriyle teşhis edilebilir (Cinar ve ark., 2009). Stresten etkilenen önemli organlardan bir tanesi de karaciğerdir. Karaciğer kırmızı kan hücrelerinin üretimi, glikojen depolanması, plazma ve protein sentezlenmesi, hormon üretimi ve detoksifikasyon da dahil olmak üzere vücutta daha birçok işlevi vardır. Pek çok enzim de, karaciğerde hepatositlerde yapılmakta, yoğunlaştırılmakta, depo edilmekte, salınmakta ve hasar durumlarında kana karışmaktadır. Karaciğerde, kas hasarlarında ve metabolik bozukluklarda Aspartataminotransferaz (AST-SGOT), Alaninaminotransferaz (ALT-SGPT) ve Alkalenfosfataz (ALP) enzimlerinin kandaki düzeyleri hasarın göstergesi bağlamında önemlilik arz etmektedir (Mert, 1997; Dolar, 2002; Guyton ve Hall, 2013).

Kısacası stres, canlıların vücut fonksiyonlarını bozan ve dolayısıyla yaşam kalitesini etkileyen

çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Yapılan literatür taramalarında ratlarda stresin karaciğer enzimleri (AST, ALT ve ALP) üzerine etkilerini incelenmesinin yararlı olacağı kanaatine varılmıştır. Bundan dolayı bu çalışmada; ratlarda ACTH ile deneysel olarak oluşturulan stresin karaciğer enzimleri üzerine etkileri incelenerek elde edilen bulgularla literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Araştırmada yaklaşık 13 haftalık, 200-250 g ağırlığında, 12 adet yetişkin, Sprague Dawley ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden (ATADEM) temin edildi. Ratlar bu merkezde standart pellet tipi yemle ad libitum olarak beslendi ve 24°C sıcaklıkta, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık siklusa barındırıldı. Çalışmada kullanılacak 12 rat her grupta 6 adet olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplardan biri Kontrol Grubu diğeri ise Deneme Grubu olarak adlandırıldı. Hayvanlar ATADEM'de barındırılıp yetiştirildikleri ve bu merkeze alışkın oldukları için çalışmalar bu merkezde yapıldı.

## Grupların Oluşturulması

a) Kontrol grubu: Çalışmada kontrol grubuna 1.0 ml / birey dozunda izotonik serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı.

b) Deneme grubu: Deneme grubuna ise 4 mg/kg (1.0 ml = 50 IU) / birey dozunda ACTH (Synacthen Depot) intraperitoneal (i.p.) sadece bir defa olmak üzere uygulandı.

## Kan Örneklerinin Alınması

Kontrol ve deneme gruplarına yapılan uygulamalardan 3 saat sonra tüm hayvanlardan Ksilazol (Xylasinehidrokloride-1 mg/kg, i.m.) ve Ketazol (Ketaminehidrokloride-50 mg/kg, i.m.) anestezisi altında uygun teknikler kullanılarak kan örnekleri alındı. Kalp apekslerinden enjektör

yardımla alınan kanlardan serum elde edildi. Elde edilen serumlarda ALT, AST ve ALP enzimleri çalışıldı. Bu hayvanların ötenazileri ise karbon dioksit solutma yöntemiyle yapıldı.

Serumların elde edilmesi ve AST, ALT ve ALP'nin tayininde ise Atatürk ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakülteleri Fizyoloji ABD laboratuvarlarından yararlanıldı.

### Aspartataminotransferaz (AST) ve Alaninaminotransferaz (ALT) Tayini

Serumlarda aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) değerleri enzimatik-kinetik olarak Abbott marka kit ((ALT, 8L92-20 ve 8L92-40 30-4106/R2), (AST, 8L91-20 ve 8L91-40 30-4255/R3)) kullanılarak otoanalizörde tayin edildi.

### Alkalen fosfataz (ALP) Tayini

Alkalenfosfataz (ALP) tayini ise kolorimetrik yöntemle yapıldı. Serum alkalenfosfataz (ALP) düzeyleri kolorimetrik yöntemle Shimadzu UV 120 spektrofotometrede 405 nm dalga boyunda Alkaline Phosphatase Assay Kit (Colorimetric) (ab83369) kullanılarak ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde Student T Testi kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışma sırasında intraperitoneal ACTH ve serum fizyolojik uygularken ratların huzursuz, gergin, agresif ve korku içinde oldukları, dışkı ve idrar kaçırılmalarından dolayı rektal bölgelerinde kirlenme meydana geldiği görüldü. Kontrol grubundaki ratlar, serum fizyolojik uygulamasından sonra normal davranışlar sergilerken, deneme grubundaki ratların, ACTH uygulamasından sonra solunumlarının hırıltılı olduğu, hipoaktif, depresif bir davranış içinde oldukları, hareketsiz kalarak

ayaklarını karınlarına doğru çektikleri ve kuyruklarını vücutlarına yapıştırdıkları gözlemlendi.

Çalışmadan elde edilen biyokimyasal değerler aşağıdaki tablolarda ve şekillerde verildi. Tablo 1'de görüldüğü gibi Kontrol ve Deneme Grubu'ndaki AST, ALT ve ALP düzeyleri sırasıyla 43±8 (U/l), 25±5 (U/l) ve 200±34 (U/l), 129±22 (U/l), 172±15 (U/l) ve 452±49 (U/l) olarak tespit edildi.

**Tablo 1.**Kontrol ve deneme grubu AST, ALT ve ALP enzim düzeyleri (X±SD).

**Table 1.** The levels of AST, ALT and ALP enzymes in control and experimental groups(X±SD).

Parametreler	n	Kontrol Grubu	n	Deneme Grubu
		Ortalama ± St. Sapma		Ortalama ± St. Sapma
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/l)	6	43 ± 8 <sup>a</sup>	6	129 ± 22 <sup>b</sup>
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/l)	6	25 ± 5 <sup>a</sup>	6	172 ± 15 <sup>b</sup>
Alkalen Fosfataz (ALP) (U/l)	6	200 ± 34 <sup>a</sup>	6	452 ± 49 <sup>b</sup>

<sup>ab</sup>: Aynı sıradaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistik olarak önemlidir (P<0.05)

Deneme Grubunda ACTH vasıtasıyla oluşturulan strese elde edilen AST, ALT ve ALP enzim değerlerinin önemli ölçüde yükseldiği, kontrol grubu ile kıyaslandığında bu yükselmenin istatistiki bağlamda p<0.05 düzeyinde anlamlı çıktığı belirlendi.

Tablo 2'de de görüleceği gibi AST/ALT oranı Kontrol Grubunda 1.72, Deneme Grubunda ise 0.75 olarak bulundu.

**Tablo 2.**Kontrol ve deneme grubu AST/ALT oranı.

**Table 2.**The AST/ALT rate of control and experimental groups.

	Kontrol Grubu	Deneme Grubu
AST / ALT	1.72	0.75

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çağımızın hastalığı olarak adlandırılan stres; steroid, katekolamin, peptid ve opioid sistemlerin aktivitelerinin dolaylı olarak modülasyonuna neden olan merkezi sinir sistemini, o da diğer vücut sistemleri olan kardiovasküler, bağışıklık ve gastrointestinal sistemleri etkileyip, canlıda davranışsal değişikliklere sebep olur (Sutanto ve Kloet, 1994). Beş büyük organda fonksiyon bozukluğuna yol açan stresin en çok karaciğeri sonra kalbi, mideyi, akciğer ve böbrekleri etkilediği bildirilmesine rağmen ACTH ile oluşturulan stresin spesifik karaciğer enzimlerinden AST, ALT ve ALP üzerine etkileri ratlarda çok fazla çalışılmamıştır.

Agrawal ve Gupta (2013a) 4'er saat ısı stresine tabi tuttıkları 18 adet 125-175 g ağırlığındaki Wistar cinsi yetişkin (5-8 haftalık) erkek ratlarda tekrarlanan ısı stresine bağlı karaciğer hasarında karaciğerin kendini yenileme yeteneğini araştırmak için kontrol grubunda ve stres grubunda ikinci ve beşinci günlerde kan alarak karaciğer enzimlerine bakmışlardır. Kontrol grubunda AST değerlerini  $111.67 \pm 10.95$  (U/l), ALT değerlerini  $43.8 \pm 4.79$  (U/l), ALP değerlerini  $203.1 \pm 6.12$  (U/l) olarak bulmuş, stres grubunda 2. gündeki alınan kandaki AST değerlerini  $123.00 \pm 8.28$  (U/l), ALT değerlerini  $52.8 \pm 2.92$  (U/l), ALP değerlerini  $232.1 \pm 6.89$  (U/l) olarak bulmuş, 5. gün alınan kandaki AST değerlerini  $189.67 \pm 14.38$  (U/l), ALT değerlerini  $82.8 \pm 2.92$  (U/l), ALP değerlerini  $446.3 \pm 25.53$  (U/l) olarak tespit etmişler ve AST, ALT ve ALP değerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır ( $P < 0.001$ ). Yapılan çalışmada, hem kontrol grubu hem de deney grubunda alınan kanlarda yapılan analizler sonucunda elde edilen AST, ALT ve ALP değerleri incelendiğinde Agrawal ve Gupta (2013a)'nın çalışmasında elde ettiği verilere paralel değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Her iki çalışmada kullanılan hayvanların yaşlarındaki (haftalık) farklılık çalışmalarda elde edilen parametrelerin değerlerindeki farklılığın nedeni olarak görüldü. Agrawal ve Gupta (2013a) yaptığı çalışmada stres

oluşturmak için kullandıkları ısı yöntemi sonucunda karaciğer parametrelerindeki 2. gündeki değişiklik, mevcut çalışmada ACTH 50 IU (i.p.) uygulamasıyla 3 saatte elde edildi.

Agrawal ve Gupta (2014) önceki çalışmasına benzer olarak 4'er saat orta dereceli ısı stresine tabi tuttıkları 18 adet 125-175 g ağırlığındaki Wistar cinsi yetişkin (5-8 haftalık) erkek ratlarda tekrarlanan ısı stresine bağlı karaciğer hasarında karaciğerin kendini yenileme yeteneğini araştırmak için kontrol grubu ve stres grubunda ikinci, beşinci ve onuncu günlerde kan alarak karaciğer enzimlerine bakmışlardır. Kontrol grubu AST değerlerini  $111.8 \pm 11.37$ , ALT değerlerini  $43.7 \pm 4.85$ , ALP değerlerini  $203.2 \pm 6.03$  olarak bulmuş, orta dereceli tekrarlanan ısı stresine tabi tuttuğu ratlardan rastgele seçtiği gruptan 2. gün kan almış AST değerlerini  $124.7 \pm 8.73$ , ALT değerlerini  $52.2 \pm 3.24$ , ALP değerlerini  $232.7 \pm 6.83$  olarak bulmuş, yine orta dereceli tekrarlanan ısı stresine tabi tuttuğu ratlardan rastgele seçtiği ikinci gruptan da 5. gün kan almış, AST değerlerini  $188.0 \pm 14.14$ , ALT değerlerini  $81.8 \pm 2.55$ , ALP değerlerini  $441.4 \pm 25.95$  olarak bulmuştur. Son gruptan ise 10. gün kan almış AST değerlerini  $192.7 \pm 4.74$ , ALT değerlerini  $88 \pm 0.98$ , ALP değerlerini  $505.9 \pm 5.27$  olarak bulmuştur. İstatistiksel olarak mevcut çalışmaya benzer şekilde AST, ALT ve ALP değerlerinde ( $P < 0.001$ ) anlamlı farklar bulmuşlardır. Stresi mevcut çalışmadan farklı olarak orta dereceli ısı stresiyle oluşturan Agrawal ve Gupta (2014)'nin bulunduğu değerlerin mevcut çalışmadaki değerlere ancak AST değerinde 2. günde, ALP değerinde ise 5. günde alınan değerlerde yaklaşmış olması yine bir defada 50 IU (i.p.) ACTH uygulamasının ratlarda ancak 2. ve 5. gün tekrarlanan ısı stresiyle oluşturulabileceğini gösterirken, 10. gün değerlerinin geçmesi stres süresi uzadıkça organizmaya verdiği hasarın artışı da kanıtlamaktadır. Ancak hem tekrarlanan ısı stresi hem de orta dereceli tekrarlanan ısı stresindeki ALT değerlerinin, ACTH ile oluşturulmuş stresinin ALT değerlerine yaklaşmaması ACTH'ın diğer enzimlerden ALT'yi daha çok etkilediğini göstermektedir.

Agrawal ve Gupta (2013b) yetişkin 12 adet 125-175 g ağırlığındaki Wistar cinsi yetişkin (5-8 haftalık) erkek rat üzerinde yaptığı başka bir çalışmada da tekrarlanan orta dereceli ısı stresinin ratlar üzerinde oluşturduğu davranış değişikliklerini incelemiş, 4'er saat ısı stresine tabi tuttıkları çalışmadaki hayvanlarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deney grubundaki hayvanlarda davranışsal bakımdan farklı olarak; huzursuz, kafes içerisinde aşırı koşma, idrar ve salya ile vücudun bulaşması, ısı stresi uygulamasından sonra ise; hipoaktivite, uyuşukluk, depresyon gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu bulgular, yapılan çalışmada deneme grubuna ACTH uygulama sırasında ve sonrasındaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Alkole bağlı olarak yapılan çalışmalarda Nishimura ve Teschke (1982) ile Teschke ve ark. (1983), serum AST ve ALT aktivitesinde artış, Glinsukon ve ark. (1997) serum ALT aktivitesinde artış, serum AST aktivitesinde azalma, Ishii ve ark. (1998) serum ALT aktivitesinde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacıların farklı bildirimlerine rağmen bugün artık AST ve ALT'nin karaciğer hücre harabiyetinin göstergesi olduğu kesindir. Orta şiddette ve ağır alkolik karaciğer harabiyetinde bu enzim miktarlarında artış olur. Ancak bu artış nonalkolik hastalıklara göre daha azdır (Samir ve ark., 2004). Alkolik olmayan karaciğer hastalıklarında AST/ALT oranının azaldığı gözlenirken alkolik karaciğer hasarında AST/ALT oranı artar. Alkolik karaciğer hastalıklarında pridoksal-5-fosfat eksikliği olur. Bu enzim her iki aminotransferazın yapımı için gereklidir, ancak karaciğerdeki lokalizasyonu daha fazla olduğu için hepatik ALT'yi daha fazla düşürerek bu oranın yükselmesine neden olur (Dolar, 2002; Samir ve ark., 2004).

Bir başka çalışmada ise (Aşcıoğlu, 2005), kronik alkolik hale getirilen sıçanların serum AST ve ALT ativitelerinde artış saptamıştır ( $P<0.05$ ). AST/ALT oranı alkolik karaciğer hastalığında iyi bir markırdır. Alkol verilen hayvanlarda, aminotransferazların tek artışıdan daha fazla, AST/ALT oranındaki artış

dikkat çekicidir ( $P<0.05$ ). Aşcıoğlu (2005), hem serum AST, ALT düzeyleri göz önüne alındığında hem de karaciğer doku örneklerindeki patoloji sonuçları değerlendirildiğinde likopenin, alkolle oluşan oksidatif stresi önleyici etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Zaidi ve ark. (2005), 80 adet rat üzerinde yaptığı çalışmada hayvanları 40'arlık iki gruba ayırmışlar, 1. gruba A, E ve C vitaminini 15 mg/kg dozunda, 2. Gruba E ve C vitaminini 15mg/kg dozunda vermişlerdir. Bütün bunları 6 saatlik sabitlenmiş stres uygulamasından 1 saat önce yapıp, bu uygulamanın karaciğer üzerindeki etkilerini Süperoksit Dismutaz Deneyi, Glutasyon-S-transferaz Deneyi, Katalaz Deneyi, Lipid Peroksidasyon Deneyi, toplam GSH Deneyi, Protein Tahmini ve AST ve ALT testleriyle incelemişlerdir. Mevcut çalışma verileri ile paralel olarak karaciğer enzimlerinden AST ( $F_{1-9}=25.32$ ,  $P<0.05$ ) ve ALT'de ( $F_{1-9}=22.012$ ,  $P<0.05$ ) yükseliş olduğunu belirtmiştir. Yukardaki çalışmada stres sabitlenmiş stres uygulamaları ile yapılırken, mevcut çalışmada stres 50 IU (i.p.) ACTH uygulanarak oluşturulmuştur. Buda ACTH uygulanarak oluşturulan karaciğer enzimlerindeki yükselişin sabitlenmiş stres uygulanarak karaciğer enzimlerindeki değişikliğe benzer olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak stresin türü ne olursa olsun vücutta karaciğer gibi hayati organlar üzerine olumsuz etkileri kaçınılmazdır. Stres zamanında ortadan kaldırılmadığı takdirde vücutta geriye dönüşümsüz hasarlar meydana getirebilmektedir. Yapılan bu çalışmada da ratlarda 50 IU ACTH (i.p.) uygulamasından 3 saat sonra alınan kan örneklerinden serum AST, ALT ve ALP değerlerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

Agrawal S., Gupta D., 2013a. Assessment of liver damage in male albino rats after repetitive heat stress of moderate level. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, 3, 147-152.

- Agrawal S., Gupta D., 2013b. Behavioural changes in albino rats due to repetitive heat stress of moderate level. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2, 650-653.
- Agrawal S., Gupta D., 2014. A study of regenerative ability of liver after repetitive heat stress induced liver injury. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 3, 19-23.
- Aşcıoğlu YT., 2005. Siçanlardaki kronik alkolik karaciğer hasarına likopenin etkisi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, 30-41, İstanbul.
- Belge F., Çınar A., Selçuk M., 2003. Effects of stress produced by adrenocorticotropin (ACTH) on lipid peroxidation and some antioxidants in vitamin C treated and nontreated chickens. *South African Journal of Animal Science*, 33, 201-205.
- Cınar A., Belge F., Tas A., 2009. Effect of Vitamin C Treatment on Biochemical Parameters in ACTH Stressed Chickens. *Indian Vet. J.*, March, 86:262-264.
- Davison TF., Mission BH., Williams RA., Rea J., 1988. Effect of increased circulating corticosterone in the immature fowl on the blastogenic responses of peripheral blood lymphocytes. *Developmental & Comparative Immunology*, 12, 131-144.
- Dolar E., 2002. Klinik Karaciğer Hastalıkları, 1.Baskı, 4, 133-146, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, Ankara.
- Glinsukon T., Taycharpipranai S., Toskulkao C., 1997. Alphatoxin 1 hepatotoxicity in rats preated with ethanol. *Experientia*, 34, 869-870.
- Gray HG., Paradis TJ., Chang PW., 1989. Research note: Physiological effects of adrenocorticotropic hormone and hydrocortisone in laying hens. *International Journal of Poultry Science*, 68, 1710-1713.
- Gross WB., 1966. Electrocardiographic changes of escherichia coli-infected birds. *American Journal of Veterinary Research*, 27, 1427-1436.
- Guyton AC., Hall JE., 2013. Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitapevi, 12. Baskı, 937-942, İstanbul.
- Ishii H., Watanabe Y., Okuno F., Takagi T., Munakata Y., Miura S., Shigeta Y., Tsuchiya M., 1998. Alcohol-induced enhancement of intestinal gamma-glutamyl transpeptidase activity in rats and humans: a possible role in increased serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 12, 111-115.
- Mert N., 1997. Veteriner Klinik Biyokimya, 230-240, Ceylan Matbaacılık, İstanbul.
- Nishimura M., Teschke R., 1982. Effect of chronic alcohol consumption on the activities of liver plasma membrane enzymes. *Biochemical Pharmacology*, 31, 377-381.
- Puvadolpirod S., Thaxton JP., 2000. Model of physiological stress in chickens 2. Dosimetry of adrenocorticotropin, *Poultry Science*, 79, 370-376.
- Samir P., Desai MD., Isa-Pratt S., 2004. Clinician's guide to laboratory medicine, 3th Edition, 66, 612-613, Lexi-Comp Inc, U.S.
- Siegel HS., 1971. Adrenals, stress, and the environment. *World's Poultry Science Journal*, 27, 327-349.
- Stevenson JR., Taylor R., 1988. Effects of glucocorticoid and antiglucocorticoid hormones on leukocytes numbers and function. *International Journal of Immunopharmacology*, 10, 1-6.
- Sutanto W., Kloet ER., 1994. The use of various animal models in the study of stress and stress-related phenomena. *Laboratory Animals*, 28, 293-306.
- Teschke R., Neufeind M., Nishimura M., Strohmeyer G., 1983. Hepatic gammaglutamyltransferase activity in alcoholic fatty liver: comparison with other liver enzymes in man and rats. *Gut*, 24, 625-630.
- Zaidi SMKR., Al-Qirim TM., Banu N., 2005. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver. *Drugs in R&D*, 6, 157-165.