

Hidatik Kistli Sığırlarda Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin-1 Düzeyleri ve Tiyo/Disülfid Homeostazi

Mehmet Şirin KAYA ^{1*}, Oğuz MERHAN ²

¹ Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars

² Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars

*Sorumlu yazar (Corresponding author): oguzmerhan@hotmail.com

Geliş Tarihi (Received): 26.06.2024

Kabul Tarihi (Accepted): 04.08.2024

Özet

Amacımız hidatik kistli sığırlarda tiyo/disülfid homeostazisini ve sitokinlerin düzeylerinin belirlenmesidir. Çalışmada, toplam 30 adet sığır (15 enfekte ve 15 sağlıklı) kullanıldı. Serum örneklerinde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), total tiyo, natif tiyo analizleri yapıldı. Hidatik kist ile enfekte sığırlarda TNF- α ve IL-1 düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği belirlendi. Hidatik kist ile enfekte sığırlarda biyokimyasal parametrelerden total tiyo ve natif tiyo düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, disülfid, disülfid/natif tiyo ve disülfid/total tiyo ve natif tiyo/total tiyo düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamsız belirlendi. Sonuç olarak çalışmadan elde edilen bulgular hidatik kistle enfekte sığırlarda tiyo/disülfid homeostazisi belirteçlerinin kullanımının hastalığın patogeneziye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidatik kist, interlökin-1, sığır, tiyo/disülfid homeostazi

Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1 Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Cattle with Hydatid Cyst

Abstract

Our aim was to determine thiol/disulfide homeostasis and cytokine levels in cattle with hydatid cysts. A total of 30 cattle, 15 infected with hydatid cysts and 15 healthy, were used in the study. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), total thiol, native thiol analyses were performed in serum samples. It was determined that TNF- α and IL-1 levels were significantly increased in cattle infected with hydatid cysts. In cattle infected with hydatid cysts, total thiol and native thiol levels were significantly decreased among biochemical parameters, while disulfide, disulfide/native thiol and disulfide/total thiol and native thiol/total thiol levels were statistically insignificant. In conclusion, the findings obtained from the study suggest that the use of thiol/disulfide homeostasis markers in cattle infected with hydatid cysts will contribute to the pathogenesis of the disease.

Keywords: Cattle, hydatid cyst, interleukin-1, thiol/disulfide homeostasis

1. Giriş

Hidatik kist, dünyanın birçok yerinde ve ülkemizde görülen çiftlik hayvanlarında et ve süt veriminde azalma, yün kalitesinde düşme, infertilite ve karaciğer ve akciğer gibi kistli organların atılması sonucu önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bhutania ve Kajal, 2018). Semptomlar kistin yerleştiği organ, kist sayısı ve büyüklüğüne göre değişmektedir (Avcıoğlu, 2013). Organizmada kiste karşı oluşan humoral ve hücrel yanıtı bağli olarak kist çevresine infiltre olan nötrofil ve makrofaj gibi lökositlerden sitokin ve diğere yangı mediyatörleri salgılanmaktadır (Tizard, 2004; Garcia Moran ve ark., 2013). Sitokinler konak bağışıklığında önemli olup parazitin cinsi ve türü, konak içinde yerleştiği organ, metabolik ürünleri ve konak türüne bağli olarak düzeyleri değişebilmektedir (Dematteis ve ark., 2003; Bayraktar ve ark., 2005). Tiyoller kükürt gerektiren işlemlerde önemli fizyolojik roller oynarlar ve oldukça reaktif güçlü antioksidanlardır. Yüksek reaktivitelerine rağmen tiyollerin antioksidan potansiyeli çevresel, yapısal ve katalitik faktörlere bağlidir (Kükürt ve ark., 2021). Oksidatif stresin aracılık ettiği hastalıkların patogeneğinde tiyol durumunun çok önemli olduğu bildirilmektedir (Erel ve Neselioglu, 2014). İlave olarak enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, detoksifikasyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında önemli rollere sahiptir. Bu nedenle tiyol/disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal işleyişler hakkında çok önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı çalışmadaki amacımız hidatik kistli sığırlarda tiyol/disülfid homeostazisini ve sitokin seviyesini tespit etmektir.

2. Materyal ve Yöntem

Çalışmada, hidatik kist ile enfekte 15 ve sağlıklı grupta 15 olmak üzere, 3-4 yaşlı, toplam 30 adet Montofon ırkı sığır kullanıldı. KAÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar AD'ye öksürük, boynunu ileri uzatma, mukozalarda siyanoz ve dispne vb. şikâyetler ile getirilen hayvanların rutin klinik muayenesi yapıldıktan sonra, hastalığın kesin teşhisi kesim sonrası kistlerin görülmesi ile konuldu. Kontrol grubu ise aynı bakım ve beslenme koşulları olan klinik yönden sağlıklı hayvanlardan oluşturuldu. Hayvanların *Vena jugularis*'inden kan örnekleri antikoagülsüz tüplere alındı. Örnekler 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek saklandı (-20 °C).

Örneklerde TNF- α , IL-1 β (BT LAB, Çin), total tiyol ve natif tiyol (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kitle kolorimetrik (Epoch, Biotek, USA) olarak ölçüldü. Disülfid = (Total tiyol-Natif tiyol)/2, Disülfid/Natif Tiyol (%) = (Disülfid x 100)/Natif tiyol, Disülfid/Total Tiyol (%) = (Disülfid x 100)/Total tiyol ve Natif Tiyol/Total Tiyol (%) = (Natif tiyol x 100)/Total tiyol formülleriyle (Erel ve Neselioglu, 2014) hesaplandı.

3. Bulgular ve Tartışma

Hidatik kist ile enfekte sığırlarda TNF- α ve IL-1 (P<0.001) düzeyleri anlamlı olarak arttığı belirlendi (Tablo 1). Hidatik kist ile enfekte sığırlarda biyokimyasal parametrelerden total tiyol ve natif tiyol (P<0.05) düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Disülfid, disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.05) (Tablo 2).

Tablo 1. Klinik olarak sağlıklı ve hidatik kistli sığırlarda TNF- α , IL-1 parametrelerinin ortalama ve standart hataları

Parametreler	Kontrol	Enfekte	P
TNF- α (pg mL ⁻¹)	54.95±6.78	170.72±7.24	P<0,001
IL-1 (pg mL ⁻¹)	34.08±4.06	138.11±6.86	P<0,001

Tablo 2. Klinik olarak sağlıklı ve hidatik kistli sığırlarda tiyol/disülfid homeostazı parametrelerinin ortalama ve standart hataları

Parametreler	Kontrol	Enfekte	P
Total Tiyol (μ mol L ⁻¹)	488.19±16.11	436.61±18.61	P<0.05
Natif Tiyol (μ mol L ⁻¹)	371.35±17.02	312.62±13.08	P<0.05
Disülfid (μ mol L ⁻¹)	58.42±6.28	62.00±12.07	NS
Disülfid/Natif Tiyol (%)	16.69±2.26	22.52±6.38	NS
Disülfid/Total Tiyol (%)	11.95±1.20	13.37±1.81	NS
Natif Tiyol/Total Tiyol (%)	76.11±2.41	73.26±3.62	NS

NS: Non Significant

Ekinokokkoz, köpek tenyası *Echinococcus granulosus* ve onun larva evresi olan hidatik kist'in neden olduğu kronik seyirli zoonotik bir paraziter hastalıktır. Ara konakçıların iç organlarında değişken büyüklükte kistlerin ve köpeklerin bağırsağında yetişkin tenyanın oluşmasıyla karakterizedir Dünyanın birçok coğrafi bölgesinde yaygın hastalıklarından birisidir. Kist hidatik hastalığı her yıl halk sağlığı açısından milyonlarca para kaybına neden olmakta ve enfekte hayvanların veriminin düşmesine neden olmaktadır (Avcıoğlu, 2013; Bhutania ve Kajal, 2018).

Sitokinler bağışıklığın yanı sıra yangıyı başlatan ve düzenleyen peptit ya da glikoprotein yapısındaki maddelerdir (Merhan ve Bozukluhan, 2022). Sitokinler konak bağışıklığında önemli olup parazitin cinsi ve türü, konak içinde yerleştiği organ, metabolik ürünleri ve konak türüne bağlı olarak düzeyleri değişebilir (Dematteis ve ark., 2003; Bayraktar ve ark., 2005). Hidatik kist de parazite karşı gelişen hücresel ve humoral yanıtla bağlı olarak monosit, ranüosit gibi mononükleer hücrelerden, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi yangı doğurucu sitokinler salınır (Haniloo ve ark., 2008). Hidatik kist hastalığında Th2 lenfositler tarafından salgılanan IL-4, IL-6 ve IL-10 hastalığa duyarlılıkla, Th1 hücreleri tarafından salgılanan IL-2 ve interferon gama ise koruyucu bağışıklık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2003; Rigano ve ark., 2004). Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda serum

sitokin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Bayraktar ve ark., 2005). Veteriner hekimlik de ise Çakır Zoroğlan ve Merhan (2023) trikofitozisli sığırlarda yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre enfekte grupta sitokin düzeylerinin arttığını, Hashem ve ark. (2020) brusellozisli ruminantlarda yaptıkları çalışmada ise TNF- α ve IL-6 seviyesinin arttığını, bunun yanı sıra Sevimli ve ark. (2015) hidatik kist ile enfekte sığırlarda yaptıkları çalışmada da enfekte grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da hidatik kist ile enfekte sığırlarda serum TNF- α ve IL-1 düzeylerinin arttığı belirlendi. Bu artışın nedeni parazite karşı oluşan hücresel ve humoral yanıt kaynaklı olabilir.

Fonksiyonel sülfhidril (-SH) grupları olarak bilinen tiyoller, hücrelerde oksidatif stresin oluşmasını önlemede hayati öneme sahiptirler (Kemp ve ark., 2008). Ortamda ROT bulunan tiyol grupları oksitlenir ve kükürt köprüleri olarak da bilinen disülfid bağlarına dönüştürülür. Bu dönüşüm, protein oksidasyonunun bir göstergesi olup tiyol/disülfid homeostazı bozulur (Jones ve Liang, 2009). Tiyol/disülfid homeostazı seviyeleri, oksidan ve antioksidan durumunun tam olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni ve otomatik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Beşeri hekimlikte tiyol/disülfid homeostazı, diyabet, kardiyovasküler ve diğer bazı hastalıklarda kullanılan yeni bir biyobelirteçtir (Ates ve

ark., 2016; Elmas ve ark., 2017; Aydın ve ark., 2021). Veteriner hekimlikte ise endometritis, toksoplazmosis, ayak hastalıkları, gastrointestinal nematodlu koyunlarda, babesiosis ve canine distemper gibi köpeklerin çeşitli enfeksiyonlarının patogeneğinde yer aldığı bildirilmekle (Değirmençay ve ark., 2021; Emre ve ark., 2021; Schmidt ve ark., 2021; Deveci ve Erdal, 2022; Aydın ve ark., 2023; Tarhan ve ark., 2023) beraber oksidatif stres için yeni bir biyobelirteç olan tiyol/disülfid homeostazı veteriner hekimlik alanında yakın zamanda çalışılan bir parametredir. Sarkoptik uyuzlu koyunlarda kontrol grubuna disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol seviyelerinde fark olmadığı, natif tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinde ise azaldığı bildirilmiştir (Çamkerten ve ark., 2019). Yenidoğan ishali buzağılarda, ishali grup kontrol grubuna kıyasla natif tiyol ve total tiyol seviyeleri düşük, disülfid ve disülfid/natif tiyol seviyelerinin ise yüksek olduğu bildirilmiştir (Terzi ve ark., 2023). Bu çalışmada hidatik kist ile enfekte sığırlarda total tiyol ve natif tiyol düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Disülfid, disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol düzeyleri ise anlamsızdı. Natif tiyol ve total tiyol seviyelerinin düşmesi, tiyol oksidasyonunun ve oksidatif stresin şiddetli olmasıyla açıklanabilir.

4. Sonuç

Çalışmadan elde edilen bulgular hidatik kist enfekte sığırlarda tiyol/disülfid homeostazis belirteçlerinin kullanımının hastalığın patogenezine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Yazarların Katkı Beyanı

Yazarlar makaleye eşit katkıda bulduklarını, makalenin yayına hazır son halini gördüklerini/okuduklarını ve onayladıklarını beyan ederler.

Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar, bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Açıklama

Bu çalışma ilk yazarın yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya, KAÜ-HADYEK Başkanlığının 21.11.2022 tarih ve 2022/179 kodlu etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Kaynaklar

- Ates, I., Kaplan, M., Yuksel, M., Mese, D., Alisik, M., Erel, Ö., Yilmaz, N., Guler, S., 2016. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*, 51(1): 47-51.
- Avcıoğlu, H., 2013. Sığırlarda karaciğer ve diğer iç organlarda görülen helmint hastalıkları (Ed: M.A. Özcel). *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları*, Meta Basım, İzmir, s. 204-207.
- Aydın, I.E., Savrun, S.T., Savrun, A., Onder, S., Neselioglu, S., Erel, O., Kasko Arici, Y., 2021. Assessment of oxidative stress with thiol disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin level in acute urticaria. *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 7(1): 115-121.
- Aydın, O., Özkurt, G., Çamkerken, İ., Eren, E., Yanar, K.E., Aktaş, M.S., 2023. Investigation of ischemia-modified albumin and thiol/disulfide homeostasis for the determination of oxidative stress in sheep with toxoplasmosis. *Small Ruminant Research*, 225: 107023.
- Bayraktar, M., Mehmet, N., Durmaz, R., 2005. Th1 and Th2 inducing cytokines in cystic echinococcosis. *Acta Parasitologica Turcica*, 29(3): 167-170.
- Bhutani, N., Kajal, P., 2018. Hepatic echinococcosis: A review. *Annals of Medicine and Surgery*, 36: 99-105.

- Çakır Zoroğlan, C., Merhan, O., 2023. Determination of levels of some acute phase proteins, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and interleukin-6 in cattle with trichophythisis. *Animal Health Production and Hygiene*, 12(1): 15-19.
- Çamkerten, İ., Çamkerten, G., Erdoğan, H., Ayan, A., Erdoğan, S., Ural, K., 2019. Serum thiol disulphide levels among sheep with sarcoptic mange. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(6): 865-868.
- Değirmençay, Ş., Çamkerten, G., Çamkerten, İ., Aktaş, M.S., 2021. An investigation of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in dogs with canine distemper. *Veterinarski Arhiv*, 91(1): 39-49.
- Dematteis, S., Rottenberg, M., Baz, A., 2003. Cytokine response and outcome of infection depends on the infective dose of parasites in experimental infection by *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunology*, 25(4): 189-197.
- Deveci, M.Z.Y., Erdal, H., 2022. Determination of dynamic thiol-disulfide levels in dairy cattle with foot disease. *Veterinarski Arhiv*, 92(6): 657-666.
- Elmas, B., Karacan, M., Dervişoğlu, P., Kösecik, M., İşgüven, Ş.P., Bal, C., 2017. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatolian Journal of Cardiology*, 18(5): 361-369.
- Emre, B., Korkmaz, Ö., Koyuncu, I., Çomaklı, S., Akçay, A., Zonturlu, A.K., Erel, Ö., 2021. Determination of thiol/disulphide homeostasis as a new indicator of oxidative stress in dairy cows with subclinical endometritis. *Veterinarski Arhiv*, 91: 137-148.
- Erel, O., Neselioglu, S., 2014. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47: 326-332.
- Garcia Moran, G.A., Parra-Medina, R., Cardona, A.G., Quintero-Ronderos, P., Garavito Rodriguez, E., 2013. Cytokines, chemokines and growth factors. In: J.M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R.A. Levy, R. Cervera (Eds), *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. El Rosario University Press, Bogota (Colombia), pp. 133-168.
- Haniloo, A., Ghasemi, F., Shikhi, A., Ghavami, M.B., 2008. Immunoregulatory cytokine (TGF- β and IL-10) responses in mice inoculated with protoscoleces and major hydatid fluid antigens of cystic echinococcosis. *Iranian Journal of Parasitology*, 3(3): 18-23.
- Hashem, M.A., El-Mandrawy, S.A., El-Diasty, M.M., Zidan, A.Z., 2020. Hematological, biochemical and immunological studies on brucellosis in cows and ewes in dakahlia and damietta governorates, Egypt. *Zagazig Veterinary Journal*, 48(1): 23-35.
- Jones, D.P., Liang, Y., 2009. Measuring the poise of thiol/disulfide couples *in vivo*. *Free Radical Biology & Medicine*, 47(10): 1329-1338.
- Kemp, M., Go, Y.M., Jones, D.P., 2008. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology. *Free Radical Biology & Medicine*, 44(6): 921-937.
- Kükürt, A., Gelen, V., Başer, Ö.F., Deveci, A.H., Karapehlivan, M., 2021. Thiols: role in oxidative stress-related disorders. In: P. Atukeren (Ed), *Accenting Lipid Peroxidation*, IntechOpen, London, pp. 27-47.
- Merhan, O., Bozukluhan, K., 2022. Acute phase response and some acute phase proteins in animals. (Ed: G. Yıldız, M.S. Baran, O. Kaplan, Ö. Durna Aydın). *Current Multidisciplinary Studies in Veterinary Medicine I*, Iksad Publishing House, Ankara, s. 3-33.

- Rigano, R., Buttari, B., de Falco, E., Profumo, E., Ortona, E., Margutti, P., Scotta, C., Teggi, A., Siracusano, A., 2004. *Echinococcus granulosus*-specific T-cell lines derived from patients at various clinical stages of cystic echinococcosis. *Parasite Immunology*, 26(1): 45-52.
- Schmidt, E.M.D.S., Fachioli, D.F., de Oliveira, R.M., Almeida, F.A., Pariz, C.M., de Lima Meirelles, P.R., Costa, C., Tvarijonaviçute, A., Erel, O., Neselioglu, S., Ceron, J.J., Rubio, C.P., 2021. Changes in serum thiol-disulphide homeostasis in sheep with gastrointestinal nematodes. *Animals (Basel)*, 11(10): 2856.
- Sevimli, A., Sevimli, F.K., Şeker, E., Ulucan, A., Demirel, H.H., 2015. Acute-phase responses in cattle infected with hydatid cysts and microbial agents. *Journal of Helminthology*, 89(4): 471-479.
- Tarhan, M., Deger, Y., Oguz, B., Ozdek, U., 2023. Investigation of thiol-disulphide homeostasis, total oxidant-antioxidant and ischaemia-modified albumin levels in dogs with babesiosis. *Austral Journal of Veterinary Sciences*, 77(1): 21-29.
- Terzi, O.S., Kara, E., Şenel, Y., Ceylan, E., Neşelioglu, S., Erel, Ö., 2023. Dynamic thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin levels in neonatal calf diarrhea. *Ankara Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 70(1): 81-86.
- Tizard, I.R., 2004. Cytokines and the immune system. In: I.R. Tizard (Ed), *Veterinary Immunology: An Introduction*, Saunders, Pennsylvania, pp. 133-144.
- Zhang, W., Li, J., McManus, D.P., 2003. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1): 18-36.

Atf Şekli: Kaya, M.Ş., Merhan, O., 2024. Hidatik Kistli Sığırlarda Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin-1 Düzeyleri ve Tiyol/Disülfid Homeostazı. *MAS Uygulamalı Bilimler Dergisi*, 9(Özel Sayı): 828–833.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13922784>.

To Cite: Kaya, M.Ş., Merhan, O., 2024. Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1 Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Cattle with Hydatid Cyst. *MAS Journal of Applied Sciences*, 9(Special Issue): 828–833.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13922784>.
