



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2018; 32 (3): 197 - 201
http://www.fusabil.org

Hakan GÜLLÜOĞLU^{1, a}
Pınar TATLI SEVEN^{2, b}
İsmail SEVEN^{3, c}
Burcu GÜL BAYKALIR^{4, d}

¹ Yüksekova İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Hakkari, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi, Sivrice Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

⁴ Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7993-3502

^b ORCID: 0000-0002-0067-4190

^c ORCID: 0000-0001-9489-8074

^d ORCID: 0000-0002-9122-8953

Geliş Tarihi : 30.07.2018

Kabul Tarihi : 19.11.2018

Yazışma Adresi Correspondence

İsmail SEVEN
Fırat Üniversitesi,
Sivrice Meslek
Yüksekokulu,
Bitkisel ve Hayvansal
Üretim Bölümü,
Elazığ – TÜRKİYE

iseven@firat.edu.tr

Bakır Sülfat Toksikitesi Oluşturulan Ratlarda Krisin ve Fluniksin Meglumini'nin Kan Parametreleri Üzerine Etkileri *

Bu araştırma, aşırı bakıra maruz bırakılmış ratlarda krisin ve fluniksin meglumini'nin, bazı kan parametreleri üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yapıldı. Araştırmada bireysel olarak barındırılan 36 adet erkek Sprague-Dawley rat; Kontrol, Bakır Sülfat (Cu, 500 ppm canlı ağırlık (BW)/gün, gavaj), Fluniksin Meglumini (FM; 2,2 ppm BW/gün, periton içi (ip)), Krisin (Krisin, 50 ppm BW/gün, gavaj), Bakır Sülfat+Fluniksin Meglumini (Cu+FM; 500 ppm BW/gün bakır sülfat, gavaj ve 2,2 ppm BW/gün fluniksin meglumini, ip) ve Bakır Sülfat+Krisin (Cu+Krisin 500 ppm BW/gün bakır sülfat, gavaj ve 50 ppm BW/gün krisin, gavaj) olarak rastgele altı gruba ayrıldı. Kontrol, FM, Krisin, Cu+FM ve Cu+Krisin gruplarında serum glikoz (P<0.05), kortizol düzeyleri (P<0.01) ile alanin aminotransferaz (ALT; P<0.01) aktiviteleri, Cu grubundan önemli derecede düşük bulundu. Ayrıca, Cu+Krisin grubunda serum aspartat aminotransferaz (AST) aktivitesi, Cu grubundan önemli derecede düşük bulundu (P<0.05). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), total kolesterol, trigliserit, total protein, albumin, kreatinin, globulin ve kan üre azotu (BUN) düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Bu çalışma fluniksin meglumini ve krisin'in, Cu uygulanan sıçanların bazı önemli kan parametrelerinde iyileşme sağladığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bakır toksisitesi, fluniksin meglumini, kan parametreleri, krisin, rat

Effects of Flunixin Meglumine and Chrysin on Some Blood Parameters of Rats with Induced Copper Sulphate Toxicity

This experiment was conducted to determine the effects of chrysin and flunixin meglumine on some blood parameters in rats exposed to excess copper. Thirty-six Sprague Dawley male rats were housed in individual cages and randomly divided into six groups; Control, Copper Sulphate (Cu; 500 ppm body weight (BW)/day, gavage), Flunixin Meglumine (FM; 2.2 ppm BW/day, intraperitoneal injection (ip)), Chrysin (Chrysin; 50 ppm BW/day, gavage), Copper Sulphate+Flunixin Meglumine (Cu+FM; 500 ppm BW/day of copper sulphate, gavage and 2.2 ppm BW/day of flunixin meglumine, ip) and Copper Sulphate+Chrysin (Cu+Chrysin; 500 ppm BW/day of copper sulphate, gavage and 50 ppm BW/day of chrysin, gavage). Glucose (P<0.05) and cortisol (P<0.01) levels and alanine aminotransferase (ALT; P<0.01) activity in serum of Control, FM, Chrysin, Cu+FM and Cu+Chrysin groups were found significantly lower than those of Cu group. Also, aspartate aminotransferase (AST) activity in serum of Cu+Chrysin group were found significantly lower than those of Cu group (P<0.05). The significant differences were not observed in high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), total cholesterol, triglyceride, total protein, albumin, creatinine, globulin and blood urea nitrogen (BUN) levels. The present study demonstrated that flunixin meglumine and chrysin provided amelioration in some important blood parameters of rats applied Cu.

Key Words: Copper toxicity, flunixin meglumine, blood parameters, chrysin, rat

Giriş

Tarımsal alanda özellikle bağ yetiştiriciliğinin yaygın olduğu bölgelerde fungusit olarak kullanılan bakır (35-40 kg Cu/ha/yıl) toprakta bakır birikimine yol açabilmektedir. Özellikle seracılık faaliyetlerinin yoğun olduğu Akdeniz Bölgesinde seralarda bakırlı gübreler ve fungusitler oldukça fazla kullanılmaktadır (1). Nitekim Akdeniz Bölgesinde gerçekleştirilen bir araştırmada (2), Antalya yöresinde ki sera topraklarının % 8'inin bakır içeriğinin kritik toksisite sınırının üzerinde olduğu ve yaprak örneklerinin bakır içeriğinin çok yüksek olduğu belirtilmiştir. Yaprakta fazla olmasının sebebi olarak da bakır uygulamalarının yaprağa yapılmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Tüm bu alanlarda yaygın olarak kullanılan bakırın hava, su, gıda veya bakır içeren bileşiklerin deri yoluyla teması sonucunda vücuda alınması mümkün olmaktadır. Bakırın yüksek oranda organizmaya alınması ciddi zehirlenmelere yol açmaktadır. Özellikle oral yolla alındığında ciddi toksikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (3). Bakır toksisitesinde kanda bakır yükselir ve hemolize neden olur. İlk biriktiği yerin karaciğer olmasından dolayı karaciğer ile ilgili biyomarkırlar öncelikli olarak etkilenmektedir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri karaciğer fonksiyon testlerinde önemli biyomarkırlardır. Yapılan bir çalışmada (4), bakır verilen ratların plazma ALT ve AST aktivitelerinin önemli oranda arttığı belirlenmiştir (P<0.001). Bakır alımının ALT ve AST aktivitelerindeki artışa neden olması karaciğer fonksiyonu üzerine olumsuz etkili olduğunu göstermektedir (5).

* Bu çalışma Hakan GÜLLÜOĞLU'nun yüksek lisans tezinden özetlenmiş olup Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından VF.14.11 nolu proje ile desteklenmiştir.

Flavonoid yapıda olan krisin, güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir. Son zamanlarda fito kimyasalların serbest radikalleri temizleme ve oksidatif stresi inhibe etme güçleri bilim adamlarının ilgisini çekmiştir. Çin ve Doğu Asya Ülkelerinde bitkisel tedavide yaygın olarak kullanılan krisin; bal, çiçek ve propoliste bulunan bir flavanoiddir (6).

Fluniksin meglumin (FM; 3 pridin karboksilik asit) nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİ) grubunda yer alan analjezik antienflamatuvar, antipiretik ve antiprostoglandin etkilere sahip ilaçtır. NSAİ içerisinde en güçlü etkiye sahiptir. Fluniksin meglumin araşidonik asitten prostoglandinlerin sentezlenmesinde rol oynayan siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederek etkisini göstermektedir. Prostoglandinler çeşitli fizyolojik ve patolojik olayların (ağrı, yangı, romatoid artrit, çeşitli muskokeletal bozukluklar gibi) oluşumunda rol oynayan, tüm vücut hücrelerinde sentezlenebilen bir otokoiddir (7). Fluniksin meglumin veteriner hekimlikte endotoksemnin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (8-10). Fluniksin meglumin gibi bazı antienflamatuvar ilaçların antitoksemi mekanizması siklooksijenaz (COX) inhibisyonundan bağımsız etkileri de mevcuttur (11). Fluniksin meglumin'in meydana getirdiği en önemli yan etkiler arasında; nefrotoksite, platelet agregasyonunu önlenmesi ile gastrointestinal kanamalar olduğu bildirilmiştir. Fluniksin meglumin kullanımıyla maymun ve ratlarda aneminin şekillendiği ve yine ratlarda uygulanan Fluniksin meglumin'in gastrointestinal sistemde belirgin patolojik değişimlere neden olduğuna ait çalışma bulguları da kaydedilmiştir. Fluniksin meglumin kullanımının, her ne kadar fare, rat ve tavşanlarda sorunsuz bir şekilde kullanılabileceği vurgulanmış olsa da, çalışmada alyuvar sayılarında azalma ile akyuvar sayılarındaki artış dikkat çekici nitelik taşımaktadır. Bu kapsamda Fluniksin meglumin'in kullanımının sonrasında kan parametrelerindeki değişimlerin kontrol altında tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır (12).

Bu araştırma, aşırı bakıra maruz bırakılmış ratlarda krisin ve fluniksin meglumin'in, bazı kan parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)'nden temin edilen 6-8 haftalık 200-250 gram ağırlığında 36 adet erkek Sprague-Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Deneysel uygulamalar boyunca ratlar, laboratuvar hayvanları bakım ve kullanım şartlarına (24±3 °C) uygun olarak bireysel kafeslerde barındırılmıştır. Beslenmelerinde FÜDAM'dan temin edilen standart rat pelet yemi ve su *ad-libitum* olarak sağlandı. Ratlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı ve araştırma 21 gün sürdü. Araştırmada subkronik bakır toksikasyonu oluşturmak için Cu, Cu+FM ve Cu+Krisin gruplarındaki ratlara, araştırma süresince her gün gavaj ile 500 ppm düzeyinde bakır sülfat uygulanmıştır. Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır (08.01.2014/15). Bakır Sülfat (SIGMA), krisin

(ALDRICH, P. Code: 101425030) ve fluniksin meglumin (50 mg/mL) ticari olarak faaliyet gösteren firmalardan temin edilmiştir. Araştırmada kullanılan bakır sülfat (13,14), fluniksin meglumin (15) ve krisin'in (16) dozları belirlenirken önceki çalışmalar baz alınmıştır.

Araştırma, her birinde 6 tekerrür bulunan kontrol ve 5 deneme grubundan oluşturuldu. Ratların ferdi olarak canlı ağırlıkları belirlendi ve homojen ağırlık dağılımı sağlanarak bireysel olarak standart rat kafeslerinde barındırıldı. Araştırma grupları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Araştırma grupları ve yapılan uygulamaları

Gruplar	Yapılan uygulamalar (kg canlı ağırlığa göre)
1.Grup (Kontrol)	Herhangi bir uygulama yapılmayan grup
2.Grup (Cu)	Her gün 500 ppm bakır sülfat gavajla verildi
3.Grup (FM)	Her gün 2.2 ppm Fluniksin Meglumin ip olarak uygulandı
4.Grup (Krisin)	Her gün 50 ppm Krisin gavajla verildi
5.Grup (Cu+FM)	Her gün 500 ppm bakır sülfat gavajla ve 2.2 ppm FM ip olarak uygulandı
6.Grup (Cu+Krisin)	Her gün 500 ppm bakır sülfat ve 50 ppm Krisin gavajla ayrı ayrı uygulandı

Denemede tüm gruplara araştırma süresince her gün laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanım şartlarına uygun olarak 12 saat aydınlık, daha sonrasında 12 saat karanlık olacak şekilde ışıklandırma programı uygulandı. Araştırma süresince her gün gruplara ait uygulamalar yapıldı ve son uygulamadan 24 saat sonra hayvanlar dekapite edilip alınan kan örnekleri biyokimyasal analizler için uygun şekilde saklandı.

Yem Analizleri: Yem örneklerinin kuru madde, ham kül, ham protein (Kjeldahl metodu) ve ham yağ (eter ekstraksiyon) analizleri AOAC (17)'a göre, ham selüloz düzeyi ise Crampton ve Maynard (18)'a göre belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmada kullanılan yemin besin madde bileşimi

Besin madde içeriği	Oranı, %	Besin madde içeriği	Oranı, %
Kuru madde ¹	92.5	Ham yağ ¹	3
Ham kül ¹	7.4	Ca ²	1
Ham protein ¹	23.5	P ²	0.9
Ham selüloz ¹	6	Metabolik enerji (kcal, kg) ²	2650

¹: Analiz yoluyla belirlenmiştir; ²: Hesaplama yoluyla belirlenmiştir.

Kan Analizleri: Tüplere alınan kan örneklerinin serumları çıkarıldı. Serumda kortizol, glikoz, albümin, kreatinin, globulin, total protein, üre, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL, VLDL ve LDL analizleri hizmet alımı şeklinde, Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarı'nda yapıldı.

İstatistik Analizler: İstatistiksel analiz için SPSS 21 paket programından yararlanıldı (19). Değerlendirmede verilere One-way Anova testi uygulandı, gruplar arasındaki önemliliğin belirlenmesinde ise Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde önemlilik, $P < 0.05$ esasına göre ele alındı.

Bulgular

HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, kreatinin, globulin ve BUN değerlerinin istatistiksel olarak etkilenmediği belirlendi. Glikoz ($P < 0.05$) ve kortizol ($P < 0.01$) değerleri diğer gruplardan önemli derecede yüksek olarak Cu grubunda ölçüldü. Yine Cu grubunda AST ve ALT düzeyi Cu+krisin grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Kortizol hormonu böbrek üstü bezlerinden salgılanan ve organizma da artmasıyla stresin arttığının göstergesi olan önemli bir hormondur. Vücudun savunma mekanizmalarını alarma geçirecek önemli görevler üstlenmiştir. Kortizolün en önemli etkilerinden biri de glikoz metabolizması üzerine olan etkisidir. Kortizol yüksekliğinde kandaki glikoz yoğunluğunu artırır ve bu etkisini karaciğerde glikoz yapımını hızlandırarak yapmaktadır (20). Çalışma sonuçları incelendiğinde, kortizol ve glikoz düzeylerinin bakır grubunda kontrol grubuna göre önemli oranda yükseldiği tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu durum bakırın organizmada stresi

artırdığının en önemli göstergelerinden biridir. Flunüksin meglumin ve krisin uygulamaları ise kortizol ve glikoz düzeyini önemli düzeyde düşürmüştür (Tablo 3). Bu çalışmadaki bulgularla benzer olarak, ovariohisterektomi geçiren ve oksidatif stress durumunda olan 24 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada (21) flunüksin meglumin'in kortizol düzeyini kontrol grubuna göre önemli oranda düşürdüğü ($P < 0.01$) bildirilmiştir. Krisin'in flavonoid yapısından dolayı antioksidan özellikte olması ve bundan dolayı oksidatif stress üzerine pozitif etkisi olduğu önceki çalışma ile gösterilmiştir (22-24). Bu çalışmayla uyumlu olarak, krisin'in oksidatif strese artan kortizolün düşmesini sağladığı bildirilmektedir (25).

Nefrotoksisite ve hepatotoksisite serum biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler ile belirlenebilir. Bu çalışmada, hepatotoksisiteye neden olan yüksek düzeyde bakır, beklenene uygun olarak (4), karaciğer toksisitesinden sorumlu olan AST ve ALT gibi serum biyokimyasal parametrelerin artmasına neden olmuştur (Tablo 3). AST ve ALT gibi transaminaz enzimler karaciğer hasarının tanısında önemli bir role sahip olan en önemli belirteçlerdir. Bu çalışmayla benzer bulgular gösteren ve ratlarda bakır toksisitesini belirlemek için yapılan bir çalışma da (4), toplam 16 rat üzerinde bakır verilmeyen (kontrol) ve verilen (deneme) olarak iki grup incelenmiştir. Deneme grubuna bakır 1 g/L su ile verilmiştir. Çalışma 4 hafta sürmüştür. Deneme sonunda plazma ALT ve AST aktiviteleri incelendiğinde kontrol ve bakır grupları arasında çok önemli farklar tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Kontrol ve deneme grubunun ALT

Tablo 3. Deneme gruplarının kan parametreleri üzerine flunüksin ve krisin'in etkileri

	Kontrol	Cu	FM	Krisin	Cu+FM	Cu+Krisin	P
Glikoz (mg/dL)	90.75±3.96 ^b	103.66±4.03 ^a	94.20±1.32 ^b	93.80±1.68 ^b	90.60±1.60 ^b	92.80±1.65 ^b	*
Kortizol (ug/dL)	0.47±0.03 ^c	0.75±0.04 ^a	0.48±0.06 ^c	0.47±0.02 ^c	0.64±0.01 ^b	0.62±0.02 ^b	**
HDL (mg/dL)	16.37±0.49	15.98±0.29	16.71±0.60	16.46±0.41	15.78±0.69	16.02±0.64	0.817
LDL (mg/dL)	10.00±0.40	11.02±0.21	10.20±0.58	10.51±0.20	10.24±0.30	10.84±0.49	0.401
VLDL (mg/dL)	8.65±0.38	9.96±0.98	8.68±0.13	8.40±0.38	9.08±0.63	9.32±0.24	0.453
Total Kolesterol (mg/dL)	35.02±0.56	36.96±1.16	35.59±0.66	35.37±0.44	35.10±0.96	36.18±0.45	0.501
Trigliserit (mg/dL)	9.32±1.93	49.83±4.93	43.40±0.68	42.00±1.89	45.40±3.18	46.60±1.20	0.450
AST (U/L)	209.75±25.26 ^b	266.33±13.02 ^a	216.00±12.08 ^b	211.40±4.77 ^b	238.60±11.26 ^{at}	225.60±8.56 ^b	*
ALT (U/L)	71.50±1.84 ^c	88.16±2.65 ^a	72.60±2.15 ^{bc}	73.00±2.72 ^{bc}	80.00±3.57 ^b	78.60±1.07 ^{bc}	**
Total Protein (g/dL)	5.18±0.12	5.29±0.09	5.19±0.08	5.22±0.09	5.28±0.11	5.25±0.14	0.967
Albümin (g/dL)	3.30±0.10	3.58±0.05	3.36±0.20	3.34±0.07	3.48±0.13	3.53±0.13	0.535
Kreatinin (mg/dL)	0.28±0.01	0.27±0.02	0.28±0.01	0.31±0.01	0.24±0.06	0.27±0.02	0.699
Globulin (g/dL)	1.88±0.13	1.71±0.08	1.82±0.20	1.88±0.08	1.80±0.21	1.71±0.18	0.944
BUN (mg/dL)	55.25±0.94	59.50±1.23	55.80±1.93	55.90±1.14	57.00±1.14	56.10±1.70	0.331

*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ^{a-c}: Aynı satırda farklı harfler taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

aktiviteleri sırasıyla 85.6 ve 282.0 olarak, AST aktiviteleri ise 138.2 ve 392 olarak belirlenmiştir ($P<0.001$). Transaminazların seviyelerindeki değişiklikler, karaciğer fonksiyonlarının bozulmuş olduğunun göstergeleridir (26, 27). Kim ve ark. (28), hepatosellüler hasara neden olan siklosporin-A'nın (CsA) AST, ALT ve ALP gibi karaciğer ile ilgili enzimlerin faaliyetlerinde önemli bir artışa neden olduğunu ve bu maddeye karşı flavonoid yapı içeren propolisin uygulanması ile CsA'ya karşı hepatosellüler membranın yapısal bütünlüğünü muhafaza etmek için artış gösteren (29) AST ve ALT aktivitelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiş ($P<0.01$) ve böylece flavonoidlerin karaciğer üzerine koruyucu etkilerini göstermişlerdir. Bu çalışmadaki AST ve ALT (U/L) değerleri incelendiğinde kontrol grubunda sırasıyla 209.75 ve 71.50, bakır grubunda 266.33 ve 88.16; krisin katkısının yapıldığı grupta ise sırasıyla 225.60 ve 78.60 olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Bu sonuçlar krisin katkısının bakır kaynaklı hasar nedeniyle oluşan AST ve ALT değerlerindeki artışı önemli oranda düşürdüğü görülmüştür. Bu durumun Priyarsini ve ark. (29)'nin

flavonoid yapıdaki bileşiklerle yaptıkları bir çalışmada ki gibi krisin'in yapısındaki flavonoidlerin oksidatif stresi azaltmasının bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Fluniksin meglumin'in (5. Grup) ise krisin (6. Grup) gibi ALT düzeyini önemli oranda düşürdüğü belirlenmiştir (Tablo 3). Fluniksin meglumin'in ALT düzeyi üzerine pozitif etkisi nonsteroidal antiinflamatuvar yapısından dolayı olabilir. Nitekim NSAİ'ların serbest radikallerle savaşıma kapasitesinin olduğunu ve vücutta güçlü antioksidanlar olarak etki ettiği bildirilmektedir (30).

Bu çalışma sonuçları ile fluniksin meglumin ve krisin'in benzer olumlu etkiler gösterdiği ancak doğal bir ürün olması yönüyle fluniksine meglumin'e göre öne çıkan krisin'in, uygun dozda uygulanması durumunda, glikoz, kortizol, ALT ve AST gibi önemli kan parametreleri üzerine olumlu etkileri olduğu belirlenmiş olup, bu sonuçlar doğrultusunda bakır toksisitesinin etkilerini azaltmada krisin'in etkili bir bileşik olduğu kanısı ortaya çıkmıştır.

Kaynaklar

- Sönmez S, Kaplan M, Sönmez NK, Kaya H. Toprakta yapılan bakır uygulamalarının toprak pH'sı ve bitki besin maddesi içerikleri üzerine etkisi. Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2006; 19: 151-158.
- Kaplan M. Accumulation of copper in soils and leaves of tomato plants in greenhouses in Turkey. Journal of Plant Nutrition 1999; 22: 237-244.
- Anonim. "Toxicological profile for copper". <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.pdf/23/07/2018>.
- Ozcelik D, Uzun H. Copper Intoxication; antioxidant defences and oxidative damage in rat brain. Biol Trace Elem Res 2009; 127: 45-52.
- Sokol RJ, Devereaux MW, O'Brien K, Khandwala RA, Loehr JP. Abnormal hepatic mitochondrial respiration and cytochrome C oxidase activity in rats with long-term copper overload. Gastroenterology 1993; 105: 178-187.
- Sultana S, Verma K, Khan R. Nephroprotective efficacy of chrysin against cisplatin-induced toxicity via attenuation of oxidative stress. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2012; 64: 872-881.
- Traş B, İzci C, Elmas M. Fluniksin meglumin (FinadyrN)'in eklem sıvısına geçiş oranının belirlenmesi. Vet Bil Derg 1995; 11: 65-66.
- Luthman J, Kindahl H, Jacobsson SO. The influence of Fluniksin on the response to Salmonella typhimurium endotoxin in calves. Acta Vet Scand 1989; 30: 295-300.
- Daels PF, Stabenfeldt GH, Hughes JP, et al. Effects of Fluniksin meglumine on endotoxin-induced prostaglandin F2 alpha secretion during early pregnancy in mares. Am J Vet Res 1991; 52: 276-281.
- Toutain PL, Autefage A, Legrand C, et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and Fluniksin meglumine in the horse: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. J Vet Pharmacol Ther 1994; 17: 459-469.
- Little D, Brown SA, Campbell NB, et al. Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery of ischemia-injured equine jejunum. Am J Vet Res 2007; 68: 614-624.
- Soylu SM, Şireli M. Farelerde Fluniksin-Megluminin hematolojik parametreler üzerine etkisi. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi 2007; 78: 53-56.
- Zhang SZ, Noordin MM, Rahman SOA, Haron MJ. Effects of copper overload on hepatic lipid peroxidation and antioxidant defense in rats. Vet Hum Toxicol 2000; 42: 261-264.
- Liu JY, Yang X, Sun XD, et al. Suppressing effects of copper sulfate accumulation on the spermatogenesis of rats. Biol Trace Elem Res 2016; 174: 356-361.
- Konyalioglu S, Er A, Uney K, Elmas M, et al. Effect of flunixin meglumine on the antioxidant status in endotoxemia. Acta Veterinaria (Beograd) 2007; 57: 241-246.
- Khan R, Khan AQ, Qamar W, et al. Chrysin protects against cisplatin-induced colon toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: Probable role of p38MAPK and p53. Toxicology and Applied Pharmacology 2012; 258: 315-329.
- AOAC. Official Methods of Analysis. 17th Edition, Washington DC: Association of Official Agricultural Chemists, 2000.
- Crampton EW, Maynard LA. The relation of cellulose and lignin content to the nutritive value of animal feeds. J Nutr 1938; 15: 383-395.
- Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. 3. Baskı, Eskişehir: Kaan Kitapevi, 1999.
- Anonim. "Kortizol Hormonu ve Etkileri". <http://www.saglik.im/kortizol-hormonu-ve-etkileri/23.07.2018>.
- Yilmaz O, Korkmaz M, Jaroszewski JJ, et al. Comparison of flunixin meglumine and meloxicam influence on postoperative and oxidative stress in ovariectomized bitches. Pol J Vet Sci 2014; 17: 493-499.

22. Pulido MD, Parrish AR. Metal-induced apoptosis: Mechanisms. *Mutat Res* 2003; 533: 227-241.
23. Wang BJ, Lien YH, Yu ZR. Supercritical fluid extractive fractionation study of the antioxidant activities of propolis. *Food Chem* 2004; 86: 237-243.
24. Sur Aslan A, Tatli Seven P, Yılmaz S, Seven I. The effects of propolis on performance, carcass and antioxidant status characteristics in quails feeding under stocking density. *Archiv für Geflügelkunde / European Poultry Science* 2014; 78.
25. Anonim. "Chrysin". <http://www.nutriline.org/article/28/23.07.2018>.
26. Pari L, Sivasankari R. Effect of ellagic acid on cyclosporine A-induced oxidative damage in the liver of rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 395-401.
27. Zhong Z, Li X, Yamashina S, et al. Cyclosporine A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 858-865.
28. Kim KA, Lee WK, Kim JK, et al. Mechanism of refractory ceramic fiber-and rock wool-induced cytotoxicity in alveolar macrophages. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 9-15.
29. Priyadarsini KI, Khopde SM, Kumar SS, Mohan H. Free radical studies of ellagic acid, a neutral phenolic antioxidant. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 2200-2206.
30. Mouithys-Mickalad AM, Zheng SX, Deby-Dupont GP, et al. In vitro study of the antioxidant properties of non steroidal antiinflammatory drugs by chemiluminescence and electron spin resonance (ESR). *Free Radic Res* 2000; 33: 607-621.