T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

METABOLİK PROFİL TESTİNİN KOYUNCULUK İŞLETMELERİNDE UYGULANABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Necdet İlker İÇİL

DOKTORA TEZİ

HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Esad Sami POLAT

KONYA - 2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

METABOLİK PROFİL TESTİNİN KOYUNCULUK İŞLETMELERİNDE UYGULANABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Necdet İlker İÇİL

DOKTORA TEZİ

HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Esad Sami POLAT

Bu araştırma Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü tarafından TAGEM/HAYSÜD/14/A07/P01/003 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2016

ÖNSÖZ

Bu çalışma sıklıkla yüksek süt verimli ineklerde subklinik hastalıkları belirlemek ve verim özelliklerini artırmak amacıyla yapılan metabolikprofil testinin, koyunculuk işletmelerinde de uygulanabilecek bir sürü monitarizasyon aracı olarak kullanılabilme olanaklarını araştırma amacıyla yapıldı. Farklı fizyolojik dönemlerdeki metabolikprofilin verim özellikleri ile karşılaştırılıp aralarında bir takım etkileşimlerin varlığının ortaya konabilmesi için verim özellikleri kayıt altına alınmış işletmelere ihtiyaç duyuldu. TAGEM tarafından yürütülen halk elinde ülkesel küçükbaş hayvan ıslahı projesi verim özellikleri kayıt altına alınmış işletmelerin oluşumunu sağlamış ve bu ve buna benzer çalışmalara önemli miktarda materyal sağlamıştır. Bu bağlamda söz konusu bu projede emeği geçenlere minnettarlığımı belirtmek isterim. Söz konusu bu proje kapsamında Sivas Kangal Akkaraman alt projesindeki materyal, teknik ekip ve ekipman sağlanması konusundaki yardımları ve projenin olgunlaşmasını sağlayan fikirleri için Sayın Prof.Dr. Behiç COŞKUN'ave çalışmanın istatistiksel alanında ortaya çıkan kuşkularıma dair bilgilendirici tavsiyelerinden dolayı Prof.Dr.ŞerefİNAL'ateşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmasının yürütüldüğü projeyle ilgili konulardaki yardımlarından dolayı Lalahan Merkez Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Müdürü Sayın Muharrem SATILMIŞ'a, Teknik Koordinatörü Sayın Sedat Hamdi KIZIL'a, Sayın Engin ÜNAY'a ve Sayın Ezgi ODABAŞ'a şükranlarımı sunarım. Sivas Kangal Akkaraman projesinde proje yürütücüsü olarak çalışan Veteriner Hekim Sayın Ahmet SERBEST'e, Ziraat Müh. Sayın Savaş AKKUŞ'a, Ziraat Müh. Sayın Necip KILIÇ'a, SayınZiraat Müh. SüleymanKARAÇATAK'a ve Sivas dkkyb Genel Müdürü Sayın BaktayÖZDENOĞLU'na çalışma boyunca teknik ve lojistik desteklerinden dolayı şükranlarımı sunarım. Anılan proje kapsamında yetiştiricilik yapan ve projeye materyal sağlanması konusunda yardımlarını gördüğüm yetiştiriciler olan Sayın Duran UZUN'a, Sayın Behçet ÇELİK'e, Sayın Sedat KARABULUT'a, Sayın Temur BAHAR'a, Sayın Yüksel KILIÇ'a ve elit sürü sorumlusu Sayın Lütfü GEZİCİ'yeteşekkür ederim. Alınan örnekleri seri biçimde işlenebilmesi için labaratuvarlarını açan Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Alparslan COŞKUN'un şahsında tüm Ana Bilim Dalı personeline teşekkürlerimi sunarım. Bu bağlamda

örneklerin analizi konusundaki özverisinden dolayı Sayın Yrd.Doç.Dr. Uğur AYDOĞDU'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Tüm çalışma boyunca hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan, çalışma içinde oluşan darboğazları pratik önerileriyle aşmamı sağlayan sadece bilgisini değil dostluğunu da yudumladığım danışman hocam Sayın Doç.Dr.Esad Sami POLAT'a minnettarlığımı belirtmek isterim.

Bu tez çalışması TAGEM/HAYSÜD/14/A07/P01/003 numarasıyla TAGEM tarafından desteklenen 'Metabolik Profil Testinin Koyunculuk İşletmelerinde Uygulanabilirliğinin Araştırılması' adlı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER Sayfa

SİMGELER ve KISALTMALAR…… vi

ÖZET…… viii

SUMMARY…….. ix

1. GİRİŞ…… 1

1.1.Koyun…….. 2

1.1.1. Koyunların Temel Beslenme Özellikleri……. 4

1.1.2.Damızlık Koyunların Beslenmesi…… 9

1.1.2. Gebe Koyunların Beslenmesi……. 10

1.1.3. Laktasyondaki Koyunların Beslenmesi…….. 11

1.1.4. Koyunların Besin Madde İhtiyaçları…….. 11

1.2. Metabolik Profil Testi…… 12

1.2.1. Enerji ve Protein Metabolizmaları ve Verim Özellikleri……..... 13

1.3. Glikoz……. 23

1.3.1. Glikoz Kaynakları……... 29

1.3.2. Glikoz Transportu……... 32

1.3.3. Fosforilasyon-Defosforilasyon…… 36

1.3.4. Glikoz Kullanım Yolakları……. 38

1.4. BHBA(Beta HidroksiBütirik Asit)…… 44

1.4.1. Ketonların Terapötik Özellikleri……. 46

1.4.2. Keton Cisimciği Kaynakları…… 51

1.4.3. Ruminantlarda Keton Etkisi…… 52

1.4.4. Kan Keton Cisimciklerinin Belirlenmesi…… 56

1.5. Kolesterol……... 56

1.5.1. Kolesterol Kaynakları……. 57

1.5.2. Hücre Kolesterol Kaynakları…….. 60

1.5.3. Koleterol Türevleri……. 62

1.5.4. Plazma Kolesterol Düzeyi…….. 65

1.6. Kan Üre Nitrojeni(BUN)…… 66

1.6.1. OrnitinSiklusu…… 67

1.6.2. OrnitinSiklus Aktivitesinin Kontrolü……. 70

1.6.3. Üre Sentezinin Substratları…… 73

1.6.4. Koyunlarda Serum Üre Konsantrasyonları……. 88

1.6.5. Üre Azotu ve Rasyon Proteini……. 89

1.6.6. Rasyon Karbonhidrat ve Azot Senkronizasyonu…… 90

1.6.7. BUN ve Üreme Performansı……... 92

1.7. Total Protein……... 94

1.8. Albumin…….. 98

1.8.1. Albümin Metabolizması…….. 98

1.8.2. Albümin Fonksiyonları……... 103

1.8.3. Albümin Düzeyinin Prognostik Değeri……... 107

1.9. Transaminazlar……... 111

1.9.1. Serum AST düzeyleri…….. 116

1.9.2. Aminotransferazlar ve Enerji Balansı……. 117

1.10. Gama GlutamilTransferaz(GGT)…… 118

1.10.1. GGT Serum Aktivitesi…….. 121

1.10.2.GGT ve Oksidatif Stres……. 122

1.10.3. Gebelik, ROS ve GGT…….. 126

1.11. Mineral Metabolizması…… 126

1.11.1.Rasyon Mineral İlişkisi…….. 132

1.11.2.Kalsiyum(Ca)……. 134

1.11.3. Fosfor(P)…… 141

1.11.4.Magnezyum(Mg)…….. 149

1.12. Havuz Örneklem (PooledSampling)……... 158

1.13. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Test Bileşenleri……... 159

1.14.Vücut Sondüsyon Skoru…… 160

2. GEREÇ VE YÖNTEM…….. 164

2.1. Gereç……. 164

2.1.1 Hayvanların Beslenme Şekilleri…….. 164

2.2.Yöntem…… 174

2.2.1.Gruplar ve İstatiksel Analizler…… 174

3. BULGULAR…… 178

3.1 Metabolit Seviyeleri ve Rasyon Bileşenleri ile İlişkileri…… 178

3.1.1. Glikoz……. 178

3.1.2. BHBA……. 181

3.1.3. Kolesterol…… 184

3.1.4. Aspartat Amino Transferaz(AST)…….. 187

3.1.5.Gama GlutamilTransferaz(GGT)…… 191

3.1.6 Kan Üre Nitrojeni(BUN)……. 194

3.1.7. Total Protein…… 197

3.1.8. Albümin Globülin Oranı……. 200

3.1.9. Albümin……... 203

3.1.10. Kalsiyum……... 206

3.1.11. Fosfor…… 209

3.1.12. Magnezyum(Mg)…….. 212

3.2 Havuz Örneklem (PooledSampling)…….. 216

3.3 Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Test Bileşenleri…….. 217

3.4. Verim Özellikleri ……. 218

3.4.1. Verim Özellikleri ve Kan parametreleri …… 220

3.4.2.Verim Özelikleri ve Kondüsyon Skoru…… 222

3.5. İleri Gebelik ve Erken Laktasyonda Rasyonun İhtiyacı Karşılama Oranları…….. 223

4. TARTIŞMA…… 225

4.1. Analizi yapılan Metabolitler…… 225

4.1.1.Glikoz…… 225

4.1.2.BHBA…… 227

4.1.3 Kolesterol…….. 229

4.1.4 Kan Üre Nitrojeni(BUN)……. 232

4.1.5 Aspartat Amino Transferaz(AST)……. 234

4.1.6. Gama GlutamilTransferaz (GGT)…….. 236

4.1.7 Total Protein-Albümin-Albümin/Globülin Oranı…… 237

4.1.8. Kalsiyum…….. 242

4.1.9. Fosfor……... 244

4.1.10. Magnezyum…… 247

4.2. Enerji Metabolizması Metabolitleri-Rasyon İlişkisi……... 250

4.2.1. Glikoz……... 250

4.2.2. Beta HidroksiBütirik Asit(BHBA)……. 253

4.2.3. Kolesterol……. 254

4.3. Protein Metabolizması Metabolitleri –Rasyon İlişkisi…… 256

4.3.1. BUN(Blood UreaNitrogen)(Kan Üre Azotu)……. 256

4.3.2.Total Protein-Albümin…….. 259

4.4. Karaciğer Enzimleri–Rasyon İlişkisi…….. 263

4.5. Mineral Metabolizması-Rasyon İlişkileri……... 267

4.6. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metabolitler ile Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler…….. 270

4.6.1.Gebelik ve Kuzu Verim Oranları……. 271

4.6.2. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metabolitlerin Doğum Ağırlığı ile Olan İlişkileri……. 279

4.6.3. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metaboltlerin Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Olan İlişkileri…….. 283

4.7. Total Protein ve Albümin ile Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler.. 291

4.7.1. Gebelik ve Kuzu Verim Oranları ile Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler……. 294

4.7.2. Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler……... 297

4.7.3. Doğum Ağırlığı İle Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler……. 299

4.8. Kan Üre Azotu (BUN)…… 303

4.8.1. Gebelik ve Kuzu Verim Oranı Üzerindeki ile Kan Üre Azotu (BUN) Arasındaki İlişkiler…… 303

4.8.2. Doğum Ağırlığı-Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Kan Üre Azotu (BUN) Arasındaki İlişkiler…… 307

4.9. GGT ile Verim Özellikleri Arasındaki İlişkiler…….. 311

4.10. AST ile Verim Özellikleri Arasında Gerçekleşen İlişkiler……... 315

4.11. Kalsiyum ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler……. 318

4.11.1.Kalsiyum ile Negatif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler……... 319

4.11.2.Kalsiyum ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler…… 320

4.11.3 Kalsiyum ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler…….. 322

4.12.Fosfor ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler…… 323

4.12.1. Fosfor ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler…… 324

4.12.2. Fosfor ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler…….. 326

4.13. Magnezyum ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler……. 328

4.13.1. Magnezyum ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler……... 329

4.13.2. Magnezyum ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler…… 331

4.14. Havuz Örneklem (PooledSampling)…… 332

4.15. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Metabolik Test Bileşenleri….. 335

4.16. Vücut Kondüsyon Skoru…….. 338

4.16.1 Verim Özelikleri ve Kondüsyon Skoru…….. 338

4.16.2. Vücut Kondüsyon Skoru ve Serum Biyokimyasal Profil Arasındaki Etkileşimler…… 339

5. SONUÇ VE ÖNERİLER…… 342

5.1. Ölçümü Yapılan Metabolitler ……. 342

5.2. MetabolitRasyon İlişkisi…… 342

5.3. Verim Özellikleri ve Serum Biyokimyasal Profil…….. 343

5.3.1. Kuru Dönem…… 344

5.3.2. Koç Katım Dönemi……..... 345

5.3.3. İleri Gebelik Dönemi…….. 347

5.3.4. Peripartruent Dönem…… 348

5.3.5. Erken Laktasyon Dönemi……. 350

5.4. Havuz Örneklem (PooledSample)……. 351

5.5. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Metabolik Test Bileşenleri…… 351

5.6. Vücut Kondüsyon Skoru…… 352

6.KAYNAKLAR……. 355

Özgeçmiş…… 375

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	AminoAsit
Alb	Albümin
AMP	Adenozin mono phosphate
AsCoA	Asetilko enzim A
AST	Aspartate Amino Transferase
ATP	Adenozintriphospate
BHBA	Beta HidroksiBütirik Asit
BUN	Blood UreaNitrogen-kan üre nitrojen,
Ca	Kalsiyum
CT	Kalsitonin
F-6-P	Fruktoz-6-fosfat
F-1,6-di-P	Fruktoz-1,6-difosfat
FAO	FoodandAgriculture of United Nations
GCAA	Günlük canlı ağırlık artışı
GGT	Gama glutamilTransferase
G-6-P	Glikoz 6 fosfoat
GH	GrowthHormone-Büyüme hormonu
GHBP	GrowthHormonebinding protein
Glb	Globülin
GLUT’s	Glikoz transporters
GnRH	Gonadotropinrelasinghormone
GOF	Genel ortalamalardan farklı

GOİ	Genel ortalamaların içinde
Hb	Hemoglobin
HMG	Hidroksimetilglutaril
HP	Ham Protein
IGF	İnsulinLikeGrowthFactor
IGFbp	İnsulinLikeGrowthFactorbinding protein
KM	Kuru Madde
LDL	LowDensityLipoprotein
LH	Luteinleştirici Hormon
ME	Metabolik enerji
Mg	Magnezyum
MPT	Metabolik Profil Test
N	Azot
NAD	NikotinamidDiNükleotid
NEB	Negatif Enerji Balansı
NEFA	NonEsterifiedFattyAcid
NMDA	N21methyl –D-aspartat
NO	Nitrik oksit
NPN	Non Protein Nitrogen
NPY	Neuropeptid Y
P	Fosfor
PDK	Piruvatdehidrojenazkinaz
PG	Prostaglandin
rbST	Rekombinantbovinesomatotropin
ROS	Reaktif Oksijen Türleri

PTH	Parathormon
PUFA	PolyUnsatureFattyAcids
SGLT	Sodyum glikoz transport proteinleri
TAG	Triasilgliserol
TCA	TriCarboxylicAcid
VLDL	VeryLowDansityLipoprotein
VKS	Vücut kondisyon skoru
2DG	2-deoxiglukoz

ÖZET

T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Metabolik Profil Testinin Koyunculuk İşletmelerinde

Uygulanabilirliğinin Araştırılması

Vet. Hek. Necdet İlker İÇİL

Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2016

Bu çalışmanın amacı koyun sürülerinde metabolikprofilinrasyonla ve verim özellikleri ile arasındaki ilişkilerin belirlenmesidir. Bu amaçla altı sürü içinden bir önceki yıl doğum yapmış klinik olarak sağlıklı 20'şer baş koyun seçilmiştir. Seçilen koyunlardan; 1-Koç katımından önceki 45-35.günleri arasında, 2-İlk örneklerin alınmasından 30-45 gün sonra, 3-Gebeliğin 115.-125. günleri arasında, 4-peripartum dönemde 5-Lakatasyonun 15.-20. günleri arasında,6-Laktasyonun 55-65. günleri arasında,7-Laktasyonun 115.-125. Günleri arasında V. Jugularis yolu ile kan alınarak serumları elde edildi. Elde edilen serumların her birinden 0,2 ml başka bir tüpe alınarak 'PooledSample' oluşturuldu. Glikoz, total protein, globulin, albumin, kan üre azotu, toplam kolesterol, kalsiyum, fosfor, magnezyum, AST ve GGT analizi yapılan biyokimyasalparametrelerioluşturmaktadır. Bütün fizyolojik dönemlerde olmak üzere, her bir metabolit için tek sürü ortalama değerleri ile tüm sürülerden sağlanan genel ortalama değerler, Z testi kullanılarak karşılaştırıldı ve ilgili metabolit için genel ortalama değerlerden istatiksel olarak farklı olan sürüler belirlendi. Farklı olan sürü/sürüler Genel Ortalamalardan Farklı(GOF) olarak, farklı olmayanlar ise GOİ(Genel Ortalamalar İçinde) olarak kodlandı. İşletmelerin tamamının entansif olarak beslendiği ileri gebelik ve peripartruent dönemlerinde rasyon bileşenleri ile metabolikprofil arasındaki ilişkiler regresyon analizi ile belirlendi. Araştırma gruplarının dahil olduğu sürülerin gebelik oranları(GO) ve kuzu verim oranları(KVO) , kuzu doğum ağırlıkları ve günlük canlı ağırlık artışları belirlenerek ilgili fizyolojik dönem metabolikprofil ile ilişkileri regresyon analizi ile belirlendi. Kolesterol ve total protein hariç ölçümü yapılan tüm parametrelerle gebelik ve kuzu verim oranları arasındaki ilişkiler, fosfor hariç ölçümü yapılan tüm parametrelerle doğum ağırlığı arasındaki ilişkiler önemli bulunmuştur($P<0,05$). Peripartruent dönemde glikoz, BHBA, Mg, albümin ve Ca ile erken laktasyon döneminde ise BUN, albümin ve fosfor ile günlük canlı ağırlık artışı arasında gerçekleşen etkileşimler önemli bulunmuştur($p<0,05$). GOF grubunda rasyon bileşenleri ve serum biyokimyasal profil arasındaki etkileşimlerin, oluşturulan diğer grup olan GOİ(genel ortalamalar içindeki işletmeler) grubundan daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Aritmetik ortalamalar ile, oluşturulan 'pooledsample' örneklerinin analizi sonucu elde edilen veriler arasında ölçümü yapılan tüm parametreler için anlamlı ilişkiler elde edilmiştir($P<0,01$).

Anahtar sözcükler: Koyun, Metabolik Profil Testi, PooledSample

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigiationof Metabolic Profile Test Applicability in SheepHerds

Necdet İlker İÇİL

Department of AnimalNutritionandNutritionalDiseases

PhD THESIS / KONYA-2016

Theaim of thisstudy is todeterminerelationshipsbetweenmetabolicprofilewithdietandyieldfeatures on sheepflocks. Withthisaim, twentysheepout of sixflocks, whichgavebirth a yearago, areclinicallyhealty, werechosen. Fromthesheepchosen; 1-between before 45-35th daysmating, 2- 30-45th daysafterthefirstsamplingsweretaken, 3- between 115-125th days of pregnancy, 4-on peripartumperiod, 5-between 15-20th days of lactation, 6- between 55-65th days of lactation, 7-between 115-125th days of lactationserumswerehandledfrombloodwhichwastakenthrough V. Jugularis. Taking 0,2 ml intoanothercontainerfromeachserumswhichwerehandled, pooledsamplewascreated. glucose, t. protein, globülin, albümin, BUN, t. cholesterol, calsium, phosphor, magnesium, AST and GGT, whichwereanalysed, createsbiochemicalparameters. On everyphysiologicalperiods, foreachmetobolitewithoneflockaveragevalues general averagevalueswhichwereprovidedfromwholeflockswerecomparedusing Z test andforconcernedmetabolite, unlikestatistically general averagesvalues, differentflocksweredetermined. WhileDifferentflockswerecoded as GOF, theones, whichare not different, werecoded as GOI. Forwardpregnancywhichtheentireflocksintensivelywerenutritedand on peripartruentperiods,
therelationshipsbetweendietcompoundsandmetabolicprofileweredeterminedthroughregressionanalysis. Thepregrancyrates of flocks in whichResearchGroupswereinvolvedanddeterminglambingrates, birthweightsanddailygainingweights,
concernedphysicologicalperiodmetabolicprofileandrelationshipsweredeterminedthroughregressionanalysis. Exceptcholesteroland total protein, relationshipsbetweenpregnancywhichwasmeasuredwithallparametersandlambingrateswerefoundsignificant.Exceptphosphour,
relationshipsbetweenallparameterswhichweremeasuredandbirthweightwerefoundsignificant(P<0,05). Interactions, whichwereoccuredbetweenwithglucose, BHBA, Mg, albümin andCa On Peripartruentperiod on earlylactationperiodandwithBUN, albuminand P Daily gaining rate, werefoundsignificant. Interactionsbetweendietcompounds in GOF groupand serum biochemicalprofileweredetectedmoremeaningfulthanthegroupGoiwhichwascreated as a differentgroup. Forallparameters, meaningfulrelationships, whichwerebetweenthearitmeticalaveragesanddatahandled as a consequence of 'PooledSample' samplesanalysis, werehandled(P<0,01).

Keywords: Sheep, Metabolic Profile Test, PooledSample

1. GİRİŞ

İkinci dünya savaşının ardından yükselen gelir seviyesi ile birlikte toplumun hayvansal ürünlere olan talebi artmış ve bu artan talebi karşılamak için dünyada hayvancılık hızla gelişmeye başlamıştır. Bu gelişim önceleri hayvan sayısındaki artışla kendini göstermiş daha sonra birim hayvandan alınan verimin arttırılması yönünde olmuştur. Verimin artırılması çevreye olan negatif etkilerinin azaltılması amacı ile gerekli görülmektedir. Hayvansal ürüne olan talep sayıca ne kadar az hayvandan karşılanabilirse; hayvansal işletmeler için tahsis edilen alanın, sera etkisi yarattığı bildirilen ruminal metan gazı üretiminin ve yaptığı bileşiklerle akciğer hasarlarına neden olduğu bilinen amonyak miktarının azalarak çevreye olan etkilerin sınırlı olacağı bildirilmektedir(Robinson 2012).

Hayvanlar yem tüketimleri ile fizyolojik gereksinimleri arasında bir denge kurma çabası içerisindedirler. Yaşama ve verim payı ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde besin maddesi almaya çalışırlar. Kuşkusuz bu dengenin kurulabilmesi yemin özellikleri ile hayvanın ihtiyaçlarına bağlıdır. Çiftlik hayvanlarında metabolik dengenin herhangi bir hastalık veya verim düşüklüğü belirtisi ortaya çıkmadan önce belirlenip gerektiğinde alınacak önlemlerle hayvan sağlığının, süt ve yavru veriminin sürekliliğini sağlamayı amaçlayan bir yöntem olan Metabolik Profil Testi'nin (MPT) daha yaygın olarak süt sığırı işletmelerinde uygulanmaktadır.

Vücut kondüsyonun skorlanması enerji ve yağ metabolizmalarındaki aksaklıkların belirlenerek uygun bir besleme programı ile önüne geçmek için kullanılan bir sistemdir. Bu ölçünün doğum aşamasında ve sonrasında, laktasyonun son döneminde ve kuru dönemde sürekli kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak bazı araştırmalar göstermektedir ki aşırı yem tüketimi ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler VKS(Vücut Kondüsyon Skoru) gözlenerek belirlenememektedir(Nikkhah ve ark 2008; Aktas ve ark 2011).MPT ile hayvanların yaşadığı çevre, tükettikleri yemlerin miktar ve kaliteleri, fertiliteleri, ürettikleri sütün kalitesi ve miktarı gibi parametreler, kısaca çevre koşullarının etkisi altında vücuda giren ve çıkan maddeler arasındaki denge sayısal verilere dayalı olarak ölçülmekte ve değerlendirilebilmektedir.

Mezbaha kayıtları açısından yapılan bir değerlendirme, Türkiye'nin et üretimine koyun katkısının (%20.5) dünya ortalamasının (% 3.1) 6 kat, süt üretimine koyun katkısının ise (%6.4), dünya ortalamasının (% 1.4) 4 katından fazla olduğu bildirilmektedir (Günaydın 2009). Koyunlar, doğal olarak çok çeşitli yemleri otlama kabiliyetinde olduklarından diğer çiftlik hayvanlarından çok daha fazla oranda kaba yem tüketmektedirler. Nitekim ülkemizde yetiştirilen koyunların toplam yem gereksiniminin yaklaşık % 90'nının kaba yemlerle karşılandığı bilinmektedir. Ancak gebeliğin ikinci yarısında fötusun büyümesinin hızlanması ile enerji gereksiniminin yükselmektedir. Buna bağlı olarak yetiştiriciler bu dönemde kısıtlıda olsa konsantre yem miktarını arttırmaktadır. Ancak sadece gebeliğin son döneminde değil perikonsepsiyonel dönemindeki enerji alımının da verim parametrelerine etkisi olduğu bildirilmektedir(Sejian 2010).

Dünyanın çeşitli yerlerindeki sürülerde yaklaşık kırk yıldır perinatal kuzu mortalitesinde çok az iyileşme olduğu bildirilmektedir. Bu kayıpların arasında enfeksiyöz hastalıklar, çiftlik yönetimi ve sürü gözleminin yetersiz olması sayılmaktadır. Doğru kuzu doğum ağırlığı, annenin doğru bir kondüsyonda olması ve yeterli kolostrumun varlığı kuzu yaşamının kritik olan ilk 36 saati için önemli bileşenlerdir. Gebeliğin son döneminde enerji yönünden zayıf beslenmenin doğrudan düşük doğum ağırlıklı kuzu doğumuna ve yetersiz kolostruma neden olduğu bilinmektedir(Scott 2009).

1.1.Koyun

Vertebreta grubundan, memeliler sınıfından, plasentalılar altsınıfından, tırnaklılar takımından, çifttırnaklılar alttakımından, bovidea familyasından, ovinae subfamilyasından, ovis cinsinden, ovis aries türünde bir çiftlik hayvanı olan koyunun tarihi; evrim süreci ile değerlendirildiğinde 2,5 milyon yıla uzanmaktadır. Evcilleştirilmesinin ise M.Ö 9000 yıllarında olduğu bildirilmektedir. İnsanların avcı toplayıcı dönemden yerleşik döneme geçtiği ve tarım toplumunun oluştuğu neolitik dönemde koyun ilk evcilleştirilen çiftlik hayvanlarından biri olmuştur(Diamond 1997) olmuştur. Evcilleşme ile birlikte boynuz uzunluklarında ve extremite kalınlıklarında bir azalmanın meydana geldiği bildirilmektedir. Anadolu'da sadece Konya yöresindeki Bozdağ'da bulunan yaban koyunun evcilleşen koyunun atası

olduğu ile ilgili bildirilişlerde mevcuttur(Yalçın ve Kaya 2009). M.Ö 3000 yıllarına ait yazılı kaynaklarda koyunlardan eti için yararlanıldığı, MÖ 2000 yıllarına ait buluntularda ise koyunyünü ve yünden yapılmış kumaş parçalarının olduğu bildirilmektedir(Ryder 1983). M.Ö 3000 yıllarındaki yazılı kaynaklara göre; kuzuların kadınlar tarafından emzirilmesi ile başlayan İnsanoğlu ile koyun arasındaki bağ, koyunun çevre şartlarına olan yüksek adaptasyon gücü sayesinde halen devam etmektedir.

Bugünkü evcil koyun ırkları Ovis musimon(Muflon koyunu), Ovis vignei(Ural koyunu), Ovis arkal ve Ovis orientalis(Anadolu muflonu)yabani koyunlarından kök almışlardır. Bunlardan O. Musimon'un Sardunya ve Korsika'da, O. Vignei'nin Anadolu ve Türkistan'da bulunduğu bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar günümüzde mevcut koyun ırklarının kökeninde O.orientalis ve Hazar denizi doğusunda bulunan O. Arkal'ın da paya sahip olduğunu bildirmektedirler(Akman 1997).

FAO'nun 2000 yılı verilerine göre, dünyada 170 ülkeye ait toplam 1.060.606.000 adet evcil koyun bulunmaktadır. Bu çerçevede 147 çeşit koyun ırkının varlığı da bildirilmiştir (Taberlet ve ark 2008). Ülkemizde ise sığırcılıktan sonra en önemli hayvan yetiştiriciliğinden biri koyunculuktur. TÜİK'in 2015 yılı verilerine göre, ülkemizde 29.011.546 adet yerli koyun ve 2.103.644 adet de Merinos ırkına ait koyun varlığı bildirilmiştir (TÜİK, 2015). Akkaraman, Morkaraman, Dağlıç, İvesi, Kıvırcık, Karayaka, Sakız, Tuj ve İmroz ülkemizin çeşitli bölgelerinde yetiştiriciliği yapılan başlıca koyun ırklarıdır(Akman 1997).

Akkaraman koyunu (Ovis Aries Linnaeus), Türkiye'nin Orta Anadolu Bölgesinde yoğun olarak yetiştirilen ve ülke koyun varlığı grafiğinin %45,8'lik kısmını dolduran ülkemizin yerli ırklarından biridir. Sivas ilinin Kangal ilçesinde türünün özelliklerini en yüksek düzeylerde yansıtan koyun sürülerinin bulunduğu ve bu sürülerde toplam 61500 adet kayıtlı koyun bulunduğu bildirilmektedir. Bu sayı Türkiye Akkaraman koyun varlığının %0,6'sını oluşturmaktadır.

Türkiye'de ve özellikle de Orta Anadolu'da farklı evcil koyun ırkları olmakla birlikte, en sık olarak da Akkaraman koyun ırkı (*Ovis aries* Linnaeus)

yetiştirilmektedir. Bu koyun ırkı ülkemizdeki çevre şartlarına çok iyi adapte olmuştur ve yaklaşık olarak mevcut koyun varlığımızın % 44'nü oluşturmaktadır (Akmaz ve ark 2000). Akkaraman ırkı koyunlarının genelde erkekleri boynuzlu, dişileri ise boynuzsuzdur(Altıoğlu 2007).

1.1.1. Koyunların Temel Beslenme Özellikleri

Koyun rasyonlarınınn %94'ünü kaba yem oluştururken konsantre yemin oranı %6'dır. Koyunlarda yem tüketimi ad-libitum yapıldığından besin maddelerinin alımının sınırlı olabileceği bildirilmektedir. Koyunda yem tüketimini;

-hayvana bağlı etkenler,

-rasyona bağlı etkenler,

-çevreye bağlı etkenler olarak sınıflandırılmıştır.

Hayvana Bağlı etkenlerden en önemlisi canlı ağırlık ve rumen gelişimidir. Hayvanın yaşı, fizyolojik durumu ve sağlığı yem tüketimini etkileyen hayvana bağlı diğer etkenlerdir. Yem tüketimi kuru madde esasına göre gebeliğin ilk 15 haftasında canlı ağırlığın %1,8-2,4 kg/gün, gebeliğin son 4-6 haftasında ve laktasyonun son 4-6 haftasında tek yavruya gebe koyunda canlı ağırlığın %2,2-3,2 kg/gündür. Laktasyonun ilk 6-8 haftasında tek yavrulu ve laktasyonun son 4-6 haftası ikiz kuzulu koyunda canlı ağırlığın %3-4,2 kg/gün arasındadır. Laktasyonun ilk 6-8 haftasında ikiz kuzulu koyun canlı ağırlığın %3,6-4,8 kg/gün kadardır(Çolpan 2001 1997).

Rasyonun besin maddeleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri, veriliş şekli koyunun yem tüketimini etkilemektedir. Koyunlar iyi kaliteli rasyonları canlı ağırlığın %4-5'i kadar tüketirken orta kaliteki rasyonların tüketim miktarı %3,5'i kadar olduğu bildirilmektedir(Çolpan 2001).

Havanın ısısı, ağılın hijyenik durumu gibi etkenlerde yem tüketimini etkileyen faktörler arasındadır. Bütün bu etkenlerle değişmekle birlikte koyunların ortalama yem tüketimlerinin ortalama canlı ağırlıklarının %3 kg/gün kadar olduğu bildirilmektedir(Çolpan 2001).

Koyunlarda protein ihtiyacı

Hayvan beslemede en önemli temel besin maddesinin protein olduğu bildirilmektedir. Özellikle hayvanın büyüme, gebelik ve laktasyon dönemlerinde proteine olan ihtiyaç daha fazla olmaktadır. Ayrıca yapağı üretiminde metiyonin ve sistin genel olarak eksojen nitelik taşımaktadırlar. Protein yönünden eksik besleme hayvanın iştahı, yem tüketimi ve yemden yararlanmasının düşmesine neden olmaktadır. Eksikliğin marjinal boyutlara ulaşması sindirim bozukluklarına, anemi ve ödemler görüldüğü bildirilmektedir.

Koyunlarda enerji ihtiyacı

Koyun beslenmesinde enerji noksanlığının çok sık rastlanılan bir durum olduğu bildirilmektedir. Enerji yetersizliği ya düşük kaliteli kaba yem tüketilmesinden ya da yeteri kadar yem alınmamasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Hayvanın yetersiz yem tüketimine neden olan faktörler;

- Meralardaki aşırı otlatma,
- Kuraklık,
- Meraların karla örtülü olması,
- Özsu yönünden zengin yemlerin yeterli kuru maddeye sahip olmaması,
- Meralarda yeterli bitkinin bulunmaması olarak sayılmaktadır.

Düşük kaliteli kaba yem sindirilebilirlik derecesinin düşük olmasından dolayı enerji ihtiyacının karşılanmasında yeterli olmadığı gibi yem tüketiminide azaltmaktadırlar. Koyun rasyonunun esası kaba yeme dayandığından enerji ihtiyacı bu yemlerden karşılanmaya çalışılır. Ancak enerji ihtiyacının yaklaşık 3-4 kat arttığı gebeliğin son döneminde kaba yem bu ihtiyacı karşılayamamaktadır. Özellikle ülkemizin zayıf mera şartları, yetersiz kuru ot ve silaj üretimi bu dönemdeki hayvanın ihtiyacını tahıl taneleri ile karşılanması yoluna gidilmektedir(Çolpan 2001).

Koyun beslemede yemler

Bitkisel orijinil ve selülozlu yemlerin tüketimine adapte olan koyunlara, konsantre yem genellikle çiftleşeme döneminde, gebeliğin son döneminde ve laktasyonun ilk döneminde verilmektedir.

Kuru ot ve kuru kaba yemler

Hayvanların yeşil yemlerle beslenmesinin hem işletme karlılığı hem de beslenme fizyolojisi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Ancak bu yemlerin tedariği coğrafik konumu Türkiye gibi dört mevsimin yaşandığı ülkelerde yılın yaklaşık 6 ayında mümkün olabilmektedir. Bitkide bulunan enzimlerin yıkıcı etkileri ve fermantatör mikroorganizmalar nedeniyle yeşil yemler kısa sürede bozulma eğilimindedir. Bu olayın önüne geçmek için yeşil yemler kurutalarak ya da silajlanarak konserve edilmektedir**.** Laktasyon dönemindeki süt koyunları hariç süt verimi düşük koyunlara konsantre yem fazla verilmemeli ve daha fazla kuru kaba yeme yer verilmesi gerektiği bildirilmektedir(Çolpan 2001).

Kuru ot

Çayır ve mera ve kırsal alanlarda yetişen otlardan başlıca kuru ot ve diğer kuru kaba yemlerin koyunlar için ekonomik yemler olduğu ancak çayır kuru otu verildiğinde hayvana konsantre yem ilavesinin gerekli olduğu bildirilmektedir. vejetasyon dönemine göre değişmekle birlikte ortalama %8 ham protein içeren kuru otun metabolik enerjisinin ise 1570 kcal olduğu bildirilmektedir(Tuncer 2013)**.**

Kuru yonca

Türkiyede 30 türü olduğu bildirilen yoncanın protein, mineral ve vitaminler yönünden zengin bir yem maddesi olduğu bildirilmektedir. Hayvan beslemede yaş, kuru ve silajlanarak kullanılabilen yoncanın besin değerleri kurutulma esnasında çok fazla yaprak kaybı olmadığında yaş olana benzemektedir. Kuru yonca kuru maddede ortalama %14 oranında ham protein ve 1500 kcal enerji değerine sahiptir. Ortalama kalsiyum, fosfor ve magnezyum oranları ise sırasıyla %1.2, %0.22 ve %0.32 olarak bildirilmektedir(Tuncer 2013).

Konsantre yemler(tane yemler)

Bu gruba giren yem maddeleri evcil hayvanların beslenmesinde büyük önem taşımaktadırlar. Bu yem maddeleri hasat döneminde elde edildiklerinden hayatlarını tamamlamış bitki ürünleridir. Tane yemler düşük üzeyde su buna karşın yüksek düzeyde kuru madde kapsamaktadırlar. Tane yemler tahıl taneleri ve baklagil tane yemleri olmak üzere iki kısımdır ve her iki grupta sindirilebilir besin maddeleri bakımından oldukça zengindir(Tuncer 2013).

Enerji yoğun konsantreler(tahıl taneleri)

Koyun rasyonlarında kullanılan tahıl tanelerinden bazıları buğdaygil tane yemlerinden olan arpa, buğday, yulaf, çavdar ve darıdır. Gebeliğin son dönemlerinde, laktasyonda ve koç katımından önceki dönemlerde enerji kaynağı olarak tahıl tanelerinin verilmesi önerilmektedir(Scott 2009).

Karbonhidrat bakımından zengin yemlerden olan tahıl tane yemlerinde kuru maddenin başlıca komponenti endospermde yoğunlaşan nişastadır. Nişasta bitkinin yapısal olmayan kısmını oluşturur ve sindirilebilriliğinin rumen üzerinde çok büyük bir etkisi vardır. Nişasta α1-4 glikoz rezidülerini içeren amiloz ve amilopektin olmak üzere iki polimerden oluşmuştur. Amiloz α1-4 glikopiranozodik bağlı düz zincir yapıya sahipken, amilopektin α1-4 bağlı glikoz zincirlerinin her 20-25 glikozda bir α1-6 bağa sahip dallı yapıda bir polimerdir. Amiloz ve amilopektin miktarları bitki türlerine göre değişmektedir. Mumsu bitkilerde nişasta %1'den daha az amiloz içerirken, mumsuz tanelerde %14-34 arasında amiloz olduğu bildirilmektedir. Amilopektin rumende amilozdan daha iyi sindirlebilmektedir. Bu nedenle mumsu bitkiler ruemde daha fazla nişasta sindirilebilirliğine sahiptirler(Tuncer 2013) .

Bu yemlerin protein değerleri genellikle %8-12 arasındadır. Bileşimlerindeki azotun %85-90 kadarı protein yapısında olmasına rağmen egzojen aminoasitler özelliklede lizin ve metiyonin bakımından yetersiz olduğu bildirilmektedir. Önemli bir bölümü tohum embriyosunda bulunan yağ miktarı tane yemlerde %2-6 arasında değişmektedir. Tahıl yağları doymamış yağ asitlerinden oleik ve linolenik asit bakımından zengindirler. Bütün tane yemlerde ham selüloz kavuz ve kabuklarda

bulunmaktadır. Bu nedenle bu iki unsurdan ayrılmış tane yemler düşük selüloz içerikleri nedeni ile sindirilme dereceleri yüksektir. Çavdar ve buğday gibi tahıl tanelerinin kavuzları hasat sırasında taneden ayrılırken yulaf ve pirinç gibi tanelerden kavuzun ayrılması makineye ihtiyaç göstermektedir(Tuncer 2013).

Mineraller söz konusu olduğunda tahıl tanelerinin tamamı kalsiyum bakımından fakir buna karşın fosfor, potasyum ve magnezyum bakımından zengin olduğu belirlenmiştir. Bu yem maddelerinde bulunan fosforun büyük kısmı fitin şeklindedir. Provitamin A kapsayan sarı mısır dışında tüm tahıl taneleri gerek karoten gerekse vitamin D bakımından yoksun olduğu bildirilmektedir. E ve B grubu vitaminlerin tahıl tanelerinde yeterli düzeyde olduğu kabul edilmesine karşın riboflavin içerikleri düşük düzeydedirler(Tuncer 2013).

Çayır ve meralar

Buğdaygil, baklagil ve diğer familyaları içeren yem bitkileri ile örtülü alanlara çayır ve mera adı verilmektedir. Taban suyu yüksek olan genellikle biçilerek kullanım amacıyla ot üretimi yapılan yeşil alanlara çayır, hayvanların otlatıldığı alanlara mera adı verilmektedir.

Koyunların merayı en iyi değerlendiren çiftlik hayvanlarından biri olduğu bilinmektedir. Otlama davranışları yönünden sığırlardan farklı olan koyunların kısa ve lezzetli otları tercih ettikleri bildirilmektedir. Koyunlar genel olarak mera bitkilerini 7,5-10 cm. olduğunda tükettiklerinde yeşil yemlerin zarar görmemektedir. Kaliteli meralarda koyunlar günlük 145-225g canlı ağırlık artışı sağlamaktadırlar. Florası zengin ve yeşilliği uzun müddet muhafaza edilen körpe meralar süt üretimini artırmakta ve koyunlar için ekonomik bir kaynak olarak değerlendirilmektedir.. Islah programları uygulanacak meralara çayır-baklagil otları tercih edilmesi belirtilmektedir (Çolpan 2001).

Otlama sırasında normal koşullarda bir koyunun idrarı ile toprağa %70-75 kadar azotun döngüye girdiği ve bu miktarın hayvan başına yıllık 10 kg azota eşdeğer olduğu bildirilmektedir. Toprak için bir dğer azot kaynağı ise dışkıdır. Bir

koyunun günlük dışkı kapasitesi 300 g kuru maddedir ve bileşimi %2 N, %0,4 P ve %1,7 K kapsamaktadır.

Koyunlar diğer gelir hayvanlarından farklı olarak bitki örtüsü seyrek meraları değerlendirebilmekte, yabancı ot ve tohumları tüketerek yok etmektedirler. Bunların dışında koyunların entansif tarımsal işletmelerin hasat sonu ekim kalıntılarınında değerlendirilmesinde önem taşıyan hayvanlar olduğu bildirilmektedir (Çolpan 2001).

Doğal çayır ve meraların bitki örtülerinin bölgenin iklim koşullarına göre kendiliğinden yetişen çeşitli bitki türlerinden meydana geldiği bildirilmektedir. Bununla birlikte meralardaki yem bitkileri genellikle buğdaygiller, baklagiller ve diğer familyalar olmak üzere 3 ana grup altında toplanmaktadır.

1.1.2.Damızlık Koyunların Beslenmesi

Koyunların besin madde ihtiyaçları koç katımı, gebelik ve laktasyon dönemlerinde diğer döenemlerine göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Anaç dişi koyunların aşımdan önce vücut kondisyon skorlarının 2,5-3 olması ovulasyondan elde edilecek yumurta sayısının artarak ve döl veriminin yükselmesini sağlamaktadır. Koyunun bu kondüsyon skorlarına sahip olabilmesi dengeli beslenme ile mümkün olmaktadır. Bunun için koç katımından 15 ila 30 gün öncesinden 0,2-0,5 kg/gün ilave konsantre yemlerle beslenerek canlı ağırlığın artması sağlanmalıdır(Çolpan 2001).

O. H. Chaturvedi ve ark(2012) yürüttüğü çalışmada saha şartlarında flushing uygulanan ve uygulanmayan hayvanların ağırlıkları uygulanan grubun lehine ortalama 2 kg artış göstermiş gebelik oranını %100 olarak bildirmiştir. Ancak aynı çalışmadaki kuzu doğum oranları ise flushing uygulanan grupta %100 bulunurken, diğer grupta %90 olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. West ve ark(1991)tarafından yürütülen bir çalışmada ise flushing uygulanarak vücut ağırlıkları ortalama 10 kg artırılan koyunlardaki ovulasyon oranının arttığını ancak gebelik oranının azaldığını bildirmektedir. Gebelik oranının azalmasında yağlanmanın etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Ek yemleme yapılan grupta doğum oranı %91.6 oranında gerçekleşmiş, ek yemleme yapılmayan kontrol grubunda ise bu oran %72.7 olarak bildirilmiştir (Maurya ve ark 2011).

Koç katımı döneminde besleme

Bu dönemdeki beslenme politikasının ana amacı hayvanın verimini ve ikiz doğum oranını artırmak olarak belirtilmektedir. Genel olarak ülkemiz çayır ve meralarının yetersiz oluşu nedeni ile koç katımından yaklaşık bir ay önce konsantre enerji kaynakları verilerek kondüsyon arttırma yönteminin uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Bu yöntem flushing olarak adlandırılmaktadır.

Koyunlarda çiftleşme dönemindeki vücut kondüsyon skoru (VKS)'nin kuzu doğum ağırlığı ile olan ilgisini gösteren çalışmalarda 3.5'den yüksek olan skora sahip koyunlardaki kuzu doğum ağırlığı 3.59±0.19 olarak bulunmuş, 2'den daha düşük skordaki koyunlardaki kuzu doğum ağırlığı ise 3.76±0.12 olarak bulunmuştur(Gardner ve ark 2007).Chaturvedi ve ark (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada flushing uygulanan ve uygulanmayan hayvanların ağırlıkları uygulanan grubun lehine ortalama 2 kg artış gösteren sürüdeki hayvanlardan elde edilen kuzu doğum ağırlıkları; uygulanan grupta 3.78±0.12, diğer grupta ise 3.53±0.12 olarak bildirilmektedir. Her iki veride istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur.

1.1.2. Gebe Koyunların Beslenmesi

Koyunlarda gebelik döneminde başta enerji, protein, kalsiyum ve vitamin A olmak üzere bazı besin meddelerine olan ihtiyaç artmaktadır. Gebelik süresinin ilk 15 haftasında koyunun besin maddeleri ihtiyacının yaşama payı düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Bu dönemdeki ihtiyacın kaba yemle karşılanabilmesi mümkün olmakta ancak rasyona mineral yem karması ilave edilmesi gerektiği belirtilmektedir(Çolpan 2001).

Özellikle son 6 haftası ve çoğuz gebelik olmak üzere gebeliğin son 2 ayında koyunun besin maddeleri ihtiyacının oldukça fazla olduğu bilinmektedir. fötal büyümenin %80'i gebeliğin son 6 haftasında olmakta, maternal glikozun %30-40'ı föto-plasental ünite tarafından kullanılmaktadır ve bu nedenle annenin enerji ihtiyacı oldukça fazla oranda artmaktadır(Rook, 2000).

1.1.3. Laktasyondaki Koyunların Beslenmesi

Kuru dönemdeki hayvanlarla karşılaştırıldığında laktasyonun ilk dönemindeki koyunların besin madde ihtiyaçlarının üç kez daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ortalama 12-16 hafta süren laktasyonun ilk 6-8 haftası tüm laktasyon dönemi boyunca üretilen sütün yaklaşık %70'inin üretildiği dönemdir. Bu nedenle koyunun bu dönemdeki ihtiyaçlarının rasyonla karşılanamadığından vücut rezervlerinin mobilizasyonu ile karşılanabildiği bildirilmektedir. Laktasyonun ilk dönemindeki beslenme rejiminde özellikle protein-enerji dengesine dikkat edilmesi vurgulanmaktadır. Laktasyondaki koyunların rasyonları düzenlenirken ikizlik durumununda göz önüne alınması gerekmektedir. Zira ikiz kuzulu bir hayvan tek kuzuluya göre yaklaşık %50 daha fazla süt üretmektedir. Söz konusu bu fazlalık hayvanın besin madde ihtiyaçlarına da yansımaktadır (Çolpan 2001).

1.1.4. Koyunların Besin Madde İhtiyaçları

Akkaraman ırkının morfolojik özellikleri ile ilgili yapılan çalışmalrda söz konusu ırkın canlı ağırlığı Aktas (2014) tarafından ortalama 57,6 kg olarak bildirilirken Yılmaz ve ark (2011) tarafından 66,4 kg olarak bildirilmiştir. Altmış kg canlı ağırlık için NRC(2007) tarafından bildirilen besin madde ihtiyaçları çizelge 1.1'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 1.1. 60 kg canlı ağırlık için koyunların besin madde ihtiyaçları.

fizyolojik dönem	KM,kg	ME,Mcal	Ham Protein,g	Ca,g	P,g
flushing	1,15	2,2	90	2,63	2,1
erken gebelik	1,31	2,51	105	4,17	3,17
ileri gebelik	1,62	3,11	137	5,58	3,87
erken laktasyon	1,72	3,37	200	5,28	4,76
orta laktasyon	1,57	3,02	168	4,27	4
ileri laktasyon	1,43	2,74	132	3,31	3,08
yşama payı	1,04	2,00	77	2,20	1,78

1.2. Metabolik Profil Testi

Bireysel risklerden ziyade sürünün moniterize edilmesi amacı ile ilk olarak 1970 yılında Payne ve ark tarafından ortaya atılan ve o günden beridir çeşitli aşamalardan geçerek uygulanılmaya çalışılan Metabolik Profil Testi sürüyü metabolizma hastalıklarından korumak amacı ile geliştirilen yöntemlerden biridir.

Metabolik profil testinde; fizyolojik gruplara ayrılmış klinik olarak normal hayvanlardan örnekler toplanmakta ve bireysel hastalık teşhisine yönelik değil sürü bazında hastalık riski göz önüne alınarak değerlendirmeler yapılmaktadır. Hayvan hastalıklarının teşhis ihtiyacı ya da sürü sağlığını gözlemleme metodu, metabolik profilin çıkış temelini oluşturmaktadır. Bir fizyolojik dönemdeki hayvanlardan 5-20 tanesinden örnek alınıp analiz edilerek bu analizlerin sonuçları, kondisyon skorları, hayvanların verimi ve işletme ile ilgili bütün veriler metabolik profil testi içerisinde değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda hayvanların sağlık durumu, kandaki metabolitlerin düzeyleri, günlük tüketilen besin maddelerinin kalite, miktar ve dengesi gibi unsurlar, ekonomik analizlerle birleştirilerek sürünün gözlemlenmesi sağlanır.

Hayvanın verim hayatı boyunca kritik dönemlerdeki metabolit konsantrasyonlarının seviyesi verimi geçici ya da kalıcı olarak etkilemektedir. Bu nedenle düzenli aralıklarla yapılan metabolik profil testler, hayvanların beslenme durumlarının ortaya konulmasına, subklinik seyreden hastalıkların erken dönemde tanınmasına, sürü sağlığının korunarak olası ekonomik kayıpların azaltılmasına yarar sağlayan uygulamalardır(Kennerman2011).

Hayvanlar yem tüketimleri ile fizyolojik gereksinimleri arasında bir denge kurma çabası içersindedirler. Yaşama ve verim payı ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde besin maddesi almaya çalışırlar. Kuşkusuz bu dengenin kurulabilmesi yemin özellikleri ile hayvanın ihtiyaçlarına bağlıdır. Dengesiz beslenme enerji, protein ve vitamin-mineral olmak üzere üç ana faktöre bağlı yetersizlikleri ve aşırılıkları ifade etmektedir.

1.2.1. Enerji ve Protein Metabolizmaları ve Verim Özellikleri

Rasyonun enerji, protein ve mineral düzeylerinin hayvanın fizyolojik dönemine adapte edilememesi soncunda ortaya çıkan tabloda dolaşım konsantrasyonlarında değişimler görülen başlıca glikoz, İnsulin ve IGF(İnsulin Like Growth Factor-İnsulin benzeri büyütme faktörü) I ve II, NEFA(NonEsterified Fatty Acid-Esterleşmemiş yağ asidi), BHBA(Beta Hidroksi Bütirik Asit), amonyak ve üre'nin verim özelliklerinden fertilite, doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artışı(gcaa) üzerinde bir takım etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Hypothalamo-pituitary eksenin fonksiyona başlaması için insulin ve IGF-1'e gereksinim vardır. IGF-1 konstrasyonunun azalması folikülün LH'ya olan sensitivitesinin azalmasına, gelişme ve steriodogenez kapasitesinin düşmesine neden olmaktadır(Lucy 2001). Enerji balansının pozitife kayması ile dolaşımdaki konsantrayonu artan insulinin GH reseptörlerinin artmasını ve karaciğerde IGF-1 sentezinin restore edilmesini sağlamaktadır. Negatif enerji balansında konsantrasyonu düşen insulin ve IGF-1 foliküler sıvıda FSH(Folikül Stimüle Edici Hormon) reseptörlerini regüle etmektedir(Zuccotti ve ark 2011). IGF-1 FSH ve LH (Luteinleştirici Hormon) ile sinerjik etkilşime girerek steroidogenezis üzerine pozitif etki yapmaktadır(Kwintkiewicz ve Giudice 2009). Enerji yetersizliği gözlenen hayvanlarda steroid üreme hormonlarının üretimi baskılanmakta, gonadotropinlerin salınımı azalmakta, İnsulin ve IGF-1'in kan konsantrasyonları düşerek oosit üretimine olan pozitif etkisi azalmaktadır(Jorrıtsma ve ark 2003). Bu sebeplerden dolayı enerji yetersizliğinde reprodüktif performansın düşmesi beklenir. Zira Maurya ve ark (2011) flushing uygulanan gruptaki doğum oranını %91.6 ek yemleme yapılmayan kontrol grubunda ise bu oranı %72.7 olarak bildirilmiştir.

Foliküllerde lokal olarak üretilen IGF II, IGFBPs(IGF bağlayıcı proteinler) tarafından kontrol edilmektedir. Ciddi NEB olgularında IGFBP konsanatrasyonu düşmekte ve IGF'nin foliküllerdeki hücre proliferasyonuna ve steriodogenezise olan etkileri sekteye uğramaktadır (Fenwick ve ark 2008). IGF II seviyesinin IGFBP-2 ve IGFBP-4 seviyelerini değiştirecek diyetle modüle edilebileceği bildirilmektedir(Webb ve ark 2003).Beslenme ile kısa bir süre içerisinde seviyesi yükseltilebilen İnsulin ve IGF-I'in artan konsantrasyonları foliküllerin büyümesini ve

gonadotropinlere cevap yeteneğini artmakta, foliküllerdeki apoptosizi baskılamaktadır (Williams ve ark 2001, Jorritsma ve ark 2003).

Enerji metabolizması hayvanların verim özellklerinden olan süt verimi ve kalitesi üzerinde oldukça etkili bir aktördür. Toplam kuru maddesinin yarısı yağlardan oluşan koyun sütü 1,1 Mcal GE/ kg değeriyle konsantre bir enerji kaynağı olduğu bildirilmektedir. Koyun sütünün bileşiminde %5,5-6 protein, %7-7,5 yağ, %4,4-4,8 laktoz ve %0,9-1,0 kül bulunmaktadır. Beslenme koyunlarda süt üretimini etkileyen önemli bir etkendir. Zira 2,4 Mcal ME değerinde sınırlı enerji kapsayan rasyonla beslenen koyun 1 litre süt üretirken, ortalama enerji değeri 7,2 Mcal ME'lik enerji alımının yapıldığı ad libitum besleme süt üretimini 3 litreye çıkarmaktadır(Çolpan 2001). Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi sadece enerji bakımından zengin bir bileşim değil aynı zamanda protein ve mineral maddelerce de zengin bir besin kaynağı olan anne sütüyle beslenen kuzuların canlı ağırlıkları önemli miktarlarda artmaktadır(Çolpan 2001). Kuzuların doğum ve sütten kesim ağırlıkları üzerine doğum yılı, cinsiyet, doğum tipi, ana yaşı ve canlı ağırlığı, koyunların bakım ve besleme seviyelerinin önemli etkileri olduğu Esen ve Yıldız (1998) tarafından da bildirilmektedir.

Enerji metabolizmasının süt verimi üzerindeki regülasyonu insülin-IGF-I(İnsülin like growth factor) ve GH(Growth hormon-Büyüme hormonu) ekseninde meydana gelmektedir. Büyüme hormonunun süt verimi üzerindeki etkisi yaklaşık 80 yıl önce Rus araştırmacılar Asimov ve Krouze (1937)'un hipofiz bezi ekstraksiyonunu enjeksiyonu ile ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar bu uygulama ile süt veriminin arttığını fark ettikten sonra bu konu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve 1970'lerin sonuna gelindiğinde söz konusu hormon E. Coli bakterisinde rekombinant teknoloji ile üretilmeye başlanmıştır (Burton ve ark 1994).

Bauman ve ark (1985) rekombinant büyüme hormonu uygulamasının süt veriminde %23 ila 41 arasında bir artış sağladığını bildirmesinin ardından bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Burton ve ark (1994) hazırladıkları derlemede bu araştırmaların sonuçlarının tek laktasyon döneminde %6 ila 30 arasında süt artışı sağlandığı bildirilmekte ve söz konusu bu artışın yağ asidi oksidasyonunu artırarak

glikozun periferal organlarda kullanımının sağlanması ile oluştuğunu bildirmektedirler. Yağ oksidasyonunun artışı fizyolojik olarakta gerçekleşmetedir. Postpartum dönemde ve erken laktasyonda süt üretimini desteklemek için yağ mobilizasyonu gerçekleşmekte ve gelişen insülin direnci ile birlikte glikozun laktoz sentezine yönelmesi sağlanmaktadır. Büyüme hormonunun etkisi var olan fizyolojik mekanizmayı hızlandırmak ve/veya taklit etmek suretiyle gerçekleştiği görülmektedir.

Büyüme hormonu süt verimini direkt olarak etkilediği gibi IGF-I sentezinin situmulasyonu ile de etkilemektedir. IGF-I'in süt üretimi üzerindeki etkisi meme parankiminin proliferasyonu sağlamak suretiyle olmaktadır. Karaciğerde büyüme hormonunun reseptörüne bağlanması bu organda IGF-I üretimini sitümüle etmektedir(Thissen ve ark 1994). Hepatik GH reseptör sayısının ise ineklerde postpartum 3 ile 35.günler arasında en düşük seviyede iken 56.günde ileri gebelikte seviyesine geldiği bildirilmektedir. GH reseptörlerinde oluşan söz konusu bu dalgalanma serum IGF-I düzeylerindeki değişimlerle paralellik gösterdiği bildirilmektedir(Rhoads ve ark 2004). Hepatik GH reseptörlerinin sayısı fizyolojik dönemler içinde değişebildiği gibi diyetle de değişebilmektedir.

Karaciğerde bulunan reseptör sayısı ise insulin seviyesi ile pozitif korelasyon göstermektedir.(Taylor ve ark 2004). Bu ilişki vücut enerji dengesi ile IGF-I arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır. Zira uygun beslenme koşullarında GH'nın yükselmesi neticesinde IGF-1 seviyesinin genellikle yükseldiği tersi durumlarda ise dolaşımdaki konsantrasyonu düştüğü bildirilmektedir(Thissen ve ark 1994). Bu konuda insanlarda yapılan bir çalışmada GH-BP(growth hormon binding protein) seviyesinin vücut kütle indexi ile pozitif koralasyon sergilediği ancak obezite durumunda GH aktivitesinde azalmanın meydana geldiği bildirilmektedir(Hochberg ve ark 1992). Bu konuda Wathes ve ark (2006) tarafından yapılan çalışmada erken laktasyon dönemindeki ineklere uygulanan insülininin hepatik GH reseptörlerinin sayısını ve dolaşımdaki IGF-I seviyesini arttırdığı bildirilmektedir. IGF-I sentezi sadece enerji statüsünden değil aynı zamanda vücut protein durumundan da etkilenmektedir. Besi danalarında yapılan bir çalışmada ise rBst(rekombinant bovine somatoprotein) uygulanan hayvanlardan düşük enerji (1,96 ME) ve düşük protein (%8) içeren rasyonla beslenenlerdeki IGF-I seviyesi düşük enerji (1,96 ME) ve yüksek protein(%11-14) içeren rasyonla beslenenlerden daha düşük olarak

gerçekleştiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada yüksek enerji içeren(2,67 ME) rasyonla beslenen hayvanlarda ise plazma IGF-I seviyesinin rasyonun protein oranı ile lineer bir ilişki kurduğu bildirilmektedir (Elsasser ve ark 1989).

Enerji eksikliği ile IGF-I arasında gelişen diğer bir interaksiyon da kontrol edilemeyen yağ mobilizasyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Mobilizasyon serum esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) seviyesinin artışı ile sonuçlanır. Bu süreç karaciğer NEFA yükünü artırır ve karaciğerin oksidasyon kapasitesi aşıldığında trigliserit esteri oluşumu artmaya başlar. Bir tür özelliği olarak ruminantlardaki VLDL'nin(very low dansity lipoprotein) düşük olması nedeni ile oluşan trigliseritler organdan ihraç edilemezler ve hepatositler içinde birikim yaparlar. Bu da hepatositlerin fonksiyon bozukluğuna ve karaciğer yağlanmasına neden olur. Fonksiyonu bozulan hepatositlerin IGF I sentezinde aksamalar meydana gelir ve IGF I'in dolaşımdaki konsantrasyonuda düşer.

Süt kalitesi söz konusu olduğunda enerji metabolizmasının insülin ve kolesterol aracılığında etki gösterdiği söylenebilir. Enerji metabolizmasının dengesizliğinden sonuçlarından olan yağlı karaciğer sendromu gelişen ineklerde organın glikoneogenejik aktivitesinin düşmektedir. Bunun sonucunda gelişen kan glikoz seviyesindeki azlmaya bağlı olarak kas ve yağ dokulardan salınan insulin taşıyıcısı olan (Glikoz transporter) GLUT4 miktarının azalması ile insulin sekresyonun azaldığı bildirilmektedir(Bell ve Bauman 1997).

İnsulinin dolaşım konsantrasyonu ile süt proteini arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; seviyesi normal seviyesinden 4 kat arttırılarak oluşturulan hyperinsulinemik-euglisemik gruptaki süt protein oranının suyun abomosal infuzyonu ile %15 arttığı, kazein ve dallanmış zincirli aminoasit infuzyonu ile de %25 oranında arttığı bildirilmektedir(Mackle ve ark 1999). Bu konuda keçilerde yapılan bir çalışmada insulin seviyesinin 3 kat arttırılarak oluşturulan hiperinsulumik-euglisemik grupta insulin ve insulin artı aa'lerin birlikte verildiği grupta kontrol grubuna göre sırasıyla süt veriminin %13 ve %18 oranında ve süt protein oranının %10 ve %21 oranında arttığı bildirilmektedir. Ancak insulin

infuzyonu olmaksızın sadece AA(Amino Asit) verilen grupta sayılan değişikliklerin hiçbirisi gözlenmediği belirtilmektedir(Bequette ve ark 2001).

Trigliserit yapısında olan süt yağını oluşturan yağ asitlerinden kısa zincirli olanlar vücuttki yağ depolarından, uzun zincirli yağ asitleri ise rasyon kaynaklarından sentezlenmektedir. Ayrıca süt yağı asetik asit ve β-hidroksibütirik asitten de novo sentez yolu ile üretilmektedir. Normal besleme şartlarında rumende oluşan başlıca uçucu yağ asitleri ve oranları %65 asetik asit, %20 propiyonik asit %15 bütririk asit şeklindedir. Söz konusu bu asitlerin oranlarının korunması süt yağı seviyesinin korunarak istenen düzeyde kalması için önemlidir. Bu oranların korunması için rasyonun kaba – konsantre yem oranının uygun olması gerekmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar süt yağ miktarının düşmesinin uçucu yağ asitlerindeki değişikliklerden ziyade rumendeki biyohidrojenizasyon prosesi değişiklikliklerinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Rumen pH'sının düşük olması biyohidrojenasyon sırasında üretilen trans-10 yağ asidi miktarını ve tarns18:1 yağ asitlerinin stearik aside dönüşümünü inhibe etmektedir. Rasyonda Rumen pH'sını stabil tutacak oranda kaba yem bulunmasının yüksek düzeyde PUFA(Poly Unsature Fatty Acids-Çoklu Doymamış Yağ Asidi) ilavesinin süt yağında düşmeye neden olmadığı bildirilmektedir(Umucalılar ve Gülşen 2005). Brown ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmada serum amylase aktivitesi, kolestrol ve potasyum konsantrasyonu ve plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonu asidozis riski taşıyan hayvanların belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Enerji ve protein metabolizması diğer bir verim özelliği olan doğum ağırlığı üzerinde de etkilidir. Büyüme İntrauterin ve postuterin olmak üzere başlıca iki dönemdedir. İntrauterin büyümenin göstergesi doğum ağırlığıdır. Doğum ağırlığı ve süt emme üzerine genotip, cinsiyet, doğum tipi, ana yaşı, doğum mevsimi ile birlikte ananın beslenme durumunun etkili olduğu bildrilmektedir(Yıldız ve Esen 1998).

Süt verimini oldukça ciddi düzeylerde artıran büyüme hormonunun intaruterin büyümeye dolayısı ile de yavrunun doğum ağırlığına herhangi bir etkisi yoktur. Enerji ve protein metabolizmasının doğum ağırlığı üzerindeki etkisi insülin ve IGF-I ve ekseninde meydana gelmektedir. Bu bağlamda değerlendirilediğinde intrauterin büyümeyi sağlayan faktörlerden birininde IGF-I ve IGF-II'nin olduğu

ancak özellikle IGF-II'nin embryonik gelişim için esansiyel olduğu bildirilmektedir(DeChiara ve ark 1990). Büyüme hormonunun intrauterin gelişimde bir rolünün olmadığı fare ve insanlar üzerindeki çalışmalarla ortaya konduğu bildirilmektedir. Maternal insulin yokluğu ise insanlarda düşük doğum ağırlığına neden olurken farelerde böyle bir etkinin oluşmadığı belirtilmektedir(Efstratiadis 2004). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise rbST verilen koyunların kontrol grubuna göre doğum ağırlıklarının farklı olmadığı ancak rbST uygulanan koyunlardan doğan kuzuların 14.gün ağırlıklarının kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu raporlanmıştır. Yaklaşık aynı ağırlıkta doğan kuzuların 14.günde oluşan ağırlık farkı maternal süt veriminin artması ile ilişkilendirilmiştir(Feijó ve ark 2015).

Enerji ve protein metabolizmasının doğum ağırlığı üzerindeki etkisi insülin ve IGF-I ve ekseninde meydana geldiği ve intrauterin büyüme söz konusu olduğunda özellikle IGF-II'nin embryonik gelişim için esansiyel olduğu DeChiara ve ark (1990) ve IGF I ve II miktarının ise ortamdaki insulin varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği daha önce belirtilmişti(Taylor ve ark 2004). Bu nedenle yükselen insülin seviyeleri doğum ağırlığını pozitif etkilemektedir. Insulin seviyesinin ise beslenme ile kısa bir süre içerisinde yükseltilebileceği bildirilmektedir (Williams ve ark 2001, Jorritsma ve ark 2003). Zira; Demirel ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmada ileri gebelik döneminde NRC tarafından belirlenen besin madde ihtiyaçlarının%80, %100, %115 ve %130'u verilen koyunlardan doğan kuzuların doğum ağırlıkları sırasıyla(kg) 3.97, 4.15, 4.02 ve 4.56 olarak bildirilmiştir.

Yine besin kısıtlaması bağlamında değerlendirildiğinde insan ve diğer türlerdeki düşük doğum ağırlığının majör nedeni fötüse ulaşan oksijen ve besin yetersizliği olarakta bildirilmektedir(Pardi ve ark 2002). Plasental restrüksiyon yapılan koyunlardan elde edilen kuzuların doğum ağırlıkları kontrol grubuna daha düşük oalrak kaydedilmiştir(5,71 kg'a karşı 4,60 kg). Söz konusu bu düşük doğum ağırlıklı kuzularda yalnızca dişi kuzularda olmak üzere viseral yağ oranı yüzdesi de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak bildirilmektedir(De Blasio ve ark 2010).

Ratlarda yapılan bir çalışmada maternal yem kısıtlamasının düşük doğum ağırlığına neden olurken neonatal leptinin yükselmesine karşın iştah artışının ve obezitenin meydana geldiği bildirilmektedir. Buna neden olarak sirkule olan leptin artışına paralel gelişen leptin resiztansı gösterilmektedir (Yura ve ark 2005). Rodentlerden daha fazla doğuma ağırlığına sahip kuzularda ise materanl yem kısıtlaması sonuç yada diğer spontane nedenlerden dolayı düşük doğum ağırlığına sahip kuzularda iştah artışı ve buna bağlı yağlanmaya rağmen sirkülasyondaki leptin konsantrasyonunda normal doğum ağırlığına sahip kuzulardan farklı bir değer bildirilmemektedir (Yuen ve ark 2002).

Plasental restrüksiyon sonrası doğan kuzularda iştahı baskılayan leptin hormonuna karşı resiztans gelişimi nedeniyle iştahın ve yem alımının yükselmesine bağlı olarak adipöz dokunun genişlediği düşünülmektedir. Söz konusu hormona rezistans geliştirmeyen normal doğum ağırlıklı kuzularda ise leptinin negatif geri beslemesi sonucu tokluk durumunda iştah baskılanmakta ve yem alımı durmaktadır(De Blasio ve ark 2010).

Bu bilgiler ışığında; GH, IGF I ve II, GHBP(growth hormon bağlayıcı protein, IGF bağlayıcı proteinleri 1-6 ve GH'nun hücre yüzeyi reseptörlerinden oluşan Chandrashekar ve ark (2004) somatotropik eksen hormonlarından GH'nun süt verimi üzerine ve IGF I ve II'nin ise doğum ağırlığı üzerinde ağırlıklı etkileri olduğu söylenebilir. Buna karşın IGF-1'in galaktopoeitk özelliği olduğu ve bu özellikten faydalanmak için GH kullanılarak IGF-1 konsantrasyonu yükseltilmekte ve bu sayede süt veriminin arttığı da bildirilmekteedir(Bauman ve ark 1993).

Yüksek miktarlarda besin alımı veya vücut yağ depolarının çoğalması; insulin, IGF 1 ve leptingibi hormonların plazma konsantrasyonlarını genelde yükselttiği çeşitli yazarlar tarafından bildirilmektedir (Hardie ve ark 1996, Mantzoros ve ark 1996). İştah açıcı mediyatörleri baskılmanın yanı sıra termogenezisi ve enerji harcamayı artıran(Huang ve li 2000) leptinin sirkulasyondaki miktarı yeni doğan bebeklerde ve yetişkinlerde vücut kütle indexi ve yağ deposu miktarı ile doğru orantılıdır(Maffei ve ark 1995, Considine ve ark 1996). Herhangi bir nedenden dolayı uterusa ulaşan substrat miktarındaki düşüş düşük doğum ağırlığı ve ardından gelen hızlı büyümeyi ve obeziteyi beraberinde getirdiği bildirilmektedir(Rogers

2003). Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerdeki leptin miktarının normal doğum ağırlığına sahip olanlarla kıyaslandığında oldukça yüksek ve yetişkinlerdeki miktarı ile benzer olduğu ve bu tip yenidoğanların hayatlarının ilk birkaç ayında daha hızlı bir büyüme ve yağ dokusu artışı meydana geldiği bildilmektedir(Phillips ve ark 1999). Bu nedenle koyunculuk işletmelerinde yüksek doğum ağırlıkları hedeflenmeli ve buna uygun bakım besleme şartları oluşturulmalıdır.

Koyunların reprodüktif özelliklerinin yem kaynaklarından ve enerji statüsünden etkilendiği bildirilmektedir(Sejian ve ark 2010). Hayvanın içinde bulunduğu enerji durumu nöroendokrin sinyaller aracılığında foliküler gelişimi ve ovulasyonu etkileyen GnRH(gonadotropin relasing hormone) ve LH (luteinleştirici hormon) sekresyonunu regüle etmektedir(Scaramuzzi ve ark 2006).

Östrus siklusunun kontrolü, östrus davranışlarının belirlenmesi, oosit gelişimi ve ardından oluşan embriyonun yaşamının regülasyonu, postovulasyon corpus luteum oluşumu ve fonksiyonları ve progesteron sentezi ovaryumların mojör rolleridir. Foliküler cevapta rol oynayan nütrisyonel mediatörler insulin-glikoz, leptin, IGF I ve II ve bunların bağlayıcı proteinleridir. Bu metabolitlerin konsantrasyonlarının artması folikülün gonadatropinlere cevap kabiliyetini ve reseptör sayılarını arttırarak yükseltmektedir(Diskin ve ark 2003).

Vücut enerji rezervinin durumunu beyine sinyalize eden insülin nutrisyonel statüyü gösteren bir hormondur. İnsulinin NEB(negatif enerji balansı) durumunda dolaşımdaki konsantrasyonu düşmesi LH dalgasına cevap yeteneğini de düzenleyen androjen ve östrojen üretimini negatif etkilemektedir(Kim ve Accili 2002). Soldani ve ark (1994)'nın in vitro olarak GnRH ile situmule edilmiş adenohipofiz hücre kültüründe LH seviyesini artırdığını bildirdikleri insulinin sınırlı yemleme yapılan koyunlarda kronik olarak tek başına ya da glikozla beraber infuzyonunun LH seviyesini arttırdığı in vivo olarak ta gösterilmiştir. (Adam ve ark 1998; Daniel ve ark 2000).

Özellikle kurak ya da yarı kurak iklim şartlarında olmak üzere flushing uygulamalarının ovulasyonu sitimüle ederek reprodüksiyon üzerinde olumlu etkiler bıraktığı bilinmektedir. Bu sürecin hayvanı pozitif enerji balansına geçmesine ve protein absorbsiyonunun artmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir(Scaramuzzi ve ark 2006). O. H. Chaturvedi ve ark(2012) yürüttüğü bir çalışmada saha şartlarında flushing uygulanan ve uygulanmayan hayvanların ağırlıkları uygulanan grubun lehine ortalama 2 kg artış göstermiş gebelik oranını %100 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmadaki kuzu doğum oranları ise flushing uygulanan grupta %100 bulunurken, diğer grupta %90 olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. Bir başka çalışmada ek yemleme yapılan grupta doğum oranı %91.6 oranında gerçekleşmiş, ek yemleme yapılmayan kontrol grubunda ise bu oran %72.7 olarak bildirilmiştir (Maurya ve ark 2011).

Yüksek miktarlarda besin alımı veya vücut yağ depolarının çoğalması; insulin, IGF 1 ve leptingibi hormonların plazma konsantrasyonlarını genelde yükselttiği çeşitli yazarlar tarafından bildirilmektedir (Hardie ve ark 1996, Mantzoros ve ark 1996). Metabolik yakıtın yeterli olduğu durumlarda bu hormonlar GnRH nöronlarına etkileyerek GnRH salınımını ve gonadlar tarafından uygun şekilde kullanılmalarını modüle etmektedirler(Evans ve Anderson 2012).

Leptin; GnRh ve gonadotropinler için potent stimülatör olan Leptin, 167-amino asite sahip başlıca adipositlerde sentezlenen ve salgılanan bir hormondur. Nutrisyonel durumu beyine bildiren ve yem alımını, metabalizmayı ve reproduksiyonu regüle eden sistem içinde yer alır. İnsulin lipogenezisi uyarması sonucunda leptin üretimini indirekt olarak arttırmaktadır. Leptin üreten geni nonfonksiyonel hale getirilen farelerin reproduktif organlarının atrofiye olduğu görülmüştür. (Barash ve ark 1996). Pubertinin Normal gelişimi için leptinin belli bir eşik değerin üzerinde olması gerekmektedir. Organizmanın kısa dönem açlığı insanlarda, rodentlerde, ruminantlarda ve atlarda leptinin dolaşımdaki konsantrasyonunu düşürmüştür (Amstalden ve ark 2000). Enerji balansı negatif olan ineklerde pozitif olanlarla karşılaştırıldığında Leptin seviyesi önemli oranda düşük bulunmuştur. Laktasyondaki ineklerde laktasyonda olmayanlar ile karşılaştırıldığında leptin seviyesinin düştüğü bildirilmiştir(Liefers ve ark 2003). Kadokawa ve ark

(2006) tarafından bildirilen leptin konsantrasyonu ile LH'nın konsantrasyonu ve pulsalite frekansı arasındaki pozitif bir korelasyonun varlığı başka çalışmalarla da desteklenmektedir. Maciel ve ark (2004)'nın kastre edilmiş ve estradiol uygulanmış kuzularda ve Nagatani ve ark (2000)'nın peripubertal düvelerde uyguladıkları leptin'in açlık sırasında LH frekansının düşmesinin engellendiği bildirilmektedir. Başka bir çalışmada ovaryektemize edilip estradiol uygulanan ve sınırlı yemleme yapılan sığırlara leptin uygulanmış ve bu uygulama LH konsantrasyonunu yükselmesine neden olmuştur (Zieba ve ark 2003). Ancak yüksek dozlarda(normalin 10 katı) uygulanan leptinin bu özelliğini yitirdiği belirtilmektedir. Benzer olarak uzun süreli besin yetersizliği ile karşı karşıya kalmış ovaryektemize edilmiş koyunlarda rekombinant leptin uygulanmasının LH sekresyonunu yükselttiği bildirilmiştir.(Henry ve ark 2001).

GnRH nöronları leptin reseptörü içermediğinden; bu nöronlar üzerindeki aktivitesini bazı mediatörler aracılığı ile göstermektedir. Bu mediatörler içerisinde neuropeptid Y(NPY) ve melonocortin agonistleri ve antagonistleride yer almaktadır. Leptin bu mediatörlerin reseptörlerine bağlanarak iştah açıcı etkilerini baskılamaktadır. Bunların yanında leptin GnRH fonksiyonlarını indirekt olarak kisspeptin nöronları üzerinden de uyarmaktadır(Tena-Sempere 2007).

Enerji yetersizliği gözlenen hayvanlarda steroid üreme hormonlarının üretimi baskılanmakta, gonadotropinlerin salınımı azalmakta, İnsulin ve IGF-1'in kan konsantrasyonları düşerek oosit üretimine olan pozitif etkisi azalmaktadır(Jorrıtsma ve ark 2003). Bu sebeplerden dolayı enerji yetersizliğinde gebelik oranının düşmesi beklenir. Ancak West ve ark(1991)tarafından yürütülen bir çalışmada ise flushing uygulanarak vücut ağırlıkları ortalama 10 kg artırılan koyunlardaki ovulasyon oranının arttığını ancak gebelik oranının azaldığını bildirmektedir. Gebelik oranının azalmasında yağlanmanın etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Sejian ve ark (2010) yaptığı çalışmada ad libitum olarak beslenen koyunların kontrollü ve dengeli biçimde beslenenlere göre reprodüktif performans ikinci grubun lehinde bozulmuştur. Obesitenin reprodüktif sistem üzerinde endokrin fonksiyonları bozarak olumsuz etkisi bilinmektedir. Bu etkinin anovulasyonla sonuçlanan

polikistik ovaryuma neden olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. Polikistik ovaryum ise hiperandorjenemiye, hiperinsülinemiye ve ovaryumların insüline resiztans geliştirmesine neden olmaktadır(Ehrmann 2005). Bu süreç reprodüktif performans için gerekli reprodüktif hormonların dengesizliğinide beraberinde getirmektedir. Bunun dışında insulin tarafından oluşturulan ovaryan steroid üretiminin hiperstimulasyonu ve globüline bağlanan sex hormonlarının azalması sirkülasyondaki androgen miktarının aşırı artması ile sonuçlanmakta ve bu durum ovaryum fonksiyonlarını etkilemektedir(Ehrmann 2005). Obezitenin reprodüktif fonksiyonları etkilemesinin bu komplex endokrin interaksiyonları sonucu olduğu bildirilmektedir (Sejian et al. 2010) . Kuru dönemdeki yüksek vücut kondisyon skorunun reprodüktif performansı olumsuz etkilediği Gunn ve Maxwell (1989) tarafından da gösterilmiştir.

Hastalık teşhisi ile benzer örnekler ve analitik metodlar kullanılmasına rağmen metabolik profil testinde örnekleme ve yorum farklı bir metodolojiye dayanmaktadır. Bir hastalığın teşhisinde klinik belirtiler gösteren hayvanları temsil eden küçük bir gruptan söz konusu hastalığa yönelik analizler yapılmakta ve sonuçlar %95 güven aralığı baz alınarak yorumlanmaktadır. Hastalığın teşhisi bir ya da daha fazla metabolitin değişimi temeline dayanmaktadır. Metabolik profil testinde ise fizyolojik gruplara ayrılmış klinik olarak normal hayvanlardan örnekler toplanmakta ve hastalık teşhisine yönelik değil hastalık riski göz önüne alınarak değerlendirmeler yapılmaktadır(Van Saun 2007).

MPT de değerlendirmeye alınan kriterlerden hematokrit, albumin, globulin ve kan üre azotu protein metabolizmasının; kondisyon skoru, kan glikoz, BHBA ve kolesterol enerji metabolizmasının, AST ve GGT karaciğer fonksiyonlarının; kalsiyum, inorganik fosfor ve magnezyum ise mineral metabolizmasının izlenebilmesi amacıyla ölçülmektedir (Kida 2003).

1.3. Glikoz

Altı karbonlu aldoz şeker olan glikoz vücudun enerji durumunu yansıtan metabolitlerden biridir. Glikoz kan, serum veya plazmada ölçülebilmekte olup olası artefaktların önüne geçilebilmesi için serumun eritrositlerden hızla ayrılması

gerekmektedir(Turgut 2000). Zira oda ısısında bekletilen kandaki eritrositler bir saat içinde glikozun yaklaşık %10'nu metabolize etmektedir. Ölçümde striplerin kullanılması durumunda hematokrit seviyelerindeki aşırı dalgalanmaların glikoz ölçümlerini değiştirebilmektedir. Bunun dışında çok yüksek veya düşük glikoz konsantrasyonları ve stribin kanla yetersiz teması da ölçümlerin hatalı olmasına neden olmaktadır.

Sindirim prosesinde son ürün olan monosakkaritler her ne kadar fruktoz, galaktoz ve glikoz olsa da diğer iki molekülün karaciğerde glikoza dönüşmesi nedeni ile glikoz metabolizmasının yönü diğer şekerler için de belirleyicidir. Vücut sıvılarında önemli miktarlarda bulunan tek monosakkarit olan glikozun oksidasyonu sonucu vücut hücreleri için gerekli enerji sağlanmaktadır. Bu nedenle glikoz enerji metabolizmasında önemli bir yer tutmaktadır. Yağ asitleri ve keton cisimciklerinin de enerji üretiminde kullanılabilmesine karşın memeli hücrelerinde hem aerobik hem de anaerobik koşullarda enerji üretiminde kullanılabilmesi nedeni ile glikoz birincil enerji kaynağı olarak değerlendirilmektedir.

Glikozun normal değerleri açlık esnasında monogastrik hayvanlarda 4-6 mmol/l, ruminantlarda 3-5 mmol/l düzeyindedir. Postprandial devrede monogastrik hayvanlarda kandaki konsantrasyonu yükselen söz konusu molekülün ruminantlarda aynı dönemdeki konsatrasyonunda ise bir düşüş gözlemlenmektedir. Bunun uçucu yağ asitlerinin neden olduğu ani ve güçlü insülin etkisi ve ruminantların bağırsaklarından glikoz emiliminin çok az miktarlarda olmasından kaynaklandığı bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Kan glikoz değerleri ayrıca hayvanın fizylojik ve yaş dönemlerine göre de farklılıklar göstermektedir. Doğum sırasında stres ve kortizol seviyelerindeki yükselmeye paralel bir hiperglisemi tablosu ortaya çıktığı bildirilmektedir. İneklerde kan glikoz seviyesinin doğum sonrası kısa süreli olarak düştüğü ve doğum öncesi seviyeye 3. Laktasyon haftasında geldiği bildirilmektedir. Postpartum dönemde prepartum döneme göre seviyesinin belirgin bir şekilde düştüğü, bunun nedenin ise süt üretimi için gerekli laktoz ihtiyacının yükselmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Yaş ile negatif korelasyon gösteren glikozun koyunlardaki seviyesindeki değişimler yine gebelik ve laktasyon eksenli olmakla birlikte çarpıcı

değişimler gebeliğin son dönemlerinde ve fötus sayısına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Moallem ve ark(2012) tarafından yapılan çalışmada geç gebelikte 1 fötus taşıyan koyunda 51.5 mg/dl olarak ölçülen glikoz seviyesi 2 fötusda 48.4'e düşmekte, fötus sayısı 3'e çıktığında 46.8 mg/dl olurken 4 veya daha fazla fötus taşıyan koyunda bu değer 44.7 seviyesine gerilemektedir. Fötus ve plasentanın enerji ihtiyacının az bir kısmı aminoasitlerden karşılanırken hemen tamamı glikoz ve laktat tarafından sağlanmaktadır. Serum insülin konsantrasyonundan etkilenmeyen fötoplasental yapı hacme oranlı maternal glikozu kullanmaktadır. Gebeliğin son döneminde fötoplasental glikoz ihtiyacı maternal glikozun %30-40'ı kadardır.

Akkaraman koyunlarda yaplan bir çalışmada hem tek hem de ikiz gebeliklerde belirlenen glikoz konsantrasyonları gebeliğin 60, 120 ve 150. Günleri le postpartum 45. Günde sırasıyla tek gebelerde 58.6, 54.3, 51.3, 60.4 ikiz gebelerde 58.2, 50.4, 47.4, 59.5 şeklindedir. Gebeliğin 100 ve 150. Günlerindeki glikoz konsantrasyonu postpartum 45 ve 60. Günlerden düşük bulunmuştur(Balıkçı ve Yıldız 2005). Yine akkaraman ırkında fizyolojik dönem gözetilmeksizin yapılan bir çalışmada koçlarda 61,15 mg/dl koyunlarda ise 58,77 mg/dl değerleri elde edilmiştir(Ercan ve ark 2014).

Hamadeh ve ark (1996)'nın yaptığı çalışmaya göre gebe koyunlardaki serum glikoz konsantrasyonu gebe olmayan ve laktasyondakilere göre daha düşük olarak belirtilmekte, buna karşın Al-Dewachi (1999) ve Fırat ve Özpınar (1996) gebelikteki glikoz konsantrasyonunun daha yüksek olduğu yönünde görüş bildirmektedir.Bir başka çalışma ise serum glikoz ve keton cisimcikleri konsantrasyonlarının bu iki fizyolojik dönem arasında fark olmadığı yönünde bir sonuç vermiştir(Fırat ve Özpinar, 2002).

Pik plazma konsantrasyonu ile ilgili olarak gebeliğin son gününü işaret eden araştırmacılara (Charismiadou ve ark 2000), karşın laktasyondaki koyunların serum glikoz konsantrasyonlarının gebelik döneminden daha yüksek bulan araştırmacılar da vardır (Takarkhede ve ark 1999). En düşük gebeliğin 120. Gününde 32.18±1.60 mg/dl en yüksek post partum 14. gün 56.65±3.68 mg/dl (Gürgöze ve ark 2009) olarak belirlenen söz konusu metabolitin normal değerleri olarak 35 ila 45 mg/dl arasındaki değerler işaret edilmektedir(Radostits ve ark 2000).

Bu çalışmaların yanısıra basılı kaynaklarda koyun glikoz konsantrasyonuna ait referans değerler için Başoğlu ve Sevinç (2004) 54-90 mg/dl, Turgut (2000) ve Batmaz (2013) 50-80 mg/dl değerlerini belirtmektedirler.

Glikoz, keton cisimcikleri ve üre konsantrasyonları arasındaki ilişkiler farklı çalışmalara konu olmuş ve bu çalışmalardan çıkan sonuçlarda da farklılıklar gözlenmiştir. Ramin ve ark(2005) tarafından yapılan çalışmada gebe olmayan koyunlarda yürütülen çalışmada ortalama BHBA seviyesi 0,86 mmol/l'den fazla olan sürüler hariç diğer sürülerde glikoz ve BHBA arasında ilişkinin olmadığını bildirmektediler. Sözü edilen 4 sürü gebelik dışında bir dönem olduğundan BHBA yüksekliği gebelik toksemisi ile ilişkilendirilmemiş, kötü beslenmeden dolayı ılımlı ketonemi olarak adlandırılmıştır. Glikoz ve BHBA arasında bir ilişkinin bulunmadığı gebe hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarlada ortaya konmuştur West (1996). Gebe keçilerde yapılan bir çalışmada BHBA seviyesinin sadece 0,86 mmol/l'den büyük olan ve bu nedenle subklinik gebelik toksemik olarak değerlendirilen keçilerde BHBA ile glikoz arasında anlamlı bir ilişkiden söz edilmektedir. Subklinik gebelik toksemisi şüphesi taşımayan sürü ve hayvanlarda glikoz ve BHBA arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir.(Bani Ismail ve ark 2008).

Ruminantlarda rasyon enerji miktarı ile kan glikoz seviyesi arasında büyüklüğü hayvanın fizyolojik durumuna göre değişmekle birlikte önemli bir ilişki vardır. Bu ilişki yüksek verimli süt ineklerinde oldukça detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. Çizelge 1.2'de görüldüğü üzere diyetteki enerji miktarı serum glikoz miktarını oldukça önemli bir seviyede etkilemektedir.

Çizelge 1.2. Rasyon-Metabolt İlişkisi(Lee 1978)

	Rasyon Bileşenleri					
	Enerji	Ham Protein	Ca	P	Ca/P Oranı	Mg
Kan komponeneti	Varyans Analizi F Değerleri					
Total Protein		9,78**				
Serum Albumin		13,80**				
Serum BUN	2,91	37,87**				1,05
Serum Glikoz	28,23**					
Serum Kalsiyum			3,40		3,20	93,95**
Serum Fosfor				5,80*	0,30	
Serum Ca/P Oranı			0,04	2,48	1,35	27,94**
Serum Magnezyum						8,70**

Ancak yine ineklerde yapılan bir çalışmada kan glikoz seviyesi enerji balansı ve diyetle alınan enerji miktarını belirlemede özelliklede erken laktasyonda zayıf bir indikatör olarak görülmektedir. Diyetle alınan enerji miktarının tüm laktasyon dönemlerinde değişkenlik göstermesine rağmen, sadece orta ve geç laktasyon dönemlerinde kandaki glikoz konsantrasyonu, serbest yağ asidi ve insulin değişiklikleri yansıtmakta olduğu bildirilmiştir(Kida 2003).

Yapılan çalışmalarla oldukça detaylandırılan süt ineklerindeki rasyon enerji düzeyi ile kan glikoz seviyesi arasındaki ilişki koyunlarda da mevcuttur. Maff, (1975) tarafından önerilen enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenen koyunların VKS'leri 1.25, 2, 3 ve 4 şeklinde belirlenen çalışmadaki gruplarda glikoz konsantrasyanu sırasıyla 53.1, 54.36, 59.04 ve 59.22 mg/dl olarak ölçülmüş ve 1.25 ve 2 VKS'ye sahip olan koyunların diğer gruplara göre istatiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur(Caldeira ve ark 2007). Ayrıca perikonspsiyonel dönemde keçilere kan glikoz konsantrasyonunu yükseltmek için akasya şurubu uygulamasının ikizlik oranını arttırdığı bildirilmektedir(Sankhyan ve ark2001).

Rasyon enerji düzeyi ve kan glikoz konsantrasyonu arasındaki ilişki enerji yoğun beslemenin yapıldığı flushing döneminde de kendini göstermektedir. Maurya ve ark(2012) Malpura ırkı koyunlarda yürüttüğü bir çalışmada flushing uygulaması kan glikoz seviyesini %15.4 oranında yükselttiğini bildirmiştir. Venter ve Ark(1994) Merinos ırkı koyunlarda yürüttüğü çalışmada ise flushing başlangıcında ortalama 54 mg/dl olan kan glikoz konsantrasyonu 70,2 mg/dl'ye yükselmiştir.

Glikoz konsantrasyonun koyunlardaki verim özelliklerine iki ana noktada etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bunlardan birincisi gebeliğin son döneminde ortaya çıkan gebelik toksemisi, diğeri üreme yeteneği ve buna bağlı olarak kuzu verimidir.

Gebelik Toksemisi: Koyunlarda glikozun konsantrasyonun düşmesi bir metabolizma hastalığı olan ve verimi etkileyen gebelik toksemisi ile ilişkilendirilmektedir. Gebeliğin son dönemlerinde glikozun homoestatik mekanizmalarındaki bozulmanın hastalığın sebebi olduğu bildirilmekle beraber, etiyolojisindeki esas nedeni glikoz eksikliğinde alternatif yakıt kaynağı olarak kullanılmak üzere sentezlenen keton cisimciklerinin hücreler tarafından kullanılamaması olarak açıklayan yazarlarda vardır. Zira deneysel olarak glikoz seviyesi düşürülen gebe olmayan koyunlarda gebelik toksemisi oluşturulamamaktadır. Bu konu BHBA başlığı altında detaylı ele alınmıştır.

Kuzu verimine etki: Glikoz reprodüktif sistemdeki beslenme etkisinin en önemli mediatörlerindendir. Glikozun hipotalamusa transportu glikoz transporters (GLUTs) tarafından yapılmakta ve bu organın regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ortamda Glikoz varlığı GnRH yolu ile LH salınımına etki etmektedir(Bucholtz ve ark 1996). Koyunlarda İnsulin tarafından indülkenen hipoglisemi olgularındave glikoz metabolizmasının bir antagonisti olan 2-deoxiglukoz(2DG) infuzyonundaLH'nın plazma konsantrasyon amplitüdü ve pulsalite frekansının azaldığı bildirilmektedir (Adam ve ark1998). Glikoz infuzyonu ise organizmayı bu etkilerden korumaktadır. GnRH yada GnRH salgısını uyarıcı N21methyl –D-aspartat(NMDA) infuzyonu 2DG'nin LH üzerindeki azaltıcı etkisinin ortadan kaldırmaktadır. Adam ve ark(1998) bu durumun beyindeki glikoz sensitiv mekanizmanın merkezi reprodüktif hormon regulasyonunda önemli bir yerinin olduğunu vurgulamışlardır.

Glikoz bütün memeli hayvanlarda oosit ve blastosit için primer enerji kaynağıdır, eksikliğinde oositin ikinci metefaza geçişinde, birinci polar cisimciğin oluşumunda ve oositin balstosit safhasına geçişinde aksaklıklar meydana gelmektedir. Oositler glikozu direk enerji kaynağı olarak kullanmasalar dahi cumulus

hücrelerinin glikoliz yolu ile piruvat ve laktat sağlamaları için ortamda glikozun bulunması şarttır. Subklinik ketozisin süt ineklerindeki fertiliteye etkisinin konu edildiği in ivtro bir çalışmada oositin yaşama gücünü etkileyen faktörün oosit maturasyonu esnasındaki düşük glikoz seviyesi olduğu bildirilmektedir. Zira oositlerin mikroçevrelerindeki kimyasal değişikliklere son derece hassas dokular olduğu bildirilmektedir (Leroy ve ark 2008).

1.3.1. Glikoz Kaynakları

Glikoz vücuda karbonhidrat sindirimi yolu ile alınabildiği gibi metabolizmada karbonhidrat olmayan moleküllerden glikoneogenezisle de üretilebilmektedir.

Karbonhidratların sindirimi

Gıdalarla alınan polisakkaritlerden özelliklede nişastanın amiloz kısmı ilk olarak tükrükte bulunan α-amilazın etkisi ile maltoz ve glukoza parçalanır. Bu iki molekülden glikozun maltoza oranı 9/1'dir. Amilopektin zinciri ise yine α-amilaz etkisi ile α1-4 glikozid bağlarından parçalanmaya başlamaktadır. Söz konusu bu enzim amilopektinin sadece α-1-4 glikozid bağlarına etki etmektedir, zincirin diğer bağı olan α-1-6 glikozid bağlarına etkisi yoktur. Amilopektin sindirimi sonunda ortamda çoğu maltoz geri kalanı ise trisakkaritler ve 6-9 monosakkaritli α-1-4 ve α-1-6 glikozid bağlı oligosakkaritlerden oluşmuş bir karışım kalır. Bu karışımın yaklaşık %21'i α1-6 glikozid bağı içeren yapıdır ve α-amilaz tarafından sindirilemezler. Bu yapılara sınır dextrini adı verilmektedir.

Karbonhidrat sindirimine dair midede herhangi bir enzim olmadığından sindirim ince bağırsaklarda devam eder. Buradaki karbonhidrat sindirimine pankreastan salınan α-amilaz ve bağırsaklardan salgılanan maltaz, sakkaraz, laktaz ve oligo 1-6 glikozidaz enzimleri dahil olmaktadırlar. Bu enzimlerden oligo 1-6 glikozidaz ağızdaki sindirimden arta kalmış olan α-1-6 glikozid bağları içeren dextrine etkiyerek glikoza parçalar. Maltaz enzimi ise maltozu glikoza parçalar ve böylece bir polisakkarit olan nişastanın sindirimi glikoz moleküllerine kadar

parçalanmak suretiyle tamamlanmış olur. Diğer karbonhidratlar ise laktaz ve sakkaraz enzimlerinin etkisiyle monosakkaritlere parçalanırlar. Glikoz, früktoz ve galaktozdan oluşan bu monosakkaritler barsak duvarından emilerek kan dolaşımına geçerler. Früktoz ve galaktoz karaciğerde glikoza çevrilir.

Ruminantlarda diyetle alınan karbonhidratların tamamına yakını nişasta ve selülozdan oluşmaktadır. Rasyonla alınan nişastanın sindirimi tükrük salgısında α-amilaz enzmi olmaması nedeniyle rumende bulunan mikrobiyal α- amilaz enzimi ile glikoz birimlerine kadar parçalanırlar. Selüloz ise yine mikroorganizmalar tarafından üretilen selülaz (β-glikozidaz) enzimi ile glikoz birimlerine kadar parçalanmaktadır. Her iki polisakkaritten elde edilen glikoz rumen mikroflorası ve faunası tarafından glikoliz yolağı ile metabolize edilerek uçucu yağ asitleri olan asetik, bütirik ve propyonik asitler meydana gelmektedir. Ruminantların enerji ihtiyacı bu uçucu yağ asitleri tarafından karşılanmaktadır. Gebelik ve laktasyon gibi glikoz ihtiyacının arttığı durumlarda bağırsaklardan emilen glikoz miktarı vücudun ihtiyacı olan toplam glikozun yaklaşık %10'u kadardır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Ruminantlarda vücudun ihtiyaç duyduğu glikoz diyet glikozundan hariç başlıca glikoneogenezis yolu ile sağlanmaktadır.

Glikoneogenezis

Diyetle alınan karbonhidratların kısıtlı olması durumunda vücudun glikoz ihtiyacının karşılanması amacıyla glkojenden ya da karbonhidrat olmayan kaynaklardan glikoz üretimi olan gluconeogenesisin aynı zamanda eritrositler, yağ ve kas doku tarafından üretilen laktatın kleransını da sağlayan metabolik bir yolaktır. Endojen glikoz üretimi, kan glikoz konsatrasyonu tarafından kontrol edilmektedir. Bu kontrol mekanizmasında yer alan başlıca organlar ise karaciğer ve böbreklerdir. Birçok enzim Glikolizis ve glikoneogenezis yolaklarında ortak olarak kullanılmaktadır. Karaciğerdeki glikoneogenezisin hız kısıtlayıcı basamağını katalizlayen enzim glikoz -6-fosfotaz olmasına karşın bu enzimin aktivitesini göstermesi için gerekli substrat akımını regüle eden piruvat karboksilaz ve fosfoenol piruvat karboksikinaz enzimlerinin ortamda olması gerekmektedir.

Ruminantlardaglikoneogenezde kullanılan karbonhidrat olmayan moleküller

Ruminantlarda aminoasitler, propiyonik asit, laktat ve gliserol glikoneogenezde kullanılan karbonhidrat olmayan moleküllerdir.

Propiyonik asit;Rumen fermentasyonu sonucu üretilen propiyanatın glikoz üretimine olan katkısının %30-50 arasında olduğu, ancak bazı durumlarda bu oran artarak %100'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Laktasyonda olmayan gebe koyunların glikoz ihtiyacının tamamını bu molekülün karşıladığı da verilen bilgiler arasındadır. Propiyanattan glikoz dönüşümünün yapıldığı organ olan karaciğerin bu dönüşümdeki rolünü organa akümüle olan propiyanatın ve hayvanın glikoz ihtiyacının belirlediği bildirilmektedir. Şöyle ki fermentasyon sonucu elde edilen propiyanat ne kadar fazla olursa karaciğerdeki dönüşüm indexide o kadar fazla olmaktadır(Başoğlu ve Sevinç 2004). Hayvanın glikoz ihtiyacının arttığı durumlarda; örneğin laktasyon başlangıcında propiyantın glikoneogenezise katkısının 3 kattan fazla olduğu bildirilmektedir. Karaciğerdeki NEFA oksidasyonu ve ketogenezis üzerinde küçük miktarlarda baskılayıcı etkisi de bulunan propiyanat TCA siklusuna Süksinil CoA düzeyinde girerek glikoneogenezis sürecine dahil olmaktadır.

Aminoasitler;Diyetten ya da iskelet kaslarından sağlanan aminoasitlerin glikoneogenez yolu ile glikoz üretimine katkısının besi sığırlarında %9, koyunlarda ise %11 olduğu bildirilmektedir. Direkt glikoz sentezine katkı yapmayan diyet aminoaistlerinin glikoneogenezdeki rolü hormonal regülasyonla sınırlıdır. Zira diyet aminoasitleri glukagon sentezini uyarmaktadırlar.

Aminoasit karbonları direkt ya da dolaylı yollardan sitrik asit döngüsü ara ürünlerine ve ardından glikoza dönüştürülebilmektedir. Ruminantlarda aminoasit-glikoz transformasyonu primer olarak karaciğerde, daha az miktarlarda böbreklerde gerçekleşmektedir. İskelet kaslarından köken alan aminoasitler bu organlara taşınabilir aminoasitler olan glutamin, alanin ve aspartata dönüşerek kan yolu ile ulaştırılırlar. Löysin ve lizin hariç diğer tüm aminoasitler ketojeniktir ve glikoneogenezise katkı sağlarlar. Ancak en büyük katkı alanin ve glutamin tarafından sağlanmaktadır. Bu iki aminoasit toplam aminoasit kaynaklı glikoneogenzisin %40 ila 60'nı oluşturmaktadır. Koyunlarda majör glikoz kaynağı olan aminoaistlerin

alanin ve glutamin, sığırlarda ise bunlara ilave olarak aspartat olduğu bildirilmektedir.

Aminoasitler laktasyon başlangıcı gibi enerji darboğazı ile karşılaşılan durumlarda majör glikoneogenetik komponenet olarak işlev gördüğü ortaya çıkmıştır. Örneğin doğum sonrası 21. Güne kadar alanin'in glikoneogenezise katkısının propiyonattan daha fazla olduğu bildirilmektedir(Seviç ve Başoğlu 2004). Zira yapılan bir çalışmada laktasyonun ilk bir haftasında başlıca glikoneogenejik aminoasit olan alaninin kaslardan sağlanan miktarının 3 kat ve karaciğerde glikoza dönüşümünün %198 oranında arttığı bildirilmektedir. Aynı dönemde propiyonatın glikoza dönüşüm oranı sadece %119 düzeyinde olduğu, bu dönüşümü katalize eden enzimlerin hepatik mRNA'sındaki değişimlerin de benzer düzeylerde olduğu bildirilmektedir(Overton 1999).

Laktat ve Gliserol;Propiyanıtın viseral epitel dokular tarafından ya da glikoz katabolizması sonucu meydana gelen laktatın glikoneogeneze katkısı piruvat karboksilaz enzim aktivitesindeki artışla doğru orantılıdır. Yüksek oranlarda NFC ile beslenen düvelerde üretilen glikozun yaklaşık %44'ünün laktat kaynaklı olduğu, ancak postpartum dönemde dengeli bir rasyonla beslenen sığırlarda ruminal fermentasyonun laktat üretme potansiyelinin sınırlı olduğu bildirilmektedir. Adipöz dokularda gerçekleşen lipid mobilizasyonu sonucunda yağ asitleri ve gliserol serbest hale geçmektedirler. Yağ asitlerinin piruvik aside dolayısı ile de glikoza dönüşüm etkinliği yoktur. Ancak gliserol tekrar glikoza dönüşebilmektedir. Sığırlarda doğumdan sonraki ılımlı lipid mobilizasyonu sonucu ortaya çıkan gliserolün glikoz ihtiyacının %2 ila 5'ni karşıladığı bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

1.3.2. Glikoz Transportu

Hidrofilik yapısı nedeni ile lipit çift tabakasından geçemeyen glikozun hücre içine alınması ancak difuzyon işlemini kolaylaştıran spesifik transport proteinleri aracılığı ile olmaktadır. Glikozun enerji bağımsız bir yolla hücre içine girmesi konsantrasyon gradientini yöneten heksoz transport protein ailesinin iki üyesi olan glikoz transporters(GLUTs)'lar ve sodyum glikoz kotransporter(SGLTs)'lar yoluyla olmaktadır. Bu moleküller hücre memranında bulunmaktadır.

Glikoz taşıyıcıları(GLUTs)

Moleküler klonlama teknikleri ile tespit edilebilen 13 farklı (GLUTs)'dan söz edilmektedir. Bu moleküller sekans benzerliklerine göre üç sınıfa ayrılmışlardır. Sınıf 1, yüksek bağlama kapasitesine sahip GLUT1, GLUT3 ve GLUT4 ve grubun diğer üyeleri ile karşılaştırıldığında nispeten düşük bağlama kapasitesine sahip GLUT2'den oluşmaktadır. Sınıf 2, glikoz için çok düşük bağlama kapasitesine sahip ve daha çok fruktoz transportuna mediyatörlük eden GLUT5,7,9 ve 11 olmak üzere 4 proteini kapsarken, sınıf 3 nispeten yeni tespit edilen GLUT 6,8,10 ve 12 'den oluşmaktadır(Nishimoto ve ark 2006).

Yüksek affiniteli transporterlerin oluşturduğu sınıf 1 üyelerinden olan GLUT1 memelilerin eritrositler, böbrek, kolon ve beyin gibi kan doku bariyer hücrelerinde yoğun olarak exprese edilirken karaciğer, adipositler ve kas hücrelerindeki ekspresyonu düşük miktarlardadır. Söz konusu protein ayrıca fetal dokuların ve kültür hücrelerinin primer transport proteinidir. Ruminantlarda yapılan çalışmalarda meme bezleri, korpus luteum ve foliküllerde de tespit edilen GLUT1'in beyin dokusu ile karşılaştırılabilir düzeylerde olduğu bildirilmektedir(Nishimoto ve ark 2006). Birçok hücre tarafından bazal şartlar altında expresyonu yapılan GLUT1'in hipoxi, oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ya da osmotik stres gibi metabolik stres koşullarında hücreye glikoz girişinin akut yükselişini sağladığı bildirilmektedir.

Yüksek affiniteli transporterlerin oluşturduğu sınıf 1 üyelerinden bir diğeri olan GLUT3 memelilerin majör nöronal GLUT izoformudur. Sinir sistemi hücreleri yüksek glikoz ihtiyacına karşın glikojen depo edebilme kapasitelerinin olmaması nedeni ile yüksek affiniteli GLUT expresse etmek durumundadırlar. Glikoz alımının düzenlenmesini hücre içi tranlokasyon ve gen ifadesi regülasyonu ile gerçekleştiren GLUT3'ün makrofaj, platelet, plasenta ve testislerde de exsprese edildiği bildirilmektedir. GLUT3'ünde tıpkı GLUT1 gibi bariyer yapılarda expresse edildiği ve expresyon miktarının nöronal sistemle karşılaştırlabilir olduğu bildirilmektedir (Nishimoto ve ark 2006).

Yüksek affiniteli transporterlerin oluşturduğu sınıf 1 üyelerinin sonuncusu olan GLUT4 iskelet kasları, kalp, beyaz ve kahverengi yağ doku'nun insulin aracılı glikoz alımına hücresel kompartmalar arasında transloke olarak mediyatörlük yapmaktadır. Bu tranlokasyon stoplazma ve hücre zarı arasındadır ve insulin etkisi bu molekülü hücre yüzeyine taşımaktadır. Bu molekül ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda kas dokusundaki yüksek miktardaki expresyonun insulin aktivitesini arttırarak kan glikoz düzeyini düşürdüğü, yağ dokudaki yüksek miktardaki expresyonunun ise glikoz toleransını arttırarak adiposit hiperplazisini indüklediği bildirilmektedir. GLUT4 geni disfonksiyonel hale getirilmiş transgenik farelerin kas hücrelerindeki glikoz alımının insuline direnç geliştirmeleri yanında kas kontraksiyonununda hücreye glikoz girişini sağlayamadığı bildirilmektedir. İnekler üzerinde yapılan çalışmalarda GLUT4 proteininin oxidatif durumdaki kaslarda glikolitik olanlara göre oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir (Dühlmeier ve ark 2005). Büyümekte olan buzağılar üzerinde yapılan bir çalışmada GLUT4'ün perirenal ve omental adipöz dokuda, subkutanöz adipöz dokuya göre daha yüksek seviyede expresse edildiği belirlenmiştir(Hocquette ve ark 1996)Ruminantların folikül ve korpus luteumlarında da tespit edilen söz konusu proteinin bu yapılardaki miktarları kas ve yağ dokudaki miktarından daha düşük düzeyde bulunmuştur (Nishimoto ve ark 2006).

Düşük affiniteli bir transporter olan GLUT2, β hücrelerinde ve yüksek ölçekli glikoz akımına maruz dokular olan bağırsaklar, karaciğer ve böbrekte expresse edilmektedir. GLUT1'den daha yüksek transport kapasitesine sahip olan GLUT2'nin transport oranı büyük oranda ortamdaki glikoz konsantrasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu özelliği glikoz konsatrasyonundaki postprandial değişikliklere GLUT2'yi hassas hale getirmektedir. Hiperglisemi, pankreas adacıklarında ve karaciğerdeki GLUT2 gen expresyonunu arttırırken, hiperinsülinemi karaciğerdeki gen expresyonunu azaltmaktadır(Liao ve ark 2010).

GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12' yi barındıran 3.sınıf taşıyıcılar hakkında diğerlerine nispetle daha az bilgi mevcuttur. Daha çok dalak, lökosit ve beyinde lokalize olan GLUT6'nın sebebi bilinmeyen situmuluslarla hücre içi redistirbusyonu sıkı bir kontrol mekanizması ile denetlenmektedir. Kas doku, yağ doku, karaciğer ve testis gibi insülin sensitiv doku ve organlarda daha fazla expresse

edilen GLUT8'in fonksiyonu früktoz tarafından inhibe edilmektedir. GLUT 10'nun insulin sensitiv dokulara ek olarak akciğer, beyin, böbrek ve plasentada bulunduğu bildirilmektedir. İnsülin yokluğunda perinüklear bölgeye lokalize olan GLUT12'yi ekpresse esen hücreler, adipositler, prostat, iskelet ve kalp kası hücreleridir(Nishimoto ve ark 2006).

Sodyum glikoz transport proteinleri (SGLT)

Ondört adet transmembran α-heliks'e sahip olan bu proteinlerin NH_2 ucu sodyum geçişine izin verirken, COOH ucu şekerler için geçirgendir. İki farklı izoformu belirlenen bu aileye sahip proteinler böbrekler ve ince bağırsaklarda yüksek oranlarda ekpresse edilmektedir.

İzoform1(SGLT1)

Bu izoform glikozun ve galaktozun bu moleküllerin konsantrasyonu kaynaklı gradientine karşılık sodyumun elektrokimyasal gradientini kullanarak hücre içine girmelerini sağlamaktadır. Bu aktivitesini şeker moleküllerini hücre içine alarak ya da hücre içindeki moleküllerin dışarı akışını sağlayarak çift taraflı olarak kullanabilmektedir. SGLT1(sodyum glikoz transporter) diyet glikozu ve galaktozunun lümenden ince bağırsak epiteline girişinde önemli bir rol üstlenirken, glomerüler süzüntüden glikoz reabsorpsiyonundaki rolü minimal seviyededir. SGLT1 defektinin glikoz-galaktoz malabsorpsiyonuna bağlı neonatal diyareye neden olduğu bildirilmektedir. Böyle bireylerde söz konusu şekerlerin diyetten çıkarılmaması ölümcül olmaktadır.

Ruminantlarda komplex karbonhidratların büyük kısmının uçucu yağ asitlerine fermente edilerek rumen duvarından emildiği ve enerji ihtiyacının önemli bir kısmının bu şekilde karşılandığı bilinmektedir. Bu nedenle ince bağırsaklara geçen glikozun önemsiz miktarlarda olduğu kabul edilmektedir. Ancak yüksek süt verimli ineklere verilen rasyonun nişasta ağırlıklı olması rasyon nişasta içeriğinin %30 ila 50'sinin ince bağırsaklara geçmesine neden olduğu belirlenmiştir (McCarthy ve ark 1989). Bu veriler ışığında yapılan araştırmalar sonucunda ineklerin ince bağırsak epitelinde tespit edilen SGLT-1'in rumen, omasum ve sekum epitelinde de

varlığı ortaya konmuştur (Zhao ve ark 1998). SGLT-1 ile ilgili koyunlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Aschenbach ve ark(2000)'nın ince bağırsak SGLT-1'e spesifik primerler kullanarak yaptığı çalışmada rumen epitelinde bağırsak epiteli ile birebir aynı sekansa sahip SGLT-1 cDNA ve mRNA fragmanları olduğunu belirtmektedirler.

İzoform2(SGLT2)

Başlıca böbrek dokusunda expresse edilen SGLT2 insanlarda proximal tubulden glikoz transprtunu sağlamaktadır. Proximal tubuler hücrelerindeki expresyonu filtre edilen sodyum ve glikoz konsantrasyonu ile modüle edilmektedir. SGLT2 genindeki mutasyon otozomal resesif renal glikozüri ile sonuçlanmaktadır.

1.3.3. Fosforilasyon-Defosforilasyon

Glikoz metabolizmasının ilk basamağını hücre içine alınan glikoz molekülünün heksokinaz enzimi aracılığı ile (glikoz 6 fosfoat)G-6-P'a dönüştüğü fosforilasyon oluşturur. Sözü edilen reaksiyonun ters yönde ilerlemesini sağlayan enzim ise glikoz 6 fosfotaz enzimidir.

Heksokinazlar

Heksokinaz ailesi; memeli hücreleri elektroforetik mobilizasyon değerleri baz alınarak I-IV arasında numaralandırılarak sınıflandırılmıştır. Bu izoenzimler ayrıca birbirlerinden regülatör özellikleri, dokular arası dağılımları ve hücre içi lokasyonları bakımından ayrılmaktadırlar.

Yüksek affiniteli hexokinazlar

Bu izoenzimlerden I-II ve III yüksek affiniteli hexokinazlar olarak sınıflandırılmış ve ürünleri olan G-6-P'ın üzerinde değişik derecelerde negatif feedback özellikleri olduğu belirlenmiştir.

İskelet kasları ve β-hücrelerinde var olduğu saptansa da en yüksek oranda beyin ve böbrek hücrelerinde önemli bir kısmı mitokondriya'ya bağlı olarak bulunan

hexokinaz izoenzimi I'in, mitokondri tarafından üretilen ATP'yi kullanabilmesi ve G-6-P inhibisyonuna hassasiyetinin görece daha az olması nedenleri ile mitokondriye bağlı olan formu, çözünmüş formundan daha aktif olduğu belirlenmiştir. G-6-P heksokinaz I aktivitesini direkt, alosterik olarak ya da çözünür forma geçmesini indükleyerek inhibe etmektedir. Ortofosfatlar bu inhibisyon mekanizmasını tersine çevirebilmektedirler.

En fazla insüline duyarlı kas ve yağ doku hücrelerinde expresse edilen heksokinaz II kaslardaki heksokinaz aktivitesinin büyük bölümünü üstlenerek kas hücrelerinin glikoz alımı regülasyonunda esansiyel bir rol oynamaktadır. Heksokinaz ailesinin bu üyesi büyük oranda sitoplazmada çözünmüş olarak bulunmakla birlikte az bir kısmı mitokondriye bağlı olarak ta bulunabilmektedir. Heksokinaz I'e benzer olarak aktivitesi G-6-P tarafından inhibe edilmektedir. Egzersis, kateşelominler ve insülin kas ve yağ dokuda heksokinaz II mRNA'sının miktarını ve aktivitesini yükseltici etkiye sahiptirler.

Bir diğer heksokinaz izoenzimi olan heksokinaz III'ün birincil lokasyonu dalak ve lenfositlerdir. Heksokinaz I ve II'nin mitokondriyal bağlantılarına karşın tip III izoenzimi nüklear lokalizasyona sahiptir. Transport, sekresyon ve filtrasyon özelliklerine sahip hücrelerde expresyonun arttığı bilinen heksokinazın bu formunun hücre gelişimi esnasında rol üstlendiği sanılmaktadır.

Düşük affiniteli heksokinazlar(tip ıv-glikokinaz)

Baskın olarak karaciğer ve β-hücrelerinde expresse edilmektedir. Glikoza karşı düşük affinetisine karşın aktivitesi ve miktarı fizyolojik miktarlardaki G-6-P tarafından inhibe edilmemektedir. Glukokinaz β hücrelerindeki glikoz metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamaktır ve glikoz mediyatörlüğündeki insülin sekresyonunu regüle etmektedir. Expresyonu yer aldığı dokuya göre farklı şekillerde regüle edilen enzimin; karaciğer dokusunda insülin tarafından sitimule edilip, cAMP tarafından inhibisyonu gerçekleşirken, β hücrelerindeki sitimulasyonu glikoz tarafından gerçekleşmektedir. β hücrelerindeki glukokinaz aktivitesi büyük ölçüde transkripsiyonel mekanizmalarla düzenlenmesine karşın, karaciğerdeki fonksiyonu söz konusu enzime bağlanan düzenleyici bir protein mediyatörlüğünde olmaktadır.

Bu yolak glikozun extraselüler ortamdaki düşen konsantrasyonuna karşılık düzenleyici proteinin rol aldığı bir mekanizma ile glukokinaz enziminin nukleusta birikmesini sağlayarak hücreye glikoz girişini modüle eder.

Glikoz-6-fosfotaz

Glikoz-6-fosfatın hidrolize edilerek glikoz ve fosfat üretimine mediyatörlük eden enzimdir. Başlıca karaciğer ve böbrekte expresse edilen bu enzim uzun süren açlıkta ve enerji yetersizliğinde diğer dokuların glikoz ihtiyacını karşılanmasını sağlamaktadır. Söz konusu enzim kas dokusuda dahil olmak üzere organizmanın diğer dokularında bulunmamaktadır. Bu yüzden karaciğer ve böbrek dışında kan dolaşımına glikoz akışını sağlayacak başkaca organ yoktur. Aktivitesi glikoz ve insülin tarafından inhibe edilirken, glukagon ve glikokortikoidler tarafından sitimüle edilmektedir. Hücrede endoplazmik retikulum membranına bağlı bir şekilde lokalizedir ve sitoplazmada serbest haldeki G-6-P glukoz-6-fosfotaz translokaz aracılığı ile endoplazmik retikulum lümenine taşınarak aktive edilir.

1.3.4. Glikoz Kullanım Yolakları

Glikoz hücre içine alındıktan sonra 3 farklı metabolik yolda ilerlemektedir.

1- Piruvata oksidasyon, ki bu yolakta piruvat ileri bir oksidasyonla sitrik asit siklusuna dahil olabilir.

2- Glikojene dönüşüm.

3- Biyosentetik ve/veya metabolik yolaklarda kullanılmak üzere diğer şekerlere dönüşüm.

Kullanılan birim O_2 başına en fazla ATP'nin üretildiği biyolojik yakıt kaynağının yağ ya da diğer kaynaklarla karşılaştıldığında glikoz olduğu bildirilmektedir. Diğer yakıt kaynaklarından ayrılan bir başka özellik ise glikozdan oksijensiz ortamlarda da ATP üretilebilmesidir.

Piruvata oksidasyon

Hepatik glikoneogenezis ile periferal glikolizis arasındaki denge özellikle uzamış besin yetersizliği ve/veya açlık durumunda olmak üzere organizmanın önemli bir homeostatik fonksiyonudur. Glikoz hücre içerisine girdikten sonra reaksiyonların baslayabilmesi için aktiflesmesi gerekir. Glikozun aktiflesmesi bir molekül fosfat baglayarak glikoz-6-fosfat (G-6-P) haline dönüsmesi ile olmaktadır. G-6-P karbonhidrat metabolizmasında kaynak noktadır.

Glikozun hücre içine girdikten sonra ugradıgı ilk degisiklik, fosfat baglanarak glukoz-6-fosfat (G-6-P)'a dönüsmesidir. G-6-P glukozun metabolik olarak aktif şeklidir. Glikoz hücreden kolaylıkla çıktıgı halde, G-6-P hücreden çıkamaz. Glikozun, G-6-P'a dönüsümünü glukokinaz enzimi katalize eder. Glikoz, fosfatı ATP'den alır. ATP'den ayrılan bir mol fosforik asit glukozun 6. karbonuna baglanır. Reaksiyonun geri dönüşümü ise, baska bir enzim Glukoz-6-fosfataz(G-6-Paz) katalize eder.

Glikozun piruvat ve laktata oksidasyonu hemen hemen tüm yaşayan hücrelerde gerçekleşen bir olaydır. Glikozun devamlı olarak tedariki özellikle nervöz sistem hücreleri ve eritrositler için olmak üzere tüm organizmanın enerji ihtiyacının kaynağı durumundadır. Glikozun nervöz hücreler ve eritrositler için önemi nervöz sistem hücrelerinin minimal depo kapasiteleri ve eritrositlerin glikozu depo edememeleri ya da yakıt olarak başka substratları kullanamamalarından kaynaklanmaktadır.

Fosfoglukoizomeraz enzimi etkisi altında iki yönlü bir tepkime ile Glukoz-6-fosfat, fruktoz-6-fosfat (F-6-P)'a dönüsür. Fruktoz-6-fosfat, ATP' den bir mol daha fosfat almak sutetiyle, fruktoz-1,6-difosfat (F-1,6-di-P)'a çevrilir. Tepkimeyi katalize eden enzim fosfofruktokinaz'dır. Bu reaksiyon ATP, AMP ve fosfatın hücre içi seviyeleri ile alosterik olarak kontrol edilmektedir. Fosfofrktokinaz enzimi tek yönlüdür ve glikolizin kilit enzimi olarak kabul edilmektedir. Reaksiyonun geri dönüsümü, fruktoz-6-fosfataz (F-6-Paz) enzimi ile gerçeklesir. Ardından fruktoz1,6-di-P, ikiye bölünerek, 2 mol 3 karbonlu aldolaz enzimi ile monasakkarite yani triozlara parçalanır. Bunlar, gliseraldehit-3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat'tır.

Aldolaz'ın katalize ettigi tüm tepkimelerde reaksiyon ürünlerinden birisi mutlaka dihidroksiaseton fosfat'tır. Sadece bu tepkimeye özel bir enzim olmayan aldolaz başka keto sekerleride parçalamaktadır. Bu tepkimelerin ardısıra oluşan 7 kimyasal tepkime sonunda piruvat formasyonu tamamlanmış olur

Aerobik koşullar altında karbonhidratlar, yağ asitleri ve proteinler okside olarak karbondioksit ve suya dönüşümünün sağlandığı krebs siklusuna dahil olurken glikoz uzamış besin yetersizliği ya da açlık durumlarında laktat, piruvat ve alanin moleküllerinden oluşumu sonucu söz konusu döngüye girmesiyle diğerlerinden ayrılır. Aerobik glikolizis sonucu her molekül glikozdan 38 ATP üretilmektedir.

Glikoneogenezise ya da krebs döngüsüne yakıt kaynağı olmak üzere mitokondriyal membranı geçecek olan piruvatın (Asetil ko enzim A) AsCoA'ya transformasyonu piruvat dehidrojenaz enzim kompleksi tarafından determine edilmektedir. Bu enzim kompleksi; hücresel enerji depo düzeyi yüksek olduğunda ATP ve piruvat dehidrojenaz kinaz(PDK) tarafından kompleksin fosforilasyonunun engellenmesi sureti ile inhibe edilmektedir. PDK 'nın izoenzimlerinden olan PDK2 ve PDK4 dokuların büyük kısmında expresse edilirken, PDK1 ve PDK3'ün expresyonu daha kısıtlıdır. Glikozun oksidasyonu oranının majör determinantı piruvat dehidrojenaz enzim kompleksidir. AsCoA dönüşümün ardından sonucunda CO2 ve hidrojen atomlarının oluştuğu krebs döngüsünün ilk ürünü olan sitratı meydana getirmek üzere oksalasetat ile kondanse olur. Yedi ardıl reaksiyon sonucunda iki CO2 molekülü bölünerek tekrar oksalasetat oluşmaktadır.

Fosforile edilmiş komponentler elektriksel yükleri nedeni ile membranları geçemezler bu nedenle piruvat dehidrojenaz aktivitesi mitokondriya içinde sınırlı kalmaktadır. Mitokondri iç membranında reverzibil şekilde elektron alarak indirgenen daha sonra okside olarak ATP üretimini sağlayan solunum zinciri proteinleri bulunmaktadır. Karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri hem hepatik NEFA oksidasyonu hem de hepatik glikoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glikoz-yağ asidi siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşımdaki ekstraksiyonu azalmaktadır.

Randle siklusu sonucu mitokondriya içindeki artmış AsCoA ve NADH seviyesi sitozolik sitratın artması ile sonuçlanmaktadır. Sitozolik sitratın artması fosfofruktokinaz seviyesinde glikolizisi inhibe etmekte ve böylece glikozun yakıt kaynağı olarak kullanımı azalırken glikojen şekli artmaktadır. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyaya transferini regüle eden malonyl CoA'nın yakıt kaynağı sensörü işleviyle glikoz metabolizmasında ve insülin aktivesinde merkezi bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal ve glikolitik prosses insülin sekresyonu ile bağımlı haldedir. Glikolizisin sonucu olarak yükselen ATP seviyesi ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatarak kalsiyum kanallarını açmakta, bu da insülin sekresyonunu tetiklemektedir(Bouché ve ark 2004).

Krebs döngüsünün aktivitesi sadece mitokondriyal asetil CoA konsantrasyonuna bağlı değildir. Söz konusu metabolik yolak substrat kaynağına bağlı olarak büyük değişiklik gösterir. Örneğin substrat kaynağı olarak yağ asitleri glikoz ile karşılaştırıldığında10 kat daha fazla asetilCoA sağlamaktadır. Sitrat sentaz, izositrat ve α-ketoglutarat dehidreojenaz krebs döngüsünün kontrol noktalarını oluşturan önemli enzimlerdir. Piridin nükleotid redox potansiyeli($NADH/NAD^+$ oranı), matrix fosforilasyon potansiyeli ve Ca^{2+} konsantrasyonun döngünün değişik basamaklarında regülasyon faktörleri olarak rol oynadıkları bildirilmektedir. Ayrıca krebs siklusunun aktivitesi troid hormonları, adrenenrjik komponentler ve glikokortikoidler tarafından da etkilenmektedir(Bouché ve ark 2004).
Eritrositler krebs siklusu enzimlerine sahip olmadıklarından glikolitik yolak daima laktat oluşumu ile sonuçlanır. Oysa diğer dokularda anaerobik koşullar altında laktatın yan ürün olarak üretildiği ATP kazanımı ile sonuçlanan glikoz kullanımı söz konusudur. Laktat dehidrojenaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon hem sitozolde hemde mitokondri kompartmanlarında cereyan eden krebs döngüsünün aksine sadece sitozelde gerçekleşmektedir, zira Embden-Meyerhof-Parnas yolağının enzimleri sadece sitozolde bulunmaktadır.

Anaerobik koşullarda ATP'nin gerekli olduğu kontraksiyon sırasında iskelet kaslarının kullandığı tek yakıt kaynağı glikozdur. Anaerobik glikoliziste kullanılan her molekül glikoz için kazanım 2 molekül ATP ve 2 molekül indirgenmiş NADH'tir. Bu yüzden anaerobik metabolizma görece etkisizdir ve uzun süre devam ettirilemez. Eritrositler ve iskelet kaslarına ek olarak beyin, sindirim sistemi, renal

medulla, adipöz doku ve deri hücrelerininde laktat ürettiği bildirilmektedir. Üretilen laktat glikoneogenezis yolunda ATP harcanarak tekrar glikoza çevrilebilir ya da kas dokusundaki glikojen depolarının restorasyonunda yardımcı madde olarak kullanılabilir. Laktik asidin enerji üretiminde kullanılabilmesi için oksijen varlığında metabolize olarak krebs döngüsüne girecek olan piruvik aside dönüşmesi gerekmektedir.

Glikojene dönüşüm

Memeli hücrelerde glikoz homeostazisi için kritik bir öneme sahip olan glikojen glikozun hücrelerdeki depo şeklidir. Birçok hücre glikojen sentezleyebilmesine rağmen glikozun glikojene konversiyonu primer olarak kontraksiyon enerjisi sağlamak üzere kas doku ve kan glikoz seviyesinin sabit tutulması gibi bir görevi üstlenen organ olan karaciğerde gerçekleşmektedir.

Dallanmış bir yapıya sahip olan memeli glikojeni iki basamakta sentezlenmektedir. İlk basamak oligosakkarit molekülüne kovalent olarak bağlanmak için glikojenin molekülünün self glikolizasyonu ile glikoprotein formunu almasıdır. Glikojenin self-glikolizasyon sürecinde glikoz rezidülerini UDP-glikoz'dan transferini katalize eden enzimdir. Glikojenin proteini glikojen sentaz ve dallandırıcı enzim tarafından katalizlenen elongasyon için substrat olarak görev yapmakta ve oligosakkarit zincir formasyonunun oluşumunu sağlamaktadır.

Glikoz molekülü hücre içine girdikten sonra heksokinazlar tarafından G-6-P'a çevrilmektedir. Bundan sonra sürece daihil olan fosfoglikomutaz enzimi ise G-6-P'ın daha sonra UDP-glikoz pirofosforilaz enziminin etkisi ile uridin difosfoglikoza dönüşecek olan G-1-P'e izomerizasyonunu katalizlemektedir

Glikojen formasyonunun ilk basamağında glikojenin, glikojen sentaz ve dallandırıcı enzimlerin mediyatörlüğünde gerçekleşen sonraki basamaklarında ise glikozil donörü olarak işlev yapan UDPglikoz'un glikojen sentez basamaklarındaki temel protein olduğu bildirilmektedir(Bouché ve ark 2004)..

İkinci basamak glikojen sentaz ve dallandırıcı enzimler katalizörlüğünde yığın halinde sentezlenen glikojenin elongasyonunu kapsamaktadır. Glikojen sentezi sırasında pirofosfatazlar tarafından hidrolize edilen pirofosfatlar üretilir. Reaksiyonun tek yönlü olması bu hidrolizasyon süreci ile ilişkilendirilmektedir. Glikojen sentezini katalizleyen enzimler glikoneolizisi yöneten enzimlerden farklılık gösterseler da her iki grup enzimde fosforilasyon-defosforilasyon döngüsünün kontrolü altında işlev görmektedirler. Fosforilasyon tepkimeleri cAMP regülasyonunun ardından gelişen hormonal mekanizmaların kontrolü altında protein kinazlar tarafından katalizlenmekte olan tepkimelerdir.

Açlık ya da egzersiz sırasında glikoz sağlanması için glikojen fosforilaz ve glikojen debranching enzimlerinin her ikisinin de dahil olduğu tepkimelerle glikojen yıkımı gerçekleşmektedir. Kan glikoz seviyesini kontrol altında tutmak için kana heksoz veren karaciğerin aksine kas glikojenin yıkımlanmasıyla elde edilen glikoz kas dokunun ihtiyacı için sadece glikoliziste kullanılmaktadır(Bouché ve ark 2004).

Biyosentetik ve/veya metabolik yolaklarda kullanılmak üzere diğer şekerlere dönüşüm

Pentoz fosfat yolu NADPH üretimini gerçekleştiren glikoz metabolizmasına ait bir başka yolaktır. Üretilen NADPH kırmızı kan hücrelerinin membran bütünüğünün korunmasında, lipit ve steroid biyosentezinde / hidroksilasyonunda ve anabolik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Bu yolağın özellikle karaciğerde, laktasyon sırasında meme dokusunda ve yağ dokuda aktif olduğu bildirilmektedir. Glikoz katabolizmasının heksoz monofosfat yolağındaki oranı dokulara göre farklılık göstermekle birlikte oksidatif stres esnasında yükselmektedir(Bouché ve ark 2004).

Glikozilasyon enzimler aracılığıyla sakkaritlerin birbirine bağlanarak proteinlere, lipitlere veya organik moleküllere bağlı glikanlar oluşturma sürecidirHedef proteinlere bağlı olan polisakkarit zincirler çeşitli işlevlere sahiptir. Örneğin, bazı proteinler önce glikozile olmazlarsa doğru katlanmazlar. Ayrıca, asparajinlerin amit azotuna bağlı olan polisakkaritler salgılanan bazı proteinleri daha kararlı kılar. Bu durumlarda glikozilasyon doğru katlanma için şart değildir ama

glikozile olmayan proteinler hızla yıkıma uğrar. Glikozilasyon hücrelerin birbirine yapışmasında da rol oynar.

Birçok sitoplazmik ve nuklear protein serin ve/veya treonin residülerine O-linked –N-asetilglukozaminin tek molekülünün eklenmesi ile glikolize edilmektedir. Protein yapısında olan transkripsiyon faktörleri bu yolla hızlı bir modifikasyona maruz kalmaktadırlar. Bu modifikasyonlar aktivitelerindeki ve stabilitelerindeki değişikliklerin nedeni olarak değerlendirilmektedir. Glikozun bazı gen ürünlerinin expresyonunu etkileyebilme kapasitesinin heksozamin biyosentezi yolu ile olduğu bildirilmektedir(Marshall ve ark 1991). Bu gen ürünleri arasında kas ve yağ dokudaki oksidatif fosforilasyon ve adipositlerdeki leptin expresyonunda rol alan mitokondriyal genler de yer almaktadır. Bu genlerin kodlanmasının modifiye edebilmesi nedeni ile heksozamin yolağının enerji durumu ile ilgili hücresel bir sensör olduğu bildirilmektedir(Bouché ve ark 2004).

1.4. BHBA(Beta HidroksiBütirik Asit)

Keton cisimcikleri karaciğerde üretilen ve vücudun diğer organlarında karbonhidrat yokluğunda ya da etkili bir şekilde kullanılamadığında enerji sağlayan moleküllerdir.

Keton cisimciği terimi 3 adet molekülü işaret etmektedir. Bu moleküller; Asetoasetat(AcAc), 3-β-hidroksibütirat(3HB) ve aseton'dur. Ketogenezis perivenöz hepatositlerin mitokondrilerinde yağ asitlerinin Asetoasetat(AcAc) ve 3-β-hidroksibütirat'a(3HB) transformasyonu ile başlayan bir süreçtir. Yağ asitlerinin üretimi ve yakıt olarak kullanılması ya da keton cisimciklerine dönüşmesi birtakım faktörlere bağlıdır. Yağ dokularından yağ asidi üretimi epinefrin ve glukagon tarafından situmüle edilirken insülin tarafından inhibe edilmektedir. Yakıt molekülleri olan glikoz ve yağ aistleri TCA siklusuna sırasıyla glikoliz ve β-oksidasyonla AsCoA aracılığında dahil olmaktadırlar. Bu döngüde ilk olarak AsCoA, kaynağı glikoliz sırasındaki piruvat olan oxaloasetat ile kondanse olmaktadır. Bu nedenle AsCoA ile kondanse olup döngüyü başlatmak için oxaloasetat'a ve bunun içinde belirli bir düzeyde glikoza gereksinim vardır.

Organizmadaki glikoz seviyesinin çok düşük olması halinde oxaloasetat AsCoA ile kondanse olup sitrik asit siklüsunu başlatmak yerine glikoneogeneziste kullanılacaktır. Kondanse olamayan AsCoA keton cisimciklerine dönüşmektedir.

AsCoA'nın Asetoasetil CoA'ya dönüşümü 3-ketotiyolaz enzimi tarafından katalizlenmektedir. Asetoasetil CoA mitokondriyal HMG(hidroksimetilglutaril) CoA sentetaz aracılığında HMGCoA formuna dönüşmektedir. Ketogenezis sürecindeki bu adımın stimülatöleri düşük insülin seviyesi ve monogastriklerde olmak üzere yüksek yağ içeren diyettir. HMGCoA, başka yolaklar kullanılarak Asetoasetil CoA dışında löysin, lizin ve triptofan gibi ketojenik aminoasitlerdende üretilebilmektedir. Şekillenen mitokondriyal HMG CoA HMG CoA liyaz mediyatörlöğünde AcAc'ye dönüşmekte, AcAc ise fosfatidil kolin bağımlı 3- hydroxybutyrate dehidrojenaz (HBD) tarafından katalizlenen tepkimeyle 3HB' ye redükte olmaktadır. Bu redüksiyonun oksidasyon karşılığı NADH'ın NAD+'ye dönüşümüdür ve kandaki 3HB/AcAc oranı hepatik mitokondriyadaki NADH/NAD arasındaki redox potansiyeli ile orantılı olmaktadır. Bir diğer keton cisimciği olan aseton ise AcAc'ın spontane dekarboksilasyonu ile üretilmektedir ve ketozis olgularında nefesteki kokuya neden olan keton molekülüdür.

AcAc ve 3HB hücre membranlarından serbest diffuzyonla geçebilen kısa zincirli(4C) organik asitlerdir. Bu yüzden yağ asitlerini kullanamayan beyin gibi dokular için anahtar yakıt moleküleridir. Oluşan keton cisimcikleri böbreklerde reabsorbe edilmektedir. Bu organik asitler fizyolojik pH sınırları içinde tamamen dissosiye olmaktadırlar.

Yukarıda monogastrik türler için anahatları ile açıklanan keton metobalizması ruminantlarda da temelde aynı olmasına karşın bu türlerde enerji ihtiyaçlarını rumende sentezlenen uçucu yağ asitlerinden sağlanmasından ve diyetle alınan glikozun sınırlı olmasından dolayı bir takım farklar vardır. Ruminantlarda vücudun ihtiyacı olan glikozun ancak %10'u diyetle alınır. Geri kalanı başlıca rumende üretilen asetat, bütirat ve propiyanat adı verilen uçucu yağ asitlerinden glikoneogenez yolu ile sağlanır. Bu yağ asitleri arasında glikoneogeneze en çok katkı sağlayanı propiyanattır. Ruminantlarda ruminant olmayan türlerle karşılaştırıldığında kan keton konsantrasyonunun 4-5 kat daha fazla olduğundan metabolizmada önemi de diğer

türlere göre oldukça fazla olduğu bildirilmektedir(Harmeyer ve Schulumbohm 2006). Herhangi bir matabolik strese maruz kalmayan ruminantlarda keton cisimciklerinin karaciğerde NEFA ve AcAc'den üretilen miktarı rumen duvarında asetat ve bütiratın metabolizasyonu sonucu üretilen miktarlarından ılımlı bir şekilde de olsa daha azdır. Ancak gebelik ve laktasyon gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlarda hepatik ketogenezis 4-5 kat artmakta ve karaciğer bu durumda tek ketojenik organ durumuna gelmektedir(Harmeyer ve Schulumbohm 2006).

İnsanlarda yaygın metabolik hastalıkların başında gelen diyabetes mellitus'ta da ketozsin varlığı bu konuda araştırmaların derinleşmesine neden olmuştur. İnsülin yetersizliği nedeni ile adipoz dokunun hidrolizasyonu sonucu oluşan yağ asitlerinin glikoz eksikliğinde metabolizasyonu sonucu karaciğerde oluşan keton cisimciklerinin insanlarda kandaki düzeyinin 25 mmol'e ulaştığında kan bikarbonat düzeyinin neredeyse sıfırlanması oluşan ciddi asidozis ve hiperglisemi nedeni ile üriner su ve buna eşlik eden elektrolit kaybı nedeni ile tedavi edilmezse öldürücü olabilmektedir. Diabetik ketoziste fetalite nedeni ile ketozisin uzunca bir süredir korkulan bir olgu olduğu bildirilmektedir(Laffel 1999).

1.4.1. Ketonların Terapötik Özellikleri

İnsanlarda kan açlık keton konsantrasyonunun 5-7mMol arasında olması ile karakterize ılımlı ketozisin terapötik özelliklerinin olduğu bildirilmektedir. Bunlar;

-kas kütlesinin proteolizisten korunması,
-glikoza kıyasla üstünlük sağlayan enerji verimliliği,
-serbest radikallerin verdiği zararları azaltması,
Şeklinde sıralanabilmektedir(Veech ve ark 2001).

Kas kütlesinin proteolizisten korunması

Glikoz eksikliğinde anahtar bir rol oynayan keton cisimcikleri verdikleri enerjiden dolayı proteolizsi de önlemektedirler. Glikoz eksikliğinde diğer dokulardan yağ asitlerinden enerji üretememesinden dolayı ayrılan beyin dokusu keton cisimciklerini enerji üretmede kullanabilmektedir. Böylece glikoz eksikliğinde

alternatif enerji kaynağı oluşturarak organizmanın hayati fonksiyonları aksamamış olmaktadır(Veech ve ark 2001).

Glikoza kıyasla üstünlük sağlanan enerji verimliliği

Krebs siklüsuna glikoliz ile sağlanan AsCoA ya göre BHBA'nın sağladığı AsCoA mitokondride bulunan elektron transport sistemi içindeki bölgeler arası redox potansiyelinin görece artmasını sağlamaktadır.

$$\Delta G' = n F \Delta E_{BölgeII-BölgeI}$$

$\Delta G'$: Serbest Enerji,
n : Elektron Sayısı
F :Faraday Sabiti
ΔE :İki Bölge Arasındaki Redox Potansiyeli

Solunum zincirindeki redox potansiyelinin artmasıyla, matrixten zarlar arası bölgeye pompalanan protonlardan üretilen enerji artmaktadır. Biyokimyasal olaylarda üretilen enerji çoğu zaman ATP sayısı olarak ifade edilmekte ve bu enerjiden zengin bağlardan oluşan molekülün taşıdığı enerjinin sabit olduğu varsayılmaktadır(ΔG^o). Ancak hidroliz esnasında elde edilen enerji değişkendir ve $\Delta G'$ olarak ifade edilmektedir.

$$\Delta G'_{ATP} = \Delta G^o_{ATP} + \{(ADP)(Pi)/(ATP)\}$$

R : Gaz Sabitesi
T :Sıcaklık Değeri(Kelvin)

Bu durum Keton Cisimciklerinden elde edilen ATP'nin hidrolizasyonundan daha fazla enerji elde edilmesini sağlamaktadır. Spermler üzerinde yapılan çalışmada hidroksibütirat ve asetoasetat karbonhidrat ve lipitlerle kıyaslanmış ve söz konusu keton cisimciklerinin spermlerdeki oksijen tüketimini azaltmasına karşın mobilitelerinde artışa neden olduğu kaydedilmiştir. Benzer çalışmanın 1990'larda rat kalbi üzerinde yapıldığı ve benzer sonuçlar alındığı bildirilmektedir(Veech ve ark 2001).

Doymuş dozlardaki insülin, plazma membranında bulunan insülin sensitiv GLUT 4 molekülünü transloke ederek kalp hücrelerine glikoz girişini kolaylaştırmakta ve aynı zamanda piruvat dehidrojenaz enzim kompleksini stimüle etmektedir. Bu metabolik efekti açlık sırasında insülin miktarındaki düşüle birlikte keton cisimcikleri üstlenmektedir. Keton cisimcikleri ayrıca insülin yetersizliğinde ortaya çıkan bir durum olan piruvat dehidrojenaz blokajını by-pass etme yeteneğindedir. Buradan keton cisimciklerinin hücre zarından glikoza nispetle daha kolay penetresyonu ve ardından TCA siklusuna daha kolay dahil olarak enerji üretimi basamaklarını daha hızlı ve kolay geçtiği anlamının çıktığı bildirilmektedir (Veech ve ark 2001).

Serbest radikallerin verdiği zararları azaltması

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Vücutta lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilen (Meydani 2001) serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen ($^1O_2$), süperoksit anyonu ($^{\cdot}O_2$), hidroksi ($^{\cdot}OH$), peroksi ($ROO^{\cdot}$) ve alkoksi ($RO^{\cdot}$) radikalleridir (Günaldı 2009).

Keton cisimcikleri ile serbest radikaller arasındaki ilişki konusunda yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Laffel (1999) keton cisimciklerinin oksijen radikalleri ürettiğini ve lipit peroxidasyonuna neden olduğunu bu son ürünlerin diyabet hastalığında rol oynayabileceğini beliritirken, Velch ve ark(2001)Keton cisimciklerinin Koenzim Q'yu okside edebilme kapasitelerinin yüksek olması nedeni ile serbest radikallerin verdiği zararı azalttığını bildirmektedir. Zira mitokondrial serbest radikallerin kaynaklarından biri olarak tam okside olmamış koenzim Q olan semiquinon işaret edilmektedir. Semiqüinon, O_2 ile direkt olarak reaksiyona girerek süperoksit radikalini meydana getirdiği, indirgenmiş formdaki ko-enzim Q'nun azalmasının serbest radikal oluşumunda azalmayı sağlayabileceği bildirilmektedir.

Elektron transport sistemindeki koenzim Q oksidasyonun artması NADH oksidasyonun düşmesini beraberinde getirdiğinden ve mitokondrial serbest radikal üretiminden sorumlu olan NAD'nin de redox potansiyeli ve buna bağlı olarak serbest radiakal oluşumu azalmaktadır.

Keton cisimciklerinin serbest radikalleri önleyici ikinci fonksiyonu sitoplazmik glutasyon redüksiyonunu tıpkı glutasyon redüktaz enzimi kadar etkili bir şekilde sağlayarak glutasyonun indirgenmesi yoluyla olduğu bildirilmektedir(Günaldı 2009).

$$GSSG + NADPH + H^+ \longrightarrow NADP^+ + GSH$$

GSSG :Oxide Glutasyon

GSH :Redükte Glutasyon

İndirgenmiş formdaki glutasyon hidrojen peroksit radikalleri ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek bu molekülleri detoksifiye etmektedir(Stryer 1981).

$$2\,GSH + H_2O_2(ROOH) \xrightarrow{GSHPx} GSSG + H_2O + ROH$$

Oksidasyon Mekanizması;Oksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit (ROOH)'lerdir. Hidroperoksitlerin bir zincir reaksiyonunu başlatabilmesi için üç temel mekanizma önerilmektedir (Foote 1985).

1. Hidroperoksit, zincir reaksiyonuna katılabilecek bir peroksi radikalini ($ROO^{\cdot}$) oluşturmak üzere bazı kaynaklardan gelen başlatıcı bir radikal ($X^{\cdot}$) ile reaksiyona girebilir.

$$ROOH + X^{\cdot} \longrightarrow ROO^{\cdot} + XH$$

2.Hidroperoksit, bir metal iyonu veya farklı bir indirgenle alkoksi ($RO^{\cdot}$) radikalini (veya daha az bir ihtimalle hidroksi ($^{\cdot}OH$) radikalini) oluşturmak üzere indirgenebilir.

$$ROOH \longrightarrow RO^{\cdot} + OH^- \text{ (veya } RO^- + {}^{\cdot}OH \text{)}$$

3.Diğer mekanizmalara göre daha az önemli olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklardan daha ziyade oda sıcaklıklarında hidroperoksitteki O-O bağı parçalanarak alkoksi ve hidroksi radikallerine dönüşebilmektedir.

$$ROOH \longrightarrow RO\cdot + \cdot OH$$

Hidrojen peroksit (H_2O_2), biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte OH radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. ROS üretimi için oldukça önemli olan hidrojen peroksit'in detoksifiye edilmesi vücudun antioksidan savunma sistemlerinden biridir. BHBA 'nın, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapan ve tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatiyonu redükte hale getiren glutasyon redüktaz kadar aktif işlev gördüğü savunulmaktadır. İndirgenmiş formdaki glutasyon hidrojen peroksit radikalleri ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek bu molekülleri detoksifiye etmektedir(Foote 1985).

Yüksek verimli süt ineklerinde yapılan bir çalışmada ketozisli ineklerde yüksek bulunan SOD aktivitesine karşın katalaz aktivitesinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir(Sahoo ve ark2009).

Süperoksit anyonunun ($\cdot O_2$-), hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltan SOD seviyesinin yüksek bulunması ve,

$$\cdot O_2\text{-} + \cdot O_2\text{-} \xrightarrow[SOD]{2H^+} H_2O_2 + O_2$$

SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit (H_2O_2).su ve oksijene dönüştüen "katalaz" enziminin değişmeden kalması H_2O_2'yi su ve oksijene dönüştüren başka bir mekanizmanın varlığını ortaya koymaktadır. Antioksidan seviyeleri arasındaki bu farkın kaynağının yazarları tarafından belirtilmese de yukarıda işaret edilen mekanizmalar gereği BHBA olması mümkündür.

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{\text{Katalaz}} 2\,H_2O + O_2$$

Zaten aynı çalışmada yazarlar Reaktif Oksijen Türlerinin üretilmesine SOD aktivitesindeki artışın kaynağı olarak serbest yağ asitleri(NEFA)'nın mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda dahil olduğu belirli fonksiyonların bozulmasını neden olarak göstermiştir.

Jain ve ark (1998) insan endotel hücrelerinde keton cisimcikleri ile lipit peroksidasyonu arasındaki ilişkinin her üç keton cisimciği için aynı olmadığını asetoasetat'ın lipit peroksidasyonuna neden olurken b-hidroksibutirat'ın peroksidasyona neden olmadığını belirtmektedir.

Keton cisimciklerinin oksidasyondaki rollerine ilişkin yapılan çalışmalarda çelişkili görünen durum her 3 keton cisimciğinin farklı yolaklar izleyerek metabolize edilmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ketotik canlılardaki yükselen ROS'un kaynağı olarak en anlamlı açıklamanın serbet yağ asidi konsantrasyonunun yükselmesi olarak verilmektedir.

1.4.2. Keton Cisimciği Kaynakları

Vücuttaki enerji kaynağı olan karbon bileşikleri glikozun aneorobik metabolizasyonu sonucu oluşan laktat ve piruvattan üretilen oksalesatat varlığında Asetil CoA(Asetil CoEnzim A) yolu ile TCA(Tri Carboxylic Acid) siklusuna girer ve ATP(Adenozin Tri fosfat) oluşur. Laktat ve propinatın büyük bir kısmı laktasyondaki hayvanlarda laktoz sentezi için kullanıldığından yeterli oksalasetat sentezlenmez. Bu nedenle mobilize olan yağ asitlerinden de oluşan AsCoA TCA siklusuna giremez ve tam olmayan oksidayon şekillenir. Bundan sonraki süreç AsCoA'nın keton cisimciklerine transformasyonu ile devam eder. Sonrasında asetoastik asit, betahidroksibütirik asit(BHBA) ve aseton adı verilen keton cisimciklerinin dolaşımda artması ile karakterize bir hastalık olan Ketozis meydana gelir. Yağ asit oksidasyonu ara ürünleri olan Keton maddelerin üretimi(BHBA, asetoasetik asit,

aseton) karaciğere ulaşan NEFA düzeyi oksidasyon kapasitesini aştığında artar(Serbester ve ark 2012).

1.4.3. Ruminantlarda Keton Etkisi

Ruminantlarda metabolik ve hormonal patolojik durumların olmadığı varsayımı ile dolaşımdaki yağ asitlerinin artmasının temel nedeni Negatif Enerji Balansıdır.

Keton cisimcikleri

a-)glikoneogenezisi ve glikozun periferal dokularda kullanımını insülin sensitivitesini azaltmak yoluyla inhibe ederek,

b-)iştahı inhibe etmek suretiyle besin alımını düşürerek,

c-)besin alımının azalması ile mineral ve vitamin alımı da düşer bu bağlamda düşen Ca tüketiminin neden olduğu hipokalseminin hiperketoneminin neden olduğu glikoneogenez üzerindeki baskıyı arttırarak, negatif enerji dengesinin oluşumuna katkı sunar;

Negatif enerji balansında bulunan hayvanlardaki lipogenezis için gerekli olan gliserolün kaynağı olan glikoz seviyesinin düşmesi ve sayısız metabolik ve hormonal etken lipolizisin artmasına neden olarak dolaşım NEFA miktarının yükseltir. Glikoz eksikliği yeterli gliserolün sağlanamamasına, dolayısı ile adipositlerde sürekli olarak devam eden NEFA-trigliserit döngüsünün bozularak NEFA nın trigliserite esterleşemesine engel olur. Esterleşmeyen NEFA dolaşıma verilir. Düşen glikoz seviyesi insulinin de düşmesini beraberinde getirir, insulin lipogenezisi situmule ederken, lipolizisi baskılar.

Mobilize olan esterleşmemiş yağ asitlerinin(NEFA) dolaşım konsantrasyonu artar ve dokularda okside edilerek enerji elde edilir. Karaciğere gelen NEFA ise ya tam okside olarak ile CO2 ve suya parçalanır, ya tam olmayan oksidasyonla keton cisimciklerine çevrilir ya da tekrar esterleştirilerek trigliseritlere çevrilir. Oluşan trigliseritler VLDL(Very Low Dansity Lipoprotein-Çok düşük yoğunluklu lipoprotein) adlı lipoprotoinle karaciğerden ihraç edilir. Ancak bir tür özelliği olarak ruminantlarda VLDL seviyesi düşüktür. Artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu daha fazla yağın mobilizasyonu karaciğere daha fazla NEFA gelmesine

neden olur. Karaciğerin oksidasyon kapasitesi aşıldığında trigliserit esteri oluşumu artamaya başlar. VLDL'nin düşük olması nedeni ile organdan ihraç edilemezler ve hepatositler içinde birikim yaparlar. Bu da hepatositlerin fonksiyon bozukluğuna ve karaciğer yağlanmasına neden olur. VLDL yapımı da karaciğerde olduğundan üretimi ayrıca düşer ve trigliserit birikimi daha da artar.

Süt ineklerinde yapılan bazı çalışmalarda; BHBA'in doğumdan sonraki ilk hafta içinde konsantrasyonundaki her 100 μM artış ilk tohumlamadaki gebelik oranını %2, ikinci haftadaki aynı oranda artış ise %3 oranında düşrüdüğü bildirilmektedir (Walsh ve ark 2007). Ayrıca BHBA konsantrasyonunun doğumdan sonraki 70 gün sonra yani bekleme süresinin bitiminde 1,0mM'den büyük olması 70. Günden sonra yapılan ilk tohumlamadaki gebelik oranını BHBA konsantrasyonu 1,0 nM'den az olanlara göre %13 oranında düşürmüştür. (Ospina ve ark 2010). Yapılan çeşitli araştırmalarda postpartum ilk haftadaki BHBA'nın dolaşım konsantrasyonu 1200μMol/l'den fazla olduğunda; klinik ketozis riskinin 4-6 kat yükseldiği (Duffield ve ark 2009), postpartum ilk 4 haftadaki subklinik endometritis görülme oranının ve mastitisin süresi ve şiddetinin(Suriyasathaporn ve ark 2000) arttığı bildirilmektedir.

BHBA'nın koyunlardaki düzeyi ile ilgili araştırmalar ineklerde olduğu gibi verim parametrelerinden ziyade ketonemi ve ketonüriyle seyreden ve daha çok multiparus gebelikleri ve yaşlı hayvanları etkileyen bir metabolizma hastalığı olan gebelik toksemisi (Sargison ve ark 1994) üzerine yoğunlaşmıştır. Söz konusu bu hastalığın en yaygın klinik semptomları depresyon, zayıflık, mental problemler, iştahsızlık, körlük ve ayağa kalkamama olup 3-10 gün içinde ölümdür(Scott 2009).

Gebelik toksemisi

Nonspesifik klinik semptomları nedeniyle sadece plazma keton konsantrasyonu ölçümü ile belirlenebileceği bildirilen gebelik toksemisinin prognozu genelde kötüdür. Zira etkili bir şekilde tedavi edilen koyunlarda bile mortalitenin %40'larda, ölü doğumun %20'lerde olduğu bildirilmektedir (Henze ve ark 1998). Etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamayan hastalığın gebeliğin sondönemindeki enerji metabolizmasındaki aksaklıklar nedeni ile oluştuğu

yönündeki hipotezin en yaygın hipotez olduğu bildirilmektedir. Zira fötal büyümenin %80'i gebeliğin son 6 haftasında olmakta, maternal glikozun %30-40'ı föto-plasental ünite tarafından kullanılmaktadır ve bu nedenle annenin enerji ihtiyacı oldukça fazla oranda artmaktadır(Rook 2000). Buna bağlı olarak artan yavru sayısı artan glikoz ihtiyacıdır. Maternal iskelet kasları ve yağ dokuya glikoz insülin bağımlı GLUT4 tarafından taşınırken, plasental glikoz transportu insülin bağımsız GLUT1 tarafından geçekleştirilmektedir(Anderson ve ark 2001). Böylece fizyolojik olarak etkilenen insülin sensitivitesi geç gebelikteki maternal glikozu plasental yola sevk etmektedir. Glikoz alımı kesilen periferal organların enerji ihtiyacı plazma NEFA kosantrasyonunun yükselmesiyle sonuçlanan trigliserid mobilizasyonu ile gerçekleşmekte ve NEFA'nın tam olmayan oksidasyonu neticesinde plazma keton seviyesi artmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi keton metabolizmasının bir sonucu olarak inhibe edilen glikoneogenezis hipoglisemiye neden olarak hastalık tablosunun gelişmesi gerçekleştiği bildirilmektedir. (Schlumbohm ve Harmeyer 2004; Duehlmeier ve ark 2011). Bu konuda genel kabul gören bir faktörde mobilize olan yağ asitlerinin daha önce belirtildiği gibi VLDL yetersizliği sonucu karaciğerde birikmesi ve hepatik glikoneogenezisin inhibisyon mekanizmasıdır(Herdt 2000).

Ramin ve ark(2005)'nın gebe olmayan koyunlarda ortalama 0,67mmol/l olarak bildirdiği BHBA konsantrasyonu Lacetera ve ark(2001) tarafından normal sınırları olarak 0,7 mmol/l - 0,86 mmol/l arası olarak bildirilmiştir. Glikoz ile BHBA arasında gebelikte (West 1996) ya da diğer dönemlerde(Ramin ve ark 2005) bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir. Ramin ve ark(2005)'nın yürüttüğü çalışmada bazı sürülerin sınır olarak belirtilen 0,86mmol/l'den daha yüksek bir BHBA ortalamasına sahip olduğu ve bu değerin sürünün gebe olmaması nedeniyle gebelik toksemisi ile ilişksinin olmadığını belirtmektedirler. Bu nedenle sürülerde gözlenen zayıf hiperketoneminin laktasyon, kötü kaliteli besinler ya da açlıkla ilişkili olabileceğini bildirmektedirler.

Hastalık için patognomik olduğu düşünülen BHBA seviyesi gebe hayvanlarda diğerlerinden fazla, ikiz gebelikte ise tek gebelikten fazla olduğu bildirilmektedir(Harmeyer 2006). Çoğuz gebeliklerde ise gebeliğin son döneminde fötus sayısına bağlı olarak artan bir BHBA seviyesi gözlenmektedir. Moallem ve ark(2012) tarafından yapılan çalışma sonucunda tek fötusa sahip koyunlarda 3,2

mg/dl ölçülen BHBA değeri ikiz gebelikte 5,1'e, üçüz gebelikte ise 10,4 seviyesine çıkmıştır. Aynı çalışmanın verilerine göre 4 veya daha fazla fötus taşıyan koyunlardaki BHBA değeri ise 11,9 mg/dl bildirilmiştir.

BHBA'nın metabolizmasının kinetiği ile ilgili yapılan bir çalışmada sözü edilen molekülün maximal turnover değeri hiperketonemik hale getirilen hayvanların her kg için geç gebelikte, erken laktasyona göre düşük ikiz gebelikte de tek gebeliğe göre düşük bulunmuştur. Bu çalışma yapılmadan ölçülen bazal BHBA değerleri diğer birçok çalışmayı destekler nitelikte geç gebelikte, diğer fizyolojik dönemlere göre ve ikiz gebelikte de tek gebeliğe göre yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin kaynağını büyük oranda glikoz eksikliğine bağlı artan ketogeneze bağlayan hipoteze karşı turnover değerleri göz önüne alındığında BHBA yüksekliğinin nedeninin sadece artan ketogenez değil aynı zamanda keton madde kullanım etkinliğinin düşmesi olarak değerlendirebilmenin mümkün olduğu hipotezi savunulmaktadır (Duehlmeier 2013). Bu tezi destekleyen bir çalışma 1993 yılında Pethick ve Dunshea tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre 4 gün boyunca aç bırakılan gebe olmayan ve geç gebe hayvanlardan oluşan iki grubun kan glikoz konsantrasyonları farklı bulunmuş ancak ketogenezis oranları arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Caldeira ve ark (2007)'nin enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenenhayvanlarda ölçülen BHBA konsantrasyonları sırasıyla 0.443, 0.454, 0.416 ve 0.513 şeklinde olan çalışmada enerji tüketimi ile glikoz arasında anlamlı sonuçlar alınmasına karşın BHBA ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak BHBA seviyesinin 0,86 mmol/l'den büyük olan ve bu nedenle subklinik gebelik toksemik olarak değerlendirilen keçilerde BHBA ile glikoz arasında anlamlı bir ilişkiden söz edilmektedir(Bani Ismail ve ark 2008).

Bu bulgulara göre gebelik toksemisi etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen keton cisimciklerinin belirli fizyolojik dönemlerde yükselen oranlarının üretim kaynaklı veya üretim miktarı ile hiç ilgisinin olmadığı, keton maddelerinin kullanım etkinliğinin deprese olmasının asıl kaynak olduğu savunulmaktadır. Ve gebelik toksemisinin belirtilerine düşen glikoz miktarından çok artan keton maddelerinin metabolizmada yarattığı ve yukarıda yer verilen bazı olumsuzlukların neden olduğu bildirilmekte ve buna gerekçe olarak glikoz infuzyonu ve insülin enjeksiyonu gibi tedavi yöntemlerine rağmen yüksek mortalite oranı gösterilmiştir.

Koyunlarda enerji dengesinin bozulması sonucu oluşan keton cisimciklerinden betahidroksibütirikasit'in gebe olmayan koyundaki seviyesi 0.673 mmol/lt olarak ölçülmüştür(Ramin ve ark 2005).

1.4.4. Kan Keton Cisimciklerinin Belirlenmesi

Asetoasetik asit ve aseton, keton grubu içerirler. Ancak, BHBA'da, keton grubu yerine hidroksil grubu yer almaktadır. Asetoasetat ve aseton düzeyleri toplam keton maddelerin %20-30'nu temsil eder. Ayrıca, asetoasetat uçucu ve değişkendir. β-Hidroksibütirik asit düzeyinin örneklerde daha stabil olması asetoasetat ve asetona göre tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle NED tahmin edilmesinde keton maddelerden genellikle BHBA kullanıldığı bildirilmektedir(Serbester ve ark 2012).

1.5. Kolesterol

Kolesterol, hayvanların vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir sterol, yani bir steroid ve alkol birleşimidir. Daha düşük miktarlarda bitkilerde de bulunur. İlk defa 1754'te safra taşlarında kolesterol bulunduğu için bu maddenin ismi Yunanca chole- (safra) ve steros (katı) sözcükleri ile kimyadaki -ol ekinden türetilmiştir.

Kolesterol vücuttaki en büyük lipittir ve steroid hormonların, Vitamin D'nin ve safra asitlerinin prekürsörüdür. Plazma kolesterolünün 1/3'ü serbest kolesterol 2/3'ü kolesterol esterlerini kapsar. İkisi beraber total kolesterol olarak adlandırılır. Vücuttaki kolesterolün %60-70'i LDL, %20-35'ile HDL ve %5-12'sinin VLDL ile taşındığı bildirilmektedir(Turgut 2000).

Serbest kolesterolün hücre toksisitesi nedeni ile esterleştirilmekte ve kolesterol homoestazisi komplex bir regülasyon sistemi ile kontrol etmektedir. Bu komplex regülasyon sistemi kolesterolün hücreye girişi, sentezi, katabolizması ve hücre içinde sabit miktarda kalarak fazlalığından sakınmak için gerçekleşmektedir.

-Lesitin(PC) + Kolesterol $\xrightarrow{\text{LCAT}}$ lizolesitin + Kolesterol esteri

-PKC apo A-1'in aktivasyonunu gerçekleştirir. Apo A-I ise LCAT'ın aktivatörüdür.

1.5.1. Kolesterol Kaynakları

Vücut kolesterol kaynakları lipitlerin sindirimi ve karaciğerde kolesterol sentezi yolu ile olmaktadır.

Lipidlerin sindirimi

Büyük kısmını trigliseritlerin oluşturduğu besinsel lipidler ayrıca fosfolipidler, serbest ve ester kolesterol içermektedirler. Lipid sindiriimi İnce bağırsaklarda lipaz etkisi ile ester bağlarının hidrolitik parçalanması ile başlamaktadır. Pankreas tarafından salgılanan lipaz Ca iyonları, sabunlar ve safra tuzları gibi maddelerle aktifleştirilmektedir. Lipazın suda erime özelliği nedeni ile lipitlerdeki yağ ve suyun sınır yüzeylerine etkimektedir. Bu etkinin daha güçlü hale gelmesi sınır yüzeylerinin genişlemesi ile mümkün olmaktadır ki bu genişlemeyi bağırsak peristaltik hareketleri ile safra tuzları sağlamaktadır. Yüzeyin genişlemesi ile mikroemülsiyon durumuna gelen lipitler safra tuzlarının yüzey gerilimini azaltıcı etkisi ile karşı karşıya gelirler.

Karbon sayısı 10'dan az olan yağ asitlerine kısa zincirli yağ asitleri adı verilmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri emülsifiye olmadan direkt vena portae yolu ile albümine bağlı şekilde karaciğere taşınmaktadırlar. Uzun zincirli yağ asitleri ise emilim için miselleri oluşturmak zorundadırlar.

Mikroemülsiyon hidrolizi sonunda; trigliseritler, β-monogliseridlere ve serbest yağ asitlerine parçalanırlar. Lipaz emzimi trigliseritlerin β ester bağlarını etkilemez. İçerikteki kolesterol esterleri kolesterol esteraz enzimi aracılığı ile kolesterol ve serbest yağ asitlerine, fosfolipidler ise lipaz etkisi altında fosfogliserit ve serbest yağ asitlerine ayrılmaktadırlar. Hidroliz ürünleri monogliseritler, yağ asitleri, kolesterol gibi tüm lipitleri içeren misellere dönüşürler ve bu şekilde mukoza hücrelerine alınırlar. Mukoza hücrelerinde yağ asitleri; monogliseritler ile birleşerek trigliseritleri, serbest kolesterolle birleşerek kolesterol esterlerini ve fosfogliseritlerle

birleşerek fosfolipidler sentezlenmektedir. Az miktarda serbest yağ asitleri ve serbest kolesterol bu sentez ürünleri ile birleşerek şilomikronları oluşturmaktadırlar. Bir lipid damlacığı olan şilomikronların yüzeyine %1 oranını aşmayan ince bir protein tabakası da eklenir.

Oluşan şilomikronlar mukoza hücrelerinden doku aralarına, ardından lenf kanallarına ve son olarak ductus thorasicusa geçerek dolaşıma dahil olurlar ve dokulara taşınırlar. Taşındıkları dokularda parçalanarak yapı taşlarına ayrılan şilomkronlardan yağ aistleri ve diğer lipidler açığa çıkar ve doku spesifik olarak kullanılırlar. Örneğin adipoz dokuya transfer olan şilomikronlardan açığa çıkanlar tekrar trigliseridlere esterleşirlerken, kalp kasındakiler oksitlenerek enerji sağlamada kullanılırlar. Karaciğer tarafından alınan şilomikronlar ise önce serbest yağ asitleri ve gliserine parçalanır ardından yeniden trigliseritlere esterleştirilir. Esterleşen yapı olan trigliseritler ya depolanmak üzere yağ dokuya gönderilir ya da enerji için kullanılır. Yağ asitlerinin esterleştirilmesinde yağ doku sadece alfagliserofosfat kullanabilirken, karaciğer sahip olduğu gliserokinaz enzimi sayesinde serbest gliserini kullanabilmektedir.

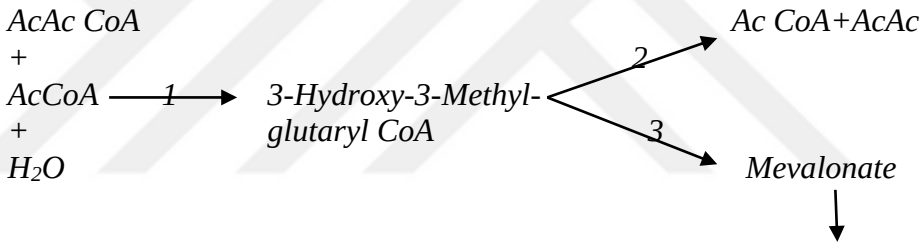
Karaciğere taşınan kolesterol endojen olarak sentezlenen kolesterolle karışır. Vücut kolesterol homeostazisi karaciğer tarafından sağlanmaktadır. Kolesterol emiliminin artması durumunda sentez yavaşlatılır ve safra ile eksreksiyon artar, emilimin azalması durumunda ise sentez hızlanır. Besinlerdeki kolesterinin büyük kısmı suda erimeyen esterler şeklindedir. Emilim için pankreas salgısında ve bağırsak epiteli yüzeyindeki mikrovillusların oluşturduğu fırça kabuk tabakasındaki esterazlarla parçalanmaları gerekmektedir. Parçalanan kolesterin %20-50 oranında emildiği bildirilmektedir. Emilim oranı ortamda safra tuzlarının bulunması ile artar, dihidrokolesterin ve bitki sterinlerinin bulunması ile azalır. Emilen kolesterin şilomikron yapısına girmek üzere yeniden esterleştirilmektedir. Bu nedenle lenf sıvısındaki kolesterinin büyük kısmı esterleşmiş halde bulunmaktadır.

Ruminantlarda farklılaşan sindirim sistemi yağ sindirimini monogastrik hayvan türlerine göre farklı kılmaktadır. Ruminant rasyonlarında yağ oranı genellikle düşüktür ve bu düşük yağ miktarıda bağırsak mikroflorası tarafından hidrolize

edilmesinin ardından hidrojenle doyurulmuş hale getirilir. Bu yüzden ruminantların bağırsaklarında daha çok doymuş yağ asitlerine rastlanmaktadır.

Karaciğerde kolesterol sentezi

Karaciğer hücrelerinin mitokondria ve sitozolünde bulunan 3-hidroksi3-metil glutaril CoA'nın mitokondiral formu Keton Cisimciklerine prekürsör iken sitozol formu kolesterol prekürsörüdür. Yani AsCoA kökenli diğer bir molekülde kolesteroldür. İki karbonlu asetat'tan 27 karbonlu kolesterol sentezinde ikinci keşfedilen molekül olan squalene herbiri 5 karbon atomuna sahip altı isoprene ünitesinden meydana gelmektedir. İsoprene'nin aktif formu olan isopentenyl pirofosfat mevalonat'ın dekarboksilasyonu ile oluşmaktadır. Mevolonat oluşumu kolesterol sentezindeki anahtar adımdır ve HMG CoA redüktaz basamağı hız kısıtlayıcı basamaktır(Stryer 1981).



1- 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl CoA sentaz
2- 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl CoA liyaz
3- 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl CoA redüktaz

Şekil 1.1 Kolesterol biyosentezi

Oluşan mevalonate 3 ardıl fosforilasyon basamağından sonra oluşan labil yapının CO2 ve P kaybı ile isopentenyl pirofosfat' a dönüşmektedir. Oluşan isopentenyl pirofosfat 5 C'lu bir moleküldür ve C5-C10-C15-C30 sekansı ile 30 karbon atomuna sahip squalen sentezlenmektedir. Squalen'in siklizasyonu ile başlayan kolesterol biyosentezinin final bölümü bundan önceki basamaklardan farklı olarak moleküler oksijene ihtiyaç duymaktadır. Zira reaktif bir intermediyet ürün olan squalen epoxide, O_2 ve NAPDH kullanılarak squalen'den oluşmaktadır. Biyosentezin bundan sonraki bölümü squalen epoxide, lanesterol, kolesterol şeklinde metil gruplarının yer değiştirmesi ya da kalkması ve çift bağlar arasında

elektron transferi yolları ile ilerleyerek kolesterol biyosentezi tamamlanmış olmaktadır(Stryer 1981).

1.5.2. Hücre Kolesterol Kaynakları

Hücre için gerekli kolesterol

1- Depo edilmiş kolesterolden ve
2- Yeni sentez veya lipoproteinler içinde taşınan kolesterolün internalizasyonu yoluyla sağlanmaktadır.

İlk grupta daha önce sentezlenmiş ya da lipoprotein yolu ile hücre içine alınmış serbest kolesterolün hücre membranında ve/veya yağ damlacıkları içinde kolesterol esterleri biçiminde depo yoluna gidilmektedir(Murphy 2001). Buna göre hücre, kolesterolü; hücredeki yağ damlacıkları içinde ve/veya plazma membranında depo edilen esterleşmiş kolesterolün hidrolizi ile elde ederek gerekli biyosentez olaylarını yürütmektedir(Azhar ve ark 2003).

İkinci grupta ise hücre ihtiyacı olan kolesterolü membran ya da sitoplazmadaki depolar yerine; başlıca karaciğer hücrelerinde gerçekleşen ve asetat orjinli bir dizi biyokimyasal olay ile biyosentezi yapılan kolesterolün plazmaya LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein) ve HDL(yüksek yoğunluklu protein) aracılığı ile verilmesi ve bu lipoproteinlerin taşıdığı kolesterol esterlerinin internalizasyonu yolu ile sağlanmaktadır(Azhar ve ark 2003).

Lipitler suda eriyemedikleri ya da çok az eridikleri için plazmada Şilomikronlar, VLDL(çok düşük yoğunluklu lipoproteinler), IDL(orta yoğunluktaki lipoproteinler), LDL(düşük yoğunluktaki proteinler), HDL(yüksek yoğunluktaki lipoproteinler) şeklinde fraksiyonları olan lipoprotein moleküllerinin içinde paketlenmiş olarak taşınırlar.

Uterustaki doğum sonrası oluşan doku tahribi nedeni ile ortamda bulunan monositlerin köpük hücrelerine dönüşmesine neden olmaktadır(Wathes ve ark 2011). Monositlein prolifere hali olan makrofajların oksitlenmiş LDL'yi fagosite ederek dönüştükleri köpük hücreleri insanlarda arteriyosklerozun etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.

Vücuttaki major steroidojenik organlar olan adrenal bez, testis ve ovaryumlar de novo kolesterol biyosentezi yapabilmelerine karşın kolesterölü LDL reseptörleri aracılığı ile LDL ve HDL'den sağlama eğilimindedirler.Türler arası fark gözetildiğinde ise sığırların söz konusu organlara kolesterol alma yolu çok büyük oranda LDL'dir.Kolesterolün lipoprotein yoluyla hücre içine girmesi farklı lipoproteinlerle farklı yollardan olmaktadır. Kolesterol taşıyıcı lipoproteinin LDL olması durumunda kolesterolün hücreye girmesi B/E reseptör adı verilen endositik yolla olurken, HDL tarafından taşınan koleserol hücreye selektif taşıma adı verilen bir başka yolakla girmektedir(Azhar ve ark 2003).

Lipoprotein kolesterolünün LDL (b/e)-reseptör aracılığında alımı

Hızlı genişleme kapasitesindeki single transmembran ailesinin prototipik bir üyesi olan LDL reseptörleri(LDL-R) lisozomlar tarafından protoeilitik degredasyona maruz kalacak yapılara özgün extraselüler ligandları internalize eden hücre yüzeyi bağlantılı endositik reseptörlerdendir(Hussain ve ark 1999). Memelilerde bu aileye mensup 9 adet üyenin bulunduğu bildirilmektedir. Yapısal ve fonksiyonel olarak birbirinden ayrılan bu reseptörlerden LDL-R'nin fonksiyonu kolesterolce zengin lipoproteinin hücre içine alınarak ilgili organellere dağıtılmak üzere degrade olmasına mediyatörlük etmek olduğu bildirilmektedir(Azhar ve ark 2003).

Lipoprotein kolesterolünün selektiv yolakla alımı

Sterodiojenik dokular ve karaciğer gibi çok miktarda kolesterol kullanan organların lipoprotein içinde taşınan kolesterolü endositik yolağa alternatif selektiv adı verilen bir yolakla aldıkları bildirilmektedir. Selektiv yolak yüksek kapasiteli, nonendositik ve hücrelerin büyük miktarlarda kolesterol esterlerini alabildiği bir havuz ve bu havuzdan dağıtımı fizyolojik olarak regüle edilen bir sistem olarak açıklanmaktadır(Azhar ve ark 2003). Sözü edilen bu yolak LDL'nin reseptörüne bağlanarak clathrin ile kaplı kuyucuklara alındığı ve ardından internalize edilerek degrede olmaak üzere lizozomlara taşındığı endositik yolaktan tamamen farklı olduğu bildirilmektedir(Hussain ve ark 1999). Selektiv yolakta yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol esteri (HDL-CE) lipoproteinin apoliprotein komponentlerinin

ya da tüm yapının önemli bir degrdasyona uğramadan nonendositik mekanizma ile hücre içine alınmaktadır. Hücreye dönüşümsüz olarak alınan kolesterol esteri'nin non-lizozomal bir yol izleyerek muhtemelen nötral kolesterol esteraz enziminin dahil olduğu bir sistemde hidrolize edildiği bildirilmektedir(Reaven ve ark 1996). Hormon üretimi için büyük miktarlarda internalize kolesterolün gerektiği steroidojenik hücrelerde kolesterol esteri direk kullanılabilmekte ya da yağ damlacıkları içerisinde hidrolize edilerek veya edilmeksizin depolanabilmektedir(Reaven ve ark 1996). Selektiv yolakla ilgili olarak lipoprotein içerisinde taşınan kolesterol esterinin hücre içine alınmasını kolaylaştıran reseptörlere scavenger receptor class B type I (SR-BI) adı verilmiştir(Azhar ve ark 2003).

1.5.3. Koleterol Türevleri

Memeli hücre membranının esansiyel yapısal komponenti olan ve akışkanlığı sağlayan steroid hormonların, safra asitlerinin ve vitamin D'nin tek biyosentetik prekürsorü olan kolesterol; içerisinde sinyal transdüksüyonu, reseptör fonksiyonları, membran mikro-domainleri, gen expresyonu, hücre gelişimi ve lipoprotein sentezi gibi sayısız hücresel prosesin majör regülatörü olduğu bildirilmektedir(Stryer 1981).

Safra tuzlarının sentezi

Kolesterolün polar derivatları olan safra tuzları polar ve nonpolar bölgeler içermeleri nedeni ile oldukça etkili deterjan özelliklere sahiptirler. Karaciğerde sentezlenirler ve safrakesesinde yoğunlaştırılarak depo edilirler. Safra salgısının majör komponenti olan safra tuzları diyet yağlarını çözünür hale getirirler. Bunun sonucu olarak yüzey alanları genişleyen lipitlere lipazın etkisi daha güçlü olur ve sindirim kolaylaşır. Majör safra tuzu olan glycocholate biyosentezi;

Kolesterol → *Trihydroxycoprostanoate* → *Cholyl CoA* → *Glycocholate*

Sırası ile olmaktadır.

Glycocholate oluşum basamağında cholyl CoA ile glisin aminoasidinin amino grubu reaksiyona girmektedir. Glisin yerine taurin ile bir tepkime gerçekleşirse oluşan safra tuzu taurocholate olarak isimlendirilmektedir(Stryer 1981).

Steroid hormonların sentezi

Kolesterol; progestajenler, glukokortikoidler, minerolocorticoidler, androjenler ve östrojenler olmak üzere 5 majör steroid hormonun prekürsörüdür. Bu hormonlar 21 veya daha az C atomuna sahiptirler bu nedenle sentezin ilk basamağı 27 C atomlu kolesterolden 6 karbonlu bir ünitenin uzaklaştırılmasıdır. Yan zincirden 6 C'nun uzaklaştırılması ile oluşan Pregnelon iki adımda progesteronu oluşturur. Bu iki adımın ilki 3-hydroxil grubunu 3-keto gruba oksidasyonu, ikincisi ise Δ^5 çift bağının Δ^4 çift bağına izomerize olmasıdır.

Oluşan progesteronun 3 noktadan hidroksilasyonu ile kortizol hormonu oluşmaktadır. Majör bir mineralokortikoid olan aldesteron ise progesteronun 21. Karbon atomundaki hidroksilasyonla oluşan deoxycorticosterone adlı molekülün 11. C atomunda gerçekleşen hidroksilasyon ve metil grubunun aldehit oluşturmak üzere okside olmasıyla sentezlenmektedir.

Progesteronun 17. Karbon atomunun hidroksilasyonu ile oluşan 17α hydroxyprogesteronun yan zincirindeki 20 ve 21 numaralı karbon atomlarının ayrılması ile 19 karbonlu androstenedione adı verilen androjen sentezlenmiş olur. Androstenedione'nin 17-keto grubunun redüksüyonu ile bir diğer androjen olan testeron oluşmaktadır. Ondokuz karbon atomuna sahip androjenlerden 1 karbon atomunun ayrılması ile öströjenlerin sentezi gerçekleşmiş olmaktadır(Stryer 1981).

Bir östrus siklusundan diğerine kadar olan dönemdeki progesteron seviyesinin artması gonadotropik hormonlara karşı cevabı arttırmaktadır. Laktasyonun başlangıcından itibaren haftalık enerji dengesi ile serum progesteron seviyesi arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir(Umucalılar ve Gülşen 2005). Progesteronun inekte belirlenen yarılanma ömrü 22-36 dakikadır. Bu nedenle dolaşımdaki standart düzeyi için devamlı salgılanması gerekir. Gebeliğin ilk bir haftası CL(Corpus Luteum)'dan üretilen progesterona bağlıdır. Yetersizliğinde erken embriyonik ölümler oluşmaktadır(Cole 2010).

Vücuttaki major steroidojenik organlar olan adrenal bez, testis ve ovaryumlar de novo kolesterol biyosentezi yapabilmelerine karşın kolesterölü LDL reseptörleri

aracılığı ile LDL ve HDL'den sağlama eğilimindedirler (Azhar ve Reaven 2002). Türler arası fark gözetildiğinde ise sığırların söz konusu organlara kolesterol alma yolu çok büyük oranda LDL'dir (Azhar ve ark 2003)

Lipitler suda eriyemedikleri ya da çok az eridikleri için plazmada lipoprotein moleküllerinin içinde paketlenmiş olarak taşınırlar. Beş adet lipoproteinin varlığı tespit edilmiştir, bunlar;

Şilomikronlar,
VLDL(çok düşük yoğunluklu lipoproteinler),
IDL(orta yoğunluktaki lipoproteinler),
LDL(düşük yoğunluktaki proteinler),
HDL(yüksek yoğunluktaki lipoproteinler)

Her lipoprotein partikülü apoprotein olarak isimlendirilen spesifik proteinler içerir; Apo B-100,Apo A-I, Apo C-III, LCAT(lesitin kolesterol asiltransferaz), Haptoglobin, Apo SSA(serum amyloid A) İneklerde önemli olanlarıdır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Vitamin D sentezi

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında esansiyel bir rolü olan vitamin D'nin prekürsörü kolesteroldür. Güneş ışığı vitamini olarak da bilinen D vitaminin hayvansal dokularda bulunan kolekalsiferol(D3) ve bitki ve mayalarda bulunan ergocalsiferol(D2) olmak üzere iki doğal kaynağı vardır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Provitamin D3 derinin epidermis katmanında bulunan provitamin 7-dehidrokolesterol'ün güneş ışığı altında dönüştüğü 7-Dehidrokolesterolün fotolize olması ile üretilir. Kolekalsiferol(D3) ise spontane izomerizasyonla provitamin(D3)'ten dönüşmektedir. Organizmanın Vit D kazanımının diğer bir yolu da diyetle alınan ve büyük bölümü ileumdan safra asitleri varlığında emilimidir. Her ne şekilde olursa olsun kana geçen Vit D çok kısa bir süre içinde çok büyük oranda karaciğere alınarak ve küçük bir kısmı da barsak ve böbreklerde metabolize edilirek 25 OH Vit D oluşur. Bunun nedeni bu dönüşümü katalize eden enzim olan D-25-

hydroxylase enziminin ağırlıklı olarak karaciğerde bulunmasıdır. Oluşan 25-OHVitD spesifik bölgelerde metabolik olarak aktif değildir, aktif formunu kazanabilmek için globülinlerle böbreklere taşınır ve burada 1α-hidroksilaz enzim aracılığında 1,25-$(OH)_2$D'ye(kalsitriol) ve 24-hidroksilaz enzimi aracılığında24-25-$(OH)_2$D'ye dönüşür. Vitaminin Ca ve P metabolzimasını düzenleyen aktif formu 1,25-$(OH)_2$D'dir. Böbreklerde oluşan diğer form olan 24-25-$(OH)_2$D'nin fizyolojik rolünün tam olarak bilinmediği bildirilmektedir(Turgut 2000).

1.5.4. Plazma Kolesterol Düzeyi

Plazma kolesterol düzeyi bir takım uygulamalardan etkilendiği gibi değişim fizyolojik dönemlere bağlı olarak da gerçekleşebilmektedir. Fizyolojik olarak doğum öncesinde azalan ve doğum esnasında minimuma inen serum kolesterol düzeyinin doğumun ardından tedricen yükseldiği bildirilmektedir. Doğum öncesi azalma fötüsün kullanımı, progesteron sentezi ve adrenal hormonların sentezinin artması ile ilişkilidir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Postpartum dönemdeki tedrici yüseliş ise trigliserit yönünden zengin lipoproteinlerin süt yağı sentezinde kullanılmak üzere meme bezlerinde kolesterol bakımından zengin LDL'ye metabolize edilmesine bağlanmaktadır. Bu yüzden söz konusu metabolitin süt verimi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(Kida 2003). Vücut enerji indeksinin göstergelerinden biri kabul edilen kolesterol rasyon enerji değeri ile pozitif yönlü korelasyon içinde olduğu bildirilmektedir(Kida 2003).

Bu metabolitin seviyesi postpartum dönemde 54,44mg/dl kuru dönemde 71,42 mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada diöstrus dönemindeki koyunlarda ölçülen kolesterol seviyesinin geç gebelik, postpartum, erken ve geç laktasyon dönemlerine göre yüksek olduğu ve postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde erken gebelik dönemi ile karşılaştırıldığında düşük olduğu raporlanmıştır. Kuru dönemdeki konsantrasyon postpartum, tüm laktasyon dönemi ve geç gebelikle kıyaslandığında yüksek bulunmuştur(Piccione ve ark2009).

Balıkçı ve ark(2005) Akkaraman ırkı koyunlarda yürüttüğü çalışmasında gebeliğin 60, 100, 150 ve postpartum 45. Günlerde aldığı sonuçlar sırasıyla tek gebelerde 57.3, 71.9, 78.8, 56.5 ikiz gebelrde 58.7, 77.8, 83.1, 56.9 şeklinde

sonuçlar alınmış ve söz konusu metabolitin gebelik döneminde postpartum döneme göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Gebelik dönemi içinde ise kolesterol konsantrasyonunun 100 ve 150. günlerde ikiz gebeliklerde tek olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Moallem ve ark(2012) tarafından yapılan çalışmada ise gebelikteki fötus sayısının artması kan kolesterol seviyelerini azalttığı yönünde sonuçlar alınmıştır.

Koyunlarda geç gebelik dönemi içinde yağ dokunun insüline verdiği metabolik cevabın azalmasının hayvanları kolesterol, trigliserit ve lipoprotein konsantrasyonlarının yükselmesine predispoze hale getirmesi nedeni ile geç gebelikte alınan yüksek sonuçlar insüline bağlanmaktadır. Zachut ve ark (2013) tarafından yüksek verimli süt ineklerinde geçiş dönemi süreci içerisinde yağ dokunun insüline rezistans olduğu gösterlmiştir.

Hamadeh ve ark (1996) 20 adedi gebe toplam 38 Blackhead Mutton ve Merinos ırkı koyunlar üzerinde yaptığı çalışmada özellikle gebeliği son dönemlerinde olmak üzere gebelik kolesterol seviyesinin gebe olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu rapor etmişlerdir. Al-Dewachi(1999) ivesi ırkında yürüttüğü çalışmada benzer sonuçlar aldığı bildirilmektedir. Bu verilere karşın kan kolesterol konsantrasyonunun hayvanın gebelik ve postpartum dönemleri arasında değişmediğini bildirien çalışmalarında vardır(Özpınar ve Fırat, 2003).

Basılı kaynaklarda bu metabolit için verilen referans değerler ise 43-103 mg/dl(Batmaz 2013) ve 50-140 mg/dl(Turgut 2000) olarak bildirilmektedir.

Protein kaybına neden olan enteropatilerde, bazı karaciğer hastalıklarında ve şiddetli malnutrisyonda gözlenen hipokolesteremi ayrıca sütçü sığırlarda postpartum hastalıkların insidansının artışı ile de yakın ilişkide olduğu bildirilmektedir. Sığırlarda kolesterol seviyesi ile karaciğer yağ konsantarsyonu ters orantılıdır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

1.6. Kan Üre Nitrojeni(BUN)

Üre ya da karbamid $CO(NH_2)_2$ formülü ile gösterilen organik bir moleküldür. Aminoasitlerin katabolizması veya fermentasyon sırasında ortaya çıkan amonyak ve CO_2 nin metabolizsayon ürünü HCO_3 organizmadan nontoksik bir ürün olan üreye çevrilmek suretiyle uzaklaştırılmaktadır. Bu transformasyonun gerçekleştiği metabolik yolağa ornitin siklusu adı verilmektedir. Karaciğerde gerçekleşen bu döngünün aktivitesinin kontrol altında tutulması belirli bir konsantrasyonu geçtiği zaman merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etkiye sahip olan amonyağın detoksifikasyonu için önemlidir(Meijer ve ark 1990).

Diğer yandan karaciğere gelen amonyağın tamamı üreye çevrilmemektedir. Çünkü amonyak esansiyel olmayan aminoasit sentezininde aralarında bulunduğu birçok vital fonksiyonda kullanılan bir moleküldür. Bu nedenle intrahepatik amonyak konsantrasyonun belirli limitler içerisinde tutulması gerekmektedir(Atkinson ve Bourke 1984).

Üre ruminantlarda nitrojen metabolizmasının en önemli son ürünüdür, zira rasyon nitrojeninin en az %70'inin üre siklusundan geçtiği bildirilmektedir. Ürenin nitrojen metabolizmasının sadece vücuttan atılmak üzere sentezlenen bir son ürün olmadığı aynı zamanda kan pH tamponlayıcısı ve protein biyosentezinde önemli bir prekürsör olduğu bildirilmektedir (Harmeyer ve Martens, 1980). Amonyağın detoksifiye edilerek üreye dönüşümü karaciğerde enerji gerektiren bir prosesle gerçekleşmektedir(Umucalılar ve Gülşen 2005).

1.6.1. Ornitin Siklusu

Bazı ornitin siklusu enzimlerinin extrahepatik dokularda da bulunduğu bilinse de bu organlarda gerçekleşen sentezin eser miktarda olduğu ve amonyaktan üre sentezini gerçekleştiren ana organın karaciğer olduğu bildirilmektedir. İntestinal mukozada varlğı bilinen siklus enzimlerinden olan N-asetilglutamat sentaz, karbomil fosfat sentaz ve ornitin korbomil transferaz glutaminden sitrulin üretmektedir. Sentezlenen sitrulin böbreklerdeki arjinosüksinat liyaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla arjinine dönüşmektedir. Extrahepatik dokulardaki arjinaz enziminin ise polyamin sentezinde kullanılmak üzere arjininden ornitin sentezlettiği bildirilmektedir((Meijer ve ark 1990).

Ornitin siklusu enzimleri

Ornitin siklusundaki enzimler ve aktivatörleri çizelge 1.3'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 1.3 Ornitin siklusu enzimleri

Enzim	Aktivatör
Karbomil Fosfat Sentaz	NH4 HCO3 MgATP Mg^{2+}
Ornitin karbomil transferaz	N-asetilglutamat(srb) Nasetilglutamat(srb+bğl) Ornitin Karbomil fosfat
Arjinosüksinat sentaz	Sitrulin Aspartat Mg ATP
Arjinosüksinat liyaz	Arginosüksinat
Arjinaz	Arjinin
N-asetil glutamat sentaz	Glutamat Asetil CoA Arjinin

Üre sentezinin ilk basamağı olan ve mitokondriyada gerçekleşen amonyak ve bikarbonattan karbomil fosfat oluşumunu katalizleyen ***Karbomil Fosfat Sentaz*** alosterik bir aktivatör rolüne sahip N-asetilglutamat varlığında işlevini yerine getirebilmektedir. ***2ATP+NH3+HCO3 ⟷ karbomilfosfat+2ADP+P+H***

Her biri 160000 Da ağırlığına sahip iki alt üniteden oluşan enzimin katalizör görevi için subünitelerine N asetilglutamat bağlanması için ortamda ATP, bağlı ve serbest Mg iyonlarının olması gerektiği bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). Karbomil fosfat yapısındaki karbon atomunu krebs siklusu son ürünü olan CO_2'den değil, HCO_3'den almaktadır. Extramitokondrial HCO_3 mitokondri içine penetre olamadığından mitokondriyal karbonik anhidraz enzimi aracığı ile intramitokondrial HCO_3 üretimi olmaktadır. Mitokondriyal matrix proteinlerinin %15 ila 26'sını oluşturan karbomil fosfat sentaz enzimi matrixte en fazla rastlanılan enzimdir(Meijer ve ark 1990).

Mitokondriya içinde strulin oluşumunu katalizleyen enzim ***Ornitin karbomil transferaz adlı*** enzimdir**.** ***Ornitin+korbomil fosfat ↔ sitrulin+P+H.*** Tepkime her ne kadar reverzibil olsada sitrulin yönü aksi yöne göre daha ağır basmaktadır. Orntin korbomil transferaz enziminin maximal aktivitesi karbomil fosfat sentaz enzimine göre 30-40 kat daha fazladır. Bu aktivite yüksekliği nedeni ile mitokondira içindeki miktarının korbomil fosfat sentazla karşılaştırıldığında 10-20 kat daha az olduğu bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). İn vitro yapılan çalışmalar intramitokondriyal P (fosfor) ve löysin'in söz konusu enzimi inhibe ettiğini göstermekle beraber in-situ çalışmalar P'un bu etkisini doğrulamamaktadır. Löysinin ise in vitro olarak kullanılan konsantrasyonları mitokondriyada fizyolojik olarak bulunan sınırlardan daha yüksek olduğu bildirilmktedir. Ancak yapılan bazı deneysel çalışmalarda löysinin üre sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). Ornitin karbomil transferaz substrat olarak ornitin yerine lizinide kullanabilmektedir. Ancak bu durumda reaksiyonun maximum aktivitesi ornitinin substrat olarak kullanıldığı reaksiyondan daha düşüktür(Meijer ve ark 1990).

Sitozolde yer alan ornitin siklusu enzimlerinden biri olan***Arginosüksinat sentazın*** katalizlediği reaksiyon;***Sitrulin+aspartat+ATP ↔ argininosüksinat+AMP+PP+H***Reverzibil olan bu reaksiyon sitozolik pirofosfat tarafından sağa çekilmektedir. İçinde dallı-zincirli aminoasitler, lizin ve alanininde bulunduğu çeşitli aminoasitler tarafından inhibe edilmektedir. Alanin ve valin aminoasitlerinin ratlarda üre sentezini inhibe etmelerinin bu yolla olduğu ancak reaksiyonu inhibe edecek aminoasit miktarının patolojik durumlarda gerçekleşebileceği bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990).

Arginosüksinat LiyazArginosüksinatı arginin ve fumarata dönüştüren enzimdir. Reaksiyon irreverzibildir. Diğer bir enzim olan***Arjinaz***Arginini üre ve ornitine çeviren ve irreverzibil olan reaksiyonu katalizlemektedir. Ornitin, lizin, dallı-zincirli aminoasitler potent inhibitörlerdir.

Asetil CoA+glutamat ↔ Nasetilglutamat+CoASH Tepkimesini katalizleyen ***N asetil glutamat sentaz*** mitokondriyal bir enzimdir**.** Arginin bu enzim için potent aktivatördür ve mitokondriyal arginin miktarı ile enzim aktivasyonu pozitif korelasyon göstermektedir.

Özellikle arginosüksinat sentaz ve arginosüksinat liyaz olmak üzere enzimlerin Vmax değerlerinin düşük olması substrat miktarının artması durumunda üre sentezinin sınırlandırılmasını sağlamaktadır. Karaciğere perfüzyon ya da kültüre edilmiş hepatositlerin amonyak, ornitin ve aspartat oluşumu için gerekli olan laktata doygunluk düzeyinde maruz kalması, sitrulin ve arginosüksinat birikimine neden olmaktadır. Bu mekanizmanın in vivo olarak ratlarda düşük proteinli diyetten yüksek proteinli diyete ani geçişte gerçekleştiği de bildirilmektedir(Saheki ve ark 1983).

Ornitin siklusunun akış hızı maximum hızının % 20 ila 50 oaranındadır. Bu nedenle söz konusu siklusta over kapasite durumu yüksek bir hızı ifade etmemektedir. Karaciğerin yüksek protein içeren bir diyete cevabı enzimlerin Vmax değerini değiştirmekten ziyade siklus enzimlerinin üretimini arttırarak olmaktadır. Siklus tepkimelerinden ATP kullanan iki tepkimesi; karbomil fosfat sentaz ve arjinosüksinat sentaz enzimlerinin katalizlediği tepkimelerdir. Ancak bu enzimlerin ATP ile sature hale gelmesi enzimin Km değerini değiştirmemekte yani aktivasyonu ortamdaki ATP varlığı ile kontrol edilmemektedir.

Ürenin ikinci azotunun kaynağı olan aspartatın üretimi başlıca mitokondride gerçekleşmektedir. Ancak aspartatın ornitin siklusundaki işlevi sitozoldedir. Bu nedenle üretilen aspartat, aspartat glutamat translokatör ile mitokondri dışına çıkarılmaktadır. Glutamat ve aspartat arasındaki dönüşümü sağlayan enzim AST'dir. AST'nin üre sentezinde karbomil fosfatla yaklaşık aynı belirleyiciliğe sahip olduğu belirtilmektedir ve karbomil fosfat sentazın üre siklusundaki hız kısıtlayıcı basamağı olup olmadığı sorgulanmaktadır(Meijer ve ark 1990).

1.6.2. Ornitin Siklus Aktivitesinin Kontrolü

Uzun Dönem Kontrol;Karaciğer uzun dönem kontrole ornitin siklus enzim konsantrasyonlarını değiştirmek suretiyle cevap vermektedir. Bu enzim konsantrayon farklarına kortikosteroid, glukagon, troid hormonları ve büyüme hormonu gibi hormonların plazma konsantrasyonlarının değişiminin neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca diyetteki protein oranın artması N-asetilglutamat sentaz enziminin artmasına neden olmaktadır.

Kısa Dönem Kontrol;Karbomil fosfat, karbomil fosfat sentazın güçlü bir inhibitörüdür. Bunun yanında diğer siklus enzimlerinin siklus intermediyetlerine olan cevabının yüksek hassasiyette olmaları nedeni ile siklusun kontrol noktası karbomil fosfat sentaz basamağıdır. Bunlardan dolayı amonyak ve bikarbonat akışının sabit olması durumunda karbomil fosfat sentaz üre siklusunun hız kısıtlayıcı adımı ve kısa dönem regülasyonunu sağlayan enzimdir. Karbomil fosfat sentaz haricindeki enzimlerin yetersizliği durumunda biriken karbomil fosfat mitokondriyal iç membranı geçerek orotik asit üretimi ile sonuçlanan pirimidin sentezinde kullanılmaktadır. Normal koşullar altında orotik asit sentezinin üre sentezine oranı %1'den daha küçük olduğu bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990).

Karbomil fosfat sentaz aktivitesinin kontrolü

Karbomil fosfat sentaz aktivitesi N-asetilglutamatın mitokondriyal konsantrasyonuyla ilişkilidir(Meijer ve ark 1990).N-asetilglutamatın mitokondriyal konsantrasyonunu asetil CoA ve glutamatdan sentezi ve N-asetilglutamatın mitokondriden transportu belirlemektedir. Sitozole transfer olan N-asetilglutamat transport mekanizmasının tek yönlü işlemesinden dolayı tekrar mitokondri içine girememekte ve sitozolik deasilazlarla degrade edilmektedir(Reglero ve ark 1977). Bu sebepten sitozole transporte olan N-asetilglutamatın korbomil fosfat sentaz üzerinde bir etkisi olmamaktadır.

Mitokondri içinde kalan N-asetilglutamatın karbomil fosfat sentaz enzimini etkilemesinin ortamda Mg iyonunun bulunmasıyla gerçekleştiği bildirilmektedir. Ancak bu iyonun varyasyonlarının bağlanma üzerindeki etkileri tam olarak açıklanamamıştır(Meijer ve ark 1990). Kalsiyum (Ca) iyonlarınında bu bağlanmaya mediyatörlük için Mg iyonlarıyla yarışmalı bir etkiye sahip olduğu ancak etki gösterebilmek için fizyolojik sınırların üstüne çıkan yüksek konsantrasyonlara gereksinim duyulduğu bildirilmektedir(Cerdan ve ark 1984). Buna karşın Ca'nın yüksek ancak fizyolojik sınırlardaki extramitokondiryal konsantrasyonun sitrulin sentezini sitimüle ettiği daha yüksek konsantrasyonlarının ise inhibe ettiğine dair bildirilişlerinde mevcut olduğu bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). Bu nedenle fizyolojik sınırlar içinde tutulan Ca'nın sitrulin sentezini sitümüle etmek suretiyle

ornitin siklusunun kısa dönem regülasyonunda rol oynayabileceği bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). Glukagon hormonu N-asetilglutamatın intramitokondriyal seviyesini mitokondriden çıkışını engellemek suretiyle artırmaktadır. N-asetilglutamat çıkışının inhibisyonu glukagon hormonunun yanında amonyak ile de gerçekleşebilmektedir(Felipo ve ark 1988).

Hipofizoktemi uygulanan farelere büyüme hormonu, hipotroidzmli farelere troid hormon uygulamaları N-asetilglutamat seviyesini azaltarak karbomil fosfat sentaz aktivitesini düşürmektedirler. Gebelik ve laktasyonda da N-asetilglutamat seviyesi ile sitrulin oluşumu arasındaki korelasyonun devam ettiği bildirilmektedir(Cathelineau ve ark 1980). N-asetilglutamat ile sitrulin sentezi arasındaki ilişkiyi lineer olarak tanımlayan yazarların yannda bu ilişkinin hiperbolik olduğu yönünde görüş bildirenler mevcuttur(Meijer ve ark1990).

Ornitin varlığının üre sentezi üzerindeki kontrolü

Üreageneziste karbomil fosfat sentaz enziminin bikarbonat ve amonyak miktarlarının sabit akış durumunda kontrol noktası olarak değerlendirildiğinden bu enzim üzerindeki herhangi bir etki siklus akışınıda etkilemektedir. Bu faktörler arasında N-Asetilglutamatın yanında ornitin de bulunmaktadır. Ornitin sadece ornitin karbomil transferaz enzimi için bir substrat değil aynı zamanda karbomil fosfat sentaz enziminin simultane aktivasyonunu da sağlayan bir moleküldür.

Normal koşullarda intrahepatik ornitin konsantrasyonunun uygun seviyelerde tutulumunu sağlayacak mekanizmaların varlığı bilinmektedir. Bu konsantrasyon intra ve extrahepatik kaynaklardan sağlanan ornitin seviyesini ve ornitin katabolizmasını yansıtmaktadır. Ornitin molekülünün extrahepatik kaynakları; diyetteki arjinin, enerji yetersizliği durumundaki proteolizis ve diğer katabolik reaksiyonlar ve bağırsaklardan aldığı sitrulini arjinine çeviren böbreklerdir. Ornitinin katabolizması ise başlıca mitokondirede lokalize ornitin aminotransferaz ile gerçekleşmektedir.

Yüksek amonyak seviyelerinde ornitinin ornitin aminotransferaz aracılı yıkımını engelleyen bir mekanizmanın olduğu ve sitruline çevrim nedeni ile ornitin

seviyesinin düştüğü bildirilmektedir. Ayrıca yüksek amonyak konsantrasyonlarında ornitinin yanında azalan diğer bir molekülde α-ketoglutarate'dır(Meijer ve ark 1990).

İntrahepatik amonyağın ornitin siklusu tarafından tamponlanması

Ornitin siklusuna NH_4 ve HCO_3 akışı sabit kaldığı sürece siklus tamamen karbomil fosfat sentaz aktivitesi ile kontrol edilmektedir. Ancak organizmadaki NH_4^+ve HCO_3^- seviyeleri değişen nutrisyonel ve hormonal nedenlerden dolayı sabit değildir. Üre sentezinin proteolizis ve aminoasit degedasyonu ile başladığı bilinmektedir. Aminoasit katabolizmasının, reaksiyonun son ürünleri olan NH_4^+ ve HCO_3^- tarafından inhibe edilmemesinden dolayı intrahepatik NH_4^+ konsantrasyonun kontrolü karbomil fosfat sentaz aktivitesindeki kısa vadeli değişimler ile mümkün olmaktadır.

Karaciğerdeki aminoasit ve NH_4^+ miktarının artmasıyla, karbomil fosfat sentaz akışı artmaktadır. Bu artış sadece substrat(NH_4^+ ve HCO_3^-) seviyesindeki artışla ilişkili değil aynı zamanda mitokondriyal N-asetilglutamat seviyesinin yükselerek akitive karbomil fosfat sentaz miktarını arttırmasıylada ilişkilidir. Bu çift kontrol mekanizması NH_4^+ konsantrasyonu ve üre sentezi arasındaki ilişkiyi sigmoidal bir eksene kaydırmakta ve NH_4^+ konsantrasyonundaki görece düşük değişiklikler ornitin siklusunda büyük değişimlere neden olmaktadır. Bunun terside söz konusdur, şöyle ki aminoasit ve NH_4^+seviyelerindeki düşme üre sentezini NH_4^+ konsantrasyonu ile orantısız bir şekilde düşürmektedir. NH_4^+'ün bu tampon özelliği ile vücudun aminoasit havuzu deplesyonu engellenmiş olmaktadır(Walser 1983).

1.6.3. Üre Sentezinin Substratları

Amonyak, bikarbonat ve aspartatın ornitin siklusu substratları olduğu in vitro olarak gösterilmesine karşın in vivo şartlarda söz konusu substratların siklusun başlaması için yeterli olmadığı bildirilmektedir. Bu moleküller vücut protein mobilizasyonu ya da diyetle alınan aminoasitlerin, nükleik asitlerin ve diğer azotlu bileşiklerin katabolizması sonucu oluşabilmesine karşın, üre sentezi sadece proteolizis ile başlamakta ve final ürün olan üre ile sonuçlanmaktadır(Meijer ve ark 1990).

Hayvanlarda karaciğere nitrojen girişi beslenme şartlarına ve hormonal duruma göre değişmektedir. İntestinal mukoza ve karaciğer dokusunda metabolize edilen glutamin kaynaklı ve sindirim sistemindeki bakteriyel üreaz kaynaklı serbest amonyak üreagenezise substrat olarak katılırken üreagenezise katılan diğer bir madde ise dallı-zincirli olanlar hariç olmak üzere çoğu karaciğere ulaşan aminoasitlerdir.

Ruminantlarda detoksifikasyon için mevcut amonyağın diyetle alınan RDP ve fermente edilebilen korbonhidrat miktarını yansıttığı bildirilmektedir(Butler 1998). Ürenin diğer bir kaynağı ise karaciğerde gerçekleşen deaminasyon reaksiyonlarıdır. Vücut tarafından asimile edilmeyen dolaşımdaki aminoasitler üre ve enerji substratları olmak üzere deamine edilmektedirler (Butler 1998). Ayrıca ruminantlarda ruminal epitel ve duodenal mukoza hücrelerinin üre sentez kapasitelerine sahip oldukları in vitro olarak gösterilmiştir(Oba ve ark 2004). Meme dokusundaki arginin metabolizması sonucu da küçük miktarda üre vücut üre havuzuna dahil olmaktadır(Nousiainen ve ark 2004).

Serbest amonyak

Üreagenezise katılan bir madde olan serbest amonyak intestinal mukoza ve karaciğer dokusunda metabolize edilen glutamin ile sindirim sistemindeki bakteriyel degradasyonu kaynaklıdır. Amonyak; portal vena amonyağı, portal vena glutamini, mitokondriyal glutamat dehidrojenaz yolu ile elde edilen amonyak, hepatik arter amonyağı ve glutamini ile karaciğerin sahip olduğu enzimlerle üretilen amonyak olmak üzere çeşitli yollardan üreagenezise katılmaktadır.

Söz konusu bu metabolik yollardan glutamat dehidrojenaz yolundaki glutamat alanin, glutamin, prolin ve histidin gibi aminoasitlerden derive edilmektedir. Glutamat dehidrojenaz yolu ile amonyak üretimi α-ketoglutarat'ın ortamdan sürekli çekilmesine bağlıdır(Meijer ve ark 1990). Çünkü bu metabolit glutamat dehidrojenasyonunun amonyak üretimi yönünü güçlü bir şekilde inhibe etmektedir.

$$NH_4^+ + \alpha\text{-ketoglutarat} + NADPH + H \longleftrightarrow L\text{-glutamat} + NADP^+ + H_2O$$

Gastrointestinal sistemde amonyak üretimi bütün türlerde iki ana yoldan olmaktadır. Bunlardan ilki protein, peptid, aminoasit ve nükleik asit gibi nitrojen içeren bileşiklerin mikrobiyal degradasyonu yoluyla meydana gelmekteyken ikincisi gastrointestinal sisteme difuze olan ürenin hidrolizisi ile oluşmaktadır(Meijer 1990).

Mikrobiyal degradasyon kaynaklı serbest amonyak

Rumende proteinlerin degradasyonu

Rumendeki protein degradasyonunun ilk adımını bakterilerin yem partiküllerine adezyonu ve ardından mikrobiyal protoezların aktivitesi oluşturmaktadır. Ruminal mikroorganizmaların %70 ila 80'inin sindirilmememiş yem partiküllerine adsorbe olduğu bunlarında %30 ila 50'sinin proteolitik aktivite gösterdiği bildirilmektedir(Craig ve ark 1987).

Protein degradasyonu tek bir proteinin içerdiği farklı bağlar nedeniyle farklı proteaz içeren mikroorganizmaların sinerjistik aktivasyonu sonucu tamamlanabilmektedir(Wallace ve ark 1997). Protein degredasyon oranı ruminal mikrofloranın aktivitesine ve protein tipine göre değişmektedir. Bu prosesin sonucu olarak ortaya çıkan ürünler olan aminoasitler ve peptidler mikrobiyal hücrelere transporte olmaktadırlar. Peptidler burada peptidazlarla ileri bir degradasyona maruz kalarak aa'lar oluşur. Mikrobiyal hücre içine alınan aa'lar mikrobiyal protein sentezine katılabildiği gibi deamine olarak uçucu yağ asitleri, karbondioksit ve amonyağa da dönüşebilmektedir. Mikrobiyal hücre tarafından absorbe edilen peptid ve aminoasitlerin akibeti enerjiye ve buna bağlı olarakta ortamda bulunan karbonhidrat miktarına bağlıdır. Enerji varlığında transaminasyon reksiyonlarına giren ya da direkt mikrobiyal protein sentezinde kullanılan aminoasitler enerjinin kısıtlı olduğu durumlarda deamine edilerek elde edilen karbon iskeleti uçucu yağ asitlerine fermente edilmektedir. Bazı flora bakterilerinde sitoplazmadan extraselüler ortama a.a transfer mekanizması yoktur. Bu nedenle absorbe edilen aminoasidin fazlasını ortama amonyak olarak vermektedirler.

Degradasyonu etkileyen faktörler; Mikrobiyal protein degradasyonunu etkileyen en önemli faktörler protein tipi ve diğer besin maddeleri ile etkileşimi ile

rasyon, ruminal pasaj oranı ve ruminal pH'ya bağımlı olarak değişen predominant mikrobiyal populasyundur.

-Proteinin tipi: Proteinlerin çözünebilirliği ile mikrobiyal proteaz aktivitesi arasında pozitif bir ilişki vardır. Çözünebilirlik arttıkça protezlar daha efektif hale gelmekte ve yıkılabilirlikleri artmaktadır. Örneğin prolamin ve glutelinlerin çözünebilirliği az olduğundan degradasyonları yavaş olmakta ancak globülinlerin çözünebiliriliğinin yüksek olması rumendeki degradasyonlarını oldukça yüksek düzeye çıkarmaktadır(Romagnolo ve ark 1994). Çözünebilirliğin yanında proteinin yapısıda degradasyonu etkileyen bir faktördür. Yapısal olarak protein zincirleri arasındaki ve içindeki bağlar protein degradasyonunu etkilemektedir. Bazı albüminler yüksek çözünürlüğe sahip oldukları halde disülfit bağı içerdiklerinden rumendeki degradasyonlarının yavaş olduğu bildirilmektedir. Soyanın N-terminalinde bulunan güçlü disülfit bağlar barındıran glisinin asidik subünitesi, normal glisin, löysin içeren çeşitli peptidlerin degradasyona oldukça dirençli olduğu bildirilmektedir(Schwingel ve Bates 1996).

-Ruminal içeriğin dilusyon oranı; Protein degradasyonu ile ruminal pasaj oranı arasında invers bir ilişkinin varlığı bildirilmektedir(Ørskov ve McDonald 1979). Ruminal pasaj oranının artması protein degradasyonunda ılımlı bir düşüşe neden olmaktadır. NRC verilerine göre kaba yemlerin ruminal pasaj oranı konsantre olanlara göre daha hızlı olurken, kaba yemler arasındaki karşılaştırmada ise yaş olanlar kurulara göre rumeni daha hızlı terk etmektedir. Standart çayır silajı, kuru yonca ve soya küspesi ile yapılan çalışmada ruminal protein degradasyonunda sırasıyla %1.2, %2.1 ve %3.5 oranında bir düşüş gözlendiği bildirilmektedir(Bach ve ark 2005).

-Rumen pH'sı ve substrat; Rumendeki proteolitik enzimlerin optimal pH sınırlarının 5,5 ila 7,0 arasında olduğu ancak protein degredasyonunun bu değerlerin alt sınırında azaldığı bildirilmektedir(Cardozo ve ark 2005). Amilolitik bakteriler selülotik bakterilere göre daha proteoltik olmasına rağmen yüksek oranda konsantre yem içeren rasyonlarda protein degradasyonu pH değerinden bağımsız olarak daha düşük olduğu bildirilmektedir(Cadozo ve ark 2005). Tamamı kaba yemden oluşan rasyonla beslenen hayvanlardaki protein degradasyonu pH'nın 6,5'tan 5,7'ye

düşürülmesi ile azaltılabilirken, %90 konsantre rasyonla beslenen hayvandaki ruminal amonyak içeriği pH'dan bağımsız olarak daha düşük raporlanmıştır(Lana ve ark 1998). Bu sonuçlar protein degradasyonunda pH ve substrat eksenli değişimlerin predominant mikrobiyal popülasyonla ilintili olabileceği bildirilmektedir(Bach ve ark 2005).

-Besin interaksiyonları; Protein degredasyonunda esansiyel enzimler proteolitik enzimler olsa da diğer bazı enzimatik aktivitelerinde bu süreçte rol oynadıkları belirlenmiştir. Bu enzimlerden biri olan amilazın rumene infuzyonu tahıl tanelerinin protein degredasyonunu %6-20 arasında yükselttiği bildirilmektedir(Assoumani ve ark 1992). Protein degredasyonunu etkileyen diğer bir enzimde selülaz enzimidir. Birçok bitki proteini fiber bir matriksle çevrelenmiştir. Proetazlar bu fiber matriksi aşarak etkilerini gösterebilmektedirler. Bu enzim NDF bağlı proteinlerin degredasyonunu söz konusu bağı çözerek hızlandırmaktadır(Bach ve ark 2005). Ortam pH'sının düşmesi sonucu ortaya çıkan protein sindirimindeki düşme selülotik bakterilerin sayısının azalmasıyla açıklanmaktadır. Zira pH'nın 6,3'ten 5,9'a düşmesi rumen proteolitik bakterilerin saysında bir azalma meydana getirmezken, selülotik bakterilerin sayısında yaklaşık %50 oranında bir düşüşe neden olmaktadır. Bu şartlarda protezlar proteini çevreleyen fiber matriksi aşamadıklarından protein sindirimi indirekt olarak etkilenmektedir(Mansfield ve ark 1994).

Mikrobiyal protein sentezi

Rumimal mikroorganizmaların protein sentezi yapabilmeleri için gerekli olan enerji fermente olabilen karbonhidratları kullanılanbilmesi ile sağlanmaktadır. Başka bir deyişle; rumen mikrobiyal protein üretimi karbonhidrat fermentasyonu ile orantılıdır (Ørskov, 1994). Şeker ve nişasta gibi kolay eriyebilir CHO'lar mikrobiyal gelişim için selüloz gibi diğer CHO'lardan daha efektif olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyal popülasyonun ana enerji kaynağı olan CHO'lar ayrıca karbon iskeletlerine amonyak eklenmesi ile protein sentezine preküsördürler (Schroeder ve Titgemeyer, 2008).

Rumende oluşan NH_3-N'unun fiksasyonunda iki enzim etkili olmaktadır. Bunlar glutamin sentetaz ve glutamat dehidrogenazdır. Glutamin sentetaz 1 mol

amonyum iyonunu protein molekülüne bağlamak için 1 mol ATP'ye gereksinim duyarken, glutamat dehidrogenaz aktivitesinde ATP kullanılmamaktadır.

Glutamat dehidrojenaz enziminin katalizlediği

$$NH_4^+ + \alpha\text{-ketoglutarat} + NADPH + H \longleftrightarrow L\text{-glutamat} + NADP^+ + H_2O$$

Tepkime sonucu sentezlenen glutmat;

$$Glutamat + NH_4^+ + ATP \longleftrightarrow Glutamin$$

reaksiyonu sonucu glutamine çevrilmektedir.

Aminoasitlerin büyük kısmının amino grupları, en sonunda transaminasyon sonucu α-ketoglutarata taşınır ve glutamat oluşur. Oluşan glutamattan transaminasyonla diğer aminoasitler oluşmakta ve protein sentezi gerçekleşmektedir. Rumen mikroroganizmaları ayrıca tükrük ve plazmadan rumen duvarı aracılığıyla rumene diffüzyonla ulaşan endojen üre azotunu da üreaz enzimi mediyatörlüğünde gelişen reaksiyonla yeniden kullanmaktadır.

Rumendeki mikroroganizmaların protein sentezi için kullandıkları azot kaynakları hem protein tabiatında, hem de protein tabiatında olmayan (NPN) kaynaklar olabilmektedir. Rumen mikrobiyel gelişimi için amonyak esansiyeldir. Bu konuyla ilgili 1962 yılında yapılan çalışmada rumen bakteriyel popülasyonunun yaklaşık %90'nının amonyağı kullanabileceği belirtilirken(Bryant ve Robinson, 1962), bu miktarın rasyon protein kaynaklarına göre değişmekle birlikte mikrobiyal azotun %40-68'i rumen amonyak havuzundan derive edildiği bildirilmektedir(Hristov ve Broderick, 1994). Ayrıca bu populasyunun amonyağın yanında amonyak havuzuna dahil olmayan aminoasitleri ve peptidleride mikrobiyel protien sentezinde kullanabildiği gösterilmiştir(MacKie ve White 1990).

Yapısal karbonhidratlar üzerinde etkili olan rumen bakterileri büyüme ve gelişimleri için sadece amonyağa ihtiyaç duyarken, yapısal olmayan karbonhidratlar üzerinde etki gösteren bakterilerin nitrojen ihtiyaçları yaklaşık %65 oranında peptid ve aminoasitler tarafından kalan kısım ise yine amonyak tarafından karşılanmaktadır (Russell ve ark 1992).

Amonyaktan derive edilen mikrobiyal protein oranının in vitro yapılan çalışmalarda diyet protein varyasyonlarına göre %40 ila 68 arasında değiştiği bildirilmektedir. Yüksek düzeyde protein içeren yem tüketen ruminantlarda ince bağırsaklara geçen gerçek proteinlerin %40'ı, düşük protein içerikli yemleri tüketenlerde %60'ı ve sadece NPN'den oluşan azot kaynağı ile yemlenenlerde ise %100'ü mikrobiyel orijinli olmaktadır(Hristov ve Broderick, 1994).

Rumende amonyak oluşumu

Bazı flora bakterilerinde sitoplazmadan extraselüler ortama aminoasit transfer mekanizması yoktur. Bu nedenle absorbe edilen aminoasidin fazlasını ortama amonyak olarak vermektedirler. Amonyak üreten bakteriler rumen sıvısındaki sayılarına ve aktivite düzeylerine göre; düşük aktiviteye sahip ancak sayıca çok olan bakteriler ve yüksek aktivite gösterip sayıları görece düşük olan bakteriler şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Amonyak üretimine protozoaların katkısı ise direkt olarak degredasyon veya indirekt olarak bakteriyel profili değiştirmek suretiyle olmaktadır.

Rumendeki proteolitik aktivite ile proteinler amonyak, CO_2, uçucu yağ asitleri ve dallı zincirli yağ asitlerine parçalanır. Aneorobik proteolizde iki tip reaksiyon vardır. İlk tip rumende fazla bir öneminin olmadığı belirtilen ve çok düşük pH-şartlarında gözlenen dekarboksilasyon reaksiyonlarıdır. Dekarboksilasyon sonucu bir amin olan trimetilamin oluşmaktadır(Baldwin ve Allison 1983)

İkinci tip aneorobik reaksiyon oksidatif olmayan deaminasyondur. İki basamakta meydana gelen oksidatif olmayan deaminasyon transaminaz ve dehidrojenaz enzimlerinin ortak etkisi ile tamamlanır. İlk basamakta alanin, önce α-ketoglutarik asitle bir transaminasyon reaksiyonuna girer, sonuç olarak bir α-keto asit olan piruvik asit ile glutamik asit olusur. İkinci basamakta, glutamik asit te oksidatif olarak dezaminasyona ugrar. Bu reaksiyon bir dehidrojenaz enzimi tarafından katalize edilir. Reaksiyon sonunda glutamik asit, α-ketoglutarik asit ve amonyağa çevrilir.

Amonyak üretiminin miktarı ve oranı, diyet kaynaklarının fermente olabilirliği ve çözünebilirliği ile endojen N kaynağını yansıtmaktadır. Nonprotein N, olgunlaşmış olanlar haricindeki hemen bütün yeşil yemlerde çözünebilir formdadır. Tane yemler ve protein konsantreleri de N içeriği bakımından benzer yelpazeye sahiptir. Fermente edilebilir özellik gösteren çözünebilir N'nin tamamı ve çözünmeyen N'nin bir kısmı ile tamamı çözünebilir özellikte olan endojen N kaynakları total N alımının %12-41'ni oluşturmakadır(Sniffen ve ark 1992). Başka bir deyişle alınan nitrojenin %12 ila 41'i çözünebilir formdadır ve fermente edilerek amonyak havuzuna dahil olmaktadır.

Amonyağın sindirim sisteminden emilimi

Gastrointestinal dokular besin maddeleri için diyet ve hayvan arasındaki formudur ve bu besin maddelerinin bağırsak lümeninden kan dolaşımına geçişinde direkt etkisi vardır. Nitrojenin gastrointestinal sistemdeki hareketi amonyağın absorbsiyonu ve ürenin difüzyonundan oluşmaktadır. Amonyağın gastrointesitinal sistemden total absorpsiyonu toplam nitrojen emiliminin yaklaşık yarısını oluşturmakta ve karaciğere akümüle olan amonyağın yaklaşık %50'si de ön midelerden absorbe olmaktadır(Tamminga 2006).

RDP fraksiyonunun mikrobiyal yıkımı sonucu ortaya çıkan amonyak genel olarak rumen mikroorganizmalarının kullanabileceği miktardan fazla olmaktadır. Bu fazla amonyak rumen duvarından emilerek portal vena yoluyla karaciğere gelmekte ve bu organda üreye dönüşmektedir (Tamminga 2006). Suda çözünebilen bir molekül olan üre kan dolaşımına girerek bütün vücut sıvılarına dağılmakta ve bir kısmı ise salya ya da rumen duvarından difüzyon yoluyla rumene geri dönmektedir. Amonyak ve amonyum bileşiklerinin pKa değerleri fizyolojik pH değerinden yaklaşık 2 birim daha düşük olduğundan ruminant gastrointestinal sisteminde bulunan amonyak protone edilmiş NH_4^+ formunda bulunmaktadır. Amonyak molekünün protonasyon ve deprotonasyonu membranlar arası geçiş mekanizmasına olanak sağlamakta ve amonyağı N metabolizmasının bir ürünü olmanın yanı sıra asit-baz regülasyonunun da önemli bir molekülü haline getirmektedir.

Amonyum iyonu bağırsak epitelinden diffuze olmazdan önce barsak duvarında amonyağa çevrilmekte ve ardından protone edilerek tekrar amonyum iyonu haline çevrilmektedir. Amonyak olarak difüzyondan başka amonyum iyonlarının bikarbonatla ya da UYA anyonları ile asosiye olarak da transportunu sağlayan mekanizmaların varlığı bildirilmektedir(Parker ve ark 1995). Portal vena yolu ile karaciğere ulaşan amonyağın %27'si ila 51'nin ince bağırsaklardan emildiği ineklerde yapılan bir çalışmayla ortaya konmuştur(Parker ve ark 1995).

Rasyonla alınan azot miktarının görece düşük olması durumunda ürenin rumende degrede olma oranının %25'ten %53'e yükseldiği bildirilmektedir (Bunting ve ark 1989). Bu oran fermente olabilir karbonhidrat alımının artmasıyla daha da yükselmektedir(Huntington 1989). Keçilerde ise diyetle alınan azotun yükselmesi degredasyon yüzdesinin %43'den %46'ya ılımlı şekilde yükselmesine neden olduğu bildirilmektedir (Obara ve Shimbayashi 1980).

Ruminantlarda özellikle de azot içerği yüksek olgunlaşmamış yeşil yemleri tüketenlerde konsatre yem tüketenlerle karşılaştırıldığında NH_3 absorbsiyonu daha fazla olmaktadır. Amonyak absorbsiyonu açısından gözlenen bu farkın ürenin azot fraksiyonlarına olan etkileri ile ilgili farklı bildirişler vardır. Fitch ve ark (1989) tarafından ürenin N miktarı ile karaciğere akümüle olan NH_3 arasındaki oran kaba yemden oluşan rasyon tüketen ineklerde 2,8 olarak belirlenmişken, kaba – konsantre yem oranları eşit rasyon tüketen ineklerde 1,3 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar birim üre N üretimi için kaba yem tüketen ineklerde $½,_8$=0,35 birim NH_3 kullanılırken kaba – konsantre yem tüketen ineklerde $_{1/1,3}$=0,76 birim NH_3 kullanıldığını göstermektedir.Bu oranın kaba ve konsantre yem tüketimi ile etkilenmediği ve her iki durumda da 1,2 olarak bildiren yazarlar (Huntington 1989) olduğu gibi üre N üretimi ile karaciğer tarafından ortadan kaldırılan NH_3 arasındaki oranın sırasıyla 1,8 ve 1,6 olarak belirlendiği çalışmalar da vardır(Reynolds ve ark 1991). Üreagenezis için ikincil nitrojen kaynağının aminoasitler olduğu göz önüne alındığında konsantre yemle beslenenlerde aminoasitlerin anabolik prosesler için kullanılabileceği belirtilmektedir(Lobley ve ark 1996).

Üre sirkülasyonu

Üre ruminal epitele yapışmış bulunan bakteriler tarafından hızlı bir şekilde hidrolize edilmekte ve oluşan amonyak rumen amonyak havuzuna dahil olmaktadır(Bunting ve ark 1989). Üre degredasyonu sonucu oluşan amonyağın bazı faktörlere bağlı olarak %80'inine kadarı bakterilere azot kaynağı olmaktadır. Bu oran bazı durumlarda sıfıra kadar da inebilmektedir. Söz konusu faktörlerden en belirleyici olanın ise enerji varlığı olduğu bildirilmektedir(Bunting ve ark 1989). Organik madde sindirilebilirliği ve ruminal amonyak konsantrasyonunun üre transferine olan pozitif etkileri fermentesyon ürünlerini asimile edecek mikrobiyal kapasitenin fonksiyonuna bağlı olmaktadır.

Ürenin sentezi, eksreksiyonu ve resirkülasyonunun hayvanın verim önceliği ve diyet kompozisyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu faktörlere göre; sentezlenen ürenin %19 ila 96'sı resirküle olmakta, bu resürkilasyonun %15 ila 94'lük kısmı salya ile gerçekleşmekte ve %25 ila 90'lık kısmı sindirim sisteminde degrede edilmekte (Bunting ve ark 1989) %25-60'lık kısmı ise idrarla eksrekte edilmektedir. Rasyonda N kaynağının artması üre sentezini situmüle ederek keçi ve besi danalarında idrarda üre miktarını yükseltirken, besi düvelerinin ve koyunların idrarındaki üre yüzdesinin düşmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda idrarla atılan üre azotunun rasyon fermente edilebilen karbonhidrat ve N miktarlarından etkilendiği bildirilmektedir. Rumene üre transferi plazma üre konsantrasyonuna ve salya üretimine bağlı olarak değişmekte ve salyanın bu sürece katkısının epitel transfere göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bildirilmketedir(Obara ve Shimbayashi 1980)

Sindirim sistemine giren üre azot kaynağı olarak önemli bir yer tutmaktadır. Zira resirküle ürenin toplam azot içindeki yerinin %10 ile 42 arasında değiştiği bildirilmektedir(Huntington 1989). Azot siklusunun sürekli olması rumende ve sindirim sisteminin diğer bölgelerindeki mikrobiyal fermentasyonu desteklemektedir. Ürenin gastrointestinal sisteme resirkülasyonu ruminal amonyak konsantrasyonunun artmasıyla düşmektedir. Bu düşüşün nedeni olarak rumen epitelinin üreye geçirgenliğinin azalması gösterilmektedir. Organik madde sindirilebilirliğinin ve

ürenin plazma konsantrasyonun artması ise kandan üre difüzyonunu artırmaktadır,(Kennedy veMilligan 1980).

İntestinal mukoza ve karaciğer dokusunda metabolize edilen glutaminden elde edilen amonyak

Karaciğerde gerçekleşen aminoasit degredasyonu, üreagenezis ve glikoneogenezis yolaklarının genel olarak asinusların periportal bölgelerinde gerçekleştiği genel kabul görmektedir.

Ornitin karbomil transferaz ve karbomil fosfat sentaz gibi üre sentezine dahil olan enzimlerin periportal hepatositlerde lokalize olduğu bildirilmektedir(Meijer ve ark 1990). Oysa glutamin sentetaz yoğunlukla terminal hepatik venülün etrafını saran perisentral hepatositlerin küçük bir popülasyonunda lokalizedir. Bu konumu itibarı ile bir şekilde üre sentezine dahil olmayan amonyak dolaşıma girmeden önce perisentral hepatositlerce yakalanmakta ve glutamata bağlanarak glutamine çevrilmektedir. Böylece toksik bir komponent olan amonyağın dolaşıma geçmesi ikinci bir mekanizma ile önlenmiş olmaktadır. Sentezlenen glutaminin amid azotu dolaşım kanalıyla tekrarlayan pasajlarda hepatositler tarafından tekrar hidrolize edilerek amonyak oluşmakta, oluşan amonyak ise üreye metabolize edilerek ortadan kaldırılmaktadır. Amid azotunu kaybetmiş olan glutamin, glutamat formunda karaciğerden ihraç edilmektedir. Zira Lobley ve ark(1996) yaptığı bir çalışmada glutamatın net çıkışının glutaminin hidrolizasyonuna bağlı olabileceğini bildirmektedirler.

Glutamin degredasyon reksiyonunu katalizleyen enzim olan glutaminaz glutamin sentetaz enziminin aksine sadece periportal hepatositlerde lokalizedir. Karaciğer içinde glutaminin sentez ve yıkımı simultane biçimde gerçekleşmektedir. Bu dönüşümün glutamin sentazla karbomil fosfat sentazın mitokondriya içerisindeki pozisyonel ilişkilerinden kaynakalandığı bildirilmektedir. Glutaminazın, katalizlediği rekasiyonun son ürünü olan amonyak tarafından aktive edilmesi glutamini son derece efektif bir amonyak donörü haline getirmekte ve bu nedenle fazla enerji gerektirmemektedir. Karbomil fosfat sentaz için gerekli olan amonyağın glutaminden elde edilmesininin artması N-asetilglutamatın sadece karbomil fosfat sentazı değil

aynı zamanda glutaminazıda aktive etmesinden kaynaklanmaktadır(Meijer ve Verhoven 1986).

Sindirim sisteminden emilerek ve kas kütlesinin proteolizisi sonucu oluşan aminoasitler

Bağırsaklardan emilmek suretiyle ve kas kütlesinin proteolizisi sonucu karaciğere gelen aminoasitler burada üre yapımında kullanılmaktadır. Normal koşullarda enerji ihtiyaçlarını karbonhidrat ve yağlardan sağlayan ruminantlarda enerji dengesinin sağlanamadığı durumlarda protein mobilizasyonu gerçekleşmektedir.

Sindirim sisteminden aborbe edilen aminoasitler

Ruminantlar protein gereksinimlerini rumende degrede olmayan gerçek protein fraksiyonlarından ve mikrobiyal proteinlerin ince bağırsaklara geçmesi ile sağlamaktadırlar. Sindirim kanalında protein sindirimi sonucunda ince bağırsaklarda serbest kalan aminoasitler aktif bir mekanizma ile bağırsak mukoza hücrelerine alınırlar. Özellikle pridoksal fosfat olmak üzere B grubu vitaminlerin bu emilimde görevli olduğu bilinmektedir. Bir kısım aminoasitler seçimli emildikleri gibi bir kısmıda bazı aminoasitlerin emilimini inhibe etmektedir. Glutamin, glutamat ve aspartat mukozal hücrelerde alanin ornitin, citrulin, prolin ve amonyağa dönüşmektedirler. Vena porta ile karaciğere gelen aminoasitlerin büyük bir bölümü burada tutulur. Kalan kısmı dolaşıma geçer, kanda plazma ve eritrositler arasında bölüştürülerek taşınır ve dokulara yayılır(Meijer ve ark 1990).

Ruminantlarda total N alımının %16 ila 73'ü amonyak olarak absorbe edilirken kalan kısım aminoasit olarak absorbe edilmektedir (Huntington ve Archibeque 2000). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise portal drenasyon organlarından absorbe olan NH_3 azotu miktarı aynı anatomik yolla absorbe olan aminoasit azotunun 0,63'ü ila 0,67'si olduğu raporlanmıştır(Lobley ve ark 1996). Söz konusu bu oranların sığırlarda kaba yemde 1.30 kaba-konsantre rasyonda 1.90ve kaba yemde 1.40 kaba-konsantre rasyonda 3.00 aralığında olduğu bildirilmektedir(Reynolds ve ark 1991, Huntington 1998). Bu oranlar koyunlarda

absorbe olan majör üre N kaynağının aminoasitler, sığırlarda ise NH_3 olduğunu göstermektedir.

Absorbe edilen nitrojen karaciğer nitrojen metabolizmasınıda etkilemektedir. Koyunlarda düşük nitrojen içerikli rasyonlar absorbe edilen NH_3 azotu ile aminoasit azotu arasındaki oran 0,67'den sığırlardaki orana benzer şekilde 1,4'e yükselmekte ve dominant nitrojen absorbsiyonu NH_3 azotu olarak gerçekleşmektedir(Lobley ve ark 1996). NH_3 yapısında bulunan azot aspartata transfer edilmekte ve arjinosüksinat oluşmaktadır. Ancak Glutamat dehidrojenaz ve AST enzimlerinin aktivitesinin kısıtlandığı ve/veya ketoasit eksikliği gibi durumlarda aspartat üretiminde kullanılacak alternatif azot kaynağı için en güçlü adayın yine aminoasitler olduğu belirtilmektedir. Bu durum ise azotun üre ile çıkışı NH_3 girişini aşmasına ve löysin katabolizmasını sitimüle olmasına neden olmaktadır. Bu oranlar kaba yem tüketen sığırlarda karaciğerde metabolize edilen aminoasit azotunun daha yüksek olduğunu ve bu nedenle periferal aminoasit varlığını azaltarak protein sentezini düşmesine neden olduğu bildirilmektedir(Reynolds ve ark 1991).

Bu konuyla ilgili yapılan bir başka çalışmada ise postruminal protein uygulamasının üreagenezis oranını besi danalarında artırırrken, süt ineklerinde azalttığı yönündedir. Bu durumun nitrojenin metabolizmadaki kullanım önceliği ile ilgili olduğu bildirilmektedir. Zira somatotropin hormonu karaciğer üreagenezisini baskılaren aminoasitlerin protein sentezinde kullanımını artırmaktadır (Taniguchi 1995).

Karaciğerdeki düşük transaminaz aktivitesinden dolayı eser miktarda degredasyona uğrayan dallı-zincirli aminoasitler ise perifere taşınmakadırlar. Koyunlarda yapılan bir çalışmada kaba yemden oluşan rasyonla beslenen hayvanlarda karaciğerin daha fazla aminoasit metabolizasyonuna bağlı olarak portal venadaki aminoasit miktarının kaba-konsantre miktarı eşit olan rasyonla beslenen hayvana göre daha fazla olduğu ve aminoasitlerin ortalama %73'ünün karaciğerde metabolize edildiği bildirilmektedir(Lobley ve ark 1996). Aynı çalışmada absorbe edilen dallı-zincirli aminoasitlerin ise %4'ten daha az bir oranda olduğu gösterilmiştir. Dallı-zincirli aminoasitlerin metabolize edildiği mojör doku olan kas dokusunda bu aminoasitler ya protein sentezinde kullanılmakta ya da okside

edilmektedirler. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu proteinlerden oluşan dallı-zincirli keto asitlerin kas dokudan ayrılarak karaciğerde ileri oksidasyona maruz kaldığı belirlenmiştir. Dallı-zincirli amioasitler kas dokudan başka yağ dokuda da okside edildiği bilinmekte ve kas doku oksidasyonun 1/6'sını oluşturmaktadır(Meijer ve ark 1990).

Kas kütlesinin proteolizisi sonucu oluşan aminoasitler

Kas dokuda büyüme esnasında protein sentez ve degredasyon oranları oldukça yüksek düzeydedir. Kas proteinin turnoverinin nutrisyonel kontrolü insülin, kortikosteroid, ve tiroid gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir. İnsülin protein sentezini arttırıp, degredasyonunu azaltırken kortikosteroidler insüline ters bir etkiye sahiptirler. Tiroid hormonu ise hem sentezi hem de yıkımı sitümüle etmektedir(Meijer ve ark 1990). Fizyolojik dönemler ele alındığında serum üre konsantrasyonunun gebeliğin 10. Haftasından itibaren yükselmeye başladığı ve maksimum seviyesine doğumda ulaştığı bildirilmektedir. Bu yükselmeye vücut protein katabolizmasını hızlandırarak kortizolün neden olduğu bildirilmektedir (Silanikove 2000).

Enerji ve protein ihtiyaçlarının büyük kısmı rumende yaşayan mikroorganizmalar tarafından karşılanan ruminantların söz konusu bu ihtiyaçlarının tam olarak karşılanabilmesi için öncelikle mikroorganizmaların ihtiyaçlarının karşılanması gerekmektedir. Mikroflora ve mikrofaunanın majör ihtiyaçlarının ise karbonhidrat ve protein olduğu bilinmektedir. Normal koşullarda enerji ihtiyaçlarını karbonhidrat ve yağlardan sağlayan ruminantlarda enerji dengesinin sağlanamadığı durumlarda protein mobilizasyonu gerçekleşmektedir. Proteolizis dallı-zincirli aminoasitlerde dahil olmak üzere bir çok aminoasidin kas dokudan salınması ile sonuçlanmaktadır. Proteoliziste alanin ve glutamin kas doku tarafından salınan total amino nitrojeninin %50'sinden fazlasını oluşturmataktadır (Hellersteın ve Munro 1988).

Kas dokuya ulaşan dallı-zincirli aminoasitlerin degredasyonunun başlıca son ürünleri alanin ve glutamindir(Meijer ve ark 1990). Kas doku tarafından üretilen alanin karaciğer tarafından metabolize edilirken glutamin bağırsaklar, karaciğer ve

özellikle asidoziste olmak üzere böbrekler tarafından kullanılmaktadır. Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada laktasyonun ilk haftasında kas doku tarafından dolaşıma verilen alanin miktarının %300 oranında arttığı bildirilmektedir(Overton 1999). Bu dönemdeki enerji açığı oranın artmasına neden olarak belirtilmektedir. Zira kas ve karaciğer arasında gerçekleşen alanin – glikoz döngüsünde karaciğere ulaşan alaninin deaminasyonuyla oluşan glikoz kas hücresi tarafından alınarak enerji üretiminde kullanılmaktadır. Deaminasyonla serbest kalan NH_2 ise üreagenezise katılmaktadır.

Dolaşıma verilen alanin kas proteolizisini yansıtmaktadır. Enerji açığının oluştuğu bu dönemde insülin seviyesinin düştüğü bildirilmektedir(Serbester 2012). Karaciğer porteolizisinde olduğu gibi kas proteolizisi de aminoasit deprivasyonu ile sitimüle edilirken insülin etkisi ile inhibe edilmektedir (Meijer 1990). İnsülin tarafından gerçekleştirilen inhibisyonun glikoz ve aminoasit transport değşiklikleri ile ilgisinin olmadığı transport mekanizmaları inhibe edildiğinde de insülinin proteolizis üzerinde etkisinin değişmemesinden anlaşılmıştır(Meijer 1990).

Proteolizisnin extralizozomal yolağı Ca iyonları tarafından sitümüle edilmektedir. Bu durum hücre içi kalsiyum miktarının artmasına neden olan ateş sepsis ve travma gibi patolojik durumlarda protein yıkımının artmasının nedeni olarak gösterilmektedir(Fagan ve ark 1987).

Vücuttaki proteinlerin yıkılması sonucunda aminoasitler ortaya çıkar. Bu aminoasitlerin karbon iskletlerinin enerji üretiminde kullanılmasının gerekmediği durumlarda ve metabolizmanın proteine olan ihtiyacı sözkonusu olduğunda yeni protein sentezinde kullanılır. Bu nedenle katabolizma sonucu oluşan amonyak, üre sentezine değil yeni protein sentezine yöneleceğinden üreagenezis azalmaktadır. Laktasyondaki ruminantlarda gerçekleşen proteolizis sonucu oluşan aminoasitler süt proteinlerinin sentezi için kullanıldığından üreagenezis azalarak kan üre konsantrasyonlarında düşme meydana geldiği bildirilmektedir(Balıkçı ve ark, 2005). Bu bağlamda koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda Balıkçı ve ark (2005) West (1996) plazma üre seviyesi gebelikte postpartum dönemle kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Kan üre konsantrasyonunun süt sentezine bağlı olduğu El-Sherif ve

Assad (2001) tarafından da raporlanmıştır. Brzostowski ve ark (1994) ise gebeliğin kan üre konsantrasyonu üzerinde değişime neden olmadığını bildirmektedir.

1.6.4. Koyunlarda Serum Üre Konsantrasyonları

Koyunlarda kan üre konsantrasyoları hayvanların fizyolojik dönemlerine, taşıdığı fötus sayısına ve vücut kondüsyon skoruna göre değişimler göstermektedir. Piccione ve ark(2009) tarafından comisana koyunları üzerinde yapılan çalışmada kan üre konsantrasyonları fizyolojik dönemlere göre konsantrasyonların (mg/dl)şu şekilde olduğu bildirilmektedir; diöstrus:63,36 – erken gebelik:67,50 – geç gebelik:74,89 – postpartum:64,92 – erken laktasyon:61,20 – laktasyon ortası:59,03 – geç laktasyon:43,54 – kuru dönem: 40,48 Serum üre grafiğinde benzer sonuçlar Tuj koyunlarında Karapehlivan ve ark (2007) ve Sakız-İvesi melezlerinde de Yokus ve ark (2006) görülmüştür. Serum üre seviyelerindeki bu değişim kuru dönem boyunca düşük protein içeren rasyonlarla beslemenin sonucu ürenin ruminohepatik yolakla protein sentezinde kullanılması olduğu bildirilmektedir(Yokusve ark 2006).

Caldeira ve ark(2007) yaptıkları çalışmada elde ettikleri kan üre nitrojen konsatrasyonunu gebe olmayan hayvanlarda 29,24 mg/dl olduğunu belirtmişlerdir. Akkaraman ırkında kan üre nitrojen seviyesindeki cinsiyetler arası farkın istatistiki olarak önemli bulunduğu bir çalışma Ercan ve ark (2014) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre erkeklerde ortalama 18.52 mg/dl olan değer dişilerde 20.00mg/dl olarak belirlenmiştir.

Balıkçı ve ark (2005) yaptığı çalışmada istatistiki açıdan önemsiz olsa da ikiz ve tek gebelerdeki üre konsantrasyanlarının farkı yer almaktadır. Yavru sayısı ile üre konsantrasyonu arasındaki ilişkiye dair diğer veri sunan bir çalışmada da Fırat ve Özpınar (1996) aynı sonuçları alındığı bildirilmektedir(Balıkçı ve ark 2005). Gebelikte erken laktasyon dönemine göre konsatrasyon yüksekliğini belirten bir başka çalışmadaki en yüksek üre konsantrasyonu laktasyonun 55. Günü olarak bildirilmektedir(Shetaewi ve Daghash, 1993). Brzostowski ve ark (1996) tarafından yapılan çalışmaya göre erken gebelikte yükselen üre konsantrasyonunun gebeliğin ilerleyen dönemlerinde referans değerlerin altına düşmektedir. Basılı kaynaklar söz

konusu olduğunda BUN için Batmaz(2013) 8-20 mg/dl olarak bildirirken Turgut (2000) 18-31 mg/dl aralığında olduğunu bildirmektedir.

1.6.5. Üre Azotu ve Rasyon Proteini

Üre azotunun kan, plazma, serum, idrar ve sütteki miktarı ruminantlarda vücut ve rasyon protein durumu hakkında bilgi sağladığı ve bu amaçla kullanıldığı bilinmektedir. Bu değerlendirmenin hayvanın vücut ağırlığı, gruplama stratejisi ve doğum sayısı gibi değişkenlerin göz önüne alınmadığında sensitivitesinin düşük olduğu ancak yine de bir çiftlik yönetim aracı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Karaciğerde gerçekleşen üreagenezis, rasyondaki degrede olabilen N miktarına ve bu degredasyondan elde edilen amonyağın absorpsiyonu ile yakından ilgilidir. Portal drenasyonu yapılan viseral organlardan(PDV) karaciğere akümüle olan NH_3 ile diyet nitrojen alımı arasında lineer bir ilişki olduğu bildirlmektedir(Lobley ve ark 1996). Diyet N alımı ile karaciğer üre sentezi arasında kaba yada konsantre yem tüketimi ve vücut ağırlıklarına göre değişmekle birlikte r^2=0,96'ya kadar çıkan bir korelasyonun olduğu bildirilmektedir(Lobley ve ark 1996). Torell ve ark (1974) tarafından mera koşulları altında altı grup hayvana 0, 90, 180, 270, 360 and 450 g peletlenmiş yonca verilerek yapılan çalışmada BUN ve azot alımı arasında güçlü bir korelasyon bildirilmektedir(r=0,99).

Hamond (1983) yaptığı çalışmada izokalorik diyetle beslenen ineklerde rasyon ham protein oranlarının %6, %12 ve %18 olduğunda BUN konsantrasyonlarının sırasıyla 2.6, 4.0 ve 11,1 mg/dl olduğunu bildirmektedir. Broderick ve Clayton (1997) süt ineklerine rasyon kuru maddesindeki ham protein ile BUN konsantrasyonu arasında r=0,839 oranında bir korelasyon bulunduğunu bildirmektedir.

Kida 'nın (2003) çalışmasında protein metabolizması değerlendirilmiş ve Rasyon HP düzeyi ile Serum BUN arasında kuvvetli bir pozitif ilişkinin varlığı belirtilmektedir. Lee ve ark'nın 1978 yaptığı çalışmada da benzer olarak kan üre

nitrojen seviyesinin Rumen amonyak konsantrasyonunu yansıtan iyi bir indikatör olduğu ve nitrojen ihtiva eden diyetle ilişkili olduğu belirtilmiştir

Çizelge .1.4. Rasyon-Metabolt İlişkisi(Lee 1978).

	Rasyon Bileşenleri					
	Enerji	Ham Protein	Ca	P	Ca/P Oranı	Mg
Kan komponeneti			Varyans Analizi F Değerleri			
Total Protein		9,78**				
Serum Albumin		13,80**				
Serum BUN	2,91	37,87**				1,05
Serum Glikoz	28,23**					
Serum Kalsiyum			3,40		3,20	93,95**
Serum Fosfor				5,80*	0,30	
Serum Ca/P Oranı			0,04	2,48	1,35	27,94**
Serum Magnezyum						8,70**

Çizelge 1.4'te görüldüğü üzere diyetteki enerji miktarı serum glikoz miktarını etkilemekte, BUN üzerinde ise bir etkisi olmamakta, ham protein alımı Total protein, albumin ve BUN üzerinde etkili olduğu görülmektedir.

Postpartum 40. günden itibaren HP seviyeleri %13 ve % 23 olan izokalorik diyetlerle beslenen ineklerden östrus siklusunun farklı dönemlerinde alınan uterus sekresyonu ve kan örneklerinde ürenin plazma ve uterus konsantrasyonlarında, amonyağın ise kan konsnatrasyonun yüksek protein içeren rasyonla beslenen ineklerde yüksek bulunmuştur(Jordan ve ark 1983).

1.6.6. Rasyon Karbonhidrat ve Azot Senkronizasyonu

Rasyonların azot ve enerji yönünden senkronize edilerek mikrobiyal popülasyonun daha fazla azotu proteine çevirimi sağlanmaya çalışılmaktadır. Rumen amonyak seviyesinin alt ve üst sınırları olarak belirtilen 3,5 mmol ve 6,0 mmol dışına çıkması ya protein sentezi için gerekli N yetmezliğine ya da gastrointesitinal kanaldan fazla miktarda absorbsiyonuyla sonuçlanmaktadır. Her iki durumda hayvanın kullanabileceği enerji ve protein kaynaklarının düşmesine neden olmaktadır(Abdoun ve ark 2006).

Ruminal senkronizasyonun fiber sindirimini ve bir protein kaynağı olarak mikrobiyal kütlenin postrumianal transformasyonunu arttırdığı, amonyak absorpsiyonunu ise azalttığı bildirilmektedir. Fazla miktarda hızlı çözünürlüğe sahip azot ihtiva eden taze yonca yanında rasyona ilave edilen fermete olabilir karbonhidratın ruminal amonyak seviyesini düşürürken duodenuma aminoasit akımını arttırdığı görülmüştür(Elizalde ve ark 1999).

Gebe olmayan koyunlar üzerinde kısıtlı ve kısıtlı yemleme yapılan gruptan yaklaşık 4 kat daha fazla enerji içeren besin maddeleri ile aşırı beslenen hayvanlarda üre konsantrasyonu kondüsyon kaybetmeyecek şekilde beslenen gruba göre daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Caldeira ve ark, 2007). Vücut kondüsyon skorlarının 1.25, 2.0, 3.0 ve 4.0 olarak belirlendiği bu çalışmada söz konusu metabolitin değerlerinin(mmol/l) ortalamaları sırasıyla 5.20, 4.52, 4.46 ve 5.97 olarak bildirilmiştir. Üre konsantrasyonunun kısıtlı yem tüketen gruptaki yüksekliğine, mümkün olduğunca fazla azot tutulumu yaparak ruminal azot döngüsüne daha fazla azot aktarma mekanizmasının etkili olabileceği belirtilirken, aşırı beslenen gruptaki hayvanlarda rumenden emilen amonyak miktarının yüksek oluşunun neden olduğu bildirilmektedir. Rasyon enerji yetersizliği durumunda ürenin yüksek bulunduğu diğer bir çalışma Abdalla ve ark (2012) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada NRC (2007)'nin belirlediği enerji ihtiyacının %100'ü ve %50'sinin karşılanarak 4 ay süren bir çalışmada ortalama serum üre seviyeleri sırasıyla 67,83 mg/dl ve 74,13 mg/l olarak belirlenmiştir.

Genel olarak rasyonlardaki konsantre yem miktarının artışıyla üreagenezis düşerken N retensiyonu artmaktadır(Reynolds ve ark 1991). Bu durum lobley ve ark(1996) tarafından şu şekilde açıklanmıştır.

-propiyanat miktarının yükselmesiyle glikoneogenezise aminoasit katkısına ihtiyacın azalması ile aminoasitlerin anabolik reaksiyonlara yönlemesi,

-rumen mikrobiyel protein sentezinin artarak daha fazla NH3 kullanması sonucu üreagenezise yönelen NH3 miktarının azalması,

-propiyanatın hepatik üreagenezis üzerinde N-asetil glutamat ve dolayısı ile karbomil fosfat sentaz enzimleri aracılığındaki inhibitör etkisi,

-daha az NH3'ün detoksifiyasyon gerekliliği beraberinde ornitin siklusunda daha az aspartat kaynaklı azota gereksinim duyulmasını getirmektedir.

1.6.7. BUN ve Üreme Performansı

Kan üre nitrojen(BUN), normalde 12 ile15 mg/dl olan konsantrasyonlarının 19-20 mg/dl düzeyini aştığında gebelik oranının %20-25 arasında düştüğü çeşitli kaynaklar tarafından bildirilmektedir(Ferguson ve ark 1993, Butler 1998).

RDP oranı yüksek HP'nin %15,5 ve %21,8 oranlarını içeren rasyonlar ilk tohumlamadan 4 hafta önce başlayarak iki grup hayvan üzerinde denenmiş. Yüksek protein içeren yemle beslenen gruptaki PUN diğer gruptan 4,6 mg/dl daha yüksek bulunmuştur ve ilk tohumlamada gebe kalma oranının ise %25 düştüğü bildirilmektedir(Elrod ve Buttler 1992). Yüksek HP/RDP içeren diyetin vücuttaki nitrojen bileşiklerinin konsantrasyonlarını yükselterek iyon konsantrasyonlarını değiştirdiği ve bu değişimin uterus pH'sının düşmesine neden olduğu, düşük pH değerininde fertilizasyonu ya da embriyo yaşamını engellediği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca yüksek protein içeren rasyonla beslenen hayvanların folikül sıvısında da üre düzeyinin arttığı saptanmış ve bu durumun yumurtaların olgunlaşmasını ve erken blastosit gelişimini aksattığı bildirilmiştir(Leroy ve ark 2011).

Kan üre azotu ve üreme performansı arasında enerji bağlantılı da bir ilişki vardır. NEB durumunda karaciğere akümüle olan TAG nedeni ile organın amonyağı üreye çevirme yeteneği azalır ve sonuçta kanda amonyak ve üre konsantrasyonları artar. Yüksek düzeyde protein özelliklede RDP içeren rasyonlarla beslenme neticesinde ortaya çıkan yüksek düzeydeki azotun metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılması için enerjiye gereksinim duyulduğu bildirilmektedir. Bu durumda harcanan ekstra enerji metabolik enerji durumunun negatife kayması sonucunu doğurarak steroid sentezinde aksamalar meydana getirebilmektedir. Ayrıca yüksek amonyum konsatrasyonu glikoneogenezisi baskılayarak da bu sürece katkı sağlar(Umucalılar ve Gülşen 2005). Ancak Isı enerjisi olarak enerji kaybının göstergesi olan oksijen tüketimi üreageneziste tüm vücut oksijen tüketiminin %2,5 ila 5'i nispetinde olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca her mol üre yapımı için kullanılan ATP'nin 1 ila 4 mol olduğu bilgisiyle birlikte rumen kaynaklı amonyok seviyesine

bağlı olarak aktivitesi değişen üreagenezisin kullanılan ME'ye katkısının tam olarak belirlenebilmesinin son derece zor olduğu bildirilmektedir.

Progesteron seviyesinin düşmesine enerji açığına neden olarak ya da var olan açığı şiddetlendirerek neden olan bir başka faktörde rasyonun yüksek miktarda HP(Ham Protein) ve/ veya RDP(Rumende Degrade Olan Protein) içermesidir. Yüksek düzeyde protein özelliklede RDP içeren rasyonlarla beslenme neticesinde ortaya çıkan yüksek düzeydeki azotun metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılması için enerjiye gereksinim duyulmaktadır. Bu durum geçiş dönemi başta olmak üzere enerji balansının negatif olduğu durumlarda ekstra enerji harcanması metabolik enerji durumunun dahada negatife kayması sonucunu doğurmakta ve steroid sentezinde aksamaları daha şiddetli hale getirebilmektedir. Ayrıca yüksek amonyum konsatrasyonu glikoneogenezisi baskılayarak da bu sürece katkı sağladığı bildirilmektedir(Umucalılar ve Gülşen 2005).

Carroll ve ark (1988) %20 ve %13,5 HP içeren diyetlerle beslenen hayvanlarda yüksek protein oranına sahip ineklerin süt yağı oranı düzeltilmiş olsa bile diğer gruptan daha fazla süt veriminin alındığını ve reprodüktif performans bakımından iki grup arasında önemli farkların olmadığı bildirilmiştir. Ancak ilk tohumlama esnasında belirlenen serum progesteron seviyesi yüksek protein içeren rasyonla beslenen hayvanlarda daha düşük olarak belirlenmiştir. Progesteron seviyesinin düşmesinin nedeni olarak artan süt üretiminin yeterli enerji alımı ile kompanse edilememesi sonucu gelişen NEB olduğu işaret edilmektedir(Britt 1994). Yirmi karbomlu ve değişik sayıda doymamış bağ ihtiva eden yağ asitlerinden türemiş ve güçlü etkileri olan maddeler olan PG'lerin kan basıncının düzenlenmesinde, üreme ve böbrek fonksiyonlarında, yangı olaylarında, düz kasların faaliyetlerinde ve NM(NöroMusculer) madde salınımında görevleri vardır. En önemli kaynağı araşidonik asittir.

Öte yandan Torell ve ark (1974) tarafından mera koşulları altında altı grup hayvana azot kaynağı olarak 0, 90, 180, 270, 360 and 450 g peletlenmiş yonca verilerek yapılan çalışmada ek kuzulama yüzdeleri ek azot kaynağı verilmeyen grupta %98 olarak gerçekleşirken, 360 g verilen grupta %130 olarak gerçekleşmiş ve BUN ile kuzulama yüzdesi arasında r=0,95'lik bir korelasyon belirtilmiştir.

Rumende degrade olmayan proteinin ise serum üre konsantarsyonuna bir etkisinin olmadığı, bu nedenle infertiliteyi negatif etkilemediği, aksine serum IGF I konsantrasyonunu artırarak doğum-ilk tohumlama süresini kısalttığı ve fertilizasyona pozitif katkı yaptığı bildirilmektedir(Strauch ve ark 2001).

1.7. Total Protein

Plazma proteinleri 100 gram kanda 7 gram kadardır ve bunun yaklaşık %50'sini albümin oluşturmaktadır. Plazma proteinleri tarafından oluşturulan ozmotik basınç kan-doku sıvısı arasındaki sıvı alış verişini regüle eden önemli faktörlerden biridir. Albümin ve kan pıhtılaşmasında rol oynayan protrombin ve fibrinojen karaciğerde, globülinler ise fonksiyonel bir sistem olarak nitelenen makrofajların oluşturduğu retikuloendotelyal sistem tarafından sentezlenmektedir. Vücutta en fazla depo edilen protein albümindir ve önemli bir aminoasit taşıyıcısıdır. Albüminin en önemli fonksiyonunun bağlayıcılık ve taşıyıcılık olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Çoğu karaciğerde sentezlenen plazma proteinlerinin bir kısmını oluşturan γ-globulinler ise plazma hücrelerinde üretilir. Bazı plazma proteinleri endotel hücreleri ve diğer hücrelerde sentezlenebilir. Geri kalanı karaciğer kaynaklıdır. Plazma proteinleri genellikle granüler endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlarda pre-protein olarak, sinyal peptid içerir halde sentezlenir. Albumin hariç tümü glikoprotein olanplazma proteinleri N- veya O-bağlı oligosakkaridleri veya her ikisinide içerir.

Hücre proteinleri 3 katagoriye ayrılmıştır;

1-hücre yaşamı ve aktivitesi için mutlaka gerekli olan sabit proteinler,

2-negatif enerji dengesinde enerji sağlamak için hücreden ayrılabilen proteinler,

3-plazma protein düzeyini sabit bir seviyede tutabilmek amacıyla hücreden kolayca ayrılarak kana geçen protein.

Kan kaybı ya da protein açlığında plazma protein oranını sabit tutmak amacıyla kana protein geçişi sürekli olarak gerçekleşmektedir. Bu transportun terside

organizmada rutin olarak işleyen bir mekanizmadır. Zira yapılan çalışmalarda karaciğer proteinlerinin %10'unun ve plazma proteinlerinin ise %5'inin parçalanarak yeniden sentezlendiği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Serumun çok geniş bir yelpazeye dağılan fonksiyon ve yapıları ile birçok farklı protein içermesine karşın albümin ve globülin diagnostik açıdan önemli olanlarıdır(Joliff 1992). Vücuttaki protein sentezi ve eksreskiyonunu üstlenen organların disfonksiyonları ilişkili oldukları protein konsantrasyonlarının ölçülmesi ile ortaya çıkarılabilmektedir(Joliff 1992). Kan proteinlerinin fraksiyonel oranları ve albümin/globulin oranları protein abnormalitesinin ilk belirtileri olarak değerlendirilmektedir(Dede ve ark 2014). Albümin-globulin oranının sığırlar için 0,84 ile 0,94 arasında oldukça sabit bir değerinin olduğu bildirilmektedir (Başoğlu ve Sevinç 2004). Yapısal olarak globülinle karşılaştırıldığında albüminin daha homojen bir yapısının olduğu belirtilmektedir. Globülin fraksiyonunun önemli bir kısmı lenfoid doku kaynaklı immunglobulinler tarafından oluşturulur. Proteinlerin oldukça heterojen bir grubu oluşturan globulinler- plazma proteinlerinin %38'ini oluşturur ve α,β ve γ fraksiyonlarından oluşur. α ve β globulinler yağları ve yağda çözünen vitaminleri taşırken γ globulin antikorları taşır(Nagy ve ark 2015).

Serum biyokimyasal profilinde albümin ve total protein ölçülmekte ve bu değerler arasındaki fark globülin olarak değerlendirilmektedir. Daha spesifik ve detaylı değerlendirme için globülin fraksiyonlarını ölçen elektroforez, radioimmunuassay gibi metodların varlığı bildirilmektedir. Serum proteinleri sahip oldukları negatif yükleri nedeni ile elektriksel alanda sergiledikleri harekete göre fraksiyonlara ayrılmaktadırlar(Nagy ve ark 2015).

Beşeri hekimlikte kullanılan rutin analizlarde serum proteinleri albumin, α_1,α_2, β ve γ globulin olmak üzere 5 fraksiyona ayrılmaktadırlar. Veteriner Hekimliği alaninda ise βve γ gama globulinlerin fraklı fraksiyonları nedeni ile bu sayı artmaktadır. Elektroforezde kullanılan medyuma göre bu fraksiyonlar arasında fark olsa da son yapılan çalışmalarda;

ineklerde albumin, α_1,α_2, β_1, β_2 ve γ globulin olmak üzere 6,

koyunlarda albumin, α_1,α_2, βve γ_1, γ_2 globulin olmak üzere 6,

keçilerde albumin, α_1,α_2, βve γglobulin olmak üzere 5 fraksiyon olduğu bildirilmektedir(Nagy ve ark 2015).

Diagnostik önemi olan ve içerisinde α_1 antitripsin, α_1 glikoprotein veα_1 lipoprotein olan akut faz proteinleri α_1 globulin fraksiyonu içinde yer alırken, haptoglobulin α_2 mikroglobulin, α_2 makroglobulin, seruloplazmin ve α_2 lipoprotein ise α_2 globulin fraksiyonu içerisinde yer almaktadırlar(Bossuyt 2006).

Akut faz proteinleri (AFP) plazma proteinlerinin geniş, değişken ve konsantrasyonu hayvan türleri arasında farklılık gösteren bir grubudur(Eckersall ve Bell 2010). Akut faz yanıt sırasında karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerin bir kısmının sentezi artarken bir kısmının da düşmektedir. Kanda konsantrasyonları azalanlar negatif AFP'ler, konsantrasyonu artanlar ise pozitif AFP'ler olarak sınıflandırılmaktadırlar.

İnfeksiyon, travma, cerrahi operasyon, yanıklar, doku infarktüsleri, immunolojik bozukluklar ve AFP'lerin kan konsantrasyonları üretimi ve yıkımını etkileyen faktörlerdir. Akut faz protein konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilenmemekte ancak infeksiyon ve yangı durumlarında hızlı bir şekilde artmaktadır. AFP'lerin bazıları normal olarak yetişkinlerin serumunda çok az miktarda bulunan fötal proteinlerdir. AFP'lerin sentezi ve konsantrasyonları hayvan türlerine göre değişmekle birlikte genel olarak uyarımlardan sonraki 8 saat içinde artmaya başlamakta, 24-48 saat içinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmaktadır. İyileşme ile birlikte normal seviyelerine 4-7 gün içinde dereceli olarak düşmektedir. Ancak kronikleşen olgularda stimülasyon devam ettikçe serum düzeyleri yüksek seviyede kalmaya devam etmekle birlikte AFP türüne göre de akut veya kronik olgularda serum konsantrasyonları farklılık gösterebilmektedir (Gökçe ve Bozukluhan 2009).

βGlobulin fraksiyonundaki başlıca proteinleri transferrin ve komplement proteinleri oluşturmaktadır. Immunglobulinlerden IgM sınıfı β sınıfına dahilken IgA ve IgE β-γ bölgeleri arasında yer almaktadırlar(Nagy ve ark 2015).

Çizelge 1.4. Akut faz proteinleri.

Pozitif akut faz proteinler	Negatif akut faz proteinler
Haptoglobin (Hp)	Albumin (Alb)
C Reaktif protein	(CRP) Transferin
Serum amiyloid A (SAA)	Prealbumin
Fibrinojen (Fb)	Retinol bağlanma proteini
Seruloplazmin (Cp)	
Alfa1 asit glikoprotein (α1-AGP)	
Proteaz inhibitörleri	
Inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4	

Birçok hücre yüzeyine bağlanabilen negatif bir AFP olan transferrin endositoz ile hücre içine alınır. Lizozim içindeki asit pH nedeniyle demir transferinden ayrılmakta ve apotransferrin reseptörüne bağlı olarak plazmaya geçerek demir taşınmasında yeniden görev almaktadır. Transferin demirin taşınmasında görev yapan en önemli plazma proteinidir. Başlıca karaciğerde üretilmekle birlikte az olarak da retikulo endotelyal sistem hücrelerinde de (RES) üretilmektedir. Yapılan çalışmalarda akut infeksiyonlu sığırlarda konsantrasyonunun azaldığı belirlenmiştir (Gökçe ve Bozukluhan 2009).

İmmun sistem innate ve adaptif defans olmak üzere 2 gruba ayrılır. İnnate immun sistem infeksiyonlara karsı, fagositozla karakterize nonspesifik bir immun yanıttır. innate immun sistem infeksiyona karsı ilk bariyerdir. Kompleman sistemi, vücudun savumasında innate ve adaptif immunitenin bir parçası olarak çok önemli bir role sahiptir. Kompleman sistemi, ilk olarak 1890'lı yıllarda tanımlanan, 3 aktivasyon yolu içeren ve santral kompleman komponenti C3'de birleşen, proteolitik aktivasyon basamaklarıdır. Kompleman sistemi; bir grup plazma proteini ve hücresel reseptörler içerir, sırayla aktive olur, konağı mikroorganizmalardan korur, immunkompleks klirensini kolaylastır ve diger inflamasyon sistemlerini de etkiler.

Total protein ölçümlerinde serum yerine plazma kullanılırsa, total protein konsantrasyonu ve globülin değerine fibrinojenin de dahil edilmesi gerekmektedir. Bu durumun total protein ve globülin değerlerinin yorumlanmasını

güçleştireceğinden kan proteinlerinin değerlendirilmesi için alınan örneklerin serum olması gerektiği bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

1.8. Albumin

Aminoasit sekansı farklı hayvan türlerinde benzerlik gösteren albümin tek polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Karbonhidrat eklentisi olmayan polipeptid zincirinde triptofan ve metiyonin aminoasitleri seyrek olarak yer alırken, lizin, arjinin, glutamik ve aspartik asit gibi yüklü aminoaistlerin fazlalığı söz konusudur. Dolaşımdaki olgun moleküller katlanması ve stabilitesi 17 adet disülfit köprüsü tarafından sağlanan α-heliks yapısındadır(Nicholson ve ark 2000).

Düşük viskozite özelliğine sahip olan albümin oldukça fleksibildir ve buna bağlı olarak çevresel şartlara ve bağlanma özelliklerine göre kolayca şekil değiştirebilmektedir. Sahip olduğu disülfit köprüler sayesinde çevre şartlarından ve bağlanma özelliklerinden kaynaklı form değişimi fizyolojik koşullardaki duruma yeniden kolayca gelebilmektedir. Molekülde bir rupturun şekillenmesi durumunda söz konusu bu köprüler yeniden oluşturulabilmekte ve eski yapısına dönebilmektedir. Sahip olduğu disülfit köprülerin bir sonucu olarak aldığı siferokolloidal şekil hidorfobik ve hidrofilik kısımlara sahip polar dış yüzey ve nonpolar merkezi bir kanalın oluşumunu sağlamaktadır. Alfa heliks yapısındaki dış yüzeyi moleküle suda yüksek çözünürlük özelliği kazandırmaktadır. Moleküler ağırlığı ve negatif yükü albüminin normal koşullarda damar içinde kalmasını sağlamaktadır. Molekülün denaturasyonu ancak sıcaklık, pH ve iyonik değişimlerin fizyolojik sınırlardan dramatik şekilde sapması ile olabilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002).

1.8.1. Albümin Metabolizması

Serum albümin konsantrasyonu molekülün sentezi, intra ve extravaskuler kompartmanlar arası dağılımı ve yıkımı ile determine edilmektedir.

Albümin sentezi

Karaciğerde sentezlenen albümin bu organda depo edilmemekte sentezi tamamlanmış moleküller hemen dolaşıma sevk edilmektedir. Sentezi başlıca bireyin beslenme şartları, sağlık durumu, intraselüler K konsantrasyonu, plazma kolloid onkotik basıncı ve hormon seviyelerine göre değişmektedir(Mazzaferro ve ark 2002). Beslenme ve buna bağlı olarak yeterli nitrojen alımı normal albümin sentezi için esansiyeldir ve günlük nitrojen alımının yaklaşık %6'sının sentez için kullanıldığı bildirilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002). Karaciğer albümin sentezini ancak normalin 2 ila 2,7 kat üzerine çıkarabilmektedir(Nicholson ve ark 2000). Çünkü organın dinlenme halinde dahi sentezden sorumlu hücreler albümini sentezlemeye devam etmektedirler. Sentez yolağı diğer proteinlerin sentezlenmesi ile aynıdır ve tüm ökaryotlarda ortaktır. Yani; -translasyon için mRNA, bağlanarak tRNA'yı aktive edecek uygun aminoasit havuzu, ribozom, ATP ve/veya GTP'den elde edilecek enerji gerekmektedir(Nicholson ve ark 2000).

Albümin sentezinin optimal seviyede olabilmesi için uygun beslenme şartlarının yanında hormonal ve ozmotik çevreninde önemli kriterler olduğu belirtilmektedir. Hepatositlerin gömülü olduğu ortam olan intersitisyel aralığın kolloid ozmotik basıncının albüminin sentez regülasyonunda merkezi bir rolü olduğu bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000). Zira sentetik kolloid uygulaması ile oluşturulan yüksek onkotik basınç albümin sentezini baskılarken, tersi durumda yani onkotik basıncı düşüren uygulamalar beslenme şartlarının yeterli olması koşulu ile sentezi sitümüle etmektedir(Mazzaferro ve ark 2002).

Ribozomlar üzerinde etki gösterecek olan mRNA konsantrasyonu sentez için önemli faktörlerden biridir. Travma ve hastalık koşulları gen transkripsiyonunu ve dolyısıyla albümin mRNA'sının oluşumunu azaltmaktadır. Bu azalmaya başta IL-6 ve TNFα olmak üzere sitokinlerin üretimini tetiklediği akut faz proteinleri neden olmaktadır. Gen trankripsiyonunu azaltan bir başka faktörde zarar görmüş hepatositlerdir(Mazzaferro ve ark 2002).

Albümin sentezini etkileyen bir başka faktörde organizmanın hormonal koşullarıdır. Uygun miktarlarda albümin sentezlenebimesi için insülin düzeyinin

yeterli olması gerekmektedir. Diyabetik bireylerdeki azalan sentez oranı insülin infuzyonu ile normale dönebilmektedir. Diyabetik ratların hepatositlerindeki albümin mRNA'sının yaklaşık %50 oranında azaldığı tespit edilmiştir(Lloyd ve ark 1987). Albümin sentezinde kortikosteroidlerin etkisi komplex bir görüntü sergilemektedir. Steroidler ve aminoasit steroid kombinasyonları albümin sentez oranını artırmaktadır. Tek başına steroid uygulamaları albüminin katabolizmasını artırmaktayken büyüme hormonu albümin mRNA'sında artış sağlamaktadır(Nicholson ve ark 2000).

Diğer hepatik proteinlerde olduğu gibi albümininde sentezinde besin alımı diğer bir sentez faktörüdür. Açlık albümin sentezini azaltırken, diyetten proteinin özellikle çıkarılması sentez oranının daha fazla etkilemektedir. Protein deprivasyonunun başında polizomlarda hızlı bir dağılma süreci gözlendiği, ancak özellikle bazı özel aminoasitlerin tekrar diyete konması ile bu dağılmanın yine hızlı bir şekilde toparlandığı bildirilmektedir(De Feo ve ark 1991). Sözü edilen özel aminoasitler içinde triptofan ve ornitinin bu yolakta en efektif aminoasitler olduğu belirtilmektedir(Rotschield ve ark 1974). Triptofanın aksine ornitin albüminin yapısına girmez. Üre döngüsünün bir ürünü olan ornitin polyaminlerin prekürsörü olarak rol oynamaktadır. Protein eksikliği olan diyetle beslenme uzun süreli olduğunda albümin sentezinin %50-60 oranında azaldığı ve bu azalmayı %0-4 arası protein içeren diyetin yavaşlatmadığı gözlenmiştir(Sakuma ve ark 1987). Diyet enerjisi de albümin sentezi üzerinde etkisi olmakta, enerji eksikliğinde görülen polizom formasyonundaki bozulma sadece glikozla besleme ile giderilebilmektedir(Princen 1983).

Kompartmanlar arası dağılım

Toplam albümin havuzunun yaklaşık %30 ila 40'ı plazmada, kalan kısım ise extravasküler kompartmanlarında yer almaktadır. Extravasküler kompartmanlardaki albüminin bir kısmı dokulara bağlı halde olduğundan plazma sıvısına geçişi yokken bir kısmı ise lenfatik drenaj yolu ile sirkülasyona yeniden katılmaktadır. Benzer bir durum sindirim sisteminde de vardır ve sindirim sistemine gelen albümin aminoasit ve peptidler halinde reabsorbe edilmektedir. Sağlıklı bireylerde albüminin üriner

kaybı eser miktardadır, hemen tamamı reabsorbe edilmektedir(Nicholson ve ark 2000).

Albüminin extravasküler ortama geçebilmesi için kapiller damarlardan sızması gerekmektedir. Starling'in teorisine göre bu geçiş damarın permeabilitesi, ve extra ve intrakapiller hidrostatik ve onkotik basınçlara bağlıdır. Damar dışına çıkan albüminin yaklaşık yarısı kapiller damarlardan çıkmaktadır ve bu transport kolaylaştırıcı bir ajan tarafından aktif olarak sürdürülmektedir. Albümin beyin hariç vücttaki kapillerlerin birçoğunun yataklarında bulunan albündin adı verilen yüzey reseptörüne bağlanarak veziküller halinde endotel hücrelerine ve buradan intersitisyal aralığa geçmektedir. Bu transferin yaklaşık 15 sn sürdüğü tespit edilmiştir. Albümine bağlanan uzun zincirli yağ asitleri ve molekülün katyonize ya da glikolize edilmesi söz konusu transferin artmasına neden olmaktadır(Nicholson ve ark 2000).

Albümin degredasyonu

Albümin degredasyonu vücttaki organların çoğunda gerçekleşmesine karşın kas doku ve deride gerçekleşen yıkım tüm yıkımın %40 ila 60'nı oluşturmaktadır. Karaciğerde gerçekleşen yüksek oranlı protein metabolizmasına rağmen sözkonusu molekülün sadece %15'inin degredasyonu bu organ da gerçekleşmektedir(Yedgar ve ark 1983). Bir günde total vücut albümininin yaklaşık %4'ü degrede olmaktadır(D'Angio 1994)

Endositik veziküllerle endotelyal hücrelere alınan albüminin lizozomlarla birleşmesi degredasyon mekanizmasının temelini oluşturmaktadır. Albümine uzun zincirli yağ asitlerinin bağlanması molekülü degredasyondan koruyan bir etki yaratmaktadır. Albünemi koşullarında LCFA/albümin oranının yükseldiği ve degredasyonun baskılandığı bildirilmektedir. Yıkım ürünü olan serbest aminoasitler vücudun protein havuzuna dahil olmaktadırlar(Nicholson ve ark 2000).

Radyo işaretli albüminin venöz uygulaması ile vücut kompartmanları arasındaki dağılımı belirlenmiştir. Buna göre dolaşımdaki albüminin saatte %4,5'i transkapiller olarak dolaşımdan çıkmaktadır. Bu oran toplam albüminin yaklaşık

yarısının 15 saatte kapiller sızıntı şeklinde dolaşımdan çıktığını göstermektedir. İnsanlarda toplam albüminin %3,7'si bir günde degrede olurken, toplam eliminasyon yarı ömrünün 19 gün olduğu belirlenmiştir(Nicholson ve ark 2000). Buna karşın yarı ömrü köpeklerde 8,2 gün, sığırlarda 16,5(Başoğlu ve Sevinç 2004) gün olarak belirtilen albüminin hipoalbünemi durumunda degredasyon oranı konservasyon amaçlı düşmektedir(Ford ve ark 1987).

Sepsis gibi kritik durumlar albüminin dolaşım konsantrasyonunun düşmesine neden olmaktadır. Bu durumu hem sentez oranını hem de intra ve extravaskuler kompartmanlardaki oranlarını değiştirerek meydana getirmektedir. İntra ve extravaskuler kompartmanlardaki oran değişimi endotel bariyerin disfonksiyonel hale gelmesi ile oluşmakta ve kapillar sızıntı şeklinde protein, enflamatuvar hücreler ve önemli miktarda sıvının intersitisyal aralığa geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Endotel hasarı ile damar geçirgenliğini artıran başlıca ajanlar olarak;
-gram negatif bakterilerden salınan endotoksinler,
-TNFα ve IL-6 gibi sitokinler,
-lökotrien ve prostoglandin gibi araşidonik asit metabolitleri,
-komplement proteinlerinden C3a ve C5a,
-bradikinin ve histamin gibi vazoaktif peptidler,
-makrofaj inflamatuvar protein 1α gibi kemokinler sayılmaktadır(Nicholson ve ark 2000).

Albümin konsantrasyon değişikliğinin diğer bir sebebi de sentez oranlarındaki değişimdir. Travma, inflamasyon ve sepsis gibi durumlarda akut faz proteinlerin sentezinden sorumlu mRNA transkrpsiyonu artmakta, buna karşın albumin mRNA'sının transkripsiyonu azalmaktadır. Akut faz proteinlerinin yanında IL-6 ve TNFα'nın her ikiside albümin mRNA'sının transkripsiyonunda azalmaya neden olmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalar enfeksiyonda sentezi azalan albüminin 36 saat sonra tekrar artma eğilimine girdiği gözlenmiştir(Schreiber ve ark 1982).

Albümin sentezinde azalmaya neden olan patolojik koşullar aynı zamanda molekülün katabolizmasında da değişmelere neden olmaktadır. Kütle bağımlı bir degredasyon oranına sahip olan albümin degredasyonu dolaşım konsantrasyonu arttıkça degrdasyonunda artmasıyla sonuçlanmaktadır. Albüminin transkapiller

transportu arttıkça degredasyon oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Albümin degredasyonunda vasküler endotelyumun önemli bir fonksiyonu olabileceği bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000).

1.8.2. Albümin Fonksiyonları

Onkotik basınç

Protein molekülleri tarafınadan oluşturulan plazma onkotik basıncına albümin %80 oranında katkı sağlamaktadır. Bu plazmadaki yoğunluğu ve moleküler ağırlığı ile ilgilidir. Albümin diğer plazma protienlerine göre daha yüksek konsantrasyonda bulunurken, 66,5 kDa molekül ağırlığı ile yaklaşık 53-160 kDa molekül ağırlığına sahip serum globülinlerinden daha hafif bir moleküldür. Onkotik basıncın %60'ı albüminin direkt osmotik etkisinden kaynaklanırken kalan %40'ı ise pozitif yüklü parçacıkları kendisine çeken negatif yükünden kaynaklanmaktadır. Extravasküler kompartmandaki konsantrasyon yoğunluğuna bağlı olarak, suda çözünebirliğinin ve negatif yükünün etkisi ile doku sıvılarının distürbasyonunun düzenlenmesinde de etkin bir role sahiptir(Nicholson ve ark 2000).

Albüminin plazma ve intersitisyal boşluk arasındaki basınç farkının düzenlenmesi amacıyla dolaşıma geçebileceği bildirilmektedir(Mitchell 1990). hipoalbünemi koşullarında intersitisyel basınç intravaskuler basıncı aşabilmekte ve lenfatik sistemin sıvıyı damar içine çekememesi ödemle sonuçlanabilmektedir(Mazaffero ve ark 2002).

Madde bağlayıcılığı

Moleküler yapısı nedeni ile birçok farklı maddeyi bağlayabilme özelliğine sahip albüminin en güçlü bağladığı moleküller uzun zincirli yağ asitleri, bilüribin ve hemetinide içeren orta büyüklükte hidrofobik organik anyonlardır. Askorbat ve triptofan gibi daha az hidrofobik ve daha küçük moleküller de spesifik olarak albümine bağlanmalarına karşın affiniteleri düşüktür. Monovalan katyonlar albümine bağlanmazken, başlıca kalsiyum ve magnezyum olmak üzere divalan olanlar bağlanma özelliği göstermektedir. Güçlü bir negatif yüke sahip olan albüminin bu

özelliği ile bağladığı moleküllerin elektriksel yüklerinin gücü arasında çok az bir korelasyonun olduğu bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000). Sirkülasyondaki substansların taşınmasında rol alan albümin aynı zamanda bu substanlar için rezervuardır ve konsantrasyonlarının düzenlenmesinde etkili bir faktördür(Mazaffero ve ark 2002).

Albüminin bağladığı diğer önemli endojen moleküller olarak safra asitleri, eicosanaoidler, bakır, çinko, folat ve aquacobalamin sayılmaktadır. Primer olarak taşıdığı moleküllerin yanı sıra albümin bazı maddeler için sekonder ya da tersiyer taşıyıcı olarak da işlevi vardır. Bu maddeler içinde steroidler, vitamin D ve tiroksinin bazı derivatlarıda bulunmaktadır(Nicholson ve ark 2000).

Metabolik fonksiyonlar

Yağ asitleri toksisitesinden korunmak için albümine bağlanarak taşınmaktadırlar. Hipoalbünemi koşullarında lipemi yaygın görülen bir bulgudur(Mazaffero ve ark 2002). Lipid ve eicosonoid gibi endojenik substanları bağlama özelliğinden dolayı albümin bir takım metabolik yolaklara da dahil olmaktadır. Lipoprotein lipazın etkinliği, yağ dokudan serbest kalarak albümine bağlanan yağ asitleri tarafından sitimüle edilmektedir. Eicosanoidler söz konusu olduğunda ise albüminin işlevi prostoglandin I_2 ve trombaksan A_2 gibi substansların stabilizasyonunu sağlamak olabileceği bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000).Zira albümin seviyesinin düşüşü ile birlikte platelet agregasyonu ve trombozise neden olan prostoglandinlerin prekürsörü olan araşidonik asit seviyesi yükselmektedir(Mazaffero ve ark 2002). Albüminemi makrofajlardan araşidonat salınımını artmasına neden olmakta ancak, araşidonat asitin parçalanma yollarına etki etmemektedir. Bu etkisinden dolayı siklooksijenaz aktivitesinden ziyade lipo-oksjenaz aktivitesi üzerinde olduğu düşünülmektedir(Nicholson ve ark 2000).Yükselen prostoglandinlerin ise gebelik oluştuktan sonra embryo üzerinde negatif etkileri olduğu bilinmektedir. Gebeliğin ilk 3 haftasında önemli düzeyde embriyonal kayıplar söz konusu olduğu ve bu kayıpların embriyonun PGF2α üretimini yeterince baskılayamaması ile ilgili olduğu bildirilmektedir(Staples ve ark 1988).

Tampon özelliği

Sahip olduğu yüklü aminoasit miktarının çokluğu ve plazmadaki konsantrasyon yoğunluğunun her ikisi birden göz önüne alındığında efektif bir plazma tampolayıcısı olarak rol oynayabileceği bildirilen albümin normal anyon gapın yaklaşık yarısından sorumludur. Plazma protein konsantrasyonundaki azalma metabolik alkolozise neden olmaktadır(Nicholson ve ark 2000). Desilitredeki 1 gramlık albümün kaybı litrede 3,4 mmol bikarbonat artışına eşdeğer bir etki bırakmaktadır(McAuliffeve ark 1986).

Antioksidan fonksiyonu

Fizyolojik koşullar altında albüminin önemli bir antioksidan potansiyele sahip olabileceği bildirilmektedir. İnsan albüminin polimorf nükleer lökositlerin yangı durumunda salgıladıkları oksijen radikallerinin salınmını inhibe ettikleri bildirilmektedir. Molekülün içerdiği çok sayıdaki sülfidril grupları molekülün bu etkisinin nedeni olabileceği belirtilmektedir. Bu gruplar, aktive edilen nötrofillerden salgılanan miyeloperoksidaz enziminden köken alan hipoklorus asit (HOCL) gibi okside edici ajanlar için önemli bir temizleyici rolü oynamaktadırlar. İnflamasyon alanındaki albümin kurban antioksidan olarak adlandırılmaktadır(Nicholson ve ark 2000). Serbest radikalleri ve bakteriyel toksinleri ortadan kaldırmak için kullanılan albümin bu toksik ürünleri bağlayarak fonksiyonel bir destruksiyon gerçekleştirmektedir. Yangsal alandaki bir başka albümin denatürasyonu da bölgenin pH değeri nedeni ile gerçekleşmektedir. Deantüre olan albümin kaynaklı aminoaistler ise doku tamirinde kullanılmaktadır. Albümin uygulamasının endotoksemik koyunları ARDS ve doku hasarından koruduğu gösterilmiştir(Emerson ve ark 1989).

Yangı koşullarındaki hipoalbüneminin nedenleri;
1- endotoksinleri bağlayarak destruksiyonu
2-pH nedenli denatürasyon,
3-vaskuler permeabilite artışı nedeni ile damardan sızıntı şeklindeki kayıp olarak sıralanmaktadır(Mazaffero ve ark 2002).

Ürik asit ve askorbik asit gibi diğer plazma substanlarının organizmadaki antioksidan rollerinin daha az olduğu ancak extraselüler sıvıdaki albümin konsatrasyonunun düşük olması bu substanları da önemli hale getirebileceği bildirilmektedir(Hu ve ark 1993).

Mikrovasküler bütünlüğü sağlama fonksiyonu

Albümin, stres kaynaklı kapiller permeabiliteyi sınırlandırıcı bir ajan olarak görülmektedir. Kapillar permeabilitenin kontrolü glikoproteinlerin damar duvarındaki dağılım özelliklerinin endotel hücreleri tarafından değiştirilmesi suretiyle yapıldığı bilinmektedir. Tam olarak mekanizması ortaya çıkarılmamakla birlikte albüminin fonksiyonunun glikoprotein dağılım mekanizması üzerinde olabileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili albüminin güçlü negatif yükü nedeni ile membranda bulunan diğer negatif yüke sahip molekülleri uzaklaştırmak suretiyle ya da boşluk doldurucu bir etkiyle membran kanal boyutlarını küçülterek yapabileceği teorileri de vardır(Nicholson ve ark 2000). Albümin, permabiletiyi artıran bir ajan olan araşidonik aisiti bağlayarak(Beck ve ark 1998) ve reperfüzyon olayında nötrofillerin damar endoteline yapışmasını sağlayan xhantin-xhantin oksidaz için potent inhibitör olarak permeabiliteye indirekt olarak etkilemektedir. Albüminin xhantin-xhantin oksidaz için potent inhibitör formu polynitroxylated albümin formudur(Zhang ve ark 2000). Bu fonksiyonlar için görece küçük miktarlarda albümine gereksinim duyulmaktadır. Albüminin direkt koruyucu etkisi kültüre edilmiş endotel hücrelerdeki apoptozisi engellemesi ile gözlenmiştir(Nicholson ve ark 2000).

Albümin dolaşımdaki sülfidril gruplarının en önemli kaynağıdır. Nitrik oksit sülfidril gruplarına bağlanarak stabil formu olan S-nitrosothiol'e dönüşmekte ve bunun sonucu olarak hızlı degredasyondan korunmaktadır. Albüminin bu mekanizmanın bir sonucu olarak nitrik oksitin vazodilatatör etkisini azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir(Nicholson ve ark 2000).

Albümin dışında diğer kolloidler de mikrovasküler yapının korunmasında etkili birer faktördürler. Orta derecedeki moleküler ağırlığı ile nişastaların trankapiller sızıntıyı azaltıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Kristaloitlerle

karşılaştırıldığında albümin ve nişasta daha düşük moleküler ağırlığa sahip moleküllerdir(Nicholson ve ark 2000).

Antikoagulant etkisi

Kanın pıhtılaşmasında albümin heparine benzer bir rol oynamaktadır. Bu benzerliğin nedeninin birbirine benzeyen moleküler yapıları olabileceği bildirilmektedir. Heparin sahip olduğu negatif yüklü sülfat grupları antitrombin üzerindeki pozitif yüklü grupları bağlamakta ve böylece koagülasyon olayı gerçekleşmektedir. Heparine benzer şekilde albüminin yapısında da negatif yüklü birçok grup vardır. Hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda albümin konsantrasyonu ile heparin gereksinimi arasında negatif bir korelasyonun bulunduğundan söz edilmektedir(Nicholson ve ark 2000).

.

1.8.3. Albümin Düzeyinin Prognostik Değeri

Total protein ve albumin aminoasit varlığını yansıtmaktadır. Konsantrasyonlarının azalması protein yetersizliği olarak değerlendirilmektedir. Ancak bir eksiklik söz konusu olduğunda bunun total protein ve albumin seviyelerine yansıması zaman almaktadır. Çünkü albuminin görece kısa yarı ömrü protein yetersizliği ile karşı karşıya kalındıktan sonraki bir iki ay içinde ancak seviyesinin değişmesine neden olmaktadır. Bununla beraber kuru dönemde ve erken laktasyondaki süt ineklerinde ölçümü yapılan albuminin postpartum hastalıklar için bir tahminleyici olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Van Saun 2006).

Yapılan çalışmalar albümin konsantrasyonunun insan(Nicholson ve ark 2000) ve hayvanlarda (Mazaffero ve ark 2002) mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu ortaya koymuştur. Litrede 2,5 g miktarındaki düşüşün ölüm oranını %24-56 arasında yükselttiği belirtilmektedir. Mortalitede olduğu gibi morbidite oranlarında da albümin seviyesinin etkin bir prediktör olduğu geniş tabanlı araştırmalar sonucunda rapor edildiği bildirilmektedir. Hospitlize hastalardaki hipoalbünemi bulgusunun daha fazla sürekli hastanede kalma ve daha fazla komplikasyonla korele olduğu bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000).

Serum albümin düzeyinin karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için veteriner sahada sıklıkla kullanıldığı bildirilmektedir. Serum albümin seviyesinin düşmesi hepatik yetersizliğin geç bir marker'ıdır. Çünkü seviyesi ancak karaciğer fonksiyonlarını %75 oranında yitirdiğinde düşme eğilimine girmektedir (Mazaffero ve ark 2002). Ruminantlarda ayrıca görece uzun yarı ömrüne sahip olmasıda bu özelliğine katkıda bulunmaktadır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Yapılan çalışmalarda gebeliğin son döneminde total protein ve globülin miktarında belirgin bir düşüş gözlendiği ve postpartum dönemde dereceli olarak arttığı bildirilmektedir(El-Sherif ve Assad 2001). Bunun nedeninin fötusunın hızlı geliştiği dönem olan geç gebelikte özellikle kas doku olmak üzere protein sentezine başlaması ve kaynak olarak maternal proteinleri kullanması olabileceği belirtilmektedir(Jainudee ve Hafez 2000). Geç gebelikteki total protein seviyesinin düşmesindeki diğer bir nedenin globülin seviyesindeki düşüş olduğu ve bu azalmanın çoğul gebeliklerdeki miktarının çok miktarda globülin içeren kolostrum sentezi dolayısıyla tek olanlara göre daha belirgin olduğu bildirilmektedir(Davson ve Segal 1980). Tüm gebelik boyunca laktasyondaki hayvanlardan daha düşük total protein değerleri raporlanmıştır(Kaneko 1989). Shetaewi ve Daghash (1993) ise koyunlarda laktasyon döneminde gebelerle karşılaştırıldığında albümin seviyesinin düştüğü, globülin seviyesinde bir artış olduğunu bildirmektedirler. Balıkçı ve ark(2007) tarafından yapılan çalışmada gebeliğin 60, 100, 150 günlerinde ve postpartum 45. Günde belirlenen total protien değerleri tek gebeliklerde sırasıyla (g/l) 76.8, 75,01, 68.4 ve 77.3 şeklindedir. Aynı çalışmada ikiz gebeliklerde ise sırasıyla (g/l) 75.2, 70.2, 64.4 ve 77.0 olarak belirlenmiştir. Albümin ise tek gebeliklerde 31.6, 29.7, 29.9 ve 30.9 olarak belirlendiği çalışmada ikiz gebeliklerde 30.3, 28.9, 29.4 ve 30.2 olarak belirlenmiştir. Gebeliğin 150. Günündeki albümin değerleri diğer dönemlerle karşılaştırıldığında düşük olduğu bildirilmektedir.

Total protein, albümin ve globülin serum konsantrasyonları cinsiyete göre değişik derecelerde farklılıklar göstermektedir. Ercan ve ark (2014) tarafından Akkaraman ırkında yapılan bir çalışmada elde edilen veriler çizelge 1.5'de ki gibidir.

Çizelge 1.5. Akkaraman ırkında Total protein, albümin ve globülin değerleri(Ercan ve ark 2014).

	Erkek	Dişi	P değeri
Total Protein (g/dl)	7.27	6.59	0.00
Albumin (g/dl)	3.39	3.41	0.78
Globulin (g/dl)	3.87	3.12	0.00

Basılı kaynaklardaki albümin dair referans değerler 2,4-3,0 g/l(Batmaz 2013), 2,4-3,9 g/l (Turgut 2000) olarak bildirilirken, total protein referans değerleri ise 6,0-7,9 g/l(Batmaz 2013; Turgut 2000) olarak bildirilmektedir.

Subklinik hastalıklar ya da inflamatuar sitokin üretimini indükleyen herhangi bir süreç fizyolojik cevaba bağlı olarak birçok kan parametresinin değişimine neden olmaktadır. Bu süreçte interlökin-1 mediatörlüğünde karaciğerde sentezlenen haptoglobin ve seruloplazmin gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri yükselirken albumin, kolesterol, demir ve çinkonun kan konsantrasyonları nutrisyonel statüden bağımsız olarak düşmektedir(Mazaffero ve ark 2002).

Serum albümin konsantrasyonu ile özellikle protein alımı olmak üzere beslenme durumu arasında direk bir ilişkinin olduğu bilinmektedir (Hoaglund ve ark 1992). Lee ve arkadaşları (1978) tarafından yürütülen çalışmada diyetle içinde total protein ve albümininde bulunduğu kan metabolitleri arasında istatiski anlamda önemli etkileşimler bulunmuştur. Bu ilişkilere dair tablo aşağıdaki gibidir.

Çizelge 1.6. Rasyon-Metabolt İlişkisi(Lee 1978)

	Rasyon Bileşenleri					
	Enerji	Ham Protein	Ca	P	Ca/P Oranı	Mg
Kan komponeneti			Varyans Analizi F Değerleri			
Total Protein		9,78**				
Serum Albumin		13,80**				
Serum BUN	2,91	37,87**				1,05
Serum Glikoz	28,23**					
Serum Kalsiyum			3,40		3,20	93,95**
Serum Fosfor				5,80*	0,30	
Serum Ca/P Oranı			0,04	2,48	1,35	27,94**
Serum Magnezyum						8,70**

Bu etkileşimin albümin sentezi için gerekli aminoasitin diyetle alınamaması yanında protein oranı yetersiz diyet sonunda albüminin aminoasit sağlayıcısı olarak rol oynaması ile açıklanabileceği belirtilmektedir(Kaneko 1997). Protein yetersizliğinin globülinler üzerindeki etkisi yetersizliğin süresi ile yakından ilişkilidir(Caldeira ve ark 2007). Yetersizliğin ilk dönemlerinde globülin seviyesinin çoğunlukla sabit hatta albümin düşüklüğünden kaynaklanan osmotik basıncı dengelemek amacıyla yüksek olabileceği belirtilmektedir(Payne ve Payne, 1987). Ancak yetersizliğin ilerleyen dönemlerinde muhtemelen sentezinin aksaması ve protein sentezinde kullanılmak üzere aminoasit sağlamak amacıyla katabolizasyonu sonucunda konsantrasyonunun düştüğü bildirilmektedir(Caldeira ve ark 2007).

Çizelge 1.7. Aynı rasyonun farklı oranları ile beslenen koyunların albümin, total protein ve globülin konsantrasyonları(Caldeira ve ark 2007).

VKS	1,25	2	3	4
Albumin (g/l)	25.57	29.43	31.28	34.91
Globulins (g/l)	36.09	35.01	41.18	40.88
Total protein (g/l)	61.66	64.44	72.46	75.79

Aynı rasyonun farklı oranları ile beslenen koyunların V.K.S'leri 1.25, 2, 3 ve 4 şeklinde belirlenen çalışmadaki gruplarda albümin, total protein ve globülin konsantrasyonları çizelge 1.7'deki gibi bulunmuştur(Caldeira ve ark 2007). Bu sonuçlara göre söz konusu metabolitlerin beslenme düzeyiyle paralel olarak geliştiği bildirilmektedir.

Farklı fizyolojik dönemlerdeki comisura ırkı koyunlarla yapılan bir çalışmada ise serum T. Protein ve albümin konsnatrasyonlarında tüm laktasyon dönemlerinde ve kuru dönemde diöstrus, gebelik ve postpartum dönemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselişin olduğu bildirilmektedir. Sözkonusu bu çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde en yüksek T.protein ve Albümin düzeylerinin kuru dönemde olduğu görülmektedir(çizelge 1.8.). Bu dönemdeki albümin seviyesinin yüksekliğine Yokus ve ark(2006) referansı ile düşük protein alımı ve dehidrasyon gerekçe gösterilmiştir. Bu çalışmada rasyonlar gebelik döneminde %17,9 laktasyonda ise %14,3 HP içerecek şekilde düzenlenmiştir(Piccione ve ark 2009).

Çizelge 1.8. T.protein ve albüminin farklı fizyolojik dönemlerdeki serum konsantrasyonları(Piccione ve ark 2009)

		gebelik				laktasyon			
	Di Östrus	erken	orta	geç	Post partum	erken	orta	geç	Kuru dönem
T.Protein (g/l)	69,60	70,60	71,16	72,10	72,47	73,07	73,95	74,98	76,40
Albumin (g/l)	24,05	24,57	24,78	25,06	25,65	26,20	27,04	27,55	29,63

Albümin seviyesinin geç gebelikteki artan kan hacmine paralel yükselen glomerülar filtrasyon nedeniyle yükseldiği bildirilmektedir. Bu dönemdeki yükselişin diöstrusla kıyaslandığı çalışmada artan albümin seviyesi geç gebelikte fötusun enerji ihtiyacının artması ile ilişkilendirilmiştir(Piccione ve ark 2009).

Laktasyonda olan ve olmayan hayvanlarda alınan örneklerde en yüksek total protein değerini veren sürüdeki albumin seviyesinin en düşük bulunduğu ve bu sürüde zayıf conseption oranı ve abortların görüldüğü bildirilmiştir. Bunun enfeksiyon sonucu yüksek globulin seviyesi ile ilgili olabileceği değerlendirilmiştir(Lee ve ark 1978).

1.9. Transaminazlar

Karaciğer anatomik ve fonksiyonel olarak gastrointesitinal kanal ve dolaşım sisteimi arasında yer alan sindirim sisteminin önemli bir organıdır(Turgut 2000). Yapısal olarak hepatositler, biliar kanal sistemi, venöz ve arteriyal kanal sistemi tarafından oluşturulmaktadır. Fonksiyonları arasında başlıca; plazma proteinlerinin sentezi, karbonhidrat ve lipit metabolizmasının regülasyonu, toksin detoksifikasyonu bulunan karaciğerin bunların yanında biluribin metabolizması ve sahip olduğu kupfer hücreleri dolayısı ile retiküloendotelyal sistemin de bir parçasıdır(Turgut 2000).

Karaciğer hepatik arter ve portal vena olmak üzere iki farklı damardan kan almaktadır. Hepatik arter organa besin ve oksijen sağlarken, karaciğer kan akışının yaklaşık %80'ini oluşturan portal vena gastrointestinal sistemden absorbe edilen

maddeleri ve pankreastan salınan hormonları taşır. Biyokimyasal testler, karaciğer fonksiyon testlerini ve karaciğer kaynaklı plazma enzim aktivitelerinin ölçümlerini kapsamaktadır(Turgut 2000).

Biyokimyasal testler içinde yer alan testlerden bir grubunu oluşturan hücresel nekroz testleri, hücre membran premeabilitisinde değişikliğe neden olarak sitozolik enzimlerin extraselüler sıvı içine sızmasına yol açan hepatoselüler hasarın tespitinde kullanılmaktadır. Genelde karaciğer enzimlerindeki artışın büyüklüğü etkilenmiş hepatosit sayısı ile orantılıdır. Aminotransferazların serumdaki miktarının artışı membran permeabilite değişiklikleri ve hücre ölümünün yanısıra enzim sentezinin artmasından da kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Pappas ve ark 1985).

Biyolojik katalizörler olan enzimler biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran biyolojik kökenli maddelerdir. En önemli özellikleri olarak katalitik etkinlik,spesifiklikveregülasyon olarak sıralanan enzimler spesifik kimyasal reaksiyonları hızlandırırlar,substratları için yüksek derecede spesifiteye sahiptirler ve sulu çözeltilerde çok ılımlı sıcaklık ve pH durumları altında fonksiyon gösterirler. Enzimlerle katalize edilen tepkimeye katılan kimyasal moleküllere ise substrat adı verilmektedir.

Bazı enzimler aktivite için, protein yapıyı oluşturan aminoasit bileşenlerinden başka kimyasal bileşen gerektirmezken diğer bazı enzimler akitivitelerini göstermek için kofaktör diye adlandırılan ek bir kimyasal bileşene ihtiyaç duyarlar.Kofaktörü ile birlikte tam ve katalitik olarak aktif bir enzim holoenzim olarak adlandırılmaktadır. Holoenzimin bir protein kısmı bir de kofaktör kısmı vardır. Holoenzimin protein kısmı apoenzim veya apoprotein olarak adlandırılır. Koenzim enzime çok sıkı bağlanmış olabildiği gibi, çok gevşek olarakta bağlanmış olabilir. Koenzimlerin enzim proteinine çok sıkı bir şekilde kovalent olarak bağlı olup enzim proteininden ayrılmayanları prostetik grupolarak adlandırılırlar. Koenzimlerin enzim proteinine zayıf bir şekilde nonkovalent olarak bağlı olup enzim proteininden ayrılabilenleri kosubstrat olarak adlandırılırlar.

Koenzimler, fonksiyonlarına göre genellikle üç grupta incelenirler:

Hidrojen ve elektron transfer eden koenzimler.

Fonksiyonel grup transfer eden koenzimler.

Liyaz, izomeraz ve ligazların koenzimleri.

Fonksiyonel grup transfer eden koenzimler, piridoksal-5-fosfat (PLP), tiyamin pirofosfat (TPP), koenzim A (CoA·SH), α-lipoik asit, biotin (vitamin H), tetrahidrofolat (H4-folat) ve koenzim B12 (5i-deoksiadenozil kobalamin)'dir. Piridoksal-5-fosfat (PLP), Vitamin B6 ailesinin üç önemli üyesinden biri olan piridoksalin aktif şeklidir. Piridoksal-5-fosfat (PLP), bir α-amino asidin amino grubunun bir α-keto asidin α-karbonuna transferini katalizleyen transaminazların (aminotransferazlar) prostetik koenzimidir. Piridoksal-5-fosfat (PLP), karbonil karbonu ile, enzimin aktif bölgesindeki lizinin ε-amino azotu arasında Schiff bazı (aldimin) oluşturarak elektron musluğu olarak etki yapmaktadır(Kirsch ve ark 1984).

Tüm aminotransferazların koenzim olarak vitamin B6'nın bir türevi olan piridoksal fosfata ihtiyacı vardır. Bu koenzim enzimin aktif bölgesindeki özgün lizin biriminin ε- amino grubuna kovalan bağlarla bağlanmıştır. Aminotransferazlar, bir aminoasidin amino grubunu piridoksal'a transfer ederek piridoksamin fosfat oluşturur. Piridoksamin daha sonra bir α- keto asit ile reaksiyona girerek bir aminoasit oluştururken kendisi de orijinal aldehit formu olan pridoksal fosfata yeniden dönüşür.

Vitamin B6 bağımlı enzimlerin içinde en büyük grubu 51 farklı aminoasit sekansına sahip 14 adet farklı enzimin oluşturduğu grup olan aminotransferazların olduğu bildirilmektedir. Aminotransferazlar kendi içinde dört alt gruba ayrılarak incelenmektedir. Altgrup I aspartat, alanin, tiozin, histidinol-fosfat, ve fenilalanin aminotransferazlar'ı; altgrup II asetilornitin, ornitin, o-aminoasit, 4-aminobutirat ve diaminopelargonate aminotransferazlarını, altgrup III D-alanin ve dallı-zincirli aminoasit aminotransferazlarını, ve altgrup IV serin ve fosfoserin aminotransferazlarını içermektedir.

Transaminazlar veya aminotransferazlar; bir çift amino asitinve bir çift keto asitin birbirine çevrimi olayı olan transaminosyonukatalizler. Bunlargenel olarak α- amino asit ve α- keto asitlerdir.Alanin, arjinin, asparajin, aspartik asit, sistein, izolösin,lösin, lizin, fenilalanin, triptofan, tirozin ve valin gibi en azon iki amino

asidin katabolizmasında transaminasyonreaksiyonu ile α- amino grupları enzimatik olarakalınmaktadır(Jansonius 1998).

Belli bir enzimin katalitik aktivitesi aynı, fakat elektriksel alanda göç, doku dağılımı, ısı, inhibitör ve aktivatörlere yanıtları farklı olan formlarına o enzimin izoenzimleri adı verilmektedir. Her iki aminotransferazında izoenzimleri ve multiple formları olduğu bilinmektedir. AST'nin mitokondriyal formunun(mAST) dominant form olduğu ve karaciğerdeki oranının yaklaşık % 80 olduğu bildirilmektedir. Ancak mAST'nin serum miktarı akut karaciğer hasarlarında bile oldukça düşük miktardadır(Rej 1977). Görece karaciğer spesifik ve sitozolik bir enzim olan ALT'ye karşın AST hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzimlere sahip olup karaciğerin yanı sıra çizgili kaslarda, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunmaktadır. ALT öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda mevcut iken, AST daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. Aminotranferazlar idrarla atılmazlar, safraya az miktarda geçebilir, eliminasyonu temel olarak retiküloendotelyal sistemde gerçekgerçekleşir. AST'nin eliminasyonu ALT'den daha hızlıdır. ALT'nin yarı ömrü 47±10 saat ve AST'nin yarı ömrü 17±5 saattir(Lott ve Wolf 1986).

Klinik önemi olan transaminazların *aspartat transaminaz***(AST)** ve *alanin transaminaz*dır **(ALT)** olduğu bildirilmektedir(Turgut 2000).

Alanin aminotransferaz (ALT) Glutamat- pirüvat transaminaz (GPT) adı da verilen bu enzim birçok dokuda mevcuttur. Buenzim alaninin amino grubunu α- ketoglutarata aktarır ve sonuçta pirüvat veglutamat oluşur. Reversibldir, bununla beraberaminoasit katabolizması sırasında diğer aminotransferazlar gibiglutamat sentezi yönünde çalışmaktadır. Böylece glutamat alanin'den azot toplayıcısıgibi çalışır.

L- Alanin + α- Ketoglutarat ⟷ *Pirüvat + L- Glutamat*

Aspartat aminotransferaz (AST) Glutamat- okzaloasetat transaminaz (GOT) adı da verilen bu enzimin katalizlediği reaksiyon diğer trasnaminazlardan farklı olarak, glutamat oluşumu yönünde değil, aspartat oluşumu yönünde ilerler.

AST aminoasit katabolizması sırasında amino gruplarını glutamat'tan okzaloasetat'a transfer eder ve oluşan aspartat bir azot kaynağı olarak üre döngüsüne girer.

L- Aspartat + α- Ketoglutarat ⟷ *Okzaloasetat + L- Glutamat*

Alanin, aspartat ve glutamat olmak üzere üç aminoasit yapısal rollerinin yanında aminotransferazlar için substrat olarakta işlev görmektedirler. Bu aminotransferazlar TCA siklusu komponenti olan üç oxo asitin oluşumunu sağlamaktadırlar. Bu aminotransferazlardan ikisi farklı metabolik yolaklar için anahtar konumdadır. Bunlardan AST'nin mitokondri membranında gerçekleşen malat-aspartat dönüşümünü sağladığından özellikle önemli olduğu bilinmektedir.Sitoplazmik NADH'nin solunum zincirinde değerlendirilmek üzere mitokondriye alınışı, malat-aspartat mekiği veya gliserol-3-fosfat mekiği ile olmaktadır. Malat-aspartat mekiği, karaciğer, böbrek ve kalp mitokondrilerinde fonksiyon görür.

Malat aspartat mekiği gliserol-3-fosfat mekiğinin aksine reverzibil bir reaksiyondur ve mitokondriye elektron girişi ancak sitoplazmik NADH/NAD oranı mitokondriyal matrixteki oranından büyük olduğunda gerçekleşmektedir. Söz konusu bu mekikte enerji tüketimi olmadığı için her bir NADH transferi sonucunda üç ATP sentezlenmektedir(Stryer 1981).

Sağlıklı bireylerde düzeyleri cinsiyet ve vücut kitle indeksinden etkilenebileceğini belirtilen aminotransferazların karaciğer hücre hasarının hassas bir göstergesi olduğu bildirilmektedir(Ersoy 2012). Karaciğerdeki yüksek aktivite gösteren AST, ALT, GGT enzimleri Karaciğerin akut ya da kronik hastalıklarında seviyeleri monitorize edilen enzimlerdir. Hepatoselüler membran permeabilitisindeki değişimlerin boyutunun belirlenmesinde kullanılan aminotransferazların serumdaki miktarının artışı membran permeabilite değişiklikleri ve hücre ölümünün yanısıra enzim sentezinin artmasından da kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Pappas ve ark 1985). Membran permeabilitisindeki artış kedi ve köpeklerde aminotransferaz seviyesinde belirgin yükselişe neden olurken sığır ve atlardaki yükselişin önemli miktarlarda olmadığı bildirilmektedir. Enzim bazında ise kedi ve köpeklerde ALT'nin karaciğere AST'den daha spesifik olduğu bildirilmektedir(Turgut 2000).

Eritrositler her iki aminotransferazıda serum miktarlarından daha büyük miktarlarda içerirler. Bu durum serum örneklerindeki hemoliz sonucunda farklı değerlendirmelere neden olabilecektir. Ancak bu durumun sadece büyük miktarlarda hemoliz oluşursa sonuçları etkileyeceği bildirilmektedir(Rej 1989). Örnekler buzdolabı koşullarında ya da dondurulurak muhafaza edildiğinde enzimin oldukça stabil olduğu bildirilmekle birlikte örneklere pridoksal fosfat ilavesinin stabiliteyi olumlu yönde etkilediği yönünde de bildirişler mevcuttur. ALT stabilitesinin buzdolabı koşullarında daha kırılgan olduğundan muhafazası için -60c'dan daha düşük sıcaklıklar önerilmektedir(Turgut 2000).

1.9.1. Serum AST düzeyleri

AST konsatrasyonunun ortalama seviyesinin 43.35 u/l olarak belirlendiği Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada laktasyon ve kuru dönemler arasında anlamlı bir farkın gözlendiği, en yüksek değerin ise erken laktasyonda olduğu ve laktasyon sürecinde azalan değerler gözlendiği bildirilmektedir(Stojević ve ark 2005). Bu enzimin en yüksek bulunduğu fizyolojik dönem Stojevic ve ark (2005)'larının yaptığı çalışmada 57.79 u/l ile erken laktasyon olurken El-Ghoul ve ark (2000) doğumdan önceki 6. haftayı işaret etmektedir. Bu dönem Stojevic ve ark(2005) çalışmasında enzim miktarının en düşük bulunduğu dönem olarak bildirilmiştir. Söz konusu metabolitin gebelik ve laktasyon dönemindeki konsantrasyonunun düzensiz olduğunu bildiren çalışmalarda vardır(Tainturier ve ark 1984).

Laktasyondaki ineklerden alınan kan örneklerinden elde edilen bazı metabolitlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada AST ile NEFA, total protein ve globülin arasında anlamlı negatif korelasyonun olduğu bildirilmektedir(González ve ark 2010).

Koyunlarda Prepartum, Postpartum, Postpartum ve ileri postpartum dönemlerinde ölçülen AST aktiviteleri sırasıyla 88.00, 94.87, 111.14, 140.80 şeklinde olup, postpartum dönemde önemli bir yükselişten söz edilmektedir(Giuliotti 2014). Benzer fizyolojik dönemlerde ineklerdeki değişim ise doğumdan 3 hfta önce ortalama 69,9 u/l, doğum anında 88,1 u/l ve doğumdan 3 hafta sonra 91,0 u/l olarak

belirlenmiştir(Avcı ve Kızıl 2013).Söz konusu enzimin yaşa bağlı değişimleri önemli ölçüde olmamaktadır. Karakaçan ırkı koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada bir ila üç yaşları arasındaki koyunlarda ortalama 93,76 u/l, üç ila altı yaş arasındakilerde ortalama 101,27 u/l olarak belirlenmiştir(Stevanović ve ark 2015). Cinsiyet söz konusu olduğuda koyunlardaki enzim aktivitesi koçlara göre daha yüksek sonuçlar alınmıştır. Ercan ve ark(2014) Akkaraman ırkında söz konusu enzimin serum değerini koçlarda 75,2 u/l, koyunlarda ise 102,93 u/l olarak bildirmişlerdir.

1.9.2. Aminotransferazlar ve Enerji Balansı

Ruminantlarda AST ve GGT aktiviteleri sıklıkla yağlı karaciğer sendromu düşük iştah ve erken laktasyonda ketozis ile ilişkilendirilmektedir. Serum AST aktivitesinin yükselmesinin karaciğer hasarı için hasar subklinik dahi olsa hassas bir marker olduğu bildirilmektedir(Meyer ve Harvey 1998). Domuz, at ve ruminant karaciğerindeki ALT aktivitesi AST kadar yüksek olmadığından dolayı bu türlerde karaciğer hasarı için hasarın önemsiz olduğu durumlarının da içinde olduğu olgular için dahi serum AST aktivitesinin değerlendirilmesinin ALT'den daha spesifik olduğu bildirilmektedir(Forenbacher 1993).

Hepatik lipidosis serum ve idrarda keton cisimciklerinin artması ile öngörülebilen bir sendromdur. Yüksek süt verimli ineklerin %5 ila 10'u laktasyonun ilk ayında ciddi boyutta, %30 ila 40'ında ise ılımlı seyrettiği bildirilmektedir(Bobe ve ark 2004). Karaciğere yağ infiltrasyonunun organda meydana getirdiği lezyonların karaciğer enzim seviyelerinin belirlenmesi ile ortaya çıkarılabileceği genel kabul görmektedir. AST serum seviyesi 100 U/L'den fazla olduğunda hepatik lezyonla ilişkilendirilmektedir. Subklinik ketozisli ineklerden alınan örneklerde ortalama AST aktivitesinin 137,4 u/l olduğu bildirilmektedir(González ve ark 2010**).** AST aktivitesi ve lipomobilizasyon arasında pozitif bir korelasyonun varlığından söz edilmekte(r=0,46) ve lipomobilizasyonun karaciğer lezyonu oluşturmaya yetecek bir etiyolojik etmen olduğuve hepatik lezyonlarla AST arasında korelasyonunun diğer karaciğer enzimlerinden daha anlamlı bulunduğu bildirilmektedir(Bobe ve ark 2004).

Ketozis veya gebelik toksemisi koyunlarda gebeliğin son döneminde önemli mortalite ile seyreden metabolik sendromlardır(Sargison 2007). Ancak subklinik ketozis genellikle postpartum ilk iki haftadan altıncı haftaya kadar görülmektedir(Harmeyer ve Schlumbohm 2008) subklinik ketozisin prevelansı %31-41 arasında olduğu bildirilmektedir. Gebelik toksemisi enerji alımındaki yetersizlik ve glikoneogenezisin gebeliğin son 6 haftasındaki fetusun glikoz ihtiyacını karşılamaması nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir(Sargison 2007). Bu durumun hipoglisemi ve büyük miktarda vücut yağı mobilizasyonuna yol açtığı bununda sirkülasyondaki keton cisimciklerinin oranının artması ve yağlı karaciğer gelişimine yol açtığı bildirilmektedir(Sargison 2007). Rasyon enerji yetersizliği karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve GGT konsantrasyonlarını yükseltmektedir. Abdalla ve ark (2012) tarafından yapılan bir çalışmada NRC (2007)'nin belirlediği enerji ihtiyacının %100'ü ve %50'sinin karşılanarak 4 ay süren bir çalışmada ortalama serum AST seviyeleri sırasıyla 55,11 u/l ve 82,34 u/l olarak belirlenmiştir.

Gebelik toksemisinin başarılı bir tedavisi için erken dönem tanısının önemli olduğu bildirilmektedir. Gebelik toksemisi olan koyunların serum keton cisimciklerinin yükseldiği ve karaciğer enzimlerinden AST ve GGT'nin aktivitesinin arttığı bildirilmektedir(Sargison 2007). Bunların yanında hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi, hipokolesterolemi, azotemi, hiperkortizolemi gibi bulgularda mevcuttur. Öte yandan Bani Bani Ismail ve ark (2009)'nın keçiler üzerinde yaptığı çalışmada ise subklinik gebelik toksemisinde kontrol grubuna kıyasla AST seviyesinde bir artışın gözlenmediği bildirilmektedir. Subklinik ketoziste ise söz konusu enzim konsantrasyonun artmasından ziyade düşmesi ile ilgili bildirişler vardır. Feijo ve ark (2015) tarafından yapılan çalışmada gebeliğin son döneminde deneysel oluşturulan subklinik ketoziste başlangıç seviyesindeki AST seviyesi 81,0 u/l olarak belirlenmiş, ketozisin ilerleyen dönemlerinde 63,6 u/l seviyesine kadar düşmüş, postpartum dönmede ise 49,3 u/l ölçülmüştür.

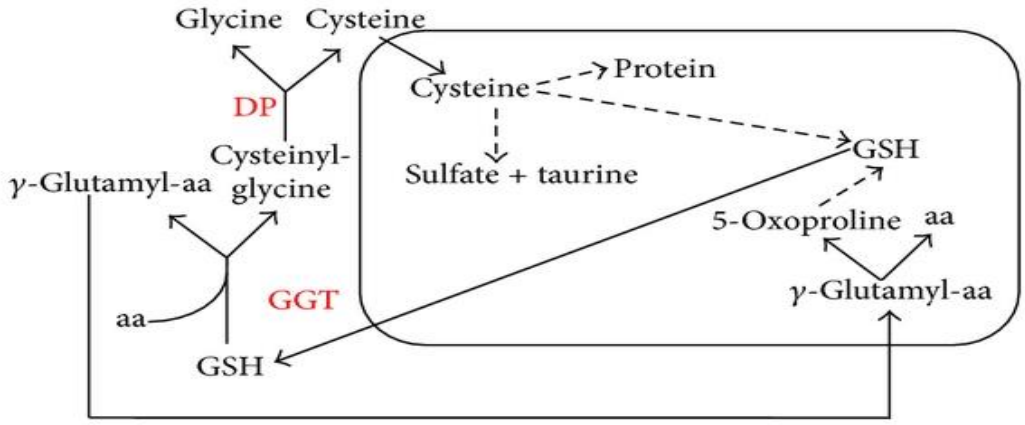
1.10. Gama Glutamil Transferaz(GGT)

Gama glutamil transferaz (GGT) veya diğer bilinen ismiyle gama glutamil transpeptidaz (glutamine:D-glutamyl-peptide 5- glutamyltransferase) serumda ve

birçok hücrenin dış yüzeyinde bulunan aminoasit veya küçük peptidlerin gama glutamil artıklarının transferini kataliz eden hücrenin dış yüzeyi ile bağlantılı heterodimerik bir enzimdir (Noyan 2009). İçerisinde leukotrien D4 biyosentezi, merkapturik asit formasyonu ile hücresel detoksifiksyon, gama glutamil siklusu yolu ile hücre membranından aminoasit transferi mekanizması aracılığında GSH homeostazisininde bulunduğu birçok biyolojik prosesde rol oynamaktadır(Şener ve Çevik 2013).

Kupfer hücrelerinde, periportal damar endotelyumunda, safra kanalı epitelyumunda ve hepatositlerde bulunan hepatik enzimin aminoaistlerin hücre içerisine taşınmasında sorumlu olan gama-glutamil siklusunda anahtar bir rolü vardır. GGT peptidlerin glutamil kısmını gama aminoasitlere veya diğer peptidlere transferini katalize eder(şekil 1.2.). Bu siklustaki en yaygın madde ise glutasyondur(Şener ve Çevik 2013).

.



Şekil 1.2. Aminoasitlerin hücre içine taşınması.

Glutasyon, gama glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşmuş tiyol grubu içeren, düşük molekül ağırlıklı önemli bir tripeptittir. İntraselüler ortamda redükte halde sentezlenen glutasyonun hidrolitik yıkımı gama glutamil transferaz ve peptidazlar ile hücre zarının dış kısmında gerçekleşir.

Gama glutamil siklusunda hücreden serbest bırakılan GSH'nin gama glutamil parçası GGT tarafından aminoasitlere transfer edilerek gama glutamil-aminoasit ve sistenil-glisin komplexleri oluşmaktadır. Gama-glutamil-aminoasit komplexi daha

sonra tekrar hücre içine transfer edilerek daha ileri bir metabolizasyona uğramakta ve sonuçta GSH sentezinde kullanılmak üzere glutamata çevrilecek olan aminoasitleri ve 5-oxoprolini oluşturmaktadır. Sistenil-glisin kompleksi ise dipeptidazla parçalanıp sistein ve glisin aminoaistleri oluşmaktadır. Oluşan sisteinin hücre içine alınarak büyük çoğunluğu GSH sentezine katılmakta, bir kısmı protein sentezinde kullanılırken bir kısmıda degrde olarak sülfat ve taurine dönüşmektedir.

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar adı verilmektedir. Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan molekülleri, hem hücre içi hem de hucre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar; GSH, alfa-tokoferol, beta-karoten, askorbat, transferrin, seruloplazmin ve bilirubindir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler; SOD, Glutatyon-S-Transferaz, GPx, GSSG-R, CAT, sitokrom oksidazdır(Günaldı 2009).

Ekstrasellüler ortamda çok düşük konsantrasyonlarda bulunan GSH, önemli bir intraselluler antioksidandır ve bunun yanında DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi hücresel fonksiyonları da önemli rolü vardır. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hucreleri oksidatif hasara karşı koruyan enzimin protein sulfhidril grupları oksidasyon zincirini kırma özelliğine sahip önemli antioksidanlardandır(Schwenke ve Behr 1998).

Antioksidanlar, ROS'un kontrolsuz oluşumunu engelleyen veya biyolojik yapıları ile reaksiyonlarını inhibe eden doğal veya sentetik moleküllerdir. Antioksidan savunma, enzimatik veya non-enzimatik çeşitli stratejileri kapsar. Süperoksit dismutaz, katalaz, tioredoksin reduktazlar ve glutatyon peroksidaz, /glutatyon reduktaz gibi enzimler tarafından enzimatik defans sistemi sağlanmış olur. Non-enzimatik antioksidanlar tokoferoller, karotenler, askorbat, glutatyon (GSH), ubikinoller ve flavonoidler gibi yapılardan oluşur(Günaldı 2009).

GSH'nın oksidasyonu hem non-enzimatik olarak hem de glutatyon peroksidaz

enzimi aracılığında olmaktadır. Oluşan okside glutatyon pentoz fosfat yolundan sentezlenen redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı kullanarak glutatyon redüktaz ile indirgenir. Pentoz fosfat yolundaki bir aksama glutatyon metabolizmasına da zarar verir(Şener ve Çevik 2013).

$$GSSG + NADPH + H^+ \longrightarrow NADP^+ + GSH$$

GSSG:Oxide glutasyon

GSH :Redükte Glutasyon

İndirgenmiş glutatyon içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur ve glutasyon peroksidaz enzimin kofaktörlüğünü yaparak hidrojen peroksidi metabolize eder. GSH, güçlü bir nükleofil olup radikallerle direkt reaksiyona girerek tiol içeren proteinleri ve diğer okside ürünleri indirger. Özellikle serbest radikallerce ve peroksitlerce oluşturulan hasara karşı selüler cevapta önemli rol oynar(Aksoy2002).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte OH radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. ROS üretimi için oldukça önemli olan hidrojen peroksit'in detoksifiye edilmesi vücudun antioksidan savunma sistemlerinden biridir. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapan ve tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatiyonu redükte hale getiren enzim glutasyon redüktazdır. İndirgenmiş formdaki glutasyon hidrojen peroksit radikalleri ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek bu molekülleri detoksifiye etmektedir(Meister1983).

$$2\,GSH + H_2O_2(ROOH) \xrightarrow{GSHPx} GSSG + H_2O + ROH$$

1.10.1. GGT Serum Aktivitesi

GGT'nin hepatik seviyeleri doğum sonrası kısa bir dönem içinde yükselir ve büyümeye paralel dereceli olarak düşer. Bu nedenle büyüme döneminde yüksek enzim aktiviteleri görülmektedir. Bazal serum GGT aktivitesi köpek ve kedilerde ruminantlara göre oldukça düşük düzeyde olmasına karşın tüm türlerde koleastazis

ve safra kanalı proliferasyonunun spesifik bir göstergesi olduğu bildirimektedir. Sığır ve koyun kolostrumu neonetallerde intestinal absorpsiyonla kolaylıkla plazmaya geçebilen büyük miktarda kolostral aktiviteye sahiptir(Turgut 2000). Bu nedenle kuzu ve buzağılarda ölçülen değerler cinsiyet ayrımı yapılmaksızın yetişkin bireylerde ölçülen değerlere göre oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada 1 günlük yaştaki kuzularda 1666,2 u/l ölçülen değer kuzu 7 günlük yaşa geldiğinde 532,3 u/l'ye düşmektedir(Feijo ve ark 2015) Bunun kolostrumla alınan enzimin açık olan bağırsak porlarından geçişiyle ilgili olduğu bildirilmektedir.

Gama glutamil transferaz'ın ortalama değerleri fizyolojik dönem, yaş, beslenme ve cinsiyete göre değişiklikler göstermektedir. Karakaçan ırkı koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada bir ila üç yaşları arasındaki koyunlarda ortalama 54,57 u/l, üç ila altı yaş arasındakilerde ortalama 66,43 u/l olarak belirlenmiştir. Ercan ve ark(2014) Akkaraman ırkında söz konusu enzimin serum değerini koçlarda 56.93 u/l, koyunlarda ise 51.76 u/l olarak bildirmişlerdir. İnekler üzerinde yapılan bir çalışmada doğumdan 3 hfta önce ölçülen değer ortalama 20,9 u/l, doğum anında 41,5 u/l ve doğumdan 3 hafta sonrada 25,1 u/l olarak belirlenmiştir(Avcı ve Kızıl 2013). Rasyon enerji yetersizliği karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve GGT konsantrasyonlarını yükseltmektedir. Abdalla ve ark (2012) tarafından yapılan bir çalışmada NRC (2007)'nin belirlediği enerji ihtiyacının %100'ü ve %50'sinin karşılanarak 4 ay süren bir çalışmada koyunlardaki ortalama serum GGT seviyeleri sırasıyla 32,57 u/l ve 38,23 u/l olarak belirlenmiştir.

1.10.2.GGT ve Oksidatif Stres

Tüm türlerde renal tubuler hasarda renal GGT idrar içine extrekte edilir ve normalde serum aktivitesi yükselmez. Bu nedenle serum GGT aktivitesindeki artış genellikle hepatik kaynaklara bağlandığı gibi(Turgut 2000) oksidatif stresle de ilişkilendirilmektedir(Kataria ve Kataria 2012). Gama glutamil transferazın önemli bir diagnostik araç olmasına karşın Veteriner Hekimlikte bir oksidatif stres indikatörü olarak kullanımı oldukça yeni bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir(Kataria ve Kataria 2012).

Karaciğere oksidasyon ve transport kapasitesini aşacak şekilde lipid akümülasyonu sonucu gelişen ve birçok metabolik sendromla doğrudan ya da dolaylı ilişkisi kurulan yağlı karaciğer sendromunda serum GGT aktivitesi ile ilgili farklı sonuçlar alınmıştır. Mudroňve ark(1999) karaciğer hasarı sırasında AST ve GLDH ile birlikte GGT'nin de arttığını ve bunun istatiksel olarak anlamlı bulduğunu belirtmesine karşın, Kalaitzakis ve ark(2007) karaciğer yağlanmasının ılımlıdan ciddi boyuta kadar olanlarda GGT'nin yükselişini anlamlı bulmamışlardır. Yazarlar buna neden olarak yağ akümülasyonunun karaciğer dokusundaki lokalizasyonuna bağlı olarak safra kanalları ve biliar epitelyumun akümülasyondan etkilenmediği yorumunu getirmişlerdir. Ohgi ve ark(2005) karaciğer yağlanmasının yüksek süt verimli hayvanlardaki metabolit değişimlerini değerlendirildiği çalışmada GGT'nin ciddi karaciğer yağlanmasına maruz hayvanlardaki değişimlerinin önemli olamadığını belirtmişlerdir.

Direkt olarak karaciğeri FCS kadar etkilmeyen bir metabolizma hastalığı olan ketoziste serum GGT aktivitesinin sağlıklı bireylere göre yüksek bulunduğu bildirimektedir(Dann ve ark 2005). Bu aktivite yüksekliği koleostazis ve bunun sonucunda hepatobiliyar sirkülasyon defektine bağlı olduğunu bildiren Şahinduran ve ark (2010)'na karşın bu durumun ketojenik hayvanların karaciğerlerindeki oksidatif strese bağlayan araştırmacılarda vardır(Tenant 1997). Bu stresin özellike geçiş dönemindeki yüksek verimli süt ineklerinde enerji balansındaki dengesizliğe de neden olabileceği bildirilmektedir (Stojevic ve ark 2005).

Keton cisimcikleri ile serbest radikaller arasındaki ilişki konusunda yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Laffel (1999) keton cisimciklerinin oksijen radikalleri ürettiğini ve lipit peroxidasyonuna neden olduğunu bu son ürünlerin diyabet hastalığında rol oynayabileceğini beliritirken, Veech ve ark(2001)Keton cisimciklerinin koenzim Q'yu okside edebilme kapasitelerinin yüksek olması nedeni ile serbest radikallerin verdiği zararı azalttığını bildirmektedir. Zira mitokondrial serbest radikallerin kaynaklarından biri olarak tam okside olmamış koenzim Q olan semiquinon işaret edilmektedir. Semiqüinon, O_2 ile direkt olarak reaksiyona girerek süperoksit radikalini meydana getirdiği, tam okside olmamış formdaki ko-enzim Q'nun azalmasının ise serbest radikal oluşumunda azalmayı sağlayabileceği bildirilmektedir. Ayrıca elektron transport sistemindeki koenzim Q oksidasyonun

artması NADH oksidasyonun düşmesini beraberinde getirmesi NAD'nin redox potansiyelinin azaltmaktadır. NAD'nin artan redoks potansiyeli mitokondrial serbest radikal üretiminden sorumlu tutulmaktadır(Chance ve ark 1979).

Jain ve ark (1998) İnsan endotel hücrelerinde keton cisimcikleri ile lipit peroksidasyonu arasındaki ilişkinin her üç keton cisimciği için aynı olmadığını asetoasetat'ın lipit peroksidasyonuna neden olurken b-hidroksibutirat'ın peroksidasyona neden olmadığını belirtmektedir.

Keton cisimciklerinin oksidasyondaki rollerine ilişkin yapılan çalışmalarda çelişkili görünen durum her 3 keton cisimciğinin farklı yolaklar izleyerek metabolize edilmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ketotik canlılardaki yükselen ROS'un kaynağı olarak en anlamlı açıklamanın serbet yağ asidi konsantrasyonunun yükselmesi olarak verilmektedir. Oksidaditif stresin nedenleri arasında en büyük payın mitokondriyal elektron transport zincirindeki sızıntı olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni ise yüksek metabolik hızdır (Rizzo ve ark 2009). İçerisinde ketozis, yağlı karaciğer sendromu, diyare, abort, retikülo peritonitis travmatika, üre zehirlenmesi ve asidozis hastalıklarının bulunduğu grupta ölçülen GGT seviyelerinin ortalamasının sağlıklı bireylerdekine göre yaklaşık 25 kat fazla olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Bu grubun içinde değişimin en yüksek olduğu patolojik durumların ise üre zehirlenmesi ve asidozis olduğu bildirilmektedir.

Ketozis veya gebelik toksemisi koyunlarda gebeliğin son döneminde önemli mortalite ile seyreden metabolik sendromlardır(Sargison 2007). Ancak subklinik ketozis genellikle postpartum ilk iki haftadan altıncı haftaya kadar görülmektedir(Harmeyer ve Schlumbohm 2008). Subklinik ketozisin koyunlardaki prevelansının %31-41 arasında olduğu bildirilmektedir. Gebelik toksemisi enerji alımındaki yetersizlik ve glikoneogenezisin gebeliğin son 6 haftasındaki fetusun glikoz ihtiyacını karşılamaması nedeniyle oluştuğu bilinmektedir. Bu durumun hipoglisemi ve büyük miktarda vücut yağı mobilizasyonuna yol açtığı bununda sirkülasyondaki keton cisimciklerinin oranının artması ve yağlı karaciğer gelişimine yola açtığı bildirilmektedir(Lanna ve ark 1995).

Koyunlara prepartum uygulanan (rekombinant bovine somatotropin)rbST'nin, deneysel olarak oluşturulan subklinik ketoziste kan BHBA ve GGT seviyelerini düşürdüğü ve hormon uygulanan gruptan doğan kuzulardaki canlı ağırlık artışlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.Canlı ağırlık artışındaki farkın maternal süt verimi ile ilgili olabileceği yorumu yapılmaktadır. Yapılan çalışmada gebeliğin son döneminde deneysel oluşturulan subklinik ketozisteki GGT seviyeleri 184,6 u/l'ye kadar çıkmış, postpartum dönmede ise 181,9 u/l ölçülmüştür. Bu çalışmada serum GGT seviyelerinin ketozis oluşturulmadan önceki seviyesinin ise 53,0 u/l olduğu bildirilmiştir(Feijo ve ark 2015).

Ketozis sırasında serum BHBA seviyesinin subklinik ketozis için eşik değer kabul edilen 0,5 mmol/L'den yüksek olduğunun bir kez daha teyit edildiği çalışmada rBST uygulanan koyunlarda yağ mobilizasyonunun prepartum devrede başlayarak ketozis için riskli dönemler olan geç gebelik ve erken laktasyon dönemlerindeki enerji ihtiyaçları için NEFA kullanımına adapte edilerek prevalansın düştüğü bildirilmektedir. Böylece BHBA oluşumu sınırlandırılmakta ve BHBA'nın fötus üzerindeki olumsuz etkiside ortadan kalkmış olmaktadır. rbST uygulanan hayvanlardaki GGT seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olmasının yağ mobilizasyonuna bağlı karaciğer harabiyetinin azaltmasına bağlanmıştır(Feijo ve ark 2015).

Oksidatif stresin artması ile GGT arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir başka metabolik yolak da aktive B hücrelerinden NF-KB salınımının uyarılması ve artan NF-KB'nin GGT sentezini indüklemesidir(Yokoyoma 2007). Zira NF-KB Bir transkripsiyon faktörü olarak savunma hücrelerindeki oksidatif patlamanın aktörleri arasındadır. Bir protein kompleksi olan ve hemen tüm memeli hücrelerinde bulunan NF-KB, stres, sitokin, serbest radikaller, ultraviyole ışınları, okside edilmiş LDL ve bakteriyel veya viral antijenlere karşı gelişen hücresel cevapta rol oynadığı bildirilmektedir(Perkins 2007).

1.10.3. Gebelik, ROS ve GGT

Antioksidan maddelerin oksidanları detoksifiye edememeleri sonucu oluşan ROS içerisinde reprodüktif sisteminde bulunduğu birçok sistem, doku ve organın disfonksiyonuna neden olmaktadır. Oksidatif stresin insanlarda aralarında polikistik over sendromu, endometriosis, preeklmepsia, fötal büyümenin gecikmesi gibi hastalıklarında bulunduğu birçok jinekolojik bozukluğa neden olduğu bildirilmektedir(Celi ve ark 2012).

Koyunlarda implantasyondan 7 gün öncesinden başlayarak gebeliğin 140. Gününe kadar embriyo ve/veya miyometrium kaynaklı fizyolojik ROS üretiminin olduğu bildirilmektedir. Oksidatif stresin bir göstergesi olan malondialdehit(MDA) Plasentanın yüksek hızına ve steroidegenezise bağlı olarak gebeliğin 21. Gününe kadarki dönmede hızlı olmak üzere 120. Gününe kadar devam etmektedir. İkiz gebeliklerde kandaki daha yoğun lipid nedeniyle ROS üretiminde daha fazla olduğu MDA seviyesinin artmasıyla karakterize edilmiştir (Celi ve ark 2012).

Kadınlarda gebelik dönemindeki artan kan lipit seviyesi insülin direncine neden olarak metabolik sendrom gelişimine neden olmaktadır. GGT'nin hücre dışında prooksidan, hücre içinde ise antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Celi ve ark 2012). Lee ve ark (2002) göre Tip 2 diabetes mellitusda GGT seviyesindeki artışların sebebinin vücudun çok uzun yarı ömre sahip organik kirliliğe neden olan maddelere maruz kalmasıyla ilişkilidir. Bu maddeler bir taraftan yağ dokuda uzun süreli kalarak endokrin fonksiyon bozukluğuna ve bunun sonucunda da mitokondri fonksiyon bozukluğuna yol açarken, diğer taraftan ise organik kirliliğe neden olan bileşik ve ksenobiyotikleri ortamdan uzaklaştırmak için GSH miktarındaki artışın, GGT aktivitesini artırabileceği ileri sürülmektedir(Noyan 2009).

1.11. Mineral Metabolizması

Vücutta birçok dokunun normal fonksiyonu ve fizyolojik işlevleri için gerekli en önemli minerallerin kalsiyum(Ca), fosfor(P) ve magnezyum olduğu bilinmektedir. Vücut minerallerinin %49'u kalsiyum, %27'si fosfor ve %24'ünün de

diğer minerallerden oluşmakta ve dolaşımdaki regülasyonları paratiroid hormon(PTH), kalsitonin(CT) ve kolekalsiferol tarafından sağlanmaktadır.

Kalsiyum seviyesi normal nöromuskuler aktivitenin sağlanması için oldukça sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır. P kontrolünün ise kalsiyumu izleyen sekonder bir mekanizma ile olduğu ve bu nedenle plazma konsantrasyonun geniş bir yelpaze içinde bulunabileceği bildirilmektedir(Ternouth 1990)

Parathormon(PTH);Tek zincirli, 84 aminoasitten meydana gelmiş ve 9000 molekül ağırlığında bir peptid hormon olan parathormonun biyolojik aktivitesinin N-terminal ucunda bulunan 1 ve 34'üncü aminoasitler arasındaki bölgede bulunduğu bildirilmektedir(Noyan 1993). Paratroid bezlerinin sekretörik hücreleri tarafından sentezlenen hormonunun üretimi kan iyonize kalsiyum seviyesi tarafından cAMP aracılığı ile kontrol edilmektedir. Hipokalsemi, epinefrin, isoproterenol, dopamin, sekretin ve prostoglandin E2 gibi maddeler hücre içi cAMP seviyesini yükselterek hormon sentezini situmule etmektedir. Söz konusu hormonun salınımı inhibe eden α-adrenerjik agonistler ve prostoglandin F2 gibi moleküller ve hiperkalsemi hücre içi cAMP seviyesini azaltarak etkilerini göstermektedirler. Paratiroid hormon kemik, böbrek ve intestinal mukoza olmak üzere 3 hedef organdaki hücreleri etkileyerek kalsiyum homeostazisini düzenler. Kemikteki osteosit, osteoklast ve osteoblast, böbrekteki proksimal ve distal tubul hücreleri PTH'nin direkt olarak etkilediği hücrelerdir. Duodenum hücreleri ise hormon etkisine indirekt olarak maruz kalmaktadırlar.

PTH'nin en önemli etkisi osteoklastlarları uyararak kemik dokuya olan kalsiyum mobilizasyonu etkisidir. Uyarılan osteoklastlar kemik dokunun parçalanmasını sağlar, osteositler ise parçalanmış dokuyu rezorbe ederler. PTH osteoklast, osteoblast ve osteositlerin kalsiyuma karşı geçirgenliğini artırdığından kemik sıvısındaki kalsiyumun bu hücrelere girişi kolaylaşır. Ardından osteoblastlar vitamin D tarafından uyarılan bir pompa aracılığı ile kalsiyumu extraselüler sıvıya transfer ederken, osteoklastlar da kemik dokudan çözdükleri kalsiyumu extraselüler sıvıya aktarmaktadır. PTH tarafından artan kemik rezorbsiyonu ile sadece kalsiyum değil bunun yanında hidroksiprolin, kollajenaz ve lizozom enzimlerininde serbest bırakıldıkları bildirilmektedir. Bu mobilizasyon gerçekleşirken tubuler hücrelerden

kalsiyum reabsorpsiyonunu ve intestinal mukozodan absorpsiyon artmaktadır. PTH böbrek distal tubulde kalsiyum geri emilimini artırırken proksimal tubulden kalsiyum, sodyum, fosfat ve bikarbonat geri emilimini bloke etmektedir. Fosfor eksreksiyonunu artması Ca/P oranının sürdürebilir oranlarda olmasını sağlamakatadır. Hormonun fosfor seviyesi ile ilgili olarak tükrük fosfor sekresyonuna etkisi olmadığı bildirilmektedir(Ternouth 1990).

PTH Henle kulbundan ve distal tubulden Mg reabsorpsiyonunu sitimüle etmektedir. Kalsiyum miktarının artması ile magnezyum reabsorpsiyonu engellenmesi arasındaki ilişki PTH yoksunluğundan kaynaklanmaktadır(Hulter ve Peterson 1984). Parathormonun diğer bir etkiside kemiklerden Mg salınımını ve ince bağırsaklardan absorpsiyonunu artırmasıdır. Parathormonun sitimülasyonu ile gerçekleşen kemik rezorbsiyonunda kemikten extraselüler sıvıya 43 kalsiyum iyonuna karşın 1 magnezyum iyonu geçmektedir Magnezyum geribildirim sistemi ile PTH sekresyonunu baskılamaktadır. Bu nedenle hipermagnezemi PTH sekresyonunu baskılayarak kalsiyum homeostazisini etkilemektedir(Saris ve ark 2000).

Hormonun intesitinal mukozadaki indirekt etkisi 1,25-dihidrosivitamin D3 üzerinden olmaktadır. PTH böbreklerde 25-hidroksivitamin D3'ü 1,25-dihidroksivitamin D3'e dönüşümünü sağlayan 1α-25-hidroksilaz enzim aktivitesini artırmaktadır. 1,25-dihidroksivitamin D3 duodenumda kalsiyum jejunumda da fosfor absorpsiyonunu artırmaktadır(Saris ve ark 2000).

Kalsitonin (CT);Başlıca tiroid bezlerinin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen CT kan kalsiyum miktarının normal düzeyi aştığı durumlarda salınımı artarak kalsiyumu normal düzeye getiren bir hormondur. Bir polipeptiddir olan hormon 32 aminoasitten oluşmaktadır(Noyan 1993). Hiperkalsemiden başka β-adrenarjik agonistler, dopamin, östrojen, gastrin, kolesistokin ve sekretin salınımı artıran diğer faktörlerdir. Yüksek kalsiyum seviyesine sahip gıdalarla beslenen hayvanlarda hiperklaseminin gelişminin önlenmesinde gastrointestinal hormonların kalsitonin seviyesini yükseltmesinin etkili olabileceği bildirilmektedir. Plazma kalsiyum derişminin düşüş hızı ve kalsitonin salınımı arasında lineer bir ilişki vardır(Turgut 2000).

Aktivitesini kemikteki osteoklast ve osteoblastların kalsiyum geçirgenliklerini sağlayarak ve böbrekte kalsiyum ve fosfatın geri emilimini önleyerek gerçekleştirmektedir. Kalsitoninin kalsiyumun intestinal absorpsiyonu üzerinde bir etkisinin olmadığı bildirilmekle birlikte(Turgut 2000) intestinal absorpsiyonu deprese ettiği bilgiside literatürde yer almaktadır(Ternouth 1990). Tükrük hacmini değiştirmeden fosfor sekresyonunu artıran kalsitonin, kalsiyum sekresyonunu ise düşürmektedir(Ternouth 1990).

Kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörü olan kalsitoninin bu özelliği magnezyumun kemikten salınımını baskılamaktadır. Kalsitoninin magnezyum üzerindeki etkisi ile ilgili ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada magnezyumun renal reabsorpsiyonunu sitümüle ettiği rapor edilmiştir(Schweigel ve Martens 2000).

Kolekalsiferol;Yeterli güneş ışığı altında birçok materyalden sentezi yapılabilen vitamin D'nin başlıca iki kaynağı vardır. Bunlardan biri bitki ve mayalarda bulunan D2(Ergokalsiferol) formu, diğeri hayvansal dokularda bulunan D3(Kolekalsiferol) formudur. Diyetten sağlanan D vitamini büyük kısmı ileumdan olmak üzere intestinal kanaldan absorbe edilmektedir. Diğer yağda eriyen vitaminlerde olduğu gibi absorbsiyonu yağlarla ve safra asitleri ile ilişkilidir. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Epidermiste bulunan provitamin 7-dehidrokolesterol'den güneş kaynaklı UV ışınlarının etkisiyle provitamin D3 oluşumu söz konusu vitaminin sentez aşamalarının ilk basamağıdır. Derinin stratum basale katmanında provitamin D3 vitamin D3'e dönüşür. Oluşan kolekalsiferol çok hızlı bir şekilde dolaşım sistemi ile karaciğere taşınır.

Vitamin D'nin karaciğerdeki ilk transformasyonu dolaşımdaki başlıca formu olan 25-OH vitamin D'ye dönüşümüdür. Kanatlı hayvanlarda ise vitamin D'nin 25-OH vitamin D'ye dönüşümünü katalizleyen enzim olan D-25-hidroksilaz enziminin karaciğer dışı dokulardaki lokalizasyonu nedeni ile üretim bağırsak ve böbreklerde gerçekleşmektedir. Söz konusu enzimin memelilerdeki lokalizasyonu ağırlıklı olarak karaciğerde olduğundan 25-OH vitamin D üretiminin çoğu karaciğerde olmasına karşın böbreklerde ve bağırsaklarda da küçük miktarlarda üretilmektedir. Üretilen 25-OH vitamin D globülinlerle böbreklere transfer edilir ve proksimal tübüllerdeki

mitokondrilerde fizyolojik olarak aktif form olan1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve üretimi parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenmektedir.

Söz konusu vitaminin kemikler üzerindeki etkisi hem deminerilazasyon hem de mobilizasyon olmak üzere mineralizasyonun her iki aşamasında da gerçekleşmektedir. Bu şekilde kemiğin formasyon – resorbsiyon dengesinin sağlanmasına etki etmektedir. Vitamin D eksikliğine bağlı gelişen formasyon bozuklukları genç hayvanlarda raşitizm, yaşlı hayvanlarda ise osteomalazi adı verilen patolojik durumlara yol açmaktadır. Plazma kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler kemiklerdeki yüksek ve düşük affiniteli kalsiyum bağlayan bölgelerin oranında değişiklik meydana getirmek süretiyle kemik mobilizasyon sürecini yönetmektedir. Bu durum osteoklast ve osteoblastların hormonal uyarıya dönüşümlü cevapları sonucunda gerçekleşmektedir. Osteokalstların azalıp osteoblastların artışı kan kalsiyum konsantrasyonunu düşürmekte, osteoklastların artışı ise artırmaktadır. Çünkü; kemik yapısı hücrelerinden osteoblastlar kalsiyumu kandan çekmek suretiyle kalsifikasyon işlevi görürken osteoklastlar salgıladıkları proteolitik enzimler ve asit salgıları aracılığı ile kemik rezorbsiyonunu sağlamaktadırlar(Noyan 1993).

Bazı kaynaklarda plazmadaki yüksek PTH ve düşük fosfor seviyesi kolekalsiferol üretimini arttırdığı belirtilse de fosfor kısıtlı yemlerle beslenen koyunlardaki aktivitesinin değişmediğini belirten çalışmalarda vardır(Breves ve ark 1985).

Calbindin aracılığında distal renal tubulde kalsiyum reabsorbsiyonunu artırmak vitamin D'nin mineral metabolizmasına olan bir diğer etkisidir. Söz konusu vitamin ve parathormon yokluğunda böbreklerde filtre edilen kalsiyumun yaklaşık zaten %99'u reabsorbe edilmektedir. Kalan %1'lik kısım ise vitamin D ve parathormon etkinliği ile ilgilidir. Kalsiyumun konsantrasyonunun fizyolojik sınırlar içinde kalmasını sağlayan paratroid hormonunun normal sınırlar içinde kalması koşulu ile; vitamin D düzeyinin yetersizliği inorganik fosforun renal tubuler resorbsiyonunu azaltmakta ve hipofosfatami gelişmekte, vitamin D'nin fizyolojik

sınırlar içine çekilmesi ise fosfor reorbsiyonunu düzenleyerek normofosfatemi durumuna getirmektedir(Ternouth 1990).

Kolekalsiferolün en büyük hedef organı ince bağırsaklardır ve burada etkisini kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak gösterir. PTH'dan bağımsız olan bu etki bağırsaklarda calbindin ve diğer bazı proteinlerin sentezini arttırmak suretiyle gerçekleşmekte ve Ca ve P'nin yanında Mg absorbsiyonunu da regüle ettiği bildirilmektedir(Fontenot ve ark 1989). İneklere uygulanan 1,25 vitD'nin PTH sekresyonunun inhibisyonu yolu ile plazma Mg konsantrasyonunda renal eksreksiyonu artırarak düşüşle sonuçlandığı bildirilen çalışmalar vardır(Schneider ve ark 1985). Zira PTH hiperkalsemik etkisiyle ozmotik bir diürezise neden olarak magnezyumun renal eşiğini düşürmektedir. 1,25 Vitamin D'nin magnezyum metabolizması üzerindeki etkisi ile ilgili inekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada 1,25 vit.D'nin üriner eksreksiyonu artırmaksızın plazma Mg konsantrasyonunu azalttığı belirtilmektedir (Schneider ve ark 1985). Bu azalmanın nedeni olarak magnezyumun extraselüler sıvıdan hücre içine transporte olabileceği bildirilmektedir(Goff ve ark 1986). Ruminal epitelde 1,25 Vitamin D reseptörlerinin bulunduğu ve rumenden az da olsa kalsiyum emiliminin olduğu bilinmektedir. Bu reseptörlerin magnezyum emilimine etkisinin olabileceği ancak bununla ilgili kesin bir verinin olmadığı bildirilmektedir. Bağırsaklardan magnezyum emilimini artıran 1,25 vitD'nin bu etkisinin son derece sınırlı olduğu ve söz konusu hormonun uygulaması sonucu gelişen renal kaybın büyüklüğü ile karşılaştırıldığında negatif balans oluşturduğu bildirilmektedir(Levine ve ark 1980).

Vitamin D'nin mineral metabolizması dışında da rolleri olduğu bildirilmektedir. Vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25-(OH)2D için pankreas, paratroid bezler, kemik iliği, ovaryum, midenin endokrin hücreleri, meme epitel hücreleri, deri fibroblastları, keratonositler ve beynin bazı hücrelerinde reseptör bulunduğu bildirilmektedir. 1,25-(OH)2D hemapoetik ve immun hücrelerinin diferansiyonunun düzenlenmesinde etkisi vardır. Aktive edilen T lenfositler tarafından üretilen lenfositlerin büyüme faktörü olan interleukin 2 etkisinin Vitamin D tarafından önlendiği ve mitojen aktivasyonu sonrası lenfosit çoğalmasını önlediği bildirilmektedir(Yavuz ve ark 2014).

1.11.1.Rasyon Mineral İlişkisi

Vücutta birçok dokunun normal fonksiyonu ve fizyolojik işlevleri için gerekli mineraller olan kalsiyum(Ca), fosfor(P) ve magnezyum(Mg) kaynağının başlıca diyet olduğu bildirilmektedir(Umucalılar ve Gülşen 2005).

Söz konusu bu minarellerin organizmadaki çeşitli homoestatik mekanizmalarla sıkı kontrolü yapıldığından seviyelerindeki değişimler sınırlı olmaktadır. Sayılan makrominarallerin seviyeleri sözü edilen homoeastatik mekanizmaların doğru biçimde çalışması durumunda diyetle alınan miktarları konusunda fikir yürütmenin oldukça zor olduğu bildirilmektedir(Herdt 2000). Homeostatik regülasyon konusunda endişeler mevcut olsa da Ca, Mg, Na ve potasyum elementlerinin pre ve postpartum dönemde tespit edilen konsantrasyonları postpartum hastalık risklerinin öngörülebilmesi için kullanılabilmektedir(Van Saun 2006)

Kalsiyum, fosfor ve Mg'un(Başoğlu ve Sevinç 2004) kandaki konsantrasyonları ile rasyon seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Laktasyon döneminin ortasında sığırların süt verimine bağlı kalsiyum kayıplarının ancak intesitnal absorpsiyonla yerine konabileceği, diyet kalsiyum seviyesindeki ani düşüşlerin akut hipokalsemiye neden olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Doğum sırasındaki kalsiyum seviyesinin ölçümü ile söz konusu metbolitin regülasyon mekanizmalarının işleyişi hakkında yorum yapılabilmekte ve klinik ya da subklinik hipokalsemi potansiyeli değerlendirilebilmektedir(Van Saun 2006).

Süt ineklerinin mineral metabolizmasında geç laktasyon ve kuru dönemde rasyon Ca(Kalsiyum) ve Mg(Magnezyum) düzeyi ile serum Ca düzeyi arasında anlamlı bir pozitif ilişkiden bahsedilmektedir(Lee ve ark1978). Rasyon Mg düzeyinin serum Mg düzeyine etkisinin düşük düzeyde olduğunu bildiren Lee ve ark (1978)' larının aksine serum Ca seviyesini etkileyen rasyon Mg düzeyinin Serum Mg seviyesine bir etkisinin olmadığı da savunulmaktadır(Kida 2003). Bu ilişki de rol oynayan faktörler düşük Mg seviyesinin PTH(Parathormon) sekresyonunu inhibisyonu ve metabolik alkalozdan bağımsız olarak PTH'nun kendine ait reseptörleri ile bağlantısını bozmak olarak bildirilmektedir(Goff 2008).

Çizelge 1.9. Rasyon-Metabolt İlişkisi(Lee 1978).

	Rasyon Bileşenleri					
	Enerji	Ham Protein	Ca	P	Ca/P Oranı	Mg
Kan komponeneti		Varyans Analizi F Değerleri				
Total Protein		9,78**				
Serum Albumin		13,80**				
Serum BUN	2,91	37,87**				1,05
Serum Glikoz	28,23**					
Serum Kalsiyum			3,40		3,20	93,95**
Serum Fosfor				5,80*	0,30	
Serum Ca/P Oranı			0,04	2,48	1,35	27,94**
Serum Magnezyum						8,70**

Diğer yandan diyetle alınan fosforun fazla olması rasyon-serum fosfor seviyelerindeki güçlü korelasyondan ötürü kan fosfor konsantrasyonunu yükseltmekte ve bu yükseliş D_3 vitaminin sentezinde aksamaya neden olmaktadır. Zira bu vitaminin sentezi serum fosfor konsantrasyonu ile negatif korelasyon halindedir. Vitamin D_3 seviyesine bu vitaminin rasyonla alınan seviyesi dışında etki eden diğer bir nutrisyonel koşul da rasyon anyon-katyon farklılığıdır, sütçü sığırların rasyonlarında fazla miktarda güçlü katyonların bulunması 1,25 dihidroksivitamin D'nin renal sentezini azaltmaktadır. Bu durum renal dokuların PTH 'na hassasiyetlerinin düşmesi sonucu oluşmaktadır.

Diyet kaynağın metabolitlere yansıması direkt olabildiği gibi endirekt olarak da beslenme düzeyi ve şekline bağlı olarak ortaya çıkan bazı metabolitlerle etkileşim göstermek suretiyle gerçekleşmektedir. Şöyle ki kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonunu, tubuler kalsiyum reabsorsiyonunu intesitinal kalsiyum absorbsiyonunu situmule eden ve fosforun emilimine mediyatörlük eden kolekalsiferolün üretimi metabolik asidoz ve insulin yetersizliğinde baskılanmaktadır. Ayrıca rasyon enerji/protein dengesizliği başta magnezyum olmak üzere bütün makro ve mikrominarellerin emiliminde ve kullanılmasında aksaklıklara yol açmaktadır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

1.11.2.Kalsiyum(Ca)

Toprak alkalileri grubundan metalik bir element olan kalsiyumun ismi latincede "kireç" anlamına gelen "calx" sözcüğünden gelmektedir. İlk defa 1808'de Lumphru Davy tarafından kalsiyum hidroksittenelektroliz yoluyla elde edilmiştir. Memeli vücudundaki makro elementlerdendir. Vücuttaki kalsiyumun büyük kısmı fosfat ile kombine olarak kemiklerde ve geriye kalan küçük bir miktarı ise plazma ve hücrelerin stoplazmalarında bulunmaktadır.

Kalsiyum kan plazmasında, iyonize halde, plazma proteinlerine ve protein olmayan maddelere bağlı olmak üzere üç formda bulunmaktadır. Proteinlere bağlı form kılcal damar endotelinden diffuze olamaz, proteine bağlı olmayan form kılcal endoteli geçebilir ancak iyonize olamaz, iyonize form ise kalsiyumun extraselüler sıvıda sürekli değişim gösteren ve aktif kısmını oluşturan formdur ve toplam kalsiyumun yaklaşık %50-55'ini oluşturmaktadır. İyonize kalsiyumun koyunlardaki seviyeleri ile ilgili araştırmaların sınırlı olmasına karşın klinik diyagnoziste kullanılabilecek bir parametre olduğu ve Organizmanın kalsiyum ihtiyacının karşılanıp karşılanmamasının belirlenmesinde kan kalsiyum düzeyinin önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir(Van Saun 2006).

Koyun beslemede genç hayvanların gelişiminde ve süt veriminde rol oynayan kalsiyumun koyun sütündeki miktarı yaklaşık 1,9 g/l'dir. Özellikle yoncagil otları olmak üzere kaba yemler kalsiyum yönünden zengin besin kaynaklarıdır. Kaba yem rasyonunun 1/3'ünün baklagil otlarından oluşması durumunda kalsiyum ihtiyacının karşılanabileceği bildirilmektedir. Koyunlardaki günlük kalsiyum ihtiyacı canlı ağırlık ve fizyolojik durumdan etkilenmekte olup rasyon kuru maddesindeki %0,2-0,82 oranınadaki kalsiyumun bu ihtiyacı karşıladığı bildirilmektedir. Rasyondaki fosforun yeterli olması durumunda koyun 7/1 oranındaki Ca/P oranına tolerans gösterebilir. Rasyondaki kalsiyumun maksimum % 2 olması gerektiği bildirilmektedir(Çolpan 2001).

Kalsiyum kaynakları

Vücutta birçok dokunun normal fonksiyonu ve fizyolojik işlevleri için gerekli olan kalsiyum(Ca) kaynağının başlıca diyet olduğu bildirilmektedir(Kohler ve ark 2013). Kalsiyumun yem maddelerindeki miktarlarının farklılık göstermektedir. Buğdaygil taneleri sahip oldukları %0,02 ila 0,1 arasındaki oranlarla bu element bakımından yetersiz bitkilerdir. Baklagil taneleri taneleri ve yağlı tohum küspeleri ise sırasıyla %0,15 ila 0,2 ve %0,3 ila 0,4 oranlarla iyi birer kalsiyum kaynağıdırlar. Kurutma yolu ile elde edilen kaba yemlerde de yaş formlarıyla benzerlik gösterirler ve baklagil kuru otları %1,2-1,5'lik oranlarla buğdaygil kuru otlarından daha zengin kalsiyum içeriğine sahiptirler.

Yem maddeleri dışında inorganik kalsiyum kaynaklarıda bulunmaktadır. Bunlar; %30-40 arasında kalsiyum içeriğine sahip ve kalsiyum karbonat ağırlıklı formlarda bulunan kireç taşı, tebeşir, midye kabuğu, yumurta kabuğu, kalsiyum karbonat, kalsit ve %20 civarında kalsiyum içeren kalsiyum klorür, kalsiyum sülfat ve kalsiyum asetat' dan oluşmaktadırlar**.**

Besinlerdeki kalsiyumun hayvanın ihtiyacını karşılayabilmesi etkili bir intestinal absorbsiyona bağlıdır. Bitki yapısındaki kalsiyumun 1/3 ila 1/5'inin oksalata bağlı olması ruminantlar tarafından etkili bir şekilde kullanımını sınırlandırmaktadır. En önemli kalsiyum kaynaklarından olan yoncadaki kalsiyumun %30'unun kullanılabileceği, mineral katkılarındaki kalsiyumun ise ortalama %70'nin absorbe edilebileceği bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004)

.

Kalsiyum absorbsiyonu

Kalsiyum ince bağırsaklardan vitamin D varlığında aktif transport ve pasif difüzyon yollarının her ikisi de kullanılarak absorbe edilmektedir. Gebelik, laktasyon ve/veya rasyon kalsiyum miktarının yetersiz olması gibi durumlarda duodenumun proksimal kısmından aktif transport mekanizmasıyla vücuda alınan kalsiyumun pasif iyonik diffuzyon yolu ile absorbsiyonu ince bağırsağın kalan kısımlarında gerçekleşmektedir(Kohler 2014).

İnce bağırsaklardan absorbe edilen kalsiyumun emilim mekanizmasının düzenli işleyebilmesi için ortamın asidik karakterde olması gerekmektedir. Asit ortam kalsiyumun erimeyen ve emilmeyen trikalsiyum fosfat formuna dönüşmesini engellemektedir. Fazla miktarda nitrojen içeren yem maddelerinin tüketilmesi ortam pH'sını alkaliye kaydıracağından kalsiyum emilimi üzerinde baskı oluşturmaktadır. Normal şartlar altında diyet kalsiyumunun %20-30'u absorbe edilmektedir ve bu oran vücudun ihtiyacı, diyet kompozisyonu ve diyet kalsiyum miktarı ile değişmektedir. Fazla miktardaki demir, alüminyum ve magnezyum erimeyen bileşikler oluşturarak, yağ asitleri ise erimeyen sabunlar oluşturarak kalsiyum emilimine engel olmaktadırlar. Kalsiyumun emilmeyen kısmı ise vücuttan dışkı idrar ve ter yoluyla atılmaktadır(Kohler 2014).

Hücresel kalsiyum metabolizması

Hücre için toksik bir madde olmasından dolayı hücre içi kalsiyum yoğunluğu oldukça düşük tutulmaktadır. Hücre dışı yoğunluğu hücre içindeki miktarının yaklaşık 1000 ila 10000 katı kadar olduğu bildirilmektedir. Hücre membranında ve endoplazmik retikulumda gerketiğinde sitozole transfer edilecek kalsyum depoları mevcuttur(Noyan 1993).

Hücre içi ve dışı arasındaki yoğunluk farkının korunması membrandaki kalsiyum pompası aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu olaya destek olan başka bir etkende hücre membranının kalsiyuma karşı geçirgenliğinin son derece sınırlı olmasıdır. Hücre sinirsel ya da hormonal yolla uyarıldığında kalsiyum geçiş yolları açılarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 6-15 kat artmakta ve birkaç dakika içinde eski seviyesine dönmektedir. Hücre kalsyum homeostazisini düzenleyen en önemli bileşenlerin stoplazma kalsiyum konsantrasyonu, kalmodülin ve membran kalsiyum pompası olduğu bildirilmektedir.

Kan pıhtılaşması, kas kasılması, membran geçirgenliği regülasyonu, sinir iletimi, enzim aktivasyonu, enerji metabolizması gibi çok sayıda yolakda işlevi olan kalsiyum başlıca kemik dokusuna girmektedir. Kalsiyum bu fonksiyonlarından kan pıhtılaşması hariç diğerlerini hücre haberci sistemi içinde yer alarak gerçekleştirmektedir.

Kan serum kalsiyum varyasyonları

Ruminantlarda serum kalsiyum değeri hayvanın yaş, cinsiyet ve fizyolojik durumlarından değişik derecelerde etkilenmektedir. Kalsiyumun konsantrasyonunda hayvana bağlı değişimlerin yanında örnekleme esnasında ve sonrasında olabilecek değişimlerde vardır. Alınan kan örneklerinin uzun süre bekletilmesi kalsiyumun hücre içine girerek plazma seviyelerinin düşmesine neden olabilmektedir.

Moallem ve ark(2012) koyunlar üzerinde yürttüğü çalışmada gebeliğin 115. Günününden doğuma kadar olan süreçte 7 günlük peryotlarla alınan kan örneklerinde serum kalsiyum seviyelerinin fötüs sayısına göre değiştiğini, gebelik günleri göz önüne alındığında ise değişimin istatiski olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir. Seviyeleri ortalama tek gebeliklerde 10,6 mg/dl, ikizlerde 10,1 mg/dl, üçüzlerde 9,8 mg/dl dört ve üzeri yavru taşıyanlarda ise 9,9 mg/dl olarak belirlenen çalışmada kalsiyumun gebelik süresince fötus gelişimiyle bir korelasyonun bulunmadığı bildirilmektedir. İkiz gebeliklerdeki kalsiyumun tek gebeliğe göre düşük olduğu Yıldız ve ark(2005) tarafından da bildirilirken, Kenyon ve ark(2007)ikizlik ve üçüzlük arasında fark olmadığı belirtilmektedir.

Moghaddam ve Hassanpour (2008) tarafından yapılan çalışmada prepartum dönemdeki (ortalama 12,59 mg/dl) serum kalisyum seviyesi postpartum döneme(ortalama 10,06 mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir.

Ercan ve ark (2014) tarafından yapılan kalsiyumun Akkaraman ırkında koçlarda daha düşük olduğu bildirilen çalışmada mineralin belirlenen seviyeleri koçlarda ortalama 9,44 mg/dl koyunlarda ise 9,87 mg/dl'dir. Karakçan ırkı koyunlarda ortalama 11,02 mg/dl olarak ölçülen serum kalsiyum seviyesi, 12,06 mg/dl olarak ölçülen Dubrovnik ırkından ve 10,21 mg/dl olarak ölçülen Tsigai ırkından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu bildirilmektedir. Söz konusu bu farkın örneklenen hayvanların otladıkları mera toprağı yapısında bulunan mineral maddelerin farklı olmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Stevanović ve ark 2015).Söz konusu metabolit için basılı kaynaklardaki referans değerler ise 10,4-13,0 mg/dl(Turgut 2000) ve 11,5 -13,0 mg/dl(Batmaz 2013) olarak belirtilmektedir.

İnekler üzerinde laktasyon sayısının metabolitlere etkisini araştıran bir çalışmada laktasyon sayısı ile metabolitler arasında sınırlıda olsa bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Birinci laktasyondaki hayvanlarda diğer tüm laktasyon dönemlerine göre kalsiyum seviyesinin yüksek olduğu ve postpartum 1.hafta içinde en düşük Ca seviyesinin 2.laktasyon dönemindeki hayvanlarda görüldüğü bildirilmiştir(Quiroz-Rocha 2009). Kalsiyum seviyesinin koyunlardaki yaşa göre değişiminin istatistiki olarak önemsiz bulunduğu bir çalışmada elementin 1-3 yaş arası ortalama değeri 10,50 mg/dl olarak ölçülürken 3-6 yaşa arasındaki ortalama değeri ise 11,54 mg/dl olarak bildirilmektedir(Stevanović ve ark 2015). Bununla birlikte yaşın ilerlemesi bağırsaklardaki 1,25 dihidroksivitamin D reseptörlerinde azalmaya neden olabilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Bunların dışında örnek alınan hayvanın kan pH'sı ve kalsiyumun taşıyıcılığını üstlenen albümin oranlardaki değişiklikler ölçülen değerin gerçek değeri yansıtmasını engelleyebilmektedir. Asidemili bir hayvan normal pH sınırında olan bir hayvana göre daha fazla biyolojik etkinliği olan iyonize kalsiyuma sahiptir. Kan pH'sının alkaliye kayması ise tersi bir etki bırakmaktadır. Çünkü ortam pH'sı düştüğünde iyonize kalsiyumun oranı artmaktadır. Hipoalbüminemili bir hayvanda aktif kalisyum varlığı oransal olarak daha fazladır. Bunun için kabaca sığırlarda ölçülen 3,5 mg/dl'nin altındaki albümin düzeylerinde her birim azalmanın kalsiyum seviyesinde de o nispette azalmanın olacağı belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Kalsiyum eksikliği

Bu elementin haberci sistem içinde yer alması nedeni ile vücutta kalsiyum seviyesi ile ilgili düzensizlikler hemen her sistemi etkileyecek boyuta ulaşabilmekle beraber başlıca yetersizlik semptomları olarak; -Büyümenin durması, -kemiklerde malformasyon, -süt veriminin düşmesi, -kanın pıhtılaşma yeteneğinin azalarak kanamaların meydana gelmesi sıralanmaktadır(Noyan 1993).

Andrew Alek (1984) kalsiyum eksikliğinde görülen hiporoteineminin fosfor eksikliğinde görülmediğini bildirmesine karşın Aslan ve ark (1993)sağlıklı sığırlarda

ve hipokalsemili hayvanlarınserum total protein ve albumin düzeylerinin normal sınırlar içinde kaldığını bildirmektedirler.

Vücudun hemen her hücresinde farklı işlevleri olan cAMP ile kalsiyum metabolizması ve fonksiyonları birlkte seyreder ve bu metablik yolaklarda anahtar moleküllerden biride kalsiyumdur. Döngüsel AMP kalsiyumun organellere transferini arttırır ve kalsiyumun başlattığı reksiyonları sona erdirir. Örneğin düz kaslarda kalsiyum ile aktive edilen kalmodülin, miyozin kinazı uyarır. cAMP ise miyozin kinazın aktivitesini azaltarak kalsiyum etkisini azaltır. Bazı dokularda kalsiyumun yaptığı işi diğer bazı dokularda cAMP yapar. Örneğin glikojen yıkımı için fosforilazın uyarılması kaslarda kalsiyum ve kalmodülin tarafından yapılırken, karaciğer hücrelerinde cAMP tarafından yapılır(Noyan 1993).

Doğumdan sonraki birinci haftadan üçüncü haftaya kadar olan dönemdeki kalsiyum seviyesi 2,2 ile 2,4 mmol/l'den daha düşük olan ineklerdeki düşük konsepsiyon oranına karşın ilk sun'i tohumlama işlemi gebelikle sonuçlanmasının herhangi bir zamanda alınan örneklerdeki serum NEFA ve BHBA konsantrasyonlarının konsepsiyon oranına her hangi bir etkisinin olmadığını belirtilmektedir(Chapinal 2012).

Söz konusu molekülün ani ve anormal miktarlarda düşmesi ise doğum felci, partruent parezis, süt ateşi, partruent apopleksi, hipokalsemi gibi isimlerle anılan akut bir metabolik hastalığa neden olmaktadır.

Hipokalsemi

Kalsiyum yetersizliği bir nörotransmitter madde olan asetilkolin salınımının yetersizliğine neden olur. Sinir impulsunun presinaptik sinir ucuna ulaşmasıyla extraselüler sıvıdaki ve organellerdeki Ca sinir hücresine girerek sayıları yüzlerle ifade edilen asetilkolin keseciğinin presinaptik membran ile birleşmesine neden olmaktadır. Her kesecik içinde sayıları 10.000'i bulan asetilkolin molekülü sinaptik boşluğa yayılarak kas membranındaki reseptör molekül ile birleşmektedir. Bu reseptör-uyaran komplexi kas hücrelerine Na girişini ve K çıkışını sağlayarak kas membranını depolarize eder ve sarkolemma boyunca yayılarak kası kontraksiyona

sevk eder. Bu mekanizmadaki Ca yetersizliği sonucu azalan asetilkolin seviyesi kas lifleri ve kavşaklarda sinir impulslarının blokasyonuyla souçlanarak paralizi meydana getirmektedir.

Bunun dışında aktin ve miyozinin kasılması içinde kalsiyuma ihtiyaç vardır ve bu elementin eksikliği kas kasılmalarının azalmasyla sonuçlanır. Kas hücrelerine Na girişi ve K çıkışı ile sağlanan kas membranının depolarizasyonu sarkoplazmik retikulumdan ikinci haberci inozitol trifosfat(IP3) medyatörlüğünde kalsiyum iyonlarının serbest bırakılmasıyla sonuçlanır. Serbest kalan Ca iyonları troponine bağlanarak tropomiyosin molekülünün pozisyonunun değişmesini sağlar ve miyozinin aktine bağlanacağı bölge serbest kalmış olur. Kasın kasılma süreci miyozin başlarının aktine bağlanması olayıyla devam etmektedir. Kalsiyum iyonlarının belirli bir miktardan az olduğunda tropomiyozin molekülleri aktin üzerindeki miyozin başlarının bağlanacağı bölge kapanmış durumdadır.

Entansif koyun yetiştiriciliği yapılan bütün ülkelerde rapor edilen hipkalseminin %0,4'lük prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir. Gebeliğin son dönemlerinde zengin ve gür meralarda otlayan koyunlarda gözlemlendiği belirtilmektedir(Scott 2009). Etiyolojisindki esas etkenin doku sıvılarındaki (İyonize kalsiyum) İCa konasantrasyonunun ani ve anormal derecede düşmesi olarak belirtilen hastalığın gelişmesindeki ikinci faktör de PTH ve 1,25(OH)2D'nin düşmesi ve CT'nin yükselmesi ile karakterize hormonal düzensizliktir. Hipokalsemide serum PTH konsantrasyonun yükselmesiyle kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimiyle birlikte α-1- hidroksilaz aktivitesinde artış görülmekte ve böylece 1,25OHD üretimi sitimüle olmakta ve intestinal kalsiyum emilimi artmaktadır. Hipokalsemide salınımı uyarılan PTH, kolekalsiferolün renal üretimini sitümüle ederken, hiperkalsemi PTH sekresyonunu suprese ederek kolekalsiferolün renal üretimi azaltır. Serum kalsiyum konsantrasyonu 5,6 mg/dl'nin altına düştüğünde hiperestezinin ardından koyunların ayakta duramaz hale geldikleri bildirilmektedir(Scott 2009). Hipokalseminin klinik belirti ve oluşum zamanları bakımından koyun ve sığırlarda bazı farklılıklar olmasına karşın etiyolojik nedenler aynıdır.

Klinik tabloda flassid paraliz semptomu sığırlarda daha görünür bir halde iken koyunlarda tetaninin ön planda olduğu bildirilmektedir. Oluşum zamanı ile ilgili

olarak sığırlardaki vakaların yaklaşık %75'inin doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde, %12'si doğumu takip eden 24-48 saat içinde ve kalan kısmının laktasyon ve doğum sürecinin her hangi bir anında olabileceği bildirilmektedir. Koyunlarda ise söz konusu bu durumun büyük oranda gebeliğin 4-6. Haftaları arasında ve nadir olarak laktasyonun ilk 6 haftası içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Oluşum zamanlardaki bu farkın hayvanın kalsiyum kaybı ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Zira; sığırlardaki Ca kaybı kolostrumla büyük miktarlara ulaşırken, koyunlarda ise laktasyon için görece daha az kalsiyuma ihtiyaç duyulur ancak fötusun gelişimi için gereken kalsiyum miktarı daha fazladır. Zira; koyunda en yüksek kalsiyum talebinin fötal kalsfikasyon nedeniyle doğumun dört hafta öncesinde gerçekleştiği bildirilmektedir(Scott 2009). Söz konusu bu hastalıkta hipokalsemi ile birlikte hipofosfatemi ve hipermagnezemininde gelişerek klinik belirtilere katkıda bulunmaktadır.

1.11.3. Fosfor(P)

Kemik dokuda minerallerin yoğunluğa göre sıralanışında kalsiyumdan sonra %85'lik bir oranla ikinci sırada gelmektedir. Kalsiyumla beraber kemik dokuda hidroksi apatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] formunda bulunmaktadır. Kemik dışında, hücre zarının yapısına giren fosfolipid ve fosfoprotein formlarında, genetik karakterin belirlenmesinde nükleik asit formunda ve enerji metabolizmasındaki ATP, ADP, cAMP ve kreatin fosfat gibi bileşiklerde bulunan formu ile fosforun diğer elementlerden daha fonksiyonel olduğu ileri sürülmektedir(Corbridge 1985). Ayrıca fosfor elementi asit-baz tampon sisteminde önemli bir parçasıdır.

Fosfor kaynakları

Extraselüler P havuz miktarının sürdürülebilir olması için; kemik ve kasların büyümesi, endojen fötal kayıplar, tükrükle gerçekleşen kayıp, üriner kayıp ve kemiklerden rezorbe edilen fosforun ikamesi gerekmektedir.

Diyet: diyetle alınan fosfor miktarı tüketilen yem ve bu yem içerisindeki fosfor miktarına göre geniş bir aralıkta değişmektedir. Genelde tohumlar kaba yemlere göre fosfor bakımından daha zengindirler. Kepek ve küspeler gibi yem

maddeleri de çeşitli bitkisel tohum kalıntılarını içerdiklerinden zengin fosfor kaynağı olarak değerlendirilirler. Öte yandan fosfor kaynağı olarak mineral yem katkı maddelerinden de yaralanılmaktadır. Bunlar; monokalsiyum fosfat, dikalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, potasyum fosfat, magnezyum fosfat, deflorinize fosfat ve amonyum fosfat olarak sıralanır(Küçükersan 2013).

Bazı yem maddelerindeki fosfor miktarı marjinal sınırlarda dahi olsa yem tüketimi normal sınırlar içinde olan bir hayvanın metabolizma için gerekli fosforu aldığı kabul edilmektedir. Ancak bizzat fosfor eksikliğininde bulunduğu bazı faktörler tarafından kuru madde alımının düşmesi sonucunda fosfor eksikliğine bağlı verim kayıplarının oluşabileceği belirtilmektedir. Plazma fosfor konsantrasyonu ile diyet fosfor absorbsiyonu arasında iyi bir korelasyonun varlığı bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Gastrointesitnal sekresyonlar: fosfor açısından bu sekresyonlar içinde nitelik ve nicelik bakımından en büyük payı tükrük almaktadır. İneklerin tükrük bezleri plazmadaki inorganik fosforu, sekrete edilen tükrük miktarına ve plazma fosfor seviyesine göre değişmek üzere 3 ila 8 kat kosantre etmektedir. Tükrükteki inorganik fosforun iki önemli fonksiyonu tanımlanmıştır. Bulardan birincisi retikulo-rumende organik asit üretimiyle değişen pH'yı tamponlamak, diğeride mikrofloranın P ihtiyacını karşılamaktır. Ruminoretikulumdaki fosfor seviyesinin 50-80 mg/L olduğunda selüloz ve hemiselüloz sindirimin azalmaktadır. Bu azalma mikrobiyal aktivitenin düşüşünüde beraberinde getirmektedir (Komisarzcuk ve ark 1987). Ancak koyunlardaki ruminal seviyenin nadiren 200mg/L'nin altına düştüğü belirlenmiştir. Bu nedenle oldukça düşük fosfor içeren bir rasyonun dahi ruminoretikuler aktivitenin optimal aktivitesini etkilemeyeceği savunulmaktadır(Ternouth 1990).

Gastrointestinal sistemin daha alt bölümlerinde sekrete edilen fosfor miktarı eser miktardadır. Zira koyunlarda yapılan bir çalışmada biliyer fosfolipid olarak duodenuma sekrete edilen miktar günlük 0,1 g olarak belirlenirken tükrük söz konusu olduğunda bu miktarın 1 ila 4 gr arasında değiştiği belirlenmiştir(Ternouth 1990).

Fosfor absorpsiyonu

Bir yem maddesinde fosfor varlığından söz edilebilmesi için o maddedeki fosforun maksimal oranda absorbe edilebilmesi gerekmektedir. Kaba yemlerde bulunan fosfor miktarı bitki çeşidine göre değişebildiği gibi aynı bitkinin farklı maturasyon dönemlerinde de değişiklik gösterebilmektedir. Kaba yemlerde bulunan fosforun yaklaşık yarısı inorganik formda bulunurken, diğer yarısı nükleik asit fosforu ve protein, şeker ve yağ esterleri şeklinde bulunmaktadır. Bunların içinde önemli bir yeri fitat fosforu kaplamaktadır. Ruminoretikulum ve abomasumda fitat fosforuda dahil olmak üzere esterleşmiş fosfor yıkımlanarak kullanılabilir hale getirilmektedir.

Ruminal mikroorganizmalar her kg kuru maddede 2 ila 6 gr arasında de novo sentezlenmiş fosfor içermektedirler. Bu miktar toplam ruminal fosfor akışının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır ve çoğunlukla nükleik asit fosforu ve fosfolipid formundadır(Ternouth 1990). Ön midelerdeki fosfor emilimi ile ilgili yapılan birçok çalışmada söz konusu elementin bu organlarda emilmediğini göstersede Banks ve Smith(1984) buzağılarda yaptıkları bir çalışmada omasumdan P emiliminin olduğunu bildirmektedirler.

Kalınbağırsakların fosfor için önemli ölçüde absorbsiyon kapasitelerinin olmasına rağmen sindirim sisteminin bu bölgesinde bulunan fosforun çözünür formu oldukça azdır(Ternouth 1990). Çoğunluğu çözünemez formda veya nükleik asit formunda olduğundan absorbsiyon son derece sınırlıdır. Fosfor absorbsiyonun önemli bir kısmı incebağırsaklarda gerçekleşmektedir. Çünkü fosforun absorbe edilebilen formu çözünebilir formdur ve çözünebilir formdaki fosforun asit ortamdaki emiliminin yüksektir. Bu nedenle emilim ince bağırsakların pH'sının görece düşük olduğu duodenum ve jejunum kısımlarında daha yoğun olarak gerçekleştirilmektedir. pH'nın 6'yı geçmesi durumunda ise fosfor emiliminin gerçekleşemeyeceği belirtilmektedir(Ternouth 1990). Mikrobiyel nükleoproteinlerin fosfolipidleri pankreatik DNase, RNase ve fosfolipaz gibi uygun enzimler aracılığı ile yine ince bargırsaklarda gerçekleşmektedir.

Diyet kaynaklı fosfor absorbsiyonunun değerlendirilmesi tükrük sekresyonundaki fosfor kaynaklı resürkilasyon nedeni ile oldukça zor olduğu ancak genel olarak diyet fosfor oranı ile absorbsiyon katsayısı arasında invers bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir(Vitti ve ark 2005).

Diyette bulunan Ca'nın P absorbsiyonu üzerinde bir etkisinin olmakla birliktebu etki sınırlı olmaktadır. Etkinin sınırlı kalmasında P'un resirküle edilerek GİS'te yoğun olarak bulunmasına karşın Ca'un tükrük bezlerindeki salgısının düşük miktarda olduğundan resirkülasyonun olmamasıyla GİS içinde düşük Ca/P oranına bağlanmaktadır(Ternouth 1990). Ancak P yönünden kısıtlı bir diyetle beslenen hayvanlarda yüksek kalsiyum seviyesinin P absorbsiyonunu önemli derecede azaltabileceği bildirilmektedir(Schneider ve ark 1985). Bunu ya bağırsaklardaki pH'yı yükselterek absorbe edilemeyecek formda çökmesine neden olarak ya da kalsiyum homeostazis mekanizmaları ile yaptığı belirtilmektedir. Ancak yüksek kalsiyum ve düşük fosfor içeren diyetlerde P emiliminin oldukça uygun seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(Ternouth ve Sevilla 1990). Bunlardan başka fosfor absorbsiyonunu parazit infestasyonu, aliminyum gibi bazı diğer elementler ve genetik mirasında etkilediği bildirilmektedir(Ternouth 1990). Kalsiyum emilimini azaltan protein yetersizliğinin ise P emiliminde herhangi bir değişiklik yaratmadığı bildirilmektedir(Andrew Alek 1984).

Fosfor Atılımı

Feçeste fosfor tespit edilen başlıca durumlar; Diyette absorbe edilecek P olmaması, diyette olan ancak absorbe edilemeyen P ve bütün fosforun endojen kaynaklı özelliklede tükrük kaynaklı olmaktadır. Beslenme açısından bakıldığında diyette olupta absorbe edilemeyen P ve bütün fosforun endojen kaynaklı olması rumende inorganik P'un var olduğunu ancak bağırsak emiliminin gerçekleşmediğinin göstergesidir. Fekal P'un endojen kaynaklı olanı ruminantlarda fosfor kayıplarının en önemli kısmı olduğu bildirilmektedir(Ternouth 1990).

Üriner eksreksiyon; Böbrekler içerisinde fosforunda bulunduğu çok sayıda molekülün geri emilimini gerçekleştirerek vücudun kullanımına sunmaktadır. Fosforun bu yolla eksreksiyonunun normal şartlarda öneminin az olduğu

bildirilmektedir. Koyunlarda plazma P değerinin 6mg/dl'yi geçmesi böbrek tubullerinin kapasitesini aşmakta ve bu durumda idrarla önemli miktarlarda P atılmaktadır. Koyularda fosforun GİS emiliminin diğer ruminantlara göre fazla olması idrarla fosfor atlımının da yükselmesine neden olmaktadır. Bunun dışında konsantre yemle beslenen hayvanlardaki sınırlı tükrük salgısı fosforun tükrük vasıtası ile resirkülasyonunu engelleyerek P bakımından zengin olan konsantre yemdeki P'un fazlasının feçesle değil idrarla atılmasınsa neden olmaktadır(Ternouth 1990).

Fosfor Yetersizliği

Yetersizliği kronik ve akut olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Metabolizmadaki regülasyon mekanizmaları kalsiyum kadar sıkı olmayan fosforun, eksikliğinin kronik hal almasında bir etkendir. Çünkü kan fosfor düzeyini yükselten PTH fosfor eksikliğinde değil kalsiyum eksikliğinde aktive edilmektedir. Kalsiyum seviyesinin normal ancak fosfor seviyesinin düşük seyrettiği bir hayvanda PTH salgısı yükselmeyecek ve hipofosfatemik durum giderilemeyecektir. Kalsiyum ve fosfor eksikliğinin %30-40'lara ulaşması ile kemik rezorbsiyonunun başladığı bildirilmektedir. Buna bağlı olarak gençlerde raşitizm yetişkinlerde ise osteomalasi gelişmektedir. Kalsiyum yetersizliğinin de hastalığa yol açabildiği ancak nadiren geliştiği en yaygın nedeninin viamin D ve fosfor yetersizliği olduğu belirtilmektedir.

Rasyon fosfor düzeyi eksikliği, Ca/P oranını ve Vitamin D seviyesini etkileyerek koyunlarda oldukça sık rastlanıldığı belirtilen yün yeme hastalığına neden olmaktadır. Bu sendromun oluştuğu hayvanlar ya kendi yünlerini ya da sürüdeki diğer hayvanların yünlerini yemekte ve sürüde yer yer tüysüz hayvanlara rastlanılmaktadır. Yenen tüyler sindirim sisteminde yumaklar oluşturarak çeşitli sindirim sistemi bozuklukları oluşturabilmektedir(Scott 2009).

Kronik fosfor yetersizliği

Kronik hipofosfateminin ortaya çıkışında gereken miktardan daha az fosfor içeren rasyonların kullanımı başlıca etkendir. Kronik hipofosfatemili hayvanlarda büyümenin geciktiği, süt veriminin düştüğü ve böyle hayvanların iştahsız oldukları bildirilmektedir. Kronik yetersizlikde serum fosfor düzeyinin 4mg/dl'nin altına

düştüğü bildirilmektedir. Fosfor yetersizliğine çoğunlukla enerji yetersizliğide eşlik etmekte ve bu durumun hipofosfatik hayvanlarda görülen reprodüktif bozuklukla doğrudan ilişkili olabileceği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Bu mineralin enerji dengesi ile olan ilişkisi, kuru madde alımını baskılamak ve glikozun etkin şekilde kullanılmasını engellemek suretiyle ortaya çıkmaktadır.

Kuru Madde Alımınının ve Sindirebilirliğin Baskılanması

Büyüme ve gelişme için gerekli fizyolojik proseslerin aksamasına neden olan mineralin kronik yetmezliği iştahsızlığa da neden olmaktadır. İştahsızlık koyunlarda kuru madde alımını %50'lere kadar düşürebilmektedir(Ternouth 1990). Kuru madde alımındaki bu değişim bir süreç içinde ilerlemekte ve bu sürecin uzunluğu hayvanın fosfor ihtiyacının farklı olduğu farklı fizyolojik dönemlere göre değişmektedir. Bu dönemler çoğunlukla fötüsün hızlı büyüdüğü dönem olan gebeliğin son dönemi ile laktasyon başlangıcıdır.

Hayvanın yüksek kalsiyum içeren rasyonla beslenmesi fosforun endojen kaynaklarından biri olan kemik mobilizasyonunu baskılayacağından fosfor eksikliğinden kaynaklanan iştah kesilmesinin daha keskin olacağı bildirilmektedir(Milton ve Ternouth 1985). Öte yandan hipokalseminin gelişmesi de PTH aktivitesi artıracağından tükrük ve idrarla P eksreksiyonunu arttırarak P konsatrasyonunu azaltacağı da belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Böyle durumlarda Ca takviyesi PTH aktivitesini düşüreceğinden idrar ve salya ile P kaybı azalmakta ve plazama P düzeyi hızla yükselmektedir.

Ruminantlarda fosforun besin maddelerinin sindirilme aşamasındaki etkisi mikrobiyal popülasyonun azalmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Uzun süre P düzeyi yetersiz rasyonlarla beslenen kuzularda görülen kuru madde sindirebilirliğindeki azalma P takviye edilmiş rasyonla beslemeye geçildikten sonrada devam etmiştir(Ternouth 1990). Bunun nedeni deprese olmuş floranın yenilenmemesi olabilir. Bu konuyla ilgili düvelerde yapılan bir çalışmada P düzeyi az olan rasyon %13 oranında daha az tüketilmiş ancak kurumadde oranı daha da azaltılarak P takviyesi yapılmış rasyonla beslenen hayvanlarda daha fazla canlı ağırık artışı sağlanmıştır(Gartner ve ark 1982).

Glikozun etkin şekilde kullanılmasını engellenmesi

Fosfor düzeyi yetersiz rasyonlarla beslenen hayvanların glikoz kullanım oranlarının yeterli fosforu alan hayvanlarla kıyaslandığında düşük olduğu bildirilmektedir(Ternouth 1990). Kan fosfor konsantrasyonu düşük olan sığırlardan alınan eritrositler üzerinde yapılan bir çalışmada eritrosilerin kontrol grubuna göre daha az glikoz kullanıp daha az ATP üretmelerine karşın glikoliz yolağının glikozdan piruvata tamamlanabilmesi için gerekli olan früktoz 1,6 difosfat, dihidro aseton fosfat ve gliseraldehit fosfat konsantrasyolarının arttığı gözlendiği bildirilmektedir(Ternouth 1990).

Akut yetersizlik

Akut hipofosfatemi çoğunlukla gebeliğin son döneminde fötusün ihtiyacını karşılamak için önemli miktarda maternal fosfor kaybı sonucu oluşmaktadır. Akut hipofosfatemili hayvanlar genelde ayağa kalkamayacak durumdadırkar ve uyarımlara cevapları zayıftır. Bu semptomları sergileyen sığırlarda plazma fosfor konsantrasyonu 1mg/dl'den daha düşüktür. Akut hipofosfateminin genellikle hipokalsemi, hipomagnezemi ve bazı durumlarda da hipoglisemi ile geliştiği bildirilmektedir. Erken laktasyonda görülen hipofosfateminin fizyolojik olduğu kabul edilmektedir. Bu dönemde hipokalsemi gelişen hayvanlar aynı zamanda hipofosfatemiktir ve plazma fosfor seviyeleri 1-2 mg/dl arasındadır. Akut hipofosfatemili sığırların bazılarında bu durum geriye döndürülemez ve 'downer cow' adı verilen sendrom gelişir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Fosfor fazlalığı

Fosforun eksikliğine bağlı gelişen sendrom ya da hastalıklar olduğu gibi plazma düzeyinin artmasına bağlı olan bir takım metabolik bozukluklar şekillenebilmektedir. Bağırsaklardan pasif olarak absorbe edilen fosforun yüksek düzeydeki tüketimi plazma fosfor seviyesinin hızla yükselmesine neden olmaktadır. Hiperfosfoteminin kalsiyum seviyesini düşürücü etkisiyle seviyesi yükselen PTH kemik rezorbsiyonunu uyarmakta ve böbreklerden P geriemilimini inhibe etmektedir. Diyet fosfor düzeyinin yüsek kalmaya devam etmesi kemik rezorbsiyonunun da

devam etmesine neden olur ve osteofibrozis gelişir. Bu durum diyetteki absolut kalsiyum yetersizliği sonucuda gelişebilir ve nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizm adı verilen sendrom gelişmektedir.

Fosfor düzeyinin belirlenmesi

Fosfor eksikliğinin klinik olarak ölçümü iştah düşüklüğü ve besin maddelerinin kullanım yetersizliğinin nedenlerini belirlemek için yapılabileceği bildirilmektedir. Fosfor yetersizliğinin kemik yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanması için en az bir aylık eksiklikten söz edilmektedir(Ternouth 1990).

Plazma inorganik fosfor seviyesi ile diyet fosforu arasında güçlü bir bağlantı varlığının çeşitli yazarlar tarafından tespit edildiği bildirilmektedir(Ternouth 1990). Ancak yüksek fosfor seviyeli rasyon tüketimi sindirim sisteminden absorpsiyonun azalması ve üriner kaybın artması nedeni ile bu korelasyonun kaybolmasına neden olmaktadır. Plazma fosfor seviyesinin 6-8 mg/dl arasında seyretmesi normal durumu ifade ederken, bu değerin 2-4mg/dl seviyelerine gerilemesi yem tüketiminin ve verimliliğin artması için fosfor suplementine ihtiyaç duyulduğunun göstergesi olduğu bildirilmektedir. Akkaraman ırkı Koçlarda 5.50 mg/dl koyunlarda 4.14 mg/dl olarak ölçülen(Ercan ve ark 2014) serum fosfor seviyesi, sakız ırkı koyunlarda farklı lokasyonlarda (mg/dl) 7.18, 6.06, 5.96, 5.27, 5.36 olarak belirtilmiştir(Kargın ve ark2004). Verilen bu seviyeler arasındaki değerlere ise bir rasyon fosfor eksikliğini göstermesi bakımından şüpheli yaklaşılması gerektiği, zira bu değerlerin tamamen fosfor eksikliğinden kaynaklı olmayabileceği belirtilmektedir(Ternouth 1990). Basılı kaynaklarda söz konusu metabolit için verilen sınırlar 5.0-7.3 mg/dl arasındadır(Turgut 2000; Batmaz 2013)

Organizmadaki önemli bir mineral olan fosfor eksikliğinin de süt üretimini negatif etkilediği bildirilmektedir. Bazal diyette %0,31, %0,40 ve %0,49 fosfor içerecek şekilde formule edilmiş rasyolarla beslenen ineklerde geç laktasyon dönemindeki en fazla verim düşüşü %0,31 fosfor oranı ile beslenen grupta olduğu bildirilmektedir(Chapinal ve ark2012).

.

Plazma fosfor ölçümlerinde karşılaşılabilecek iki zorluktan söz edilmektedir. Bunlardan birincisi; rasyonun eksik olduğu besin maddeleri bakımından fosforun primer madde olmaması durumunda, fosforun eksikliği halinde dahi normal ya da normalin üstünde bir değer alınabilecek olmasıdır. Mevsimsel olarak değerlendirildiğinde fosfor ve proteinin her ikisininde eksikliklerine neden olabilecek potansiyeli taşıyan yaz aylarıdır. Şöyle ki bu aylarda mera şartlarına bağlı olarak yem tüketiminin sınırlı olması nedeni ile diğer besin maddeleri eksikliğine bağlı kemik rezorbsiyonu olabilmekte ve bu da fosforun plazma seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır. Böyle bir metabolik profil oluşturulduktan sonra protein suplemasyonu ile plazma – rasyon fosfor korelasyonunun yeniden sağlanabildiği belirtilmektedir(Ternouth 1990). Fosfor ölçümlerinin değerlendirilmesi açısından ikinci darboğaz ise heyecan, stres ve dehidrasyonun yanlış sonuçlar verebilmesidir.

1.11.4.Magnezyum(Mg)

Kimyasal simgesi *Mg*, atom numarası 12 atom ağırlığı 24,312 olan bu element en hafif metallerden biridir ve vücutta % 60-70'i kemiklerde, % 1,5 oranında magnezyum fosfat (Mg3(PO4)2)halinde yer alır. Geri kalan kısmı yumuşak dokularda, diğer kısmı ise sıvılarda bulunur. Plazmadaki magnezyumun üçte biri proteinlere bağlıdır. Fosfataz, fosforilaz, enolaz, fosfoglukomutaz enzimlerinin aktivatörü ATPaz'ın inhibitörüdür.

Extraselüler konsantrasyonunun yaklaşık 0,7 mmol/l olmasına karşın sitozoldeki 0,5 mmol/l konsantrasyonuyla magnezyum ana intraselüler katyondur. Bir başka katyon olan kalsiyumun ise intraselüler konsantrasyonu extraselüler konsantrayonundan yaklaşık 10.000 kat daha azdır. Sinyal transdüksiyonu ve hücrenin aktiviteye sevk edilmesinde ideal bir ajan olarak değerlendirilen kalsiyumun aksine magnezyum plazma gradientinin düşük olmasından dolayı daha çok uzun dönem regülasyonda rol oynayan bir elementtir.

Yaklaşık 300 hücresel enzimde kofaktör olan magnezyumun farklı lokasyonlardaki sakız koyunlarında ortalama seviyeleri mg/dl cinsinden 2.12, 1.25, 2.22, 2.35, 2.2 olarak belirlenmiştir(Kargın ve ark 2004). Akkaraman ırkında ise koçlara 2,13 mg/dl olarak belirlenen seviye koyularda 2,00 mg/dl olarak

raporlanmıştır(Ercan ve ark 2014). Söz konusu element için basılı kaynakta referans sınırı ise 2.2-2.8mg/dl olarak belirtilmektedir(Batmaz 2013).

Hormonal etkileşimler ve Mg

Hücresel magnezyum regülasyou özellikle böbrekler olmak üzere sindirim sistemi ve kemik dokular tarafından gerçekleştirilken, İçerisinde PTH, kalsitonin, vitamin D, insülin, glukagon, ADH, aldosteron ve sex hormonlarının olduğu birçok hormon tarafından da etkilenmektedir.

Menstrual siklus boyunca Ca/Mg oranlarında varyasyonlar gözlenmektedir. Ovulasyon, iyonize magnezyum seviyesini düşüren bir süreç iken total magnezyum seviyesinin düşmesi luteal fazda gerçekleşmektedir. Östrojen etkisinin PTH'nin neden olduğu kemik rezorbsiyonunu önlemesi ve sonuçta plazma total kalsiyum seviyesinin azaltarak PTH sekresyonunun artmasına bağlanmaktadır(Pitkin ve ark 1978). Dişilerde iyonize magnezyum seviyesinin azalmasına testeronun yükselmesi eşlik etmektedir(Muneyyirci-Delale ve ark 1998).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda insülin magnezyum ilişkisi için farklı sonuçlar alınmıştır. Diabetes mellitus'ta hipergliseminin şiddeti ile orantılı olmak üzere bir hipomagnezimiden söz edilmektedir. Buna karşın sağlıklı insanlara glikoz yüklemesi ile total ya da iyonize magnezyum seviyesinde bir değişikliğin oluşmadığı yönünde bildirişlerinde olduğu belirtilmektedir. İn vitro olarak insan platelet hücrelerinde yapılan bir çalışmada insülinin doz-zaman ve reseptör bağlantılı olarak magnezyum selüler uptakeini sitimüle ettiği bildirilmektedir(Hwang ve ark 1993).

Magnezyum kaynakları

Magnezyum homeostazisinin sürdürebilir olması için magnezyum absorbsiyonunun kesintisiz olması gerektiği bununla beraber otlaklardaki magnezyum miktarının oldukça değişken olduğu belirtilmektedir. Diğer mineral maddelerdeki durumun aksine kaba yemlerdeki Mg kullanılabilirliği bitkideki ileri vejetasyonla artmaktadır. Çoğu kaba ve tane yemde yeterli miktarlarda bulunduğu bildirilen elementin tane yemlerdeki formu kaba yemlerde olana göre daha fazla sindirilmektedir(Çolpan 2001).

Magnezyumun yem maddeleri dışında mineral kaynaklarıda bulumaktadır. Bunlardan başlıcaları magnezyum sülfat(MgSO4), magnezyum oksit(MgO) ve magnezyum karbonat(MgCO3)'tür. Yapısında %15-16 oranında magnezyum barındıran MgSO4 acı bir lezzete sahiptir ve bazı durumlarda diyareye neden olmaktadır. Bu dezavantajlarına ek olarak etkin bir emiliminin olmaması bileşiğin kullanımını sınırlamaktadır. Suda çözünmeyen ancak seyreltik asitlerde kolaylıkla çözünen MgO söz konusu elementi %56 oranında içerdiği ve rasyonlarda kolaylıkla kullanılabileceği bildirilmektedir. Bir diğer ise karbonik asit ve magnezyum tuzundan elde edilen ve magnezit adını alan MgCO3'tür. İçerdiği magnezyum miktarı %29 olarak bildirilen bileşiğin zor çözünmesi kullanımını sınırlamaktadır(Küçükersan 2013).

Magnezyumun sindirim sisteminden emilimi ve renal eksreksiyonu

Metabolizmadaki esansiyel rolüne karşın magnezyumun tespit edilen herhangi bir hormonal regülasyonu yoktur. Magnezyum homeostazisi başlıca sindirim sisteminden emilim, vücudun ihtiyacı ve böbreklerden eksreksiyonu tarafından determine edilmektedir. Magnezyum absorbsiyonu başlıca ileum ve kolonda gerçekleşmektedir. Absorbsiyon çoğunlukla sürükleyici bir solvente bağımlı olarak pasif paraselüler mekanizma ile gerçekleşmektedir(Schweigel ve Martens 2000).

Magnezyum sindirilebirliği türler arasında geniş bir varyasyon göstermesine karşın genel gözlem magnezyum alımı ile absorpsiyon arasında lineer bir ilişkinin olduğu yönündedir. Magnezyum eksikliğinin incebağırsaktaki magnezyum absorpsiyonu üzerinde minimal bir etkiye sahip olduğu, buna karşın sekresyonu azalttığı bildirilmektedir(Petit ve Schedl 1978). Koyunlarda yapılan bir çalışmada intravenöz magnezyum infuzyonu ile fizyolojik seviyenin üstüne çıkarılan kan Mg konsantrasyonunun lineer bir ilişki içinde net sekresyonu arttırdığı belirlenmiştir(Schweigel ve Martens 2000). Hipo ya da hipermagnezemi ise koyunlarda rumen Mg absorpsiyonunu etkilememektedir(Martens ve Stössel 1988).

Ruminantlarda magnezyum emilimi başlıca preintestinal özelliklede retikulorumen bölgesinde olmaktadır. Omasum ve abomasuma infuze edilen magnzyumun tamamı duodenumdan elde edilirken rumene infuze edilen magnezyum duodenumda bulunamamıştır. Rumendeki absorpsiyon aktif transport sistemi ile gerçekleşmektedir(Martens ve Rayssiguier 1980).Magnezyumun ruminal mukozaya geçişi Na bağlantlı prosesle yürütülmektedir. Bağırsak epitelindeki pasif ve paraselüler emilimin aksine rumende magnezyum absorbsiyonu başlıca transselüler prosesle gerçekleşmektedir(Schweigel ve Martens 2000).

Total plazma magnezyum konsantrasyonunun yaklaşık %75'inin glomerüler membrandan filtre edildiği ve bunun sadece %15'lik kısmının proksimal tubullerden reabsorbe edildiği bildirilmektedir. Filtre edilen magnezyumunn normal koşullarda %3 ila 5'i idrarla exsrekte edilmektedir. Mukozada olduğu gibi tubuler magnezyum reabsorbsiyonunda da hem paraselüler yolak hem de epitelyal transport işlev görmektdir. Özellikle diüretikler, tiazidler, sisplatin, gentamisin ve siklosporin olmak üzere çeşitli moleküller reabsorbsiyonu engelleyerek idrarla magnezyum kaybına neden olmaktadır(Quamme 1997).

Magnezyum emilimini etkileyen beslenme faktörleri

Magnezyum kullanımı özelliklede absorpsiyon sürecinde bazı diyet faktörlerinden etkilenmektedir. Meralara yüksek düzeyde N ve K içeren gübre uygulamaları çayır tetanisi insidansını yükseltmekedir(Kemp 1983). Düşük serum magnezyum seviyesinin muhtemel nedeni olarak düşük absorbsiyon gösterilmektedir. Toprakla buluşan yüksek potasyum ve azot o toprakta yetişen bitkilerin kompozisyonunuda değiştirmektedir. Bu değişikikler ruminantlarda magnezyum absorpsiyonunu etkilemektedir.

Rasyonda bulunan yüksek düzeydeki potasyum ruminantlarda serum magnezyum konsatrasyonunu genellikle abosrpsiyon aşamasını etkilemek suretiyle deprese etmektedir(Fontenot ve ark 1989) bu depresyon yüksek düzeyde potasyum verilen hayvanlarda uygulamanın hemen ardından başlamakta ve yaklaşık 24 saat devam etmektedir. Potasyumun deprese edici etkisi diyetteki miktarına bağlıdır ve %2,25 seviyesini geçtiğinde başlamaktadır(Greene ve ark 1983). Potasyumun

ruminal infuzyonu koyunlarda magnezyum absorpsiyonunu büyük ölçüde negatif etkilerken abomasal infuzyonunuda böyle bir etkisinin olmadığı görülmüştür(Wylie ve ark 1985).

Sığırlara oral olarak verilen yüksek düzeylerdeki amonyum asetat veya amonyum karbonatın üriner magnezyum exreksiyonunu ve serum konsantrasyonunu düşürmektedir. Özellikle ilkbahar başlarında merada otlayan hayvanlarda çayır tetanisinin insidensinin artmasına yüksek ruminal NH_3 üretiminden kaynaklı Mg absorpsiyonunun aksamasının neden olduğu bildirilmektedir. Ancak bu etki sadece NH_3 seviyesinin ani ve yoğun yükselişlerinde yaşanmaktadır. Bu yükselişe neden olan nonprotein veya protein tabiatındaki nitrojenin her ikisininde neden olabileceği belirtilmektedir. Yüksek nitrojen içerikli yemlerin zamana yayılarak verilmesi ise rumen mukozasının yeni beslenme düzenine adaptasyonu sonucu magnezyum absorpsiyonuna herhangi bir etkisi olmamaktadır (Martens ve Rayssiguier 1980).

Nonruminant türlerde yüksek düzeyde kalsiyum ve/veya fosfor alımının genellikle magnezyum ihtiyacını arttırmaktadır. Ancak besi sığırlarında yapılan çalışma yüksek kalsiyum seviyesi ile beslemenin magnezyum absorpsiyonuna bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Buzağılarda ise diyet fosfor kaynağının yükseltilmesi düşük kalsiyum varlığında serum magnezyum konsantarayonunu düşürmektedir. Kalsiyum ve fosfor beraberce değerlendirildiğinde Mg absorpsiyonu üzerindeki etkileri bakımından fosforun daha fazla dile getirildiği görülmektedir. Ancak fosfor kaynağı olarak sadece fitik asitin kullanıldığı denemelerde koyunlarda magnezyum absorpsiyonu yönünden bir değişikliğin belirlenmediği de rapor edilmiştir. Bu ruminant ve nonruminantlar arasındaki Mg absorpsiyonu farkının ruminal floranın ürettiği fitaz enzimi ile oluştuğunu göstermektedir(Fontenot ve ark 1989).

Dört ila altı aylık yaştaki buzağı rasyonlarına %1 oranında ilave edilen sitrik asidin magnezyumun serum konsantrasyonunu düşürdüğü belirlenmiştir. Çayır tetanisi vakalarının yoğun olarak yaşandığı bir bölgenin bitki yapısı incelenmiş ve bu bitkilerin yüksek oranda TCA siklusunda sitratın izositrata izomerizasyon reaksiyonunda intermediyent molekül olan trans-asonitatın bulunduğu belirlenmiştir. Potasyum ve azot içeren gübreler çeşitli bitkilerdeki organik asit konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bu organik asitlerden en yaygın olarak bulunan asidin trans asonitat

olduğu bildirilmektedir. Organik asitlerin magnezyum emilimi üzerindeki etkisini belirlemek için koyunlar üzerinde yapılan başka bir çalışamada K-transasonitatın serum Mg seviyesini deprese ettiği ancak trans asonitik asidin böyle bir etki göstermediği belirlenmiştir. Potasyumun tek başına magnezyum absorpsiyonunu engellediği halde sitrik asitle kombinasyonu absorpsiyon üzerinde bir etki yaratmamıştır. Ancak potasyum yerine potasyum klorür kullanıldığında çayır tetanisi semptomlarına benzer bir klinik tablo ile karşılaşılmıştır. KCL ve sitrik asidin ayrı ayrı kullanılmasında ise birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkan tablo gerçekleşmemiştir(Fontenot ve ark 1989).

Süt ineklerine verilen yüksek miktardaki yağ asidinin magnezyum absorbsiyonunu negatif yönde etkilediği bildirilmektedir(Kemp ve ark 1966). Bitkilerdeki yağ asidi oranı ile HP oranı arasında yakın bir ilişkinin bulunduğu ve nitrojen içerikli gübre kullanılan alanlarda magnezyum emilimini etkileyen azotun aynı zamanda yağ asidi kompozisyonunuda değiştirerek bitkideki magnezyum içeriğinide azalttığı bildirilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise otlayan ineklere verilen fıstık yağının plazma Mg seviyesini düşürdüğü bildirilmektedir(Wilson ve ark 1979).

Rasyona glikoz ilavesi kuru otla beslenen koyunlarda magnezyum absorbsiyonunda bir artış gözlenirken vejatatif bitkilerle beslenenlerde böyle bir bulguya rastlanılmamıştır(Madsen ve ark 1976). Diyet magnezyum kaynaklarında eksiklik gözlenen hayvanların rasyonlarına ilave edilen kolay eriyebilir karbonhidratlar plazma magnezyum düşüş hızını yavaşlatmaktadır. Koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda rasyona ilave edilen glikoz, laktoz, sükroz ve nişastanın Mg emilimini büyük ölçüde arttırdığı belirlenmiştir(Giduck ve ark 1988). Bu artışın mekanizmasının rumen pH'sının düşüşüne bağlandığı düşünülerek pH düşürücü ajan HCl kullanılmış ancak bu uygulamanın Mg absorpsiyonu üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Yine bu etki UYA asitleri ile ilişkili olabileceği öngörüsüyle rasyona ilave edilen glikozun oluşturabileceği miktardaki UYA rumene infuze edilmiş ancak bu denemninde Mg absorbsiyonu üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Kolay eriyebilir karbonhidratların Mg emilimi üzerindeki pozitif etkisinin osmatik basınç değişimi ve laktik asit derişimi aracılığı ile olduğu sanılmaktadır(Giduck ve Fontenot 1987).

İyonoforların önemli bir etkiside iyonların hücre membranından geçişini kolaylaştırmalarıdır(Pressman ve Fahim 1982). İyonoforlar farklı katyonlara karşı farklı affinite sergilemektedirler. Örneğin monensinin sodyum iyonuna karşı bir affinitesi varken, lasolosidin affinitesi Mg, Ca, Na ve potasyuma karşı daha yüksektir. Monensin ve lasalosidin her ikisi birden Mg emilimin yaklaşık %10 oranında arttırmaktadır(Scott ve ark 1984). Magnezyum emiliminin yükselmesine sodyum absorpsiyonunun yükselmesi ya da Na-K pompa aktivitesinin artışının indirekt olarak etki ettiği düşünülmektedir. Kuzularda yapılan denemelerde monensinin Mg emilimini %42'ye kadar arttırdığı belirlenmiştir. Magnezyum emiliminin potansiyel engelleyicisi olan K içeren rasyona aynı zamanda monensin ilavesi yine magnezyum emiliminin artmasıyla sonuçlanmıştır(Kirk ve Fontenot 1987). Monensinin Mg emilimini artırma mekanizmasının potasyuma olan direkt etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Zira magnezyumun ruminal absorbsiyonu Na-K-ATPaz aktivitesi temeline dayanmaktadır(Greene ve ark 1986).

Magnezyum eksikliği

Geç gebelik ve laktasyon extraselüler sıvıdan büyük miktarlarda magnezyum kaybına neden olmaktadır. Beşyüz Kg canlı ağırlıktaki bir ineğin ürettiği günlük 7 kg sütün içerdiği magnezyum miktarı hayvanın plazma havuzundaki magnezyuma eşittir. Magnezyumun renal extreksyonu oldukça değişkendir ve özellikle hipermagnezemi durumunda magnezyum homeostazisinde önemli bir etkendir. İyonize Mg renal glomerulustan serbestçe filtre edilmekte ve tubullerden geri emilmektedir. Plazma Mg konsantrasyonu 1,8 mg/dl seviyesinin altına düştüğünde filtratta bulunan magnezyumun hemen tamamı geri emilmektedir. Söz konusu bu seviye 1,8 mg/dl'nin üzerine çıktığında filtrattan magnezyum emilimi yavaşlamakta ve idrarla atılmaya başlamaktadır(Fontenot ve ark 1989).

Magnezyum extraselüler sıvıdan kemik formasyonu ve hücre büyümesi gibi fizyolojik olaylar için de ayrılmaktadır. Magnezyumun kemik mineralizasyonundaki rolü genç ve hızlı büyüyen ruminantlar hariç minör bir role sahiptir. İntraselüler magnezyum seviyesindeki değişimler extraselüler konsantrasyonunu büyük ölçüde etkilemektedir. Anoksi, hipertermi ve asidoziste hücreye magnezyum giriş ve

çıkışında etkili oldukları in vitro olarak gösterilmiştir. Elementin extraselüler sıvıdan intraselüler sıvıya transferinin hipomagnezeminin klinik semptomlarının çıkışına zemin hazırladığı düşünülmektedir(Fontenot ve ark 1989). Önemli bir miktarda magnezyum da tükrük sıvısına geçmek üzere extra selüler sıvıdan ayrılmaktadır. Tükrük sıvısına geçen magnezyumun tamamı olmasa da büyük kısmı sindirim sisteminden emilerek tekrar extraselüler havuza dahil olduğu bildirilmektedir(Fontenot ve ark 1989). Enerji durumu hipomagnezeminin etiyolojisine katkıda bulunan diğer faktördür. Yetersiz enerji alımının magnezyum absorbsiyonuna negatif etkisi olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Vücutta magnezyumun yeterli depo kapasitesi olmadığından hipomagneziminin başlıca nedeni olarak diyet Mg miktarının düşük ve buna bağlı absorbsiyonun sınırlı olması gösterilmektedir. Koyunlarda nadiren ölüm nedeni olan hipomagnezemi ile ilgili ayrıntılı araştırmaların olmadığı bildirilmektedir(Scott 2009). Sığırlarda ise magnezyumun eşik değeri 2,0 mg/dl olduğu ve bu değerin altındaki düzeylerin riskli olduğu ve subklinik hipomagnezeminin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir. Akut vakalarda ise serum magnezyum düzeyinin genellikle 1 mg/dl'nin altındadır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Akut Magnezyum eksikliği uzamış tetaniye sebep olmaktadır. Ruminantlarda hipomagnezemi ile ilgili belirtiler sıklıkla aynı zamanda gelişen hipokalsemi nedeni ile ortaya çıkmaktadır(Başoğlu ve Sevinç 2004). Klinik belirti veren hipomagnezemi PTH, ve 1,25 $(OH)_2$ D sekresyonunu önlemektedir. Kas kontraksiyonlarının sitümülasyonunun ardından magnezyum bağımlı kalsiyum pompasının disfonksiyonu sonucu sarkoplazmik retikuluma kalsiyum girişi engellenir ve fibril kontraksiyon gelişir. Sinir membranındaki potansiyelin azalarak başlangıç hareketinin oluştuğu potansiyele yaklşaması sonucunda sese karşı sensitivite artmaktadır. Hipomagnezamik hayvanlar tetaniyi indükleyecek dış uyaranara karşı oldukça hassastırlar ve sessiz bir ortamda ani ses yükselmeleri ölümcül kasılmalara neden olabilmektedir(Fontenot ve ark 1989).

Sığırcılık işletmelerinde oldukça yaygın olduğu bildirilen subklinik hipomagnezeminin genellikle klinik belirti vermediği ancak böyle hayvanlarda verim kayıplarının yaşandığı ve hipokalsemik felce predispze oldukları bildirilmektedir.

Subklinik hipomagnezemi genellikle tüm sürüde bulunmaktadır. İşletmede bulunan bir hayvanın akut ya da subklinik hipomagnezemi belirtileri göstermesi işletmedeki diğer hayvanlarında risk altında olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Çünkü hipomagneziminin başlıca nedeni diyet Mg miktarının düşük olmasıdır.

Subklinik hipomagnezemi de hayvanı kalsiyum homeostazisi üzerinden etkilemektedir. Bununla ilgili olarak farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlardan biri PTH ve 1,25 $(OH)_2$ D'nin hedef dokularındaki fizyolojik etkilerine karşı bir direncin olabileceğidir. Zira kemik dokuda yeterince Mg deposuna sahip hayvanlara yapılan PTH uygulaması kalsiyum salınımını uyarmakta ancak Mg eksikliğiyle karşı karşıya kalan hayvanlarda bu salınım gerçekleşmemektedir(Freitag ve ark 1979). Hipokalsemik ve hipomagnezaemik insanlara uygulanan 1,25 $(OH)_2$ D kan kalsiyum konsantrasyonunu az miktarda yükselmesine neden olurken, 1,25 $(OH)_2$ D'ye ek olarak uygulanan Mg kalsiyum seviyesini hızlı bir şekilde yükseltmiştir(Selby ve ark 1984).

Subklinik hipomagnezeminin kalsiyum homeostazisi üzerinden etkisini taımlayan bir diğer mekanizma Hipomagnezemin Mg'un kofaktör olarak kullanıldığı adenilat siklaz gibi enzimlerin optimal koşullarının sağlanmasına engel olabileceğidir. Adenilat siklaz aktivitesindeki azalma PTH ve kalsitonininde içinde bulunduğu peptid hormonlar için ikinci haberci olan siklik AMP formasyonunu bozarak etki göstermektedir. Bu durumPTH, ve 1,25 $(OH)_2$ D'nin hedef hücre reseptör üretimi için gerekli protein sentezinin aksamasına yol açabilmektedir(Fontenot ve ark 1989).

.

Magnezyum fonksiyonlarını değerlendirmek için düşük magnezyum diyetiyle beslenen farelerde erken dönemde hipoproteinemi ile seyreden gelişme geriliği ve yem tüketiminde düşme gözlenmiştir. Hipoproteineminin sebebi olarak protein sentezinin azalması gösterilmektedir(Fotenot ve ark 1989). Ayrıca mitokondrial metabolizmanın aksaması sonucu enerji metabolizmasında anormallikler görülmüştür. Bu hayvanlarda özellikle kulaklarda olmak üzere derinin inceldiği bölgelerde periferal vazodilatasyon nedeniyle dikkat çekici kızarmalar görüldüğü de bildirilmektedir. Bunun Ca/Mg oranındaki dengesizlik sonucu mast hücreleri

degranülasyonu sonucu salınımı artan histamin kaynaklı olduğu bildirilmektedir(Fotenot ve ark 1989).

Bunun yanında elementin eksikliğinde rat, civciv, köpek ve buzağılarda torasik ve abdominal aortanın luminal yüzeyinde yumuşak doku kalsifilkasyonlarıda görülmektedir. Bu durum arteriosklerozise benzese de yağ akümülasyonu olmamakta ve atherosklerozisten ayrılmaktadır(Fontenot ve ark 1989).

1.12. Havuz Örneklem (Pooled Sampling)

Pooled sample kavramı sürü içerisinde aynı fizyolojik dönmede bulunan hayvanlardan alınan örneklerin birleştirilerek tek bir örnek haline getirilmesi olarak ifade edilebilir.

CMP(Compton Metabolik Profil)'nin orijinal protokolünde fizyolojik gruplara ayrılmış hayvanlardan alınan örneklerden elde edilen sonuçların aritmetik ortalamaları kullanılarak sürünün durumu yorumlanmaya çalışılmıştır. Bu verileri elde etmek için her bireyden örnek alınıp analiz edilmesi maliyetin yükselmesine neden olmaktadır. Örneklerin birleştirilmesi ile oluşturulan yeni bir örneğin analiz edilmesi ile bu aritmetik ortalamayı yansıtacak değerlerin elde edilip edilemeyeceğine dair çalışmalar yürütülmüş ve sonuçta bazı protokoller uygulanarak bunun olabileceği anlaşılmıştır.

Pennstate üniversitesinde 15 çiftlikte 113 hayvan üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hayvanlar fizyolojik durumlarına göre; erken kuru, yakın kuru ve doğum anı olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Her peryottan 16'şar hayvan olmak üzere toplam 48 adet hayvandan kan örnekleri alınmış ve örnek havuzu oluşturulmuş. Örnek havuzunda 5-12 arasında bireysel örnekler eşit hacimde karıştırılmış. Metabolik profil analizi BUN, kreatinin, glikoz, total protein, albumin, total bilurubin, kratinkinaz, gamagluatmiltransferaz, aspartataminotransferaz, sorbitoldehidrogenaz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, total kolesterol, trigliserid, betahidroksibutirat, esterleşmemiş yağ asidi, total korbondioksit, anyon gap olarak 22 metabolit üzerinde uygulanmış. Çalışma sonucu pooled sample yönteminin aynı fizyolojik dönemde olan hayvanlar için

kullanılabileceği bildirilmiştir. Metabolik durumu büyük ölçüde ortaya koyan metabolitler(BUN, BHBA, AST, NEFA, Kolesterol, Albumin, Total protein, Mg, P) için havuz ve bireysel örneklem arasında minimal bir fark ortaya çıkmıştır(Van Saun 2007). Analit bazında değerlendirildiğinde ise en az sapmanın 0,11 satandart sapma ile glikozda en fazlasının ise 0,6 değeriyle BHBA'da olduğu bildirilmektedir(Van Saun 2007). Subklinik ketozis prevalasını ölçmeye yönelik yapılan bir çalışmada pooled sample yöntemi kullanılarak NEFA ve BHBA konsantrasyonları ölçülmüş ve bireysel verilerin ortalaması ile pooled samle yöntemi arasındaki ilişki sırasıyla r=0,98 ve r=0,97 olarak bildirilmiş ve yöntemin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.(Borchardtve ark 2012).

Havuz örneklem oluşturulurken her bir bireyden alınan örneklerden tam ve kesin olarak eşit miktarların alınması önemlidir. Bu yöntemin kullanılabilir olması için; birleştirilecek örnek sayısının 5 ila 20 arasında olması gerektiği bildirilmektedir(Van Saun 2007). Ayrıca eğer geniş bir grupta uygulanacaksa ve bu grup içinde klinik belirti gösteren hayvanlar mevcut ise bu hayvanları içine alan bir grup ve klinik olarak sağlıklı görünen hayvanlar diğer grup olmak üzere birden fazla havuz örneklem modeli oluşturularak gruplar arası varyasyonlar ve kaynakları konusunda fikir yürütmek mümkün olabilmektedir

Bu uygulama ile daha fazla analit seviyesi daha az maliyetle tespit edilebilmektedir. Bazı spesifik analitlerle hastalık riskleri arasındaki ilişki çok iyi ortaya konmuş olmasına rağmen söz konusu ilişkilerin analit sayısının çoğalmasıyla metabolik stabilitenin daha iyi anlaşılması muhtemeldir. Fakat bu uygulama için kullanılacak referans değerlerle ilgili sınırlı bilgiler mevcut olduğu bildirilmektedir.

1.13. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Test Bileşenleri

Labaratuar analizlerine gerek duyulmadan saha şartlarında seviyesi belirlenebilcek bazı metabolik profil bileşenleri vardır. Bunlar hematokrit, glikoz ve BHBA düzeyleridir.

Saha şartlarında seviyesi belirlenebilen metabolik profil bileşenlerinden olan BHBA ve glikozun ölçümü striple çalışan cihazlarla yapılabilmektedir. Bu

ölçümlerde BHBA için yüksek ve tutarlı sonuçlar alınırken glikoz için görece daha dalgalı sonuçlar alınmıştır.

Yeni doğum yapmış inekler üzerinde Konkol ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmada labaratuarda ölçülen değerlerle strip kullanılarak ölçülen değerler arasında %98 oranında benzerlik olduğu saptanmıştır. Bu amaçla kullanılan bir cihaz olan Precision Xtra™ kullanılarak yapılan bir çalışmada BHBA'nın labaratuar ölçüm sonuçları ile söz konusu cihaz ölçümleri arasında 0,94 korelasyon katsayısı elde edildiği bildirilmekte ve söz konusu bu metabolitin ölçümlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir(Wittrock ve ark 2013). Glikoza ilişkin labaratuar ölçümleri ile striple çalışan test cihazı arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmada striple çalışan cihazda ölçülen değerlerin %96'sı labaratuvar ölçümlerinde elde edilen değerlerin %95 güven aralığı içinde kaldığı belirlenmiştir(Wittrock ve ark 2013).

Saha şartlarında seviyesi belirlenebilen metabolik profil bileşenlerinden bir diğeri de hematokrittir. Bu ölçüm taşıması kolay olan bir cihaz olan mikrohemotokrit cihazı ile yapılabilmektedir ve protein metabolizmasının bir indikatörü olarak değerlendirilmektedir(Kida 2003)

1.14.Vücut Sondüsyon Skoru

Vücut kondisyonun skorlanması enerji ve yağ metabolizmalarındaki aksaklıkların belirlenerek uygun bir besleme programı ile önüne geçmek için kullanılan bir sistemdir. Bu ölçünün doğum aşamasında ve sonrasında, laktasyonun son döneminde ve kuru dönemde sürekli kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak bazı araştırmalar göstermektedir ki aşırı yem tüketimi ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler VKS(Vücut Kondisyon Skoru) gözlenerek belirlenememektedir. Gebe olmayan ve kuruda olan bir grup ineğe NEL 1,37 Mcal/kg olan düşük enerjili ve 1,61 Mcal/kg olan orta derece enerjili rasyonlar verilmiş ve ikinci gruptaki hayvanlarda birinci gruba göre internal yağ birikimi %70'ten fazla olmasına rağmen VKS'de önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir(Nikkhah ve ark 2008). Süt ineklerinde Aktas ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmda ölçümü yapılan BHBA, NEFA, glikoz, BUN(Blood Urea Nitrojen-Kan Üre Nitrojeni), karaciğer enzimleri, mineral maddelerinde bulunduğu

toplam 23 metabolit içinde sadece glikoz, BUN, AST(Aspartat Amino Transferase) ve LDL(Low Dansity Lipoprotein-Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) seviyelerinin vücut kondüsyon skoru ile korelasyon gösterdiğini bildirmektedir.

Vücut kondüsyon skoru ve serum biyokimyasal profil arasındaki etkileşimlerle ilgili koyunlardaki çalışmalar daha sınırlıdır. Bu konuda Caldeira ve ark(2007) tarafından yapılan bir çalışmada koyunlar farklı kondüsyon skoru hedefli beslenmişler. Bu nedenle düşük vks hedefli hayvanlarda kilo kaybı yaşanırken, yüksek vks hedeflenen hayvanlarda kilo artışı ortaya çıkmıştır. Söz konusu bu gruplarda vks ve serum biyokimyasal parametreler de kilo artışı ya da azalışı sürecinde değerlendirilmiştir. İlgili tablolar incelendiğinde vks ile glikoz arasında kısmen bir korelasyonun oluştuğu gözlenmektedir.

Metabolik profil testinde; fizyolojik gruplara ayrılmış klinik olarak normal hayvanlardan örnekler toplanmakta ve bireysel hastalık teşhisine yönelik değil sürü bazında hastalık riski göz önüne alınarak değerlendirmeler yapılmaktadır. İneklerde fizyolojik gruplama gebelik ve doğum temelinde yapılmaktadır. Bu nedenle yıl boyu östrus göstermekte olan ineklerde belirli bir zaman diliminde birden çok fizyolojik grup bulunmaktadır. Şöyle ki; bir sığırcılık işletmesinde aynı anda erken, orta ve geç olmak üzere farklı gebelik dönemleri, kuru dönemde olan ya da henüz doğum yapmış inekler bulunabilmektedir. Ancak koyunlar mevsimsel poliöstrik hayvanlardır ve belirli bir zaman diliminde sürünün hemen tamamı aynı fizyolojik dönemde olduğundan MPT için örneklemde farklı fizyolojik dönemlerden kaynaklanan uygulama zorluğu ineklerle kıyaslandığında ortadan kalkabilecektir.

Koyunlar, doğal olarak çok çeşitli yemleri otlama kabiliyetinde olduklarından diğer çiftlik hayvanlarından çok daha fazla oranda kaba yem tüketmektedirler. Nitekim ülkemizde yetiştirilen koyunların toplam yem gereksiniminin yaklaşık % 90'nının kaba yemlerle karşılandığı bilinmektedir. Ancak gebeliğin ikinci yarısında fötusun büyümesinin hızlanması ile enerji gereksiniminin yükselmektedir. Buna bağlı olarak yetiştiriciler bu dönemde kısıtlıda olsa konsantre yem miktarını arttırmaktadır. Ancak sadece gebeliğin son döneminde değil perikonsepsiyonel dönemindeki enerji alımının da verim parametrelerine etkisi olduğu bildirilmektedir(Sejian 2010).

Dünyanın çeşitli yerlerindeki sürülerde yaklaşık kırk yıldır perinatal kuzu mortalitesinde çok az iyileşme olduğu bildirilmektedir. Bu kayıpların arasında enfeksiyöz hastalıklar, çiftlik yönetimi ve sürü gözleminin yetersiz olması sayılmaktadır. Doğru kuzu doğum ağırlığı, annenin doğru bir kondüsyonda olması ve yeterli kolostrumun varlığı kuzu yaşamının kritik olan ilk 36 saati için önemli bileşenlerdir. Gebeliğin son döneminde enerji yönünden zayıf beslenmenin doğrudan düşük doğum ağırlıklı kuzu doğumuna ve yetersiz kolostruma neden olduğu bilinmektedir(Scott 2009).

Vücut kondüsyonun skorlanması enerji ve yağ metabolizmalarındaki aksaklıkların belirlenerek uygun bir besleme programı ile önüne geçmek için kullanılan bir sistemdir. Bu ölçünün doğum aşamasında ve sonrasında, laktasyonun son döneminde ve kuru dönemde sürekli kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak bazı araştırmalar göstermektedir ki aşırı yem tüketimi ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler VKS(Vücut Kondüsyon Skoru) gözlenerek belirlenememektedir(Nikkhah ve ark 2008; Aktas ve ark 2011).

Çalışmada saha şartlarında pratik uygulamaya aktarılabilmesinin değerlendirilmesi için her bir fizyolojik dönemde yapılan testlerle elde edilen verilerin, Glikoz ve hematokrit değerlerle olan ilişkileri ayrıca belirlenmiştir. Aynı fizyolojik dönem içinde olan hayvanlardan alınan kan örneklerinin birleştirilip tek örnek haline getirilmesi esasına dayanan ‘pooled sample’ yöntemi metabolik profil testinin maliyetini düşürmek için ortaya atılmış bir yöntemdir. Profil belirleme işleminin maliyeti düşük uygulamalarla mümkün olup olmadığının araştırılması için elde edilen metabolitler bu yöntem kullanılarak birleştirilmiş ve söz konusu yöntemin metabolitlerin bireysel aritmetik ortalamasını metabolit bazında ne oranda yansıttığı belirlenmiştir.

Bu çalışma ile; Koyunların verim hayatındaki kritik dönemlerin ve bu dönemlerdeki kan kimyası profilinin belirlenerek verim özellikleri ve postpartum dönem hastalıklarla olan ilişkisi, ve Profil belirleme işleminin daha pratik ve maliyeti düşük uygulamalarla mümkün olup olmadığının belirlenerek, MPT’ nin ülkemiz

koşullarında sahada uygulanabilirliği araştırılmıştır. Ayrıca ölçümü yapılan metabolitler için fizyolojik dönemler arası farklarla ilgili veriler elde edilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

TAGEM tarafından yürütülen halk elinde ülkesel küçükbaş hayvan ıslahı projesi kapsamında, Sivas Kangal Akkaraman alt projesindeki bir tanesi elit sürü olmak üzere 6 sürü içinden bir önceki yıl doğum yapmış klinik olarak sağlıklı hayvanlar içinden rastgele 20'şer baş seçilerek projeye dahil edilmiştir. Ayrıca her sürüden 3'er adet hayvan yedek olarak belirlenmiştir.

.

2.1.1 Hayvanların Beslenme Şekilleri

Proje materyalini oluşturan hayvanların dahil olduğu işletmelerdeki beslenme şekilleri her bir işletme için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Buna göre;

1.işletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.1'de verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 40. günde koç katılmıştır. Bu sürüde flushing uygulamasına yer verilmemektedir. Örnek alım cetveline göre 120-150.günler arasında yani meradan entansif döneme geçişte sürüye meraya ek günde bir kez akşamları ad libitum saman verilmiştir.

Otuz gün süren bu uygulamadan sonra mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçilmiştir. Örnek alım cetveline göre 150-212.günler arasında yaklaşık iki ay süren entansif dönemde rasyon sabah akşam eşit olarak günde 600 g arpa ve ad libitum samandan oluşmuştur. İşletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak üçüncü ve dördüncü dönemde bu işletme için günlük tüketilen saman miktarı 850 gr olarak hesaplanmıştır.

Örnek alım cetveline göre 212.günde mera otlamasına başlayan sürüye bu dönemde extra yem maddesi verilmemiştir. Bu işletmedeki hayvanlar laktasyon sonu ve kuru dönemde anız diye tabir edilen tahıl hasadı yapılan tarlalarda otlatılmıştır.

Beşinci, altıncı ve yedinci örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 220, 266 ve 294.günlerde alınmıştır.

Çizelge 2.1. Örnek alım cetveli(1. İşletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	7
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	220.gün	266.gün	294.gün
B.D	Mera		Entansif dönem		Mera		
Z.A(gün)	0-150		150-212		212-0		
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	-	40-60	153-173	195-215	211-231	257-277	285-305

Ö.A.S: Örnek alım sayısı Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı 0. Gün)
B.D :Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(Geç gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri çizelge 2.2'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 2.2 Rasyon Besin Maddeleri(1.işletme).

Fizyolojik dönem	*Rasyon Bileşenleri(gr)*		*Rasyon Besin Maddeleri*					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	arpa	600	1,3075	2,76225	87,285	1,558	2,41595	0,6408
	b.samanı	850						
Postpartum	arpa	600	1,3075	2,76225	87,285	1,558	2,41595	0,6408
	b.samanı	850						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı

2.İşletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.3'te verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 40. günde koç katılmıştır. Bu sürüde flushing uygulamasına yer verilmemektedir. Örnek alım cetveline göre 111.günde mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçilen sürüde.

111-216.günler arasında yaklaşık iki buçuk ay süren entansif dönemin 3. örnek alımı döneminde rasyon sabah akşam eşit olarak günde günde 700 gr. eşit miktarda karıştırılmış arpa-buğday karışımı ve ad libitum kaba yemden oluşmuştur.

İşletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak üçüncü dönemde günlük tüketilen saman miktarı 500 gr, kuru yonca ve kuru çayır otu 125'er gr. olarak hesaplanmıştır. Dördüncü dönem için örnek alımı hayvanların afltoksikozis nedeni ile tedavisinin 2. gününe tesadüf etmiştir. Bu dönemde sürü sahibi sürünün kuru madde tüketiminin yaklaşık yarı yarıya düştüğünü beyan etmiştir. Buna göre dördüncü dönemde tahıl taneleri eşit olarak günde günde 400 gr. eşit miktarda karıştırılmış arpa-buğday karışımından oluşmuş ve kaba yem miktarları ise yaklaşık olarak saman 250gr, kuru yonca 100 gr olarak hesaplanmıştır. Kuru çayır otu dördüncü dönemde rasyondan çıkmıştır.

Örnek alım cetveline göre 216.günde mera otlamasına başlayan sürüye bu dönemde extra yem maddesi verilmemiştir. Beşinci ve altıncı örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 220 ve 266.günlerde alınmıştır. İşletme sahibinin isteği üzerine yedinci dönem kan örneği alınamamıştır.

Çizelge 2.3. Örnek alım cetveli(2. İşletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	220.gün	266.gün	
B.D	Mera		Entansif dönem		Mera		
Z.A(gün)	0-111		111-216		216-0		
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	-	40-60	153-173	195-215	211-231	257-277	285-305

Ö.A.S:Örnek alım sayısı, Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı 0. Gün,)B.D:Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(Geç gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri Çizelge 2.4'te görüldüğü gibidir.

Çizelge 2.4. Rasyon besin maddeleri(2.işletme).

Fizyolojik dönem	Rasyon Bileşenleri		Rasyon Besin Maddeleri					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	b.samanı	500	1,298	3,0758	116,64	2,39065	3,21265	0,7209
	arpa	350						
	buğday	350						
	kuru yonca	125						
	kuru çayır otu	125						
Postpartum	b.samanı	250	0,6725	1,63175	68,235	1,8058	1,76915	0,4094
	arpa	200						
	buğday	200						
	kuru yonca	100						
	kuru çayır otu	0						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı

3.İşletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.7'de verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 50. günde koç katılmış flushing uygulaması ise 20-70.günler arasında gerçekleştirilmiştir. Örnek alım cetveline göre 95.günde mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçen sürüde 95-218.günler arasında yaklaşık dört ay süren entansif dönemde üç ayrı rasyon düzenlemesi yapılmıştır. Bunlar örnek alım cetveline göre;

1-) 95-140.günler arasında fizyolojik durumlarına bakılmaksızınad ibitum kuru yonca ve saman ve 350 gr/gün toklu besi yeminden oluşmaktadır. Bu dönemde verilen kaba yem işletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak günlük tüketilen saman ve kuru yonca 300'er gr olarak hesaplanmıştır.

2-)140-175.günler arasında fizyolojik durumlarına bakılmaksızınad ibitum kuru yonca ve saman ve 500 gr/gün toklu besi yeminden oluşmaktadır. Bu dönemde verilen kaba yem işletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak günlük tüketilen saman ve kuru yonca 300'er gr olarak hesaplanmıştır.

3-)176-218. günler arasında fizyolojik durumlarına bakılmaksızınad ibitum kuru yonca ve saman ve 500 gr/gün toklu besi yemi ile 200gr süt yeminden oluşmaktadır.

Bu dönemde verilen kaba yem ise işletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak günlük tüketilen saman 400gr, kuru yonca 450 gr olarak hesaplanmıştır.

Örnek alım cetveline göre 218.günden itibaren tedrici olarak meraya çıkmaya başlayan sürüde rasyondan kuru yonca kaldırılmış ve 200 gr. toklu besi yemi verilmeye başlanmıştır. Tek doğum yapanlara 240.gün itibarı ile yemleme yapılmamış, ikiz doğum yapanların ek yemlemesi ise 270.gün kesilmiştir. 240.günden itibaren meraya sabah gidip akşam gelen sürü örnek alım cetveline göre 285.günde yaylaya çıkmıştır. Beşinci, altıncı ve yedinci örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 220, 266 ve 294.günlerde alınmıştır.

Çizelge 2.5. Örnek alım cetveli(3. İşletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	7
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	220.gün	266.gün	294.gün
B.D	Mera		Entansif dönem			Mera	
Z.A(gün)	0-95		95-218			218-	
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	20-70	50-70	163-183	205-225	221-241	267-287	295-

Ö.A.S:Örnek alım sayısı,Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı(0.Gün,)B.D :Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(Geç gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri Çizelge 2.5'deki gibi şekillenmiştir.

Çizelge 2.6. Rasyon besin maddeleri(3.işletme).

Fizyolojik dönem	Rasyon Bileşenleri(gr)		Rasyon Besin Maddeleri					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	toklu besi	500	1,336	3,12	158,556	12,8664	3,8364	2,225
	süt yemi	200						
	B.samanı	300						
	kuru yonca	300						
Postpartum	süt yemi	200	1,3805	3,21345	166,121	13,4894	3,9432	2,5187
	toklu besi	500						
	B.samanı	400						
	kuru yonca	450						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı

4.İşletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.10'da verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 35. günde koç katılmıştır. Bu sürüde flushing uygulamasına yer verilmemektedir.

Örnek alım cetveline göre 134.günde mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçilen sürüde 134-219.günler arasında yaklaşık üç ay süren entansif dönemde rasyon tahıl taneleri olarak sabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 200 gr. arpa 100 gr yulaf ve 200 gr buğdaydan oluşmuştur. Kaba yem olarak ise işletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak günlük tüketilen miktar saman için 600 gr, kuru yonca için 150 gr ve kuru çayır otu için 200 gr. olarak hesaplanmıştır.

Örnek alım cetveline göre 219.günde mera otlamasına başlayan sürüye bu dönemde extra yem maddesi verilmemiştir. Postpartum dönmede örnek alımı işletme sahibinin sağlık problemleri nedeni ile gerçekleştirilememiştir. Beşinci ve altıncı örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 266 ve 294.günlerde alınmıştır. Laktasyonun son dönemi ve kuru dönemde hayvanlar hasat sonrası tahıl tarlalarında otlatılmıştır.

Çizelge 2.7. Örnek alım cetveli(4. İşletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	266.gün	294.gün	
B.D	Mera		Entansif dönem		Mera		
Z.A(gün)	0-134		134-219		219-0		
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	-	35-55	143-163	185-205	201-221	247-267	267-

Ö.A.S: Örnek alım sayısı Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı 0. Gün), B.D :Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı.

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(Geç gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri çizelge 2.8'deki gibi gerçekleşmiştir.

Çizelge 2.8. Rasyon Besin Maddeleri(4.işletme).

Fizyolojik dönem	Rasyon Bileşenleri		Rasyon Besin Maddeleri					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	arpa	200	1,3005	2,81285	114,525	4,0389	2,7697	1,0769
	yulaf	100						
	buğday	200						
	B.samanı	600						
	kuru çayır otu	200						
	kuru yonca	150						
Postpartum	arpa	200	1,3005	2,81285	114,525	4,0389	2,7697	1,0769
	yulaf	100						
	buğday	200						
	B.samanı	600						
	kuru çayır otu	200						
	kuru yonca	150						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı.

5.İşletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.9'de verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 4. günde koç katılmıştır. Bu sürüde flushing uygulamasına yer verilmemektedir. Örnek alım cetveline göre 94.günde mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçen sürüde 94-200.günler arasında yaklaşık 3,5

süren entansif dönemde iki ayrı rasyon düzenlemesi yapılmıştır. Bunlar örnek alım cetveline göre;

1-) 94-154.günler arasında fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 700 gr. arpa ezmesi, 400 gr. yaş şeker pancarı posası, 250 gr. toklu besi yemi karışımı ve 150 gr kuru çayır otundan oluşmuştur. Bu dönemde işletmede kaba yem olarak kuru ot ad-libitum olarak değil hayvan başına yaklaşık 150g'la sınırlandırılmıştır.

2-)155-210.günler arasında üçüncü dönemde günde yaklaşık 700 gr. arpa ezmesi, 400 gr. yaş şeker pancarı posası, 250 gr. süt yemi ve 150 gr kuru çayır otundan oluşmuştur. Bu dönemde işletmede kaba yem olarak kuru ot ad-libitum olarak değil hayvan başına yaklaşık 150g'la sınırlandırılmıştır. Dördüncü dönemde ise süt yemi rasyondan çıkarılarak kuru çayır otu 350 grama çıkarılmıştır.

Örnek alım cetvelinin 210.gününde tedricen meraya çıkmaya başlayan sürüye 10 gün boyunca hayvan başı 500 gr. arpa ezmesi ilavesi yapılmış. 210.günden itibaren tamamen merada olan sürüye ek yemleme kesilmiştir. 281.günden itibaren akşam 18:00'de meraya çıkan sürü sabah 09:00'da ağılda olmaktadır. Beşinci ve altıncı örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 220 ve 294.günlerde alınmıştır. Hayvanlar kuru dönemde hasat sonrası tahıl tarlalarından yararlandırılmıştır. Bu sürüden erken laktasyon döneminde örnek alımı yapılamamıştır.

Çizelge 2.9. Örnek alım cetveli(5. işletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	220.gün	294.gün	
B.D	Mera		Entansif dönem		Mera		
Z.A(gün)	0-94		94-210		200-0		
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	-	4-24	153-173	195-215	211-231	257-277	285-305

Ö.A.S: Örnek alım sayısı Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı (0. Gün).B.D :Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı.

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(Geç gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri çizelge 2.10'da verilmiştir.

Çizelge 2.10 Rasyon besin maddeleri(5.işletme).

Fizyolojik dönem	Rasyon Bileşenleri(gr)		Rasyon Besin Maddeleri					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	arpa ezmesi	700	1,015	3,0243	124,58	3,8614	3,4141	1,4685
	y.ş.p.p kuru	400						
	çayır otu	150						
	süt yemi	250						
Postpartum	arpa ezmesi	700	0,971	2,7939	109,68	2,6674	2,7837	1,0858
	y.ş.p.p kuru	400						
	çayır otu	350						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı, y.ş.p.p:yaş şeker pancar posası.

6.İşletme

Birinci örnek alım günü sıfır olarak oluşturulan örnek alım cetveli çizelge 2.11'de verilmiştir. Buna göre ilk kan örneği mera şartlarında alınan sürüye örnek alım cetveline göre 45. günde koç katılmıştır. Bu sürüde flushing uygulamasına yer verilmemektedir. Örnek alım cetveline göre 110.günde mera otlatması bitirilerek tamamen entansif uygulamaya geçilmiştir. 110-215.günler arasında yaklaşık 3,5 ay süren entansif dönemde kaba yem ad-libitum olarak verilirken konsantre yemler şu şekilde düzenlenmiştir;

1-)110-125.günler arasındaki rasyon fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 600 gr. yulaf,

2-)126- 141.günler arasındaki rasyon fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 600 gr. çavdar,

3-)142- 156.günler arasındaki rasyon fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 600 gr. arpa,

4-)157-180. günler arasındaki rasyon fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 600 gr. çavdar,

5-181-215. günler arasındaki rasyon fizyolojik durumlarına bakılmaksızınsabah akşam eşit olarak günde yaklaşık 600 gr. süt yemi, şeklindedir.

Kaba yem olarak işletme sahibinin verdiği günlük tüketilen balya sayısı dikkate alınarak günlük tüketilen miktar saman için 400 gr, kuru çayır otu için 300 gr olarak hesaplanmıştır.

215. günde meraya çıkan sürüye saman tedricen azaltılarak 225. Günde tamamen kesilmiştir. 276.günden itibaren akşam 18:00'de meraya çıkan sürü sabah 09:00'da dönüyor. Beşinci, altıncı ve yedinci örnekler, örnek alım cetveline göre sırasıyla 220, 266 ve 294.günlerde alınmıştır. Söz konusu bu işletmede bulunan hayvanlar hasat sonrası tahıl tarlalarından yararlandırılmıştır.

Çizelge 2.11. Örnek alım cetveli(6. işletme).

Ö.A.S	1	2	3	4	5	6	7
Ö.A.C	0.gün	53.gün	173.gün	204.gün	220.gün	266.gün	294.gün
B.D	Mera		Entansif dönem		Mera		
Z.A(gün)	0-110		110-215		215-0		
F.D	flushing	Koç katımı	Geç gebelik	Postpartum	Post partum	E. laktasyon	G. laktasyon
Z.A(gün)	-	45-65	153-173	195-215	211-231	257-277	285-305

Ö.A.S: Örnek alım sayısı Ö.A.C:Örnek alım cetveli(ilk örnek alımı (0. Gün)B.D :Beslenme durumu F.D :Fizyolojik dönem Z.A :Zaman aralığı.

Bu işletmenin entansif döneminde örnek alım cetveline göre üçüncü(ileri gebelik) ve dördüncü(Postpartum) dönemlerdeki rasyon besin maddeleri çizelge 2.12'de verilmiştir.

Çizelge 2.12. Rasyon besin maddeleri(6.işletme).

Fizyolojik dönem	Rasyon Bileşenleri		Rasyon Besin Maddeleri					
			KM,kg	ME,Mcal	H.P,g	Ca,g	P,g	Mg
İleri gebelik	çavdar	600	1,162	2,7024	101,4	2,5402	2,819	0,9612
	B.samanı	400						
	kuru çayır otu	300						
Postpartum	süt yemi	600	1,156	2,7693	122,45	7,5664	3,1364	1,602
	B.samanı	400						
	kuru çayır otu	300						

KM: Kuru Madde, ME: Metabolik Enerji, HP: Ham Protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg:Magnezyum, B.Samanı: Buğday Samanı,

2.2.Yöntem

Hayvanlardan; 1-Koç katımından önceki 45-35.günleri arasında, 2-İlk örneklerin alınmasından 30-45 gün sonra, 3-Gebeliğin 115.-125. günleri arasında, 4-postpartum dönemde 5-Lakatasyonun 15.-20. günleri arasında,6-Laktasyonun 55-65. günleri arasında,7-Laktasyonun 115.-125. Günleri arasında V. Jugularis yolu ile serum tüpü ve EDTA lı tüplere 7-10 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifüje edilerek serumları ayrıştırıldı ve serumların her birinden 0,2 ml temiz bir tüpe alınarak 'Pooled Sample' oluşturuldu. Serum biyokimyasal parametreler Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındakiotoanalizörde (BS-200, Mindray, China) hematolojik analize tabi tutulana kadar -20ºC'da muhafaza edildi. Glikoz, total protein, globulin, albumin, kan üre azotu, toplam kolesterol, kalsiyum, fosfor, magnezyum, karaciğer enzimlerinden AST ve GGT analizi yapılan biyokimyasal parametreleri oluşturmaktadır.

Glikoz ve BHBA düzeyleri striple çalışan bir ölçüm cihazı ile, hematokrit değeri ise mikrohematokrit santrifüj yöntemi ile sahada ölçülerek kaydedilmiştir.

2.2.1.Gruplar ve İstatiksel Analizler

Metabolik profil testi bileşen ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temelinde elde edilen sonuçlar ilgili metabolitin işletmeler arasındaki farkını ve her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıkları belirtildi. Bu işlem için varyans analizi ve tukey testinden yararlanıldı(Minitab 17). Örnek alım sırasındaki fizyolojik dönemler çizelge 2.13'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 2.13. Örnek alım sırasındaki fizyolojik dönemler

Örnek Alım Dönemi (Fizyolojik Dönem Kodu)	*Örnek Alım Tarihi*	*Örnek Alımı Sırasındaki Fizyolojik Dönem*
1	11.09.2014	Koç katımından önceki 45-35.günleri arasında(Kuru dönem)
2	03.11.2014	İlk örneklerin alınmasından 30-45 gün sonra(Koç katım dönemi)
3	01.03.2015	Gebeliğin 115.-125. günleri arasında(İleri gebelik)
4	02.04.2015	Doğumda(Postpartum dönem)
5	18.04.2015	Lakatasyonun 15.-25. günleri arasında(Erken laktasyon)
6	03.06.2015	Laktasyonun 55-65. günleri arasında(Laktasyon ortası dönem)
7	01.07.2015	Laktasyonun 115.-125. Günleri arasında(İleri laktasyon)

Her bir fizyolojik dönemde tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerleri belirlendi ve bu değerlerinin +-1 standart sapma değerleri, ilgili dönem için **referans değerler** olarak kullanılmak üzere belirlendi.

Alt sınır=genel ortalama değer - Standart sapma,

Üst sınır=genel ortalama değer + standart sapma

Her bir fizyolojik dönem için tek işletme ortalama değerleri ile tüm işletmelerden sağlanan genel ortalama değerler, Z testi(minitab 17) kullanılarak karşılaştırıldı ve ilgili metabolit için genel ortalama değerlerden istatiksel olarak farklı olan işletmeler belirlendi. Bu işletmeler **Genel Ortalamalardan Farklı(GOF)** olarak bu işletmelerin dışında kalan işletmeler ise Genel Ortalamalar İçinde (GOİ) olarak kodlandı. Her iki grubun toplamı ise total grup olarak adlandırıldı.

Total grup=GOF+GOİ

İşletmelerin tamamının entansif olarak beslendiği ileri gebelik ve postpartum dönemlerde rasyon bileşenleri ile metabolik profil bileşen konsantrasyonları arasındaki ilişkiler korelasyon ve regresyon analizleri ile belirlendi.

Bu işlemlerle fizyolojik dönemlere göre rasyon - metabolik profil etkileşimleri ve ortalamalardan sapmanın bu etkileşimlere olan etkisi belirlenmiştir.

İstatistiki olarak önemli korelasyon gösteren etkileşimlerin regresyon analizleri yapılarak determinasyon katsayıları belirlendi.

Verim özellikleri ile metabolik profil arasındaki ilişkiler

Araştırma gruplarından elde edilen kuzular doğumda ve 100 günlük olana kadar belli peryotlarda tartıldı, canlı ağırlık artışları kaydedildi. Araştırma gruplarının dahil olduğu sürülerin kuzu başına canlı ağırlık artışları, ortalama canlı ağırlık artışları sırasıyla aşağıdaki formülle hesaplandı.

CAA=(90.gün CA-DA)/90

Ortalama CAA=sürüdeki kuzuların toplam CAA/kuzu sayısı

Araştırma gruplarının dahil olduğu sürülerin gebelik oranları(GO) ve toplam kuzu verim oranları(KVO) sırasıyla aşağıdaki formüllerle hesaplandı.

GO= doğum yapan koyun sayısıx100/koç altı koyun sayısı

KVO=elde edilen kuzu sayısıx100/koç altı koyun sayısı

Verim özellikleri ile verim özelliklerinin ilişkili olduğu fizyolojik dönemdeki metabolik profil arasındaki ilişkiler regresyon analizi ile belirlendi. Verim özelliklerinin incelendiği fizyolojik dönemler çizelge 2.14'te belirtilmiştir.

Çizelge 2.14. Verim özelliklerinin incelendiği fizyolojik dönemler.

Fizyolojik dönem	Verim özelliği
Koç katımından önceki 35-45. Günler(kuru dönem) Koç katım dönemi	Gebelik ve kuzu verim oranı
İleri gebelik dönemi	Doğum ağırlığı
Postpartum dönem Erken laktasyon dönemi	Günlük canlı ağırlık artışı

Verim özellikleri ile metabolik profil arasında gerçekleşen ilişkilerde deneme yanılma(Tekin 2003) metoduyla en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modeli belirlendi. Söz konusu iki değişken arasındaki etkileşimlerin belirlenen regresyon modelindeki grafikleri oluşturuldu.

Verim özellikleri ve metabolik profil arasındaki regresyon analizlarinde metabolik profil bileşenlerinin on tabanlı logaritmik değerleri kullanıldı(Kida 2003).

Bütün istatistik analizler Minitab 17 programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1 Metabolit Seviyeleri ve Rasyon Bileşenleri ile İlişkileri

3.1.1. Glikoz

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.1. ve 3.2.'de ki gibidir.

Çizelge 3.1. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Glikoz)

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	48,65± 7,87b	72,52± 5,65a	56,43± 7,92ab	57,65± 8,55ab	56,1± 9,23bc	49,00± 7,39d	52,80± 6,38b
2	55,96± 6,87a	61,04± 6,73bc	53,1± 11,52ab	49,74± 10,96b	56,37± 12,53bc	50,26± 6,23cd	
3	41,83± 6,95c	62,77± 6,1b	56,52± 11,85ab	62,32± 13,03a	63,06± 5,32b	66,00± 4,91a	55,60± 6,94ab
4	46,22± 6,88bc	75,87± 5,97a	54,77± 12,27ab	53,5± 11,87ab		56,11± 5,33bc	58,45± 4,84ab
5	47,00± 5,43bc	59,04± 6,39bc	60,39± 10,13a	55,41± 9,09ab	77,00± 12,85a		33,75± 7,70d
6	58,74± 4,78a	56,78± 7,73c	49,00± 7,23b	57,26± 7,67ab	52,58± 11,33c	57,16± 5,6b	43,00± 5,17c

Çizelge 3.1. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge3.2. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki çizelgede de aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.2. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı.

İşl No	Fiz Dnm	N	Ort.	İşl No	Fiz Dnm	N	Ort.
1	1	23	48,65±7,87d	4	1	23	46,22±6,88c
	2	23	72,52±5,65a		2	23	75,87±5,97a
	3	21	56,43±7,92b		3	22	54,77±12,27b
	4	20	57,65±8,55b		4	16	53,5±11,87bc
	5	20	56,1±9,23bc		5	-	-Ö.A-
	6	20	49,00±7,39cd		6	9	56,11±5,33b
	7	20	52,80±6,38bcd		7	20	58,45±4,84b
2	1	23	55,96±6,87ab	5	1	23	47,00±5,43c
	2	23	61,04±6,73a		2	23	59,04±6,39b
	3	21	53,1±11,52ab		3	23	60,39±10,13b
	4	19	49,74±10,96b		4	22	55,41±9,09b
	5	19	56,1±9,23ab		5	22	77,00±12,85a
	6	19	49,00±7,39b		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	33,75±7,70cd
3	1	23	41,83±6,95c	6	1	23	58,74±4,78a
	2	22	62,77±6,1ab		2	20	56,78±7,73c
	3	21	56,52±11,85b		3	20	49,0±7,23bc
	4	19	62,32±13,03ab		4	19	57,26±7,67a
	5	17	63,06±5,32ab		5	19	52,58±11,33ab
	6	17	66,00±4,91a		6	19	57,16±5,6ba
	7	20	55,60±6,94b		7	20	43,00±5,17c

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerler çizelge 3.3'de görüldüğü gibidir

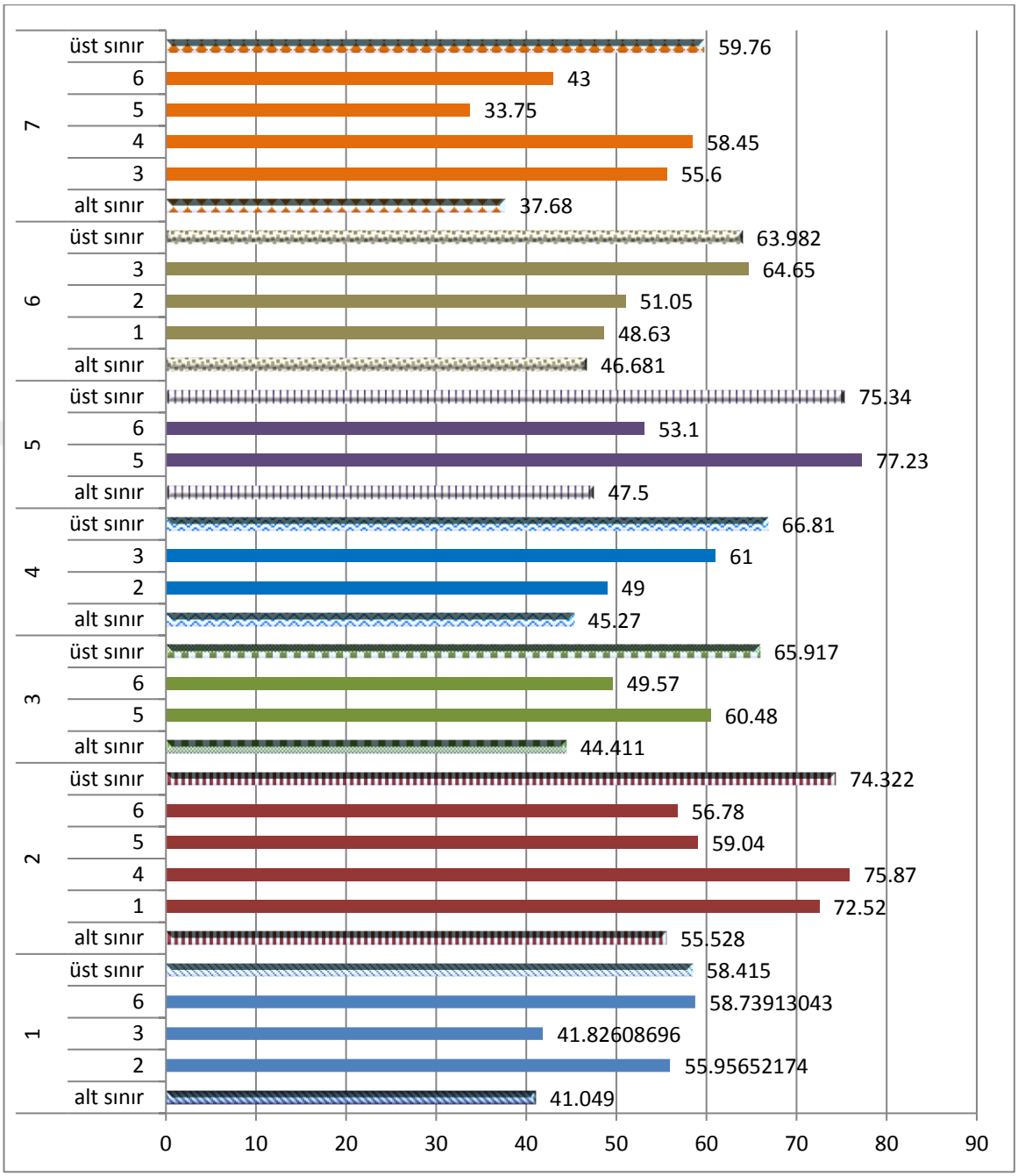
Çizelge 3.3. Genel ortalamalar ve referans değerler.

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer (+-1SS)	Min.	Max.
1	138	49,73c	8,68	41,04-58,41	26	71
2	134	64,92a	9,39	56,52-74,32	46	88
3	128	55,16b	10,75	44,41-65,91	28	85
4	115	56,04b	10,77	45,27-66,81	28	96
5	97	61,42a	13,92	47,50-75,34	24	111
6	84	55,33b	8,64	46,68-63,98	33	77
7	100	48,72c	11,04	37,68-59,76	17	68

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.(FD: Fizyolojik dönem).

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.1 oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2,3 ve 6. İşletmeler, ikinci dönemde 1, 4, 5 ve 6. İşletmeler, üçüncü dönemde 5 ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 2. ve 3. İşletmeler, beşinci dönemde 5 ve 6. İşletmeler, altıncı dönemde 1, 2 ve 3. İşletmeler

yedinci dönemde ise 3, 4, 5 ve 6. İşletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3.1. Fizyolojik Dönemlere Göre Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler(Glikoz).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan glikoz konsantrasyonu arasında ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. GOF gruplarında oldukça anlamlı bulunan rasyon metabolit ilişkisi GOİ gruplarının tamamında anlamsız bulunmuştur(çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Rasyon Bileşenleri / Kan Glikoz Konsantrasyonu İlişkisi.

Gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	13,54	13,55	0,38	0,000
	Protein	18,85	18,25	0,44	0,000
	e/p	12,11	12,20	-0,36	0,001
GOİ	Enerji			-0,05	0,49
	Protein			-0,01	0,8
	e/p			0,02	0,75
TOT	Enerji	11,42	4,13	0,21	0,001
	Protein	10,38	3,73	0,20	0,001
	e/p			-0,01	0,23

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

3.1.2. BHBA

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan BHBA ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.5. ve 3.6.'daki gibidir.

Çizelge 3.5. Ortalamaların işletmeler arası farkı(BHBA).

	Fizyolojik Dönem						
İşlNo	1	2	3	4	5	6	7
1	0,60± 0,15a	0,50± 0,56bc	0,35± 0,14ab	0,39± 0,22abc	0,60± 0,32b	0,60± 0,18a	0,72± 0,18a
2	0,43± 0,16b	0,64± 0,28b	0,35± 0,16ab	0,24± 0,08c	0,48± 0,164b	0,49± 0,12ab	
3	0,51± 0,21ab	0,48± 0,19bc	0,47± 0,25a	0,51± 0,24ab	0,62± 0,29b	0,40± 0,14b	0,57± 0,21ab
4	0,44± 0,12ab	0,33± 0,14c	0,35± 0,11ab	0,59± 0,43a		0,60± 0,13a	0,41± 0,13bc
5	0,47± 0,18ab	1,15± 0,42a	0,3± 0,09b	0,33± 0,16bc	1,32± 0,61a		0,53± 0,22b
6	0,59± 0,24ab	0,48± 0,25bc	0,3± 0,10b	0,49± 0,25ab	0,69± 0,19b	0,49± 0,21ab	0,36± 0,16c

Çizelge 3.5. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.6. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.6.Ortalamaların İşletme İçi Fizyolojik Dönemler Arası Farkı(BHBA).

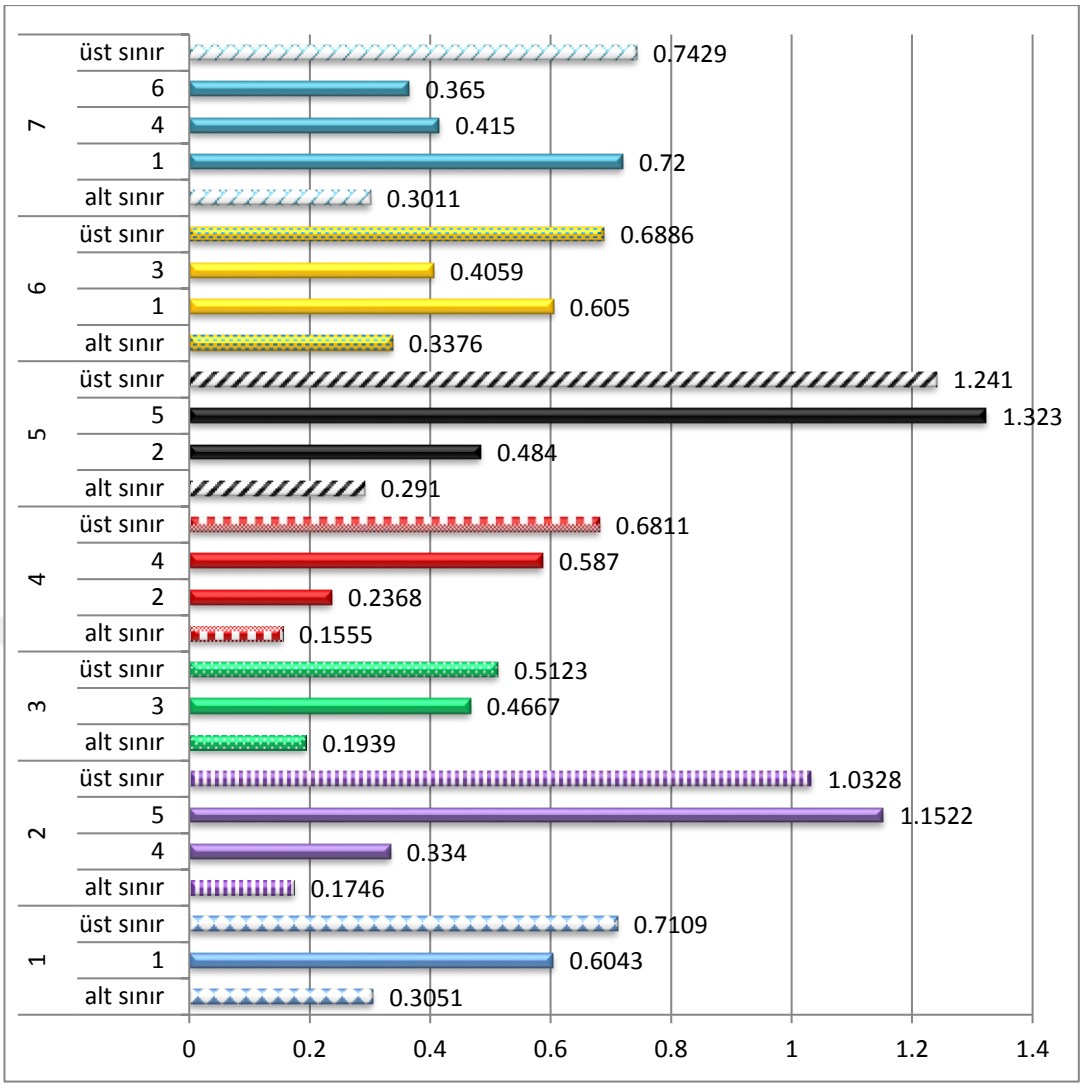
İşl No	Fiz Dnm	N	Ort.	İşl No	Fiz Dnm	N	Ort.
1	1	23	0,60±0,15	4	1	23	0,44±0,12
	2	23	0,50±0,56		2	23	0,33±0,14
	3	21	0,35±0,14		3	22	0,35±0,11
	4	20	0,39±0,22		4	16	0,59±0,43
	5	20	0,60±0,32		5	-	-Ö.A-
	6	20	0,60±0,18		6	9	0,60±0,13
	7	20	0,72±0,18		7	20	0,41±0,13
2	1	23	0,43±0,16b	5	1	23	0,47±0,18b
	2	23	0,65±0,28a		2	23	1,15±0,42a
	3	21	0,35±0,16bc		3	23	0,30±0,09b
	4	19	0,24±0,083c		4	22	0,33±0,16b
	5	19	0,48±0,164b		5	22	1,32±0,62a
	6	19	0,49±0,12ab		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	0,53±0,22b
3	1	23	0,51±0,27a	6	1	23	0,59±0,24ab
	2	22	0,48±0,19a		2	20	0,48±0,25bc
	3	21	0,47±0,25a		3	20	0,30±0,10c
	4	19	0,51±0,21a		4	19	0,49±0,25bc
	5	17	0,63±0,29a		5	19	0,69±0,19a
	6	17	0,40±0,14a		6	19	0,49±0,21abc
	7	20	0,57±0,21a		7	20	0,36±0,17c

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Tespit edilen değerler çizelge 3.7'de görüldüğü gibi şekillenmiştir.

Çizelge 3.7. Genel ortalamalar ve referans değerler(BHBA).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer (+-1SS)	Min.	Max.
1	138	0,5080	0,2029	0,3051-0,7109	0,1	1,4
2	134	0,6037	0,4291	0,1746-1,0328	0,1	3,0
3	128	0,3531	0,1592	0,1939-0,5123	0,1	0,9
4	115	0,4183	0,2628	0,1555-0,6811	0,0	1,8
5	97	0,7660	0,4750	0,291-1,241	0,2	3,1
6	84	0,5131	0,1755	0,3376-0,6886	0,2	1,1
7	100	0,5220	0,2209	0,3011-0,7429	0,1	1,2

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.



Şekil 3.2. Fizyolojik Dönemlere Göre Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler(BHBA).

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.3. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 1. İşletme, ikinci dönemde 4. ve 5. İşletmeler, üçüncü dönemde 3. İşletme, dördüncü dönemde 2. ve 4. İşletmeler, beşinci dönemde 2. ve 5. İşletmeler, altıncı dönemde 1. ve 3. işletmeler, yedinci dönemde ise 1. 4. ve 6. İşletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$).

Çizelge 3.8. Rasyon bileşenleri / kan BHBA konsantrasyonu ilişkisi.

Gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	10,16	14,27	0,39	0,002
	Protein	5,82	8,06	0,31	0,019
	e/p			-0,05	0,67
GOİ	Enerji			0,13	0,07
	Protein	10,19	4,71	0,23	0,002
	e/p	6,92	3,09	-0,19	0,009
TOT	Enerji	12,62	4,58	0,22	0,000
	Protein	18,74	6,83	0,27	0,000
	e/p	7,21	2,50	-0,17	0,008

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler.

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan BHBA konsantrasyonu arasında farklı derecelerde ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. İstatistik olarak anlamlı ilişkilerin korelasyon katsayılarının negatif çıkması beklenmekteydi. Çünkü keton cisimciklerinin üretiminin arttığı metabolizmada enerji eksikliği, üretiminin azaldığı durumlarda ise enerji fazlalığı beklenen bir olgudur. Ancak bu ilişkilere ait korelasyon katsayılarının tamamı pozitif yönde gerçekleşmiştir(çizelge 3.8).

3.1.3. Kolesterol

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.9. ve 3.10.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Kolesterol).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	68,57± 11,39a	90,61± 16,00a	58,29± 10,61bcd	58,10± 11,88a	55,35± 11,47ab	85,80± 17,03a	89,35± 13,88ab
2	71,74± 17,13a	76,83± 16,12bc	67,95± 12,35ab	60,21± 17,55a	59,00± 18,32a	78,63± 14,59a	
3	70,70± 8,85a	73,91± 13,38bc	73,24± 11,97a	68,84± 12,11a	66,71± 15,38a	78,59± 13,71a	91,85± 17,18a
4	71,57± 9,32a	70,48± 10,57c	50,41± 11,01d	61,69± 13,25a		73,56± 11,25ab	73,45± 12,63c
5	67,57± 12,62a	85,26± 11,75ab	61,26± 10,61bc	61,95± 11,68a	63,05± 12,01a		77,5± 19,14bc
6	70,87± 10,15a	66,75± 11,51c	52,60± 9,47cd	62,74± 11,84a	44,58± 17,69b	64,42± 7,26b	77,6± 15,11bc

Çizelge 3.9. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.10. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.10. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(Kolesterol).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	68,57±11,39b	4	1	23	71,57±9,32ab
	2	23	90,61±16,00a		2	23	70,48±10,57ab
	3	21	58,29±10,61bc		3	22	50,41±11,01c
	4	20	58,10±11,88bc		4	16	61,69±13,25b
	5	20	55,35±11,47c		5	-	-Ö.A-
	6	20	85,80±17,03a		6	9	73,56±11,25ab
	7	20	89,35±13,88a		7	20	73,45±12,63a
2	1	23	71,74±17,13ab	5	1	23	67,57±12,62bc
	2	23	76,83±16,12a		2	23	85,26±11,75a
	3	21	67,95±12,35ab		3	23	61,26±10,61c
	4	19	60,21±17,55b		4	22	61,95±11,68c
	5	19	59,00±18,32b		5	22	63,05±12,01c
	6	19	78,63±14,59a		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	77,5±19,14ab
3	1	23	70,70±8,85b	6	1	23	70,87±10,15ab
	2	22	73,91±13,38b		2	20	66,75±11,51ab
	3	21	73,24±11,97b		3	20	52,60±9,47cd
	4	19	68,84±12,11b		4	19	62,74±11,84bc
	5	17	66,71±15,38b		5	19	44,58±17,69d
	6	17	78,59±13,71b		6	19	64,42±7,26b
	7	20	91,85±17,18a		7	20	43,00±15,11a

Elde edilen kolesterol ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme(şekil 3.9.) ve tüm işletmelerin ortalamaları(Şekil 3.10.) için ayrı grafiklerle belirtilmiştir.

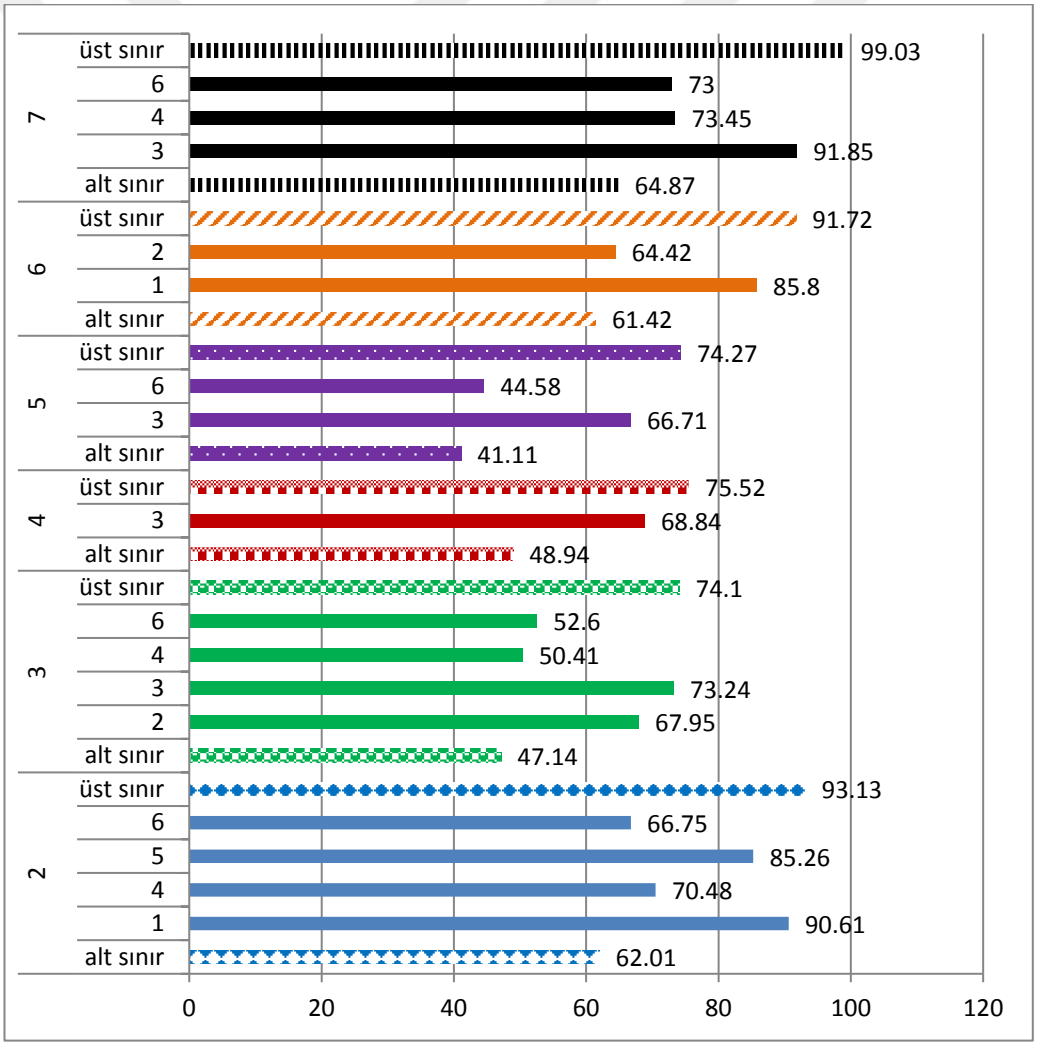
Çizelge 3.11. Genel ortalamalar ve referans değerler(Kolesterol).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer (+-1SS)	Min.	Max.
1	138	70,17b	11,79	58,38-81,96		
2	134	77,57a	15,56	62,01-93,13		
3	128	60,62c	13,48	47,14-74,1		
4	115	62,23c	13,29	48,94-75,52		
5	97	57,69c	16,58	41,11-74,27		
6	84	76,57a	15,15	61,42-91,72		
7	100	81,95a	17,08	64,87-99,03		

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir(çizelge 3.11.).

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.3. oluşturulmuştur. Buna göre; ikinci dönemde 1, 4, 5 ve 6. İşletmeler, üçüncü dönemde 2., 3.,4. ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 3. İşletme, beşinci dönemde 3 ve 6. İşletmeler, altıncı dönemde 1. ve 2. işletmeler,yedinci dönemde ise 3, 4, ve 6. İşletmeler referans değerlerden önemli ölçüde sapma göstermişlerdir.



Şekil 3.3. Fizyolojik Dönemlere Göre Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler (Kolesterol).

Çizelge 3.12. Rasyon Bileşenleri / Kan Kolesterol Konsantrasyonu İlişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	54,32	34,33	0,59	0,000
	Protein	33,23	24,01	0,5	0,000
	e/p	20,36	15,95	-0,41	0,000
GOİ	Enerji			0,02	0,81
	Protein			0,09	0,25
	e/p			-0,12	0,14
TOT	Enerji	8,08	2,84	0,18	0,005
	Protein	23,46	8,49	0,298	0,000
	e/p	16,63	6,07	-0,25	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler.

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve e/p oranı ile kan kolesterol konsantrasyonu sadece GOF grubunda ve tamamen bu grupla ilgili olduğu görülen total gruplarında arasında istatiksel olarak anlamlı ilişkilerin olduğu belirlenmiştir(çizelge 3.12.).

Birleşik grup ve ileri gebelik grubunda rasyon bileşenlerinden enerji değerinin kolesterol konsantrasyonuna etkisi protein değerinden daha anlamlı belirlenmişken postpartum dönemde rasyon enerjisi ile kolesterol arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı protein değeri ile düşükde olsa anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

3.1.4. Aspartat Amino Transferaz(AST)

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.13. ve 3.14.'de ki gibidir.

Çizelge 3.13. Ortalamaların işletmeler arası farkı(AST).

İşl No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	99,61± 19,04ab	112,17± 20,94a	60,19± 8,68b	88,90± 20,76b	106,95± 20,67a	134,00± 33,12bc	147,00± 23,01a
2	83,43± 16,07bc	82,04± 13,57b	79,48± 20,14a	112,11± 43,11ab	112,47± 22,24a	152,47± 13,33abc	
3	106,04± 22,97a	115,0± 51,8a	82,43± 15,73a	120,42± 25,37a	106,00± 18,14a	159,29± 33,35ab	139,20± 19,4a
4	103,04± 24,63a	94,3± 16,23ab	71,23± 13,69ab	103,56± 25,47ab		182,3± 50,6a	137,20± 26,99a
5	85,26± 22,01bc	109,3± 20,54a	83,35± 20,36a	105,50± 27,71ab	112,23± 19,42a		104,10± 17,03b
6	82,39± 12,12c	83,35± 15,26b	72,3± 16,92ab	98,32± 24,40ab	101,95± 22,23a	127,74± 25,62c	145,40± 70,0a

Çizelge 3.13. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.15. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Bu değerler çizelge 3.15'te görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.14. Genel ortalamalar ve referans değerler(AST).

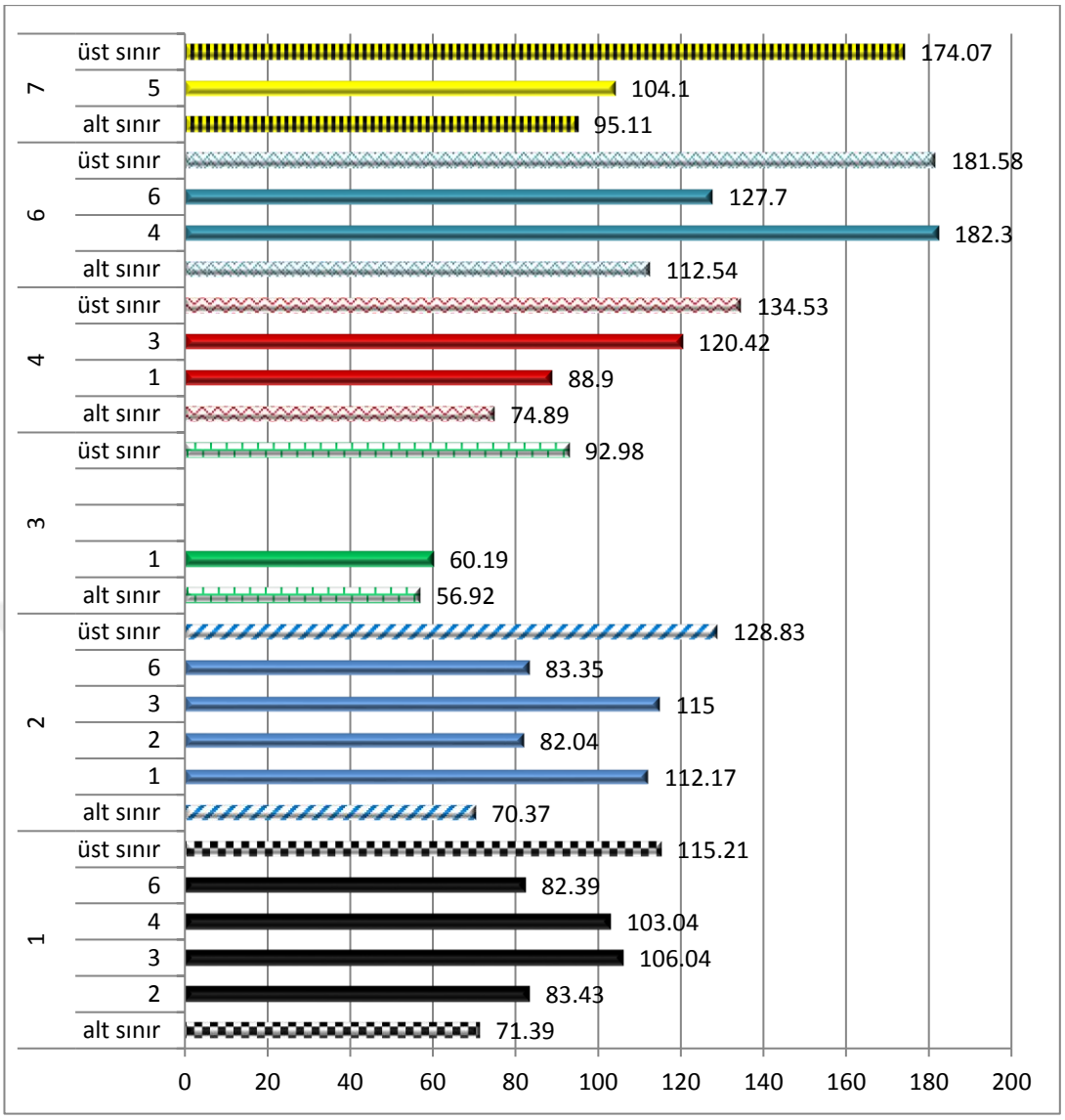
F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer (+-1SS)	Min.	Max.
1	138	93,30d	21,91	71,39±115,21	11	179
2	134	99,60cd	29,23	70,37±128,83	57	321
3	128	74,95e	18,03	56,92±92,98	48	145
4	115	104,71c	29,82	74,89±134,53	48	258
5	97	108,08c	20,58	87,50±128,66	58	156
6	84	147,06a	34,52	112,54±181,58	79	260
7	100	134,59b	39,48	95,11±174,07	3	379

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.15. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(AST).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	99,61±19,04bc	4	1	23	103,04±24,63c
	2	23	112,17±20,94b		2	23	94,3±16,23c
	3	21	60,19±8,68d		3	22	71,23±13,69d
	4	20	88,90±20,76c		4	16	103,56±25,47c
	5	20	106,95±20,67bc		5	-	-Ö.A-
	6	20	134,00±33,12a		6	9	182,3±50,6a
	7	20	147,00±23,01a		7	20	137,20±26,99b
2	1	23	83,43±16,07c	5	1	23	85,26±22,01bc
	2	23	82,04±13,57c		2	23	109,3±20,54a
	3	21	79,48±20,14c		3	23	83,35±20,36c
	4	19	112,11±43,11b		4	22	105,50±27,71a
	5	19	112,47±22,24b		5	22	112,23±19,42a
	6	19	152,47±13,33a		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	104,10±17,03ab
3	1	23	106,04±22,97cd	6	1	23	82,39±12,12c
	2	22	115,0±51,8bc		2	20	83,35±15,26c
	3	21	82,43±15,73d		3	20	72,3±16,92c
	4	19	120,42±25,37bc		4	19	98,32±24,40bc
	5	17	106,00±18,14cd		5	19	101,95±22,23bc
	6	17	159,29±33,35a		6	19	127,74±25,62ab
	7	20	139,20±19,4ab		7	20	145,40±70,0a

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.4. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2,3,4 ve 6. İşletmeler, İkinci dönemde 1,2,3 ve6. İşletmeler, üçüncü dönemde 1.işletme, dördüncü dönemde 1. ve 3. İşletmeler, altıncı dönemde 4 ve 6. işletmeler, yedinci dönemde ise 5. İşletme referans değerler ortalamasından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$).



Şekil 3.4. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(AST).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan AST konsantrasyonu arasında GOİ grubu hariç tüm gruplarda istatiksel olarak anlamlı ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. GOİ alt grupları ile karşılaştırıldığında GOF alt gruplarında oldukça anlamlı bulunan rasyon metabolit ilişkisinde determinasyon katsayısı 47,8'e kadar yükselmiştir(çizelge 3.16.).

.

Çizelge 3.16. Rasyon bileşenleri / kan AST konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	54,13	47,8	0,69	0,000
	Protein	54,13	47,8	0,69	0,000
	e/p	54,13	47,8	-0,69	0,000
GOİ	Enerji	17,73	8,42	-0,29	0,000
	Protein	8,94	4,18	-0,22	0,003
	e/p			-0,06	0,4
TOT	Enerji	4,42	1,40	-0,13	0,036
	Protein	3,96	1,21	0,12	0,048
	e/p	27,28	9,8	-0,32	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler

3.1.5.Gama Glutamil Transferaz(GGT)

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.17. ve 3.18.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.17. Ortalamaların işletmeler arası farkı(GGT).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	31,22± 11,31b	32,70± 11,03b	40,52± 20,86b	49,30± 29,66a	56,00± 33,44a	57,00± 14,06a	45,45± 15,68a
2	38,70± 8,4ab	40,87± 6,07ab	43,14± 8,95ab	47,16± 11,46a	50,32± 11,39a	53,05± 9,59ab	
3	41,04± 7,7a	45,09± 13,68a	51,33± 9,53a	51,26± 10,51a	56,47± 15,43a	61,88± 16,45a	43,05± 9,73a
4	37,22± 8,41ab	36,91± 9,55ab	43,05± 7,69ab	50,13± 10,22a		47,56± 10,82ab	45,95± 8,09a
5	32,87± 9,64b	39,65± 10,21ab	42,65± 10,37ab	44,50± 10,63a	43,91± 10,33a		42,45± 14,78a
6	32,39± 10,97b	33,95± 10,63b	37,15± 10,43b	39,00± 12,99a	45,32± 23,58a	44,53± 12,46b	42,90± 6,84a

Çizelge 3.17 söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.18 ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.18. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(GGT).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	31,22±11,31b	4	1	23	37,22±8,41b
	2	23	32,70±11,03b		2	23	36,91±9,55b
	3	21	40,52±20,86ab		3	22	43,05±7,69a
	4	20	49,30±29,66ab		4	16	50,13±10,22a
	5	20	56,00±33,44a		5	-	-Ö.A-
	6	20	57,00±14,06a		6	9	47,56±10,82a
	7	20	45,45±15,68ab		7	20	45,95±8,09a
2	1	23	38,70±8,4d	5	1	23	32,87±9,64b
	2	23	40,87±6,07cd		2	23	39,65±10,21ab
	3	21	43,14±8,95bcd		3	23	42,65±10,37a
	4	19	47,16±11,46abc		4	22	44,50±10,63a
	5	19	53,05±9,59ab		5	22	43,91±10,33a
	6	19	53,05±9,59a		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	42,45±14,78ab
3	1	23	41,04±7,7c	6	1	23	32,39±10,97b
	2	22	45,09±13,68bc		2	20	33,95±10,63ab
	3	21	51,33±9,53abc		3	20	37,15±10,43ab
	4	19	51,26±10,51abc		4	19	39,00±12,99ab
	5	17	56,47±15,43ab		5	19	45,32±23,58a
	6	17	61,88±16,45a		6	19	44,53±12,46ab
	7	20	43,05±9,73c		7	20	42,90±6,84ab

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir(çizelge 3.19.).

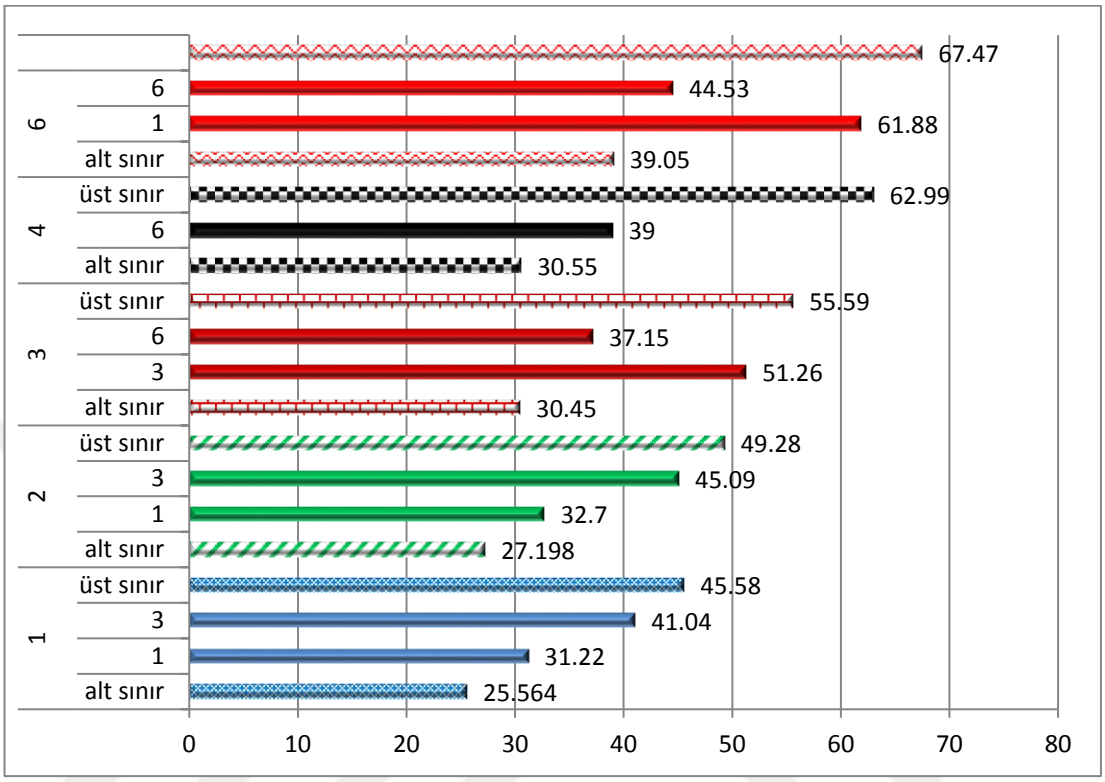
Çizelge 3.19. Genel ortalamalar ve referans değerler(GGT).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.
1	138	35,572c	10,008	25,564	45,58	18	62
2	134	38,239d	11,041	27,198	49,28	18	88
3	128	43,02c	12,57	30,45	55,59	22	69
4	115	46,77a	16,22	30,55	62,99	20	85
5	97	50,13b	20,99	29,14	71,12	18	125
6	84	53,26a	14,21	39,05	67,47	26	100
7	100	43,96a	11,44	32,52	55,4	18	77

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.5. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 1 ve 3. İşletmeler, ikinci dönemde 1, ve 3. İşletmeler, üçüncü dönemde 3 ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 6.. İşletme,

altıncı dönemde 1 ve 6. İşletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3.5. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler (GGT).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan GGT konsantrasyonu arasında GOF grubunda anlamlı bulunan rasyon metabolit ilişkisi GOİ grubunda anlamsız olarak bulunmuştur(çizelge 3.20.).

Çizelge 3.20. Rasyon bileşenleri / kan GGT konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	20,44	24,78	0,51	0,000
	Protein	18,86	23,24	0,49	0,000
	e/p	14,96	19,13	-0,45	0,000
GOİ	Enerji			-0,01	0,828
	Protein			0,06	0,413
	e/p			-0,08	0,23
TOT	Enerji			0,03	0,634
	Protein			0,12	0,06
	e/p			-0,12	0,07

RB: Rasyon Bileşeni, KK:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

3.1.6 Kan Üre Nitrojeni(BUN)

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.21. ve 3.22.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.21. Ortalamaların işletmeler arası farkı(BUN).

	Fizyolojik Dönem						
İşletme No	1	2	3	4	5	6	7
1	15,00± 1,68c	19,83± 2,41bc	6,38± 0,80c	10,35± 2,62c	14,20± 1,40b	19,20± 2,48b	9,45± 1,60c
2	11,13± 2,44d	21,48± 3,29b	9,81± 2,50b	11,10± 2,62c	16,00± 4,86ab	21,53± 2,26a	
3	23,30± 3,17a	25,72± 2,62a	20,57± 1,91a	22,37± 3,253a	18,59± 2,09a	19,76± 4,32b	10,20± 1,19c
4	10,09± 2,33d	20,09± 2,41bc	7,36± 1,399c	17,38± 4,95b		16,00± 1,75c	14,75± 1,74a
5	16,13± 2,80c	18,00± 4,84c	9,87± 2,72b	15,86± 5,80b	17,82± 4,92a		12,70± 2,96b
6	20,13± 3,035b	17,25± 3,447c	7,50± 1,91c	11,74± 2,257c	17,47± 3,39ab	16,63± 2,91c	14,20± 2,98ab

Çizelge 3.21. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.22. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir(çizelge 3.23.).

Çizelge 3.22.Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(BUN).

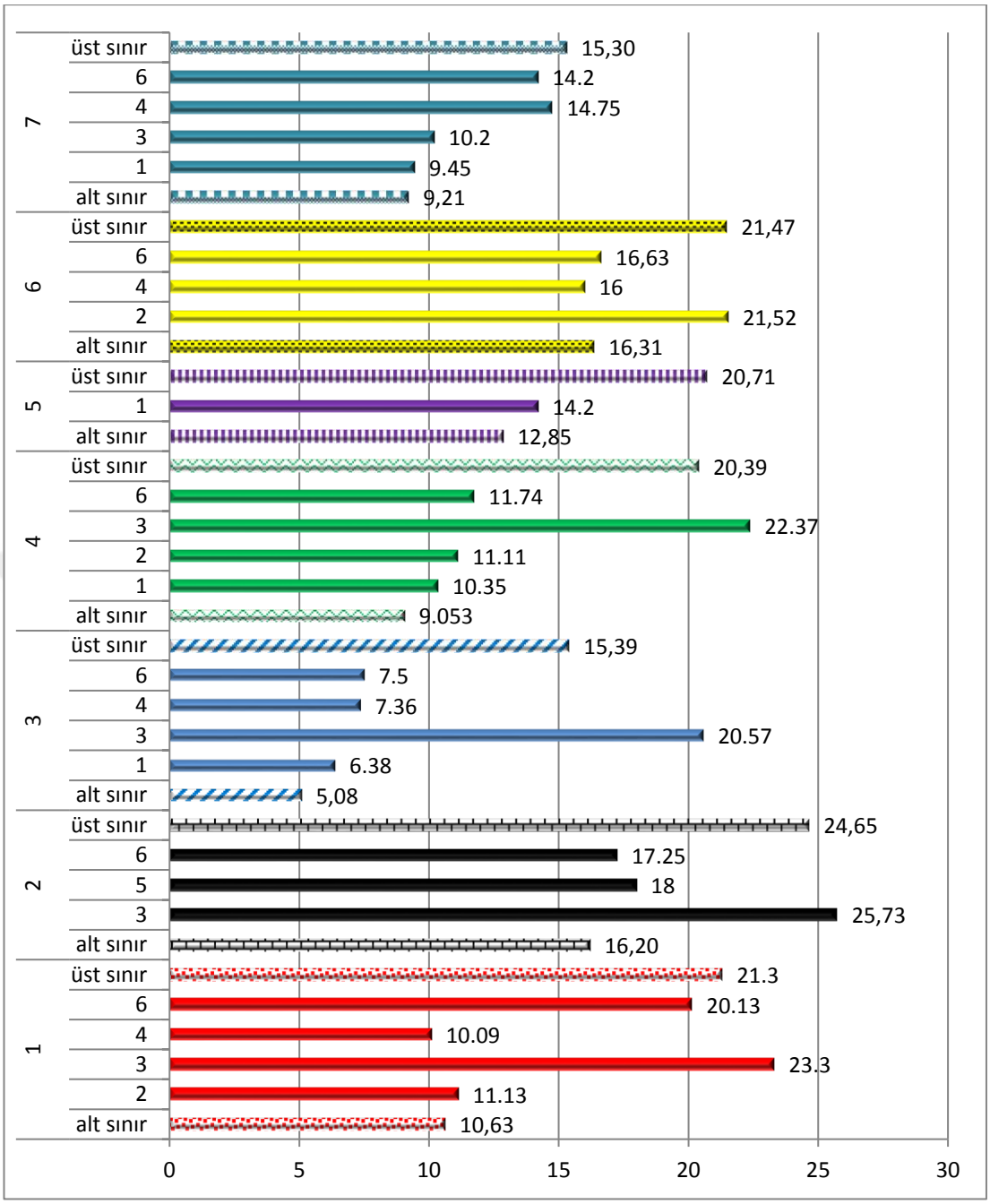
No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	15,00±1,68b	4	1	23	10,09±2,33d
	2	23	19,83±2,41a		2	23	20,09±2,41bc
	3	21	6,38±0,80cd		3	22	7,36±1,39c
	4	20	10,35±2,62bc		4	16	17,38±4,95b
	5	20	14,20±1,40d		5	-	-Ö.A-
	6	20	19,20±2,48e		6	9	16,00±1,75c
	7	20	9,45±1,60e		7	20	14,75±1,74a
2	1	23	11,13±2,44d	5	1	23	16,13±2,80c
	2	23	21,48±3,29b		2	23	18,00±4,84c
	3	21	9,81±2,50c		3	23	9,87±2,72c
	4	19	11,10±2,62c		4	22	15,86±5,80b
	5	19	16,00±4,86ab		5	22	17,82±4,92a
	6	19	21,53±2,26a		6	-	-Ö.A-
	7	-	-Ö.A-		7	20	12,70±2,96b
3	1	23	23,30±3,17a	6	1	23	20,13±3,03b
	2	22	25,73±2,62a		2	20	17,250±3,45c
	3	21	20,57±1,91a		3	20	7,50±1,91c
	4	19	22,37±3,25a		4	19	11,74±2,26c
	5	17	18,59±2,09a		5	19	17,47±3,39ab
	6	17	19,76±4,32b		6	19	16,63±2,91c
	7	20	10,20±1,19c		7	20	14,20±2,98ab

Çizelge 3.23. Genel ortalamalar ve referans değerler(BUN).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)	Min.	Max.
1	138	15,96	5,34	10,63-21,30	5	28
2	134	20,42	4,22	16,20-24,65	8	33
3	128	10,24	5,16	5,08-15,39	5	25
4	115	14,72	5,67	9,05-20,39	7	31
5	97	16,78	3,93	12,85-20,71	5	29
6	84	18,92	2,55	16,36-21,47	14	26
7	100	12,26	3,04	9,22-15,30	7	26

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.6. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2,3,4 ve 6. İşletmeler, ikinci dönemde 3, 5 ve 6. İşletmeler, üçüncü dönemde 1,3,4 ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 1,2,3, ve 6. İşletmeler, beşinci dönemde 1. İşletme, altıncı dönemde 2,4 ve 6. İşletmeler yedinci dönemde ise 1,3, 4, ve 6. İşletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$).



Şekil 3.6. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(BUN).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ile BUN konsantrasyonu arasında tüm gruplarda anlamlı ilişkiler oluşmuştur. Enerji/protein oranı söz konusu olduğunda GOİ grubundaki ilişkinin anlamsız olması dışında enerji ve protein ilişkileri ile aynı sonuçlar alınmıştır(çizelge 3.24.).

Çizelge 3.24. Rasyon bileşenleri / Kan BUN konsantrasyonu ilişkisi.

Gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	31,22	15,89	0,41	0,000
	Protein	228,4	58,7	0,77	0,000
	e/p	174,07	51,96	-0,72	0,000
GOİ	Enerji	49,01	37,22	-0,616	0,000
	Protein	23,47	21,71	-0,476	0,000
	e/p			-0,11	0,33
TOT	Enerji	20,55	7,47	0,28	0,000
	Protein	148,7	37,9	0,62	0,000
	e/p	145,63	37,41	-0,61	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler.

3.1.7. Total Protein

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.25. ve 3.26.'da görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.25. Ortalamaların işletmeler arası farkı(T.protein).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	6,41± 0,33c	6,94± 0,52bc	5,94± 0,55cd	5,57± 0,23c	5,96± 0,66ab	7,24± 0,37a	6,76± 0,90b
2	6,74± 0,49abc	6,87± 0,63c	6,32± 0,95bc	5,88± 0,97bc	5,49± 0,86b	7,22± 0,41a	
3	7,08± 0,42a	7,22± 0,41abc	6,96± 0,29a	6,38± 0,35ab	6,48± 0,61a	7,61± 0,49a	7,01± 0,39ab
4	7,07± 0,42a	7,30± 0,43ab	6,08± 0,61cd	6,09± 0,52abc		7,04± 0,32ab	6,97± 0,43ab
5	6,77± 0,40ab	7,43± 0,43a	6,59± 0,36ab	6,54± 0,57a	6,52± 0,76a		7,38± 0,46a
6	6,66± 0,37bc	6,85± 0,47c	5,71± 0,49d	5,77± 0,31c	5,27± 1,28b	6,62± 0,88b	7,19± 0,52ab

Çizelge 3.25 söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.26 ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.26. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı (T.protein).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
	1	23	6,41± 0,33bc		1	23	7,07± 0,42a
	2	23	6,94± 0,52a		2	23	7,30± 0,43a
	3	21	5,94± 0,55cd		3	22	6,08± 0,61b
1	4	20	5,57± 0,23d	4	4	16	6,09± 0,52b
	5	20	5,96± 0,66cd		5	-	
	6	20	7,24± 0,37a		6	9	7,04± 0,32a
	7	20	6,76± 0,90ab		7	20	6,97± 0,43a
	1	23	6,74± 0,49ab		1	23	6,77± 0,40b
	2	23	6,87± 0,63ab		2	23	7,43± 0,43a
	3	21	6,32± 0,95bc		3	23	6,59± 0,36b
2	4	19	5,88± 0,97cd	5	4	22	6,54± 0,57b
	5	19	5,49± 0,86d		5	22	6,52± 0,76b
	6	19	7,22± 0,41a		6	-	
	7	-			7	20	7,380± 0,457a
	1	23	7,08± 0,42b		1	23	6,66± 0,37a
	2	22	7,22± 0,41ab		2	20	6,85± 0,47a
	3	21	6,96± 0,29b		3	20	5,71± 0,49b
3	4	19	6,38± 0,35c	6	4	19	5,74± 0,31b
	5	17	6,48± 0,61c		5	19	5,27± 1,28b
	6	17	7,61± 0,49a		6	19	6,62± 0,88a
	7	20	7,01± 0,39b		7	20	7,19± 0,52a

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler çizelge 3.27' de görüldüğü gibidir.

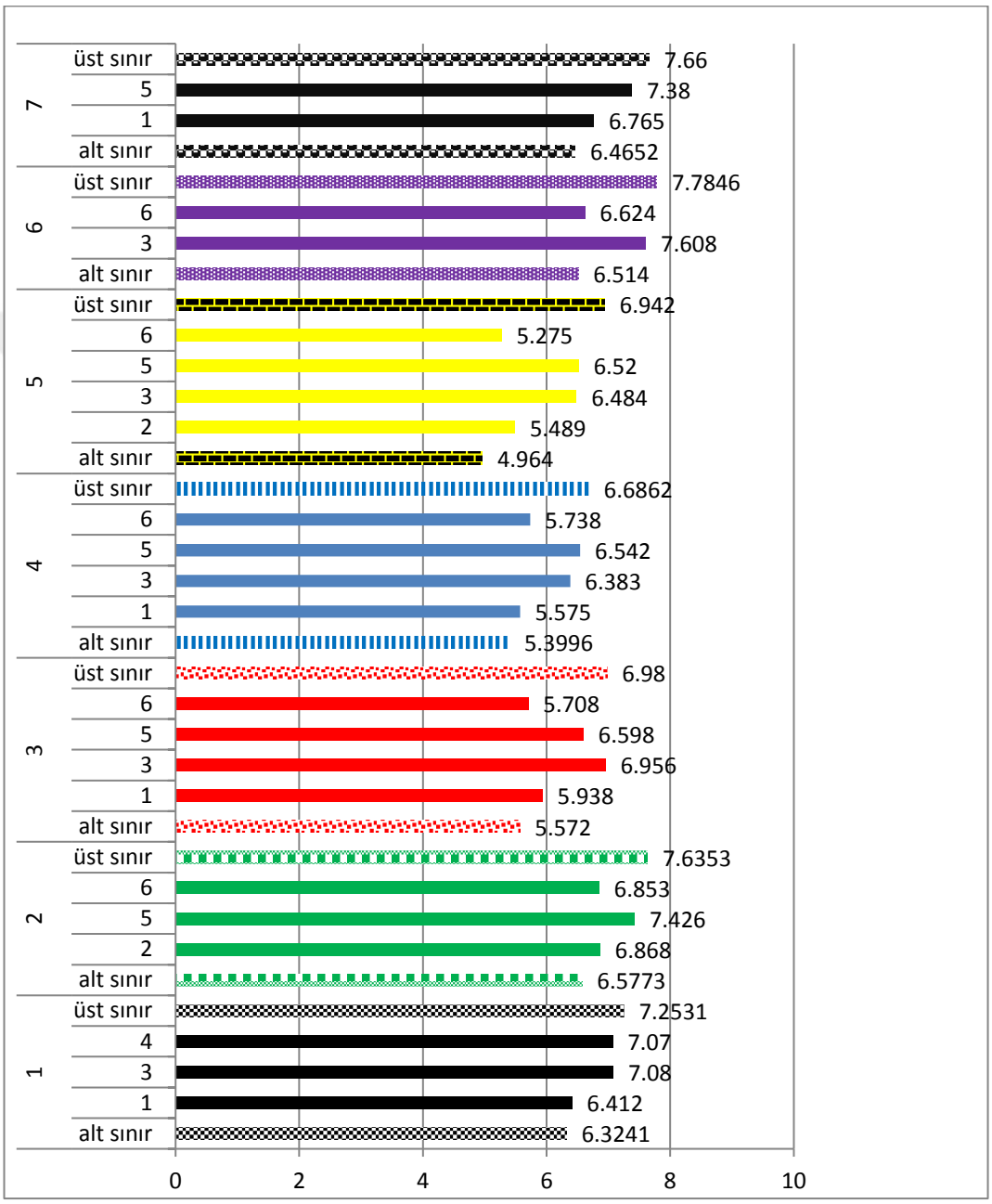
Çizelge 3.27. Genel ortalamalar ve referans değerler(T.protein).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	6,79b	0,46	6,32	7,25	5,67	8,41	2,74
2	134	7,11a	0,53	6,58	7,63	5,57	8,45	2,88
3	128	6,28c	0,70	5,57	6,98	4,72	7,57	2,85
4	115	6,04cd	0,64	5,39	6,68	4,70	8,01	3,30
5	97	5,95d	0,99	4,96	6,94	2,16	7,47	5,31
6	84	7,15a	0,63	6,51	7,78	3,64	8,59	4,95
7	100	7,06a	0,59	6,46	7,66	3,28	8,27	4,99

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.7. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 1,3 ve 4. işletmeler, ikinci dönemde 2,

5 ve 6. işletmeler, üçüncü dönemde 1,3,5 ve 6. işletmeler, dördüncü dönemde 1,3,5 ve 6. işletmeler, beşinci dönemde 2,3,5 ve 6. işletmeler, altıncı dönemde 3 ve 6. işletmeler yedinci dönemde ise 1 ve 5. işletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3.7. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(T.protein).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile TP konsantrasyonu arasında GOİ grubu hariç tüm gruplarda anlamlı ilişkiler oluşmuştur(çizelge 3.28.).

Çizelge 3.28. Rasyon bileşenleri / kan T. protein konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	76,88	31,63	0,56	0,000
	Protein	61,99	27,11	0,53	0,000
	e/p	51,97	23,71	-0,49	0,000
GOİ	Enerji			0,17	0,000
	Protein			0,16	0,000
	e/p			0,19	0,33
TOT	Enerji	22,18	8,05	0,29	0,000
	Protein	46,52	15,83	0,40	0,000
	e/p	32,31	11,46	-0,34	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler, F: varyans analizi F değeri.

3.1.8. Albümin Globülin Oranı

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan albümin ve globülinin oranlarına ait ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.29. ve 3.30.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.29. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Albümin/Globülin).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	1,16± 0,17a	1,17± 0,15a	1,01± 0,21b	1,17± 0,17a	1,08± 0,20b	1,06± 0,20a	0,88± 0,15a
2	1,02± 0,22a	1,15± 0,21a	1,05± 0,22b	0,98± 0,16bc	1,03± 0,22b	1,00± 0,22a	
3	1,08± 0,18a	1,13± 0,18a	1,13± 0,16ab	1,23± 0,24a	1,16± 0,25ab	1,01± 0,25a	0,96± 0,16a
4	1,09± 0,16a	1,12± 0,16a	1,12± 0,24ab	1,08± 0,18ab		1,15± 0,16a	0,89± 0,13a
5	1,12± 0,16a	1,12± 0,17a	0,99± 0,20b	0,85± 0,15c	0,98± 0,16b		0,93± 0,14a
6	1,16± 0,22a	1,10± 0,21a	1,26± 0,22a	1,18± 0,18a	1,34± 0,31a	1,10± 0,31a	1,01± 0,19a

Çizelge 1 söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 2 ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.30. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı (Alb/Glob).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
	1	23	1,16± 0,17a		1	23	1,09± 0,16a
	2	23	1,17± 0,15a		2	23	1,12± 0,16a
	3	21	1,01± 0,21ab		3	22	1,12± 0,24a
1	4	20	1,17± 0,17a	4	4	16	1,08± 0,18a
	5	20	1,08± 0,20a		5	-	
	6	20	1,06± 0,20a		6	9	1,15± 0,16a
	7	20	0,88± 0,15b		7	20	0,89± 0,13b
	1	23	1,02± 0,22a		1	23	1,12± 0,16a
	2	23	1,15± 0,21b		2	23	1,12± 0,17a
	3	21	1,05± 0,22a		3	23	0,99± 0,20b
2	4	19	0,98± 0,16ab	5	4	22	0,85± 0,15c
	5	19	1,03± 0,22a		5	22	0,98± 0,16b
	6	19	1,00± 0,22a		6	-	
	7	-			7	20	0,93± 0,14a
	1	23	1,08± 0,18a		1	23	1,16± 0,22a
	2	22	1,13± 0,18a		2	20	1,10± 0,21a
	3	21	1,13± 0,16a		3	20	1,26± 0,22b
3	4	19	1,23± 0,24b	6	4	19	1,18± 0,18a
	5	17	1,16± 0,25ab		5	19	1,34± 0,31b
	6	17	1,01± 0,25a		6	19	1,10± 0,31a
	7	20	0,96± 0,16a		7	20	1,01± 0,19a

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerler çizelge 3.31'de görüldüğü gibidir.

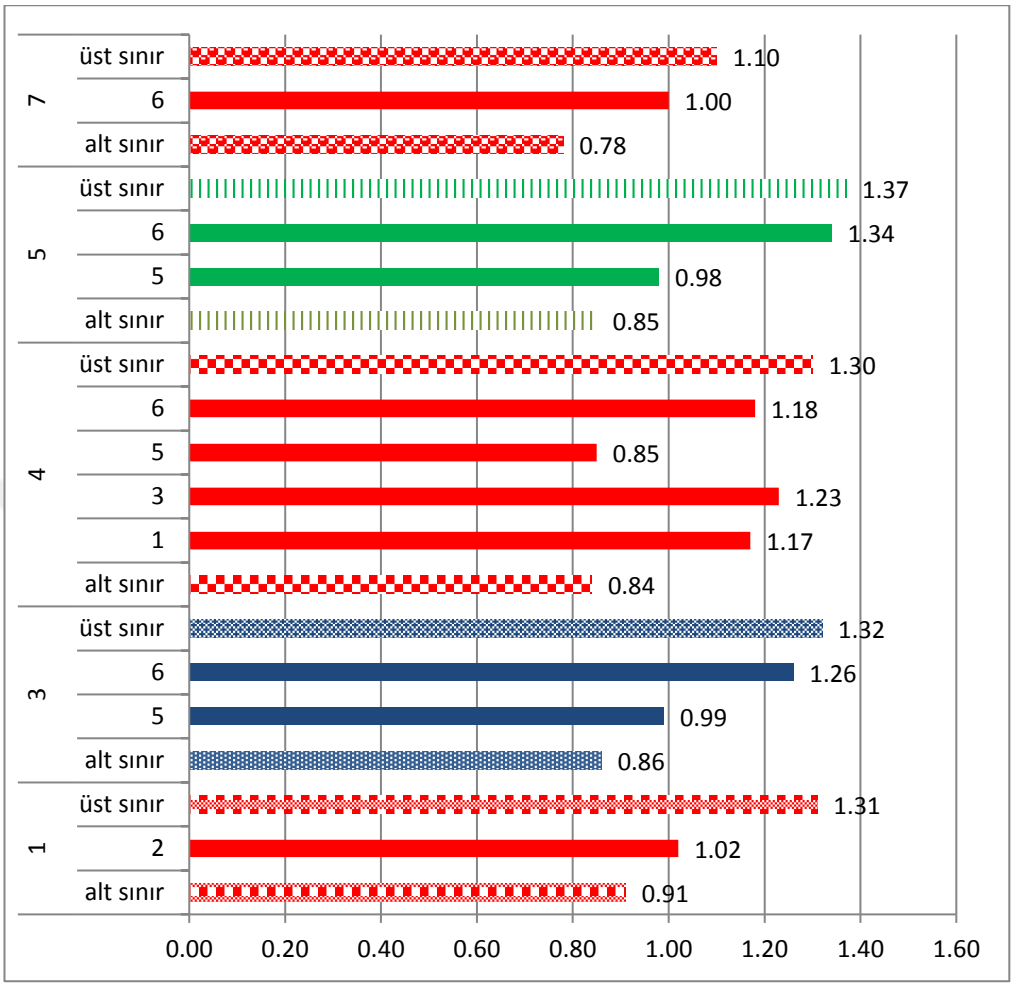
Çizelge 3.31. Genel ortalamalar ve referans değerler(Albümin/Globülin).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	1,11a	0,20	0,91	1,31	0,51	1,92	1,41
2	134	1,13a	0,18	0,95	1,31	0,53	1,59	1,06
3	128	1,09a	0,23	0,86	1,32	0,3	1,83	1,53
4	115	1,07a	0,23	0,84	1,30	0,3	1,72	1,42
5	97	1,11a	0,26	0,85	1,37	0,55	2,01	1,46
6	84	1,05a	0,18	0,87	1,23	0,50	1,64	1,14
7	100	0,94b	0,16	0,78	1,10	0,40	1,42	1,02

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.8. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2.işletme, üçüncü dönemde 5.işletme, dördüncü dönemde 1,3,5 ve 6..işletmeler, beşinci dönemde5 ve 6. işletmeler, yedinci

dönemde ise 6.işletme referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3. 8. Fizyolojik Dönemlere Göre Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler(Alb/Glb).

Çizelge 3.32. Rasyon bileşenleri / kan alb/glb oranı ilişkisi.

Gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji				0,96
	Protein				0,40
	e/p				0,78
GOİ	Enerji	4,83	3,11	0,20	0,03
	Protein	7,67	5,31	0,25	0,007
	e/p	3,05	1,69	-0,16	0,08
TOT	Enerji	4,82	1,55	0,14	0,03
	Protein	7,25	2,52	0,17	0,008
	e/p				0,17

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler, F: varyans analizi F değeri

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile alb/glb oranı arasında sadece GOİ ve total gruplarında anlamlı ilişkiler oluşmuştur(çizelge 3.32.).

3.1.9. Albümin

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.29. ve 3.30.'da görüldüğü gibidir

Çizelge 3.33. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Albümin).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	3,42± 0,22ab	3,69± 0,32abc	2,93± 0,21c	2,99± 0,19bc	3,05± 0,31abc	3,65± 0,27ab	3,29± 0,14a
2	3,34± 0,28b	3,56± 0,23c	3,12± 0,43bc	2,81± 0,39c	2,73± 0,38c	3,59± 0,22ab	
3	3,65± 0,19a	3,79± 0,20ab	3,67± 0,16a	3,48± 0,20a	3,44± 0,33a	3,77± 0,28a	3,29± 0,13a
4	3,67± 0,19a	3,83± 0,22ab	3,16± 0,29bc	3,14± 0,36b		3,75± 0,11ab	3,26± 0,15a
5	3,54± 0,14ab	3,86± 0,21a	3,24± 0,23b	2,96± 0,30bc	3,19± 0,38ab		3,36± 0,19a
6	3,66± 0,64a	3,65± 0,17bc	3,16± 0,29bc	3,09± 0,32bc	2,95± 0,69bc	3,51± 0,17b	3,39± 0,19a

Çizelge 3.33. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.34. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.34. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(Albümin).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
	1	23	3,42± 0,22bc		1	23	3,67± 0,19a
	2	23	3,69± 0,32a		2	23	3,83± 0,22a
	3	21	2,93± 0,21d		3	22	3,16± 0,29b
1	4	20	2,99± 0,19d	4	4	16	3,14± 0,36b
	5	20	3,05± 0,31d		5	-	
	6	20	3,65± 0,27ab		6	9	3,75± 0,11a
	7	20	3,29± 0,14c		7	20	3,26± 0,15b
	1	23	3,34± 0,28c		1	23	3,54± 0,14b
	2	23	3,56± 0,23a		2	23	3,86± 0,21a
	3	21	3,12± 0,43c		3	23	3,24± 0,23c
2	4	19	2,81± 0,39c	5	4	22	2,96± 0,30d
	5	19	2,73± 0,38b		5	22	3,19± 0,38c
	6	19	3,59± 0,22a		6	-	
	7	-			7	20	3,36± 0,19bc
	1	23	3,65± 0,19ab		1	23	3,66± 0,64a
	2	22	3,79± 0,20a		2	20	3,65± 0,17a
	3	21	3,67± 0,16ab		3	20	3,16± 0,29bcd
3	4	19	3,48± 0,02bc	6	4	19	3,09± 0,32cd
	5	17	3,43± 0,33c		5	19	2,95± 0,69d
	6	17	3,77± 0,28a		6	19	3,51± 0,17ab
	7	20	3,29± 0,13c		7	20	3,39± 0,19abc

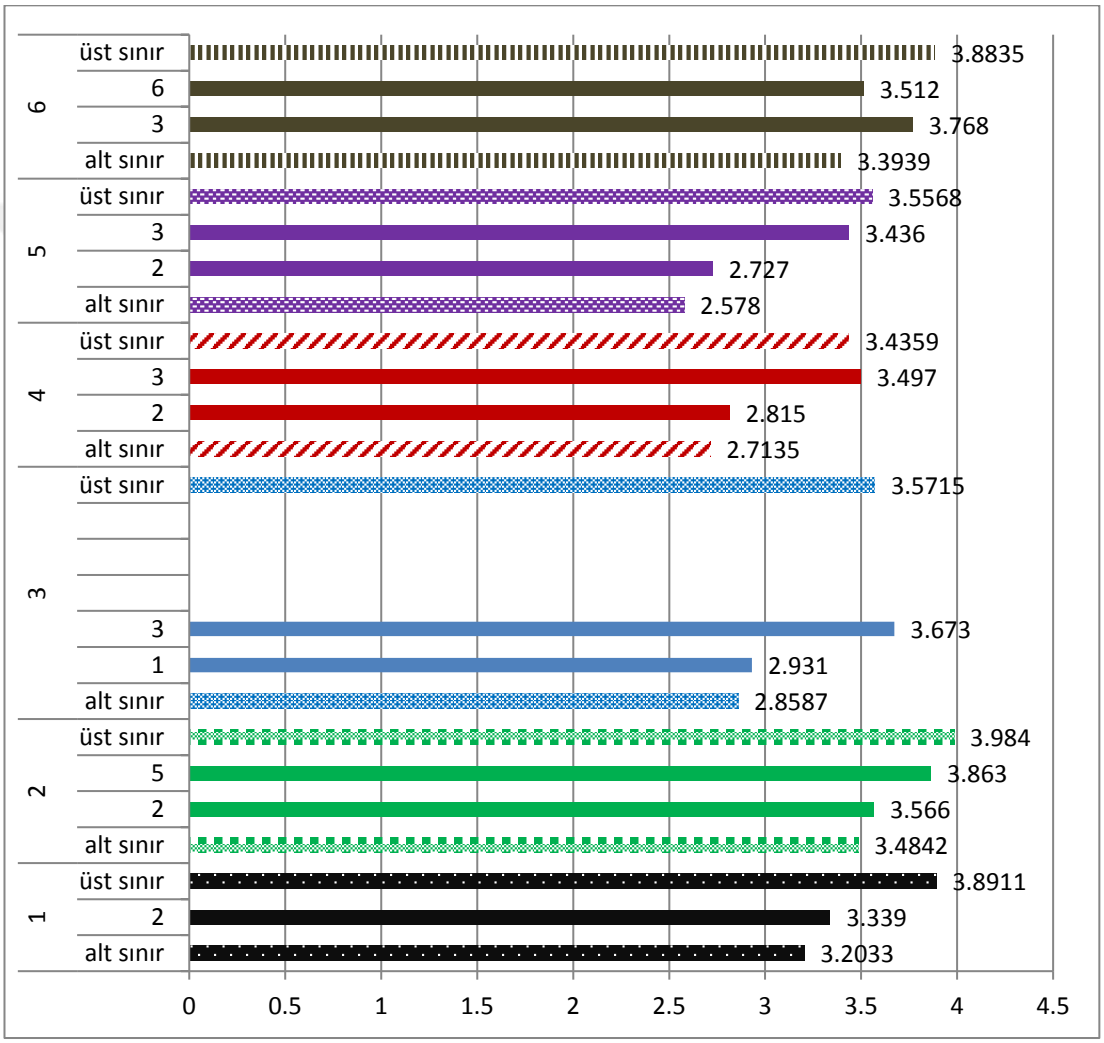
Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerler çizelge 3.35'te görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.35. Genel ortalamalar ve referans değerler(Albümin).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	3,55b	0,34	3,20	3,89	2,45	3,98	1,53
2	134	3,73a	0,24	3,48	3,98	2,66	4,20	1,54
3	128	3,21c	0,36	2,86	3,57	1,95	3,91	1,96
4	115	3,07d	0,36	2,71	3,43	1,98	3,84	1,86
5	97	3,07d	0,49	2,58	3,56	1,19	3,96	2,77
6	84	3,64ab	0,24	3,39	3,88	2,55	4,18	1,63
7	100	3,32c	0,16	3,15	3,48	2,75	3,96	1,21

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.9. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2. işletme, ikinci dönemde 2 ve 5. işletmeler, üçüncü dönemde 1 ve 3. işletmeler, dördüncü dönemde 2. ve 3. işletmeler, beşinci dönemde 2 ve 3. işletmeler, altıncı dönemde 3 ve 6. işletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3.9. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(Albümin).

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile albümin konsantrasyonu arasında GOİ grubunda rasyon protein oranı ile olan ilişki hariç tüm gruplarda anlamlı ilişkiler oluşmuştur(çizelge 3.36.).

Çizelge 3.36. Rasyon bileşenleri ile kan albümin ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Enerji	61,08	43,2	0,66	0,000
	Protein	135,2	62,91	0,79	0,000
	e/p	48,74	37,67	-0,62	0,000
GOİ	Enerji				0,105
	Protein	4,52	2,13	0,16	0,035
	e/p				0,08
TOT	Enerji	53,72	17,89	0,43	0,000
	Protein	118,06	32,6	0,57	0,000
	e/p	55,10	18,27	-0,43	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler.

3.1.10. Kalsiyum

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan kalsiyum ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.37. ve 3.38.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.37. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Kalsiyum).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	9,09± 0,68bc	9,72± 0,41b	8,36± 0,65c	8,51± 0,51b	8,35± 0,73a	9,94± 0,34a	11,49± 0,82a
2	9,83± 0,72a	9,49± 0,43bcd	9,02± 0,75ab	9,29± 0,77a	8,20± 0,99a	10,08± 0,66a	
3	9,18± 0,40abc	9,20± 0,57cd	9,34± 0,46a	9,46± 0,64a	8,90± 0,67a	10,27± 0,63a	10,69± 0,64bc
4	9,40± 0,55ab	9,05± 0,425d	9,05± 1,09ab	9,47± 0,711a		9,86± 0,52a	10,25± 0,55c
5	8,72± 0,50c	9,55± 0,718bc	8,82± 0,64abc	9,16± 1,00ab	8,93± 0,99a		10,71± 0,57bc
6	9,68± 0,37a	10,44± 0,45a	8,47± 0,63bc	9,46± 0,86a	8,13± 1,89a	9,82± 0,53a	10,92± 0,66ab

Çizelge 3.37. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.38. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.38. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı (Kalsiyum).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	9,09± 0,68c	4	1	23	9,40± 0,55bc
	2	23	9,72± 0,41b		2	23	9,05± 0,42c
	3	21	8,36± 0,65d		3	22	9,05± 1,09c
	4	20	8,51± 0,50d		4	16	9,47± 0,71bc
	5	20	8,35± 0,73d		5	-	
	6	20	9,94± 0,34b		6	9	9,86± 0,52ab
	7	20	11,49± 0,82a		7	20	10,25± 0,55a
2	1	23	9,83± 0,72ab	5	1	23	8,72± 0,50c
	2	23	9,49± 0,43abc		2	23	9,55± 0,72b
	3	21	9,02± 0,75c		3	23	8,82± 0,64c
	4	19	9,29± 0,77bc		4	22	9,16± 1,00bc
	5	19	8,20± 0,99d		5	22	8,93± 0,99bc
	6	19	10,08± 0,66a		6	-	
	7	-			7	20	10,71± 0,57a
3	1	23	9,18± 0,40b	6	1	23	9,68± 0,37bc
	2	22	9,20± 0,57b		2	20	10,44± 0,45ab
	3	21	9,34± 0,46b		3	20	8,47± 0,63d
	4	19	9,46± 0,64b		4	19	9,46± 0,86c
	5	17	8,90± 0,67b		5	19	8,13± 1,89d
	6	17	10,27± 0,63a		6	19	9,82± 0,53bc
	7	20	10,69± 0,64a		7	20	10,92± 0,66a

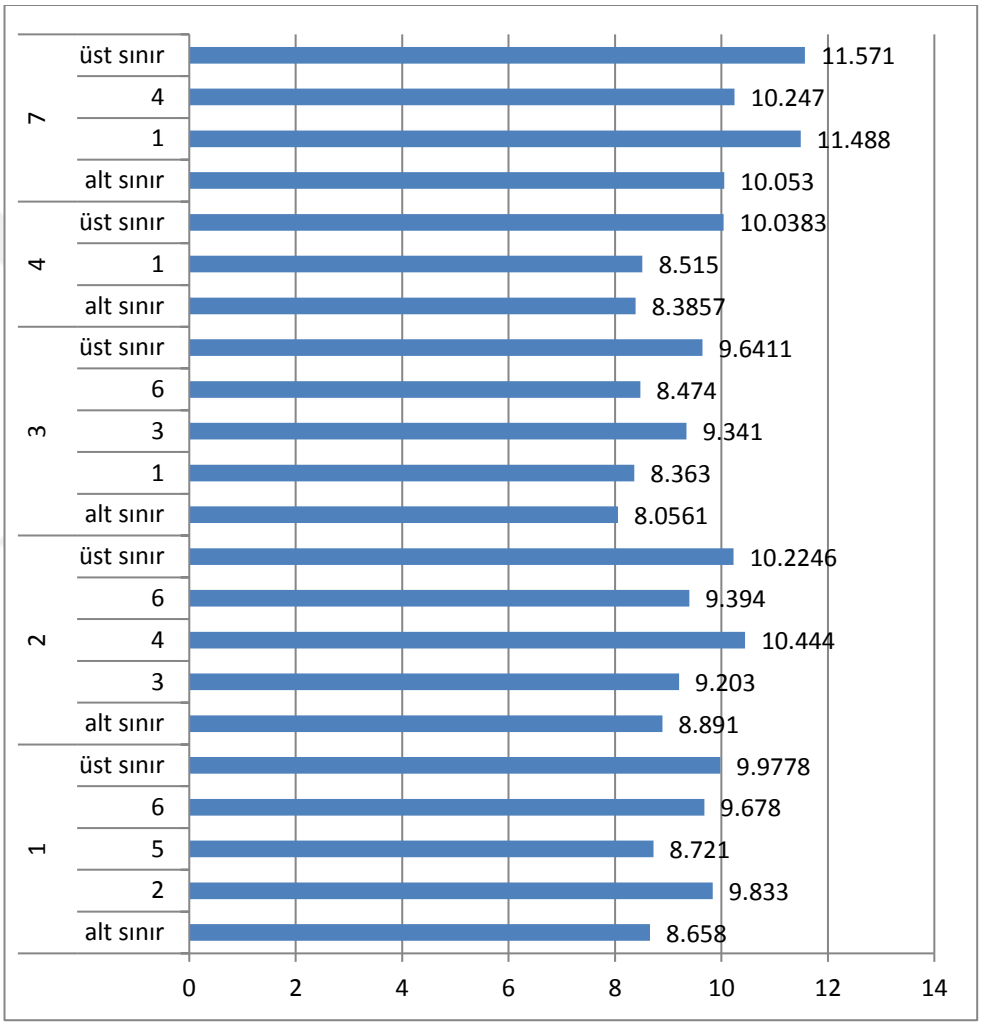
Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerler çizelge 3.39'te görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.39. Genel ortalamalar ve referans değerler(Kalsiyum).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	9,32	0,66	8,66	9,98	6,70	10,56	3,86
2	134	9,56	0,66	8,89	10,22	7,73	11,39	3,66
3	128	8,85	0,79	8,06	9,64	6,35	10,58	4,27
4	115	9,21	0,83	8,39	10,04	7,01	11,45	4,44
5	97	8,50	1,17	7,33	9,68	3,54	11,82	8,28
6	84	10,00	0,56	9,45	10,56	8,53	11,39	2,86
7	100	10,81	0,76	10,05	11,57	8,69	13,11	4,42

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.10. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2,5 ve 6. işletmeler, ikinci dönemde 3, 4, ve 6. işletmeler, üçüncü dönemde 1,3 ve 6. işletmeler, dördüncü dönemde 1. işletme, yedinci dönemde ise 1 ve 4. işletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$).



Şekil 3.10. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(Kalsiyum).

Rasyonun içerdiği kalsiyum, fosfor ve magnezyum miktarları ile kan kalsiyum konsantrasyonu arasında fosfor miktarı hariç GOF ve total gruplarında istatistiki olarak anlamlı ilişkilerin olduğu görülmektedir. Rasyon kalsiyum/fosfor oranı söz konusu olduğunda ise diğer elementler ve kan kalsiyum konsantrasyonu arasındaki ilişkiye benzer bir tablo ortaya çıkmıştır. Ancak rasyon elementlerinin

tekil olarak olmakla birlikte GOİ grubunda istatitistiki olarak anlamlı sonuç vermiştir (çizelge 3.40.).

Çizelge 3.40. Rasyon bileşenleri / kan kalsiyum konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Kalsiyum	39,44	32,18	0,57	0,000
	Magnezyum	38,08	31,4	0,57	0,000
	Fosfor	36,2	30,29	0,56	0,000
	Ca/P	39,40	32,16	0,57	0,000
GOİ	Kalsiyum				0,065
	Magnezyum				0,298
	Fosfor				0,827
	Ca/P	5,0	2,44	0,18	0,03
TOT	Kalsiyum	21,09	7,66	0,28	0,000
	Magnezyum	15,85	5,78	0,25	0,000
	Fosfor	7,1	2,46	0,17	0,008
	Ca/P	26,58	9,56	0,32	0,000

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı, GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

3.1.11. Fosfor

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan fosfor ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.41. ve 3.42.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.41. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Fosfor).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	3,95± 0,66b	4,20± 0,93a	4,36± 0,58a	3,57± 0,87a	3,62± 0,82b	3,35± 1,15bc	3,03± 0,74b
2	2,14± 0,58d	3,50± 0,73bc	4,00± 1,20ab	3,95± 1,53a	2,26± 0,79d	4,49± 1,23a	
3	4,53± 0,56a	3,76± 0,57ab	4,27± 0,53ab	3,91± 1,33a	5,37± 1,12a	2,43± 0,97c	3,29± 1,12b
4	4,22± 0,73ab	3,06± 0,65c	4,20± 0,90ab	3,74± 1,35a		4,47± 0,83ab	4,66± 0,79a
5	3,38± 0,585c	3,76± 0,66ab	4,40± 1,15a	3,52± 1,59a	3,37± 0,61bc		4,22± 0,79a
6	3,97± 0,59b	3,95± 0,48ab	3,52± 0,87b	4,62± 1,195a	2,72± 1,29cd	3,28± 1,05bc	4,18± 1,15a

Çizelge 3.41. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.42. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını

belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.42. Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(Fosfor).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
1	1	23	3,95± 0,66abc	4	1	23	4,22± 0,73ab
	2	23	4,20± 0,93ab		2	23	3,06± 0,655c
	3	21	4,36± 0,58a		3	22	4,20± 0,90ab
	4	20	3,57± 0,87bcd		4	16	3,74± 1,35bc
	5	20	3,62± 0,82abcd		5	-	
	6	20	3,35± 1,15cd		6	9	4,47± 0,83ab
	7	20	3,03± 0,74d		7	20	4,66± 0,79a
2	1	23	2,14± 0,58c	5	1	23	3,38± 0,58b
	2	23	3,50± 0,73b		2	23	3,76± 0,66ab
	3	21	4,00± 1,20ab		3	23	4,40± 1,15a
	4	19	3,95± 1,53ab		4	22	3,52± 1,59b
	5	19	2,26± 0,79c		5	22	3,37± 0,61b
	6	19	4,49± 1,23a		6	-	
	7	-			7	20	4,22± 0,791ab
3	1	23	4,53± 0,56ab	6	1	23	3,97± 0,59ab
	2	22	3,76± 0,57bc		2	20	3,95± 0,48ab
	3	21	4,27± 0,53b		3	20	3,52± 0,87bc
	4	19	3,91± 1,34bc		4	19	4,62± 1,19a
	5	17	5,37± 1,12a		5	19	2,72± 1,29c
	6	17	2,43± 0,97d		6	19	3,28± 1,05bc
	7	20	3,29± 1,12cd		7	20	4,18± 1,15ab

Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerlere ait sonuçlar çizelge 3.43'de görüldüğü gibi olmuştur

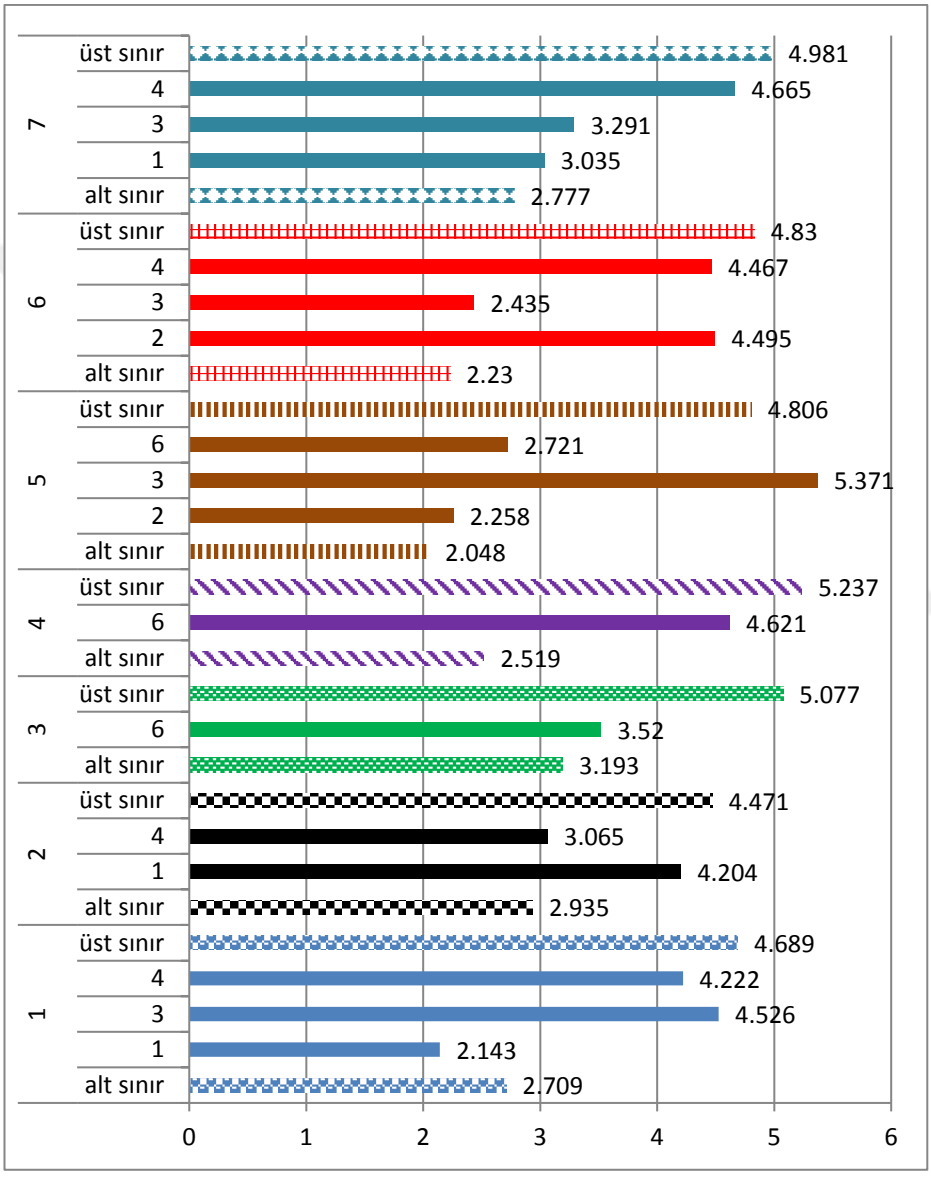
Çizelge 3.43. Genel ortalamalar ve referans değerler(Fosfor).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	3,69b	0,99	2,71	4,69	1,2	6,1	4,9
2	134	3,70b	0,77	2,93	4,47	1,9	7,4	5,5
3	128	4,13a	0,94	1,38	7,39	1,5	7,9	6,4
4	115	3,88ab	1,36	2,52	5,24	1,4	7,7	6,3
5	97	3,43b	1,38	2,05	4,81	0,9	7,8	6,9
6	84	3,53b	1,30	2,23	4,83	1,4	8,1	6,7
7	100	3,88ab	1,10	2,78	4,98	1,7	6,3	4,6

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.11.

oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 2,3 ve 6. İşletmeler, ikinci dönemde 1, 4, 5 ve 6. İşletmeler, üçüncü dönemde 5 ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 2. ve 3. İşletmeler, beşinci dönemde 5 ve 6. İşletmeler, altıncı dönemde 1, 2 ve 3. İşletmeler yedinci dönemde ise 3, 4, 5 ve 6. İşletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05).



Şekil 3.11. Fizyolojik dönemlere göre genel ortalamadan farklı işletmeler(Fosfor).

Çizelge 3.44. Rasyon bileşenleri / kan fosfor konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Kalsiyum	10,92	20,7	0,48	0,002
	Magnezyum	10,92	20,7	0,48	0,002
	Fosfor	10,92	20,7	0,48	0,002
	Ca/P	10,92	20,7	0,48	0,002
GOİ	Kalsiyum			0,05	0,474
	Magnezyum			0,05	0,474
	Fosfor			0,07	0,297
	Ca/P			0,04	0,5
TOT	Kalsiyum			0,09	0,150
	Magnezyum			0,09	0,162
	Fosfor			0,08	0,172
	Ca/P			0,10	0,114

RB: Rasyon Bileşeni, KK:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler.

Rasyonun içerdiği kalsiyum, fosfor, magnezyum ve kalsiyum/fosfor oranı ile kan fosfor konsantrasyonu arasında GOF grubu hariç hiçbir dönemde istatiksel anlamı olan bir ilişkinin mevcut olmadığı görülmektedir(çizelge 3.44.).

3.1.12. Magnezyum(Mg)

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan glikoz ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçları çizelge 3.45. ve 3.46.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.45. Ortalamaların işletmeler arası farkı(Magnezyum).

İşletme No	Fizyolojik Dönem						
	1	2	3	4	5	6	7
1	1,81± 0,19c	1,63± 0,12d	1,71± 0,08d	2,34± 0,29a	1,99± 0,22b	2,49± 0,39a	2,38± 0,18b
2	1,97± 0,20b	1,74± 0,16cd	1,97± 0,19b	2,47± 0,39a	1,97± 0,26b	2,49± 0,22a	
3	1,96± 0,18b	1,87± 0,14b	1,91± 0,07b	2,59± 0,17a	2,43± 0,19a	2,48± 0,38a	2,58± 0,21a
4	1,90± 0,13bc	1,84± 0,13bc	2,28± 0,07a	2,39± 0,27a		2,70± 0,22a	2,48± 0,19ab
5	2,26± 0,17a	1,83± 0,16bc	1,80± 0,09c	2,46± 0,23a	2,31± 0,24a		2,66± 0,22a
6	1,84± 0,14bc	2,13± 0,10a	2,26± 0,09a	2,43± 0,28a	1,90± 0,36b	2,53± 0,34a	2,58± 0,28a

Çizelge 3.45. söz konusu metabolitin işletmeler arasındaki farkını belirtmek, çizelge 3.46. ise her bir işletmenin fizyolojik dönemler arasındaki farklılıklarını belirtmek için düzenlenmiştir. Her iki tabloda da aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Çizelge 3.46.Ortalamaların işletme içi fizyolojik dönemler arası farkı(Magnezyum).

No	FD	N	Ort.	No	FD	N	Ort.
	1	23	1,81± 0,18bc		1	23	1,90± 0,13d
	2	23	1,63± 0,12c		2	23	1,84± 0,13d
	3	21	1,71± 0,08c		3	22	2,28± 0,07c
1	4	20	2,34± 0,28a	4	4	16	2,39± 0,27bc
	5	20	1,99± 0,21b		5	-	
	6	20	2,49± 0,38a		6	9	2,70± 0,22a
	7	20	2,38± 0,18a		7	20	2,48± 0,19b
	1	23	1,97± 0,20b		1	23	2,26± 0,16c
	2	23	1,74± 0,16c		2	23	1,83± 0,15d
	3	21	1,97± 0,18b		3	23	1,80± 0,09d
2	4	19	2,47± 0,38a	5	4	22	2,46± 0,22b
	5	19	1,97± 0,26b		5	22	2,31± 0,23bc
	6	19	2,49± 0,21a		6	-	
	7	-			7	20	2,66± 0,22a
	1	23	1,96± 0,17b		1	23	1,84± 0,13e
	2	22	1,87± 0,14b		2	20	2,13± 0,10cd
	3	21	1,91± 0,06b		3	20	2,26± 0,08bc
3	4	19	2,59± 0,17a	6	4	19	2,43± 0,27ab
	5	17	2,43± 0,19a		5	19	1,90± 0,36de
	6	17	2,48± 0,37a		6	19	2,53± 0,33a
	7	20	2,58± 0,21a		7	20	2,58± 0,28a

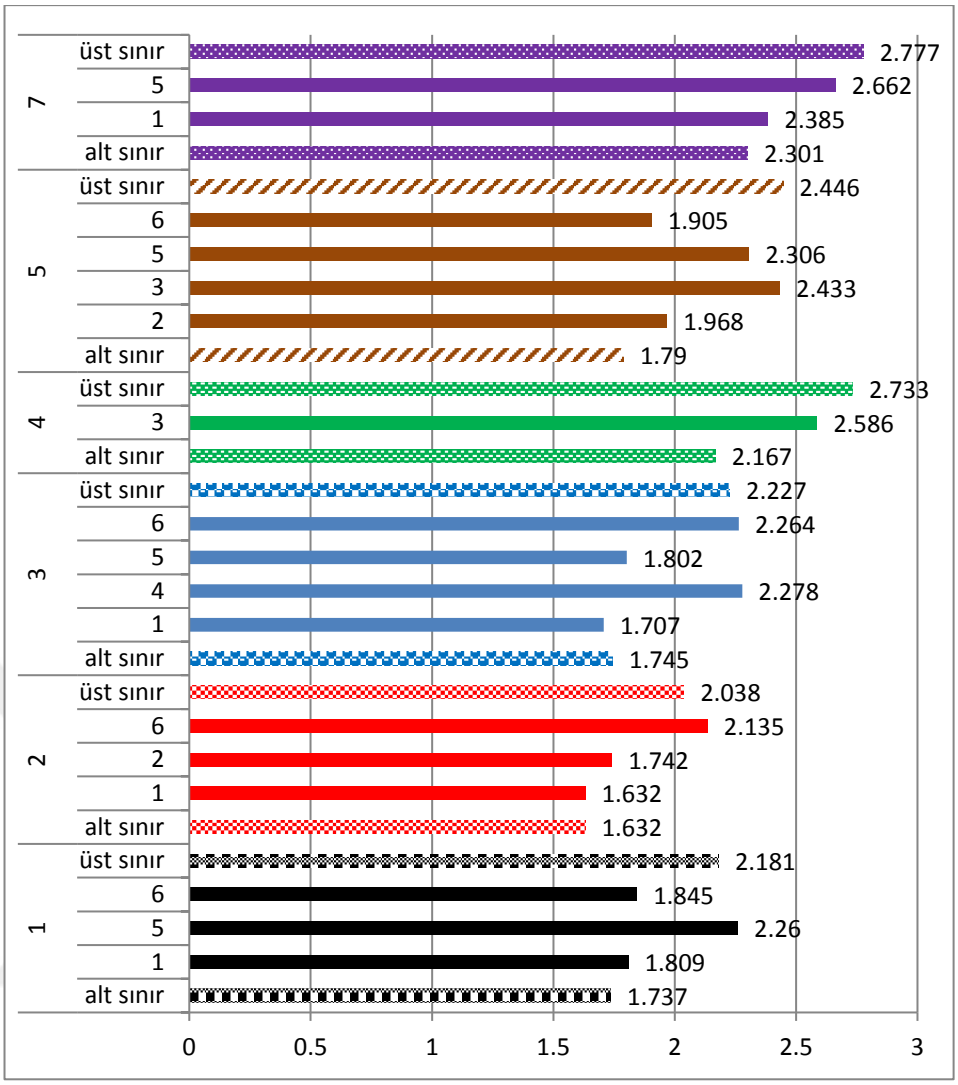
Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin +-1 standart sapma sonuçları referans değerler olarak kullanılmak üzere belirlenmiştir. Belirlenen değerler çizelge 3.47'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.47. Genel ortalamalar ve referans değerler(Magnezyum).

F.D	N	Ort.	SS	Referans Değer(+-1SS)		Min.	Max.	Range
				Alt sınır	Üst sınır			
1	138	1,96c	0,22	1,73	2,18	1,09	2,57	1,48
2	134	1,83d	0,20	1,63	2,03	1,39	2,28	0,89
3	128	1,99c	0,24	1,74	2,22	1,56	2,46	0,90
4	115	2,45a	0,28	2,16	2,73	1,48	3,26	1,78
5	97	2,12b	0,32	1,79	2,44	1,11	2,85	1,74
6	84	2,52a	0,32	2,19	2,84	1,89	3,73	1,84
7	100	2,54a	0,23	2,30	2,77	1,69	3,12	1,43

Aynı sütunda farklı harflerle simgelenen değerler birbirlerinden istatiksel olarak farklıdır.

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş ve şekil 3.12. oluşturulmuştur. Buna göre; birinci dönemde 1,5 ve 6. işletmeler, ikinci dönemde 1, 2 ve 6. işletmeler, üçüncü dönemde 1,4,5 ve 6. işletmeler, dördüncü dönemde 3. işletme, beşinci dönemde 2,3,5 ve 6. İşletmeler, yedinci dönemde ise 1 ve 5. işletmeler referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$).



Şekil 3.12 Fizyolojik Dönemlere Göre Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler (Mg).

Rasyonun içerdiği kalsiyum, fosfor ve magnezyum miktarları ile kan Magnezyum konsantrasyonu arasında GOF ve GOİ gruplarının her ikisinde de anlamlı ilişkilerin bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak genel ortalamalar içinde kalan grubundaki rasyon mineral maddelerle kan Mg konsantrasyonu arasındaki ilişkilerin yönü negatif şekillenmiştir. Rasyon kalsiyum/fosfor oranı söz konusu olduğunda ise diğer elementlerle arasındaki ilişkiye benzer bir tablo ortaya çıkmıştır(çizelge 3.48.).

Çizelge 3.48. Rasyon bileşenleri / kan Mg konsantrasyonu ilişkisi.

gruplar	RB	F	R-Sqadj	r	P
GOF	Kalsiyum	97,6	48,15	0,7	0,000
	Magnezyum	58,98	35,79	0,6	0,000
	Fosfor	31,11	22,45	0,5	0,000
	Ca/P	124,37	54,26	0,74	0,000
GOİ	Kalsiyum	29,58	19,5	-0,44	0,000
	Magnezyum	22,01	15,12	-0,39	0,000
	Fosfor	57,17	32,25	-0,57	0,000
	Ca/P	20,96	14,47	-0,39	0,000
TOT	Kalsiyum				0,08
	Magnezyum				0,2
	Fosfor	4,66	1,49	-0,14	0,03
	Ca/P	7,2	2,5	0,17	0,008

RB: Rasyon Bileşeni, r:Korelasyon Katsayısı GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

3.2 Havuz Örneklem (Pooled Sampling)

Pooled sample kavramı sürü içerisinde aynı fizyolojik dönmede bulunan hayvanlardan alınan örneklerin birleştirilerek tek bir örnek haline getirilmesi olarak ifade edilebilir. Bu çalışma tek örnek haline getirilen örnek sayısı 10 ve 20 adet olacak şekilde tasarlanmıştır. Buna göre hazırlanmış örneklerin analizi ile elde edilen sonuçlar(10p ve 20p) ve bireysel sonuçların ortalamaları çizelge 3.49'da görüldüğü gibi olmuştur.

Çizelge 3.49. havuz örneklem ve bireysel örneklem ortalamaları.

Metabolit	A.ort	10p	20p
Glikoz	25,75	33,85	32,72
kolesterol	33,37	30,07	26,05
ast	25,80	30,07	24,99
ggt	29,89	32,52	28,82
Ca	33,36	34,04	30,53
tp	32,24	36,48	27,13
alb	26,09	33,17	27,96
glb	29,34	25,87	26,86
p	24,40	29,72	21,03
bun	27,65	22,05	28,38
Mg	31,84	28,06	27,05

A ort: tüm dönemlerde elde edilen aritmetik ortalama 10p:10 adet örneğin birleşimi, 20p:20 adet örneğin birleşimi.

3.3 Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Test Bileşenleri

Ölçümü labaratuar şartları gerektirmeyen metabolik profil bileşeni olan glikozun striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerleri ile laboratuvar ortamında ölçülen değerlerin ortalamaları çizelge 3.50'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 3.50. Glikozun striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerleri ile laboratuvar ortamında ölçülen değerlerin ortalamaları

Fizyolojik dönem	N	Lab. Sonuçları mg/dl	Lab. Sonuçları %95 güven aralığı	Strip ölçümleri(mg/dl)
1	138	49,73	47,98 -51,48	55,04
2	134	64,92	63,15 -66,7	49,81
3	128	55,16	53,34 -56,98	47,21
4	115	56,04	54,12 -57,96	51,12
5	97	61,42	59,33 -63,51	55,56
6	84	55,33	53,08 -57,58	47,93
7	100	48,72	46,66 -50,78	46,58
total	796	55,96	53,12 -57,67	50,58

Ölçümü laboratuvar şartları gerektirmeyen diğer bir metabolik profil bileşeni olan hematokrit düzeylerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitlerin fizyolojik dönemlere göre ortalamaları çizelge 3.51'da görüldüğü gibi olmuştur.

Çizelge 3.51. hematokrit düzeylerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitlerin fizyolojik dönemlere göre ortalama değerleri.

F.D	N	Ht	T.p(g/dl)	Alb	Alb/glb	BUN
1	138	31,49	6,79	3,55	1,11	15,96
2	134	31,04	7,11	3,73	1,13	20,42
3	128	27,11	6,28	3,21	1,09	10,24
4	115	29,95	6,04	3,07	1,07	14,72
5	97	25,56	5,95	3,07	1,11	16,78
6	84	31,15	7,15	3,64	1,05	18,92
7	100	26,86	7,06	3,32	0,94	12,26
tot	796	29,15	6,62	3,38	1,08	15,56

F.D: fizyolojik dönem, Ht: hematokrit değeri, T.p:total protein, Alb:albümin, glb: globülin .

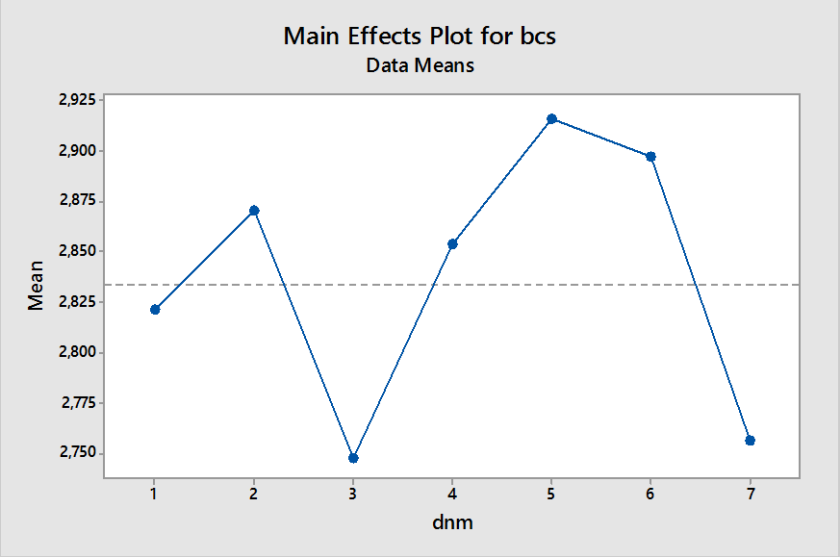
Belirlenmesi labaratuvar şartları gerektirmeyen bir sürü moniterizasyon aracı olan vücut kondüsyon skoru değerleri çalışma boyunca belirlenmiştir. Bu değerlerin fizyolojik dönemlere göre değişimi çizelge 3,52'deki olmuştur.

Çizelge 3.52. Çalışma boyunca belirlenen vücut kondüsyon skorları.

F.D	N	Ortalama	SS	Min.	Max.
1	138	2,82ab	0,28	2,0	3,5
2	134	2,87ab	0,36	2,5	4,0
3	128	2,74b	0,44	2,0	4,0
4	115	2,85ab	0,46	2,0	4,0
5	97	2,91a	0,43	2,0	4,0
6	84	2,89ab	0,26	2,5	4,0
7	100	2,75b	0,27	2,5	3,5

F.D: fizyolojik dönem, SS:standart sapma
(sütunda aynı harfi paylaşmayan değerler birbirinden farklıdır).

Belirlenen skorlar fizyolojik dönemlere farklılıkları çizelge 3.52'de , fizyolojik dönemlere göre değişimi ise şekil 3.13'daki gibi olmuştur.



Şekil 3.13. Çalışma boyunca belirlenen vücut kondüsyon skorlarının fizyolojik dönemlere göre değişimi.

3.4. Verim Özellikleri

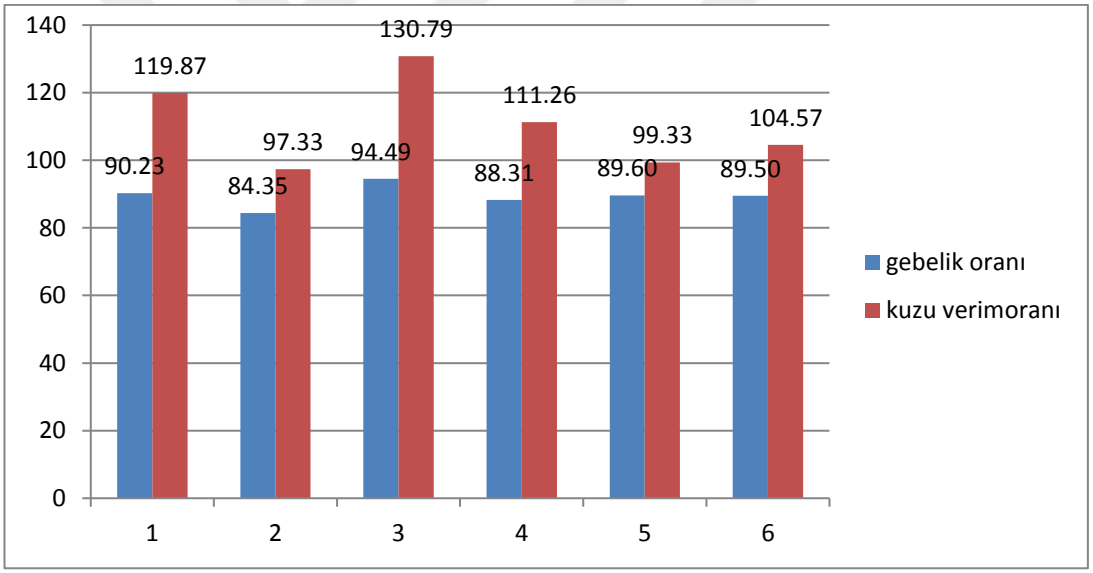
Metabolik profilin koyunculuk işletmelerindeki başlıca verim özellikleri olan gebelik oranı, kuzu verim oranı, doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artışı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Söz konusu verim özelliklerinden gebelik oranı ve kuzu verim oranına kuru dönem olan 1. dönem ve koç katımı dönemi olan 2. dönem Metabolik profilin etkisi belirlenmiştir. Doğum ağırlığı üzerinde ileri gebelik dönemi olan 3. dönem metabolik profilin etkisi incelenirken, gca artışı üzerinde ise

postpartum dönem olan 4. dönem ve erken laktasyon dönemi olan 5.dönem metabolik profil etkisi incelenmiştir.

Çizelge 3.53. işletmelerden elde edilen gebelik ve kuzu verim oranları.

İşl no	Gebelik Oranı(%)	Kuzu Verim Oranı(%)
1	90,23	119,87
2	84,35	97,33
3	94,49	130,79
4	88,31	111,26
5	89,60	99,33
6	89,50	104,57

İşletmelerden elde edilen verilerle hesaplanan gebelik oranları ve kuzu verim oranları çizelge 3.53'de görüldüğü gibidir. Bu verilere ait grafik ise şekil 3.14'daki gibi oluşmuştur.

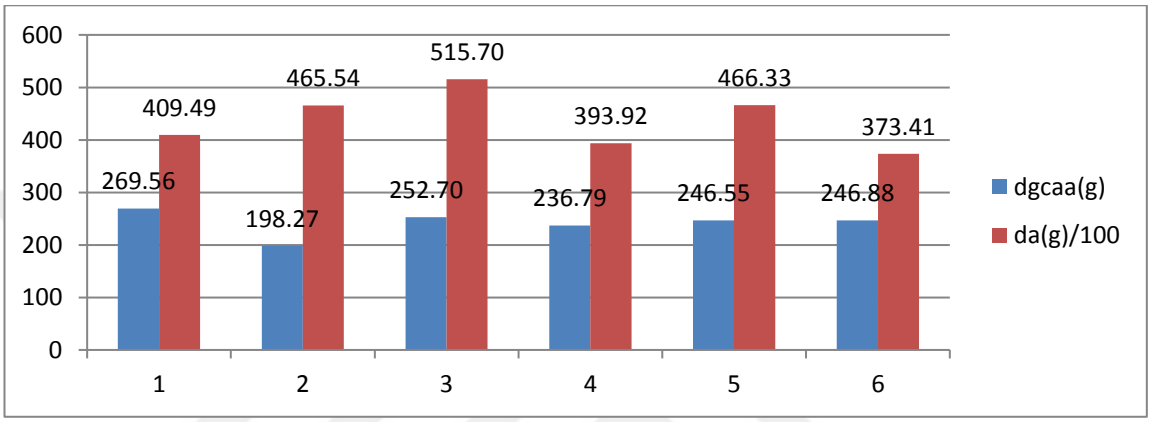


Şekil 3.14. İşletmelerden elde edilen gebelik ve kuzu verim oranları.

İşletmelerden elde edilen verilere göre hesaplanan doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artış ortalamaları çizelge 3.54'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Çizelgedeki verilerde aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirlerinden istatistiki olarak farklıdırlar. Bu verilerin oluşturduğu grafik ise şekil 3.15'deki gibidir.

Çizelge 3.54. İşletmelerden elde edilen doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artış ortalamaları.

	Doğum Ağırlığı			Günlük Canlı Ağırlık Artışı		
İşl no	N	Ort.	S.S	N	Ort.	S.S
1	368	4,095c	0,994	352	269,56a	53,80
2	255	4,655b	0,726	242	198,27d	46,75
3	1013	5,157a	1,067	989	252,70b	46,71
4	514	3,939cd	0,878	311	236,79c	57,97
5	296	4,663b	0,873	237	246,55bc	62,72
6	229	3,734d	0,652	197	246,88bc	57,73



Şekil 3.15. İşletmelerden elde edilen doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artış ortalamaları.

3.4.1. Verim Özellikleri ve Kan parametreleri

Kuru dönem ve koç katım dönemi metabolik profilin gebelik oranları ve kuzu verim oranlarına olan etkisine dair yapılan varyans ve regresyon analiz sonuçları çizelge 3.55'de verilmiştir. Etkileşimin sayısal göstergesi olarak determinasyon katsayıları göz önüne alınmıştır. Gebelik oranı ile ilişkisi en anlamlı olan kuru dönem metaboliti P olurken koç katım dönemi metaboliti ise AST olduğu görülmektedir. Kuzu verim oranı ile metabolit ilişkisinde kuru dönemde etkileşimin en güçlü olduğu metabolit yine fosfor olurken koç katım döneminde ise BUN olmuştur.

Çizelge 3.55. Metabolik profilin gebelik oranları ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

		Kuru Dönem				Koç katım dönemi			
Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	F	p	R.m	R-sq(adj)
Glikoz	**Go**	**16,67**	**0,000**	**L**	**19,2**	**0,04**	**0,84**	**P**	**0,0**
	kvo	10,64	0,001	L	6,6	5,56	0,02	L	11,4
Kol	**Go**	**2,17**	**0,12**	**P**	**1,7**	**0,25**	**0,78**	**P**	**0,0**
	kvo	2,45	0,09	P	2,1	0,7	0,5	P	0,0
BHBA	**Go**	**1,80**	**0,18**	**L**	**0,6**	**0,5**	**0,61**	**P**	**0,0**
	kvo	1,44	0,23	L	0,3	27,22	0,000	P	28,3
GGT	**Go**	**0,06**	**0,80**	**P**	**0,0**	**2,11**	**0,10**	**P**	**2,4**
	kvo	2,33	0,13	L	1,0	1,19	0,31	P	0,4
AST	**Go**	**6,32**	**0,002**	**L**	**4,4**	**18,55**	**0,000**	**L**	**11,7**
	kvo	18,27	0,000	L	11,2	1,26	0,263	L	0,2
TP	**Go**	**1,29**	**0,28**	**L**	**1,1**	**3,76**	**0,05**	**L**	**2,0**
	kvo	1,3	0,257	L	0,2	1,05	0,31	L	0,0
Alb	**Go**	**15,21**	**0,000**	**L**	**9,4**	**7,43**	**0,007**	**L**	**4,6**
	kvo	2,72	0,10	L	1,2	0,08	0,78	L	0,0
Alb/Glb	**Go**	**2,34**	**0,12**	**P**	**0,5**	**0,93**	**0,33**	**P**	**0,0**
	kvo	0,78	0,38	P	0,0	0,23	0,63	P	0,0
BUN	**Go**	**71,73**	**0,000**	**L**	**46,7**	**7,04**	**0,009**	**L**	**4,3**
	kvo	11,96	0,000	L	6,2	30,29	0,000	L	18,1
Ht	**Go**	**3,22**	**0,04**	**P**	**3,1**	**8,98**	**0,003**	**L**	**5,7**
	kvo	6,14	0,01	P	5,5	19,95	0,000	L	12,5
Ca	**Go**	**17,01**	**0,000**	**P**	**3,1**	**0,92**	**0,40**	**L**	**18,9**
	kvo	1,19	0,31	P	5,5	1,51	0,22	L	0,3
P	**Go**	**109,74**	**0,000**	**L**	**44,2**	**3,28**	**0,05**	**P**	**1,3**
	kvo	35,29	0,000	L	20,0	0,84	0,3	P	0,0
Mg	**Go**	**0,08**	**0,779**	**L**	**0,0**	**1,33**	**0,27**	**L**	**1,2**
	kvo	24,64	0,000	P	25,7	0,30	0,74	L	0,0

V.Ö: verim özelliği, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, L: lineer, P: polinomal.

İleri gebelik, postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde metabolik profilin doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artışına olan etkisine dair yapılan varyans ve regresyon analiz sonuçları çizelge 3.56.'te verilmiştir. Etkileşimin sayısal göstergesi olarak determinasyon katsayıları göz önüne alınmıştır. Doğum ağırlığına olan etki bakımından ilişkisi en anlamlı olan ileri gebelik dönem metaboliti Mg olduğu görülmektedir. Günlük canlı ağırlık artışı ile arasında en güçlü ilişki olan metabolitin postpartum dönemde BHBA, erken laktasyon döneminde P elementi olduğu görülmektedir.

Çizelge 3.56.Metabolik profilin doğum ağırlığı ve gcaa üzerindeki etkisi.

		Doğum ağırlığı ileri gebelik dönem.							
		Gcaa postpartum dönem				Gcaa erken laktasyon dönemi			
Metaboilt	V.Ö	F	P	R.m	R-sq(adj)	F	p	R.m	R-sq(adj)
Glikoz	Da	3,49	0,06	L	1,9				
	gcaa	**6,47**	**0,002**	**P**	**8,8**	**0,38**	**0,76**		**0,0**
Kol	Da	53,77	0,000	L	29,4				
	gcaa	**1,56**	**0,21**	**P**	**2,2**	**0,06**	**0,94**		**0,0**
BHBA	Da	6,59	0,01	L	4,2				
	gcaa	**5,9**	**0,004**	**P**	**7,9**	**2,38**	**0,13**		**1,4**
GGT	Da	21,40	0,000	L	13,8				
	gcaa	**0,95**	**0,33**	**L**	**0,0**	**0,8**	**0,37**	**P**	**0,0**
AST	Da	16,66	0,00	P	11,0				
	gcaa	**2,36**	**0,12**	**L**	**1,25**	**1,05**	**0,30**	**P**	**0,00**
TP	Da	72,29	0,000	L	34,9				
	gcaa	**0,49**	**0,48**	**L**	**0,0**	**4,51**	**0,03**	**L**	**2,4**
Alb	Da	33,33	0,000	L	16,9				
	gcaa	**8,37**	**0,005**	**L**	**6,5**	**9,69**	**0,002**	**L**	**6,7**
Alb/Glb	Da	2,5	0,11	P	2,2				
	gcaa	**8,94**	**0,003**	**L**	**7,57**	**1,33**	**0,25**	**L**	**0,5**
BUN	Da	195,58	0,000	L	60,9				
	gcaa	**2,13**	**0,14**	**P**	**1,2**	**7,53**	**0,07**	**P**	**5,6**
Ca	Da	9,65	0,000	L	7,9				
	gcaa	**4,59**	**0,03**	**L**	**3,1**	**0,64**	**0,4**	**L**	**0,0**
P	Da	3,2	0,07	L	1,7				
	gcaa	**0,63**	**0,53**	**P**	**0,0**	**25,91**	**0,000**	**L**	**20,6**
Mg	Da	78,2	0,000	P	50,4				
	gcaa	**3,08**	**0,05**	**P**	**3,5**	**1,93**	**0,17**	**L**	**1,0**

V.Ö: verim özelliği, Da: doğum ağırlığı,gcaa:günlük canlı ağırlık artışı R.M: regresyon modeli, L: lineer, P: polinomal.

Doğum ağırlığı ile ileri gebelik döneminde kolesterol, GGT, TP, Alb, BUN, Ca ve Mg metabolitleri arasında istatistiki düzeyde anlamlı ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. Günlük canlı ağırlık artışı söz konusu olduğunda istatatistiki öneme sahip postpartum dönem metabolitleri Glikoz, BHBA, TP, Alb, Ht, Ca ve Mg olarak sıralanırken, erken laktasyon dönemi metabolitlerinin TP, Alb, BUN ve P olduğu belirlenmiştir.

3.4.2.Verim Özelikleri ve Kondüsyon Skoru

Her dönem için belirlenen vücut kondüsyon skorları (vks)ile verim özelikleri arasındaki ilişkiler çizelge 3.57 ve 3.58'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir**.**

Çizelge 3.57.V.K.S'nin gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

		Kuru Dönem				Koç katım dönemi			
	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	F	p	R.m	R-sq(adj)
VKS	Go	0,05	0,82	L	0,00	13,55	0,000	L	8,6
	kvo	11,18	0,001	L	6,9	1,2	0,18	P	0,8

VKS: vücut kondüsyon skoru, V.Ö: verim özelliği, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, L: lineer, P: polinomal.

Söz konusu bu çizelgelere göre kuru dönemdeki vücut kondüsyon skorunun kuzu verim oranı üzerine, koç katım dönemindeki skorun ise gebelik oranı üzerine olan etkilerinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.58.V.K.S'nin doğum ağırlığı ve gcaa üzerindeki etkisi.

		Doğum ağırlığı ileri gebelik dönem. Gcaa postpartum dönem				Gcaa erken laktasyon dönemi			
	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	F	p	R.m	R-sq(adj)
VKS	da	0,27	0,6	L	0,0				
	Gcaa	0,14	0,70	L	0,0	0,86	0,35	L	0,0

VKS: vücut kondüsyon skoru, V.Ö: verim özelliği, Da: doğum ağırlığı,gcaa:günlük canlı ağırlık artışı R.M: regresyon modeli, L: lineer,

3.5. İleri Gebelik ve Erken Laktasyonda Rasyonun İhtiyacı Karşılama Oranları

NRC ,Yer ve Hayat Bilimleri Bölümü,Tarım ve Tabii Kaynaklar Küçük Ruminantların Beslenme düzeyleri Tespit Komitesi'nin normlarına göre belirlenen besin madde ihtiyaçları ve rasyonun bu ihtiyaçları karşılama oranları Çizelge 3.59'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir.

Çizelge 3.59. Besin madde ihtiyaçları ve rasyonun bu ihtiyaçları karşılama oranları.

		İleri Gebelik			Erken Laktasyon		
	Bes. mad.	İhtiyaç	Rasyon	Oran	İhtiyaç	Rasyon	Oran
1.işletme	KM,kg	1,62	1,31	**0,81**	1,72	1,31	**0,76**
	ME,Mcal	3,11	2,76	**0,89**	3,37	2,76	**0,82**
	HP(g)	137,00	87,00	**0,64**	200,00	87,00	**0,44**
	Ca,g	5,58	1,56	**0,28**	5,28	1,56	**0,30**
	P,g	3,87	2,42	**0,63**	4,76	2,42	**0,51**
	Ca/P	1,62	0,64	**0,40**	1,72	0,64	**0,37**
2.işletme	KM,kg	1,62	1,29	**0,80**	1,72	0,67	**0,39**
	ME,Mcal	3,11	3,08	**0,99**	3,37	1,63	**0,48**
	HP(g)	137,00	124,55	**0,91**	200,00	68,23	**0,34**
	Ca,g	5,58	3,29	**0,59**	5,28	1,80	**0,34**
	P,g	3,87	3,25	**0,84**	4,76	1,76	**0,37**
	Ca/P	1,62	1,01	**0,62**	1,72	1,02	**0,59**
3.işletme	KM,kg	1,62	1,38	**0,85**	1,72	1,38	**0,80**
	ME,Mcal	3,11	3,21	**1,03**	3,37	3,21	**0,95**
	HP(g)	137,00	166,12	**1,21**	200,00	166,12	**0,83**
	Ca,g	5,58	13,48	**2,42**	5,28	13,48	**2,55**
	P,g	3,87	3,94	**1,02**	4,76	3,94	**0,83**
	Ca/P	1,62	3,42	**2,11**	1,72	3,42	**1,99**
4.işletme	KM,kg	1,62	1,30	**0,80**	1,72	1,30	**0,76**
	ME,Mcal	3,11	2,81	**0,90**	3,37	2,81	**0,83**
	HP(g)	137,00	114,52	**0,84**	200,00	114,52	**0,57**
	Ca,g	5,58	4,03	**0,72**	5,28	4,03	**0,76**
	P,g	3,87	2,76	**0,71**	4,76	2,76	**0,58**
	Ca/P	1,62	1,45	**0,90**	1,72	1,45	**0,84**
5.işletme	KM,kg	1,62	1,01	**0,62**	1,72	0,97	**0,56**
	ME,Mcal	3,11	3,02	**0,97**	3,37	2,79	**0,83**
	HP(g)	137,00	124,58	**0,91**	200,00	109,68	**0,55**
	Ca,g	5,58	3,86	**0,69**	5,28	2,66	**0,50**
	P,g	3,87	3,41	**0,88**	4,76	2,78	**0,58**
	Ca/P	1,62	1,13	**0,70**	1,72	0,95	**0,55**
6.işletme	KM,kg	1,62	1,16	**0,72**	1,72	1,15	**0,67**
	ME,Mcal	3,11	2,70	**0,87**	3,37	2,54	**0,75**
	HP(g)	137,00	101,40	**0,74**	200,00	115,32	**0,58**
	Ca,g	5,58	2,54	**0,46**	5,28	7,56	**1,43**
	P,g	3,87	2,82	**0,73**	4,76	3,13	**0,66**
	Ca/P	1,62	0,90	**0,56**	1,72	2,41	**1,40**

4. TARTIŞMA

4.1. Analizi yapılan Metabolitler

4.1.1.Glikoz

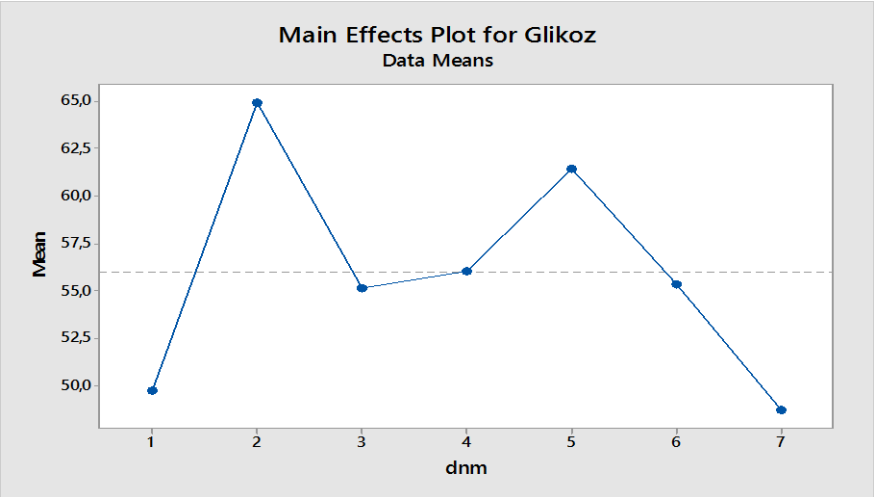
Yapılan çalışmada elde edilen glikoza ait ortalama değerleri(mg/dl) kuru dönemde 49,73; koç katımı döneminde 64,95; ileri gebelikte 55,16; postpartum dönemde 56,04; erken laktasyon döneminde 61,42; laktasyon ortası dönemde 55,33 ve laktasyonun son döneminde ise 48,72 olarak belirlenmiştir. Değerlerin tamamı Radostits ve ark (2000) tarafından normal değerler olarak belirtilen 35-45 mg/dl' den daha büyük olmuştur.

Bu çalışmada en yüksek ve en düşük konsantrasyonlar sırasıyla koç katımı döneminde ve laktasyonun son döneminde bulunmuştur. Bu değerler Gürgöze ve ark (2009)' nın belirttiği değer ve dönemlerden farklıdır. Laktasyon ve gebelik dönemi karşılaştırıldığında çalışmada elde edilen laktasyon dönemindeki konsantrasyonun gebelik döneminden fazla olması Henze ve ark (1994); Shetaewi ve Daghash, (1993); Takarkhede ve ark, (1999) Balıkçı ve ark (2005) bulguları ile uyumlu, Charismiadou ve ark (2000) ile uyumsuzdur. Fizyolojik dönemler göz ardı edilerek tespit edilen ortalama değer bu metabolit için 55,9 mg/dl olmuş ve aynı ırk üzerinde yapılan çalışmada Ercan ve ark (2014)'nın tespit ettiği 58,77 mg/dl değeriyle ve basılı kaynaklardaki referans değerlerle uyumlu olmuştur. Glikoza dair basılı kaynaklarda verilen referans değerler çizelge 4.1 'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 4.1. Glikoza dair referans değerler

Referans değer	Kaynak
54-90 mg/dl	Başoğlu ve Sevinç 2004
50-80 mg/dl	Turgut 2000
50-80 mg/dl	Batmaz 2013

Çalışmada elde edilen sonuçlar basılı kaynaklarda belirtilen referans değerlele uyumlu olmakla birlikte fizyolojik dönemler arası önemli farklar oluşmuştur.



Şekil 4.1.Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(Glikoz).

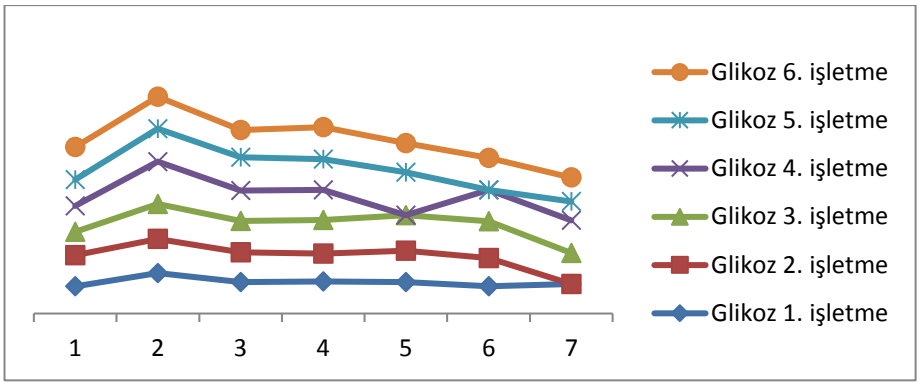
Genel olarak değerlendirildiğinde glikoz konsantrasyonunda koç katımı dönemi olan ikinci örnek alımında belirgin bir yükselme ardından gelen dönemlerde ise nispeten stabil bir seyir izlemekte olduğu görülmektedir. Metabolitin ikinci kez yükseldiği dönem ise erken laktasyon dönemi olan beşinci döneme tesadüf etmektedir. Altıncı dönem itibarı ile başlayan konsantrasyon düşüklüğü yedinci dönemde de devam etmiş ve birinci dönem seviyesine gelmiştir. Fizyolojik dönemler arası istatistiki farklılıklar çizelge 4.2.'de görüldüğü gibidir.

Çizelge 4.2. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(Glikoz).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	49.73c	8,68
2	134	64.92a	9.40
3	128	55.16b	10.75
4	115	56.04b	10.77
5	97	61.42a	13.92
6	84	55.33b	8.65
7	100	48.72c	11.04
ort		55.96	11.82

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000).

Her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen glikoz ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri incelendiğinde fizyolojik dönemler baz alındığında işletmeler arası benzerlik gözlenmektedir(şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Çalışma süresince her bir işletmeye ait glikoz seyri(Yığılmış çizgi).

4.1.2. BHBA

Bu çalışmda elde edilen BHBA ortalamaları fizyolojik dönemlere göre dağılımı kuru dönem: 0,51; koç katımı:0,60; ileri gebelik:0,35; postpartum dönem:0,42; erken laktasyon:0,76; laktasyon ortası: 0,51 ve lakatasyon sonu:0,52 şekinde gerçekleşmiştir. Bu bulgular Ramin ve ark(2005)'nın gebe olmayan koyunlarda bildirdiği 0,67mmol/l ve Lacetera ve ark(2001) tarafından normal sınırları olarak 0,7 mmol/l - 0,86 mmol/l arası bildirdiği değerlerle uyumludur. Basılı bir kaynak olan Batmaz (2013)'te referans sınırlar 0,47-0,63 mmol/lt olarak bildirilmiştir. Bu çalışma da elde edilen sonuçlar erken laktasyon hariç diğer fizyolojik dönemlerde referans sınırlar içinde olmuştur(Çizelge 4.3).

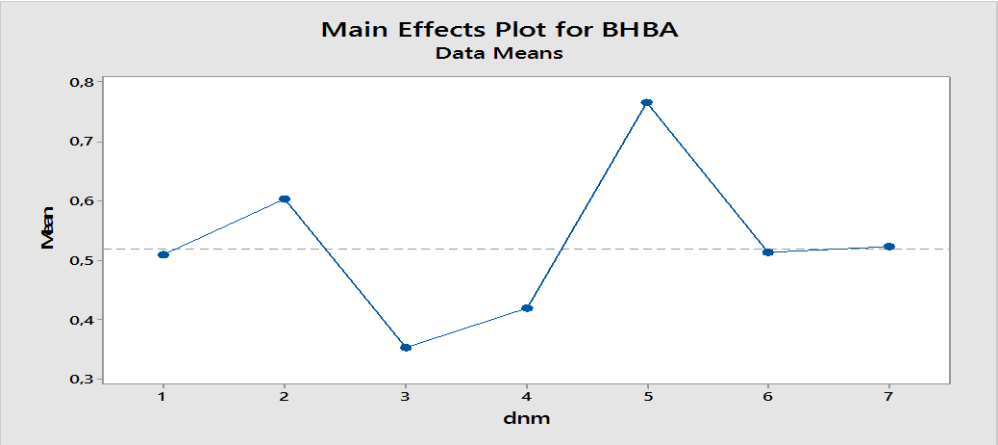
Çizelge 4.3. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(BHBA).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	0,51bc	0,20
2	134	0,604b	0,43
3	128	0,35d	0,16
4	115	0,42c	0,26
5	97	0,77a	0,47
6	84	0,51bc	0,17
7	100	0,52bc	0,22
Ort		0,53	0,27

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000).

Genel olarak değerlendirildiğinde BHBA konsantrasyonun pik yaptığı dönemlerin glikoza benzer şekilde koç katımı dönemi ve erken laktasyon dönemi olduğu görülmektedir. BHBA ortalamasının en düşük olduğu dönem erken gebelik

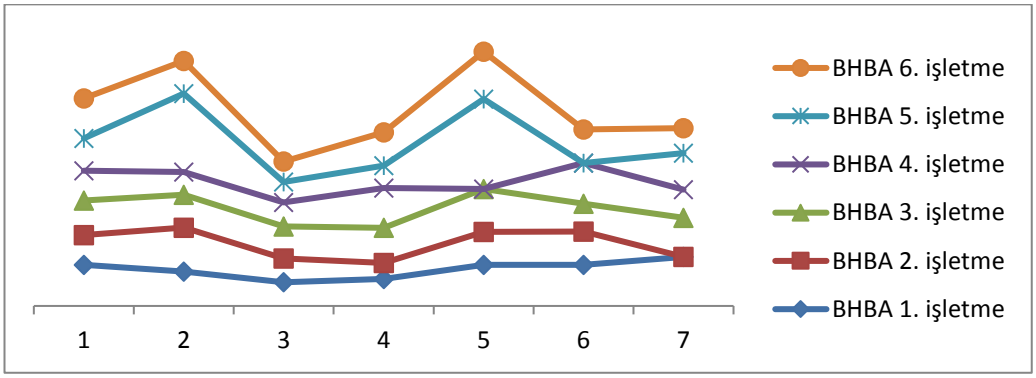
dönemi olurken laktasyon ortası ile laktasyon sonu arasında bir değişiklik gözlememektedir(Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(BHBA).

Farklı fizyolojik dönemlerindeki BHBA konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ileri gebelik döneminde diğer dönemlere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmekte ve bu yüksekliğin kaynağını glikoz eksikliğine bağlı artan ketogenez olarak değerlendirilmesinin yanı sıra keton madde kullanım etkinliğinin düşmesi olarak da bildirilmektedir(Duehlmeier ve ark 2008). Bu çalışmada ise söz konusu dönem olan ileri gebelik döneminde diğer dönemlere göre daha düşük bir konsantrasyon elde edilmiştir. Bunun nedeni olarak fötüsün ihtiyacı olan enerjinin sağlanarak metabolik stres oluşumunun önlendiği varsayılabilir. Çünkü herhangi bir matabolik strese maruz kalmayan ruminantlarda keton cisimciklerinin karaciğerde NEFA ve AcAc'den üretilen miktarı rumen duvarında asetat ve bütiratın metabolizasyonu sonucu üretilen miktarlarından ılımlı bir şekilde de olsa daha azdır. Ancak enerji ihtiyacının karşılnamadığı durumlarda hepatik ketogenezis 4-5 kat artmakta ve karaciğer bu durumda tek ketojenik organ durumuna gelmektedir (Harmeyer ve Schulumbohm 2006).

Her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen BHBA ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri incelendiğinde fizyolojik dönemler baz alındığında işletmeler arası benzerlik gözlenmektedir(şekil 4.4.).

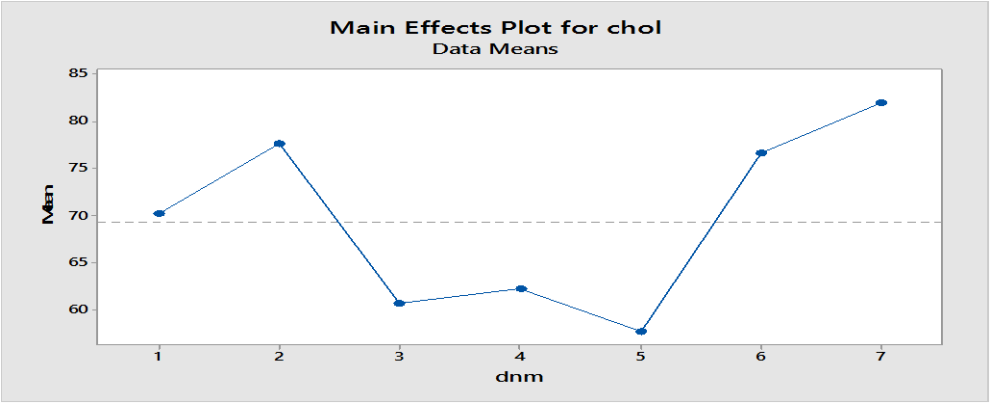


Şekil 4.4.Çalışma süresince her bir işletmeye ait BHBA seyri(Yığılmış çizgi).

4.1.3. Kolesterol

Yapılan çalışmada farklı fizyolojik dönemlerde elde edilen kolesterol seviyeleri(mg/dl) Koç katım öncesi kuru dönem 70,17; koç katım dönemi 77,57; ileri gebelik 60,62; postpartum dönem 62,23; erken laktasyon 57,69; Laktasyonun 55-65. günleri arasında 76,57; Laktasyonun 115.-125. Günleri arasında 81,95 şeklinde olmuştur.

Metabolitin en düşük olduğu fizyolojik dönem 57,69 mg/dl konsantrasyon ile erken laktasyon dönemi olurken en yüksek dönem ise 81,95 mg/dl ile kuru dönem olduğu tespit edilmiştir. Fizylojik dönemler arasındaki değişimler göz ardı edilerek belirlenen 69.54 mg/dl'lik ortalama değer basılı kaynaklarda verilen referans değerler içinde olmuştur. Basılı kaynaklarda bu metabolit için verilen referans değerler ise 43-103 mg/dl(Batmaz 2013) ve 50-140 mg/dl(Turgut 2000) olarak bildirilmektedir. Ancak bu metabolit hakkında doğru değerlendirmeler yapabilmek için hayvanın içinde bulunduğu fizyolojik dönemin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Zira fizyolojik dönemler arası farklar ciddi boyutlara ulaşabilmektedir.



Şekil 4.5.Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(kolesterol).

Erken laktasyon dönemi itibarı ile başlayan tedrici yükseliş trigliserit yönünden zengin lipoproteinlerin süt yağı sentezinde kullanılmak üzere meme bezlerinde kolesterol bakımından zengin LDL'ye metabolize edilmesine bağlanmaktadır. Bu yüzden söz konusu metabolitin süt verimi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(Kida 2003). Vücut enerji indeksinin göstergelerinden biri kabul edilen kolesterol rasyon enerji değeri ile pozitif yönlü korelasyon içinde olduğu bildirilmektedir(Kida 2003).

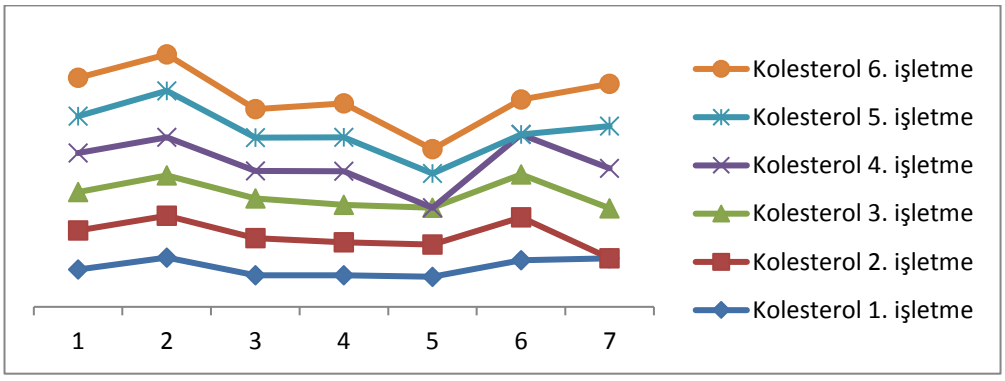
Genel olarak değerlendirildiğinde kolesterol konsantrasyonunda ileri gebelik, postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde düşük bir seyir izlemekte olduğu ve ardından gelen dönemlerde tedrici bir yükselişin olduğu görülmektedir(şekil4.5.). Metabolitin bu seyri Başoğlu ve Sevinç (2004)'ün bildirdiği doğum öncesinde ve doğum esnasında azalan serum kolesterol düzeyinin doğumun ardından tedricen yükseldiği verisi ile uyumlu olmuştur. Aynı yazarlar tarafından doğum öncesi azalmanın fötüsün kullanımı, progesteron sentezi ve adrenal hormonların sentezinin artması ile ilişkili, postpartum dönemdeki tedrici yükselişin ise trigliserit yönünden zengin lipoproteinlerin süt yağı sentezinde kullanılmak üzere meme bezlerinde kolesterol bakımından zengin LDL'ye metabolize edilmesine bağlanmaktadır.

Çizelge 4.4. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(Kolesterol).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	70,17b	11,79
2	134	77,57a	15,56
3	128	60,62c	13,48
4	115	62,23c	13,29
5	97	57,69c	16,58
6	84	76,57a	15,15
7	100	81,95a	17,08
ort		69,54	14,70

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

İleri gebelik, postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde elde edilen değerler çalışmadaki en düşük değerler olduğu ve aralarında istatistiki olarak fark olmadığı tespit edilmiştir. Birbirleriyle istatistiki fark olmaksızın seviyesi görece yüksek belirlenen fizyolojik dönemler ise erken laktasyon, ileri laktasyon ve koç katım dönemi olmuştur. Koç katımı öncesi kuru dönemde ise metabolitin seviyesi düşük ve yüksek seviyeli grubun arasında yer almıştır(çizelge 4.4.)(şekil 4.5.). Söz konusu metabolite ait fizyolojik dönemler bazındaki seyir ve değerler Piccione ve ark (2009)'nın çalışmasındaki verilerle ve ileri gebelik ve postpartum dönem arasında fark olmaması Özpınar ve Fırat, 2003 çalışmasıyla uyumlu olmuştur. Metabolitin fizyolojik seyri ile ilgili Balıkçı ve ark(2005) gebelik döneminde postpartum döneme göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada İleri gebelik, postpartum ve erken laktasyon dönemlerindeki değerlerin, ileri laktasyondaki seviyeden düşük bulunmuştur.



Şekil 4.6. Çalışma süresince her bir işletmeye ait kolesterol seyri(Yığılmış çizgi).

Her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen kolesterol ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri incelendiğinde fizyolojik dönemler baz alındığında işletmeler arası benzerlik gözlenmektedir(Şekil 4.6).

4.1.4 Kan Üre Nitrojeni(BUN)

Bu çalışmada tespit edilen BUN(Blood Ürea Nitrogen-Kan Üre Azotu) konsantrasyonu Caldeira ve ark(2007) yaptıkları çalışmada elde ettikleri kan üre nitrojen konsatrasyonunu gebe olmayan hayvanlarda ortalama 29,24 mg/dl olarak belirttikleri değerden ve Ercan ve ark (2014) tarafından Akkaraman ırkında yapılan çalışmada elde edilen 20,0 mg/dl'den düşük bulunmuştur. Basılı kaynaklar söz konusu olduğunda BUN için Batmaz(2013) 8-20 mg/dl olarak bildirirken Turgut (2000) 18-31 mg/dl aralığında olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada elde edilen değerlerin tümü verilen referans aralığında olmuştur.

Metabolik profil testi bileşenlerinden olan BUN ortalamalarının işletme ve fizyolojik dönem temel alınarak elde edilen sonuçlara göre işletmeler arasında ve fizyolojik dönemler arasında istatistiki olarak önemli farklar olduğu tespit edilmiştir(çizelge 4.5.). Koyunlarda kan üre konsantrasyolarını belirlemeye yönelik çalışmalarda söz konusu metabolit hayvanların fizyolojik dönemlerine göre değişimler gösterdiği çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir. Piccione ve ark(2009) tarafından Comisana koyunları üzerinde yapılan çalışmada kan üre konsantrasyonları fizyolojik dönemlere göre konsantrasyonların (mg/dl)şu şekilde olduğu bildirilmektedir; diöstrus:63,36 – geç gebelik:74,89 – postpartum:64,92 – erken laktasyon:61,20 – laktasyon ortası:59,03 – geç laktasyon:43,54 – kuru dönem: 40,48 Serum üre grafiğinde benzer sonuçlar tuj koyunlarında(Karapehlivan ve ark 2007) ve sakız-ivesi melezlerinde de(Yokus ve ark 2006) görülmüştür. Serum üre seviyelerindeki bu değişim kuru dönem boyunca düşük protein içeren rasyonlarla beslemenin sonucu ürenin ruminohepatik yolla protein sentezinde kullanılması olduğu bildirilmektedir(Yokusve ark 2006).Yapılan bu çalışmada da söz konusu metabolitin en düşük olduğu dönemlerden biri kuru dönem olurken diğeri ise ileri gebelik dönemi olmuştur. İleri gebelikteki düşük seviye Brzostowski ve ark(1996) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Aynı çalışmada ileri

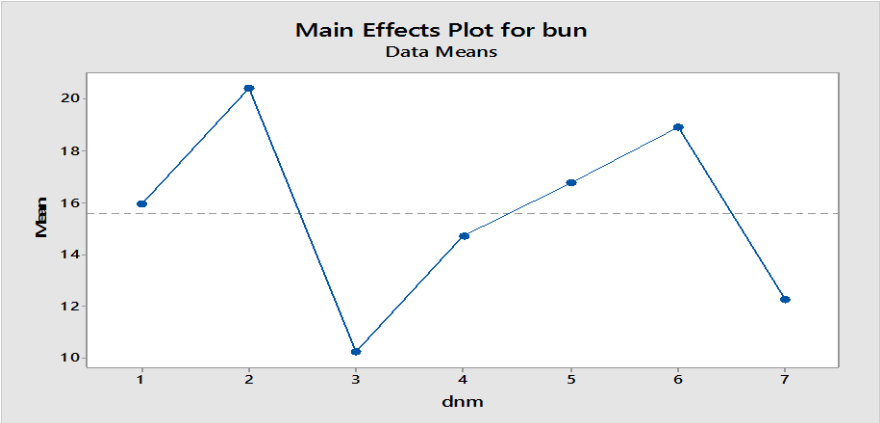
gebelikteki gözlenen düşüşle ilgili olarak aminoasitlerin üreagenezise değil fötus kullanımına yönlendirilmesi sonucu olabileceği bildirilmektedir.

Çizelge 4.5. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(BUN).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	15,96bc	5,33
2	134	20,42a	4,22
3	128	10,24e	5,16
4	115	14,72c	5,67
5	97	16,78b	3,93
6	84	18,92a	2,55
7	100	12,26d	3,04
ort		15,61	4,27

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

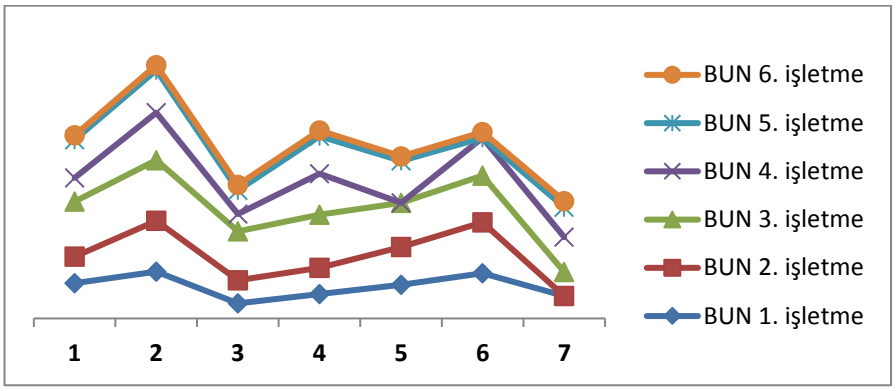
Genel olarak değerlendirildiğinde BUN konsantrasyonunda koç katımı dönemi olan ikinci örnek alımında belirgin bir yükselme, ardından gelen ileri gebelik döneminde ise belirgin bir düşüş gözlenmektedir. İleri gebelik dönemi olan 3. örnek alımı döneminden itibaren laktasyon ortasına kadar tedrici yükselişin ardından son laktasyon dönemi olan yedinci dönemde tekrar bir konsantrasyon düşüklüğü gözlenmektedir.



Şekil 4.7.Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(BUN).

Elde edilen BUN ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilmiştir(şekil 4.8.) fizyolojik

dönem baz alındığında çalışma yapılan tüm işletmelerdeki seyir birbirine benzer olduğu görülmektedir.



Şekil 4.8. Çalışma süresince her bir işletmeye ait BUN seyri(yığılmış çizgi).

4.1.5. Aspartat Amino Transferaz (AST)

Karaciğer enzimlerinden olan AST'nin bu çalışmada elde edilen değerleri ve fizyolojik dönemler arasındaki farkları çizelge 4.6'da görüldüğü gibi olmuştur.

Çizelge 4.6. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(AST)

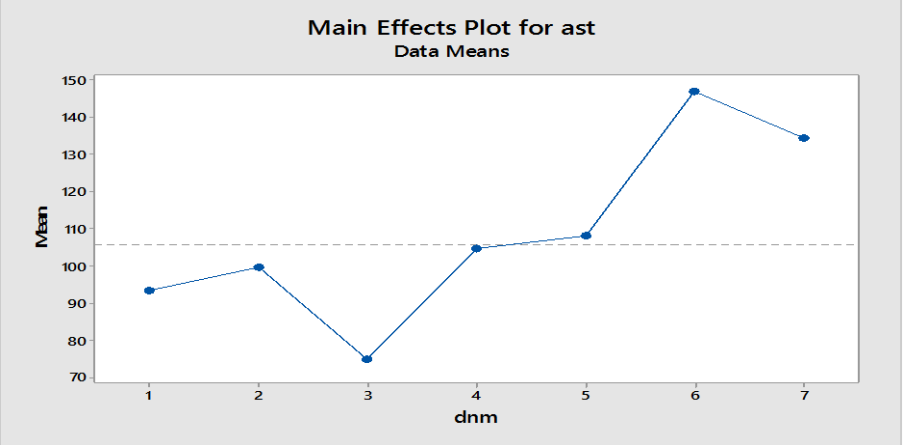
F.D	N	Ort.	SS
1	138	93,30d	21,91
2	134	99,60cd	29,23
3	128	74,95e	18,03
4	115	104,71c	29,82
5	97	108,08c	20,58
6	84	147,06a	34,52
7	100	134,59b	39,48
Ort		108,89	27,65

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000.

Çalışmada elde edilen bulgular Giuliotti (2014) tarafından yapılan çalışmada elde edilen prepartum, postpartum, postpartum ve ileri postpartum dönemlerinde ölçülen AST aktiviteleri sırasıyla 88.00, 94.87, 111.14, 140.80 değerleriyle benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmada fizyolojik dönem arasındaki fark gözetilmeksizin bulunan ortalama değer 108,89 u/l olup Stevanović ve ark (2015) tarafından karakaçan ırkı koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada alınan ortalama

değer 101,27 u/l değeriyle ve Ercan ve ark(2014) Akkaraman ırkında söz konusu 102,93 u/l olarak bildiği değerlerle uyumludur.

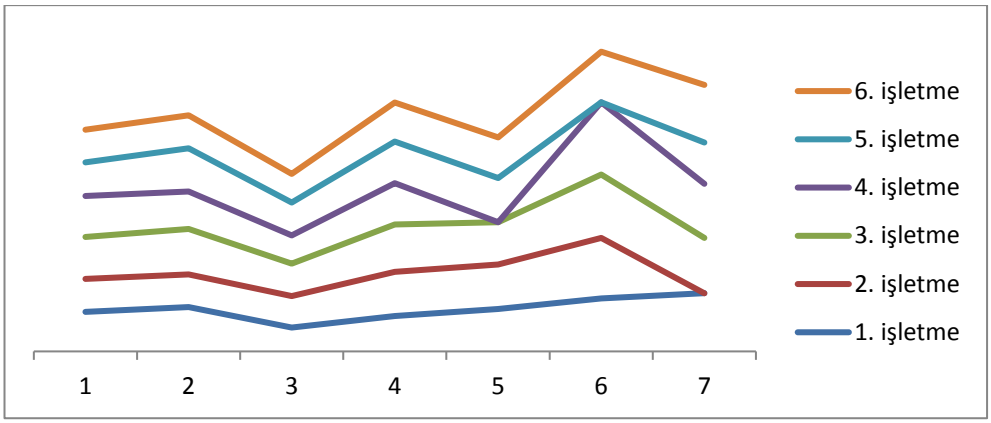
Basılı kaynaklarda bu enzim için verilen referans değerler 98-278 u/l(Turgut 2000) ve 60-280 ul(Batmaz 2013) şeklindedir. Çalışmada elde edilen her bir fizyolojik dönemdeki veriler söz konusu enzim için verilen referans değerler arasındadır.



Şekil 4.9.Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(AST).

Genel olarak değerlendirildiğinde AST konsantrasyonunda ileri gebelik dönemi olan üçüncü örnek alımında belirgin bir düşme ardından laktasyon ortasına kadar bir tedrici yükselme trendi gözlenmektedir (şekil 3.14.). Bu fizyolojik değişim Giuliotti (2014)'nin çalışmasındaki bir diğer çıktı olan postpartum dönemdeki önemli yükselişle paralellik göstermektedir. Ancak söz konusu metabolitin gebelik ve laktasyon dönemindeki konsantrasyonunun düzensiz olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (Tainturier ve ark 1984).

Elde edilen AST ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilmiştir(şekil 4.10.). Fizyolojik dönem baz alındığında çalışma yapılan tüm işletmelerdeki seyir birbirine benzer olduğu görülmektedir.



Şekil 4.10. Çalışma süresince her bir işletmeye ait AST seyri(Yığılmış çizgi).

4.1.6. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

Karaciğer enzimlerinden olan GGT'nin bu çalışmada elde edilen değerleri ve fizyolojik dönemler arasındaki farkları çizelge 4.7'de görüldüğü gibi olmuştur.

Çizelge 4.7. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(GGT).

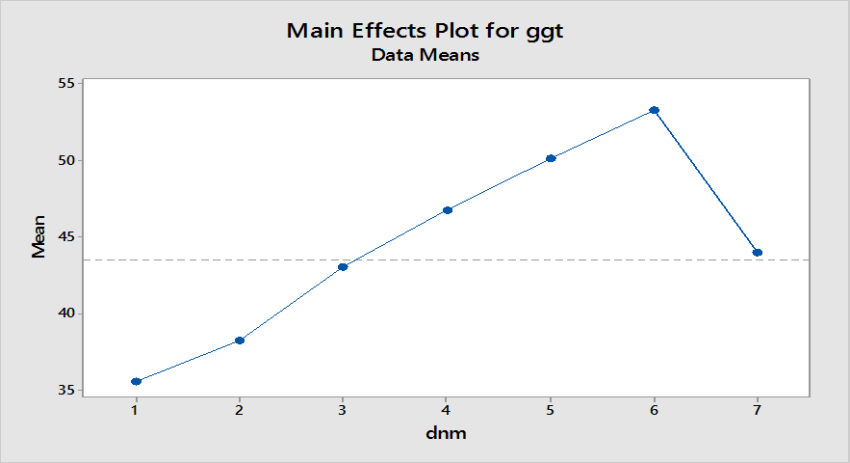
F.D	N	Ort.	SS
1	138	35,572c	10,008
2	134	38,239d	11,041
3	128	43,02c	12,57
4	115	46,77a	16,22
5	97	50,13b	20,99
6	84	53,26a	14,21
7	100	43,96a	11,44
ort		44,42	13,78

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

Bu değerler Stevenoviç ve ark (2015) tarafından bir ila üç yaşları arasındaki Karakaçan ırkı koyunlar üzerinde yapılan çalışmada ortalama 54,57 u/l, üç ila altı yaş arasındakilerde ortalama 66,43 u/l olarak belirlenen değerlerden ve Ercan ve ark(2014)'nın Akkaraman ırkında bildirdiği 51.76 u/l'den düşük olmuştur.

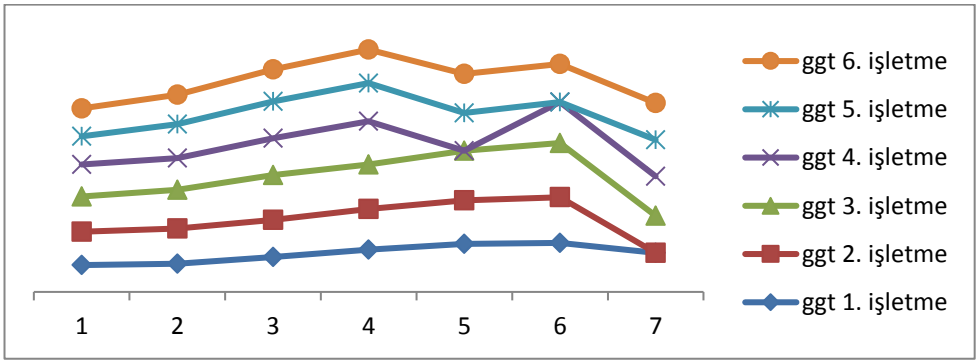
Bu enzimin fizyolojik dönem bazındaki değişim üzerindeki çalışmalar genellikle yüksek süt verimli inekler üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalardan biride Avcı ve Kızıl (2013) tarafından yapılmış ve doğumdan 3 hfta önce ölçülen değer ortalama 20,9 u/l, doğum anında 41,5 u/l ve doğumdan 3 hafta sonrada 25,1 u/l olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada ise genel olarak değerlendirildiğinde GGT konsantrasyonunda çalışmanın başlangıcı olan koç katımı dönemi öncesi olan birinci

örnek alımından laktasyon ortasına kadar sürekli bir yükseliş söz konusudur. Laktasyonun son dönemi olan 7. Örnek alımında ise bir miktar düşüş gözlenmektedir(şekil 4.11.)



Şekil 4.11. Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(GGT).

Elde edilen GGT ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen şekil 4.12'de görüleceği üzere fizyolojik dönem bazlı değişimler bütün işletmelerde benzer şekilde gerçekleşmiştir.



Şekil 4.12. çalışma süresince her bir işletmeye ait GGT seyri(Yığılmış çizgi).

4.1.7. Total Protein-Albümin-Albümin/Globülin Oranı

Yapılan çalışmalarda gebeliğin son döneminde total protein ve globülin miktarında belirgin bir düşüş gözlendiği ve postpartum dönemde dereceli olarak

arttığı bildirilmektedir (Brzostowski ve ark 1996; El-Sherif ve Assad 2001). Bunun nedeninin fötusun hızlı geliştiği dönem olan ileri gebelikte özellikle kas doku olmak üzere protein sentezine başlaması ve kaynak olarak maternal proteinleri kullanması olabileceği belirtilmektedir(Jainudee ve Hafez 2000). İleri gebelikteki total protein seviyesinin düşmesindeki diğer bir nedenin globülin seviyesindeki düşüş olduğu ve bu azalmanın çoğul gebeliklerdeki miktarının çok miktarda globülin içeren kolostrum sentezi dolayısıyla tek olanlara göre daha belirgin olduğu bildirilmektedir(Davson ve Segal 1980). Tüm gebelik boyunca laktasyondaki hayvanlardan daha düşük total protein değerleri raporlanmıştır(Kaneko, 1989). Al-Dewachi (1999) ve Shetaewi ve Daghash (1993) ise koyunlarda laktasyon döneminde gebelerle karşılaştırıldığında albümin seviyesinin düştüğü, globülin seviyesinde bir artış olduğunu bildirmektedirler. Balıkçı ve ark(2007) tarafından yapılan çalışmada gebeliğin 60, 100, 150 günlerinde ve postpartum 45. günde belirlenen total protien değerleri tek gebeliklerde sırasıyla (g/l) 76.8, 75,01, 68.4 ve 77.3 şeklindedir. Aynı çalışmada ikiz gebeliklerde ise sırasıyla (g/l) 75.2, 70.2, 64.4 ve 77.0 olarak belirlenmiştir. Albümin ise tek gebeliklerde 31.6, 29.7, 29.9 ve 30.9 olarak belirlendiği çalışmada ikiz gebeliklerde 30.3, 28.9, 29.4 ve 30.2 olarak belirlenmiştir. Gebeliğin 150. günündeki albümin değerleri diğer dönemlerle karşılaştırıldığında düşük olduğu bildirilmektedir.

Total protein, albümin ve globülin serum konsantrasyonları cinsiyete göre değişik derecelerde farklılıklar göstermektedir. Ercan ve ark (2014) tarafından Akkaraman ırkında yapılan bir çalışmada elde edilen veriler çizelge 4.8' deki gibi şekillenmiştir.

Çizelge 4.8. Ercan ve ark (2014) tarafından Akkaraman ırkında yapılan çalışmada elde edilen protein değerleri.

	Erkek	Dişi	P değeri
Total Protein (g/dl)	7.27	6.59	0.00
Albumin (g/dl)	3.39	3.41	0.78
Globulin (g/dl)	3.87	3.12	0.00

Yapılan çalışmada bulunan ortalama albümin, t. protein ve globülin değerleri çizelge 4.9'da görüldüğü gibidir. Balıkçı ve ark(2007) tarafından yapılan çalışmada gebeliğin 150 gününde ve postpartum 45. günde belirlenen 6,84 ve 7,73 total protein değerleri ile tek gebeliklerde sırasıyla (g/dl) şeklindedir. Albümin ise tek

gebeliklerde 2,99 ve 3,09 olarak belirlendiği çalışmayla yapılan çalışmada alınan değerler sayısal olarak uyumludur.

Çizelge 4.9. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(albümin, t.protein, globülin).

		albümin		t.potein		Alb/glb	
F.D	N	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
1	138	3,54b	0,34	6,79b	0,46	1,11a	0,20
2	134	3,73a	0,24	7,11a	0,52	1,13a	0,18
3	128	3,21c	0,35	6,28c	0,70	1,09a	0,23
4	115	3,07d	0,36	6,04cd	0,64	1,07a	0,23
5	97	3,07d	0,48	5,95d	0,98	1,11a	0,26
6	84	3,64ab	0,24	7,15a	0,63	1,05a	0,18
7	100	3,32c	0,16	7,06a	0,59	0,94b	0,16
G. Ort.		3,37	0,31	6,62	0,65	1,07	0,20

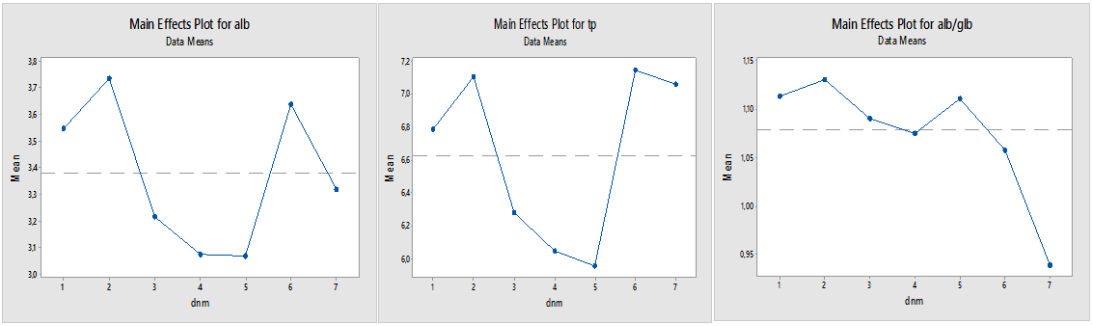
Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

Piccione ve ark (2009) tarafından Farklı fizyolojik dönemlerdeki comisura ırkı koyunlarla yapılan çalışmada serum T. Protein ve albümin konsantrasyonları çizelge 4.10'da görüldüğü gibidir ve yapılan çalışmada elde edilen verilerle uyumludur.

Çizelge 4.10. Piccione ve ark (2009) tarafından yapılan çalışmada serum T. Protein ve albümin konsantrasyonları

		gebelik				laktasyon			
	Di Östrus	erken	orta	geç	Post partum	erken	orta	geç	Kuru dönem
T.Protein (g/l)	69,60	70,60	71,16	72,10	72,47	73,07	73,95	74,98	76,40
Albumin (g/l)	24,05	24,57	24,78	25,06	25,65	26,20	27,04	27,55	29,63

Yapılan çalışmada elde edilen verilerin genel ortalamaları Ercan ve ark (2014) tarafından Akkaraman ırkında fizyolojik dönem ayrımı yapılmaksızın yapılan çalışmada Total Protein, Albumin ve albümin/ Globulin için elde edilen sırasıyla 6,59; 3,41; ve 1,09 değerleri ile uyumludur.



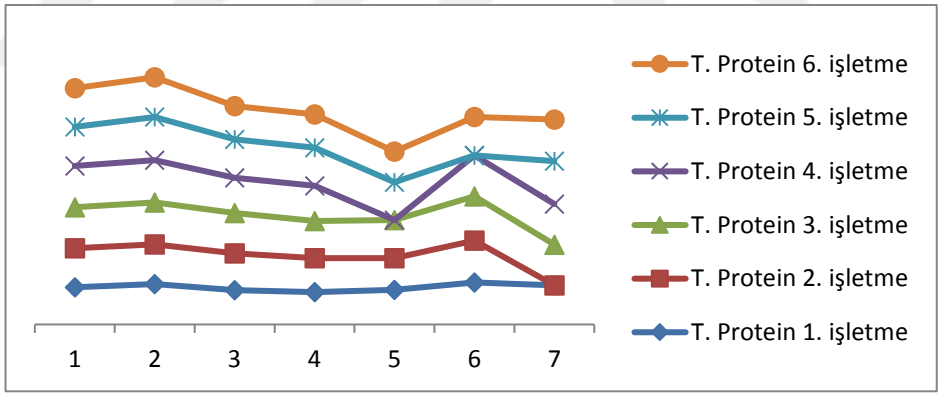
Şekil 4.13. Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri (sırasıyla alb, t.protein,alb/glb).

Genel olarak değerlendirildiğinde albümin ve total protien konsantrasyonlarında koç katımı dönemi olan ikinci örnek alımında belirgin bir yükselme, ardından gelen erken laktasyon dönemine kadar belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Laktasyon ortasında tekrar yükselen söz konusu metabolitlerin konsantrasyonu geç laktasyonda ise bir önceki döneme göre daha düşük bir seviyede gerçekleşmiştir(Şekil 4.13). Albümin ve t. proteinin fizyolojik dönem bazındaki bu seyri farklı fizyolojik dönemlerdeki Comisura ırkı koyunlarla yapılan bir çalışmada tüm laktasyon dönemlerinde ve kuru dönemde, diöstrus, gebelik ve postpartum dönemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselişin olduğu bildirilen(Piccione ve ark 2009) çalışma ile uyumlu olmuştur. Ancak Balıkçı ve ark(2007) tarafından gebeliğin 150. günündeki albümin ve t. protein değerlerinin postpartum dönemle karşılaştırıldığında düşük olduğu bildirilen veri ile uyumsuzdur. Yapılan bu çalışmada postpartum dönemdeki değerler ileri gebelik değerlerinden daha düşük olarak bulunmuştur.

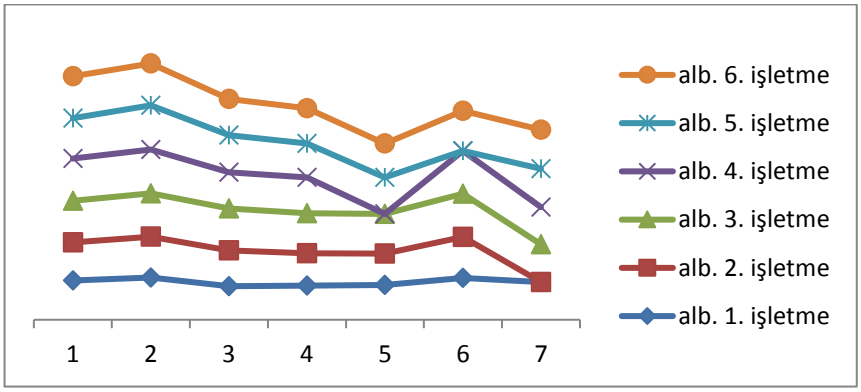
Fizyolojik dönemlere göre seyir açısından laktasyonun son dönemine kadar benzerlik gösteren albümin ve total protein seviyeleri bu dönemde t. protein seviyesinin albümine oranla görece daha yüksek seviyelerde olması ile paralelliğini yitirmiştir. Benzerliğin bozulduğu dönemde alb/glb oranına dair değerler ve grafik(şekil 4.13.) incelendiğinde oldukça sabit olan oranın globülin lehine bozulduğu görülmektedir. Fizyolojik seyirdeki bu değişime dair değer ve oranlar literatür verileri ile uyumludur. Zira Başoğlu ve Sevinç (2004) metabolizmada alb/glb oranının oldukça değişmez tutulduğunu bildirirken, Payne ve Payne (1987) globülin seviyesinin albümin düşüklüğünden kaynaklanan osmotik basıncı dengelemek amacıyla yükselebileceğini bildirmektedirler.

Metabolizmada oldukça değişmez tutulduğu bildirilen(Başoğlu ve Sevinç 2004) ve bu çalışmada da laktasyonun son dönemi hariç diğer dönemler arasında seviyesindeki değişimler eser miktarlarda olduğu sonucuna ulaşılan alb/glb oranının, laktasyonun son dönemindeki globülin lehine değişimi düşen albümin seviyesinin kompanzanizasyonu sonucu oluştuğu söylenebilir. Bu dönemdeki albümin seviyesinin azalmasına beslenmenin de katkısı olduğu düşünülmektedir. Zira söz konusu dönem meraların vejetasyonu tamamladıkları döneme denk düşmektedir. Bu dönemde de mera bitkilerindeki protein oranlarında ciddi düşüşler yaşandığı bilinmektedir ve beslenme ve buna bağlı olarak yeterli nitrojen alımının normal albümin sentezi için esansiyel olduğu ve günlük nitrojen alımının yaklaşık %6'sının sentez için kullanıldığı bildirilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002).

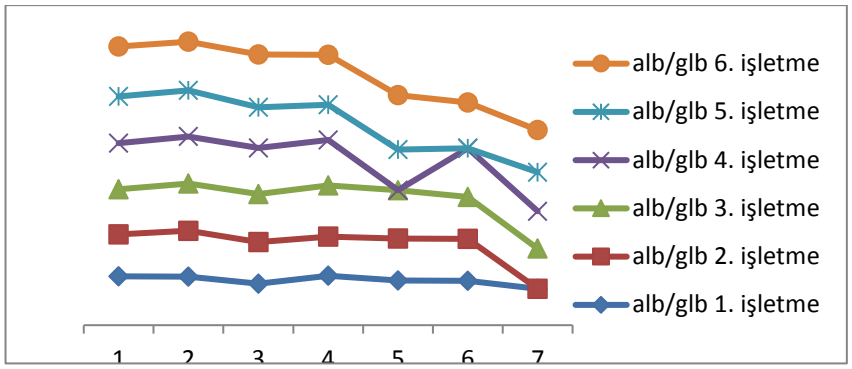
Elde edilen protein fraksiyon ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen şekil 4.14, şekil 4.15 ve şekil 4.16'da görüleceği üzere fizyolojik dönem bazlı değişimler bütün işletmelerde benzer şekilde gerçekleşmiştir.



Şekil 4.14. Çalışma süresince her bir işletmeye ait t.protein seyri.



Şekil 4.15. Çalışma süresince her bir işletmeye ait albümin seyri.



Şekil 4.16. Çalışma süresince her bir işletmeye ait albümin/globülin seyri.

4.1.8. Kalsiyum

Yapılan çalışmada elde edilen fizyolojik dönemlere göre tasnif edilmiş ortalama serum kalsiyum seviyeleri ve farklarına dair çizelge 4.11'de görüldüğü gibidir. Ruminantlarda serum kalsiyum değeri hayvanın yaş, cinsiyet ve fizyolojik durumlarından değişik derecelerde etkilenmektedir(Turgut 2000). Yapılan çalışmada elde edilen değerler incelendiğinde fizyolojik dönemler arasındaki konsantrasyon farklılıkları olduça önemli düzeyde olduğu görülmektedir.

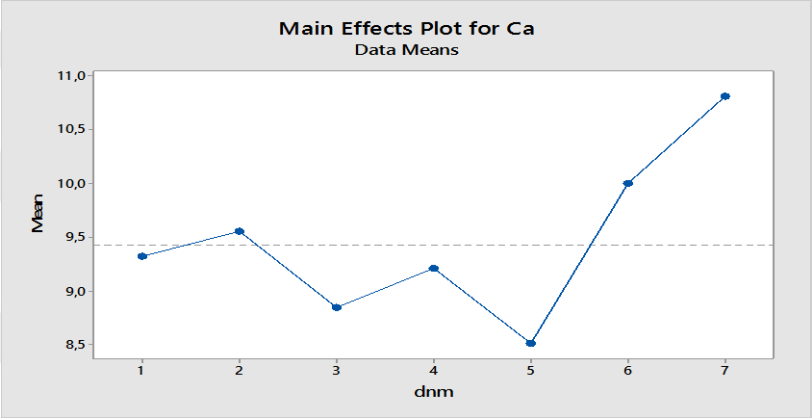
Çizelge 4.11. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(Kalsiyum).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	9,32cd	0,65
2	134	9,56c	0,66
3	128	8,85e	0,79
4	115	9,21d	0,82
5	97	8,50f	1,17
6	84	10,00b	0,55
7	100	10,81a	0,75
Ort.		9,46	0,77

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000).

Moallem ve ark(2012) koyunlar üzerinde yürttüğü çalışmada ileri gebelikte belirlenen serum kalsiyum seviyelerinin fötüs sayısına göre değiştiğini, gebelik günleri göz önüne alındığında ise değişimin istatiski olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir. Söz konusu çalışmada elde edilen tek gebeliklerde 10,6 mg/dl, ikizlerde 10,1 mg/dl, üçüzlerde 9,8 mg/dl dört ve üzeri yavru taşıyanlarda ise 9,9 mg/dl olarak belirlenen kalsiyum seviyeleri bu çalışmada ileri gebelik döneminde elde edilen 8,85mg/dl'den yüksek olmuştur.

Ercan ve ark (2014) tarafından yapılan fizyolojik dönem ayırt etmeksizin yaptığı çalışmadaki kalsiyumun Akkaraman ırkında koyunlarda ise 9,87 mg/dl olup bu çalışmada bulunan genel ortalama değer olan 9,46 mg/dl ile benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmada elde edilen veriler farklı koyun ırklarındaki değerlerden ve basılı kaynaklarda verilen referans değerlerden daha düşük olarak belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler Karakçan ırkı koyunlarda ortalama 11,02 mg/dl Dubrovnik ırkında 12,06 mg/dl, Tsigai ırkında ise 10,21 mg/dl olarak bildirilmektedir(Stevanović ve ark 2015). Söz konusu metabolit için basılı kaynaklardaki referans değerler ise 10,4-13,0 mg/dl(Turgut 2000) ve 11,5 -13,0 mg/dl(Batmaz 2013) olarak belirtilmektedir.



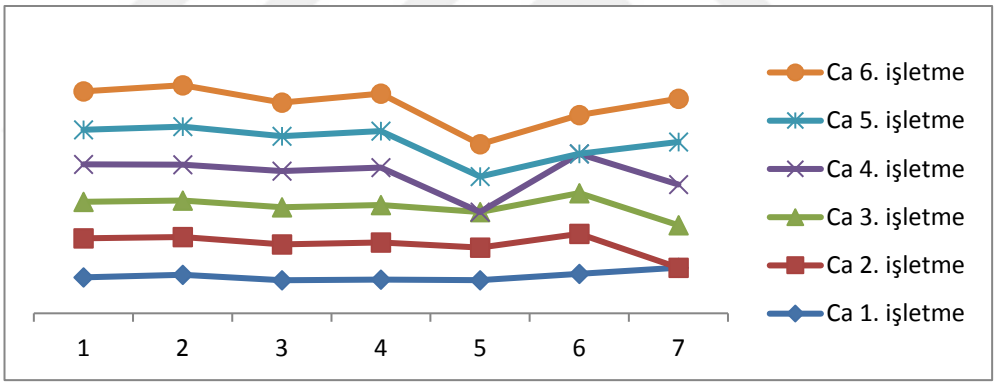
Şekil 4.17. Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(kalsiyum).

Genel olarak değerlendirildiğinde çalışma boyunca dalgalı bir seyir izlediği görülen kan kalsiyum konsantrasyonuna dair en düşük seviye erken laktasyon olurken en yüksek seviye ise laktasyon sonu olduğu görülmekte ve bu iki dönem arasında sürekli bir yükselişten söz etmek mümkündür. Çalışmanın başlangıç dönemlerinde ise postpartruent duruma göre daha stabil bir durum ortaya çıkmıştır(şekil 4.17.).

Koç katım öncesi ve koç katım dönemleri arasında göze çarpan bir fark olmamasına karşın ileri gebelikte bir düşüş olduğu görülmektedir(şekil 4.17.). Zira; koyunda en yüksek kalsiyum talebinin fötal kalsfikasyon nedeniyle doğumun dört hafta öncesinde gerçekleştiği bildirilmektedir(Scott 2009).

Postpartum dönem olan dördüncü dönem hareket noktası alındığında prepartum dönemde 9,24 mg/dl olan ortalama değer postpartum dönemde 9,77 mg/dl

olarak elde edilen veri Moghaddam ve Hassanpour (2008) tarafından yapılan çalışmada prepartum dönemdeki (ortalama 12,59 mg/dl) olan seviyeyi postpartum döneme(ortalama 10,06 mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek bulduğu veri ile kısmen uyumlu görünmektedir. Zira kalsiyum bu çalışmada prepartum dönemle karşılaştırıldığında postpartum dönemde ılımlı bir yükseliş sergilemiştir. Ancak laktasyonun son dönemi olan yedinci dönemde gözlenen alb/glb oranının azaldığı dikkate alınırsa bu çalışmada prepartum ve postpartum dönemler arasında kalsiyum seviyesi bakımından fark olmadığı söylenebilir. Albümin globülin oranı açısından oldukça stabil olan diğer dönemlere göre yedinci dönemdeki düşüş albümin sentezindeki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hipoalbüminemili bir hayvanda ise aktif kalisyum varlığı oransal olarak daha fazla olduğu ve bu nedenden dolayı 3,5 mg/dl'nin altındaki albümin düzeylerinde her birim azalmanın kabaca kalsiyum seviyesinde de o nispette azalma meydana getireceği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).



Şekil 4.18. Çalışma süresince her bir işletmeye ait kalsiyum seyri(Yığılmış çizgi).

Elde edilen kalsiyum ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen şekil 4.18'de görüleceği üzere fizyolojik dönem bazlı değişimler 1, 2 ve üçüncü işletmelerde daha stabil gözlenirken 4, 5 ve 6 numaralı işletmelerdeki dalgalanmanın daha belirgin olduğu görülmektedir.

4.1.9. Fosfor

Fosfor eksikliğinin klinik olarak ölçümü iştah düşüklüğü ve besin maddelerinin kullanım yetersizliğinin nedenlerini belirlemek için yapılabileceği bildirilmektedir(Ternouth 1990).

Yapılan çalışmada elde edilen fizyolojik dönemlere göre tasnif edilmiş ortalama serum fosfor seviyeleri çizelge de görüldüğü gibidir. Yapılan çalışmada elde edilen değerler incelendiğinde fizyolojik dönemler arasındaki konsantrasyon farklılıkları oldukça önemsiz düzeyde olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.12. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(Fosfor).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	3,70b	0,99
2	134	3,70b	0,77
3	128	4,13a	0,94
4	115	3,88ab	1,36
5	97	3,43b	1,38
6	84	3,53b	1,30
7	100	3,88ab	1,10
ort		3,75	1,12

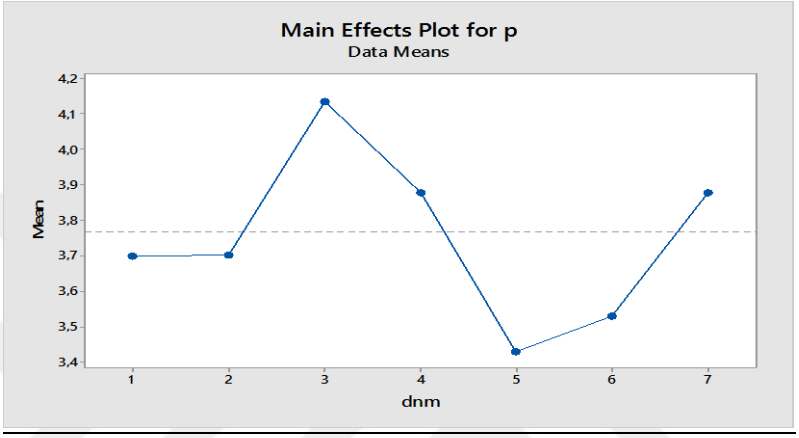
Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

Yapılan çalışmada belirlenen seviyeler Akkaraman ırkı koyunlarda 4.14 mg/dl (Ercan ve ark 2014) olarak ve sakız ırkı koyunlarda farklı lokasyonlarda (mg/dl) 7,18; 6,06; 5,96; 5,27; 5.36 (Kargın ve ark 2004) olarak belirlenen seviyelerden daha düşük olmuştur. Basılı kaynaklar söz konusu olduğunda belirtilen değerler 5,0-7,5 mg/dl(Batmaz 2013) ve 5,0-7,3 mg/dl(Turgut 2000) şeklinde olup bu çalışmada alınan değerlerin üstündedir.

Bu çalışmada alınan sonuçlar bir fosfor yetersizliğinin söz konusu olduğunu göstermektedir. Plazma fosfor seviyesinin 6-8 mg/dl arasında seyretmesi normal durumu ifade ederken, bu değerin 2-4mg/dl seviyelerine gerilemesi yem tüketiminin ve verimliliğin artması için fosfor suplementine ihtiyaç duyulduğunun göstergesi olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Ancak kan fosfor değerlerinde gözlenen azalmalara bir rasyon fosfor eksikliğini göstermesi bakımından şüpheli yaklaşılması gerektiği, zira bu değerlerin tamamen fosfor eksikliğinden kaynaklı olmayabileceği de belirtilmektedir(Ternouth 1990).

Genel olarak değerlendirildiğinde fosfor konsantrasyonunda ileri gebelik dönemi olan üçüncü örnek alımında belirgin bir yükselme gözlenmekte ve ardından gelen dönemlerde azalan seviye en düşük değerini erken laktasyon olan beşinci dönemde gerçekleştirmektedir(şekil 4.19.). İleri gebelik döneminde fötal gelişim hızlandığı için diğer besin maddlerinde olduğu gibi bu elementinde kullanımının

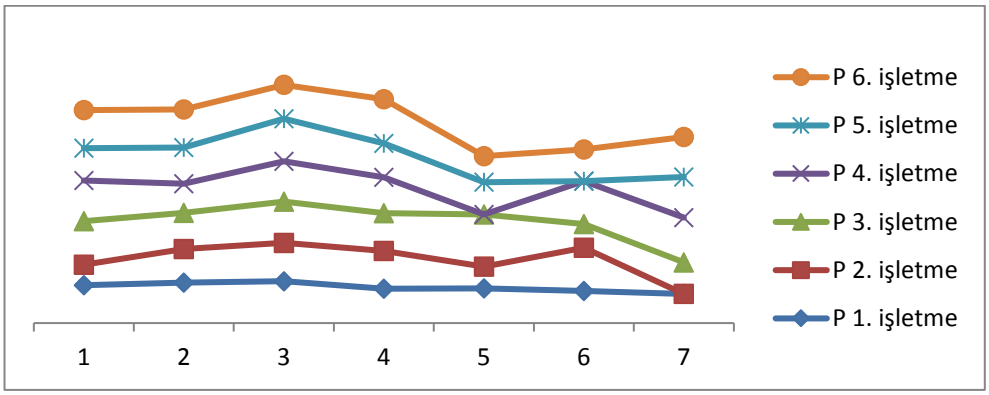
artmasından dolayı kan seviyelerinin düşmesi beklenir. Ancak bu beklentinin aksine bir sonucun ortaya çıkmasında rasyonun payı olduğu düşünülmektedir. Zira söz konusu bu dönem hayvanların entansif olarak beslendiği bir dönemdir ve konsantre yem tüketimleri diğer dönemlerle karşılaştırıldığında daha fazladır. Konsantre yemlerin yapısına giren yem maddeleri olan tohumların kaba yemlere göre fosfor bakımından daha zengin olduğu bildirilmektedir.



Şekil 4.19. Ortalamalarının çalışma süresi boyunca seyri(Fosfor).

Söz konusu metabolitin laktasyonun son dönemindeki yükselişi süt veriminin azalmasıyla açıklanabileceği gibi bu dönemdeki yükselişlerinin mutlak değil bağımlı olma ihtimali de oldukça yüksektir. Çünkü çalışmada elde edilen verilerin seviyelerinin yükseldiği dönemler mevsimsel olarak fosfor ve proteinin her ikisinin de eksikliklerine neden olabilecek potansiyeli taşıyan yaz aylarıdır. Bu aylardaki mera şartlarına bağlı olarak yem tüketiminin sınırlı olması ise diğer besin maddeleri eksikliğine bağlı kemik rezorbsiyonuna yol açmakta ve bu da fosforun plazma seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır(Ternouth 1990). Bu yükselme ise gerçek bir yükselme değil bağımlı bir yükselmedir.

Elde edilen fosfor ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen şekil 4.20'de görüleceği üzere fizyolojik dönem bazlı değişimler 1, 2 ve üçüncü işletmelerde daha stabil gözlenirken 4, 5 ve 6 numaralı işletmelerdeki dalgalanmanın daha belirgin olduğu görülmektedir.



Şekil 4.20. Çalışma süresince her bir işletmeye ait fosfor seyri(yığılmış çizgi).

Yapılan çalışmada elde edilen düşük değerler sadece tek bir fizyolojik dönemi değil bütün dönemleri kapsamaktadır. Bu durumda kronik bir fosfor yetersizliğinden söz edilebilir. İşletmelerde gözlenen bu durumun hayvanlarda kemik yoğunluğu üzerinde stres kaynağı olduğu söylenebilir. Zira Fosfor yetersizliğinin kemik yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanması için bir aylık eksikliğin oluşmasının yeterli olduğu bildirilmektedir(Ternouth 1990).

4.1.10. Magnezyum

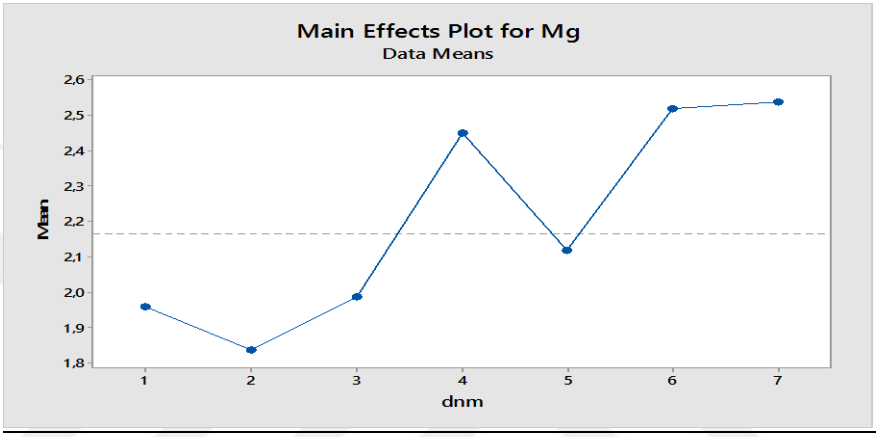
Yapılan çalışmada elde edilen Mg değerlerinin fizyolojik dönemler bazındaki değerleri çizelge 4.13'de görüldüğü gibi olmuştur. Fizyolojik dönemler arasındaki konsantrasyonları istatistiki olarak birbirinden faklı olan söz konusu elementin genel ortalama değeri 2,20 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değer aynı ırkta fizyolojik dönem farkı gözetilmeksizin Ercan ve ark (2014) tarafından yapılan çalışmada elde edilen 2,0 mg/dl değer ile ve Kargın ve ark (2004) tarafından farklı lokasyonlardaki sakız koyunlarından elde edilen (mg/dl) 2,12; 1,25; 2,22; 2,35 ve 2,20 değerler ile benzerlik göstermektedir.

Çizelge 4.13. Fizyolojik dönemler arası farklılıklar(Magnezyum).

F.D	N	Ort.	SS
1	138	1,96c	0,22
2	134	1,83d	0,20
3	128	1,98c	0,24
4	115	2,45a	0,28
5	97	2,12b	0,32
6	84	2,52a	0,32
7	100	2,54a	0,23
	Ort	2,20	0,26

Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000)

Sığırlarda magnezyumun eşik değeri 2,0 mg/dl olduğu ve bu değerin altındaki düzeylerin riskli olduğu ve subklinik hipomagnezeminin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Bu veri göz önüne alındığında koç katım öncesi, koç katımı ve ileri gebelik dönemlerinde alınan sonuçların eşik değerin altında olduğundan subklinik hipomagnezemiden söz edilebilir. Ancak hipomagnezeminin nadiren ölüm nedeni olduğu bildirilen koyunlarda bu metabolitin eksikliği ile ile ilgili ayrıntılı araştırmaların olmadığı da belirtilmektedir(Scott 2009).



Şekil 4.21. Ortalamaların çalışma süresi boyunca seyri(Magnezyum).

Genel olarak değerlendirildiğinde magnezyum konsantrasyonunda koç katımı dönemi olan ikinci örnek alımında koç katım öncesi döneme göre bir konsantrasyon düşüşünün olduğu görülmektedir(şekil 4.21). Bu seviye farkının oluşmasında ovulasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Zira ovulasyonun PTH aracılığında iyonize magnezyum seviyesini düşüren bir süreç olduğu belirtilmektedir. Östrojenin bu hormon üzerindeki etkisi, neden olduğu kemik rezorbsiyonunu önleyerek oluşmaktadır(Pitkin ve ark 1978).

Hayvanların entansif olarak beslendiği ileri gebelik(3.dönem) ve postpartum (4.dönem) dönemlerde metabolitin seviyesi artarak devam ettiği görülmektedir(şekil 4.21). Bu seviye artışının nedeni entansif beslemede kullanılan tane yemler olabilir. Zira Çoğu kaba ve tane yemde yeterli miktarlarda bulunduğu bildirilen elementin tane yemlerdeki formu kaba yemlerde olana göre daha fazla sindirilmektedir ve hipomagnezemi direkt olarak diyetle ilişkilendirilmektedir. Çünkü vücutta magnezyumun yeterli depo kapasitesi olmadığından hipomagneziminin başlıca nedeni olarak diyet Mg miktarının düşük ve buna bağlı absorbsiyonun sınırlı olması

gösterilmektedir(Fontenot ve ark 1989). Entansif beslenme dönemlerinde diğer majör elementler olan Ca ve fosfor düzeyleri incelendiğinde magnezymun aksine bir düşüş olduğu görülmektedir. Oysa bu dönemde kullanılan tane yemler bu elementlerce de zengin birer besin maddeleridir. Elementler arası söz konusu bu dengesizliğin nedeni fötal kullanım ve özellikle kalsiyumda olmak üzere sıkı homeostatik kontrol(Ternouth 1990) olduğu düşünülmektedir. Zira magnezyumun vücutta bilinen bir kontrol mekanizması yoktur ve bu nedenle bu element vücudun 'yetim !' elementi olarak adlandırılmaktadır.

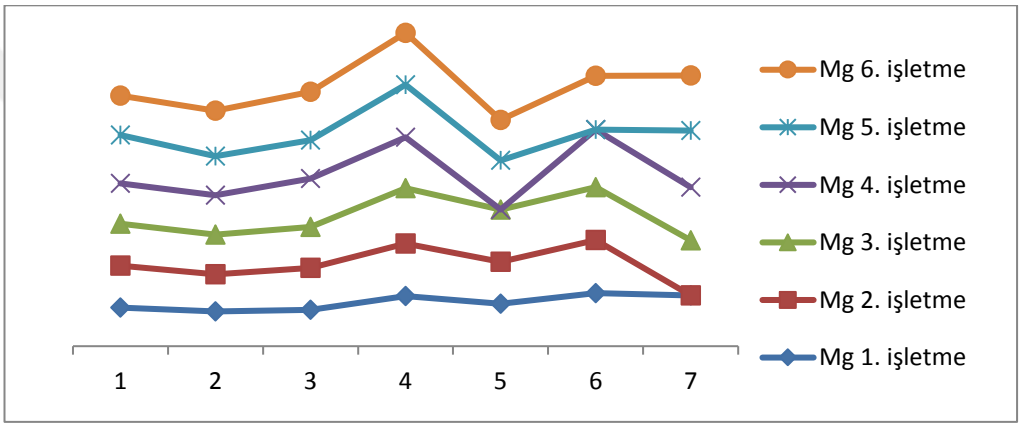
Şu halde elementler arası fötal kullanım oranı bakımından kalsiyum ve fosforun magnezyumun önüne geçtiği sonucu çıkar ve bu sonuç literatür verleri ile uyumludur. Bu konuda tüm vücut için minerallerinin %49'u kalsiyum, %27'si fosfor ve %24'ünün de diğer minerallerden oluştuğu(Başoğlu ve Sevinç 2004), kemik doku içinse minerallerin yoğunluğa göre sıralanışında fosforun kalsiyumdan sonra %85'lik bir oranla ikinci sırada gelmekte olduğu(Corbridge 1985) bildirilmektedir. Ayrıca Magnezyumun kemik mineralizasyonundaki rolü genç ve hızlı büyüyen ruminantlar hariç minör bir role sahip olduğu da literatür bilgileri arasındadır(Wacker ve Parisi, 1967).

Söz konusu metabolite ait değerler ve grafik incelendiğinde erken laktasyon dönemi olan beşinci dönemde seviyenin azaldığı görülmektedir(şekil 4.21). Bu seviye farkının muhtemel iki nedeni başlayan süt verimi ve hayvanların meraya çıkışı olarak sıralanabilir. Zira laktasyonun extraselüler sıvıdan büyük miktarlarda magnezyum kaybına neden olduğu 500 kg canlı ağırlıktaki bir ineğin ürettiği günlük 7 kg sütün içerdiği magnezyum miktarı hayvanın plazma havuzundaki magnezyuma eşit olduğu bildirilmektedir(Fontenot ve ark 1989). Bu dönemdeki konsantrasyon düşüşüne ikinci olarak mevsim özellikleri ve entansif dönemin sona ererek meraya çıkışın etkili olduğu söylenebilir. Çünkü özellikle ilkbahar başlarında merada otlayan hayvanlarda çayır tetanisinin insidensinin artmasına yüksek ruminal NH_3 üretiminden kaynaklı Mg absorpsiyonunun aksamasının neden olduğu bildirilmektedir(N. Martens ve Rayssiguier 1980).

Erken laktasyonun ardından yükselen seviyeye ise azalan süt verimi ve tüketilen besin madde kompozisyonunun etkili olması muhtemeldir. Çünkü Diğer

mineral maddelerdeki durumun aksine kaba yemlerdeki Mg kullanılabilirliği bitkideki ileri vejetasyonla artmaktadır.

Elde edilen magnezyum ortalamalarının çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihleri arasındaki seyri, her bir işletme için ayrı grafiklerle belirtilen şekil 4.22'de görüleceği üzere fizyolojik dönem bazlı değişimler 1, 2 ve üçüncü işletmelerde daha stabil gözlenirken 4, 5 ve 6 numaralı işletmelerdeki dalgalanmanın daha belirgin olduğu görülmektedir. İşletmeler arası fizyolojik dönem bazındaki seyrin kalsiyum ve fosforda da benzer olduğu görülmektedir.

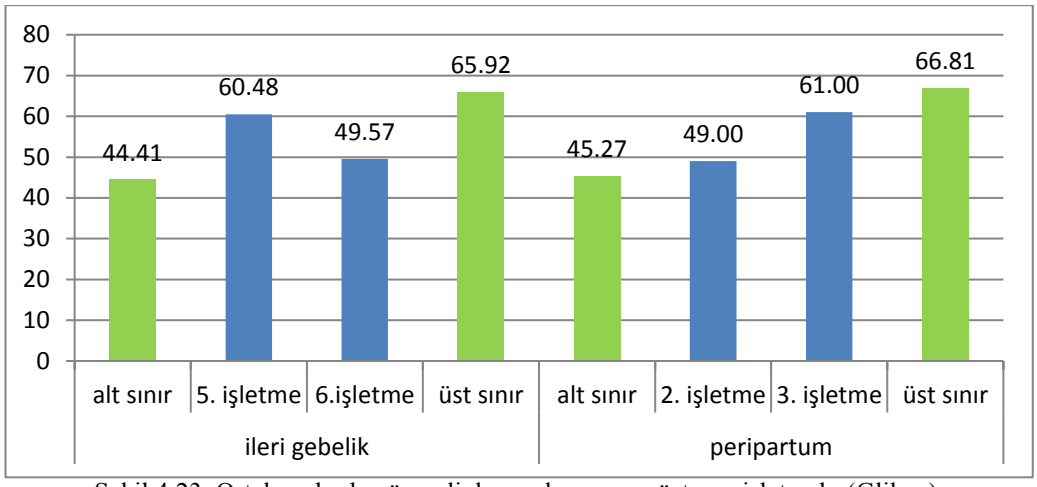


Şekil 4.22. Çalışma süresince her bir işletmeye ait Mg seyri(Yığılmış çizgi).

4.2. Enerji Metabolizması Metabolitleri –Rasyon İlişkisi

4.2.1. Glikoz

Rasyon enerji, protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan glikoz seviyesi arasında etkileşimlerin olduğu belirlenmiştir(çizelge 4.15). İstatistiki olarak önemli etkileşimler çalışma içinde belirlenen referans değerlerden sapan işletmelerde gözlenmiştir. Bu nedenle söz konusu sapmanın nedenleri arasında rasyon bileşenleri olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar Lee ve ark (1978) ve Kida (2003)'nin yüksek süt verimli süt ineklerinde bulduğu sonuçlarla kısmen uyumlu olmuştur. Zira Lee ve ark (1978) rasyon enerji değerinin glikoz konsantrasyonuna etkili olduğu, Kida (2003) ise sadece orta ve geç laktasyon dönemlerinde etkili olduğunu bildirmektedirler.



Şekil.4.23. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(Glikoz).

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığı baz alınarak yapılan değerlendirmede ortalamalardan istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler; ileri gebelik döneminde 5 ve 6 numaralı işletmeler olurken, postpartum dönemde ise 2 ve 3 numaralı işletmeler olmuştur(şekil 4.23.).

Gruplar arasında rasyon bileşeninin kan glikoz düzeyini en fazla etkilediği grup GOF grubu olmuştur(çizelge 4.15.). Bu etkileşim işletmelerin kan glikoz düzeyleri açısından ortalamalardan farklılaşmalarının nedeni olarak rasyon bileşenlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Zira ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler göz önüne alındığında ortalamadan pozitif yönde farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinin negatif farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinden daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir(çizelge 4.14)(şekil 4.23).

İleri gebelik döneminde 6 numaralı işletme 49,57 mg/dl glikoz konsantrasyonu ile genel ortalamadan negatif farklılaşırken 5 numaralı işletme 60,48 mg/dl miktarı ile pozitif farklılaşmıştır. Rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranları ise sırasıyla %87 ve %97 olarak gerçekleşmiştir(çizelge 4.14.). Postpartum dönemde ise 2 numaralı işletme 49 mg/dl'lik değerle genel ortalamadan negatif yönde farklılaşırken 61,0 mg/dl konsantrasyon ortalaması ile 3 numaralı işletme pozitif yönde farklılaşmıştır. Bu dönemde rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranları sırasıyla %48 ve %95 olarak gerçekleşmiştir(çizelge 4.14.). Bu bulgular Caldeira ve ark (2007)'nin enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenen koyunların glikoz konsantrasyonu sırasıyla 53.1, 54.36, 59.04 ve 59.22 mg/dl olarak ölçtüğü çalışmayla uyumludur.

Çizelge 4.14. Rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranları.

Enerji	İleri gebelik			Erken laktasyon		
işl	İhtiyaç	Rasyon	oran	İhtiyaç	Rasyon	oran
1	3,11	2,76	0,89	3,37	2,76	0,82
2	3,11	3,07	0,99	3,37	1,63	0,48
3	3,11	3,21	1,03	3,37	3,21	0,95
4	3,11	2,81	0,90	3,37	2,81	0,83
5	3,11	3,02	0,97	3,37	2,79	0,83
6	3,11	2,70	0,87	3,37	2,54	0,75

Rasyon enerji düzeyi ve kan glikoz konsantrasyonu arasındaki ilişki enerji yoğun beslemenin yapıldığı flushing döneminde de kendini göstermektedir. Zira İşletmelerin tamamı bir bütün olarak değerlendirildiğinde koç katım döneminde kuru döneme göre glikoz konsantrasyonunda %30,54 oranında bir artış göstererek 49,73 mg/dl'den 64,92 mg/dl'ye çıkmıştır. Flushing uygulanan tek işletme 3 numaralı işletmede ise %50,5 oranında bir artışla kuru dönemde ortalama 41,83 mg/dl olan kan glikoz konsantrasyonu koç katımı döneminde 62,77 mg/dl'ye çıkmıştır. Bu verilerin ışığında flushing uygulamasının glikoz konsantrasyonu üzerindeki göreli etkisi %20 olmuştur. Bu bulgularMaurya ve ark(2012) Malpura ırkı koyunlarda yürüttüğü çalışmada flushing uygulamasının kan glikoz seviyesini %15.4 oranında yükselttiğini bildirdiği ve Venter ve Ark(2003)'nın Merinos ırkı koyunlarda yürüttüğü çalışmada elde edilen flushing başlangıcındaki ortalama 54 mg/dl olan kan glikoz konsantrasyonu 70,2 mg/dl'ye yükselttiği çalışmalarla uyumludur.

Çizelge 4.15.Enerji metabolitleri-rasyon bileşenleri arasındaki ilişkiler.

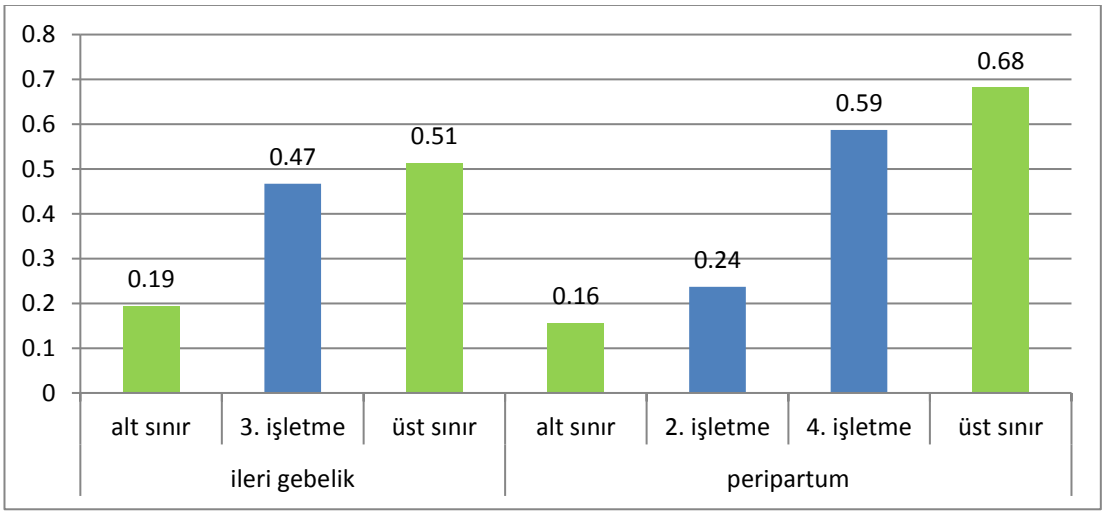
	Varyans analizi F Değerleri			
Gruplar	RB	Glikoz	BHBA	Kolesterol
GOF	Enerji	13,54	10,16	54,32
	Protein	18,85	5,82	33,23
	e/p	12,11(-)		20,36(-)
GOİ	Enerji			
	Protein		10,19	
	e/p		6,92(-)	
TOT	Enerji	11,42	12,62	8,08
	Protein	10,38	18,74	23,46
	e/p		7,21(-)	16,63(-)

RB: Rasyon Bileşeni, GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

4.2.2. Beta Hidroksi Bütirik Asit(BHBA)

Rasyonun içerdiği enerji ve protein içeriği ile kan BHBA konsantrasyonu arasında istatiksel olarak anlamlı ilişkilerin olduğu belirlenmiştir(çizelge 4.15.). Bu anlamlı ilişkilerin korelasyon katsayılarının negatif çıkması beklenmekteydi. Çünkü keton cisimciklerinin üretiminin arttığı metabolizmada enerji eksikliği, üretiminin azaldığı durumlarda ise enerji fazlalığı beklenen bir olgudur. Ancak bu ilişkilere ait korelasyon katsayıları pozitif yönde gerçekleşmiştir. Rasyonun enerji protein oranı ile BHBA arasında ise istatistiki olarak anlamlı ilişkilerin korelasyon yönü negatiftir. Bu da geleneksel ketogenez tanımlamasındaki pozitif enerji statüsünün keton cisimciği konsantrasyonunu azaltır kabülünü aynı zamanda rasyon protein oranının azaltılması ile gerçekleşebileceği sonucunu doğurmaktadır. Rasyon protein oranının azalması sonucunda keton cisimciği üretiminin baskılanması HMGCoA(Hidroksimetilgluaril Koenzim A) üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Çünkü HMGCoA, Asetoasetil CoA dışında löysin, lizin ve triptofan gibi ketojenik aminoasitlerden de üretilebilmektedir(Stryer 1981).

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığı baz alınarak yapılan değerlendirmede ortalamalardan istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler ileri gebelik döneminde üç numaralı işletme postpartum dönemde ise iki ve dört numaralı işletmeler olmuştur(şekil 4.24). İleri gebelik döneminde 3 numaralı işletme ve postpartum dönemde 4 numaralı işletme sahip olduğu yüksek BHBA konsantrasyonu yönünden farklılaşırken postpartum dönemde 2 numaralı işletme düşük seviyedeki BHBA ile farklılaşmıştır.



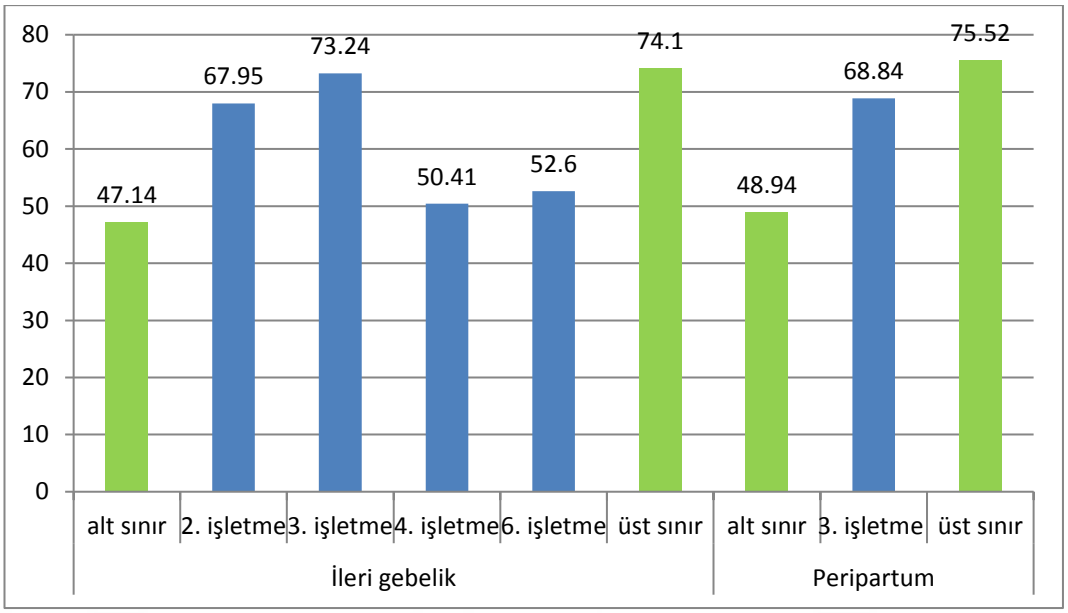
Şekil 4.24. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(BHBA).

İleri gebelik döneminde 3 numaralı işletmenin BHBA konsantrasyonu 0,47 mmol/l olurken rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı ise %103 olarak gerçekleşmiştir(çizelge 4.14). Postpartum dönemde ise 2 numaralı işletmenin BHBA seviyesi 0,24 mmol/l değerle ortalamanın altında kalırken 0,59 mmol/l konsantrasyon ortalaması ile 4 numaralı işletme ortalamalardan yukarı yönlü farklılaşmıştır(şekil 4.24). Bu dönemde rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı sırasıyla %48 ve %83 olarak gerçekleşmiştir(çizelge 4.14).Bu bulgular Caldeira ve ark (2007)'nin enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenen koyunların BHBA konsantrasyonu sırasıyla(mmol/lt) 0.443, 0.454, 0.416 ve 0.513 olarak ölçtüğü çalışmayla kısmen uyumludur. Bu değerlerin elde edildiği çalışmada da rasyon enerji tüketimi ile BHBA arasında doğrudan bir negatif ilişkinin olmadığı belirlenmiş veBani Ismail ve ark (2008)BHBA seviyesinin 0,86 mmol/l'den büyük olan keçilerde BHBA ile glikoz arasında anlamlı bir negatif ilişkinin olmadığını belirten çalışma ile uyumlu oluştur.

4.2.3. Kolesterol

Çizelge 4.15'e göre kolesterolün rasyon enerji değeri ile pozitif yönlü korelasyonunu ayrıca rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve e/p oranı ile kan kolesterol konsantrasyonu arasında istatistiki olarak anlamlı bulunan ilişkilere de yansımaktadır. Kolesterol ile enerji protein oranı arasındaki ilişkinin yönü negatif olmuştur. Çalışmada rasyon bileşenlerinden en fazla etkilenen metabolit kolesterol olmuştur. Rasyon enerjisinin artıp protein oranının düşmesi kan kolesterol seviyesinin düşmesine neden olmuştur. Bu oranlar vücut enerji indeksinin göstergelerinden biri kabul edilen kolesterolün rasyon enerji değeri ile pozitif yönlü korelasyon içinde olduğunu bildiren (Kida 2003)'nın verileri ile uyumludur.

İşletmelerin kolesterol için her bir dönem için oluşturulan referans aralığı baz alınarak yapılan değerlendirmede ortalamalardan istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler ileri gebelik döneminde 2, 3,4 ve 6 numaralı işletmeler olurken, postpartum dönemde ise 3 numaralı işletme olmuştur(şekil 4.25.).



Şekil 4.25. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(Kolesterol).

Gruplar arasında rasyon bileşeninin kan kolesterol düzeyini en fazla etkilediği grup GOF grubu olmuştur(çizelge 4.15.). Bu etkileşim işletmelerin kan kolesterol düzeyleri açısından ortalamalardan farklılaşmalarının nedeni olarak rasyon bileşenlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Zira ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler göz önüne alındığında ortalamadan pozitif yönde farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinin negatif farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinden daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir(çizelge 4.14)(şekil 4.25).

İleri gebelik döneminde 2 ve 3 numaralı işletmeler genel ortalamalardan istatistiki anlamda yüksek olarak farklılaşırken 4 ve 6 numaralı işletmeler ise düşük olarak farklılaşmıştır. Söz konusu işletmelerden yüksek olarak farklılaşan 2 ve 3 numaralı işletmelerin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı sırasıyla %99, %103 olurken düşük olarak farklılaşan 4 ve 6 numaralı işletmelerin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı sırasıyla %90 ve %87 olarak gerçekleşmiştir. Postpartum dönemde ise 3 numaralı işletme genel ortalamalardan istatistiki anlamda yüksek olarak farklılaşmıştır. Bu işletmenin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı diğer işletmelerden yüksek olarak %95 oranında gerçekleşmiştir(çizelge 4.14).

4.3. Protein Metabolizması Metabolitleri –Rasyon İlişkisi

4.3.1. BUN(Blood Urea Nitrogen)(Kan Üre Azotu)

Rasyon enerji, protein miktarları ve enerji/protein oranı ile BUN seviyesi arasında büyüklüğü hayvanın fizyolojik durumuna göre değişmekle birlikte etkileşimlerin olduğu belirlenmiştir(çizelge 4.17.). İstatistiki olarak önemli etkileşimler genel olarak çalışma içinde belirlenen referans değerlerden sapan işletmelerde gözlenmiştir. Bu nedenle söz konusu sapmanın nedenleri arasında rasyon bileşenleri olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimlerin varyans analizi F değerleri göz önüne alındığında rasyon enerji ve protein değerlerinin ve enerji/protein oranının BUN konsantrasyonuna olan etkisinin en anlamlı olduğu dönem ileri gebelik dönemi olduğu tespit edilmiştir(çizelge 4.17.).

Bu çalışmada elde edilen rasyon protein oranı ve kan üre azotu arasında farklı fizyolojik dönemler ve kan üre azotu konsantrasyonlarına göre gruplandırılan hayvanlarda farklılıklar olmasına karşın 0,92'ye kadar çıkan korelasyon katsayıları Torell ve ark (1974) ve Lobley ve ark (1996)'nın koyunlarda yaptığı çalışmalarla uyumludur. Zira portal drenasyonu yapılan viseral organlardan(PDV) karaciğere akümüle olan NH_3 ile diyet nitrojen alımı arasında lineer bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin r^2=0,96'ya kadar çıkan bir korelasyonun olduğu bildirilmektedir(Lobley ve ark 1996). Torell ve ark (1974) tarafından mera koşulları altında altı grup hayvana 0, 90, 180, 270, 360 and 450 g peletlenmiş yonca verilerek yapılan çalışmada BUN ve azot alımı arasında güçlü bir korelasyon bildirilmektedir(r=0,99).

Rasyon protein oranı ile kan üre azotu arasında inekler üzerinde yapılan çalışmalarda da koyunlardakine benzer sonuçlar bulunmuştur. Hamond (1983) yaptığı çalışmada izokalorik diyetle beslenen ineklerde rasyon ham protein oranlarının %6, %12 ve %18 olduğunda BUN konsantrasyonlarının sırasıyla 2.6, 4.0 ve 11,1 mg/dl olduğunu bildirmektedir. Broderick ve Clayton (1997) süt ineklerine rasyon kuru maddesindeki ham protein ile BUN konsantrasyonu arasında r=0,839 oranında bir korelasyon bulunduğunu bildirmektedir.

Kida ‘nın (2003) çalışmasında protein metabolizması değerlendirilmiş ve Rasyon HP düzeyi ile Serum BUN arasında kuvvetli bir pozitif ilişkinin varlığı belirtilmektedir. Lee ve ark’nın 1978 yaptığı çalışmada da benzer olarak kan üre nitrojen seviyesinin Rumen amonyak konsantrasyonunu yansıtan iyi bir indikatör olduğu ve nitrojen ihtiva eden diyetle ilişkili olduğu belirtilmiş ve laktasyondaki ineklerde BUN değeri ile rasyon proteini arasındaki etkileşimin sayısal değerini F=37,87 olarak bildirmiştir. Yapılan çalışmada F değerleri farklı gruplarda farklı değerler almış ve 23,47 ila 228,4 arasında gerçekleşmiştir.

Rasyon enerji protein oranları ile kan üre azotu arasındaki ilişkilerin yönü negatif bulunmuştur. Bu bulgu rasyonlardaki konsantre yem miktarının artışıyla genel olarak üreagenezis düşerken N retensiyonu arttığını bildiren Reynolds ve ark (1991)’nın verisi ile uyumludur.

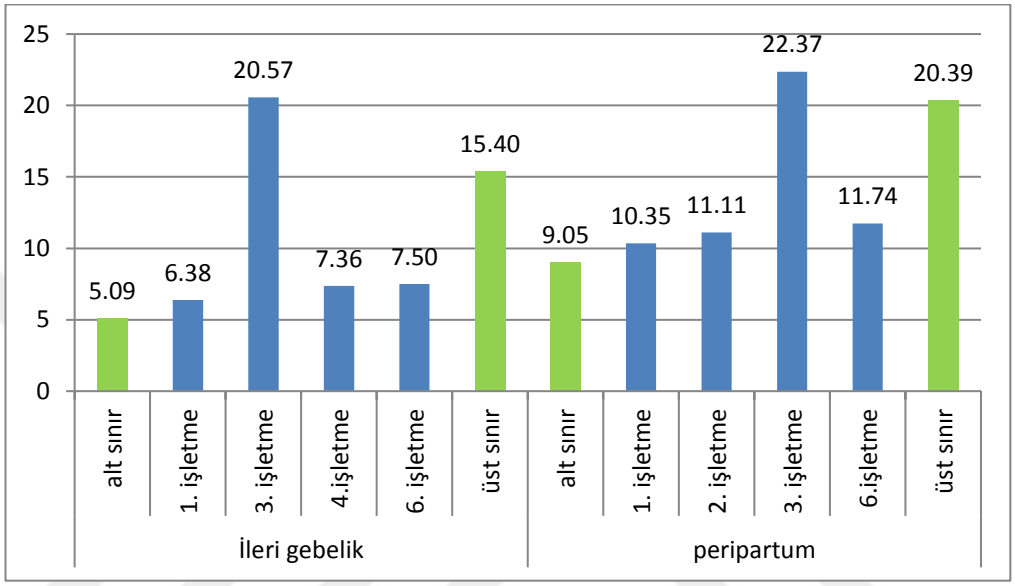
Yapılan çalışmada kan üre azotu üzerinde rasyon enerjisininde rolü olduğu görülmektedir. Süt ineklerinde bu ilişkiye dair F değeri 2,91 olarak bildirilirken (Lee ve ark 1978) bu çalışmada bu değer 49 değerine kadar çıkmıştır.

Söz konusu bu çelişkinin meydana gelmesinde rasyon enerji miktarı ile pozitif korelasyon sergileyen AST’nin rolü olabilir. Zira üretimi başlıca mitokondride gerçekleşen aspartat ürenin ikinci azotunun kaynağıdır. Ornitin siklusundaki işlevi sitozolde olan aspartatın aspartat glutamat translokatör ile mitokondri dışına çıkarılması gerekmektedir. Glutamat ve aspartat arasındaki dönüşümü sağlayan enzim ise AST’dir. AST’nin üre sentezinde karbomil fosfatla yaklaşık aynı belirleyiciliğe sahip olduğu belirtilmektedir ve karbomil fosfat sentazın üre siklusundaki hız kısıtlayıcı basamağı olup olmadığı sorgulanmaktadır(Meijer ve ark 1990).

Çizelge 4.16. Rasyon ham protein değerlerinin ihtiyacı karşılama oranları.

H.P	İleri gebelik			Postpartum		
işl	İhtiyaç(g)	Rasyon(g)	oran	İhtiyaç(g)	Rasyon(g)	oran
1	137	87,00	0,64	200	87,0	0,44
2	137	124,55	0,91	200	68,23	0,34
3	137	166,12	1,21	200	166,12	0,83
4	137	114,52	0,84	200	114,52	0,57
5	137	124,58	0,91	200	109,68	0,55
6	137	101,4	0,74	200	115,32	0,58

Her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiş üçüncü dönemde 1,3,4 ve 6. İşletmeler, dördüncü dönemde 1,2,3, ve 6. İşletmeler, referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(P<0,05). Bu sapmalar ileri gebelikte 1, 4 ve 6 numaralı işletmelerde aşağı yönlü olurken 3 numaralı işletmede yukarı yönlü olmuştur(şekil 4. 26.)



Şekil 4.26. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(BUN).

Gruplar arasında rasyon bileşeninin BUN düzeyini en fazla etkilediği grup GOF grubu olmuştur(çizelge 4.17.). Bu etkileşim işletmelerin BUN düzeyleri açısından ortalamalardan farklılaşmalarının nedeni olarak rasyon bileşenlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Zira ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler göz önüne alındığında ortalamadan pozitif yönde farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon protein değerinin negatif farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon protein değerinden daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir(çizelge 4.16)(şekil 4.26).

Rasyon protein oranının ihtiyacı karşılama oranı göz önüne alındığında yukarı yönlü sapma gösteren işletmenin %121'lik bir oran ile diğer üç işletmeden önemli ölçüde yüksek olduğu görülmektedir. Diğer üç işletmeye dair oranlar şekil 4.26' da görüldüğü gibidir. Postpartum dönem söz konusu olduğunda yukarı yönlü farklılaşan işletme yine 3 numaralı işletme olmuş ve rasyon proteinin ihtiyacı karşılama oranı %83'lük bir oran ile diğer 3 işletmeden önemli ölçüde yüksek

bulunmuştur(çizelge 4.16). Diğer işletmelere dair oranlar çizelgede görüldüğü gibi gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.17.Protein metabolitleri-rasyon bileşenleri arasındaki ilişkiler.

		Varyans analizi F Değerleri		
Gruplar	RB	BUN	T.Protein	Albümin
GOF	Enerji	31,22	76,88	61,08
	Protein	228,4	61,99	135,2
	e/p	174,07(-)	51,97(-)	48,74(-)
GOİ	Enerji	49,01		
	Protein	23,47		4,52
	e/p			
TOT	Enerji	20,55	22,18	53,72
	Protein	148,7	46,52	118,06
	e/p	145,63(-)	32,31(-)	55,10(-)

RB: Rasyon Bileşeni, GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

4.3.2.Total Protein-Albümin

Bu çalışmada elde edilen veriler rasyonun içerdiği protein miktarı ile t.protein ve albümin konsantrasyonu arasında anlamlı ilişkiler oluştuğunu göstermektedir(çizelge 4.17.). Serum albümin konsantrasyonu ile özellikle protein alımı olmak üzere beslenme durumu arasında hem koyunlarda hem de ineklerde direk bir ilişkinin olduğu daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(Hoaglund ve ark 1992,Yokus 2006, Kida 2003). Bu çalışmada tespit edilen ilişkilere dair varyans analizi F değerleri çizelge 4.17 'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Lee ve arkadaşları (1978) tarafından laktasyondaki süt ineklerinde yürütülen çalışmada diyet proteini ile kan total protein ve albümin arasında sırasıyla 9,78 ve 13,80 olarak bildirdiği F değerleri bu çalışmada elde edilen değerlerden düşüktür.

Moleküler ağırlığı ve sahip olduğu negatif yük nedeniyle albümin normal koşullarda damar içinde kalmasını sağlamaktadır. Molekülün denaturasyonu ancak sıcaklık, pH ve iyonik değişimlerin fizyolojik sınırlardan dramatik şekilde sapması ile olabilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002). Bu nedenle bir albümin eksikliği söz

konusu ise ya homeostazisin ciddi derecede etkilenmiş olması ya da sentezinin aksaması gerekir. Bu çalışma da klinik olarak sağlıklı hayvanlardan örnek toplandığından albümin düzeylerinin düşüklüğü denatürasyondan ziyade sentezindeki aksaklıklardan kaynaklanması kuvvetle muhtemeldir. Sentezi ise başlıca bireyin beslenme şartları, sağlık durumu, intraselüler K konsantrasyonu, plazma kolloid onkotik basıncı ve hormon seviyelerine göre değişmektedir(Mazzaferro ve ark 2002). Beslenme ve buna bağlı olarak yeterli nitrojen alımı normal albümin sentezi için esansiyeldir ve günlük nitrojen alımının yaklaşık %6'sının sentez için kullanıldığı bildirilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002).

Diğer hepatik proteinlerde olduğu gibi albümininde sentezinde besin alımı bir sentez faktörüdür. Açlık albümin sentezini azaltırken, diyetten proteinin özellikle çıkarılması sentez oranının daha fazla etkilemektedir. Protein deprivasyonunun başında polizomlarda hızlı bir dağılma süreci gözlendiği, ancak özellikle bazı özel aminoasitlerin tekrar diyete konması ile bu dağılmanın yine hızlı bir şekilde toparlandığı bildirilmektedir(De Feo ve ark 1982). Protein eksikliği olan diyetle beslenme uzun süreli olduğunda albümin sentezinin %50-60 oranında azaldığı ve bu azalmayı %0-4 arası protein içeren diyetin yavaşlatmadığı bildirilmektedir(Sakuma ve ark 1987).

Rasyon proteini ile albümin sentezi arasındaki etkileşimin albümin sentezi için gerekli aminoasitin diyetle alınamaması yanında protein oranı yetersiz diyet sonunda albüminin aminoasit sağlayıcısı olarak rol oynaması ile açıklanabileceği belirtilmektedir. Protein yetersizliğinin globülinler üzerindeki etkisi yetersizliğin süresi ile yakından ilişkilidir(Caldeira ve ark 2007). Yetersizliğin ilk dönemlerinde globülin seviyesinin çoğunlukla sabit(Shetaewi ve Dagash 1993), hatta albümin düşüklüğünden kaynaklanan osmotik basıncı dengelemek amacıyla yüksek olabileceği belirtilmektedir(Payne ve Payne, 1987). Ancak yetersizliğin ilerleyen dönemlerinde muhtemelen sentezinin aksaması ve protein sentezinde kullanılmak üzere aminoasit sağlamak amacıyla katabolizasyonu sonucunda konsantrasyonunun düştüğü bildirilmektedir(Caldeira ve ark 2007).

Protein eksikliği olan diyetle beslenme uzun süreli olduğunda albümin sentezinin %50-60 oranında azaldığı ve bu azalmayı %0-4 arası protein içeren

diyetin yavaşlatmadığı gözlenmiştir(Sakuma ve ark 1987). Diyet enerjisi de albümin sentezi üzerinde etkisi olmakta, enerji eksikliğinde görülen polizom formasyonundaki bozulma sadece glikozla besleme ile giderilebilmektedir(Princen 1983). Ayrıca uygun miktarlarda albümin sentezlenebilmesi için insülin düzeyinin yeterli olması gerekmektedir. Diyabetik bireylerdeki azalan sentez oranı insülin infuzyonu ile normale dönebilmektedir. Diyabetik ratların hepatositlerindeki albümin mRNA'sının yaklaşık %50 oranında azaldığı tespit edilmiştir(Lloyd ve ark 1987). Tek başına steroid uygulamaları albüminin katabolizmasını artırmaktayken büyüme hormonu albümin mRNA'sında artış sağlamaktadır(Nicholson ve ark 2000). Yapılan bu çalışmada da serum albümin ve total protein seviyeleri ile rasyon enerji/protein oranı arasında negatif yönlü bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu metabolitlerin rasyon enerji değeri ile sergiledikleri pozitif korelasyon göz önüne alındığında rasyon enerji değerinin proteinle birlikte artışı protein sentezini sitimüle ettiği ancak enerji değerinin artışına proteinin eşlik etmemesinin ise protein sentezi üzerinde bir baskı oluşturduğu gözlenmektedir.

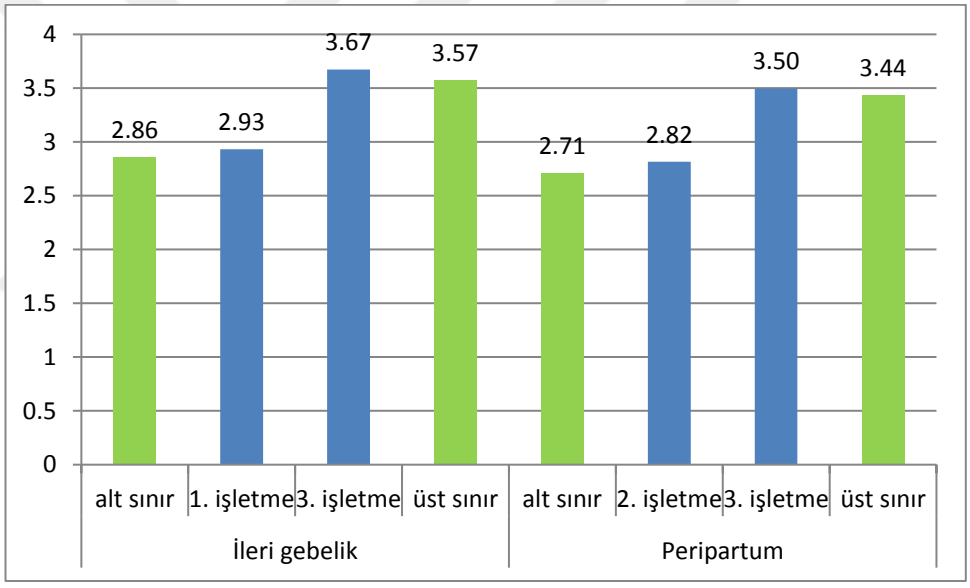
Çizelge 4.18 Rasyon ham protein ve enerji değerlerinin ihtiyacı karşılama oranları.

Enerji	İleri gebelik			Erken laktasyon		
işl	İhtiyaç	Rasyon	oran	İhtiyaç	Rasyon	oran
1	3,11	2,76	0,89	3,37	2,76	0,82
2	3,11	3,07	0,99	3,37	1,63	0,48
3	3,11	3,21	1,03	3,37	3,21	0,95
4	3,11	2,81	0,90	3,37	2,81	0,83
5	3,11	3,02	0,97	3,37	2,79	0,83
6	3,11	2,70	0,87	3,37	2,54	0,75
H.P						
işl						
1	137	87,0	0,64	200	87,0	0,44
2	137	124,55	0,91	200	68,23	0,34
3	137	166,12	1,21	200	166,12	0,83
4	137	114,52	0,84	200	114,52	0,57
5	137	124,58	0,91	200	109,68	0,55
6	137	101,4	0,74	200	115,32	0,58

Gruplar arasında rasyon bileşeninin total protein ve albümin düzeyini en fazla etkilediği grup GOF grubu olmuştur(çizelge 4.17.). Bu etkileşim işletmelerin total protein ve albümin düzeyleri açısından ortalamalardan farklılaşmalarının nedeni olarak rasyon bileşenlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Zira ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler göz önüne alındığında ortalamadan pozitif yönde farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon protein ve

enerji değerinin negatif farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon protein ve enerji değerinden daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir(çizelge 4.18)(şekil 4.27).

İleri gebelik döneminde enerji bakımından rasyonun ihtiyacı karşılama oranı %103 olan 3 numaralı işletmenin albümin seviyesi 3,67 mg/dl olurken söz konusu oranın yaklaşık %89 olarak gerçekleştiği 1 numaralı işletmedeki albümin seviyesi 2,93 mg/dl olmuştur(şekil 4. 18). Postpartum dönemde ise rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı %95 olan 3 numaralı işletmenin bu dönemdeki albümin konsantrasyonu 3,50 mg/dl olarak tespit edilmiş, buna karşın söz konusu oranın yaklaşık %48 olarak gerçekleştiği 2 numaralı işletmedeki albümin konsantrasyonu 2,81 mg/dl olarak ölçülmüştür(çizelge 4.18.).



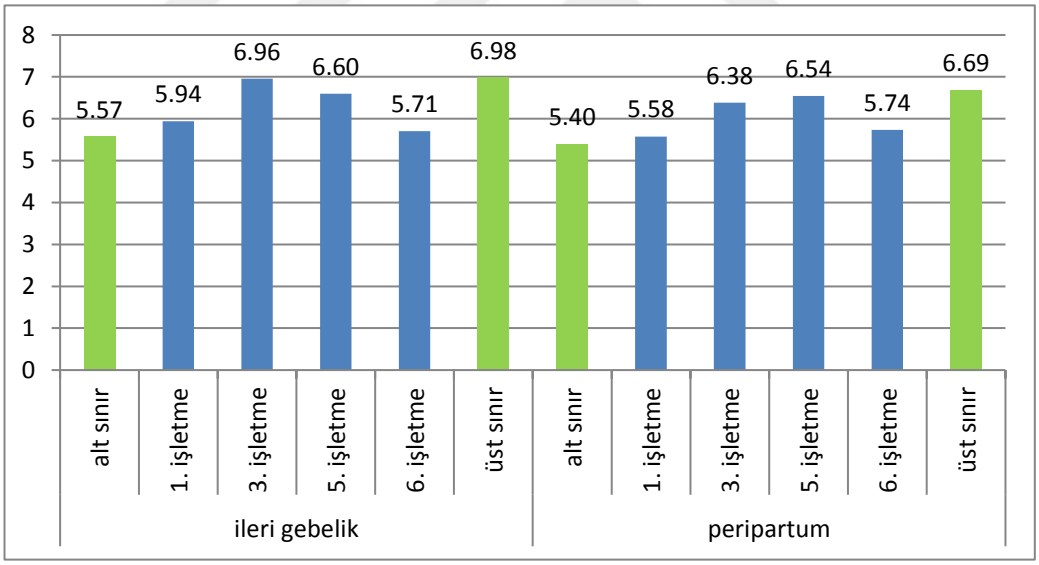
Şekil 4.27. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(Albümin).

Bu bulgular Caldeira ve ark (2007)'nin enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenen koyunların albümin konsantrasyonu sırasıyla(mg/dl) 2.55, 2.94, 3.13 ve 3.49 olarak belirlediği çalışmayla kısmen uyumludur. Söz konusu bu işletmelerden negatif yönde ayrışan işletmelerde rasyon H.P'nin ihtiyacı karşılama oranları her iki dönemde de diğer işletmelerden küçük olmuştur(çizelge 4.18.).

Total protein seviyelerinde de albümine benzer bir tablo oluşmuştur. Buna göre ileri gebelik döneminde enerji bakımından rasyonun ihtiyacı karşılama

oranı(çizelge 4.18.) yaklaşık %103 olan 3 numaralı işletmenin t.protein seviyesi 6,96 mg/dl olurken söz konusu oranın yaklaşık %87 olarak gerçekleştiği 6 numaralı işletmedeki t.protein seviyesi 5,71 mg/dl olmuştur(şekil 4.28.).

Postpartum dönemde ise rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı(çizelge 4.18.) yaklaşık %95 olan 3 numaralı işletmenin bu dönemdeki t.protein konsantrasyonu 6,38 mg/dl olarak tespit edilmiş, buna karşın söz konusu oranın yaklaşık %75 olarak gerçekleştiği 6 numaralı işletmedeki t.protein konsantrasyonu 5,74 mg/dl olarak ölçülmüştür(şekil 4.28). Bu bulgular Caldeira ve ark (2007)'nin enerji ihtiyaçlarının %30,60,100 ve 120'sini oranında beslenen koyunların t.protein konsantrasyonu sırasıyla(mg/dl) 6.16, 6.44, 7.24 ve 7.57olarak belirlediği çalışmayla kısmen uyumludur. Söz konusu bu işletmelerden negatif yönde ayrışan işletmelerde rasyon H.P'nin ihtiyacı karşılama oranları her iki dönemde de diğer işletmelerden küçük olmuştur.(postpartum dönem 2 numaralı işletme hariç)



Şekil4.28. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(Albümin).

4.4. Karaciğer Enzimleri–Rasyon İlişkisi

Rasyonun içerdiği enerji ve protein miktarları ve enerji/protein oranı ile kan AST konsantrasyonu arasında GOİ grubunda enerji/protein oranı hariç gruplarda istatiksel olarak anlamlı ilişkilerin olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.19. Karaciğer enzimleri ile rasyon bileşenleri arasındaki ilişki.

Gruplar	Varyans analizi F Değerleri		
	RB	Serum AST	Serum GGT
GOF	Enerji	54,13	20,44
	Protein	54,13	18,86
	e/p	54,13(-)	
GOİ	Enerji	17,73(-)	
	Protein	8,94	
	e/p		
TOT	Enerji	4,42(-)	
	Protein	3,96	
	e/p	27,28(-)	

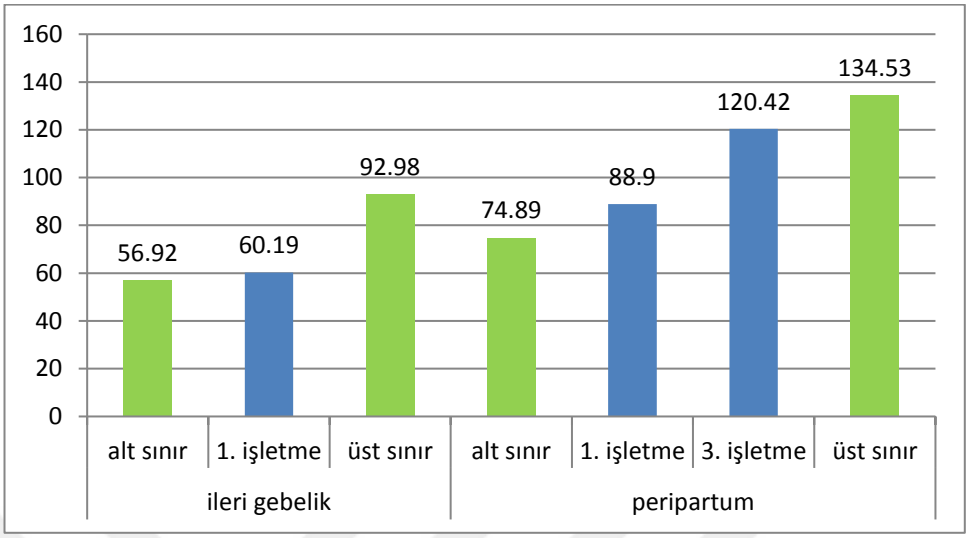
RB: Rasyon Bileşeni, GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

Genel olarak rasyon bileşenlerinin AST'ye olan etkilerinin GGT'ye olandan daha anlamlı olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmada rasyon enerji ve protein değerinin yükselmesi genel ortalamadan farklı olan gruplarda AST'nin de yükselişini beraberinde getirirken genel ortalama içindeki işletmelerde rasyon enerjisi ile AST korelasyonun yönü negatif olmuştur.

Gruplar arasında rasyon bileşeninin AST ve GGT düzeyini en fazla etkilediği grup GOF grubu olmuştur(çizelge 4.19.). Bu etkileşim işletmelerin AST ve GGT düzeyleri açısından ortalamalardan farklılaşmalarının nedeni olarak rasyon bileşenlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Zira ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler göz önüne alındığında ortalamadan pozitif yönde farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinin negatif farklılaşan işletmelerin tükettikleri rasyon enerji değerinden daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir(çizelge 4.20)(şekil 4.29 ve 4.30).

AST konsantrasyonları bakımından her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiştir. Buna göre; ileri gebelik döneminde 1.işletme, postpartum dönemde ise 1. ve 3. İşletmeler referans değerler ortalamasından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir($P<0,05$). Sapmanın yönü ileri gebelik dönemindeki 1 numaralı işletmede aşağı yönlü olup ortalama değeri 60.19 u/l olarak belirlenmiştir(şekil

4.29.). Söz konusu bu işletmenin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı %89 ile diğer işletmelere göre düşük seviyededir(çizelge 4.20.).



Şekil 4.29. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(AST).

Postpartum dönemde ise bir numaralı işletmede aşağı yönlü sapma olurken 3 numaralı işletmedeki sapma yönü ise yukarı yönlü olmuştur(şekil 4.29). Bu işletmelere dair ortalama AST değerleri sırasıyla 88.9u/l ve 120.42u/l, rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranları ise yine sırasıyla %82 ve %95 olarak belirlenmiştir(çizelge 4.20.). Abdalla ve ark (2012) tarafından koyunlar üzerinde yapılan çalışmada NRC (2007)'nin belirlediği enerji ihtiyacının %100'ü ve %50'sinin karşılanarak 4 ay süren bir çalışmada ortalama serum AST seviyeleri sırasıyla 55,11 u/l ve 82,34 u/l olarak belirlenmiştir.

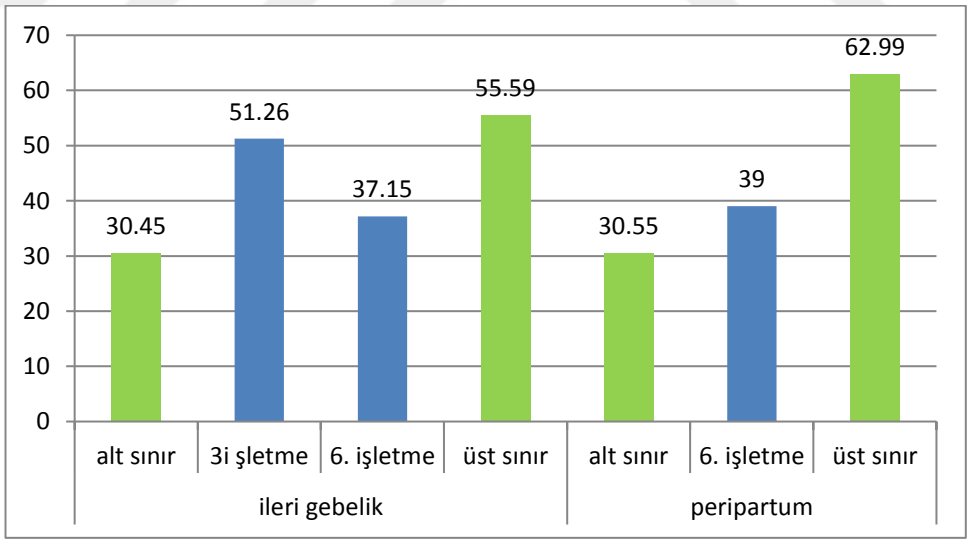
Çizelge 4.20. Rasyon enerji değerlerinin ihtiyacı karşılama oranları.

Enerji	İleri gebelik			Erken laktasyon		
işl	İhtiyaç	Rasyon	oran	İhtiyaç	Rasyon	oran
1	3,11	2,76	0,89	3,37	2,76	0,82
2	3,11	3,07	0,99	3,37	1,63	0,48
3	3,11	3,21	1,03	3,37	3,21	0,95
4	3,11	2,81	0,90	3,37	2,81	0,83
5	3,11	3,02	0,97	3,37	2,79	0,83
6	3,11	2,70	0,87	3,37	2,54	0,75

GGT konsantrasyonları bakımından her bir dönem için oluşturulan referans aralığından istatiksel olarak önemli derecede sapma gösteren işletmeler dönemlere göre belirlenmiştir. Buna göre; ileri gebelik döneminde 3 ve 6. işletmeler,

postpartum dönemde ise 6. işletme referans değer ortalamalarından önemli ölçüde sapma göstermişlerdir(şekil 4.30.). Sapmanın yönü ileri gebelik dönemindeki 6 numaralı işletmede aşağı yönlü olup ortalama değeri 37,15 u/l olarak belirlenmiştir(şekil4.30.). Söz konusu bu işletmenin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı %87 ile işletmeler arasında en düşük seviyededir. İleri gebelik dönemindeki 3 numaralı işletmede ise sapmanın yönü pozitif olmuş ortalama değeri ise 51,33 u/l olarak belirlenmiştir. Bu işletmenin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı ise %103 ile işletmeler arasında en yüksek seviyededir(çizelge 4.20.).

Altı numaralı işletmede aşağı yönlü bir sapmanın belirlendiği postpartum dönemde bu işletmedeki ortalama GGT değeri 39,00 u/l olarak belirlenmiştir(şekil 4.30.). Söz konusu bu işletmenin rasyon enerjisinin ihtiyacı karşılama oranı % 75 olarak gerçekleşmiştir(çizelge 4.20.). Abdalla ve ark (2012) tarafından yapılan bir çalışmada NRC (2007)'nin belirlediği enerji ihtiyacının %100'ü ve %50'sinin karşılanarak 4 ay süren bir çalışmada koyunlardaki ortalama serum GGT seviyeleri sırasıyla 32,57 u/l ve 38,23 u/l olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.30. Ortalamalardan önemli derecede sapma gösteren işletmeler(GGT).

Yapılan bu çalışmada GOİ grubunda rasyon enerji değeri ile serum AST düzeyi arasındaki ilişkinin yönünün negatif olması Abdalla ve ark(2012) tarafından yapılan çalışmanın verileri ile uyumlu olmuştur. Ancak GOF grubu söz konusu

olduğunda rasyon enerji değeri ile serum AST ve GGT düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki gerçekleşmiştir ve bu bulgu Abdalla ve ark (2012)'nın bulgusunu desteklememektedir.Bu uyumsuzluğa karaciğer enzimlerin sadece hepatoselüler hasar nedeniyle değil aynı zamanda fazla üretiminden kaynaklanan sızıntı şeklinde de dolaşıma karışabilmesinin neden olduğu düşünülmektedir. Çünkü rasyon enerjisinin görece yüksek olması metabolizmayı hızlandırıcı bir etkiye sahiptir. Hızlanan metabolizmada karaciğer ilk etkilenecek organlardan biridir ve muhtemelen daha fazla transaminasyon reaksiyonu olacaktır. Üretimi artan transaminazların ise sızıntı şeklinde dolaşıma girmeleri kan konsantrasyonlarını yükseltecektir. Hepatoselüler membran permeabilitisindeki değişimlerin boyutunun belirlenmesinde kullanılan aminotransferazların serumdaki miktarının artışı membran permeabilite değişiklikleri ve hücre ölümünün yanısıra enzim sentezinin artmasından da kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Pappas 1985). Aktivite yüksekliği enzim sentezi artışı bağlamında değerlendirildiğinde ise oksidatif stresle ilişkilendirilmektedir(Kataria ve Kataria 2012).

4.5. Mineral Metabolizması-Rasyon İlişkileri

İşletmelerin tamamının entansif olarak beslendiği örnek alım cetveline göre ileri gebelik ve postpartum dönemlerde rasyon mineral madde düzeyi ile kan mineral konsantrasyonları arasındaki ilişkiler çizelgede belirtildiği şekilde olmuştur. Buna göre rasyon mineral düzeyi ile kan mineral düzeyleri arasında sadece genel ortalamalardan farklılaşan işletmelerde anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Buna istisna magnezyum elementi olmuştur. Bu elemente dair etkileşimler genel ortalama içinde kalan işletmelerde de görülmüş olmakla birlikte ilişkilerin yönü diğer elementlerde olduğu gibi pozitif değil negatif olmuştur(çizelge 4.21.).

Bu veriler Herdt (2000)' bildirdiği verileri desteklemektedir. Herdt bu konuda söz konusu bu minarellerin organizmadaki çeşitli homoestatik mekanizmalarla sıkı kontrolü yapıldığından seviyelerindeki değişimlerin sınırlı olduğunu ve sayılan makrominarallerin seviyelerinin sözü edilen homoeastatik mekanizmaların doğru biçimde çalışması durumunda diyetle alınan miktarları konusunda fikir yürütmenin oldukça zor olduğu bildirmektedir(Herdt 2000). Ancak bu konuda Kalsiyum(Braun ve ark 2009), fosfor ve magnezyumun(Başoğlu ve Sevinç 2004) kandaki konsantrasyonları ile rasyon seviyeleri arasında güçlü bir

korelasyon olduğu da bildirilmektedir. Diğer yandan homeostatik regülasyon konusunda endişeler mevcut olsa da Ca, Mg, Na ve potasyum elementlerinin pre ve postpartum dönemde tespit edilen konsantrasyonları postpartum hastalık risklerinin öngörülebilmesi için kullanılabileceği bildirilmektedir(Van Saun 2006).

Rasyon ve kan mineral düzeyleri arasındaki ilişkileri belirlemek üzere daha çok süt inekleri üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Buna göre süt ineklerinin mineral metabolizmasında serum kalsiyum seviyesi üzerinde rasyon kalsiyum ve magnezyum değerlerinin belirleyici olduğu Lee ve ark (1978) ve Kida (2003) tarafından bildirilmektedir. Lee ve ark (1978)'nın çalışmasında bu etkileşimlere dair sayısal veriler ise varyans analizi F değerleri şeklinde belirlenmiş ve sırasıyla 3.40 ve 93.95 olarak verilmiştir. Bu değerlere göre serum kalsiyum seviyesini rasyon kalsiyum seviyesinden çok magnezyum seviyesi etkilemektedir. Yapılan çalışmada ise rasyon kalsiyum ve magnezyum seviyeleri ile kan kalsiyum seviyesi arasındaki etkileşim istatistiki düzeyde önemli bir etkileşim olduğu ve bu etkileşime dair F değerleri ise sırasıyla 39.44 ve 38,8 olarak belirlenmiştir(çizelge 4.21.).

Çizelge 4.21. Kalsiyum, P ve Mg ile rasyon bileşenleri arasındaki ilişki.

	Varyans analizi F Değerleri			
Gruplar	RB	Serum Kalsiyum	Serum Fosfor	Serum Magnezyum
GOF	Kalsiyum	39,44	10,92	97,6
	Magnezyum	38,08	10,92	58,98
	Fosfor	36,2	10,92	31,11
	Ca/P	39,4	10,92	124,37
GOİ	Kalsiyum			29,58(-)
	Magnezyum			22,01(-)
	Fosfor			57,17(-)
	Ca/P	5,0		20,96(-)
TOT	Kalsiyum	21,09		
	Magnezyum	15,85		
	Fosfor	7,1		4,66(-)
	Ca/P	26,58		7,2

RB: Rasyon Bileşeni, GOF: Genel Ortalamadan Farklı İşletmeler, GOİ: Genel Ortalar İçinde Yer Alan İşletmeler, TOT: Total(ortalamadan farkı gözetilmeksizin tüm işletmeler).

Rasyon magnezyum düzeyinin serum Mg düzeyi üzerinde düşük düzeyde de olsa etkili olduğunu bildiren Lee ve ark (1978)' larının aksine serum Ca seviyesini

etkileyen rasyon Mg düzeyinin Serum Mg seviyesine bir etkisinin olmadığı da savunulmaktadır(Kida 2003). Yapılan çalışmada ise rasyon magnezyum düzeyinin serum magnezyum düzeyi üzerinde genel ortalamalardan farklılaşan işletmelerde bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Serum Mg düzeyleri baz alınarak oluşturulan genel ortalamalar içinde olan işletmelerde ise pozitif etkisinden ziyade negatif bir etkileşim söz konusu olmuştur. Bu durumda yapılan çalışmada elde edilen veriler hem Lee ve ark (1978) hem de Kida (2003)'in verilerini destekler niteliktedir. Buradaki ayırıcı faktör örnek alınan hayvanlardaki serum Mg düzeylerinin olduğu anlaşılmaktadır. Şöyle ki serum Mg düzeyleri genel ortalamadan pozitif ya da negatif ayrışan hayvanlarda rasyon Mg düzeyi serum Mg düzeyini etkilemektedir. Ancak serum Mg seviyesi genel ortalamalar içinde olan hayvanlarda rasyon Mg düzeyinin serum Mg düzeyi üzerindeki belirleyiciliği ortadan kalkmakta hatta negatife dönmektedir.

Bir diğer makromineral olan fosforun kan konsantrasyonu üzerine rasyon fosfor düzeyinin güçlü bir şekilde etkilediği bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Lee ve ark (1978) yaptığı çalışmada da rasyon-kan fosfor düzeylerinde bir etkileşim saptanmış ve bu etkileşimin varyans analizi F değeri 5.80 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmada ise rasyon fosfor düzeyinin sadece genel ortalamalardan farklılaşan işletmelerde kan fosfor düzeyini etkilediği tespit edilmiştir. Bu etkileşime dair F değeri ise 10.92 olarak belirlenmiştir.

Rasyon mineralleri ile kan konsantrasyonları arasında çapraz etkileşimler de ***söz*** konusudur. Örneğin diyetle alınan fosforun fazla olması rasyon-serum fosfor seviyelerindeki güçlü korelasyondan ötürü kan fosfor konsantrasyonunu yükseltmekte ve bu yükseliş D_3 vitaminin sentezinde aksamaya neden olmaktadır. Zira bu vitaminin sentezi serum fosfor konsantrasyonu ile negatif korelasyon halindedir. Seviyesi düşen vitamin D'nin kalsiyum absrbsiyonu üzerinde baskı oluşturması beklenir. Çünkü Kalsiyum ince bağırsaklardan vitamin D varlığında aktif transport ve pasif difüzyon yollarının her ikisi de kullanılarak absorbe edilmektedir(Kohler 2014). Ancak yapılan çalışmada rasyon fosfor seviyesi serum kalsiyum ve Magnezyum seviyelerini fosfor seviyesinden daha güçlü bir şekilde etkilemiştir.

Bir başka çapraz etkileşimde rasyon Mg ve Serum Ca seviyeleri arasında olmaktadır. Bu ilişki de rol oynayan faktörler düşük Mg seviyesinin

PTH(Parathormon) sekresyonunu inhibisyonu ve metabolik alkalozdan bağımsız olarak PTH'nun kendine ait reseptörleri ile bağlantısını bozmak olarak bildirilmektedir(Goff 2008). Bu yüzden düşük Mg seviyesi PTH aracılığında Serum Ca seviyesini düşürmektedir. Tersi durum ise Ca seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmada ise rasyon Mg düzeyinin serum kalsiyumu üzerindeki etkisi Mg düzeyine olan etkisinden daha güçlü olmamıştır(çizelge 4.21.).

Yapılan çalışmada diyette bulunan Ca'nın P absorbsiyonu üzerinde bir sınırlı bir etkisinin olduğu görülmektedir(çizelge 4.21.). Etkinin sınırlı kalmasında P'un resirküle edilerek GİS'te yoğun olarak bulunmasına karşın Ca'un tükrük bezlerindeki salgısının düşük miktarda olduğundan resirkülasyonun olmamasıyla GİS içinde düşük Ca/P oranına bağlanmaktadır(Ternouth 1990). Yapılan çalışmada elde edilen verler bu veriyi destekler niteliktedir. Zira rasyon Ca düzeyinin serum düzeyini en az etkilediği element fosfor olmuştur. Çünkü kan fosfor düzeyini kemik rezorpsiyonu yolu ile yükselten PTH fosfor eksikliğinde değil kalsiyum eksikliğinde aktive edilmektedir. Kalsiyum seviyesinin normal ancak fosfor seviyesinin düşük seyrettiği bir hayvanda PTH salgısı yükselmeyecek ve hipofosfatemik durum giderilemeyecektir. Öte yandan PTH aktivitesinin artması tükrük ve idrarla P eksreksiyonunun artmasına neden olarak P konsatrasyonunu azaltacağı da belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Böyle durumlarda Ca takviyesi PTH aktivitesini düşüreceğinden idrar ve salya ile P kaybı azalmakta ve plazama P düzeyi yükselmektedir. Fosfor yetersizliğinin kemik yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanması için en az bir aylık eksiklikten söz edilmektedir(Ternouth 1990).

4.6. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metabolitler ile Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler

Glikoz, BHBA ve kolesterolden oluşan enerji metabolizması metabolitleri hayvanın enerji durumunu belirlemek için kullanılmaktadır. Enerji metabolizmasındaki aksaklıklar bütün metabolizmayı etkilemekte olsa da çiftlik hayvanları açısından özellikle verim özellikleri üzerinde ki etkileri açısından değerlendirilmektedir. Çünkü enerji dengesinin bozulması başlıca hormonlar üzerindeki etkileri nedeni ile verim özelliklerini çeşitli derecelerde etkilemektedir.

4.6.1.Gebelik ve Kuzu Verim Oranları

Gebelik ve kuzu verim oranları ile enerji durumunu yansıtan metabolitler arasındaki ilişkiler koç katım dönemi ve kuru dönemde farklı derecelerde şekillenmiştir. Bu nedenle söz konusu bu ilişkiler her dönem için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Koç Katım Dönemi

Koç katım dönemi söz konusu olduğunda enerji durumunu yansıtan metabolitlerden reprodüktif performans üzerine en etkili olanların glikoz ve BHBA olduğu ve etkiledikleri reprodüktif performansın ise kuzu verim oranı olduğu görülmektedir(Çizelge 4.22).

Çizelge 4.22. Koç katım döneminde enerji durumunu yansıtan metabolitlerin gebelik oranları ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	r*
Glikoz	Go	0,04	0,84	P	0,0	
	kvo	5,56	0,02	L	11,4	0,35
Kolesterol	Go	0,25	0,78	P	0,0	
	kvo	0,7	0,5	P	0,0	
BHBA	Go	0,5	0,61	P	0,0	
	kvo	27,22	0,000	P	28,3	

**ilişkileri polinomal olanlarda hesaplanmamıştır.*

V.Ö: verim özelliği, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, P: polinomal, L: lineer, r: korelasyon katsayısıBHBA: betahidroksibütirik asi.

Glikoz; Glikoz reprodüktif sistemdeki beslenme etkisinin en önemli mediatörlerindendir. Glikozun hipotalamusa transportu glikoz transporterlar (GLUTs) tarafından yapılmakta ve bu organın regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ortamda Glikoz varlığı GnRH yolu ile LH salınımına etki etmektedir(Bucholtz ve ark 1996). Koyunlarda İnsulin tarafından indüklenen hipoglisemi olgularındave glikoz metabolizmasının bir antagonisti olan 2-deoxiglukoz(2DG) infuzyonundaLH'nın plazma konsantrasyon amplitüdü ve pulsalite frekansı azalırken glikoz infuzyonu organizmayı bu etkilerden korumaktadır. GnRH yada GnRH salgısını uyarıcı N21methyl –D-aspartat(NMDA) infuzyonu 2DG'nin LH üzerindeki azaltıcı etkisinin ortadan kaldırmaktadır(Adam ve ark1998).

Mitokondriyal ve glikolitik prosses insülin sekresyonu ile bağımlı haldedir. Glikolizisin sonucu olarak yükselen ATP seviyesi ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatarak kalsiyum kanallarını açmakta, bu da insülin sekresyonunu tetiklemektedir(Bouché ve ark 2004). İnsulin ise vücut enerji rezervinin durumunu beyine sinyalize eden nutrisyonel statüyü gösteren bir hormondur. İnsulinin NEB(Negatif enerji balansı) durumunda dolaşımdaki konsantrasyonu düşmesi LH dalgasına cevap yeteneğini de düzenleyen androjen ve östrojen üretimini negatif etkilemektedir(Kim ve Accili 2002). Soldani ve ark (1994)'nın in vitro olarak GnRH ile situmule edilmiş adenohipofiz hücre kültüründe LH seviyesini artırdığını bildirdikleri insulinin sınırlı yemleme yapılan koyunlarda kronik olarak tek başına ya da glikozla beraber infuzyonunun LH seviyesini arttırdığı in vivo olarak ta gösterilmiştir(Adam ve ark1998, Daniel ve ark 2000). Hormonal etkileşimin yanı sıra glikoz bütün memeli hayvanlarda oosit ve blastosit için primer enerji kaynağıdır, eksikliğinde oositin ikinci metefaza geçişinde, birinci polar cisimciğin oluşumunda ve oositin blastosit safhasına geçişinde aksaklıklar meydana gelmektedir. Subklinik ketozisin süt ineklerindeki fertiliteye etkisinin konu edildiği in ivtro bir çalışmada oositin yaşama gücünü etkileyen faktörün oosit maturasyonu esnasındaki düşük glikoz seviyesi olduğu bildirilmektedir(Leroy ve ark 2008). Zira oositlerin mikroçevrelerindeki kimyasal değişikliklere son derece hassas dokular olduğu bildirilmektedir (Leroy ve ark 2011).

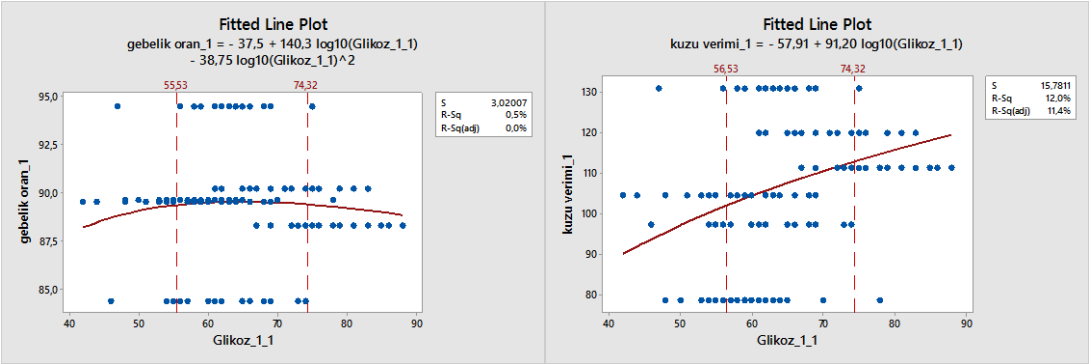
Hypothalamo-pituitary eksenin fonksiyona başlaması için insulin ve IGF-1'e gereksinim vardır. IGF-1 konstrasyonunun azalması folikülün LH'ya olan sensitivitesinin azalmasına, gelişme ve steriodogenez kapasitesinin düşmesine neden olmaktadır(Lucy 2001). Enerji balansının pozitife kayması ile dolaşımdaki konsantrayonu artan insulinin GH reseptörlerinin artmasını ve karaciğerde IGF-1 sentezinin restore edilmesini sağlamaktadır. Negatif enerji balansında konsantrasyonu düşen insulin ve IGF-1 foliküler sıvıda FSH(Folikül Stimüle Edici Hormon) reseptörlerini regüle etmektedir(Zuccotti ve ark 2011). IGF-1 FSH ve LH (Luteinleştirici Hormon) ile sinerjik etkilşime girerek steroidogenezis üzerine pozitif etki yapmaktadır(Kwintkiewicz ve Giudice 2009). Enerji yetersizliği gözlenen hayvanlarda steroid üreme hormonlarının üretimi baskılanmakta, gonadotropinlerin salınımı azalmakta, İnsulin ve IGF-1'in kan konsantrasyonları düşerek oosit üretimine olan pozitif etkisi azalmaktadır(Jorrıtsma ve ark 2003). Bu sebeplerden

dolayı enerji yetersizliğinde reprodüktif performansın düşmesi beklenir. Zira Maurya ve ark (2011) flushing uygulanan gruptaki doğum oranını %91.6 ek yemleme yapılmayan kontrol grubunda ise bu oranı %72.7 olarak bildirilmiştir.

Pentoz fosfat yolu NADPH üretimini gerçekleştiren glikoz metabolizmasına ait bir başka yolaktır. Üretilen NADPH, lipit ve steroid biyosentezinde / hidroksilasyonunda ve anabolik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Bu yolağın özellikle karaciğerde, laktasyon sırasında meme dokusunda ve yağ dokuda aktif olduğu bildirilmektedir (Bouché ve ark 2004).

Foliküllerde lokal olarak üretilen IGF II, IGFBPs(IGF bağlayıcı proteinler) tarafından kontrol edilmektedir. Ciddi NEB olgularında IGFBP konsanatrasyonu düşmekte ve IGF'nin foliküllerdeki hücre proliferasyonuna ve steriodogenezise olan etkileri sekteye uğramaktadır (Fenwick ve ark 2008). IGF II seviyesinin IGFBP-2 ve IGFBP-4 seviyelerini değiştirecek diyetle modüle edilebileceği bildirilmektedir(Webb ve ark 2003).Beslenme ile kısa bir süre içerisinde seviyesi yükseltilebilen İnsulin ve IGF-I'in artan konsantrasyonları foliküllerin büyümesini ve gonadotropinlere cevap yeteneğini artmakta, foliküllerdeki apoptosizi baskılamaktadır (Williams ve ark 2001, Jorritsma ve ark 2003).

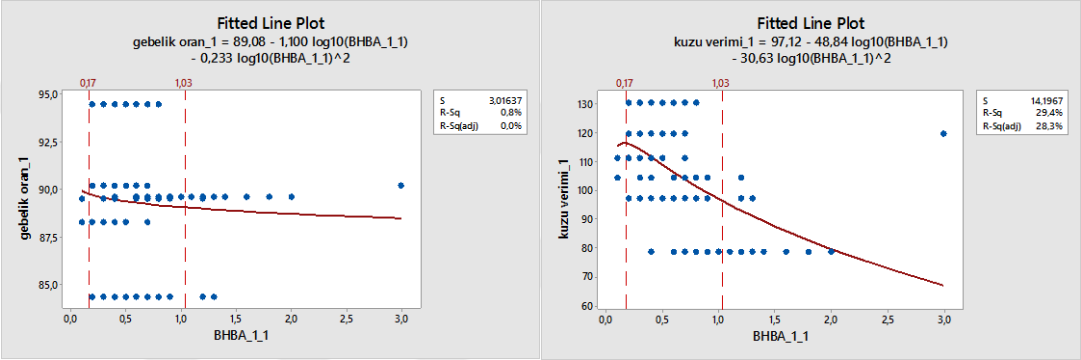
Glikoz seviyesinin düşük olmasının reprodüktif özellikler üzerindeki olumsuz etkisi sözü edilen bu hormonal etkileşimlerin etkisiyle oluştuğu söylenebilir(şekil 4.31).



Şekil 4.31.Glikozun koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

Koç katım döneminde glikoz konsantrasyonunun kuzu verim oranına olanetkisi istatistiki olarak önemli, gebelik oranına ise önemsiz olarak tespit edilmştir. Gebelik oaranı ile olan etkileşimin regresyon modeli polinomal, kuzu verim oranı ile olan etkileşim ise pozitif lineer olarak gerçekleşmiştir.

BHBA; Keton cisimciklerinin yüksekliğinin verim özelliklerine olan negatif etkisi özellikle yüksek süt verimli süt ineklerinde ortaya çıkarılmıştır. BHBA'in doğumdan sonraki ilk hafta içinde konsantrasyonundaki her 100 µM artış ilk tohumlamadaki gebelik oranını %2, ikinci haftadaki aynı oranda artış ise %3 oranında düşürdüğü bildirilmektedir (Walsh ve ark 2007). Ayrıca BHBA konsantrasyonunun doğumdan sonraki 70 gün sonra yani bekleme süresinin bitiminde 1,0mM'den büyük olması 70. Günden sonra yapılan ilk tohumlamadaki gebelik oranını BHBA konsantrasyonu 1,0 mM'den az olanlara göre %13 oranında düşürmüştür(Ospina ve ark 2010).



Şekil 4.32.BHBA'nın koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

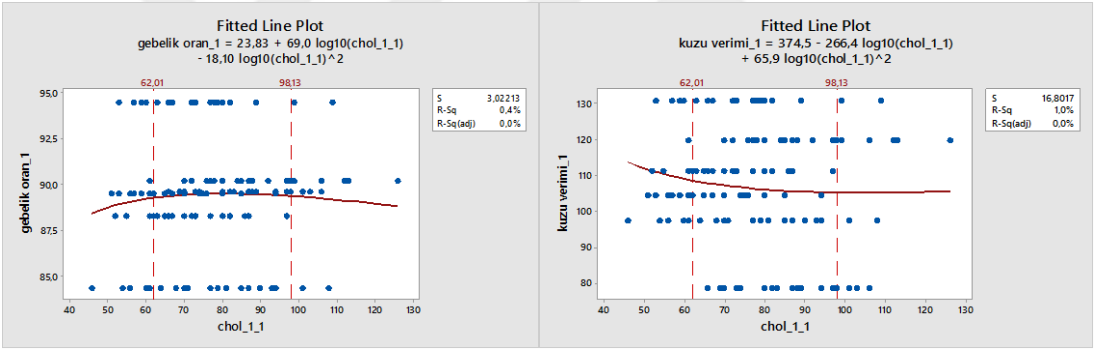
Koç katım döneminde BHBA konsantrasyonunun kuzu verim oranına olan etkisi istatistiki olarak önemli, gebelik oranına ise önemsiz olarak tespit edilmştir.

Kolesterol;Kolesterol söz konusu olduğunda metabolitin düşük seviyelerinin steroid hormon sentezi üzerindeki etkisinden söz edilebilir. Kolesterol; progestajenler, glukokortikoidler, minerolokortikoidler, androjenler ve östrojenler olmak üzere 5 majör steroid hormonun prekürsörüdür(Stryer 1981). Kolesterol seviyesinin düşük olması steroid hormonlar sentezinde bir takım olumsuzluklar yaratması olası görünmektedir. Bu nedenle kolesterol ile reprodüktif performans arasında oluşan ilişkide düşük kolesterol seviyesinin performansı olumsuz etkilediği görülmektedir.

Her iki reprodüktif özellikle kolesterol arasındaki etkileşimin regresyon modeli polinomal olduğundan dolayı çalışma içinde belirlenen referans değerler anlam kazanmıştır. Her iki reprodüktif özellik ile kolesterol arasındaki ilişki istatistiki yönden anlamsız olsa da regresyon eğrilerinin maksimum noktaları referans değerler arasında yer almıştır(şekil 4.33). Eğrinin alt ve üst uçlarında ise

gebelik ve kuzu verim oranları düşmüştür(Şekil 4.33). Bu nedenle kolesterol seviyesinin düşüklüğünün yanı sıra yüksekliği de söz konusu verim özellikleri ile kolesterol arasında negatif etkileşim oluşturmuştur.

Kolesterol seviyesinin yüksekliği oluşumuna zemin hazırladığı köpük hücreleri aracılığında olabilir. Plazma kolesterolünün 1/3'ü serbest kolesterol 2/3'ü kolesterol esterlerini kapsar. İkisi beraber total kolesterol olarak adlandırılır. Vücuttaki kolesterolün %60-70'i LDL, %20-35'ile HDL ve %5-12'sinin VLDL ile taşındığı bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Kolesterolün büyük kısmının taşındığı lipoprotein olan LDL'nin okside formunun mokrofajlarca fagosite edilmesinin ardından makrofajların köpük hücrelerine dönüştüğü bilinmektedir. Köpük hücrelerinin insanlarda arteriyosklerozun etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu hücrelerin uterusta da birtakım yıkıcı etkiler göstermesinin olası olduğu bildirilmektedir.(Wathes ve ark 2013).



Şekil 4.33. Kolesterolün koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

Koç katım döneminde gebelik oranı ve kuzu verim oranlarının her ikisi ile kolesterol arasındaki istatistiki olarak önemsiz bulunan etkileşimler polinomal regresyon modeli oluşturmuştur.

Kuru dönem

Koç katım dönemi bahsinde verilen insülin ve reprodüktif hormonlar arasındaki etkileşimin uygun bir zeminde gerçekleşebilmesi için kuru dönemde pozitif enerji dengesinden kaçınılması gerekmektedir. Zira kuru dönemdeki ineklerde yapılan bir çalışmada yüksek enerji içeren rasyonla beslenen hayvanlarda düşük enerji ile beslenenlere göre ciddi bir yağ doku hiperplazisi geliştiği ve bu grupta yağ dokunun insüline rezistans olduğu bildirilmektedir(Zachu ve ark 2013). Bu bağlamda obezitenin reprodüktif performansa olan negatif etkisinden de söz edilebilir.

Bu negatif etkileşimin nedenleri olarak polikistik ovaryum(Ehrmann 2005) ve androgen miktarının aşırı artması ile ovaryum fonksiyonlarının etkilemesi(Pettigrew ve Hamilton-Fairley 1997, Ehrmann 2005) olarak bildirilmektedir.O. H. Chaturvedi ve ark(2012) yürüttüğü bir çalışmada saha şartlarında flushing uygulanan ve uygulanmayan hayvanların ağırlıkları uygulanan grubun lehine ortalama 2 kg artış göstermiş olmasına rağmen gebelik oranları her iki grupta da %100 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmadaki kuzu doğum oranları ise flushing uygulanan grupta %100 bulunurken, diğer grupta %90 olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. K.S. West ve ark(1991)tarafından yürütülen bir çalışmada ise flushing uygulanarak vücut ağırlıkları ortalama 10 kg artırılan koyunlardaki ovulasyon oranının arttığını ancak gebelik oranının azaldığını bildirmektedir.

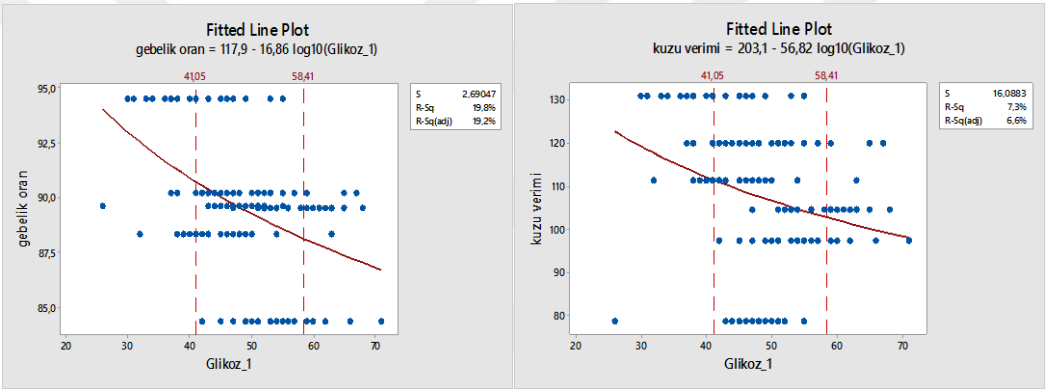
Sejian ve ark (2010) yaptığı çalışmada ad libitum olarak beslenen koyunların kontrollü ve dengeli biçimde beslenenlere göre reprodüktif performans ikinci grubun lehinde bozulmuştur. Obesitenin reprodüktif sistem üzerinde endokrin fonksiyonları bozarak olumsuz etkisi bilinmektedir. Bu etkinin anovulasyonla sonuçlanan polikistik ovaryuma neden olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. Polikistik ovaryum ise hiperandorjenemiye, hiperinsülinemiye ve ovaryumların insüline resiztans geliştirmesine neden olmaktadır(Ehrmann 2005). Bu süreç reprodüktif performans için gerekli reprodüktif hormonların dengesizliğinide beraberinde getirmektedir. Bunun dışında insulin tarafından oluşturulan ovaryan steroid üretiminin hiperstimulasyonu ve globüline bağlanan sex hormonlarının azalması sirkülasyondaki androgen miktarının aşırı artması ile sonuçlanmakta ve bu durum ovaryum fonksiyonlarını etkilemektedir(Pettigrew ve Hamilton-Fairley 1997; Ehrmann 2005). Obezitenin reprodüktif fonksiyonları etkilemesinin bu komplex endokrin interaksiyonları sonucu olduğu bildirilmektedir(Sejian ve ark 2010).

Çizelge 4.23. Kuru dönemde enerji durumunu yansıtan metabolitlerin gebelik oranları ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	r*
Glikoz	Go	16,67	0,000	L	19,2	-0,44
	kvo	10,64	0,001	L	6,6	-0,26
Kolesterol	Go	2,17	0,12	P	1,7	
	kvo	2,45	0,09	P	2,1	
BHBA	Go	1,80	0,18	L	0,6	0,14
	kvo	1,44	0,23	L	0,3	0,12

**regresyon modeli polinomal gerçekleştiğinden korelasyon katsayısı hesaplanmamıştır.*
V.Ö: verim özelliği, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, P: polinomal, L:lineer, BHBA: betahidroksibütirik asit, r:korelasyon katsayısı.

Kuru dönem söz konusu olduğunda enerji durumunu yansıtan metabolitlerden reprodüktif performans üzerine en etkili olanın glikoz olduğu görülmektedir(Çizelge 4.23).



Şekil 4.34.Glikozun kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

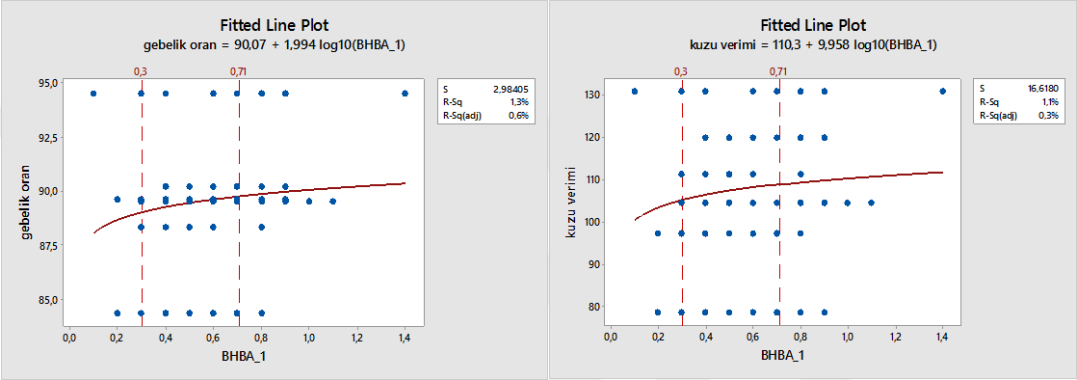
Bu çalışmada kuru dönemde gebelik oranı ve kuzu verim oranlarının her ikisi ile glikoz arasındaki istatistiki olarak önemli bulunan etkileşimler lineer regresyon modeli oluşturmuş ve bu etkileşime dair korelasyonlar negatif yönlü olmuştur.

Literatür verileri göz önüne alındığında kuru dönemdeki maksimum reprodüktif performansın kuru dönemde pozitif enerji dengesinden kaçınılması ile sağlanması ile mümkün olacağı anlaşılmaktadır(şekil 4.34.).

BHBA;yükselen keton cisimciği konsantrasyonu söz konusu verim özellikleri üzerinde strese neden olmadığı görülmektedir(şekil 4.35.). Koç katım döneminde BHBA seviyesi de tıpkı glikoz gibi hayvanın enerji durumunu yansıtan bir metabolit olarak değerlendirmek mümkündür. Zira herhangi bir matabolik strese maruz kalmayan ruminantlarda keton cisimciklerinin karaciğerde NEFA ve AcAc'den üretilen miktarı rumen duvarında asetat ve bütiratın metabolizasyonu sonucu üretilen

miktarlarından ılımlı bir şekilde de olsa daha azdır. Dolayısı ile herhangi bir metabolik stresin olmadığı bu dönemde hayvanın tükettiği rasyon kaynaklı enerji eldesinin bir kısmını BHBA üzerinden yaptığı ifade edilebilir. Bu nedenle düşük BHBA seviyeleri enerji yetersizliğinin bir göstergesi varsayılabilir.

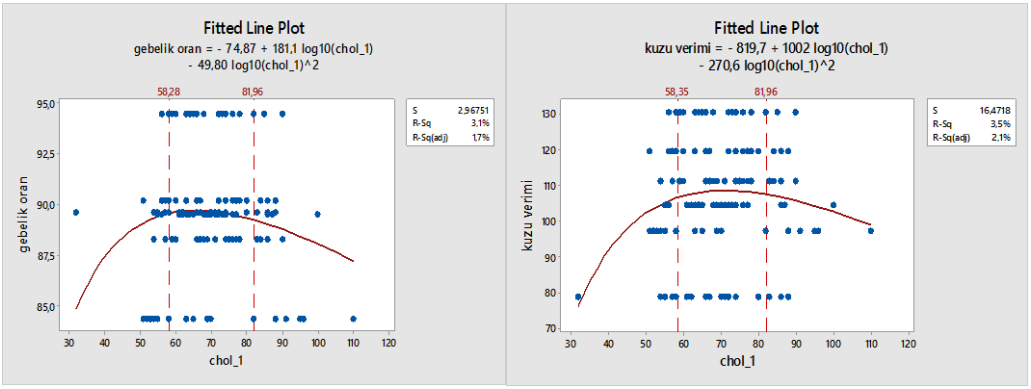
BHBA'nın seviyesinin verim özelliklerini negatif etkilememesi keton cisimciklerininkas kütlesinin proteolizisten korunması, glikoza kıyasla üstünlük sağlayan enerji verimliliği ve serbest radikallerin verdiği zararları azaltması şeklindeki özellikleri (Laffel 1999; Veech ve ark 2001) ile de açıklanabilir.



Şekil 4.35.BHBA'nın kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

Gebelik oranı ve kuzu verim oranlarına kuru dönemde BHBA'nın etkisi lineer regresyon modeli oluşturmuştur. Her iki verim özelliği üzerindede BHBA konsantrasyonunun etkisi istatistiki olarak anlamsız olarak tespit edilirken etkileşime dair korelasyonlarpozitif yönlü olmuştur.

Kolesterolün ise reprodüktif bileşenlerle olan ilişkisi polinomal olsa da istatistiki olarak önemsiz olmuştur(P>0,05). Ancak kolesterol-verim özellikleri arasındaki ilişkiye ait regresyon eğrisi incelendiğinde(şekil 4.36.) maksimum verim özelliklerinin çalışma içinde belirlenen referans değerler arasında olduğu görülmektedir. Benzer regreyon eğrisi koç katım döneminde de gerçekleşmiştir. Her iki fizyolojik dönemde aynı şekilde gerçekleşen model steroidlerin sentezi üzerindeki kolesterol etkisinin kısa dönemli peryotlardan ziyade uzun dönemi kapsadığı söylenebilir. Zira glikoz ve BHBA'nın verim özellikleri üzerindeki etkilerine dair regresyon modelleri koç katım dönemi ve kuru dönemde farklı şekillenmiştir.



Şekil 4.36. *K*olesterolün kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkisi.

Kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranları ile kolesterol arasında polinomal regresyon modeli oluşmakla birlikte ilişki istatistiki olarak anlamsız gerçekleşmiştir.

4.6.2. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metabolitlerin Doğum Ağırlığı ile Olan İlişkileri

Büyüme İntrauterin ve postuterin olmak üzere başlıca iki dönemdedir. İntrauterin büyümenin göstergesi doğum ağırlığıdır. Doğum ağırlığı ve süt emme üzerine genotip, cinsiyet, doğum tipi, ana yaşı, doğum mevsimi ile birlikte ananın beslenme durumunun etkili olduğu bildirilmektedir(Esen ve Yıldız 1998). Koyunların beslenmesinde en kritik dönemler aşım, gebelik ve laktasyon devresi olarak sıralanabilir. Özellikle fötal büyümenin % 70'inin gerçekleştiği gebeliğin son 6 haftasında ana karnındaki fötüsün yeterli büyüme ve gelişme gösterebilmesi ananın dengeli beslenmesine bağlıdır (Demirel ve ark 2000).

Çizelge 4.24. İleri gebelik döneminde enerji durumunu yansıtan metabolitlerin doğum ağırlığına olan etkileri.

Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)	r
Glikoz	d.a	3,49	0,06	L	1,9	0,18
Kolesterol	d.a	53,77	0,000	L	29,4	0,22
BHBA	d.a	6,59	0,01	L	4,2	0,56

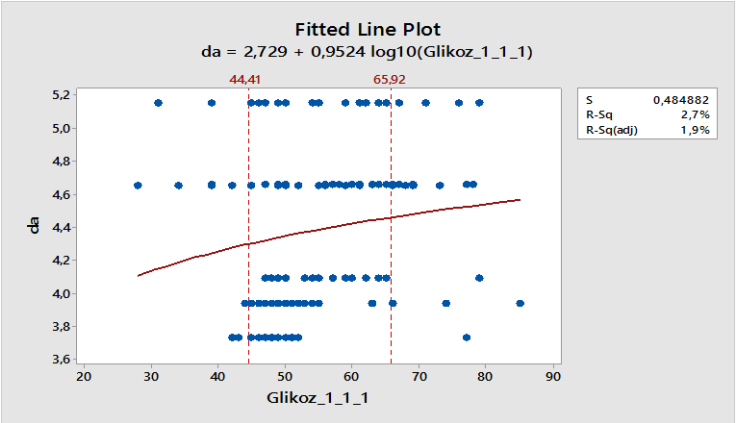
V.Ö: verim özelliği, d.a: doğum ağırlığı, R.M: regresyon modeli, L:lineer, BHBA: betahidroksibütirik asit, r:korelasyon katsayısı

İleri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile glikoz, BHBA ve kolesterol arasındaki en anlamlı etkileşimlerin lineer regresyon modelinde gerçekleştiği tespit edilmiştir(Çizelge 4.24). Her üç metabolitten doğum ağırlığı üzerine an fazla etki eden metabolit kolesterol olmuştur. İlişkilerin pozitif yönlü lineer olması söz konusu metabolitlerin ileri gebelik döneminde diğer dönemlerle karşılaştırıldıklarında düşük bulunması ile de ilgili olabileceği düşünülmektedir. Başka bir deyişle enerji

durumunu yansıtan metabolitlerin doğum ağırlığı üzerinde baskı oluşturacak seviyelere ulaşamaması olarak değerlendirilebilir. Bunun nedeni muhtemelen bu dönemdeki yoğun enerji ihtiyacıdır. Yoğun enerji ihtiyacının tam olarak karşılanması ve hatta bunun aşılması polinomal grafiklerin oluşumunu sağlayacağı düşünülmektedir. Enerji durumunu yansıtan metabolitlerden glikoz, kolesterol ve BHBA'nın doğum ağırlığı üzerindeki etkilerini en yüksek derecede açıklayan regreyon modellerine dair grafikler şekil 4.37, şekil 4.38 ve şekil 4.39'da ki gibi şekillenmiştir.

Glikoz

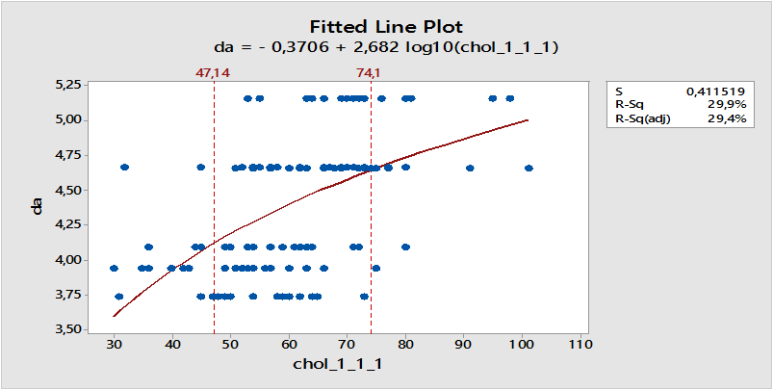
Fötus ve plasentanın enerji ihtiyacının az bir kısmı aminoasitlerden karşılanırken hemen tamamının glikoz ve laktat tarafından sağlanması kan glikoz konsantrasyonunun doğum ağırlığı üzerindeki etkisine neden olabilir. Serum insülin konsantrasyonundan etkilenmeyen fötoplasental yapı maternal glikozu hacme oranlı kullanmaktadır. Gebeliğin son döneminde fötoplasental glikoz ihtiyacı maternal glikozun %30-40'ı kadardır(Moallem ve ark 2012). Enerji metabolizmasının doğum ağırlığı üzerindeki etkisinin insülin ve IGF-I ve ekseninde meydana geldiği ve intrauterin büyüme söz konusu olduğunda özellikle IGF-II embryonik gelişim için esansiyel olduğu bilinmektedir(DeChiara ve ark 1991). IGF I ve II miktarı ise ortamdaki insulin varlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir(Taylor ve ark 2004). Bu nedenle yükselen insülin seviyelerinin doğum ağırlığını pozitif etkilediği kabul edilebilir. Insulin seviyesinin ise beslenme ile kısa bir süre içerisinde yükseltilebileceği bildirilmektedir (Williams ve ark 2001, Jorritsma ve ark 2003). Bu veriler ışığında glikozun doğum ağırlığı üzerindeki etkisi insulin bağlantılı IGF-II seviyesini yükselmesi ile de açıklanabilir(şekil 4.28.).



Şekil 4.37.Glikozun ileri gebelik döneminde doğum ağırlığına olan etkisi.

Doğum ağırlığı ve glikoz arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Kolesterolün doğum ağırlığı üzerindeki oldukça anlamlı olan etkisi GLUT4'ün yağ dokudaki yüksek miktardaki expresyonunundan Hocquette ve ark (2006) kaynaklanabilir. Zira GLUT4 glikoz toleransını arttırarak adiposit hiperplazisini stimüle etmektedir(Nishimoto ve ark 2006). Metabolik stres altında yağ dokunun insüline direnç göstermesinin(Zachut ve ark 2013) bu hiperplaziyi bloke etmesi muhtemeldir. Ancak insüline karşı direnç sadece maternal düzeyde gösterilmiştir. Fötal dokuda böyle bir direncin oluşmaması dolaşımdaki maternal insülin seviyesinin yükselmesi ile fötal adiposit hiperplazisi situmule olarak fötal canlı ağırlık artışını sağlayabilir. Bunun dışında kalsifikasyonda önemli rol üstlenen D vitaminin prekürsörü olması da kolesterolün doğum ağırlığı üzerindeki etkisinin bir açıklaması olabilir.

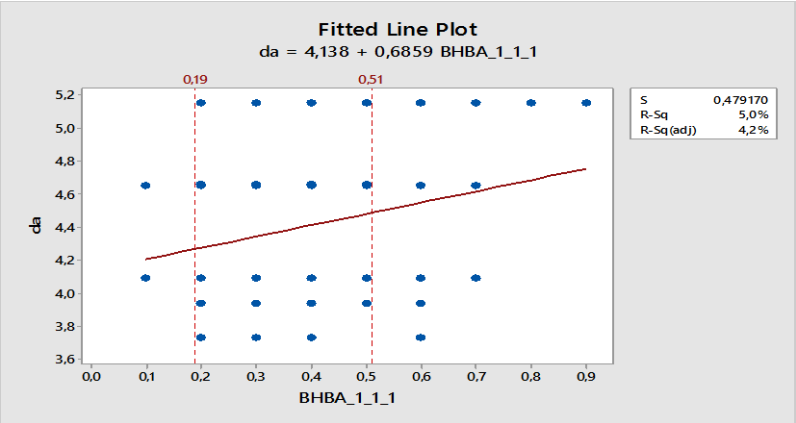


Şekil 4.38. Kolesterolün ileri gebelik döneminde doğum ağırlığına olan etkisi

Doğum ağırlığı ve kolesterol arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin önemli olduğu belirlenmiştir.

Glikoz ve kolesterol seviyelerinin yüksekliği ile doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyon Pardi ve ark (2002)'nın düşük doğum ağırlığının majör nedeni olarak fötüse ulaşan oksijen ve besin yetersizliği olarak bildirdiği veri ile uyumludur. En yüksek doğum ağırlığına(5,15 kg) sahip olan işletmenin ileri gebelik dönemindeki glikoz ve kolesterol konsantrasyon ortalamaları sırasıyla 56,22 mg/dl ve 73,10 mg/dl olurken en düşük doğum ağırlığına (3,73 kg) sahip işletmedeki değerleri sırasıyla 49,0 mg/dl ve 52,60 mg/dl olarak gerçekleşmiştir. Bu veriler plasental restrüksiyon yapılan koyunlardan elde edilen kuzuların doğum ağırlıklarının kontrol grubuna daha düşük olarak (5,71 kg'a karşı 4,60 kg) kaydedildiği De Blasio ve ark (2009)'nın çalışmasındaki verileri desteklemektedir. Yapılan çalışmada elde edilen veriler Demirel ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmada elde edilen veriler de paralellik göstermektedir. Demirel ve ark (2000) tarafından yapılan çalışmada ileri gebelik döneminde NRC tarafından belirlenen besin madde ihtiyaçlarının%80, %100, %115 ve %130'u verilen koyunlardan doğan kuzuların doğum ağırlıkları sırasıyla(kg) 3.97, 4.15, 4.02 ve 4.56 olarak bildirilmiştir

BHBA; Bu çalışmada elde edilen BHBA ile doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyon iki şekilde açıklanabilir(şekil 4.30). Bunlardan birincisi keton üretimine kaynak teşkil eden lipomobilzasyon sonucu kurulmaya çalışılan enerji dengesinin bir sonucu olarak BHBA seviyesinin yükselebileceğidir. Diğer bir deyişle BHBA seviyesindeki artışın fötal ağırlığın artmasının bir nedeni değil fötal ağırlığın artmasının bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Zira herhangi bir matabolik strese maruz kalmayan ruminantlarda keton cisimciklerinin karaciğerde NEFA ve AcAc'den üretilen miktarı rumen duvarında asetat ve bütiratın metabolizasyonu sonucu üretilen miktarlarından ılımlı bir şekilde de olsa daha azdır. Ancak gebelik ve laktasyon gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlarda hepatik ketogenezis 4-5 kat artmakta ve karaciğer bu durumda tek ketojenik organ durumuna gelmektedir(Harmeyer ve Schulumbohm 2006).



Şekil 4.39. İleri gebelik döneminde doğum ağırlığına BHBA etkisi.
Doğum ağırlığı ve BHBA arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin önemli olduğu belirlenmiştir.

BHBA ile doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyona dair ikinci açıklama ise söz konusu metabolitin doğum ağırlığı üzerine olabilecek direkt etkisidir. Zira ılımlı ketozisin kas kütlesinin proteolizisten korunması, glikoza kıyasla üstünlük sağlayan enerji verimliliği ve serbest radikallerin verdiği zararları azaltması şeklinde sıralanabilecek terapötik özelliklerinin olduğu bildirilmektedir(Laffel 1999; Veech ve ark 2001).

4.6.3. Enerji Metabolizmasını Yansıtan Metaboltlerin Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Olan İlişkileri

Kuzuların doğum ve sütten kesim ağırlıkları üzerine doğum yılı, cinsiyet, doğum tipi, ana yaşı ve canlı ağırlığı, koyunların bakım ve besleme seviyelerinin önemli etkileri olduğu bildirilmektedir (Esen ve Yıldız 1998; Aktas ve ark 2016). Gebeliğin son dönemindeki besleme, anaların doğum sırasındaki kondüsyonunu ve erken laktasyondaki süt verimini artırmakta, bunun yanında kuzuların doğum ağırlığını ve büyüme dönemindeki ağırlık artışı ile yaşama güçlerini yükselttiği bildirilmektedir (Demirel ve ark 2000; Sezenler ve ark 2013).

Toplam kuru maddesinin yarısı yağlardan oluşan koyun sütü 1,1 Mcal GE/ kg değeriyle konsantre bir enerji kaynağı olduğu bildirilmektedir. Koyun sütünün bileşiminde %5,5-6 protein, %7-7,5 yağ, %4,4-4,8 laktoz ve %0,9-1,0 kül bulunmaktadır. Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi sadece enerji bakımından zengin bir bileşim değil aynı zamanda protein ve mineral maddelerce de zengin bir besin

kaynağıdır ve anne sütüyle beslenen kuzuların canlı ağırlıkları önemli miktarlarda artmaktadır(Çolpan 2001). Bu nedenle maternal metabolik profil ile kuzuların gca artışları arasındaki ilişkilerin maternal süt verimi aracılığında incelenmiştir.

Beslenmenin koyunlarda süt üretimini etkileyen önemli bir etken olduğu bildirilmektedir. Zira 2,4 Mcal ME değerinde sınırlı enerji kapsayan rasyonla beslenen koyun 1 litre süt üretirken, ortalama enerji değeri 7,2 Mcal ME'lik enerji alımının yapıldığı ad libitum besleme süt üretimini 3 litreye çıkarmaktadır(Çolpan 2001).

Günlük canlı ağırlık artışıile enerji durumunu yansıtan metabolitler arasındaki ilişkiler postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde farklı derecelerde şekillenmiştir. Bu nedenle söz konusu bu ilişkiler her dönem için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Postpartum dönem

Postpartum dönem söz konusu olduğunda enerji durumunu yansıtan metabolitlerden günlük canlı ağırlık artışı üzerine en etkili olanların glikoz ve BHBA olduğu görülmektedir. Determinasyon katsayıları bağlamında değerlendirildiğinde her üç metabolitinde gca artışı üzerine olan etkilerini en iyi açıklayan regresyon modelinin polinomal model olduğu tespit edilmiştir(Çizelge 4.25). Başka bir deyişle söz konusu bu metabolit seviyelerinin görece yüksek ya da düşük seviyeleri gca artışını olumsuz etkilemiştir.

Çizelge 4.25.Postpartum dönemde enerji durumunu yansıtan metabolitlerin günlük canlı ağırlık artışına olan etkileri.

Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)
Glikoz	gcaa	6,47	0,002	P	8,8
Kolesterol	gcaa	1,56	0,21	P	2,2
BHBA	gcaa	5,9	0,004	P	7,9

V.Ö: verim özelliği, d.a: doğum ağırlığıı, R.M: regresyon modeli, P:polinomal, BHBA: betahidroksibütirik asit.

Glikoz

Enerji metabolizmasının süt verimi üzerindeki etkilerinden biri insülin-IGF-I ve GH(Growth hormon-Büyüme hormonu) ekseninde meydana gelmektedir. Bauman ve ark (1985) rekombinant büyüme hormonu uygulamasının süt veriminde

%23 ila 41 arasında bir artış sağladığını bildirilmektedirler. Yazarlar söz konusu bu artışın yağ asidi oksidasyonunu artırarak glikozun periferal organlarda kullanımının sağlanması ile oluştuğunu bildirmektedirler. Yağ oksidasyonunun artışı fizyolojik olarakta gerçekleşmetedir. Postpartum dönemde ve erken laktasyonda süt üretimini desteklemek için yağ mobilizasyonu gerçekleşmekte ve gelişen insülin direnci ile birlikte glikozun laktoz sentezine yönelmesi sağlanmaktadır. Bu bir dizi reaksiyonun ardından metabolik profilde de değişimlerin olacağı bildirilmektedir(Wathes ve ark 2006). Pentoz fosfat yolu NADPH üretimini gerçekleştiren glikoz metabolizmasına ait bir başka yolaktır. Üretilen NADPH, lipit ve steroid biyosentezinde / hidroksilasyonunda ve anabolik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Bu yolağın laktasyon sırasında meme dokusunda aktif olduğu bildirilmektedir. (Bouché ve ark 2004).

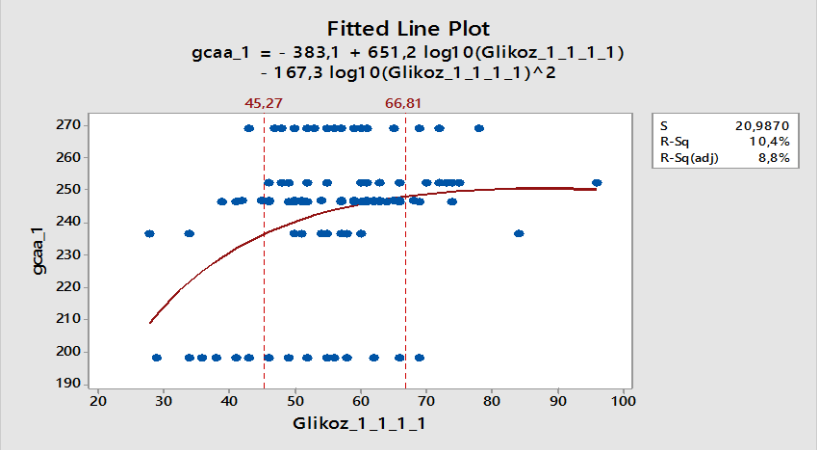
Büyüme hormonu süt verimini direkt olarak etkilediği gibi IGF-I sentezinin situmulasyonu ile de etkilemektedir. IGF-I'in süt üretimi üzerindeki etkisi meme parankiminin proliferasyonu sağlamak suretiyle olmaktadır(Schneider ve ark 2011). Karaciğerde büyüme hormonunun reseptörüne bağlanması bu organda IGF-I üretimini sitümüle etmektedir(Thissen ve ark 1994). Hepatik GH reseptörlerinin sayısı fizyolojik dönemler içinde değişebildiği gibi diyetle de değişebilmektedir.

Karaciğerde bulunan reseptör sayısı insulin seviyesi ile pozitif korelasyon göstermektedir.(Taylor ve ark 2004). Bu ilişki vücut enerji dengesi ile IGF-I arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır. Zira uygun beslenme koşullarında GH'nın yükselmesi neticesinde IGF-1 seviyesinin genellikle yükseldiği tersi durumlarda ise(kalitatif ya da kantitatif açlık, NEB) ise dolaşımdaki konsantrasyonu düştüğü bildirilmektedir(Thissen ve ark 1994). Bu konuda Wathes ve ark (2006) tarafından yapılan çalışmada erken laktasyon dönemindeki ineklere uygulanan insülininin hepatik GH reseptörlerinin sayısını ve dolaşımdaki IGF-I seviyesini arttırdığı bildirilmektedir.

Enerji metabolizmasının süt verimin yanı sıra süt kalitesi üzerine de etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu etki insülin aracılığında süt protein içeriğini değiştirmek suretiyle olmaktadır. Düşen glikoz konsantrasyonunun insülin sekresyonunu düşürdüğü bilinmektedir. Bunun kas ve yağ

dokulardan salınan insulin taşıyıcısı olan GLUT4 miktarının azalması ile olduğu bildirilmektedir(Bell ve Bauman 1997). İnsulinin dolaşım konsantrasyonu ile süt proteini arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; seviyesi normal seviyesinden 4 kat arttırılarak oluşturulan hyperinsulinemik-euglisemik gruptaki süt protein oranının suyun abomosal infuzyonu ile %15 arttığı, kazein ve dallanmış zincirli aminoasit infuzyonu ile de %25 oranında arttığı bildirilmektedir (Mackle ve ark 2000).

Enerji almı ile süt protein düzeyi arasında pozitif ilişki belirlenmiştir. Bu konuda keçilerde yapılan bir çalışmada insulin seviyesinin 3 kat arttırılarak oluşturulan hiperinsulumik-euglisemik grupta insulin ve insulin artı AA(Amino Asit)'lerin birlikte verildiği grupta kontrol grubuna göre sırasıyla süt veriminin %13 ve %18 oranında ve süt protein oranının %10 ve %21 oranında arttığı bildirilmektedir. Ancak insulin infuzyonu olmaksızın sadece AA verilen grupta sayılan değişikliklerin hiçbirisi gözlenmediği belirtilmektedir(Bequette ve ark 2001).



Şekil 4.40.Glikozun postpartum dönemde günlük canlı ağırlık artışına olan etkisi.

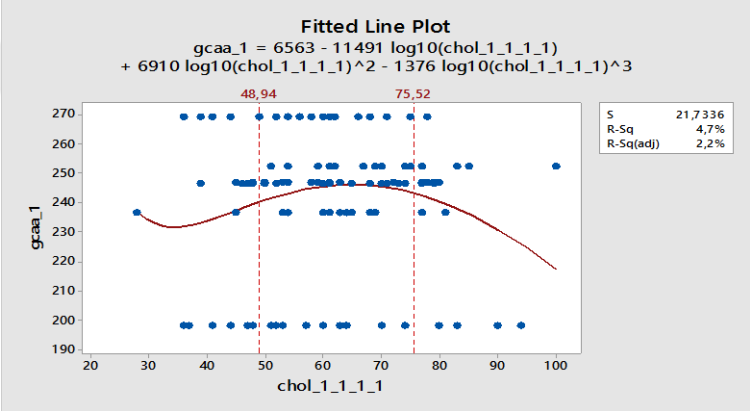
Günlük canlı ağırlık artışı ve glikoz arasında Postpartum dönemde polinomal regresyon modeli oluşmuş ve istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Enerji durumunu yansıtan metabolitlerin yüksekliğinden kaynaklanan süt verimi düşüşünün çiftlik hayvanlarında nadir olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden enerji fazlalığının neden olduğu bu durumla ilgili eksikliği ile ilgili olandan çok daha az araştırma yapılmıştır. Söz konusu bu durum bu çalışmada da kendni göstermiştir. Enerji durumunu en iyi yansıtan metabolitlerden olan glikoz ile gca artışı arasındaki ilişkiye dair regresyon modeli polinomal bile gerçekleşse bu ilişkinin grafiği tam bir

çan eğrisi çizmemiştir(şekil 4.40.). Grafik incelendiğinde regresyon eğrisinin plato oluşturduğu gözlenmektedir. Yani yükselen glikoz seviyesi gca artışı saha koşullarında negatif bir etki göstermemiştir. Ancak bu konuda insanlarda yapılan bir çalışmada obezite durumunda süt üretimi üzerindeki pozitif etkisi bilinen GH aktivitesinde azalmanın meydana geldiği bildirilmektedir(Hochberg ve ark 1992).

Kolesterol

Düşük kolesterol seviyesinin gcaa ve dolaysı ile süt verimi arasında gelişen negatif korelasyon kolesterolün süt yağı sentezinde kullanımı ile ilişkilendirilebilir. Zira trigliserit yönünden zengin lipoproteinlerin süt yağı sentezinde kullanılmak üzere meme bezlerinde kolesterol bakımından zengin LDL'ye metabolize edilmesi söz konusu metabolitin süt verimi ile olan pozitif korelasyonuna neden olarak gösterilmiştir(Kida 2003).



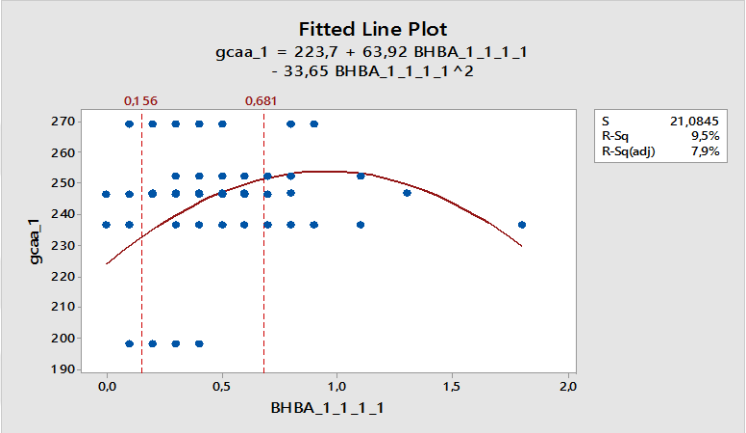
Şekil 4.41. Kolesterolün postpartum dönemde günlük canlı ağırlık artışına olan etkisi.

Günlük canlı ağırlık artışı ve kolesterol arasında Postpartum dönemde polinomal regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir.

Söz konusu ilişkiye dair grafik bir çan eğrisi çizmiştir(şekil 4.41.). Başka bir deyişle kolesterolün görece düşük ve yüksek seviyeleri verimi olumsuz etkilemiştir. İstatitistiki olarak önemsiz olsa dahi oluşan çan eğrisi postpartum dönemde dengeli bir kolesterol seviyesinin kuzuların gcaa artışını pozitif etkilemiştir.

BHBA(Beta Hidroksi Bütirik Asit)

BHBA ve günlük canlı ağırlık artışı arasındaki ilişkiye dair grafik(şekil 4.42.) incelendiğinde oluşturulan referans sınırlarının Günlük canlı ağırlık artışı üzerinde bir etkisinin olduğu ancak sayısal olarak 1 mmol/l seviyesinin gcaa artışının maksimum seviyede olmasını sağladığı görülmektedir. Ancak bu seviyenin üstündeki değerler gcaa artışını düşürmektedir. İlgili grafikte söz konusu metabolitin yükselen seviyelerinin gcaa artışı üzerindeki baskısının yanı sıra düşük seviyelerinin de bir baskı kaynağı olduğu görülmektedir.



Şekil 4.42. BHBA'nın postpartum dönemde günlük canlı ağırlık artışına olan etkisi.
Günlük canlı ağırlık artışı ve BHBA arasında peripartrunet dönemde polinomal regresyon modeli oluşmuş ve istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Söz konusu bu metabolitin süt verimi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar daha çok sığırlar üzerinde yapılmış ve yüksek seviyelerinin süt üretimi üzerindeki baskılayıcı özelliği ön plana çıkmıştır. Sığırlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1,0 mg/dl'den fazla BHBA süt verimindeki düşüşle ilgili olduğu (Ospina ve ark 2010) ve doğumdan sonraki 1. Haftada BHBA seviyesinin 1400 ìmol/L'den daha fazla, 2. BHBA'nın 1200 ìmol/L'den fazla olması süt veriminin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir Chapinal ve ark(2012). Bu metabolitin yükselmesi sonucu süt üretiminin düşmesinin yanı sıra laktasyona bağlı olarak yoğunlaşan enerji ihtiyacının kompanse edilmesi amacıyla hiperketonemi olgusunun varlığı söz konusu olabilmektedir. Zira koyunlarda zayıf hiperketoneminin laktasyonla ilgili olabileceği bildirilmektedir(Ramin ve ark 2005).

BHBA-gcaa arasındaki etkileşim incelendiğinde belirli seviyelerin üzerindeki BHBA seviyesinin gcaa artışı üzerindeki baskılayıcı etkisini düşük seviyelerdeki BHBA'nın da gösterdiği gözlenmektedir. Oysa yapılan araştırmalar çoğunlukla BHBA'nın süt üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisini ortaya koymak üzere yapılmıştır. Ve bu konuda genel kabul gören hipotez BHBA seviyesinin enerji dengesizliğinin bir göstergesi olarak kabülü ve enerji açığı ne kadar fazla ise süt veriminin o derecede baskılanacağı yönünde olmuştur. Düşük BHBA seviyesinin süt verimine ve dolayısıyla da gcaa artışına olan negatif etkisi ise ılımlı ketozisinkas kütlesinin proteolizisten korunması, glikoza kıyasla üstünlük sağlayan enerji verimliliği ve serbest radikallerin verdiği zararları azaltması şeklinde sıralanabilecek terapötik özelliklerinin (Laffel 1999; Veech ve ark 2001) bir sonucu olabilir. Zira enerji ihtiyacının arttığı durumlarda vücuttaki tek ketojenik organın karaciğer olması bu dönemde hayvanın tükettiği rasyon kaynaklı enerji eldesini BHBA üzerinden yapmadığı sonucunu doğurmaktadır.

Şu halde bu metabolitin genel kabul gören şekli olan yüksekliğinin yol açtığı verim özellikleri üzerindeki baskının düşük değerlerde de oluşabilmesi nedeni ile söz konusu metabolitin denge halinde olmasının süt verimi ve dolasıyla gcaa üzerinde pozitif bir etki bırakacağından söz edilebilir.

Erken Laktasyon

Erken laktasyon dönemi söz konusu olduğunda enerji durumunu yansıtan metabolitlerden günlük canlı ağırlık artışı üzerine her üç metabolitinde etkisiz olduğu görülmektedir(Çizelge 4.26.).

Çizelge 4.26. Postpartum dönemde enerji durumunu yansıtan metabolitlerin günlük canlı ağırlık artışına olan etkileri.

Metaboilt	V.Ö	F	P	R.M	R-sq(adj)
Glikoz	gcaa	0,38	0,76		0,0
Kolesterol	gcaa	0,06	0,94		0,0
BHBA	gcaa	2,38	0,13		1,4

V.Ö: verim özelliği, gcaa: günlük canlı ağırlık artışı, R.M: regresyon modeli, BHBA: betahidroksibütirik asit

Günlük canlı ağırlık artışının değerlendirilmesinde doğum ağırlığının da göz önüne alınması gerekmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada düşük doğum

ağırlığına neden olan maternal yem kısıtlaması neonatal leptin seviyesini yükseltmiştir. Leptinin iştah açıcı mediyatörleri baskıladığı gerçeğine karşın iştah artışının ve obezitenin meydana geldiği bildirilmektedir. Bu beklenmedik duruma leptine karşı gelişen resiztansın neden olduğu bildirilmektedir(Yura ve ark 2005).

İştah açıcı mediyatörleri baskılamanın yanı sıra termogenezisi ve enerji harcamayı artıran(Huang ve Li 2000) leptinin sirkulasyondaki miktarı yeni doğan bebeklerde ve yetişkinlerde vücut kütle indexi ve yağ deposu miktarı ile doğru orantılıdır(Maffei ve ark 1995, Considine ve ark 1996). Herhangi bir nedenden dolayı uterusa ulaşan substrat miktarındaki düşüş düşük doğum ağırlığı ve ardından gelen hızlı büyümeyi ve obeziteyi beraberinde getirdiği bildirilmektedir(Rogers 2003). Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerdeki leptin miktarının normal doğum ağırlığına sahip olanlarla kıyaslandığında oldukça yüksek ve yetişkinlerdeki miktarı ile benzer olduğu ve bu tip yenidoğanların hayatlarının ilk birkaç ayında daha hızlı bir büyüme ve yağ dokusu artışı meydana geldiği bildilmektedir(Phillips ve ark 1999).

Rodentlerden daha fazla doğuma ağırlığına sahip kuzularda ise materanl yem kısıtlaması sonucu ya da diğer spontane nedenlerden dolayı düşük doğum ağırlığına sahip kuzularda iştah artışı ve buna bağlı yağlanmaya rağmen sirkülasyondaki leptin konsantrasyonunun normal doğum ağırlığına sahip kuzulardan farklı olmadığı bildirilmiştir(Yuen ve ark 2002). Öte yandan plasental restrüksiyon sonrası doğan kuzularda iştahı baskılayan leptin hormonuna karşı resiztans gelişimi nedeniyle iştahın ve yem alımının yükselmesine bağlı olarak adipöz dokunun genişlediği düşünülmektedir. Söz konusu hormona rezistans geliştirmeyen normal doğum ağırlıklı kuzularda ise leptinin negatif geri beslemesi sonucu tokluk durumunda iştah baskılanmakta ve yem alımı durmaktadır(De Blasio ve ark 2010). Bu çalışmada kuzuların günlük canlı ağırlık artışı ile ağırlığı arasında negatif korelasyon elde edilmiştir($r=-0,16;p=0,05$) bu bulgu De Blasio ve ark(2010) ve Rogers (2003)'nın leptin resiztansı ile ilgili tezleriyle uyumludur.

4.7. Total Protein ve Albümin ile Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler

T. protienin postpartum dönemde gca artışı ve albüminin kuru dönemde gebelik oranına olan etksi hariç bütün dönemlerde ve verim özellikleri üzerinde olan etkileri istatistiki olarak önemli bulunan total protein ve albüminin etkisi, incelenen verim özelliklerinin tamamında ve bütün dönemlerde pozitif lineer regresyon modelinde gerçekleşmiştir. Bu nedenle söz konusu metabolitlerin ölçülen seviyeleri ile sınırlı olmak koşulu ile fazlasının verim özellikleri üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinden söz edilemeyeceğinden tartışılmayacaktır.

Plazma proteinleri 100 gram kanda 7 gram kadardır ve bunun yaklaşık %50'sini albümin oluşturmaktadır. Albümin ve buna bağlı olarak total proteinin verim özellikleri üzerindeki pozitif etkileri başlıca üç kategoride değerlendirilebilir.

Sahip olduğu fizyolojik roller,
Hormonal etkileşimler,
Enerji meabolizması ile olan interaksiyonları.

I-Sahip olduğu fizyolojik roller

Vücutta en fazla depo edilen protein albümindir ve önemli bir aminoasit taşıyıcısıdır. Albüminin en önemli fonksiyonunun bağlayıcılık ve taşıyıcılık olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Bu özelliklerinin yanı sıra albüminin antikoagulant etkisi, mikrovasküler bütünlüğü sağlama fonksiyonu, antioksidan fonksiyonu, tampon özelliği ve onkotik basınç gibi diğer fizyolojik rolleri homeostazisin sağlanmasında etkili faktörlerdir.

Yüksek verim özelliklerinin meydana gelebilmesi şüphesiz sağlıklı hayvanların varlığında gerçekleşecek bir dizi fizyolojik olaylar sonucunda olacaktır. Subklinik hastalıklar ya da inflamatuar sitokin üretimini indükleyen herhangi bir süreç fizyolojik cevaba bağlı olarak birçok kan parametresinin değişimine neden olmaktadır. Bu süreçte interlökin-1 mediatörlüğünde karaciğerde sentezlenen haptoglobin ve seruloplazmin gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri yükselirken albumin, kolesterol, demir ve çinkonun kan konsantrasyonları nutrisyonel statüden bağımsız olarak düşmektedir(Mozaffero ve ark 2002).

Albümin konsantrasyon değişikliğinin diğer bir sebebi de sentez oranlarındaki değişimdir. Travma, inflamasyon ve sepsis gibi durumlarda akut faz proteinlerin sentezinden sorumlu mRNA transkrpsiyonu artmakta, buna karşın albumin mRNA'sının transkripsiyonu azalmaktadır. Akut faz proteinlerinin yanında IL-6 ve TNFα'nın her ikiside albümin mRNA'sının transkripsiyonunda azalmaya neden olmaktadır(Schreiber ve ark 1982).

Yapılan çalışmalar albümin konsantrasyonunun insan(Nicholson ve ark 2000) ve hayvanlarda (Mozaffero ve ark 2002) mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu ortaya koymuştur. Litrede 2,5 g miktarındaki düşüşün ölüm oranını %24-56 arasında yükselttiği belirtilmektedir. Mortalitede olduğu gibi morbidite oranlarında da albümin seviyesinin etkin bir prediktör olduğu geniş tabanlı araştırmalar sonucunda rapor edildiği bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000).

Serbest radikalleri ve bakteriyel toksinleri ortadan kaldırmak için kullanılan albümin bu toksik ürünleri bağlayarak fonksiyonel bir destruksiyon gerçekleştirmektedir. Yangısel alandaki bir başka albümin denatürasyonu da bölgenin pH değeri nedeni ile gerçekleşmektedir. Deantüre olan albümin kaynaklı aminoaistler ise doku tamirinde kullanılmaktadır(Mozaffero ve ark 2002). Albümin uygulamasının endotoksemik koyunları ARDS ve doku hasarından koruduğu gösterilmiştir(Emerson ve ark 1988).

II- Hormonal etkileşmler

Söz konusu bu moleküllerin üretimi enerji ve protein metabolizmalarından etkilenmektedir. IGF-I sentezi sadece enerji statüsünden değil aynı zamanda vücut protein durumundan da etkilenmektedir. Besi danalarında yapılan bir çalışmada rBst(rekombinant bovine somatoprotein) uygulanan hayvanlardan düşük enerji (1,96 ME) ve düşük protein (%8) içeren rasyonla beslenenlerdeki IGF-I seviyesi düşük enerji (1,96 ME) ve yüksek protein(%11-14) içeren rasyonla beslenenlerden daha düşük olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada yüksek enerji içeren(2,67 ME) rasyonla beslenen hayvanlarda ise plazma IGF-I seviyesinin rasyonun protein oranı ile lineer bir ilişki kurduğu bildirilmektedir. Bu nedenle IGF-I'in verim

özellikleri üzerindeki etkilerinin ortaya çıkmasında vücut protein dengesinin de belirleyiciliğinden söz edilebilir. Çünkü beslenme ve buna bağlı olarak yeterli nitrojen alımı normal albümin sentezi için esansiyeldir ve günlük nitrojen alımının yaklaşık %6'sının sentez için kullanıldığı bildirilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002). Ayrıca protein eksikliği olan diyetle beslenme uzun süreli olduğunda albümin sentezinin %50-60 oranında azaldığı ve bu azalmayı %0-4 arası protein içeren diyetin yavaşlatmadığı bildirilmektedir(Sakuma ve ark 1987). Büyüme hormonu söz konusu olduğunda ise albümin ile karşılıklı bir interaksiyondan söz edilebilir. Zira büyüme hormonu albümin mRNA'sında artış sağlamaktadır(Nicholson ve ark 2000).

III-Enerji metabolizması ile olan etkileşimler

Uygun miktarlarda albümin sentezlenebilmesi için insülin düzeyinin yeterli olması gerekmektedir. Diyabetik bireylerdeki azalan sentez oranı insülin infuzyonu ile normale dönebilmektedir. Diyabetik ratların hepatositlerindeki albümin mRNA'sının yaklaşık %50 oranında azaldığı tespit edilmiştir(Lloyd ve ark 1987). Diyet enerjisinin de albümin sentezi üzerinde etkisi olmakta, enerji eksikliğinde görülen polizom formasyonundaki bozulma sadece glikozla besleme ile giderilebilmektedir(Princen 1983).

Artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu daha fazla yağın mobilizasyonu karaciğere ulaşan NEFA miktarının artması ile sonuçlanır. Karaciğerin oksidasyon kapasitesi aşıldığında ise trigliserit esteri oluşumu artmaya başlar. Bir tür özelliği olarak ruminantlardaki VLDL'nin düşük olması nedeni ile oluşan trigliseritler organdan ihraç edilemezler ve hepatositler içinde birikim yaparlar. Bu da hepatositlerin fonksiyon bozukluğuna ve karaciğer yağlanmasına neden olur. Gelişen yağlı karaciğer sendromunda hepatositlerde fonksiyon bozuklukları şekillenebilmektedir. Albümin sentezi gen trankripsiyonunu azaltan faktörlerin birinin de zarar görmüş hepatositler olduğu bildirilmektedir(Mazzaferro ve ark 2002).

Serum albümin düzeyinin karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için veteriner sahada sıklıkla kullanıldığı bildirilmektedir. Serum albümin seviyesinin düşmesi hepatik yetersizliğin geç bir marker'ıdır. Çünkü seviyesi ancak karaciğer

fonksiyonlarını %75 oranında yitirdiğinde düşme eğilimine girmektedir (Mozaffero ve ark 2002). Ruminantlarda ayrıca görece uzun yarı ömrüne sahip olmasıda bu özelliğine katkıda bulunmaktadır(Başoğlu ve Sevinç 2004).

Bunun dışında protein-enerji interaksiyonları enerji ihtiyacının yoğun olduğu dönemlerde aminoasitlerin bizzat enerji kaynağı olarak kullanımı şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda protein metabolizmasının enerji metabolizması üzerindeki etkisi dolaylı değil direkt olmaktadır. Bu konuda inekler üzerinde yapılan bir çalışma da enerji ihtiyacının yoğun olduğu erken laktasyon döneminde başlıca glikoneogenjik aminoasit olan alaninin kaslardan sağlanan miktarının 3 kat ve karaciğerde glikoza dönüşümünün %198 oranında arttığı bildirilmektedir Aynı dönemde propiyonatın glikoza dönüşüm oranı sadece %119 düzeyinde olduğu, bu dönüşümü katalize eden enzimlerin hepatik mRNA'sındaki değişimlerin de benzer düzeylerde olduğu bildirilmektedir(Overton 1999).

Albüminin fizyolojik özellikleri, hormonal etkileşimleri ve enerji metabolizması ile olan etkileşimlerinin söz konusu metabolit ile verim özellikleri arasındaki ilişkilere yansıdığı söylenebilir. Bu nedenle sayılan bu özelliklerin bütün verim özellikleri üzerinde ortak etkisinin dışında kalan fizyolojik döneme özel bir takım etkiler alt başlıklarda verilmeye çalışılmıştır.

4.7.1. Gebelik ve Kuzu Verim Oranları ile Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler

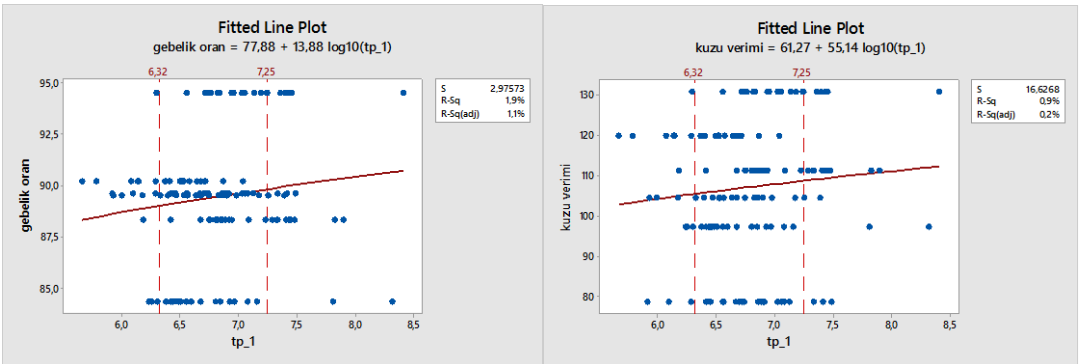
Albümin ile gebelik ve kuzu verim oranlarıarasında derecesi verim özelliği ve fizyolojik döneme göre değişmekle birlikte önemli etkileşimler tespit edilmesine karşın söz konusu verim özellikleri ile total protein etkileşimleri görece önemsiz kalmıştır(çizelge 4.27.). Söz konusu bu etkileşimlerin regresyon modelleri ise tamamında lineer olarak gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.27. T. protein ve albümin ile gebelik ve kuzu verim oranlarıarasındaki ilişikiler.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Total Protein	kd	go	1,29	0,28	L	1,1	0,13
		kvo	1,3	0,257	L	0,2	0,10
	kkd	go	3,76	0,05	L	2,0	0,16
		kvo	1,05	0,31	L	0,0	0,09
Albümin	kd	go	15,21	0,000	L	9,4	0,32
		kvo	2,72	0,10	L	1,2	0,15
	kkd	go	7,43	0,007	L	4,6	0,24
		kvo	0,08	0,78	L	0,0	0,02

F.D:fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd: kuru dönem, kkd: koç katım dönemi, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, L:lineer, r: korelasyon katsayısı.

Albüminin hormonal etkileşimleri sonucu seviyeleri değişebilen GH ve IGF-I ve II'nin hayvanlardaki verim özellikleri üzerinde oldukça önemli etkileri vardır.Östrus siklusunun kontrolü, östrus davranışlarının belirlenmesi, oosit gelişimi ve ardından oluşan embriyonun yaşamının regülasyonu, postovulasyon corpus luteum oluşumu ve fonksiyonları ve progesteron sentezi ovaryumların mojör rolleridir. Foliküler cevapta rol oynayan nütrisyonel mediatörler insulin-glikoz, leptin, IGF I,II ve bunların bağlayıcı proteinleridir. Bu metabolitlerin konsantrasyonlarının artması folikülün gonadatropinlere cevap kabiliyetini reseptör sayılarını arttırarak yükseltmektedir(Diskin ve ark 2003).

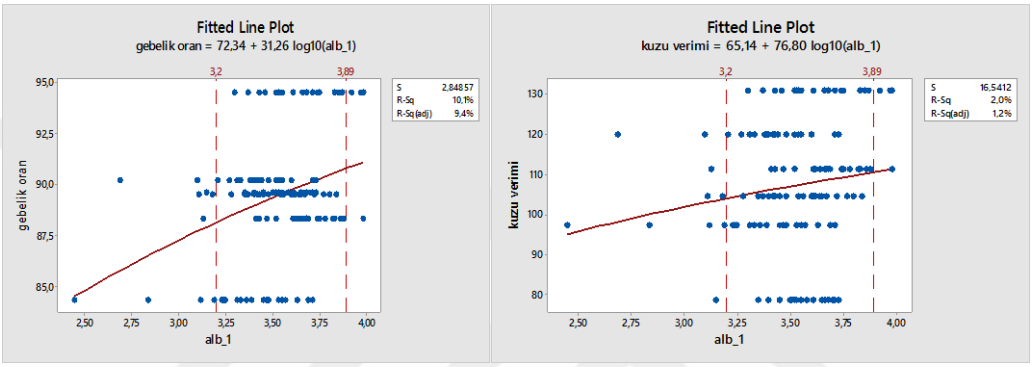


Şekil 4.43. T. proteinin kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Gebelik ve kuzu verim oranları ile TP arasında koç katım öncesi dönemde lineer regresyon modelleri oluşmuştur. İlişkiler istatistiki olarak önemsizdir.

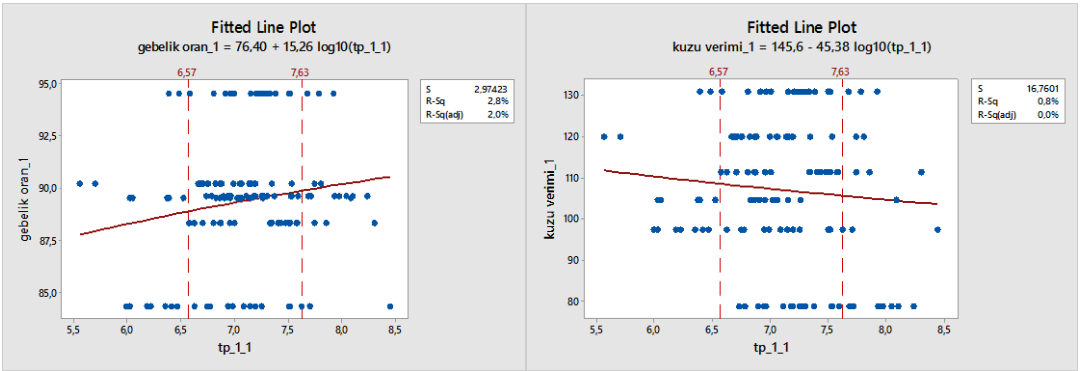
Gebelik ve kuzu verimi üzerinde GH ve IGF-I ve II'nin dışında albümin ile etkileşim içinde bulunan diğer bir hormonda $PGF_{2\alpha}$'dır. Zira albüminin prostoglandin

I_2 ve trombaksan A_2 gibi substansların stabilizasyonunu sağlayabileceği bildirilmektedir(Nicholson ve ark 2000). Zira albümin seviyesinin düşüşü ile birlikte platelet agregasyonu ve trombozise neden olan prostoglandinlerin prekürsörü olan araşidonik asit seviyesi yükselmektedir(Mozaffero ve ark 2002). Yükselen prostoglandinlerin ise gebelik oluştuktan sonra embryo üzerinde negatif etkileri olduğu bilinmektedir. Gebeliğin ilk 3 haftasında önemli düzeyde embriyonal kayıplar söz konusu olduğu ve bu kayıpların embriyonun PGF2α üretimini yeterince baskılayamaması ile ilgili olduğu bildirilmektedir(Staples ve ark 1988).



Şekil 4.44. Albüminin kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Gebelik ve kuzu verim oranları ile albümin arasında kuru dönemde lineer regresyon modeli oluşmuştur ve gebelik oranı için istatistiki olarak önemli olan ilişkinin kuzu verimi için önemsiz olduğu belirlenmiştir.

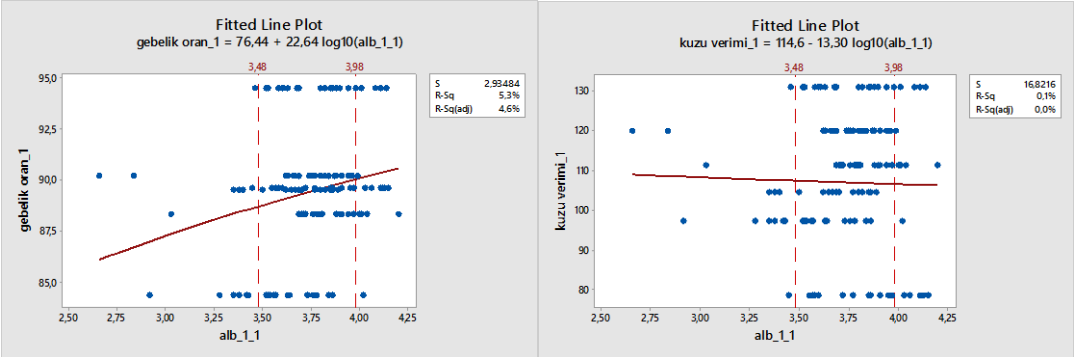


Şekil 4.45. T. proteinin koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Gebelik ve kuzu verim oranları ile TP arasında koç katım döneminde lineer regresyon modelleri oluşmuştur ve her ikisi için de ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Albümin gebelik ve kuzu verim oranına EYA(Esterleşmemiş Yağ Asidi) aracılığı ile de etki gösterebilir. Moleküler yapısı nedeni ile birçok farklı maddeyi bağlayabilme özelliğine sahip albüminin en güçlü bağladığı moleküller uzun zincirli

yağ asitleri, bilüribin ve hemetinide içeren orta büyüklükte hidrofobik organik anyonlardır. Albünemi koşullarında LCFA/albümin oranının yükseldiği ve degredasyonun baskılanmaktadır.



Şekil 4.46. Albüminin koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Gebelik ve kuzu verim oranları ile albümin arasında koç katım döneminde lineer regresyon modeli oluşmuştur ve gebelik oranı ile ilişkisi önemli kuzu verim oranı ile olan ilişkisi ise önemsiz olarak belirlenmiştir.

Albümine uzun zincirli yağ asitlerinin bağlanması molekülü degredasyondan koruyan bir etki yaratmaktadır (Nicholson ve ark 2000). Başka bir deyişle serum albümin seviyesinin düşmesi yağ mobilizasyonunu hızlandırıcı bir etki yapmaktadır. Bu süreç sonunda kan EYA seviyesi yükselmektedir. EYA'nın ise reprodüktif performas üzerinde oositlerin yaşama gücünün azaltmak suretiyle negatif bir etkisinin olduğu bildirilmektedir (Leroy ve ark 2008).

4.7.2. Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler

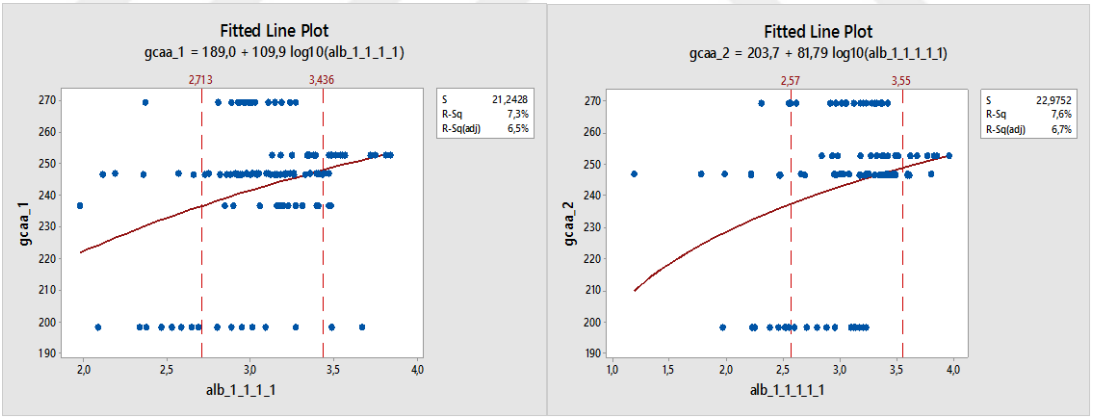
T. protein ve albümin ile gca artışıarasında derecesi verim özelliği ve fizyolojik döneme göre değişmekle birlikte önemli etkileşimler tespit edilmiştir(çizelge 4.28.). Söz konusu bu etkileşimlerin regresyon modelleri ise tamamında lineer olarak gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.28. T. protein ve albümin ile gca artışıarasındaki ilişikiler.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Total Protein	ppd	gcaa	0,49	0,48	L	0,0	0,06
	el	gcaa	4,51	0,03	L	2,4	0,21
Albümin	ppd	gcaa	8,37	0,005	L	6,5	0,26
	el	gcaa	9,69	0,002	L	6,7	0,30

V.Ö: verim özelliği, F.D: fizyolojik dönem, , pp:postpartum dönem, el:erken laktasyon gcaa: günlük canlı ağırlık artışı R.M: regresyon modeli, r: korelasyon katsayısı

Kuzuların doğum ve sütten kesim ağırlıkları üzerine doğum yılı, cinsiyet, doğum tipi, ana yaşı ve canlı ağırlığı, koyunların bakım ve besleme seviyelerinin önemli etkileri olduğu bildirilmektedir (Esen ve Yıldız 1998; Aktas ve ark 2016). Gebeliğin son dönemindeki besleme, anaların doğum sırasındaki kondüsyonunu ve erken laktasyondaki süt verimini artırmakta, bunun yanında kuzuların doğum ağırlığını ve büyüme dönemindeki ağırlık artışı ile yaşama güçlerini yükselttiği bildirilmektedir (Demirel ve ark 2000; Sezenler ve ark 2013).



Şekil 4.47. Albüminin postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde gca artışına olan etkisi.

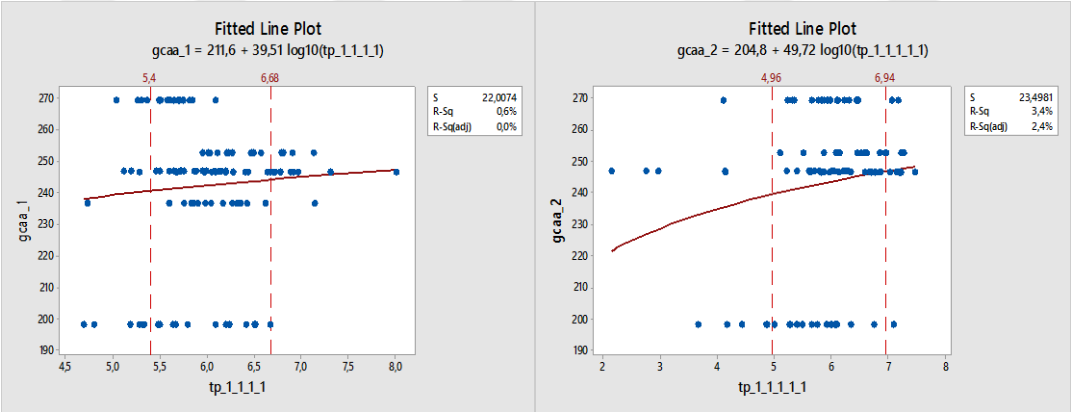
Günlük canlı ağırlık artışı ve Alb arasında her iki dönemde de lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkilerin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Toplam kuru maddesinin yarısı yağlardan oluşan koyun sütü 1,1 Mcal GE/ kg değeriyle konsantre bir enerji kaynağı olduğu bildirilmektedir. Koyun sütünün bileşiminde %5,5-6 protein, %7-7,5 yağ, %4,4-4,8 laktoz ve %0,9-1,0 kül bulunmaktadır. Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi sadece enerji bakımından zengin bir bileşim değil aynı zamanda protein ve mineral maddelerce de zengin bir besin

kaynağıdır ve anne sütüyle beslenen kuzuların canlı ağırlıkları önemli miktarlarda artmaktadır(Çolpan 2001). Bu nedenle maternal metabolik profil ile kuzuların gca artışları arasındaki ilişkilerin maternal süt verimi aracılığında incelenmiştir.

Albümin ve t. proteinin hormonal etkileşimleri sonucu seviyeleri değişebilen GH ve IGF-I ve II'nin hayvanlardaki verim özellikleri üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. Büyüme hormonu süt verimini direkt olarak etkilediği gibi IGF-I sentezinin situmulasyonu ile de etkilemektedir. IGF-I'in süt üretimi üzerindeki etkisi meme parankiminin proliferasyonu sağlamak suretiyle olmaktadır(Schneider ve ark 2011). Ayrıca Carroll ve ark (1988) %20 ve %13,5 HP içeren diyetlerle beslenen hayvanlarda yüksek protein oranına sahip ineklerin süt yağı oranı düzeltilmiş olsa bile diğer gruptan daha fazla süt veriminin alındığını bildirmiştir.

Hipoalbünemi sonucu gelişen EYA'nın reprodüktif performansa olan etkisinin yanı sıra süt üretimi üzerinde de negatif etkisinden söz edilebilir. Zira; Multiparus hayvanlarda 0.7 mEq/L'den fazla EYA ve 10 mg/dl'den fazla BHBA'nın süt verimindeki düşüşle ilgili olduğu bildirilmektedir(Ospina ve ark 2010).



Şekil 4.48. T. proteinin postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde gca artışına olan etkisi.

Günlük canlı ağırlık artışı ve TP arasında her iki dönemde de lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin postpartum dönemde istatistiki olarak önemsiz erken laktasyon döneminde ise önemli olduğu belirlenmiştir.

4.7.3. Doğum Ağırlığı İle Total Protein ve Albümin Arasındaki İlişkiler

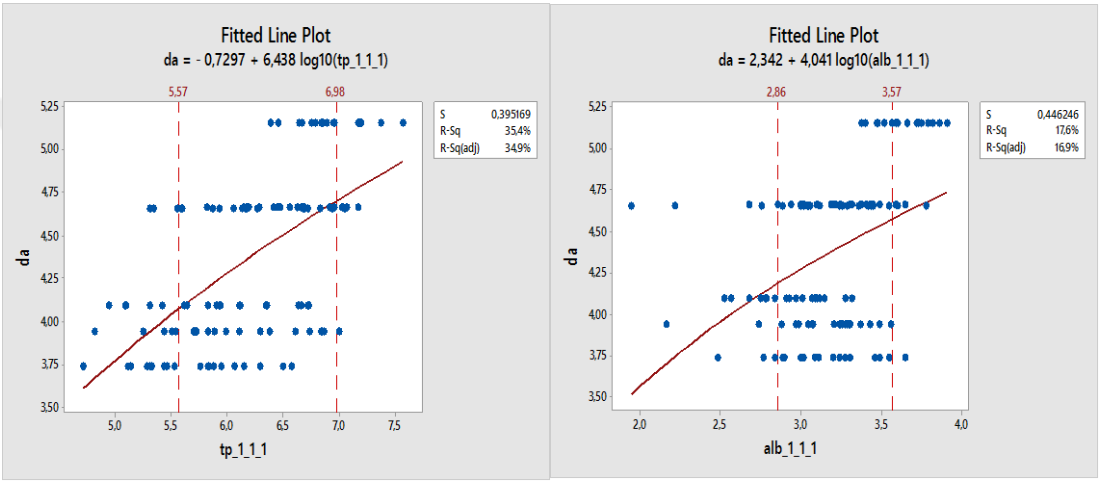
T. protein ve albümin ile doğum ağırlığıarasında derecesi verim özelliği ve fizyolojik döneme göre değişmekle birlikte önemli etkileşimler tespit

edilmiştir(çizelge 4.29). Söz konusu bu etkileşimlerin regresyon modelleri ise tamamında lineer olarak gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.29. T. protein ve albümin ile doğum ağırlığıarasındaki ilişikiler.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
T.protein	igd	da	72,29	0,000	L	34,9	0,60
Albümin	igd	da	33,33	0,000	L	16,9	0,46

V.Ö: verim özelliği,F.D: fizyolojik dönem, igd:ileri gebelik dönemi, da: doğum ağırlığı, R.M: regresyon modeli, P: polinomal, r: korelasyon katsayısı.



Şekil 4.49. Total protein ve albüminin ileri gebelik döneminde doğum ağırlığına olan etkisi.

Doğum ağırlığı ile TP ve alb arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Albümin ve t. proteinin hormonal etkileşimleri sonucu seviyeleri değişebilen GH ve IGF-I ve II'nin hayvanlardaki verim özellikleri üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. Enerji ve protein metabolizmasının doğum ağırlığı üzerindeki etkisi insülin ve IGF-I ve ekseninde meydana gelmektedir. Bu bağlamda değerlendirilediğinde intrauterin büyümeyi sağlayan faktörlerden birininde IGF-I ve IGF-II'nin olduğu ancak özellikle IGF-II'nin embryonik gelişim için esansiyel olduğu bildirilmektedir(DeChiara ve ark 1990, 1991).

Tamamı basılı kaynaklardaki referans değerleri içinde yer alan total proteinin ve Batmaz (2013)' ün bildirdiği üst referans sınırı aşan albümin konsantrasyonları ile verim özellikleri arasında bütün dönemlerde farklı derecelerde olsa da lineer regresyon modelleri oluşmuştur. Söz konusu grafiklerin parabol çizme eğilimi

göstermesi halinde metabolizmanın kan protein fraksiyonlarına doygunluğundan söz edilebilir. Bu nedenle elde edilen veriler refeans sınrıların içinde ve/veya referans sınırların içinde yer alsa dahi denemeye alınan tüm sürülerde her iki metabolit için seviyelerinin daha da yükselmesinin verim özellikleri üzerindeki pozitif etkilerini devam ettirme potansiyelini göstermektedir.

Albümin/Globülin Oranı

Albümin ve kan pıhtılaşmasında rol oynayan protrombin ve fibrinojen karaciğerde, globülinler ise fonksiyonel bir sistem olarak nitelenen makrofajların oluşturduğu retikuloendotelyal sistem tarafından sentezlenmektedir. Globülin fraksiyonunun önemli bir kısmı lenfoid doku kaynaklı immunglobulinler tarafından oluşturulur. Bu nedenle subklinik hastalıklar ya da inflamatuar sitokin üretimini indükleyen her hangi bir süreç globülin miktarının artması ile sonuçlanmaktadır.Subklinik hastalıklar veya inflamatuar sitokin üretimini indüklenmesi fizyolojik cevaba bağlı olarak interlökin-1 mediatörlüğünde karaciğerde sentezlenen haptoglobin ve seruloplazmin gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri yükselirken albuminin kan konsantrasyonları nutrisyonel statüden bağımsız olarak düşmektedir(Mozaffero ve ark 2002). Payne ve Payne (1987) globülin seviyesinin albümin düşüklüğünden kaynaklanan osmotik basıncı dengelemek amacıyla yükselebileceğini bildirmektedirler. Bu yüzden kan proteinlerinin fraksiyonel oranları ve albümin/globulin oranları protein abnormalitesinin ilk belirtileri olarak değerlendirilmektedir(Dede ve ark 2014). Albümin-globulin oranının sığırlar için 0,84 ile 0,94 arasında oldukça sabit bir değerinin olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004).

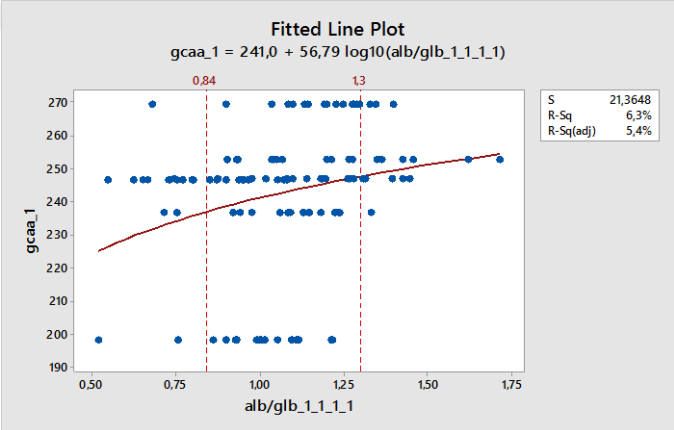
Çizelge 4.30. Alb/Glb oranı'nın verim özellikleri üzerindeki etkileri.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Alb/Glb oranı	kd	go	2,34	0,12	P	0,5	*
		kvo	0,78	0,38	P	0,0	*
	kkd	go	0,93	0,33	P	0,0	*
		kvo	0,23	0,63	P	0,0	*
	igd	da	2,5	0,11	P	2,2	*
	ppd	gcaa	8,94	0,003	L	7,57	0,27
	el	gcaa	1,33	0,25	L	0,5	0,11

** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

F.D:fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd: kuru dönem, kkd: koç katım dönemi, igd:ileri gebelik dönemi, pp:postpartum dönem, el:erken laktasyon Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da: doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlı ağırlık artışı R.M: regresyon modeli, P: polinomal, L:lineer, r: korelasyon katsayısı.

İstatistiki olarak önemli olan tek ilişki olan postpartum dönemdeki gca artışı arasında gerçekleşen ilişki pozitif bir lineer regresyon modelinde gerçekleşmiştir(Şekil 4.50.).



Şekil 4.50. Alb/glb oranının postpartum dönemde gca artışı üzerine olan etkisi.

Postpartum ve arken laktasyon dönemlerinde gca artışı ile alb/glb oranı arasında lineer regresyon modeli oluşmuş ve erken laktasyon döneminde istatistiki olarak önemsiz bulunan ilişkinin postpartum dönemde önemli olduğu belirlenmiştir.

Postpartum dönemdeki gca artışı arasında gerçekleşen ilişkinin dışında başka bir dönem ve verim özelliği üzerinde önemli etkisinin olmaması oranın oldukça sabit olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada da alb/glb oranı oldukça sabit ve ortalama 0,94-1,10 arasında bulunmuştur.

Postpartum dönemdeki globülin seviyesindeki düşüşün gca artışı dolayısı ile süt verimi üzerindeki pozitif etkisi enfeksiyon geçiren sürü ya da hayvanlarla ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir. Çünkü postpartum dönem hayvanların enfeksiyona en açık olduğu dönem olarak nitelendirilmektedir(Scott 2009). Bu dönemde uygun bakım besleme şartlarını sağlayan sürülerde daha az enfeksiyon ve bunun sonucunda daha düşük globülin seviyesinin oluşması beklenen bir durumdur. Zira laktasyonda olan ve olmayan hayvanlarda alınan örneklerde en yüksek total protein değerini veren sürüdeki albumin seviyesinin en düşük bulunduğu ve bu sürüde zayıf konsepsiyon oranı ve abortların görüldüğü bildirilmiştir. Bunun enfeksiyon sonucu yüksek globulin seviyesi ile ilgili olabileceği değerlendirilmiştir(Lee ve ark 1978). Globülin yüksekliğinin genellikle enfeksiyonla ilişkilendirilmesi nedeniyle söz konusu oranın düşük seyrettiği durumlarda enfeksiyon açısından değerlendirilme yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

4.8. Kan Üre Azotu (BUN)

4.8.1. Gebelik ve Kuzu Verim Oranı Üzerindeki ile Kan Üre Azotu (BUN) Arasındaki İlişkiler

Her iki verim özelliği ile metabolit konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan modellerin kuru dönemde ve koç katım döneminde lineer model olması nedeni ile referans sınırı aşan metabolit konsantrasyonlarının gebelik ve kuzu verim oranlarının yükselmesini de beraberinde getirmiştir. Ancak hem kuru dönemde hem de koç katım döneminde BUN ve reprodüktif performans bileşenleri arasındaki ilişkilerin sayısal değerleri göz önüne alındığında, BUN seviyesinin gebelik oranından ziyade kuzu verim oranı üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğu görülmektedir(Çizelge 4. 31.).

Çizelge 4.31. BUN ile gebelik ve kuzu verim oranları arasındaki ilişki.

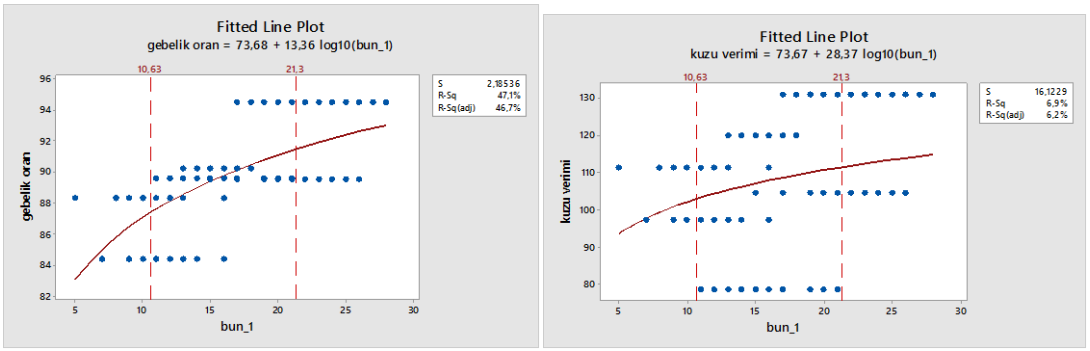
Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
BUN	kd	go	71,73	0,000	L	46,7	0,71
		kvo	11,96	0,000	L	6,2	0,32
	kkd	go	7,04	0,009	L	4,3	0,26
		kvo	30,29	0,000	L	18,1	0,43

F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd: kuru dönem, kkd: koç katım dönemi, Go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, R.M: regresyon modeli, L:lineer ,r: korelasyon katsayısı.

Foliküler cevapta rol oynayan nütrisyonel mediatörlerin insulin-glikoz, leptin, IGF I ve II ve bunların bağlayıcı proteinleri olduğu ve bu metabolitlerin konsantrasyonlarının artmasının folikülün gonadatropinlere cevap kabiliyetini reseptör sayılarını arttırarak yükselttiği (Diskin ve ark 2003) total protein ve albüminin verim özellikleri ile olan ilişkisinde söz edilmişti. Rasyon protein oranlarının bir indikatörü olarak da değerlendirilen BUN için de bu ilişkilerin varlığı muhtemeldir ve düşük BUN seviyelerinde görülen verim düşüklüklerinin nedeni olarak değerlendirilebilir.

Ancak yüksek protein içerikli yemlerle beslenen hayanlarda serum BUN konsantrasyonunun fertilite üzerinde baskı yaptığı ile ilgili verilerde vardır. RDP oranı yüksek HP'nin %15,5 ve %21,8 oranlarını içeren rasyonlar ilk tohumlamadan 4 hafta önce başlayarak iki grup hayvan üzerinde denenmiş. Yüksek protein içeren yemle beslenen gruptaki PUN diğer gruptan 4,6 mg/dl daha yüksek bulunduğu çalışmada ilk tohumlamada gebe kalma oranının ise %25 düştüğü bildirilmektedir(Elrod ve Buttler 1992). Yüksek HP/RDP içeren diyetin vücuttaki nitrojen bileşiklerinin konsantrasyonlarını yükselterek iyon konsantrasyonlarını değiştirdiği ve bu değişimin uterus pH'sının düşmesine neden olduğu, düşük pH değerininde fertilizasyonu ya da embriyo yaşamını engellediği şeklinde yorumlanmıştır. Bu metabolitin ineklerdeki gebelik oranları ile ilgili yapılan çalışmalarda 12-15 mg/dl olarak belirlenen referans sınırları aşan konsantrasyonlarının gebelik oranlarında %25'lere kadar varan ciddi düşüşler kaydedildiği belirtilmektedir (Ferguson ve ark 1993, Butler 1998). Bu konuda Jordan ve ark (1983) tarafından yapılan bir çalışmada Postpartum 40. günden itibaren HP seviyeleri %13 ve % 23 olan izokalorik diyetlerle beslenen ineklerden östrus siklusunun farklı dönemlerinde alınan uterus sekresyonu ve kan örneklerinde ürenin

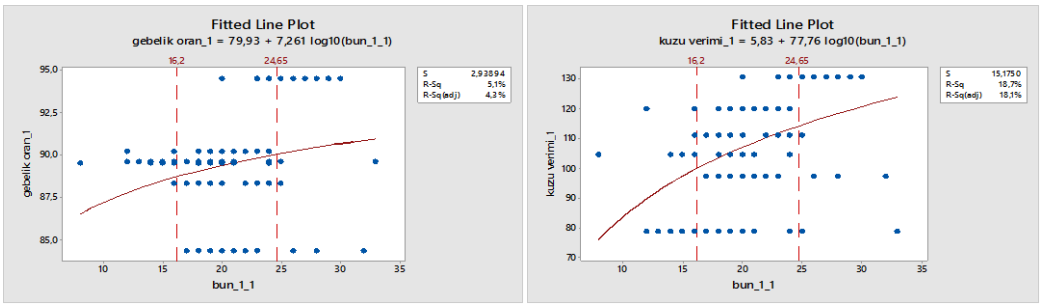
plazma ve uterus konsantrasyonları, amonyağın ise kan konsantrasyonun yüksek protein içeren rasyonla beslenen ineklerde yüksek bulunmuştur. Süt ineklerinde amonyağın reprodüktif sistem üzerindeki olumsuz etkisi ovulasyondan önce antral foliküldeki oositlerin üzerinde olduğu, ürenin etkisi ise bölünme sırasında ve fertilize olmuş embriyo üzerinde olduğu bildirilmektedir(Leroy ve ark 2011).



Şekil 4.51. BUN'un kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi.

Gebelik ve kuzu verim oranları ile BUN arasında kuru dönem de lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkilerin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada BUN konsantrasyonundaki yükselmenin koyunlarda süt ineklerinde olduğu gibi fertilizasyon süreci üstünde baskı oluşturmadığı görülmektedir(şekil 4.51 ve şekil 4.52.). Bu sonuçlara benzer bir veri Torell ve ark (1974) tarafından yapılan çalışmada da belirtilmiştir. Torell ve ark (1974) mera koşulları altında hayvanlara ek azot kaynağı verilmesinin kuzulama yüzdesini artırdığını ve BUN ile kuzulama yüzdesi arasında r=0,95'lik bir korelasyonun varlığını bildirmektedirler. Yapılan çalışmada ise kuzu verim oranları ile BUN arasındaki korelasyon katsayıları koç katım döneminde 0,43 koç katım öncesi dönemde ise 0,32 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.52. BUN'un koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranlarına olan etkisi
Gebelik ve kuzu verim oranları ile BUN arasında koç katım dönemin de lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkilerin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

İki ruminant tür arasında BUN ve fertilizasyon arasındaki ilişkinin farklılaşmasının nedeni olarak bu türler arasındaki BUN metabolizmasının farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada portal drenasyon organlarından absorbe olan NH_3 azotu miktarı aynı anatomik yolla absorbe olan aminoasit azotunun kaba yemde 0,63'ü kaba-konsantre yemde 0,67'si olduğu raporlanmıştır(Lobley ve ark 1996). Söz konusu bu oranların sığırlarda kaba yemden oluşan rasyonu tüketen hayvanlarda 1.30 kaba-konsantre rasyonda 1.90(Reynolds ve ark 1991) ve kaba yemde 1.40 kaba-konsantre rasyonda 3.00 (Huntington 1989) aralığında olduğu bildirilmektedir. Lobley ve ark (1996)'nın çalışmasında aorttaki en yüksek amonyak konsantrasyonu kaba-konsantre yemle beslenen grupta olmuştur.İneklerdeki sindirim sisteminin majör N üretiminin NH3 formunda olduğu buna karşın koyunlarda absorbe edilen dominant N kaynağının ise aminoasitler olduğu bildirilmektedir.

Literatür verileri ve bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığındaBUN konsantrasyonun yükselmesinin koyunlarda süt ineklerinde olduğu gibi fertilizasyon süreci üstünde baskı oluşturmaması protein metabolizmasının son ürünleri olan amonyak ve üreden fertilizasyon sürecindeki baskıyı domine eden son ürünün üreden ziyade amonyak olması ile ilişkili olabilir.Zira süt ineklerinde yapılan çalışmalar proteinin miktarının rasyonda belli bir miktarı geçtiğinde karaciğere gelen amonyak miktarının organın amonyağı üreye çevirme kapasitesini aştığı bilinmektedir. Kan amonyak konsatrasyonunun koyunlara göre ineklerde daha fazla olması daha ziyade yüksek süt verimine sahip ineklerde insidansı oldukça yaygın olduğu bilinen karaciğer yağlanması ile de ilişkilidir. Zira NEB durumundaki ineklerde karaciğere akümüle olan TAG nedeni ile organın amonyağı üreye çevirme yeteneği azaldığı ve sonuçta kanda amonyak konsantrasyonları arttığı bildirilmektedir(Leroy ve ark 2011).

Tüketilen rasyona göre farklılıklar olsa da üre nitrojen kaynağını koyunlarda büyük oranda aminoaistler oluştururken sığırlarda amonyak oluşturmaktadır. Bu durum koyunlarda sayılan biyokimyasal ve fizyolojik özellikler nedeni ile BUN seviyesinin artışına amonyak seviyesi artışının aynı derecede eşlik etme

zorunluluğunu ortadan kaldırdığı varsayılabilir. Bu zorunluluğun ortadan kalkmasına koyunların fertilizasyon sürecindeki beslenme şekli de etkili olmaktadır. Özellikle kuru dönemde olmak üzere hem kuru dönemde hemde koç katım döneminde koyunların rasyonu hemen tamamen kaba yemden oluşmaktadır. Kaba yem kaynaklı rasyon tüketimi ise koyunların tür özelliğinin yanı sıra kan üre azotunun kaynağının amonyaktan ziyade aminoasitlerin olduğu bir süreci beraberinde getirmektedir. Buna göre koyun ve ineklerde görülen BUN artışı amonyak varlığı açısından birbirinden ayrılmaktadır. Hem amonyak hem de BUN seviyelerinin birlikte arttığı ineklerde yüksek BUN değerleri fertilizasyonu negatif etkilerken, amonyağın eşlik etmediği göreli BUN artışlarının koyunlardaki fertilite parametrelerinin iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir.

Amonyak seviyesinin düşüklüğüne karşın koyunlardaki yüksek BUN karaciğere ulaşan amonyak miktarının azalmasının üreagenezis üzerine kısıtlayıcı bir etkisinin olmaması ile açıklanabilir. Zira karaciğerdeki aminoasit ve NH_4^+ miktarının artmasıyla, karbomil fosfat sentaz akışı artmakta ancak bu artış sadece substrat(NH_4^+ ve HCO_3^-) seviyesindeki artışla ilişkili olmayıp aynı zamanda mitokondriyal N-asetilglutamat seviyesinin yükselerek akitive karbomil fosfat sentaz miktarını arttırmasıyla da ilişkilidir. Bu çift kontrol mekanizması NH_4^+ konsantrasyonu ve üre sentezi arasındaki ilişkiyi sigmoidal bir eksene kaydırmakta ve NH_4^+ konsantrasyonundaki görece düşük değişiklikler ornitin siklusunda büyük değişimlere neden olmaktadır(Meijer 1990).

4.8.2. Doğum Ağırlığı-Günlük Canlı Ağırlık Artışı ile Kan Üre Azotu (BUN) Arasındaki İlişkiler

İleri gebelik döneminde kan üre nitrojen seviyesi ile doğum ağırlığı arasında oluşan oldukça yüksek ilişkiye karşın erken laktasyon döneminde gca artışı ile arasında oluşan ilişki daha düşük seviyede gerçekleşmiştir. Postpartum dönemde ise gca artışı ile söz konusu metabolit arasındaki ilişki istatistiki bakımdan önemsizdir(çizelge 4.32.).

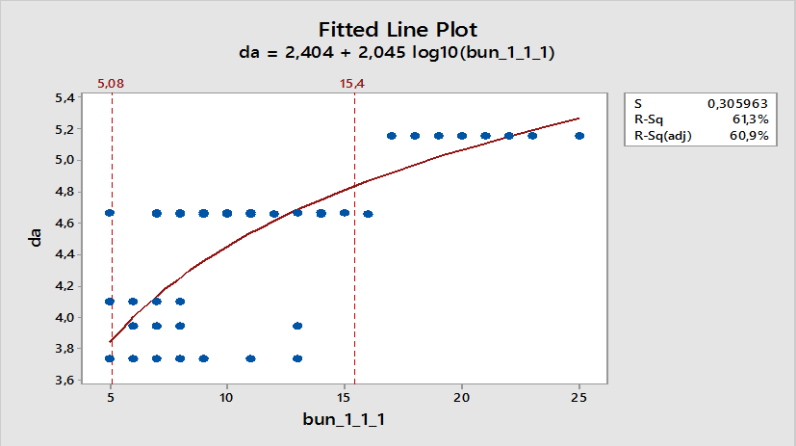
Çizelge 4.32. İleri gebelik döneminde BUN ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
BUN	igd	da	195,58	0,000	L	60,9	0,78
	ppd	gcaa	2,13	0,14	P	1,2	*
	eld		7,53	0,05	P	5,6	*

** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, igd: ileri gebelik dönemi da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal,, r: korelasyon katsayısı

Protein metabolizmasının bir göstergesi olan BUN seviyesi ile rasyon protein oranı arasındaki ilişkiler bilinmektedir. Bu ilikinin sonucu olarak verim özelleiklerini farklı şekillerde de olsa pozitif etkileyen büyüme faktörleri(IGF I-II) ve büyüme hormonu(GH) ile BUN arasında da ilişkilerin olduğu söylenebilir. Ve BUN seviyelerindeki yükselmelerin verim özellikleri üzerinde pozitif etkisinin nedenlerinden olabilir. Bu bağlamda doğum ağırlığı ve gca artışı da bu şekilde değerlendirilebilir.



Şekil 4.53. İleri gebelik döneminde doğum ağırlığına olan BUN etkisi.

Doğum ağırlığı ve BUN arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Doğum ağırlığı ile gca artşı ve BUN arasındaki ilişkiler de etkili olan diğer bir faktör enerji metabolizmasının söz konusu metabolit üzerine olan etkileri olabilir. Normal koşullarda enerji ihtiyaçlarını karbonhidrat ve yağlardan sağlayan ruminantlarda enerji dengesinin sağlanamadığı durumlarda protein mobilizasyonu gerçekleşmektedir. Proteolizis dallı-zincirli aminoasitlerde dahil olmak üzere bir çok

aminoasidin kas dokudan salınması ile sonuçlanmaktadır(Hellerstein ve Munro 1988). Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada laktasyonun ilk haftasında kas doku tarafından dolaşıma verilen alanin miktarının %300 oranında arttığı bildirilmektedir(Overton 1999). Zira kas ve karaciğer arasında gerçekleşen alanin – glikoz döngüsünde karaciğere ulaşan alaninin deaminasyonuyla oluşan glikoz kas hücresi tarafından alınarak enerji üretiminde kullanılmaktadır. Deaminasyonla serbest kalan NH_2 ise üreagenezise katılmaktadır. Yüksek amonyak seviyesi ile enerji metabolizması arasında gerçekleşen ilişki yüksek amonyak konsantrasyonlarının TCA siklusu intermediyentlerinden olan α-ketoglutaratı azaltması (Meijer ve ark 1990) ile meydana gelebilir.

Hayvanlarda karaciğere nitrojen girişi beslenme şartlarına ve hormonal duruma göre değişmektedir. İntestinal mukoza ve karaciğer dokusunda metabolize edilen glutamin kaynaklı ve sindirim sistemindeki bakteriyel üreaz kaynaklı serbest amonyak üreagenezise substrat olarak katılırken üreagenezise katılan diğer bir madde ise dallı-zincirli olanlar hariç olmak üzere çoğu karaciğere ulaşan aminoasitlerdir. Proteolizis sonucu serbest kalan aminoasitler glutamata glutamat ise glutamatdehidrojenaz yolu ile TCA siklusu substratlarından olan α-ketoglutarata dönüşür. Bu reaksiyonun bir ürünü de amonyaktır. Üretilen α-ketoglutaratın ortamdan sürekli çekilmesine bağlı olarak amonyak üretimi devam eder. Üretimi devam eden amonyak ise BUN seviyesinin yükselmesine neden olur. Enerji dengesinin sağlanması ise TCA siklusunun yeni substrat gereksimini ortadan kaldırır. Bu durumda glutamattan α-ketoglutarat üretimi durur. Çünkü ortamdan çekilmeyen α-ketoglutarat glutamat dehidrojenasyonunun amonyak üretimi yönünü güçlü bir şekilde inhibe etmektedir(Meijer ve ark 1990).

$$NH_4^+ + \alpha\text{-ketoglutarat} + NADPH + H \longleftrightarrow L\text{-glutamat} + NADP^+ + H_2O$$

Enerji ihtiyacının arttığı durumlarda BUN seviyesini yükselten bir başka faktörde glukagon hormonudur. Glukagon hormonu N-asetilglutamatın intramitokondriyal seviyesini mitokondriden çıkışını engellemek suretiyle artırmaktadır(Felipo ve ark 1988). Üre sentezinin ilk basamağı olan ve mitokondriyada gerçekleşen amonyak ve bikarbonattan karbomil fosfat oluşumunu

katalizleyen Karbomil Fosfat Sentaz alosterik bir aktivatör rolüne sahip N-asetilglutamat varlığında işlevini yerine getirebilmektedir.

Enerji açığının oluştuğu dönemlerde insülin seviyesinin düştüğü bildirilmektedir(Serbester ve ark 2013). İnsülin protein sentezini arttırıp, degredasyonunu azaltan bir ajandır(Meijer ve ark 1990). Bu bilgiler ışığında ileri gebelik döneminde fötüsün büyüklüğüne ve süt verimine bağlı olarak ortaya çıkan enerji ihtiyacı BUN seviyesini yükseltebilir. Başka bir deyişle BUN seviyesinin doğum ağırlığını ve süt verimini değil doğum ağırlığının ve süt veriminin BUN seviyesini yükseltici bir etkisinden söz edilebilir.

BUN ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye dair grafik lineer şekillendiğinden metabolit konsantrasyonundaki artışla doğum ağırlığı artışı paralel seyretmektedir(şekil 4.53.). Buna karşın erken laktasyon döneminde gca artışı ile olan ilişkiyi yansıtan grafik parabol şekillidir. Söz konusu bu dönemde kan üre azotunun hem düşük hem de yüksek seviyeleri verimi negatif etkilemiştir(şekil 4.54.).

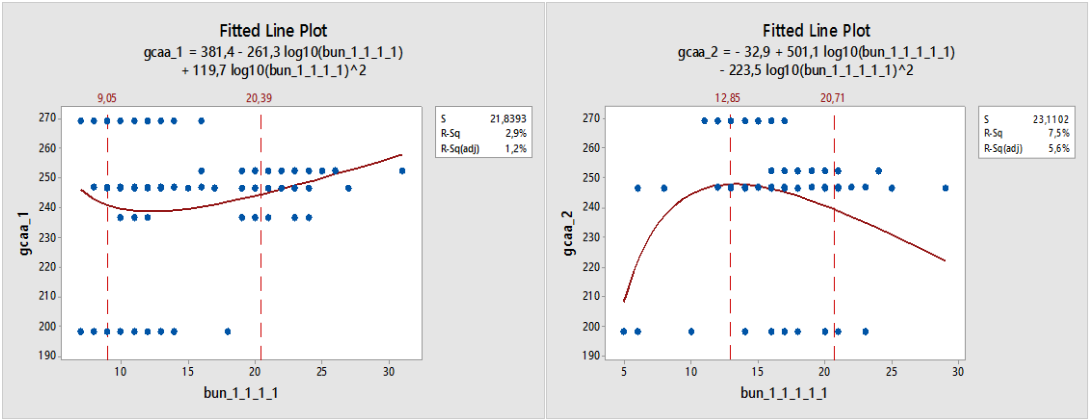
Söz konusu metabolitin belirli seviyeden sonraki yükselişlerinin verim özelliklerinden sadece gca artışı üzerinde oluşturduğu negatif etki rasyon kaynaklı olabilir. Mera otlamasının başladığı dönem olan erken laktasyon döneminde kan üre azotunun kaynağı amonyaktan ziyade aminoasitler olmaktadır. Zira kaba yem ağırlıklı rasyonla beslenen hayvanlarda üre azotunun %35'i amonyaktan derive edilirken, kaba konsantre yem tüketen hayvanlarda ise %79'u amonyaktan derive edilmektedir(Lobley ve ark 1996). Bu oranlar kaba yem tüketen koyunlardaki aminoasitlerin süt üretimi gibi anabolik reaksiyonlar yerine üreagenezise yönelmesine sebep olmaktadır(Lobley ve ark 1996).

Kaba yemlerden oluşan rasyonla beslenen hayvanlardaki primer üre azotu kaynağının aminoasitler olmasının nedeni olarak yapısal karbonhidratlar üzerinde etkili olan rumen bakterileri büyüme ve gelişimleri için sadece amonyağa ihtiyaç duymaları olabilir. Böylece ruemende oluşan amonyak yine rumende kullanıldığından emilim görece daha az olacak ve hepatik NH3 miktarı düşecektir(Russell ve ark 1992). Hepatik NH3 seviyesinin yeterli olması durumunda

NH_3 yapısında bulunan azot aspartata transfer edilmekte ve arjinosüksinat oluşmaktadır.

$$Sitrulin+aspartat+ATP \leftrightarrow argininosüksinat+AMP+PP+H$$

Üretimi başlıca mitokondride gerçekleşen ürenin ikinci azotunun kaynağı olan aspartatın üretiminde kullanılacak NH3'e alternatif azot kaynağı için en güçlü adayın aminoasitler olduğu belirtilmektedir. Bu durum ise azotun üre ile çıkışı NH_3 girişini aşmasına ve löysin katabolizmasını sitimüle olmasına neden olmaktadır. Bu oranlar kaba yem tüketen sığırlarda karaciğerde metabolize edilen aminoasit azotunun daha yüksek olduğunu ve bu nedenle periferal aminoasit varlığını azaltarak protein sentezini düşmesine neden olduğu bildirilmektedir(Reynolds ve ark 1991). Koyunlarda yapılan bir çalışmada kaba yemden oluşan rasyonla beslenen hayvanlarda karaciğerin daha fazla aminoasit metabolizasyonuna bağlı olarak portal venadaki aminoasit miktarının kaba-konsantre miktarı eşit olan rasyonla beslenen hayvana göre daha fazla olduğu ve aminoasitlerin ortalama %73'ünün karaciğerde metabolize edildiği bildirilmektedir(Lobley ve ark 1996).



Şekil 4.54.Postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde gca artışına olan BUN etkisi.

Günlük canlı ağırlık artışı ve BUN arasında her iki dönemde de polinomal regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin postpartum döneminde istatistiki olarak önemsiz erken laktasyon döneminde önemli olduğu belirlenmiştir

4.9. GGT ile Verim Özellikleri Arasındaki İlişkiler

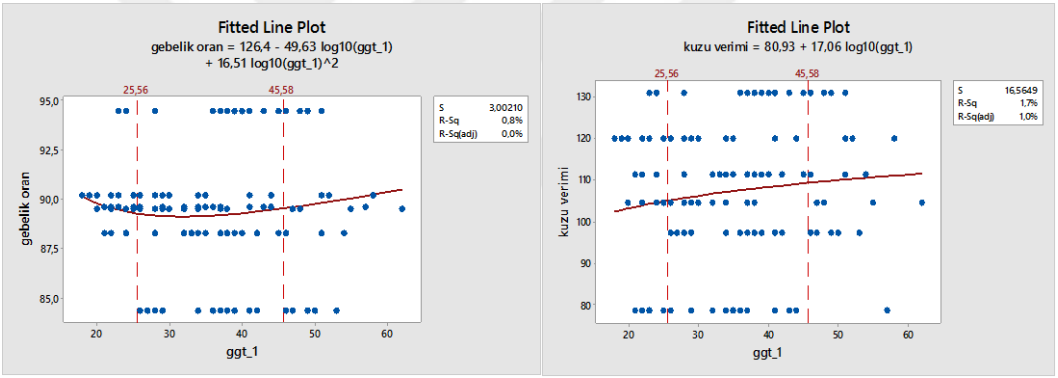
Çizelge 4.33. GGT ile verim özellikleri arasındaki ilişki.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
GGT	*kd*	go	0,06	0,80	P	0,0	*
		kvo	2,33	0,13	L	1,0	0,14
	kkd	go	2,11	0,10	P	2,4	*
		kvo	1,19	0,31	P	0,4	*
	igd	da	21,40	0,000	L	13,8	0,39
	ppd	gcaa	0,95	0,33	L	0,0	-0,08
	eld		0,8	0,37	P	0,0	*

** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

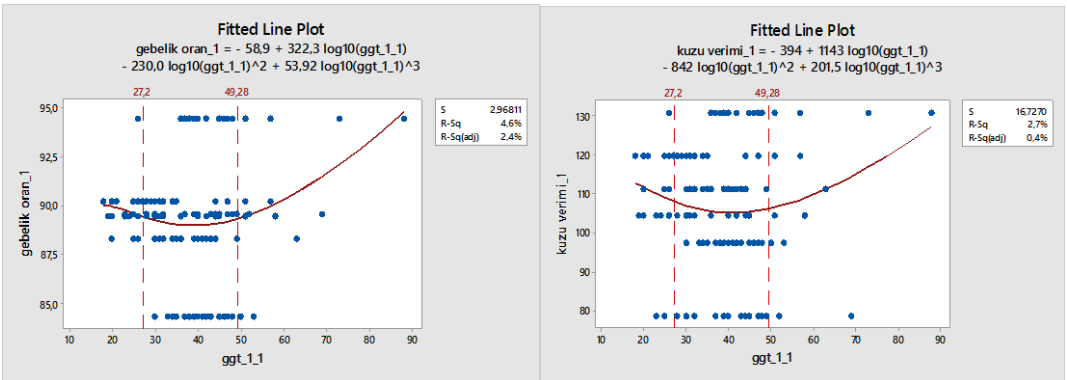
F.D:fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, r: korelasyon katsayısı.

Karaciğer enzimlerinden olan GGT ile incelenen verim özellikleri arasından sadece doğum ağırlığı ile anlamlı ilişkinin olduğu görülmektedir(çizelge 4.33.).Bu ilişkiye dair regresyon lineer model oluşturmuştur.



Şekil 4.55. Kuru dönemde Gebelik ve kuzu verim oranı ile GGT arasındaki ilişki

Kuru dönemde Gebelik oranı ile GGT arasında polinomal kuzu verimi ile lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkiler istatistiki olarak önemsiz olmuştur.

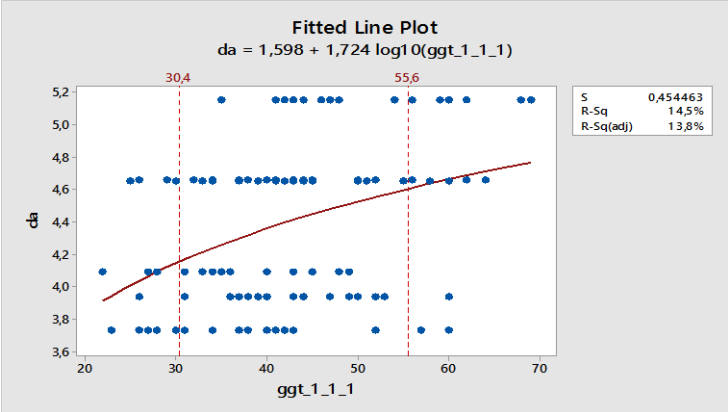


Şekil 4.56. Koç katım döneminde Gebelik ve kuzu verim oranı ile GGT arasındaki ilişki.

Koç katım döneminde Gebelik oranı ile GGT arasında polinomal kuzu verimi ile lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkiler istatistiki olarak önemsiz olmuştur.

Gerek lineer gerek polinomal regresyon modellerinde oluşan regresyon eğrileri artan GGT seviyelerinin ilgili verim özelliğini desteklediği görülmektedir(şekil 4.56, şekil 4.57). Artan GGT seviyelerinin verim özelliklerini desteklemesi yüksek metabolik hızla ve söz konusu metabolitin antioksidan özelliği ile açıklanabilir. Yüksek metabolik hızın oluşumu için metabolizmanın kullanımına sunulan enerji kaynaklarının yeterli miktarlarda olması gerekmektedir. Yeterli enerji kaynağı sağlanan organizma detayları bu tezin enerji bahislerinde verildiği üzere reprodüktif özelliklerini bir takım hormonlar vasıtası ile geliştirmektedirler.

Hızlanan metabolizmada karaciğer ilk etkilenecek organlardan biridir ve muhtemelen daha fazla transaminasyon reaksiyonu olacaktır. Üretimi artan transaminazların ise sızıntı şeklinde dolaşıma girmeleri kan konsantrasyonlarını yükseltecektir. Hepatoselüler membran permeabilitisindeki değişimlerin boyutunun belirlenmesinde kullanılan aminotransferazların serumdaki miktarının artışı membran permeabilite değişiklikleri ve hücre ölümünün yanısıra enzim sentezinin artmasından da kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Pappas 1985).

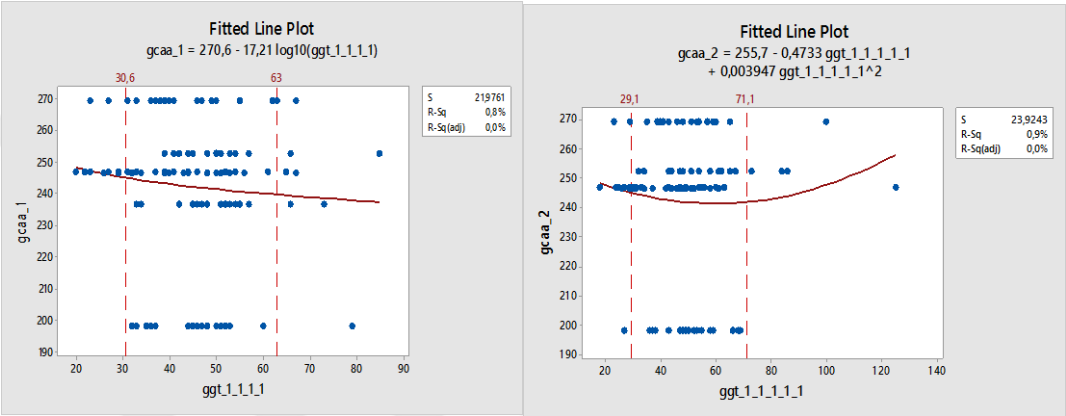


Şekil 4.57. İleri gebelik döneminde GGT ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki.

Doğum ağırlığı ile GGT arasında lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişki istatistiki olarak önemli olmuştur.

Yüksek metabolizma hızının mitokondriyal elektron transport zincirinde sızıntıya yol açarak oksidaditif stres oluşturduğu bilinmektedir(Rizzo ve ark 2009). GGT ise oksidatif stresin oluşturduğu oksidan moleküllerin detoksifikasyonunu

sağlayan mekanizmalar içinde yer almaktadır ve bir oksidatif stres indikatörüdür(Kataria ve Kataria 2012). Yüksek hızlı bir metabolik döngü içine girebilecek enerji kaynağına sahip hayvanın, bu döngü nedeniyle ortaya çıkan organik oksidanları detoksifiye etmek için antioksidan mekanizmalarını çalıştırması gerekir. Böylece bu mekanizmanın bir parçası olan GGT seviyesi de artmış olacaktır. Başka bir deyişle GGT'nin verim özellikleri üzerine direkt etkisi olmadığı, hayvanın verim özelliklerini ortaya çıkarmaya yetecek enerji kaynağına sahip olduğunun göstergesi olduğu söylenebilir.



Şekil 4.58. Postpartum ve erken laktasyon dönemlerinde GGT ile gca artışı arasındaki ilişki.

Gca artışı ile GGT arasında postpartum dönemde lineererken laktasyon döneminde polinomal regresyon modeli oluşmuş ve ilişkiler istatistiki olarak önemsiz olmuştur. (Grafikler sırasıyla postpartum döneme ve erken laktasyon dönemine aittir).

Koyunlara prepartum uygulanan (rekombinant bovine somatotropin)rbST'nin, deneysel olarak oluşturulan subklinik ketoziste yağ mobilizasyonuna bağlı karaciğer harabiyetini azaltmak suretiyle kan GGT seviyesini düşürdüğü ve hormon uygulanan gruptan doğan kuzulardaki canlı ağırlık artışlarının maternal süt verimi ile ilgili olarak kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir(Feijo ve ark 2015). Yapılan bu çalışmada da postpartum dönemdeki yükselen GGT seviyelerinin kuzuların günlük canlı ağırlık artışını istatistiki olarak önemsiz de olsa negatif etkilediği görülmektedir(şekil 4.58.). Ancak Feijo ve ark (2015) tarafından yapılan çalışmada ki GGT seviyeleri deneysel bir subklinik ketozis oluşumu sağlandığından dolayı 184,6 u/l'ye kadar çıkmış olmasına karşın yapılan çalışmada bu dönemdeki ortalama GGT seviyesi(u/l) 46.77 en düşük 20 en yüksek

ise 85,00 olarak bulunmuştur. Söz konusu metabolitin iki çalışma arasındaki konsantrasyon farkının istatistiki önem derecesini etkilediği düşünülmektedir.

4.10. AST ile Verim Özellikleri Arasında Gerçekleşen İlişkiler

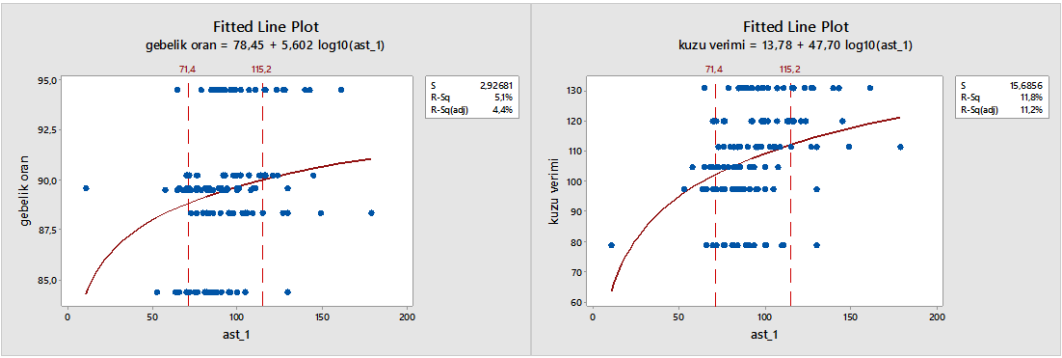
AST ile verim özellikleri arasında kuru dönemde ve koç katım döneminde olmak üzere kuzu verim oranları ve ileri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile olan ilişkileri istatistiki olarak önemli bulunmuştur(çizelge 4.34).

Çizelge 4.34. AST ile verim özellikleri arasındaki ilişki.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
AST	*kd*	go	6,32	0,002	L	4,4	0,27
		kvo	18,27	0,000	L	11,2	0,36
	kkd	go	18,55	0,000	L	11,7	0,35
		kvo	1,26	0,263	L	0,2	0,1
	igd	da	16,66	0,00	P	11,0	*
	ppd	gcaa	2,36	0,12	L	1,25	-0,16
	eld		1,05	0,30	P	0,00	*

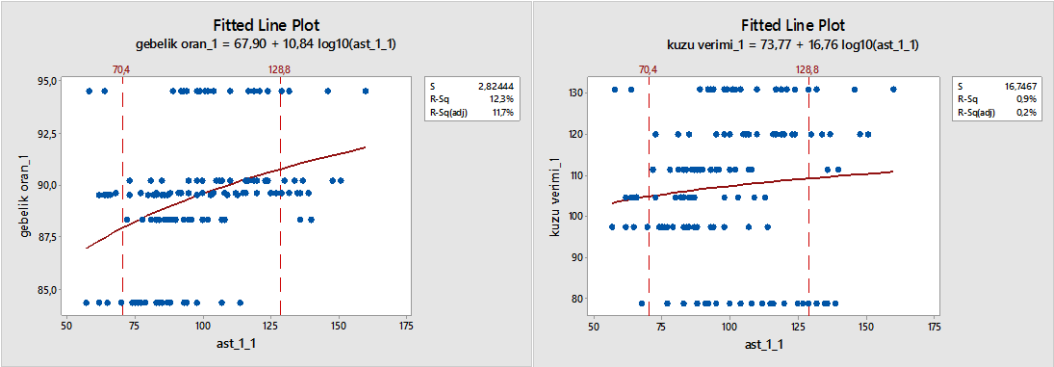
** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, r: korelasyon katsayısı



Şekil 4.59. Kuru dönemde AST ile gebelik ve kuzu verim oranları arasındaki ilişki

Kuru dönemde AST ile gebelik ve kuzu verim oranları arasında lineer regresyon modeli oluşmuş ve ilişkiler istatistiki olarak önemli olmuştur.

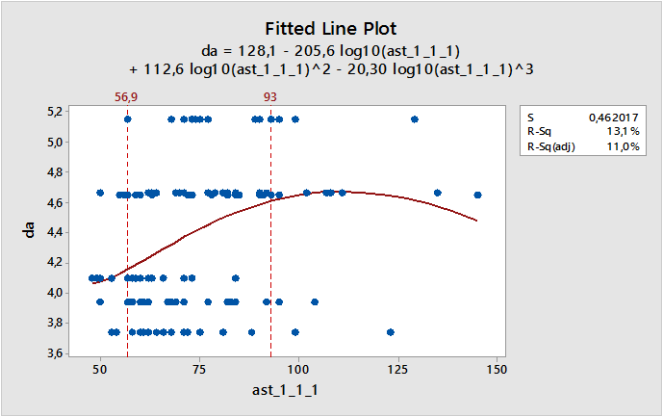


Şekil 4.60. Koç katım döneminde AST ile gebelik ve kuzu verim oranları arasındaki ilişki.

Koç katım döneminde AST ile gebelik ve kuzu verim oranları arasında lineer regresyon modeli oluşmuş ve gebelik oranı ile olan ilişki istatistiki olarak önemli kuzu verim oranı ile olan ilişki ise önemsiz olmuştur.

AST ile kuru dönem ve koç katım döneminde ilişkiler lineer bir özellik gösterirken(şekil 4.59, şekil 4.60.) ileri gebelik döneminde polinomal özellik göstermiştir(şekil 4.61.). Artan AST seviyelerinin verim özelliklerini desteklemesi yüksek metabolik hızla açıklanabilir. Yüksek metabolik hızın oluşumu için metabolizmanın kullanımına sunulan enerji kaynaklarının yeterli miktarlarda olması gerekmektedir. Yeterli enerji kaynağı sağlanan organizma detayları bu tezin enerji bahislerinde verildiği üzere reprodüktif özelliklerini bir takım hormonlar vasıtası ile geliştirmektedirler. Hızlanan metabolizmada karaciğer ilk etkilenecek organlardan biridir ve muhtemelen daha fazla transaminasyon reaksiyonu olacaktır. Üretimi artan transaminazların ise sızıntı şeklinde dolaşıma girmeleri kan konsantrasyonlarını yükseltecektir. Hepatoselüler membran permeabilitisindeki değişimlerin boyutunun belirlenmesinde kullanılan aminotransferazların serumdaki miktarının artışı membran permeabilite değişiklikleri ve hücre ölümünün yanısıra enzim sentezinin artmasından da kaynaklanabileceği bildirilmektedir(Pappas 1985).

Katalizlediği reaksiyonun son ürünü olan aspartatın ornitin siklusundaki rolü ileri gebelikteki AST'nin verim özellikleri üzerindeki baskısının bir açıklaması olabilir. İleri gebelikteki ilişkide görülen yükselen AST'nin verim özellikleri üzerindeki baskı enerji yetersizliği sonucu gelişen lipomobilizasyonun bir sonucu olarak da değerlendirilebilir.



Şekil 4.61. İleri gebelik döneminde AST ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki.

Glutamat- okzaloasetat transaminaz (GOT) adı da verilen bu enzimin katalizlediği reaksiyon diğer trasnaminazlardan farklı olarak, glutamat oluşumu yönünde değil, aspartat oluşumu yönünde ilerlemektedir. AST aminoasit katabolizması sırasında amino gruplarını glutamat'tan okzaloasetat'a transfer eder ve oluşan aspartat bir azot kaynağı olarak üre döngüsüne girer.Ürenin ikinci azotunun kaynağı olan aspartatın üretimi başlıca mitokondride gerçekleşmektedir. Ancak aspartatın ornitin siklusundaki işlevi sitozoldedir. Bu nedenle üretilen aspartat, aspartat glutamat translokatör ile mitokondri dışına çıkarılmaktadır. Glutamat ve aspartat arasındaki dönüşümü sağlayan enzim AST'dir. AST'nin üre sentezinde karbomil fosfatla yaklaşık aynı belirleyiciliğe sahip olduğu belirtilmektedir ve karbomil fosfat sentazın üre siklusundaki hız kısıtlayıcı basamağı olup olmadığı sorgulanmaktadır(Meijer ve ark 1990).

Ornitin siklusu son ürünü olan BUN seviyesi protein metabolizması göstergelerinden biridir. Ancak kapsadığı azotun kaynağı diğer ruminant türler ile karşılaştırıldığında koyunlarda rasyon tipine göre değişmekle birlikte amonyaktan ziyade aminoasitlerdir(Lobley ve ark 1996). Belirli seviyelerin üzerine çıkan AST'nin istatistiki olarak etkilediği bir verim özelliği olan doğum ağırlığı üzerindeki etkisi polinomal bir modelde gerçekleşmiştir(şekil 4.61.). İlişkiyi polinomal eksene kaydıran detayın AST'nin ornitin siklusunda aldığı rol olabilir. Zira AST seviyesinin artışı BUN seviyesini artırmaktadır. Koyunlarda BUN sentezi için ağırlıklı olarak kullanılan azot kaynağının aminoasitler olması fötusun gelişimi gibi anabolik reaksiyonlar için kullanılacak aminoasit oranını sınırlandırabilir.

İleri gebelikteki ilişkide görülen yükselen AST'nin verim özellikleri üzerindeki baskı enerji yetersizliği sonucu gelişen lipomobilizasyonun bir sonucu olarak da değerlendirilebilir. Zira fötüsün gelişiminin %70-80'lik kısmının son 6 hafta içerisinde olduğu bilinmektedir. Yoğun enerji talebi ise lipomobilizasyonla karşılanmaktadır(Sargison 2007). AST aktivitesi ve lipomobilizasyon arasında pozitif bir korelasyonun varlığından söz edilmekte(r=0,46) ve lipomobilizasyonun karaciğer lezyonu oluşturmaya yetecek bir etiyolojik etmen olduğuve hepatik lezyonlarla AST arasında korelasyonunun diğer karaciğer enzimlerinden daha anlamlı bulunduğu bildirilmektedir(Bobe ve ark 2004). Başka bir deyişle AST yükselişi doğum ağırlığını değil, doğum ağırlığının artışı AST yükselişinin nedeni olabilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde karaciğer enzimlerinden GGT'nin AST'ye kıyasla verim özellikleri üzerinde daha belirleyici bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Özellikle kuru dönem ve koç katım döneminde GGT'nin belirlenerek bakım-besleme alanında düzenlemeler yapılması gebelik oranında ve kuzu verim oranında iyileşmeler sağlayacağı düşünülmektedir. Doğum ağırlığı üzerinde her iki metabolitin de belirleyici etkileri olmuştur. Bu dönemde her iki metabolit seviyeleri göz önüne alınmalıdır. Kuzuların günlük canlı ağırlık artışlarına ise söz konusu metabolitlerin belirleyici etkileri olmamıştır.

4.11. Kalsiyum ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler

Vücuttaki kalsiyumun büyük kısmı fosfat ile kombine olarak kemiklerde ve geriye kalan küçük bir miktarı ise plazma ve hücrelerin stoplazmalarında bulunmaktadır.

Çizelge 4.35**.** Kalsiyum ile verim özellikleri arasındaki ilişki.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Kalsiyum	*kd*	go	17,01	0,000	P	3,1	*
		kvo	1,19	0,31	P	5,5	*
	kkd	go	0,92	0,40	L	18,9	-0,05
		kvo	1,51	0,22	L	0,3	-0,14
	igd	da	9,65	0,000	L	7,9	0,30
	ppd	gcaa	4,59	0,03	L	3,1	-0,20
	eld		0,64	0,4	L	0,0	0,09

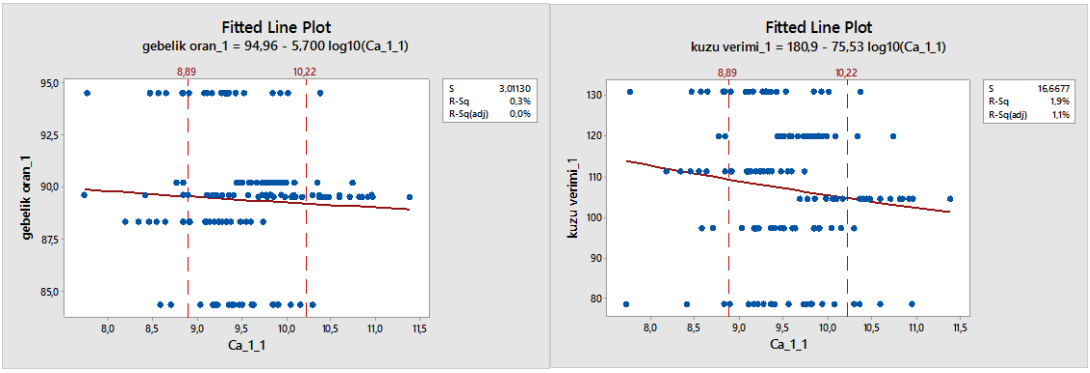
** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, r: korelasyon katsayısı*

Kalsiyum ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler söz konusu bu iki değişkene ait regresyon modeline göre ayrı ayrı tartışılmıştır. Regresyon modeline ilişkiler üç farklı şekilde gerçekleşmiştir. Bunlardan birincisi negatif lineer model, ikincisi pozitif lineer model ve üçüncüsü polinomal modeldir.

4.11.1.Kalsiyum ile Negatif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler

Koç katım döneminde gebelik oranı, kuzu verim oranı(şekil 4.62.) ve erken laktasyon döneminde(şekil 4.63.) gcaa ile kalsiyum etkileşimleri negatif yönlü lineer model olarak gerçekleşmiştir.

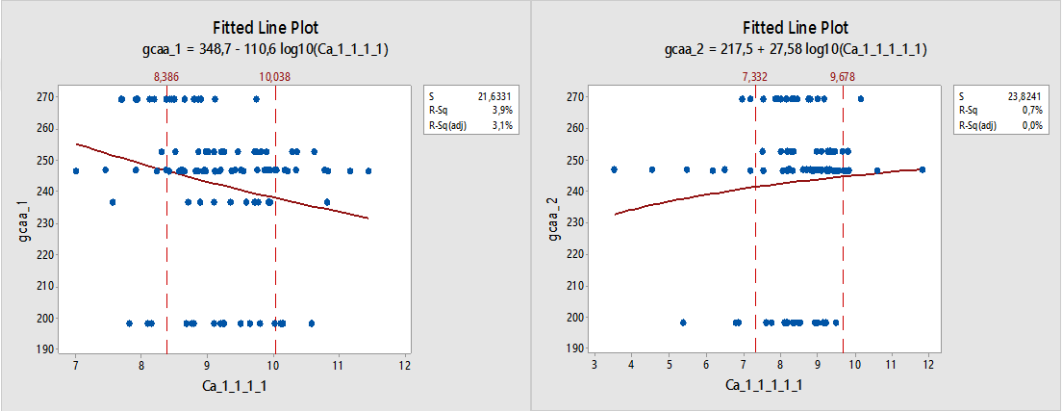
Söz konusu element ile koç katım dönemindeki ilişkinin östrojen aracılığında olması muhtemeldir. Östrojen PTH'nin neden olduğu kemik rezorbsiyonunu önleyerek plazma total kalsiyum seviyesini azaltmaktadır(Pitkin ve ark 1978). Bu verinin ışığında bu dönemdeki etkileşimin ana aktörünün östrojen olduğu söylenebilir. Çünkü kalsiyum düşüklüğünün verim özelliklerinin yükselmesine neden olan bir faktörden ziyade verim özelliklerinin yükselmesi sonucu ortaya çıktığı ifade edilebilir. Görece düşük kalsiyum seviyesi işletmenin ya da hayvanın östrojen seviyelerinin verimi iyileştirecek düzeylerde olduğunun bir kanıtı olabilir. Etkileşim dolaylı olarak gerçekleşse de bu dönemde seviyesi belirlenecek olan kalsiyumun gebelik ve kuzu verim oranını iyileştirme aracı olarak kullanılabilir.



Şekil 4.62. Koç katım döneminde gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile kalsiyum arasndaki ilişki.

Koç katım döneminde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile kalsiyum arasında her iki verim özelliği için negatif lineer regresyon modeli oluştuğu ve ilişkilerin istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir.

Postpartum dönemde gerçekleşen negatif lineer model için kalsiyum seviyesinin süt verimi üzerine olan pozitif etkisinin yanında koç katım dönemindekine benzer bir düzlemde de gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Çünkü kalsiyumun koyun sütündeki miktarı yaklaşık 1,9 g/l gibi yoğun bir miktardadır. Gca artışının yükselmesi ile ananın süt verimi arasındaki ilişki nedeniyle süt verimi yükselen hayvanların kuzularının canlı ağırlık artışlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Süt veriminin yükselmesi süt ile kaybedilen kalsiyum miktrını da artıracaktır. Böylece düşen kalsiyum seviyesi gca artışını sağlayan bir etmen değil aksine gca artışı ile ortaya çıkan bir sonuç olması da muhtemeldir.



Şekil 4.63. Postpartum dönemde ve erken laktasyon döneminde gca artışı ile kalsiyum arasndaki ilişki.

Postpartum dönemde negatif lineer modelde gerçekleşen kalisyum ile gca artışı arasındaki ilişki erken laktasyon döneminde pozitif lineer olarak gerçekleşmiştir. İstatistiki olarak ise postpartum dönemde önemli, erken laktasyon döneminde önemsiz bulunmuştur.

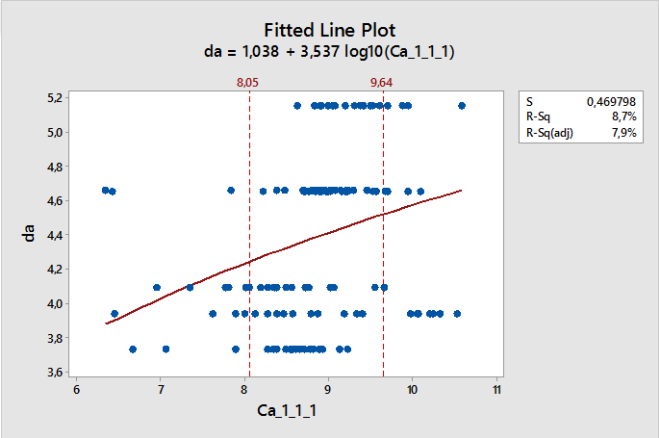
4.11.2.Kalsiyum ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler

Erken laktasyonda kuzuların gca artışı (şekil 4.63.) ve ileri gebelik dönemindeki doğum ağırlığı(şekil 4.64.) kalsiyum seviyesi ile arasında pozitif lineer ilişkinin oluştuğu verim özellikleri olarak gerçekleşmiştir. Bu etkileşimlerden gca artışı ile olanı istatistiki olarak önemsizdir.

Kalsiyum yetersizliği bir nörotransmitter madde olan asetilkolin salınımının yetersizliğine neden olur. Yetersizlik sonucu azalan asetilkolin seviyesi kas lifleri ve kavşaklarda sinir impulslarının blokasyonuyla souçlanarak paralizi meydana getirmektedir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 5,6 mg/dl'nin altına düştüğünde hiperestezinin ardından koyunların ayakta duramaz hale geldikleri

bildirilmektedir(Scott 2009). Sinir impulslarının uterus kaslarında ve meme başı sfinkterlerindeki daha ılımlı blokajları enfeksiyona neden olarak sağlığını negatif etkilemetedir. Özellikle mastitis olmak üzere enfekisyonların süt verimini azaltıcı etkileri kalsiyum gca artışı ile olan pozitif ilişkisine neden olabilir.

Uterusun kontraksiyonları föto-maternal bağlantıları bozarak, yavru zarlarının atılmasında önemli bir rol oynar. Kontraksiyonların yeterli şiddet ve düzenli aralıklarla devam etmesi, kandaki Ca düzeyi ile yakından ilişkilidir. Kandaki iyonize Ca düzeyinin düşük olması involusyonun gecikmesi, retensiyo sekundinarum gibi puerperal bozuklukların ortaya çıkmasına predispozisyon hazırlamaktadır. Kalsiyum metabolizmasının bozulması sonucunda ortaya çıkan klinik ya da subklinik hipokalsemi tablosunda kalsiyum eksikliği meme başı sfinkterlerinin tıonusunu azaltır. Bu meme başının tam kapanmamasına ya da geç kapanmasına yol açar ve mikroorganizmaların meme dokusuna girişini kolaylaştırarak mastitise predispozisyon oluşturur(Küplülü 1994).



Şekil 4.64. İleri gebelik döneminde gca artışı ile kalsiyum arasndaki ilişki.

Doğum ağırlığı ve Ca ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli ve pozitif korelasyon oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

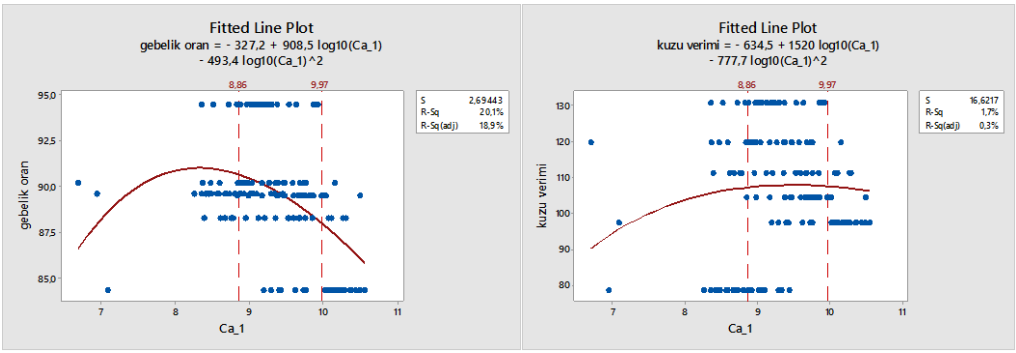
Koyunlarda ineklere göre laktasyon için görece daha az kalsiyuma ihtiyaç duyulur ancak fötusun gelişimi için gereken kalsiyum miktarı daha fazladır. Zira; koyunda en yüksek kalsiyum talebinin fötal kalsfikasyon nedeniyle doğumun dört hafta öncesinde gerçekleştiği bildirilmektedir(Scott 2009). Bu yüksek kalsiyum

talebinin karşılanmaması durumunda doğum ağırlığı negatif etkilenmektedir. Bu dönemde kalsiyum seviyesinin monitörize edilmesi doğum ağırlığının istenilen düzeylerde olmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

Kalsiyum eksikliği söz konusu bu direkt etkilerinin yanında indirekt olarakta sürü sağlığı üzerinde stres oluşturmaktadır.Bu etkilerinden biri kalsiyum eksikliğinde görülen hipoproteinemidir. Yapılan çalışmada kalsiyum seviyesinin en düşük bulunduğu erken laktasyon döneminde ve tüm fizyolojik dönemler bazında total protein ile arasında anlamlı bir pozitif ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Bu ilişkilere dair korelasyon katsayıları sırasıyla r=0.58 ve r=0.55 olarak saptanmıştır. Bu veriler kalsiyum eksikliğinde bir hipoproteinemi tablosunun oluştuğunu göstermektedir.

4.11.3 Kalsiyum ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler

Kuru dönemde kalsiyum seviyesi ile gebelik oranları ve kuzu verim oranları arasında polinomal bir regresyon modeli oluşmuştur(şekil 4.65.). Bu modele göre kalsiyum seviyesinin hem düşük seviyeleri hem de yüksek seviyeleri ilgili verim özelliklerini negatif etkilemektedir.



Şekil 4.65. Kuru dönemde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile kalsiyum arasndaki ilişki.

Kuru dönemde gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile kalsiyum arasında her iki verim özelliği için polinomal regresyon modeli oluştuğu ve gebelik oranı ile olan ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu kuzu verim oranı ile olan etkileşimin ise önemsiz olduğu belirlenmiştir.

Söz konusu elementin seviye düşüklüklerinin bu dönemde oluşturabileceği etkiler detayları önceki pragraflarda verilen kas-sinir blokajı ve hipoproteinemi olduğu söylenebilir. Yüksek seviyelerinin negatif etkisi ise protelizisin sitümülasyonu sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Çünkü proteolizisnin extralizozomal yolağı Ca iyonları tarafından sitümüle edilmektedir(Fagan 1987).

Ayrıca bu elementin haberci sistem içinde yer alması nedeni ile vücutta kalsiyum seviyesi ile ilgili düzensizlikler hemen her sistemi etkileyecek boyuta ulaşabilmekle beraber başlıca yetersizlik semptomları; -büyümenin durması, -kemiklerde malformasyon, -süt veriminin düşmesi, -kanın pıhtılaşma yeteneğinin azalarak kanamaların meydana gelmesi olarak sıralanmaktadır(Noyan 1993).

4.12.Fosfor ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler

Kemik dışında, hücre zarının yapısına giren fosfolipid ve fosfoprotein formlarında, genetik karakterin belirlenmesinde nükleik asit formunda ve enerji metabolizmasındaki ATP, ADP, cAMP ve kreatin fosfat gibi bileşiklerde bulunan formu ile fosforun diğer elementlerden daha fonksiyonel olduğu ileri sürülmektedir(Corbridge 1985).

Çizelge 4.36. Fosfor ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Fosfor	*kd*	go	109,74	0,000	L	44,2	0,66
		kvo	35,29	0,000	L	20,0	0,50
	kkd	go	3,28	0,05	P	1,3	*
		kvo	0,84	0,3	P	0,0	*
	igd	da	3,2	0,07	L	1,7	0,15
	ppd	gcaa	0,63	0,53	P	0,0	*
	eld		25,91	0,000	L	20,6	0,43

** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

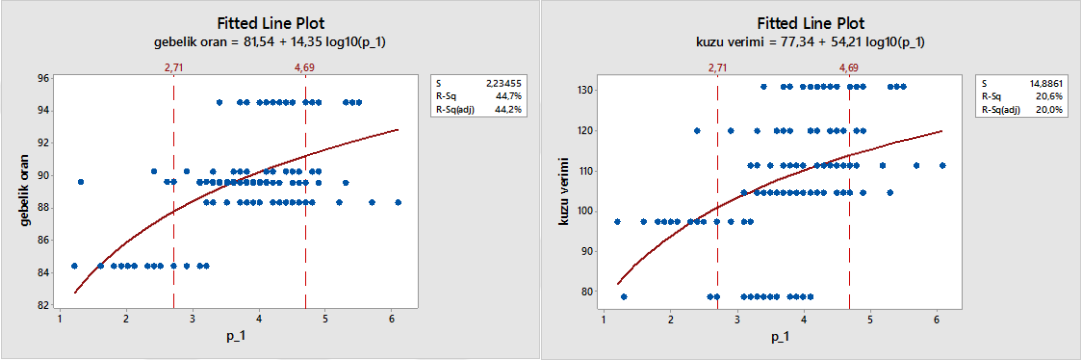
F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, kk: korelasyon katsayısı.

Fosfor eksikliğinin klinik olarak ölçümü iştah düşüklüğü ve besin maddelerinin kullanım yetersizliğinin nedenlerini belirlemek için yapılabileceği bildirilmektedir. Fosfor yetersizliğinin kemik yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanması için en az bir aylık eksiklikten söz edilmektedir(Ternouth 1990).

Fosfor ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler söz konusu bu iki değişkene ait regresyon modeline göre ayrı ayrı tartışılmıştır. Regresyon modeline ilişkiler iki farklı şekilde gerçekleşmiştir. Bunlardan birincisi pozitif lineer model ve ikincisi polinomal modeldir(çizelge 4.36.).

4.12.1. Fosfor ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler

Kuru dönemde kuzu verim oranı(şekil 4.66.), ileri gebelik döneminde doğum ağırlığı(şekil 4.67.) ve erken laktasyon döneminde gcaa(şekil 4.68.), fosfor ile pozitif yönlü lineer etkileşim gösteren verim özellikleri olmuştur. Bu ilişkilerden doğum ağırlığı ile olan hariç diğerleri istatistiki olarak önemli bulunmuşlardır. Erken laktasyondaki gca artışı ile olan fosfor ilişkisi diğer iki elementle olan ilişkilerden daha güçlü şekillenmiştir. Bu da söz konusu elementin bu dönemde süt verimi üzerinde diğer elementlerden daha belirleyici bir hale getirmiştir.



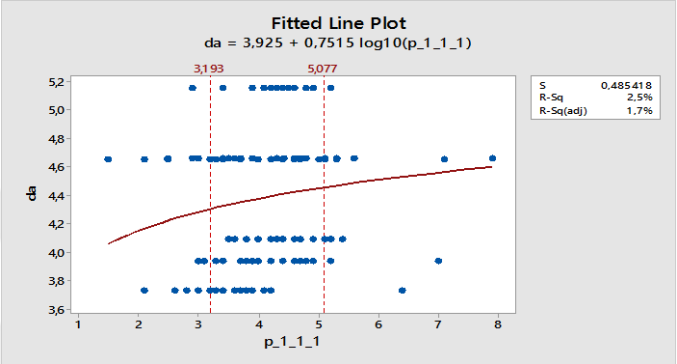
Şekil 4.66. Kuru dönemde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile fosfor arasndaki ilişki.

Kuru dönemde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile fosfor arasında her iki verim özelliği için lineer regresyon modeli oluştuğu ve ilişkilerin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Düşük fosfor seviyelerinin verim özellikleri üzerinde gerçekleşen etkisinin kuru madde tüketiminin baskılanması ve enerji yetersizliği aracılığında ortaya çıkması muhtemel görünmektedir. Zira fosfor yetersizliğine çoğunlukla enerji yetersizliğide eşlik etmekte ve bu durumun hipofosfatik hayvanlarda görülen reprodüktif bozuklukla doğrudan ilişkili olabileceği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Bu mineralin enerji dengesi ile olan ilişkisi, kuru madde alımını baskılamak ve glikozun etkin şekilde kullanılmasını engellemek suretiyle ortaya çıkmaktadır.

Kronik hipofosfatemili hayvanlarda büyümenin geciktiği, süt veriminin düştüğü ve böyle hayvanların iştahsız oldukları bildirilmektedir. Kronik yetersizlikte serum fosfor düzeyinin 4mg/dl'nin altına düştüğü bildirilmektedir. İştahsızlık

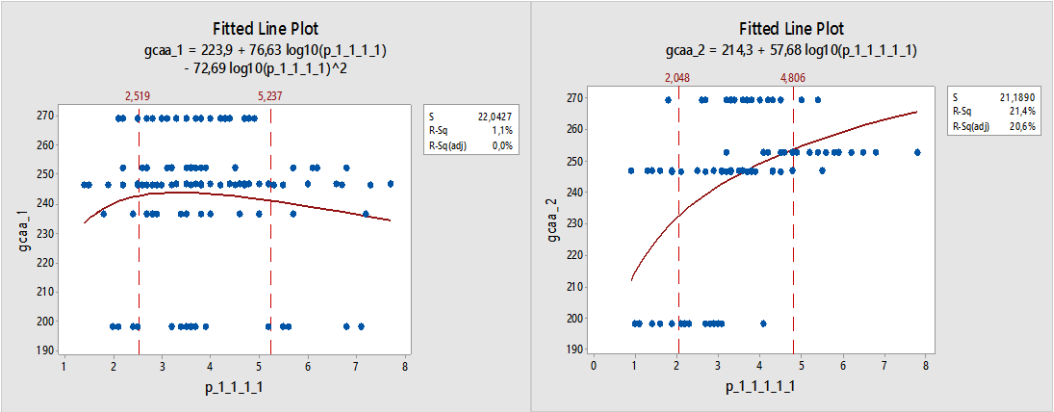
koyunlarda kuru madde alımını %50'lere kadar düşürebilmektedir(Ternouth 1990). Kuru madde alımındaki bu değişim bir süreç içinde ilerlemekte ve bu sürecin uzunluğu hayvanın fosfor ihtiyacının farklı olduğu farklı fizyolojik dönemlere göre değişmektedir. Bu dönemler çoğunlukla fötüsün hızlı büyüdüğü dönem olan gebeliğin son dönemi ile laktasyon başlangıcıdır(Ternouth 1990). Yapılan çalışmada da söz konusu bu fizyolojik dönemlerde fosfor yetersizliğinin verim özellikleri üzerindeki negatif etkileri görülmüştür(şekil 4.60 ve şekil 4.61.)



Şekil 4.67. İleri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile fosfor arasndaki ilişki.

Doğum ağırlığı ve P arasında ileri gebelik döneminde lineer regresyon modeli ve pozitif korelasyon oluştuğu ve ilişkinin istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir.

Ruminantlarda fosforun besin maddelerinin sindirilme aşamasındaki etkisi mikrobiyal popülasyonun azalmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Uzun süre P düzeyi yetersiz rasyonlarla beslenen kuzularda görülen kuru madde sindirebilirliğindeki azalma P takviye edilmiş rasyonla beslemeye geçildikten sonrada devam etmiştir(Ternouth ve Sevilla 1990). Bunun nedeni deprese olmuş floranın yenilenmemesi olabilir. Bu konuyla ilgili düvelerde yapılan bir çalışmada P düzeyi az olan rasyon %13 oranında daha az tüketilmiş ancak kurumadde oranı daha da azaltılarak P takviyesi yapılmış rasyonla beslenen hayvanlarda daha fazla canlı ağırık artışı sağlanmıştır(Gartner ve ark 1982).



Şekil 4.68. Postpartum dönemde ve erken laktasyon döneminde gca artışı ile fosfor arasndaki ilişki.

Gca artışı ile fosfor arasnda postpartum dönemde polinomal, erken laktasyon döneminde ise pozitif lineer regresyon modeli oluşmuştur.

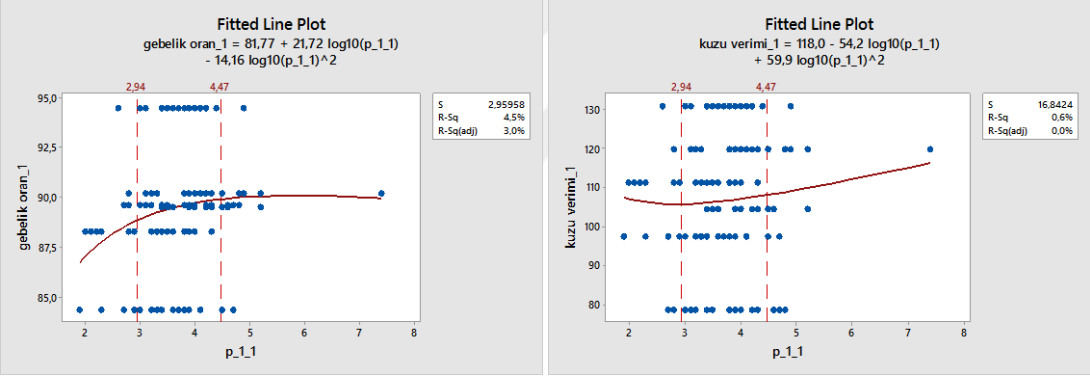
Fosfor düzeyi yetersiz hayvanların kuru madde tüketimlerinin düşmesinin yanı sıra glikoz kullanım oranlarının da yeterli fosforu alan hayvanlarla kıyaslandığında düşük olduğu bildirilmektedir(Ternouth 1990). Kan fosfor konsantrasyonu düşük olan sığırlardan alınan eritrositler üzerinde yapılan bir çalışmada eritrosilerin kontrol grubuna göre daha az glikoz kullanıp daha az ATP üretmelerine karşın glikoliz yolağının glikozdan piruvata tamamlanabilmesi için gerekli olan früktoz 1,6 difosfat, dihidro aseton fosfat ve gliseraldehit fosfat konsantrasyolarının arttığı gözlendiği bildirilmektedir(Ternouth 1990).

4.12.2. Fosfor ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler

Fosfor ve verim özellikleri arasında; koç katım dönemindeki gebelik ve kuzu verim oranlarıyla ve postpartum dönemde gca artışıyla polinomal regresyon modeli oluşmuştur(şekil4.68 ve 4.69.). Bu ilişkilerden sadece koç katım dönemindeki gebelik oranı ile olan ilişki istatistiki olarak önemli bulunmuştur. Polinomal şekillenen modelin anlamı ortalamalardan düşük ve yüksek fosfor konsantrasyonlarının verim özellikleri üzerinde negatif bir etki bırakmasıdır. Plazma fosfor seviyesinin 6-8 mg/dl arasında seyretmesi normal durumu ifade ederken, bu değerin 2-4mg/dl seviyelerine gerilemesi yem tüketiminin ve verimliliğin artması için fosfor suplementine ihtiyaç duyulduğunun göstergesi olduğu bildirilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Ancak grafik incelendiğinde maksimum verimin yaklaşık fosfor suplementi ihtiyacının olduğu bildirilen 3 ila 4 mg/dl aralığında olduğu görülmektedir. Bu değerlerin çalışma içinde belirlenen referans

sınırları içinde olmasına karşın basılı kaynaklarda verilen sınırlar olan 5.0-7.3 mg/dl (Turgut 2000; Batmaz 2013) altında kalmıştır.

Söz konusu elementin seviyesinin düşük olmasına bağlı koç katım dönemindeki gebelik oranında görülen düşmenin enerji metabolizması üzerinden olması muhtemeldir. Fosfor yetersizliğine çoğunlukla enerji yetersizliğide eşlik etmekte ve bu durumun hipofosfatik hayvanlarda görülen reprodüktif bozuklukla doğrudan ilişkili olabileceği belirtilmektedir(Başoğlu ve Sevinç 2004). Bu mineralin enerji dengesi ile olan ilişkisi, kuru madde alımını baskılamak ve glikozun etkin şekilde kullanılmasını engellemek suretiyle ortaya çıkmaktadır. Enerji eksikliğinin fertilizasyon sürecini ne şekilde deprese ettiği enerji metabolitleri kısmında detaylı olarak yazılmıştır. Bu dönemde fosforun ortalamalardan yüksekliği de verim özelliklerini olumsuz etkilemektedir.



Şekil 4.69. Koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranları ile fosfor arasndaki ilişki.

Koç katım döneminde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile fosfor arasında her iki verim özelliği için polinomal regresyon modeli oluştuğu ve sadece gebelik oranı ile olan ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Fosforun eksikliğine bağlı gelişen sendrom ya da hastalıklar olduğu gibi plazma düzeyinin artmasına bağlı olan bir takım metabolik bozukluklar şekillenebilmektedir. Bağırsaklardan pasif olarak absorbe edilen fosforun yüksek düzeydeki tüketimi plazma fosfor seviyesinin hızla yükselmesine neden olmaktadır. Hiperfosfateminin kalsiyum seviyesini düşürücü etkisiyle seviyesi yükselen PTH kemik rezorbsiyonunu uyarmakta ve böbreklerden P geriemilimini inhibe etmektedir. Diyet fosfor düzeyinin yüsek kalmaya devam etmesi kemik rezorbsiyonunun da

devam etmesine neden olur ve osteofibrozisin geliştiği bildirilmektedir(Ternouth 1990).

Fosfor ve verim özellikleri arasındaki etkileşimin kalsiyum kadar yoğun olmadığı görülmektedir. Bunun nedeni bazı yem maddelerindeki fosfor miktarı marjinal sınırlarda dahi olsa yem tüketimi normal sınırlar içinde olan bir hayvanın metabolizma için gerekli fosforu aldığı kabul edilmesi(Ternouth 1990) olabilir.

. 4.13. Magnezyum ve Verim Özellikleri Arasındaki Etkileşimler

Sinyal transdüksiyonu ve hücrenin aktiviteye sevk edilmesinde ideal bir ajan olarak değerlendirilen kalsiyumun aksine magnezyum plazma gradientinin düşük olmasından dolayı daha çok uzun dönem regülasyonda rol oynayan bir element olan magnezyumun verim özellikleri arasındaki ilişkiler çizelge 4.37'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.37. Magnezyum ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler.

Metaboilt	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
Mg	*kd*	go	0,08	0,779	L	0,0	-0,02
		kvo	24,64	0,000	P	25,7	*
	kkd	go	1,33	0,27	L	1,2	0,14
		kvo	0,30	0,74	L	0,0	-0,06
	igd	da	78,2	0,000	P	50,4	*
	ppd	gcaa	3,08	0,05	P	3,5	*
	eld		1,93	0,17	L	1,0	0,14

** regresyon modeli polinomal olduğundan belirtilmemiştir.*

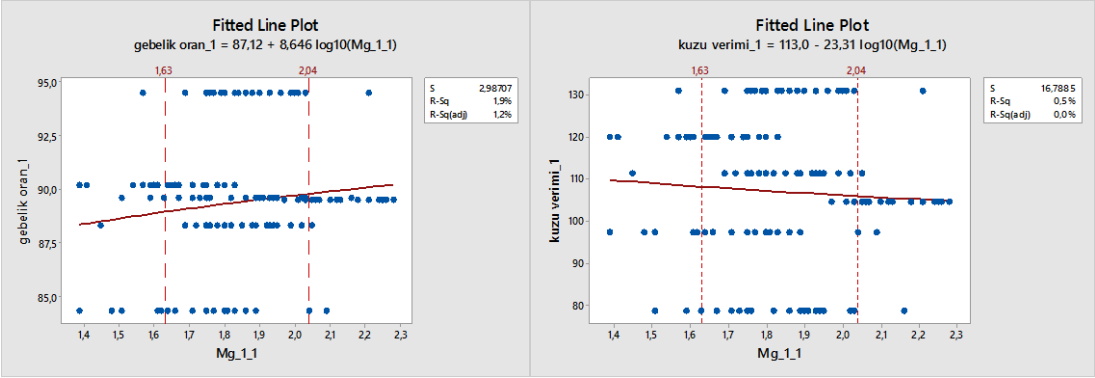
F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, r: korelasyon katsayısı

Magnezyum ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler söz konusu bu iki değişkene ait regresyon modeline göre ayrı ayrı tartışılmıştır. Regresyon modeline ilişkiler iki farklı şekilde gerçekleşmiştir. Bunlardan birincisi pozitif lineer model ve ikincisi polinomal modeldir.

4.13.1. Magnezyum ile Pozitif Lineer Regresyon Modelindeki İlişkiler

Koç katım döneminde gebelik oranı(şekil 4.70) ve erken laktasyon döneminde gcaa(şekil 4.71.), magnezyum ile pozitif yönlü lineer etkileşim gösteren verim özellikleri olmakla birlikte istatistiki olarak önemsiz bulunmuşlardır.

Verim özellikleri magnezyum arasında şekillenen pozitif lineer ilişkiler artan magnezyum seviyesinin verim özelliklerini artırdığı ya da tam tersi bir olguyu işaret etmektedir. Elementin düşük seviyelerinin verim özellikleri üzerinde olan negatif etkisi başlıca kalsiyum ile olan yakın homeostazis mekanizması, protein sentezi üzerindeki rolü, enerji metabolizması ile olan ilişkisi ve hormonal regülasyondaki rolü ile açıklanabilir.



Şekil 4.70. Koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranları ile Mg arasındaki ilişki.

Koç katım döneminde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile Mg arasında her iki verim özelliği için polinomal regresyon modeli oluştuğu ve ilişkilerin istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir.

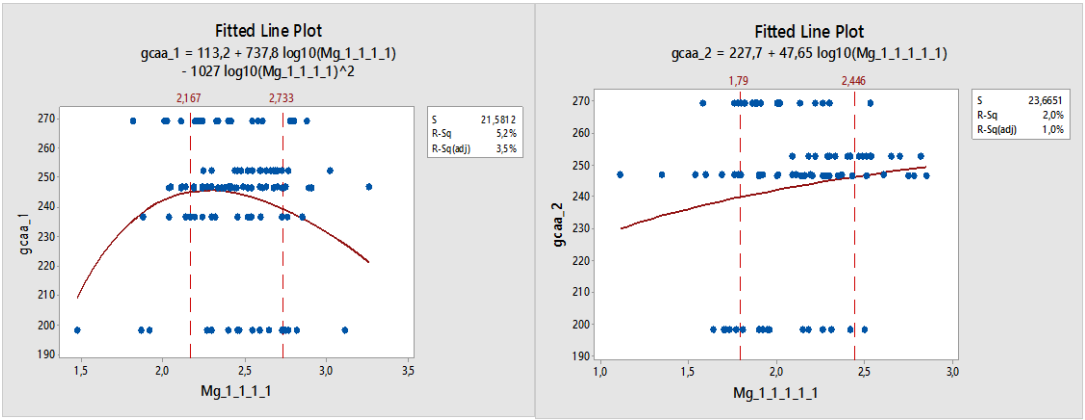
Hormonal mekanizma söz konusu olduğunda Magnezyum testesteron ilişkisinden söz edilebilir. Zira dişilerde iyonize magnezyum seviyesinin azalmasına testeronun yükselmesi eşlik etmektedir(Muneyyirci-Delale ve ark 1998). Bu ilişki yükselen magnezyum seviylerinin testesteron seviyesini düşürerek reprodüktif performansa olan katkısını açıklayabilir.

Subklinik hipomagnezemi ise hayvanı kalsiyum homeostazisi üzerinden etkilemektedir. Bununla ilgili olarak farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlardan biri PTH ve 1,25 $(OH)_2$ D'nin hedef dokularındaki fizyolojik etkilerine karşı bir direncin olabileceğidir. Zira kemik dokuda yeterince Mg deposuna sahip hayvanlara yapılan PTH uygulaması kalsiyum salınımını uyarmakta ancak Mg eksikliğiyle karşı karşıya kalan hayvanlarda bu salınım gerçekleşmemektedir(Freitag ve ark 1979).

Hipokalsemik ve hipomagnezaemik insanlara uygulanan 1,25 $(OH)_2$ D kan kalsiyum konsantrasyonunu az miktarda yükselmesine neden olurken, 1,25 $(OH)_2$ D'ye ek olarak uygulanan Mg kalsiyum seviyesini hızlı bir şekilde yükseltmiştir(Selby ve ark 1984).

Subklinik hipomagnezeminin kalsiyum homeostazisi üzerinden etkisini taımlayan bir diğer mekanizma Hipomagnezemin Mg'un kofaktör olarak kullanıldığı adenilat siklaz gibi enzimlerin optimal koşullarının sağlanmasına engel olabileceğidir. Adenilat siklaz aktivitesindeki azalma PTH ve kalsitonininde içinde bulunduğu peptid hormonlar için ikinci haberci olan siklik AMP formasyonunu bozarak etki göstermektedir. Bu durumPTH, ve 1,25 $(OH)_2$ D'nin hedef hücre reseptör üretimi için gerekli protein sentezinin aksamasına yol açabilmektedir(Fontenot ve ark 1989).

Magnezyum fonksiyonlarını değerlendirmek için düşük magnezyum diyetiyle beslenen farelerde erken dönemde hipoproteinemi ile seyreden gelişme geriliği ve yem tüketiminde düşme gözlenmiştir. Hipoproteineminin sebebi olarak protein sentezinin azalması gösterilmektedir(Fotenot ve ark 1989). Ayrıca mitokondrial metabolizmanın aksaması sonucu enerji metabolizmasında anormallikler görülmüştür(Fotenot ve ark 1989).



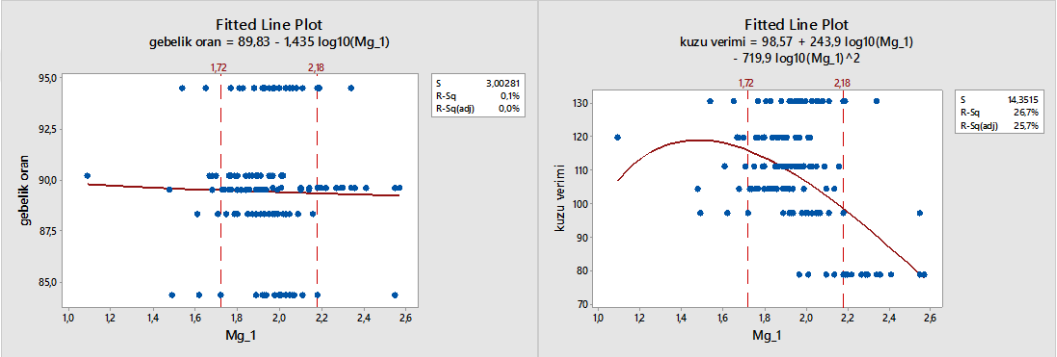
Şekil 4.71. Postpartum dönemde ve erken laktasyon döneminde gca artışı ile Mg arasndaki ilişki.

Gca artışı ile Mg arasnda postpartum dönemde polinomal, erken laktasyon döneminde ise pozitif lineer regresyon modeli oluşmuştur.

Söz konusu elementle negatif etkileşim gösteren verim özelliği koç katım dönemindeki kuzu verim oranı olmakla birlikte ilişkinin istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlenmiştir(şekil 4.71.).

4.13.2. Magnezyum ile Polinomal Regresyon Modelindeki İlişkiler

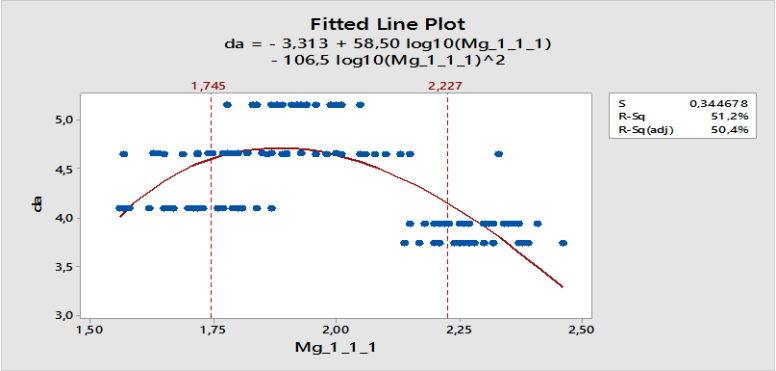
Magnezyum ve verim özellikleri arasında; ileri gebelikte doğum ağırlığı(şekil 4.71.), kuru dönemde kuzu verim oranı(şekil 4.72.) ile ve postpartumdönemde gca artışıyla(şekil 4.73.) polinomal regresyon modeli oluşmuş ve ilişkilerin tamamı istatistiki olarak önemli bulunmuştur.



Şekil 4.72. Kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranları ile Mg arasındaki ilişki.

Kuru dönemde Gebelik oranı ve kuzu verim oranı ile Magnezyum arasında lineer regresyon modeli oluştuğu ve ilişkilerden sadece kuzu verim oranı için istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

Söz konusu elementin düşük seviyelerinin verim özellikleri üzerindeki negatif etkisinden önceki paragraflarda söz edilmiştir. Elementin yüksek seviyelerinin verim özellikleri üzerindeki baskısınıkuru dönemde hormonal bir etkileşimle açıklamak mümkün görünmektedir. Çünkü ovulasyonun iyonize magnezyum seviyesini düşüren bir süreç olduğu bildirilmektedir(Pitkin ve ark 1978). Başka bir deyişle magnezyum seviyesi belirli seviyeleri aşması ovulasyon sürecinin sağlıklı yürümediğinin bir göstergesidir. Diğer dönemlerde ise magnezyum yüksekliğinin verim özelliklerine olan negatif etkisi mokromineral metabolizması üzerindeki etkileri ile açıklanabilir. Çünkü vücutta magnezyumun seviyesini kontrol eden bilinen bir hormonal mekanizmanın olmadığı bildirilmektedir(Turgut 2000, Fontenot ve ark 1989). Bu yüzden regülasyonu diğer mineraller üzerinden ve eksreksiyon/sekresyon dengesi ile yapılmaktadır(Turgut 2000).



Şekil 4.73. İleri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile Mg arasındaki ilişki.

Doğum ağırlığı ve Mg arasında ileri gebelik döneminde polinomal regresyon modeli oluşmuş ve ilişkinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir.

4.14. Havuz Örneklem (Pooled Sampling)

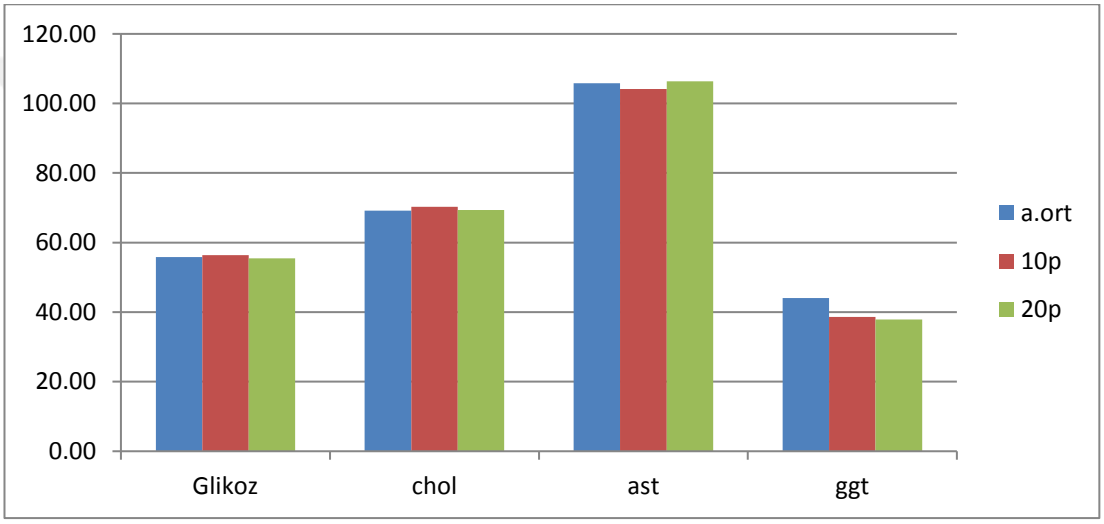
Pooled sample kavramı sürü içerisinde aynı fizyolojik dönmede bulunan hayvanlardan alınan örneklerin birleştirilerek tek bir örnek haline getirilmesi olarak ifade edilebilir.

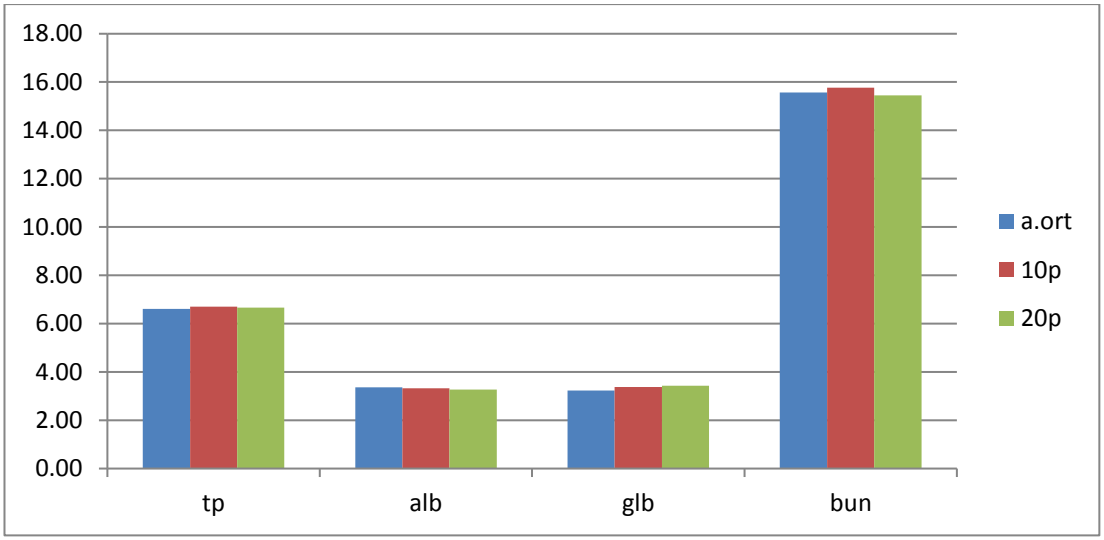
Çizelge 4.38. Havuz örneklem ve bireysel örneklem arasındaki ilişkiler.

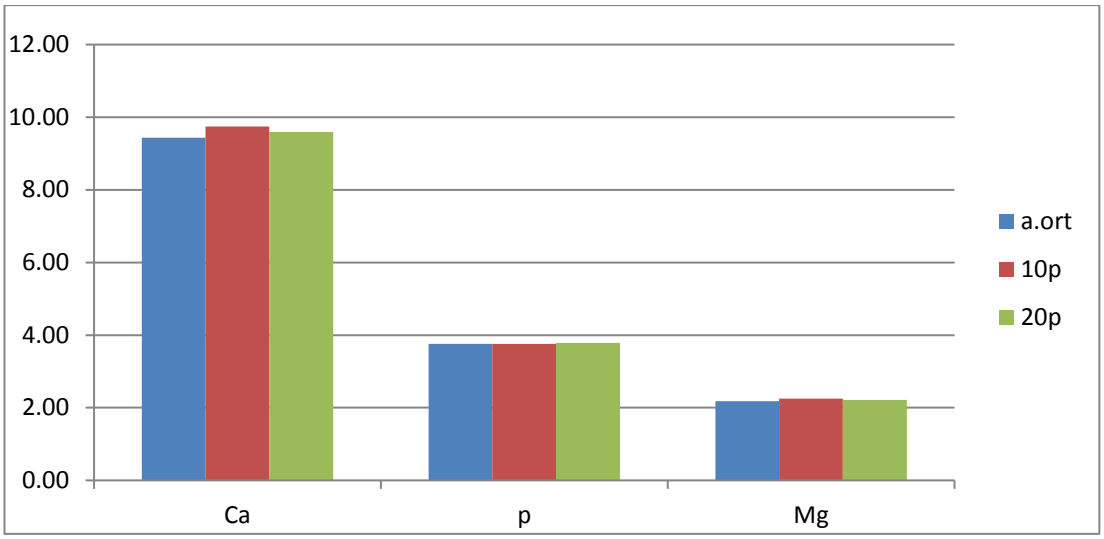
Metabolit	B.Ö.S	r	r-sq-adj	p
Glikoz	10p	0,90	80,22	0,000
	20p	0,92	84,89	0,000
Kolesterol	10p	0,84	69,74	0,000
	20p	0,92	83,25	0,000
AST	10p	0,88	77,45	0,000
	20p	0,95	90,59	0,000
GGT	10p	0,79	61,66	0,000
	20p	0,86	72,31	0,000
T.Protein	10p	0,73	52,55	0,000
	20p	0,73	51,73	0,000
Alb.	10p	0,65	41,17	0,000
	20p	0,77	58,43	0,000
Glb.	10p	0,64	38,47	0,000
	20p	0,41	14,74	0,01
BUN	10p	0,97	93,32	0,000
	20p	0,96	92,03	0,000
Ca	10p	0,69	46,09	0,000
	20p	0,67	43,49	0,000
P	10p	0,89	78,49	0,000
	20p	0,93	86,78	0,000
Mg	10p	0,90	80,45	0,000
	20p	0,87	75,39	0,000

B.Ö.S: Birleştirilmiş örnek sayısı, r: korelasyon katsayısı, r-sq-adj: determinasyon katsayısı, 10p:10 adet örneğin birleşimi, 20p:20 adet örneğin birleşimi.

Metabolik profil testinin protokolünde fizyolojik gruplara ayrılmış hayvanlardan alınan örneklerden elde edilen sonuçların aritmetik ortalamaları kullanılarak sürünün durumu yorumlanmaya çalışılmıştır. Bu verileri elde etmek için her bireyden örnek alınıp analiz edilmesi maliyetin yükselmesine neden olmaktadır. Örneklerin birleştirilmesi ile oluşturulan yeni bir örneğin analiz edilmesi ile bu aritmetik ortalamayı yansıtacak değerlerin elde edilip edilemeyeceğine dair çalışmalar yürütülmüş ve sonuçta bazı protokoller uygulanarak bunun olabileceği anlaşılmıştır.







Şekil 4.74. Ölçümü yapılan biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalamaları ile 'pooled sampled' ölçümleri sonucu elde edilen değerler.

a.ort: aritmetik ortalama, 10p:10 adet öeneğin birleştirilmesi ile elde edilen yeni materyalin ölçümü sonucu elde edilen değer, 20p:20 adet öeneğin birleştirilmesi ile elde edilen yeni materyalin ölçümü sonucu elde edilen değer.

Bu çalışma tek örnek haline getirilen örnek sayısı 10 ve 20 adet olacak şekilde tasarlanmıştır. Tüm çalışma boyunca serum biyokimyasal parametrelein aritmetik ortalamaları ve birleştirilmiş örneklerin analizi ile elde edilen sonuçların ortalamaları şekil 4.74'deki gibi tespit edilmiştir. Bu grafiklerde de görüldüğü gibi aritmetik ortalamalar ve pooled sample örnekleri arasında minimal bir fark ortaya çıkmıştır. 'Pooled Sample' örneklerin analizi ile elde edilen sonuçlarla bireysel sonuçların ortalamaları arasındaki ilişkilere dair korelasyon katsayıları da (çizelge 4.38) bu minimal farkı teyit etmektedir. Zira söz konusu çizelgeye göre iki değişken arasında güçlü ilişkilerin olduğu görülmektedir.

Bu konu ile ilgili Van Saun (2007) tarafından yapılan çalışmada da Metabolik durumu büyük ölçüde ortaya koyan metabolitler olarak bildirilen BUN, AST, Kolesterol, Albumin, Total protein, Mg, P için havuz ve bireysel örneklem arasında yüksek minimal bir fark ortaya çıktığı bildirilmektedir. Analit bazında değerlendirildiğinde ise en az sapmanın 0,11 ile glikozda en fazlasının ise 0,6 değeriyle BHBA'da olduğu bildirilmektedir(Van Saun 2007). Bu çalışmada ise en yüksek korelasyon katsayısı 20 bireysel örneğin birleştirilerek oluşturulmuş havuz örneğinde glikozda elde edilmiştir(r^2 = 0,92). En düşük korelasyon katsayısı ise 20 bireysel örneğin birleştirilerek oluşturulmuş havuz örneğinde globülinde elde edilmiştir(r^2 = 0,41).

Çizelge 4.39. 10p ile 20p arasındaki ilişkiler

Faktör	Ortalama	Varyans analizi	
		F	P
20p	0,81 A	0,03	0,871
10p	0,80 A		

Örnek havuzu oluşturmak için birleştirilen örnek sayıları önemsizdir. Zira 10 örneğin birleştirilmesi sonucu elde edilen değerler ile 20 örneğin birleştirilmesiyle elde edilen değerler arasında istatistiki farkın olmadığı tespit edilmiştir(çizelge 4.39.)

4.15. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Metabolik Test Bileşenleri

Labaratuar analizlerine gerek duyulmadan saha şartlarında seviyesi belirlenebilcek bazı metabolik profil bileşenleri vardır. Bunlar hematokrit, glikoz ve BHBA düzeyleridir. BHBA için striple çalışan test cihazlarında yapılan çalışmalarda için yüksek ve tutarlı sonuçlar alınmıştır. Yeni doğum yapmış inekler üzerinde Konkol ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmada labaratuarda ölçülen değerlerle strip kullanılarak ölçülen değerler arasında %98 oranında benzerlik olduğu saptanmıştır. Bu amaçla kullanılan bir cihaz olan Precision Xtra™ kullanılarak yapılan bir çalışmada BHBA'nın labaratuar ölçüm sonuçları ile söz konusu cihaz ölçümleri arasında 0,94 korelasyon katsayısı elde edildiği bildirilmekte ve söz konusu bu metabolitin ölçümlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir(Wittrock ve ark 2013).

Bu konuda BHBA için geçerli durum glikoz için söylenemz zira glikoz için görece daha dalgalı sonuçlar alınmıştır. Precision Xtra™ kullanılarak yapılan bir çalışmada labaratuar ölçüm sonuçları ile söz konusu cihaz ölçümleri arasında glikoz için belirlenen korelasyon katsayısı ise 0,56 ila 0,95 arasında değişmiştir(Wittrock ve ark 2013).

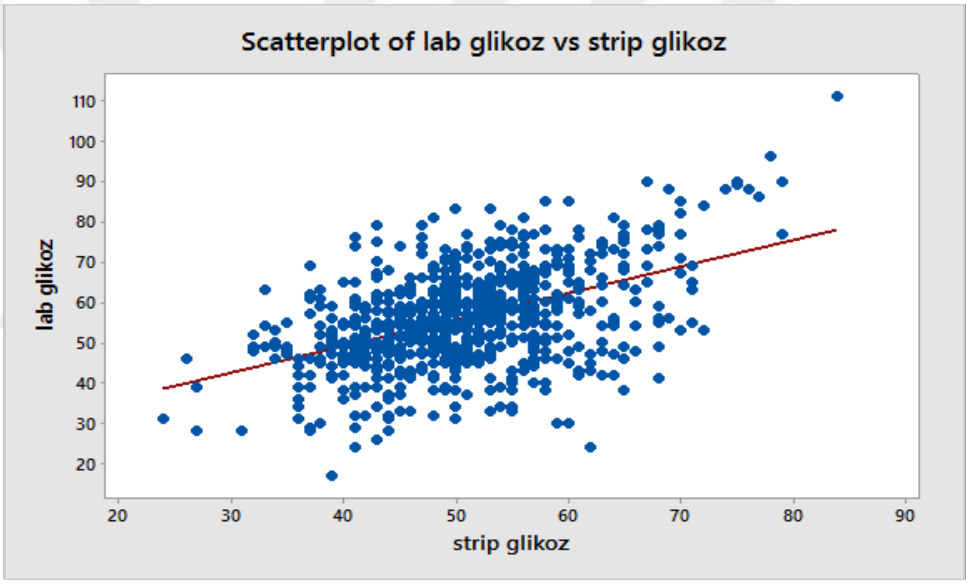
Yapılan çalışmada ise glikozun striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerleri ile laboratuvar ortamında ölçülen değerler arasındaki korelasyon katsayıları çizelge 4.40'da görüldüğü gibidir. Striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerler ile labaratuar şartlarında ölçülen değerler arasında en yüksek korelasyon katsayısı dördüncü dönemde olmak üzere 0,20 ila 0,64 arasında daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzer olarak dalgalı bir seyir izlediği görülmektedir. Tüm

dönemler göz önüne alındığında alınan sonuç ise 0,47 olmuştur. Bu sonuçlar Witrock ve ark (2013) tarafından bildirilen sonuçlrdan daha düşük olmuştur.

Çizelge 4.40. Glikozun striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerleri ile laboratuvar ortamında ölçülen değerler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Fizyolojik Dönem							
	1	2	3	4	5	6	7	T.D
N	138	134	128	115	97	84	100	796
L.S	49,73	64,92	55,16	56,04	61,42	55,33	48,72	55,96
%95	47,98	63,15	53,34	54,12	59,33	53,08	46,66	53,12
G.A	- 51,48	- 66,70	- 56,98	- 57,96	- 63,51	- 57,58	- 50,78	- 57,67
S.S	55,04	49,81	47,21	51,12	55,56	47,93	46,58	50,58
R2	0,30	0,52	0,38	0,64	0,62	0,20	0,61	0,47

L.S: Laboratuvar sonuçları, S.S: Striple ölçüm sonuçları T.D: Tüm dönemler, R2:korelasyon katsayısı,%95 G.A: %95 güven aralığı



Şekil 4.75**.** Glikozun striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerleri ile labaratuar ortamında ölçülen değerler arasındaki ilişki.

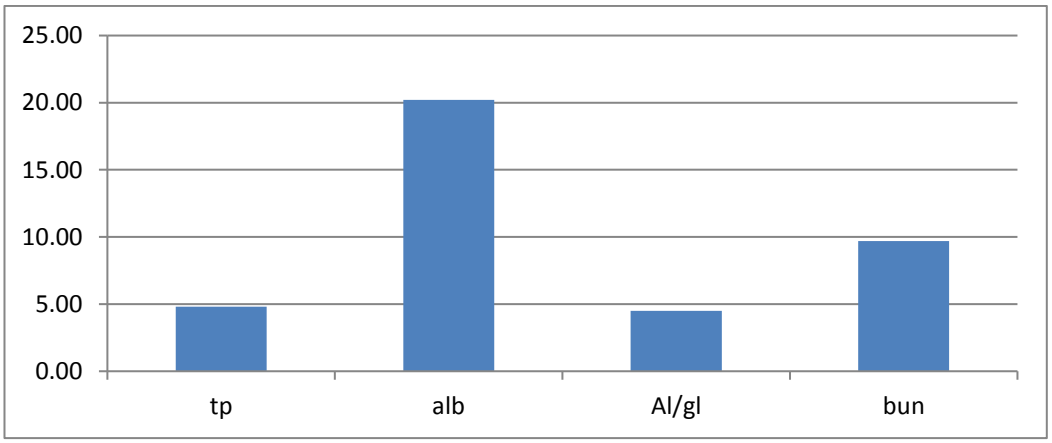
Ölçümü laboratuvar şartları gerektirmeyen bir metabolik profil bileşeni olan hematokrit düzeylerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitler üzerine olan etkilerini yansıtan determinasyon katsayıları çizelge 4.41'da görüldüğü gibi olmuştur.

Çizelge 4.41. Hematokrit düzeylerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitler arasındaki determinasyon katsayıları.

F.D	tp	alb	Al/gl	bun
1	0,00	0,33	1,30	0,99
2	0,00	6,58	2,78	1,54
3	1,21	1,38	0,00	4,73
4	14,24	27,03	3,62	20,98
5	3,60	9,18	0,00	0,00
6	0,00	11,05	5,60	0,00
7	1,01	6,94	0,00	0,00
tot	4,81	20,21	4,49	9.70

F.D: fizyolojik dönem, Ht: hematokrit değeri, T.p:total protein, Alb:albümin, glb: globülin, BUN:blood ürea nitrogen.

Çizelge 4.41'de görüldüğü gibi hematokrit değerlerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitlerle olan ilşkisi genel olarak düşük düzeyde gerçekleşmiştir. En yüksek korelasyon katsayılarının gerçkleştiği fizyolojik dönem postpartum dönem olan dördüncü dönem olurken en düşük katsayılar kuru dönem olan birinci dönemde elde edilmiştir. Total olarak değerlendirildiğinde ise hematokrit değerle en yüksek korelasyona sahip metabolit albümin olmuştur(şekil 4.76).Saha şartlarında seviyesi belirlenebilen metabolik profil bileşenlerinden bir diğeri de hematokrit protein metabolizmasının bir indikatörü olarak değerlendirilmektedir(Kida 2003).



Şekil 4.76. Hematokrit değerle protein metabolizmasını yansıtan metabolitler arasında gerçekleşen determinasyon katsayıları.

T.p:total protein, Alb:albümin, glb: globülin, BUN:blood ürea nitrogen

4.16. Vücut Kondüsyon Skoru

Vücut kondisyonun skorlanması enerji ve yağ metabolizmalarındaki aksaklıkların belirlenerek uygun bir besleme programı ile önüne geçmek için kullanılan bir sistemdir. Bu ölçünün doğum aşamasında ve sonrasında, laktasyonun son döneminde ve kuru dönemde sürekli kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

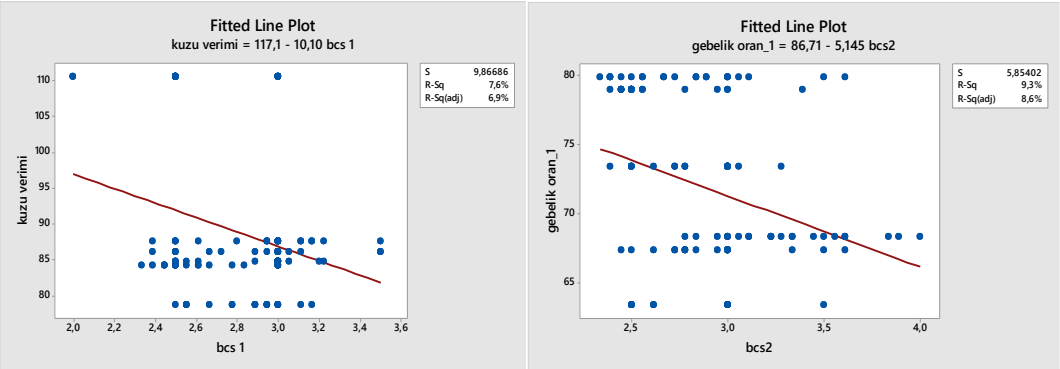
4.16.1 Verim Özelikleri ve Kondüsyon Skoru

Çizelge 4.42. VKS ile verim özellikleri arasındaki ilişkiler.

	F.D	V.Ö	F	P	R.M	R-sq (adj)	r
VKS	*kd*	go	0,05	0,82	L	0,00	
		kvo	11,18	0,001	L	6,9	-0,28
	kkd	go	13,55	0,000	L	8,6	-0,31
		kvo	1,2	0,18	P	0,8	
	igd	da	0,27	0,6	L	0,0	
	ppd	gcaa	0,14	0,70	L	0,0	
	eld		0,86	0,35	L	0,0	

VKS: vücut kondüsyon skoru F.D: fizyolojik dönem, V.Ö: verim özelliği, kd:kuru dönem kkd: koç katım dönemi igd: ileri gebelik dönemi ppd: postpartum dönem, eld: erken laktasyon dönemi, go: gebelik oranı, kvo: kuzu verim oranı, da:doğum ağırlığı, gcaa: günlük canlıağırlık artışı R.M: regresyon modeli,L: lineer P: polinomal, r: korelasyon katsayısı.

Her dönem için belirlenen vücut kondüsyon skorları (vks)ile verim özelikleri arasındaki ilişkiler çizelge 4.42'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir**.** Söz konusu bu çizelgeye göre kuru dönemdeki vücut kondüsyon skorunun kuzu verim oranı üzerine, koç katım dönemindeki skorun ise gebelik oranı üzerine olan etkilerinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Bu ilişkilere dair grafikler şekil 4.77'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Vücut kondüsyon skoru ile söz konusu verim özellikleri arasındaki etkileşimlerin yönü negatif olmuştur.



Şekil 4.77. VKS ile verim özellikleri arasındaki grafikler(sırasıyla kuru dönemde kuzu verim oranı ve koç katım döneminde gebelik oranı).

4.16.2. Vücut Kondüsyon Skoru ve Serum Biyokimyasal Profil Arasındaki Etkileşimler

Vücut kondüsyon skoru(vks) ve serum biyokimyasal profil arasındaki etkileşimlerle ilgili koyunlardaki çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda Caldeira ve ark(2007) tarafından yapılan bir çalışmada koyunlar farklı kondüsyon skoru hedefli beslenmişler. Bu nedenle düşük vks hedefli hayvanlarda kilo kaybı yaşanırken, yüksek vks hedeflenen hayvanlarda kilo artışı ortaya çıkmıştır. söz konusu bu gruplarda vks ve serum biyokimyasal parametreler de kilo artışı ya da azalışı sürecinde değerlendirilmiştir. İlgili tablolar incelendiğinde vks ile glikoz arasında kısmen bir korelasyonun oluştuğu gözlenmektedir.

İneklerde yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar alınmıştır. Bazı araştırmalar göstermektedir ki aşırı yem tüketimi ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler VKSgözlenerek belirlenememektedir. Gebe olmayan ve kuruda olan bir grup ineğe NEL 1,37 Mcal/kg olan düşük enerjili ve 1,61 Mcal/kg olan orta derece enerjili rasyonlar verilmiş ve ikinci gruptaki hayvanlarda birinci gruba göre internal yağ birikimi %70'ten fazla olmasına rağmen VKS'de önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir(Nikkhah ve ark 2008).Süt ineklerinde Aktas ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmda ölçümü yapılan BHBA, NEFA, glikoz, BUN(Blood Urea Nitrojen-Kan Üre Nitrojeni), karaciğer enzimleri, mineral maddelerinde bulunduğu toplam 23 metabolit içinde sadece glikoz, BUN, AST(Aspartat Amino Transferase) ve LDL(Low Dansity Lipoprotein-Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) seviyelerinin vücut kondüsyon skoru ile korelasyon gösterdiğini bildirmektedir.

Çizelge 4.43. Çalışma boyunca belirlenen vücut kondüsyon skorları ile serum biyokimyasal profil arasındaki korelasyon katsayıları.

	Fizyolojik dönem							
Met.	kd	kkd	igd	ppd	eld	lod	ild	total
Gl	0,41*	0,52*	0,75*	0,64*	0,60*	0,20*	0,65*	0,54*
Kol	0,1	-0,18*	0,00	-0,08	0,14	0,06	0,15	-0,01
AST	-0,18*	-0,19*	0,07	0,10	-0,01	-0,24*	0,06	0,02
GGT	0,03	-0,13	0,08	0,15	0,04	0,03	0,16	0,04
T.P	0,03	-0,07	0,14	-0,08	0,16	-0,08	-0,19	0,01
Alb.	0,04	-0,08	-0,03	-0,13	0,02	0,04	-0,17	-0,01
Glb.	0,02	-0,04	0,19*	0,00	0,21	-0,12	0,12	0,05
BUN	-0,17*	-0,05	-0,16	-0,02	0,15	-0,07	0,15	0,02
BHBA	-0,04	-0,22*	-0,02	-0,11	0,23*	0,18	0,06	0,03

Met: metabolit, Gl: glikoz, Kol:kolesterol, T.P:total protein, Alb:albümin, Glb:globülin, BUN:Blood Ürea Nitrogen, BHBA betahidroksibütirik asit, kd:kuru dönem, kkd:koç katım dönemi, igd:ileri gebelik dönemi, ppd:postpartum dönem, eld:erken laktasyon dönemi, lod:laktasyon ortası dönem, ild:ileri laktasyon dönemi.

Çalışma boyunca belirlenen vücut kondüsyon skorları ile serum biyokimyasal profil arasındaki korelasyon katsayıları çizelge 4.43'de verilmiştir. Buna göre vks ile serum glikoz konsantrasyonları arasında laktasyon ortası dönem hariç bütün fizyolojik dönemlerde anlamlı ilişkiler oluşmuştur. Bu korelasyon Caldeira ve ark (2007) tarafından koyunlarda yapılan çalışmada elde edilen verilere kısmen uyumludur.

Hemen bütün fizyolojik dönemlerde vks ile anlamlı ilişkisi bulunan glikoz haricinde vks ile sistematik ve anlamlı ilişkisi olan metabolitin olmadığı tespit edilmiştir. İlişkisi olan metabolitlerinde korelasyon katsayıları hiçbir dönemde glikozun ulaştığı değerlere ulaşmamıştır. Bu metabolitlerden biri olan AST kuru dönem, koç katım dönemi ve laktasyon ortası dönemde vks ile anlamlı ilişki kurmuştur. Aktas ve ark(2011) tarafından süt ineklerinde yapılan çalışmada da vks ile anlamlı ilişkisi olan metabolitlerden birinin AST olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada AST ve glikoz dışında VKS'nin BUN ile anlamlı ilişkisi olduğu raporlanırken bu çalışmada BUN ile VKS arasında sadece kuru dönemde anlamlı ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. BHBA söz konusu olduğunda VKS ile koç katım döneminde negatif, erken laktasyon döneminde ise pozitif bir ilişki varlığı tespit edilmiştir. VKS ile serum biyokimyasal profil arasında bir ilişkinin kurularak bu ilişkinin değerlendirilmesinin yapılabilmesi için verim yönü ve derecesi ile hayvanın canlı ağırlık değişimlerinin yönü özellikle göz önüne alınması gereken parametreler olduğu bildirilmektedir(Caldeira ve ark 2007).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Ölçümü Yapılan Metabolitler

Çalışmada ölçümü yapılan metabolitlerin seviyeleri fizyolojik dönemlere göre önemli değişimler göstermiştir(çizelge 5.1.). Metabolik profil testi veya başkaca bir nedenden dolayı serum biyokimyasal profilin belirlenmesi gerektiğinde fizyolojik dönem bazlı değişimlerin dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Çizelge 5.1. Ölçümü yapılan metabolitlerin fizyolojik dönemlere göre ortalamaları.

	kd	kkd	igd	ppd	eld	lod	ild
Glikoz	**49.73c**	**64.92a**	**55.16b**	**56.04b**	**61.42a**	**55.33b**	**48.72c**
BHBA	0,51bc	0,604b	0,35d	0,42c	0,77a	0,51bc	0,52bc
Kolesterol	**70,17b**	**77,57a**	**60,62c**	**62,23c**	**57,69c**	**76,57a**	**81,95a**
AST	93,30d	99,60cd	74,95e	104,71c	108,08c	147,06a	134,59b
GGT	**35,572c**	**38,239d**	**43,02c**	**46,77a**	**50,13b**	**53,26a**	**43,96a**
Ca	9,32cd	9,56c	8,85e	9,21d	8,50f	10,00b	10,81a
Tp	**6,79b**	**7,11a**	**6,28c**	**6,04cd**	**5,95d**	**7,15a**	**7,06a**
Alb	3,54b	3,73a	3,21c	3,07d	3,07d	3,64ab	3,32c
Alb/glb	**1,11a**	**1,13a**	**1,09a**	**1,07a**	**1,11a**	**1,05a**	**0,94b**
P	3,70b	3,70b	4,13a	3,88ab	3,43b	3,53b	3,88ab
BUN	**15,96bc**	**20,42a**	**10,24e**	**14,72c**	**16,78b**	**18,92a**	**12,26d**
Mg	1,96c	1,83d	1,98c	2,45a	2,12b	2,52a	2,54a

Satırda Aynı harfleri paylaşmayan değerler iststistiki olarak farklıdır(p=0,000). kd:kuru dönem, kkd:koç katım dönemi, igd:ileri gebelik dönemi, ppd:postpartum dönem, eld:erken laktasyon dönemi, lod:laktasyon ortası dönem, ild:ileri laktasyon dönemi.Tp:Total protein, Alb:albümin glb:globülin, BUN: Blood ürea nitrogen(kan üre azotu).

5.2. Metabolit Rasyon İlişkisi

Yapılan çalışmada rasyon bileşenleri ile bu bileşenlerin ilgili olduğu bilinen serum biyokimyasal profili arasında değişik derecelerde ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. Bu ilişkiler için matematiksel bir formülün ortaya konması oldukça güçtür. Çünkü biyokimyasal profil üzerinde etkili sayısız ajan ve metabolik yolak olduğu bilinen bir gerçektir. Ancak söz konusu iki değişken arasındaki ilişkiler incelenirken oluşturulan gruplar göz önüne alındığında serum biyokimyasal profilinin rasyon düzenlemeleri ile modifiye etmek olası görünmektedir. Çünkü söz konusu gruplardan biri olan GOF(genel ortalamalardan farklılaşan işletmeler) grubunda rasyon bileşenleri ve serum biyokimyasal profil arasındaki etkileşimlerin oluşturulan diğer grup olan GOİ(genel ortalamalar içindeki işletmeler) grubundan daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Başka bir deyişle bir metabolit yönünden diğer işletmelerden aşağı ya da yukarı farklılaşan işletme/işletmeler o metabolitin ilişkide

olduğu bilinen rasyon bileşeni ile farklılaşmayan işletmeye/işletmelere göre daha anlamlı ilişki içinde olmuştur.

Bu etkileşimin kaynakları içinde rasyonun majör bir aktör olduğu düşünülmektedir. Örneğin glikoz seviyelerine göre diğer işletmelerden yukarı yönlü olarak farklılaşan işletme/işletmeler yoğun enerji içeren rasyon kullanan işletme/işletmeler olmuştur. Glikoz seviyelerine göre diğer işletmelerden aşağı yönlü olarak farklılaşan işletme/işletmeler ise düşük enerji içeren rasyon kullanan işletme/işletmeler olmuştur. Buradan hareketle yukarı yönlü farklılaşan işletme/işletmelerin bu farklılaşmasının yoğun enerji içeren rasyon tüketimi nedeniyle olduğu söylenebilir. Dolayısı ile bunun tam tersi de geçerli bir önermedir.

Çalışmada elde edilen veriler dikkate alındığında rasyon ve mineral arasındaki etkileşimler değerlendirilirken sürünün ya da hayvanın hali hazırdaki serum mineral düzeyinin ve fizyolojik dönemler arasındaki farkların göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna ulaşmak mümkündür.

5.3. Verim Özellikleri ve Serum Biyokimyasal Profil

Verim özellikleri ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin polinomal olması halinde ilgili metabolit için sınırları belirli bir aralık vermek mümkün olabilir. Çünkü polinomal modelde incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafikte regresyon eğrisi çan eğrisi formatında şekillenmekte ve bu eğrinin tepe noktasını oluşturan sınırlar ilgili metabolit için bir aralık oluşturmaktadır. Diğer yandan Verim özellikleri ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer olması halinde ilgili metabolit için sınırları belirli bir aralık belirlenememiştir. Çünkü lineer modelde metabolit seviyesinin incelenen verim özelliği üzerinde baskı oluşturacak seviyelerini belirlemek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden lineer modelde oluşan ilişklere dair sayıal veriler belirli bir değerden büyük ya da küçük olmalı önerisiyle sınırlı kalacaktır.

5.3.1. Kuru Dönem

Kuru dönemde metabolik profilin gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu dönemde gebelik oranı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelin polinomal olarak şekillenen metabolitler; kolesterol, kalsiyum ve alb/glb oranı olmuştur. Bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olanlar ise kalsiyum'dur. Bu dönemde kuzu verim oranı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler ise kolesterol, kalsiyum,magnezyum, ve alb/glb oranı olmuştur. Bunlardan ilişkisi isatatistiki olarak önemli olan sadece magnezyumdur.

Çizelge 5.2. Kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Tepe Nokta	Referans Aralıklar*
Ca(mg/dl)	GO	7,5-8,0	8,86-9,97
Mg(mg/dl)	KVO	1,4-1,6	1,73-2,18

GO:gebelik oranı, KVO:kuzu verim oranı
**Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerleri.*

Polinomal modelde, incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafiklerde çan eğrisi formatında şekillenen regresyon eğrisinin tepe noktaları çizelge 5.2'de görüldüğü gibi olmuştur. Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerlerin regresyon eğrisi tepe noktalarını kısmen kapsadığı gözlenmektedir. Bu nedenle ilgili metabolitlerde ±1 standart sapma yöntemiyle tespit edilen referans değerlerin verim özelliklerini iyileştirici amaçlarla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.3. Kuru dönemde gebelik ve kuzu verim oranı ile lineer ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Regresyon modeli
Glikoz	GO	Negatif lineer
	KVO	Negatif lineer
BUN	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
Albümin	GO	Pozitif lineer
	KVO*	
AST	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
Fosfor	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
Kalsiyum	GO	Polinomal
	KVO*	
Magnezyum	GO*	
	KVO	Polinomal
BHBA	GO*	
	KVO*	
GGT	GO*	
	KVO*	

GO:gebelik oranı, KVO: kuzu verim oranı.

**istatistiki olarak önemsizdir.*

Verim özellikleri ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer model olduğu metabolitler çizelge 5.3'te görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Söz konusu bu metabolitlerle verim özellikleri arasındaki ilişkinin yönü negatif olması halinde artan metabolit seviyelerinin ilgili verim özelliklerine olumsuz etkisinden söz edilebilir. Verim özellikleri ile yönü pozitif gerçekleşen metabolitlerin ise söz konusu verim özellikleri üzerindeki baskısı azalan seviyeleriyle ortaya çıktığı söylenebilir.

5.3.2. Koç Katım Dönemi

Koç katım döneminde metabolik profilin gebelik ve kuzu verim oranları üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu dönemde gebelik oranı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modeli polinomal olarak şekillenen metabolitler; kolesterol, GGT, fosfor, magnezyum ve alb/glb oranı olmuştur. Bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olanlar ise GGT, fosfor, magnezyum'dur. Koç katım döneminde kuzu verim oranı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler; kolesterol, magnezyum ve alb/glb oranı olmuştur. Bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olan ise magnezyum'dur.

Çizelge 5.4. Koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Tepe Nokta	Referans Aralıklar*
GGT(u/l)	GO	60-80	27,2-49,2
	KVO		
P(mg/dl)	GO	4,0-5,0	2,93-4,47
	KVO		
Mg(mg/dl)	GO	1,8-2,0	1,63-2,04
	KVO	1,7-1,9	

GO:gebelik oranı, KVO: kuzu verim oranı.
**Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerleri.*

Polinomal modelde, incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafiklerde çan eğrisi formatında şekillenen regresyon eğrisinin tepe noktaları çizelge 5.4'de görüldüğü gibi olmuştur. Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerlerin regresyon eğrisi tepe noktalarını kısmen kapsadığı gözlenmektedir. Bu nedenle GGT hariç olmak üzere ilgili metabolitlerde ±1 standart sapma yöntemiyle tespit edilen referans değerlerin verim özelliklerini iyileştirici amaçlarla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.5. Koç katım döneminde gebelik ve kuzu verim oranı ile lineer ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Regresyon modeli
BUN	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
T.protein	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
Albümin	GO	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
AST	GO*	Pozitif lineer
	KVO	Pozitif lineer
GGT	GO	
	KVO	Pozitif lineer
Ca	GO	Negatif lineer
	KVO	Negatif lineer
Glikoz	GO*	
	KVO	Pozitif lineer
BHBA	GO*	
	KVO	Negatif lineer
Fosfor	GO	Polinomal
	KVO*	

GO:gebelik oranı, KVO: kuzu verim oranı

**istatistiki olarak önemsizdir.*

Verim özellikleri ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer model olduğu metabolitler çizelge 5.5'te görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Söz konusu

bu metabolitlerle verim özellikleri arasındaki ilişkinin yönü negatif olması halinde artan metabolit seviyelerinin ilgili verim özelliklerine olumsuz etkisinden söz edilebilir. Verim özellikleri ile yönü pozitif gerçekleşen metabolitlerin ise söz konusu verim özellikleri üzerindeki baskısı azalan seviyeleriyle ortaya çıktığı söylenebilir.

5.3.3. İleri Gebelik Dönemi

İleri gebelik döneminde metabolik profilin doğum ağırlığı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu dönemde doğum ağırlığı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modeli polinomal olarak şekillenen metabolitler; AST magnezyum ve alb/glb oranı olmuştur. Bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olanlar ise AST ve magnezyum'dur.

Çizelge 5.6. İleri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Tepe Nokta	Referans Aralıklar*
AST(u/l)	Da	100-115	55,9-93,0
Mg(mg/dl)	Da	1,8-2,0	1,75-2,22

Da: doğum ağırlığı.
**Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerleri.*

Polinomal modelde, incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafiklerde çan eğrisi formatında şekillenen regresyon eğrisinin tepe noktaları çizelge 5.6'da görüldüğü gibi olmuştur. Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerlerin regresyon eğrisinin magnezyuma dair tepe noktasını kısmen kapsadığı gözlenmektedir. Bu nedenle magnezyuma dair ±1 standart sapma yöntemiyle tespit edilen referans değerin verim özelliğini iyileştirici amaçlarla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.7.İleri gebelik döneminde doğum ağırlığı ile lineer ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Regresyon modeli
Glikoz(mg/dl)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
BHBA(mmol/l)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
Kolesterol(mg/dl)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
GGT(u/l)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
T.protein(mg/dl)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
Albümin(mg/dl)	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
BUN	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
Ca	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer
Fosfor*	Doğum ağırlığı	Pozitif lineer

**istatistiki olarak önemsizdir.*

Doğum ağırlığı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer model olduğu metabolitler çizelge 5.7'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Söz konusu bu metabolitlerle doğum ağırlığı arasındaki istatistiki olarak anlamlı ilişkinin yönleri pozitif gerçekleştiğinden azalan seviyelerinin verim özellikleri üzerinde baskı oluşturduğu söylenebilir.

5.3.4. Postpartum Dönem

Postpartum dönemde metabolik profilin gca artışı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu dönemde gca artışı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modeli polinomal olarak şekillenen metabolitler; Glikoz, BHBA, kolesterol, BUN, fosfor ve magnezyum olmuştur. Bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olanlar ise Glikoz, BHBA, magnezyum'dur.

Çizelge 5.8. Postpartum dönemde gca artışı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Tepe Nokta	Referans Aralıklar*
Glikoz(mg/dl)	Gcaa	60-90	45,27-66,81
BHBA(mmol/l)	Gcaa	0,7-1,0	0,15-0,68
Mg(mg/dl)	Gcaa	2,1-2,3	2,16-2,73

Gcaa: günlük canlı ağırlık artışı.
**Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerleri.*

Polinomal modelde, incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafiklerde çan eğrisi formatında şekillenen regresyon eğrisinin tepe noktaları çizelge 5.8'de görüldüğü gibi olmuştur. Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerlerin regresyon eğrisi tepe noktalarını kısmen kapsadığı gözlenmektedir. Bu nedenle ilgili metabolitlerde ±1 standart sapma yöntemiyle tespit edilen referans değerlerin verim özelliklerini iyileştirici amaçlarla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.9. Postpartum dönemde gca artışı ile lineer ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	**Verim özelliği**	**Regresyon modeli**
Alb/Glb	Gcaa	Pozitif lineer
Albümin(mg/dl)	Gcaa	Pozitif lineer
T.protein*	Gcaa	Pozitif lineer
Ca	Gcaa	Negatif lineer
GGT*	Gcaa	Negatif lineer
AST*	Gcaa	Negatif lineer

Gcaa: günlük canlı ağırlık artışı.
**istatistiki olarak önemsizdir.*

Günlük canlı ağırlık artışı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer model olduğu metabolitler çizelge 5.9'da görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Söz konusu bu metabolitlerle verim özelliği arasındaki ilişkinin yönü negatif olması halinde artan metabolit seviyelerinin ilgili verim özelliklerine olumsuz etkisinden söz edilebilir. Verim özelliği ile yönü pozitif gerçekleşen metabolitlerin ise söz konusu verim özellikleri üzerindeki baskısı azalan seviyeleriyle ortaya çıktığı söylenebilir.

5.3.5. Erken Laktasyon Dönemi

Erken laktasyon döneminde metabolik profilin gca artışı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu dönemde gca artışı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modeli polinomal olarak şekillenen metabolitler; GGT, AST ve BUN olmuştur. Ancak bunlardan ilişkisi istatistiki olarak önemli olan metabolit sadece BUN'dur.

Çizelge 5.10. Postpartum dönemde gca artışı ile polinomal ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	Verim özelliği	Tepe Nokta	Referans Aralıklar*
BUN	Gcaa	12-15	12,85-20,71

Gcaa: günlük canlı ağırlık artışı.
**Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonuçları ile elde edilen referans değerleri.*

Polinomal modelde, incelenen metabolit ile ilgili verim özelliği arasındaki ilişkiyi yansıtan grafiklerde çan eğrisi formatında şekillenen regresyon eğrisinin tepe noktası çizelge 5.10'da görüldüğü gibi olmuştur. Her bir fizyolojik dönem için tüm işletmelerden alınan sonuçların genel ortalama değerlerinin ±1 standart sapma sonucu ile elde edilen referans değerlerin regresyon eğrisi tepe noktasını kısmen kapsadığı gözlenmektedir. Bu nedenle ilgili metabolitte ±1 standart sapma yöntemiyle tespit edilen referans değerin verim özelliğini iyileştirici amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 5.11. Erken laktasyon döneminde gca artışı ile lineer ilişkisi olan metabolitler.

Metabolit	**Verim özelliği**	**Regresyon modeli**
T.protein*	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer
Albümin	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer
Ca*	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer
GGT*	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer
AST*	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer
Fosfor	günlük canlı ağırlık artışı	Pozitif lineer

**istatistiki olarak önemsizdir.*

Erken laktasyon döneminde günlük canlı ağırlık artışı ile serum biyokimyasal profil bileşenleri arasındaki ilişkilerde en yüksek determinasyon katsayısını veren regresyon modelinin lineer model olduğu metabolitler çizelge 5.11'de görüldüğü gibi gerçekleşmiştir. Söz konusu bu metabolitlerle doğum ağırlığı arasındaki istatistiki

olarak anlamlı ilişkinin yönleri pozitif gerçekleştiğinden azalan seviyelerinin verim özellikleri üzerinde baskı oluşturduğu söylenebilir.

Erken laktasyon dönemi söz konusu olduğunda enerji durumunu yansıtan metabolitlerden Glikoz, BHBA ve kolesterolün günlük canlı ağırlık artışı üzerine herhangi bir etkileri olmamıştır ve oluşan grafikler anlamlandırılamayacak ölçüdedir.

5.4. Havuz Örneklem (Pooled Sample)

Pooled sample kavramı sürü içerisinde aynı fizyolojik dönmede bulunan hayvanlardan alınan örneklerin birleştirilerek tek bir örnek haline getirilmesi olarak ifade edilebilir.Bu çalışma tek örnek haline getirilen örnek sayısı 10 ve 20 adet olacak şekilde tasarlanmıştır. Buna göre hazırlanmış örneklerin analizi ile elde edilen sonuçların bireysel sonuçların ortalamaları arasında oldukça anlamlı ilişkiler ortaya çıkmıştır. En yüksek korelasyon katsayısı 20 bireysel örneğin birleştirilerek oluşturulmuş havuz örneğinde glikozda elde edilmiştir(r^2 = 0,92). En düşük korelasyon katsayısı ise 20 bireysel örneğin birleştirilerek oluşturulmuş havuz örneğinde globülinde elde edilmiştir(r^2 = 0,41).

Örneklerin aritmetik ortalamaları ile aralarında yüksek dereceli korelasyon oluşması nedeni ile bu yöntemin maliyeti azaltıcı bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Birleştirilecek örnek sayısı göz önüne alındığında ise 10 ya da 20 örneğin birleştirilerek oluşturulan havuz örneklemler arasında bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

5.5. Saha Şartlarında Seviyesi Belirlenebilen Metabolik Test Bileşenleri

Labaratuar analizlerine gerek duyulmadan saha şartlarında seviyesi belirlenebilen metabolik profil bileşenlerinden biri glikoz için striple çalışan test cihazlarında yapılan ölçümlerdir. Striple çalışan test cihazı ile ölçülen değerler ile labaratuar şartlarında ölçülen değerler arasında en yüksek korelasyon katsayısı postpartum dönemde olmak üzere 0,20 ila 0,64 arasında dalgalı bir seyir izlediği tespit edilmiştir. Tüm dönemler göz önüne alındığında alınan sonuç ise 0,47 olmuştur. Bu sonuçlar göz önüne alındığında striple çalışan cihazların glikoz ölçümü için kullanılmasına temkinli yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir.

Ölçümü laboratuvar şartları gerektirmeyen diğer bir metabolik profil bileşenide hematokrit düzeyleridir. Hematokrit değerlerinin protein metabolizmasını yansıtan metabolitlerle olan ilşkisi genel olarak düşük düzeyde gerçekleşmiştir. En yüksek korelasyon katsayılarının gerçkleştiği fizyolojik dönem postpartum dönem olurken en düşük katsayılar kuru dönemde elde edilmiştir. Total olarak değerlendirildiğinde ise hematokrit değerle en yüksek korelasyona sahip metabolit albümin olmuştur. Bu çalışmada elde edilen değerler hematokritin protein metabolizmasını yansıtan bir araç olarak kullanımını desteklememektedir.

5.6. Vücut Kondüsyon Skoru

Kuru dönemdeki vücut kondüsyon skorunun kuzu verim oranı üzerine, koç katım dönemindeki skorun ise gebelik oranı üzerine olan etkilerinin istatistiki olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Vücut kondüsyon skoru ile söz konusu verim özellikleri arasındaki etkileşimler lineer modelde gerçekleşmiş ve yönü negatif olmuştur. ilişkilerin lineer modelde gerçekleşmesi verim özelliğini destekleyici vücut kondüsyonu skoruna dair bir ölçü vermeyi mümkün kılmamaktadır. Ancak bu dönemlerde artan vücut kondüsyon skorunun verim özelliklerini sınırlayıcı nitelikte olduğu söylenebilir.

Çalışma boyunca belirlenen vücut kondüsyon skorları (vks) ile serum biyokimyasal profil arasındaki korelasyon katsayıları göz önüne vks ile serum glikoz konsantrasyonları arasında laktasyon ortası dönem hariç bütün fizyolojik dönemlerde anlamlı ilişkiler oluşmuştur.

Hemen bütün fizyolojik dönemlerde vks ile anlamlı ilişkisi bulunan glikoz haricinde vks ile sistematik ve anlamlı ilişkisi olan metabolitin olmadığı tespit edilmiştir. İlişkisi olan metabolitlerinde korelasyon katsayıları hiçbir dönemde glikozun ulaştığı değerlere ulaşmamıştır. Bu metabolitlerden biri olan AST kuru dönem, koç katım dönemi ve laktasyon ortası dönemde vks ile anlamlı ilişki kurmuştur. Diğer bir metaloit olan BUN ile vks arasında sadece kuru dönemde anlamlı ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. BHBA söz konusu olduğunda VKS ile koç katım döneminde negatif, erken laktasyon döneminde ise pozitif bir ilişki varlığı tespit edilmiştir.VKS ile serum biyokimyasal profil arasında tespit edilen ilişkilerin

yoğunluğu göz önüne alındığında vks'nin biyokimyasal profil yerine kullanılabilecek bir yöntem olmadığı söylenebilir.

Yapılan bu çalışmada kan parametreleri ile rasyon bileşenleri ve verim özellikleri arasındaki ilişkiler sayısal olarak belirlenmeye çalışıldı. Ulaşılan sayısal sonuçlar neticesinde kan parametrelerinin modifiye etmenin rasyon düzenlemesi ile gerçekleşebileceği kanaati belirmiştir.

Verim özellikleri ile kan parametreleri ilişkisi söz konusu olduğunda ise polinomal modelde gerçekleşen ilişkiler için optimum değerlere ilişkin sayısal veriler elde edilmiştir. Bu sayısal değerler koyunların kan parametreleri ölçümlerinin yapıldığı daha önceki çalışmalarda belirtilen sınırlar içinde olsa da daha dar bir ölçekte belirlenmiştir. Aynı durum basılı kaynaklarda verilen referans değerler içinde geçerlidir. Ancak aynı fizyolojik dönemde kan örneği alınan tüm hayvanlardan elde edilen sonuçların ±1 standart sapma değerleri referans değerler olarak kullanıldığında verim özelliklerini destekleyen aralık büyük ölçüde elde edilmiştir. Bu nedenle sayısız faktörden etkilendiği bilinen kan parametrelerini doğru yorumlayabilmek için bu yöntemle elde edilen referans değerlerin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Lineer modelde gerçekleşen ilişkiler için sayısal bir veriden söz etmek mümkün olmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmanın saha şartlarında yapılması ifade edilebilir. Çalışmada lineer model gösteren metabolitler için marjinal sınırlar oluşmadığından ilgili metabolitin incelenen verim özelliği üzerinde baskı oluşturduğu alt ve üst limitler belirlenememiştir. Yapılan çalışmaya benzer çalışmaların hem saha şartlarında hem de kontrollü şartlarda yapılmasıyla elde edilecek verilerin söz konusu limitlerin belirlenmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada aralarında ilişkiler aranan değişkenler arasında istatiksel eğilimler formüllendirilmeye çalışılmıştır. Bu değişkenler arasında kesin ilişkilerin ve sınırların belirlenebilmesi neredeyse imkansızdır. Bu konuyu Jared Diamond şöyle açıklamaktadır.

'Her bir buzul, nebula, kasırga, insan toplumu, biyolojik tür, hatta cinsel ilişkiyle çoğalan her bir türün her bir bireyi ve hücresi benzersizdir, çünkü onları etkileyen o kadar çok değişken vardır ve kendileri o kadar farklı parçalardan oluşmuşlardır ki. Oysa fizikçnin her temel parçacığı ve izotopu için, kimyacının her

molekülü için o varlığın bütün tekleri birbirine özdeştir. Bu yüzden fizikçiler ve kimyacılar mikroskobik düzeyde evrensel belirlenimci yasalar formüllendirilebilirler ama biyologlar ve tarihçiler yalnızca istatiksel eğilimleri formüllendirebilirler.'(Tüfek, Mikrop ve Çelik 1997 s:556-557)

6.KAYNAKLAR

Abdalla, E. B., El-Rayes, M. A. H., Khalil, F. A., Abou El-Ezz, S. S., & Ibrahim, N. H. 2014. Effect of restrıcted feedıng on body weıght, some hematologıcal and bıochemıcal parameters ın sheep and goats raısed under semı-arıd condıtıons. In *2014 ADSA-ASAS-CSAS Joint Annual Meeting*. Asas.

Abdoun K, Stumpff F, Martens H, 2006. Ammonia and urea transport across the rumen epithelium: a review. *Animal Health Research Reviews*, *7*(1-2), 43-59.

Adam CL, Findlay PA, Moore, AH, 1998. Effects of insulin-like growth factor-1 on luteinizing hormone secretion in sheep. *Animal reproduction science*, *50*(1), 45-56.

Akman N, 1997. Hayvan Islahı. *Hayvan Yetiştirme (Yetiştiricilik).(Editör: M. Ertuğrul), Baran Ofset, Ankara. S*, 35-79.

Akmaz A, Tekin ME, Tepeli C, Kadak R, 2000. Alman siyah başlı x Akkaraman ve Hampshire down x Akkaraman melezi (F1 ve G1) erkek kuzuların besi performansı ve karkas özellikleri. *Turk J. Vet. Anim Sci*, *24*, 7-15.

Aksoy Y, 2002.The role of glutathione in antioxidant mechanism. T Klin J Med Sci 2002; 22: 442-8.

Aktas MS, Ozkanlar S, Ucar O, Ozkanlar Y, Kaynar O, Aytekin I, 2011. Relationships between Body Condition Score and some metabolic blood parameters in early lactating dairy cows. *Revue Méd. Vét*, *162*(12), 586-592.

Al-Dewachi OS, 1999. Some biochemical constituents in the blood serum of pregnant Awassi ewes. *Iraqi J Vet Sci*, *12*, 275-279.

Altıoğlu A, 2007. Characterization of sheep husbandry in the villages of Tufanbeyli county of Adana province.

Amstalden M, Garcia MR, Williams S W, Stanko R L, Nizielski S E, Morrison C D, Williams GL, 2000. Leptin Gene Expression, Circulating Leptin, and Luteinizing Hormone Pulsatility Are Acutely Responsive to Short-Term Fasting in Prepubertal Heifers: Relationships to Circulating Insulin and Insulin-Like Growth Factor I1. *Biology of reproduction*, *63*(1), 127-133.

Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das U G, Hay W W, Devaskar SU, 2001. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *281*(5), R1545-R1552.

Andrew Alek T, JC W, 1984. Absorption of calcium and phosphorus by growing cattle during dietary protein deficiency. In *Proceedings of the Nutrition Society of Australia* (Vol. 9, pp. 144-147). 144-147.

Aschenbach JR, Wehning H, Kurze M, Schaberg E, Nieper H, Burckhardt G, Gäbel G, 2000. Functional and molecular biological evidence of SGLT-1 in the ruminal epithelium of sheep. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *279*(1), G20-G27.

Aslan V, Eren Ü, Sevinç M, Öztok İ, Işık K. 1993. Yüksek süt verimli ineklerde kuru dönem ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler ve bunların karaciğer yağlanması ile ilgisi, SÜ Vet. *Fak. Derg*, *9*(2), 38-45.

Assoumani MB, Vedeau F, Jacquot L, Sniffen CJ, 1992. Refinement of an enzymatic method for estimating the theoretical degradability of proteins in feedstuffs for ruminants. *Animal feed science and technology*, *39*(3), 357-368.

Atkinson DE, Bourke E, 1984. Tqlking Point.

Avcı C, Kızıl O, 2013. Enjektabl iz elementlerin geçiş dönemindeki ineklerde metabolik profil üzerine etkileri. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*.

Azhar S, Leers-Sucheta S, Reaven E, 2003. Cholesterol uptake in adrenal and gonadal tissues: the SR-BI and'selective'pathway connection. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, *8*, s998-1029.

Bach A, Calsamiglia S, Stern MD, 2005. Nitrogen metabolism in the rumen. *Journal of dairy science*, *88*, E9-E21.

Baldwin RL, Allison MJ, 1983. Rumen metabolism. *Journal of Animal Science*, *57*(Supplement_2), 461-477.

Balıkcı E, Yıldız A, 2005. Haematological parameters in single and twin pregnancies of sheep. *Indian veterinary journal*, *82*(7), 721-723.

Bani Ismail ZA, AlMajali A M, Amireh F, AlRawashdeh OF, 2008. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, *37*(4), 434-437.

Banks JN, Smith RH, 1984. Exchanges of major minerals in the stomach compartments of the ruminating calf. *Canadian Journal of Animal Science*, *64*(5), 215-216.

Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren HONGPING, Kabigting EB, Kuijper JL, Steiner R A, 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, *137*(7), 3144-3147.

Başoğlu A, Sevinç M, 2004. Evcil hayvanlarda Metabolik ve endokrin hastalıklar, birinci baskı, Konya, Pozitif Matbaacılık, s:8,15,26,29-32,47,96-101,107-113,116,483-514

Batmaz H, 2013. Koyun ve Keçilerin iç hastalıkları, 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp kitabevleri ltd. şti. s:345-346

Baumann N, Baron-Van Evercooren A, Jacque C, Zalc B, 1993. Glial biology and disorders. *Current Opinion in Neurology*, *6*(1), 27-33.

Bauman DE, Eppard PJ, DeGeeter MJ, Lanza GM, 1985. Responses of High-Producing Dairy Cows to Long-Term Treatment with Pituitary Somatotropin and Recombinant Somatotropin 1, 2. *Journal of Dairy Science*, *68*(6), 1352-1362.

Beck R, Bertolino S, Abbot SE, Aaronson PI, Smirnov SV, 1998. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Circulation research*, *83*(9), 923-931.

Bequette BJ, Kyle CE, Crompton LA, Buchan V, Hanigan MD, 2001. Insulin regulates milk production and mammary gland and hind-leg amino acid fluxes and blood flow in lactating goats. *Journal of dairy science*,*84*(1), 241-255.

Bell AW, Bauman DE, 1997. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*,*2*(3), 265-278.

Bryant MP, Robinson IM, 1962. Some nutritional characteristics of predominant culturable ruminal bacteria. *Journal of bacteriology*, *84*(4), 605-614.

Britt JH, 1994, September. Follicular development and fertility: potential impacts of negative energy balance. In *proceedings of the National Reproduction Symposium* (pp. 103-112).

Bobe G, Young JW, Beitz DC, 2004. Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of dairy science*, *87*(10), 3105-3124.

Bossuyt X, 2006. Advances in serum protein electrophoresis. *Advances in clinical chemistry*, *42*, 43-80.

Borchardt, S., & Staufenbiel, R. (2012). Evaluation of the use of nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate concentrations in pooled serum samples for herd-based detection of subclinical ketosis in dairy cows during the first week after parturition. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *240*(8), 1003-1011.

Bouché C, Serdy S, Kahn CR, Goldfine AB, 2004. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, *25*(5), 807-830.

Breves G, Ross R, Höller H, 1985. Dietary phosphorus depletion in sheep: effects on plasma inorganic phosphorus, calcium, l, 25-(OH) 2-Vit. D 3 and alkaline phosphatase and on gastrointestinal P and Ga balances. *The Journal of Agricultural Science*, *105*(03), 623-629.

Broderick, G. A., & Clayton, M. K. 1997. A statistical evaluation of animal and nutritional factors influencing concentrations of milk urea nitrogen. Journal of dairy science, 80(11), 2964-2971.

Brown MS, Krehbiel CR, Galyean ML, Remmenga MD, Peters JP, Hibbard B, Moseley WM, 2000. Evaluation of models of acute and subacute acidosis on dry matter intake, ruminal fermentation, blood chemistry, and endocrine profiles of beef steers. *Journal of animal science*, *78*(12), 3155-3168.

Brzostowski H, Milewski S, Wasilewska A, Tański Z, 1994. The influence of the reproductive cycle on levels of some metabolism indices in ewes. *Archivum veterinarium Polonicum/Polish Academy of Sciences, Committee of Veterinary Sciences*, *35*(1-2), 53-62.

Bucholtz DC, Vidwans NM, Herbosa CG, Schillo KK, Foster DL, 1996. Metabolic interfaces between growth and reproduction. V. Pulsatile luteinizing hormone secretion is dependent on glucose availability.*Endocrinology*, *137*(2), 601-607.

Bunting LD, Boling JA, MacKown CT, Davenport GM, 1989. Effect of dietary protein level on nitrogen metabolism in the growing bovine: II. Diffusion into and utilization of endogenous urea nitrogen in the rumen. *Journal of animal science*, *67*(3), 820-826.

Burton JL, McBride BW, Block E, Glimm DR, Kennelly JJ, 1994. A review of bovine growth hormone. *Canadian Journal of Animal Science*, *74*(2), 167-201.

Butler WR, 1998. Review: Effect of protein nutrition on ovarian and uterine physiology in dairy cattle. J. Dairy Sci. 81:2533-2539.

Caldeira RM, Belo AT, Santos CC, Vazques MI, Portugal AV, 2007. The effect of body condition score on blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Ruminant Research*, *68*(3), 233-241.

Cannon WB, 1932. Homeostasis. *The wisdom of the body. Norton, New York*.

Cardozo PW, Calsamiglia S, Ferret A, Kamel C, 2005. Screening for the effects of natural plant extracts at different pH on in vitro rumen microbial fermentation of a high-concentrate diet for beef cattle. *Journal of animal science*, *83*(11), 2572-2579

Carroll DJ, Barton BA, Anderson GW, Smith RD, 1988. Influence of Protein Intake and Feeding Strategy on Reproductive Performance of Dairy Cows 1, 2. *Journal of Dairy Science*, *71*(12), 3470-3481.

Cathelineau L, Rabier D, Petit F, Kamoun P, 1980. Physiological and hormonal variations of acetylglutamate and citrullinogenesis in rat liver mitochondria. *Enzyme*, *26*(5), 245-253.

Celi P, Merlo M, Barbato O, Gabai G, 2012. Relationship between oxidative stress and the success of artificial insemination in dairy cows in a pasture-based system. *The Veterinary Journal*, *193*(2), 498-502.

Cerdan S, Lusty CJ, Davis KN, Jacobsohn J A, Williamson JR, 1984. Role of calcium as an inhibitor of rat liver carbamylphosphate synthetase I. *Journal of Biological Chemistry*, *259*(1), 323-331.

Chance B, Sies H, Boveris A, 1979. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews*, *59*(3), 527-605.

Chapinal N, Carson ME, LeBlanc SJ, Leslie KE, Godden S, Capel M, Duffield TF, 2012. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of dairy science*, *95*(3), 1301-1309.

Charismiadou MA, Bizelis JA, Rogdakis E, 2000. Metabolic changes during the perinatal period in dairy sheep in relation to level of nutrition and breed. I. Late pregnancy. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*,*84*(34), 61-72.

Chaturvedi OH, Sankhyan SK, Sahoo A, Karim SA, 2012. Nutrient utilization and reproductive performance of flushing ewes grazing on community rangeland. *Indian Journal of Animal Sciences*, *82*(11), 1446.

Cole LA, 2010. Biological functions of hCG and hCG-related molecules.*Reproductive Biology and Endocrinology*, *8*(1), 1.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Caro JF, 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, *334*(5), 292-295.

Corbridge DEC, 1985. Phosphorus: Studies in Inorganic Chemistry, vol. 6.

Craig SG, 1987. The impact of congestion on local public good production.*Journal of Public Economics*, *32*(3), 331-353.

Çolpan İ,2001. Koyun Besleme in Hayvan Beseleme ve Beslenme Hastalıkları Ergün A, Tuncer ŞD, Çolpan İ, Yalçın S, Yıldız G, Küçükersan MK, Küçükersan S, Şehu A 1. Baskı Özkan Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara S:333-361

Çoyan K, 1994. Evcil hayvanlarda seksüel sikluslar, In:Evcil hayvanlarda reprodüksiyon sun'i tohumlama doğum ve infertilite, Alaçam E, birinci baskı, Konya, Dizgi evi, s:32

D'Angio RG, 1994. Is there a role for albumin administration in nutrition support?. *Annals of Pharmacotherapy*, *28*(4), 478-482.

Daniel JA, Thomas MG, Hale CS, Simmons J.M, Keisler DH, 2000. Effect of cerebroventricular infusion of insulin and (or) glucose on hypothalamic expression of leptin receptor and pituitary secretion of LH in diet-restricted ewes☆. *Domestic animal endocrinology*, *18*(2), 177-185.

Dann HM, Morin DE, Bollero GA, Murphy MR, Drackley JK, 2005. Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. *Journal of Dairy Science*,*88*(9), 3249-3264.

Davson H, Sega, MB, 1980. Pregnancy: maintenance and prevention.*Introduction to Physiology*, *5*, 258-288.

De Blasio MJ, Blache D, Gatford KL, Robinson JS, Owens JA, 2010. Placental restriction increases adipose leptin gene expression and plasma leptin and alters their relationship to feeding activity in the young lamb.*Pediatric research*, *67*(6), 603-608.

DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertsen EJ, 1990. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting.

De Feo P, Gaisano MG, Haymond MW, 1991. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *Journal of Clinical Investigation*, *88*(3), 833.

Dede S, Altuğ N, Değer Y, Özdal N, Ceylan E, 2014. Serum biochemical profile and protein fractions in cattle with Theileriosis. *blood*,*10*(11), 26-28.

Demirel M, Aygün T, Altın T, Bingöl M, 2000. Hamdani ve Karakaş koyunlarında gebeliğin son döneminde farklı düzeylerde beslemenin koyunlarda canlı ağırlık, kuzularda doğum ağırlığı ve büyüme üzerine etkileri. *Turk J Vet Anim Sci*, *24*, 243-249.

Diamond J, 1997. Tüfek, mikrop ve çelik, ikinci baskı, Ankara, 'Tübitak Popüler Bilim Kitapları' semih ofset, s:91-93,556-557.

Diskin M G, Mackey DR, Roche JF, Sreenan J M. 2003 "Effects of nutrition and metabolic status on circulatinghormones and ovarian follicle development in cattle," AnimalReproduction Science,;vol. 78, no. 3-4, pp. 345–370.

Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE, 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of Dairy Science*, *92*(2), 571-580.

Dühlmeier R, Voigt J, Breves G, Sallmann HP, 2005. [Contents of the glucose transporters GLUT1 and GLUT4 in oxidative and glycolytic muscles of goat kids and adult goats]. *DTW. Deutsche tierarztliche Wochenschrift*,*112*(11), 408-413.

Duehlmeier R, Fluegge I, Schwert B, Ganter M, 2013. Insulin sensitivity during late gestation in ewes affected by pregnancy toxemia and in ewes with high and low susceptibility to this disorder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(2), 359-366.

Eckersall PD, Bell R, 2010. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*,*185*(1), 23-27.

Efstratiadis A, 2004. Genetics of mouse growth. *International Journal of Developmental Biology*, *42*(7), 955-976.

Ehrmann DA, 2005. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, *352*(12), 1223-1236.

Elrod CC, Butler WR.. Ion transport across bovine endometrium in response to urea and ammonia. Biol. Reprod. 1992.

El-Ghoul W, Hofmann W, Khamis Y, Hassanein A, 2000. Beziehungen zwischen Klauenerkrankungen und postpartumen Zeitraum bei Milchrinden.*Prakt. Tierarzt*, *82*(10), 862-868.

Elizalde JC, Merchen NR, Faulkner DB, 1999. In situ dry matter and crude protein degradation of fresh forages during the spring growth. *Journal of dairy science*, *82*(9), 1978-1990.

Elsasser TH, Rumsey TS, Hammond AC, 1989. Influence of diet on basal and growth hormone-stimulated plasma concentrations of IGF-I in beef cattle. *Journal of Animal Science*, *67*(1), 128-141.

El-Sherif MMA, Assad F, 2001. Changes in some blood constituents of Barki ewes during pregnancy and lactation under semi arid conditions. *Small Ruminant Research*, *40*(3), 269-277.

Emerson JR, 1989. Unique features of albumin: a brief review. *Critical care medicine*, *17*(7), 690-694.

Ersoy O, 2012. Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, *12*(3).

Ercan N, Koçkaya M, Oğrak YZ, 2014. Study of some blood parameters and minerals in Akkaraman Kangal breed of sheep. *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences*, *4*(10).

Evans JJ, Anderson GM, 2012. Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides.*Human reproduction update*, dms004.

Fagan TC, Walle T, Oexmann MJ, Walle UK, Bai SA, Gaffney TE, 1987. Increased clearance of propranolol and theophylline by high- protein compared with high- carbohydrate diet. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,*41*(4), 402-406.

Feijó JO, Schneider A, Schmitt E, Brauner CC, Martins CF, Barbosa-Ferreira M, Corrêa MN, 2015. Prepartum administration of recombinant bovine somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, *67*(1), 103-108.

Felipo V, Miñana MD, Azorín I, Grisolía S, 1988. Induction of rat brain tubulin following ammonium ingestion. *Journal of neurochemistry*, *51*(4), 1041-1045.

Fenwick M A, Fitzpatrick R, Kenny DA ve ark. "Interrelationshipsbetween negative energy balance (NEB) and IGFregulation in liver of lactating dairy cows," Domestic AnimalEndocrinology, 2008;vol. 34, no. 1, pp. 31–44.

Ferguson JD, Galligan DT, Blanchard T, Reeves M, 1993. Serum urea nitrogen and conception rate: the usefulness of test information. *Journal of dairy science*, *76*(12), 3742-3746.

Fırat A, Özpınar A, 1996. The study of changes in some blood parameters (glucose, urea, bilirubin, AST) during and after pregnancy in association with nutritional conditions and litter size in ewes. *Turkısh Journal of Veterınary and Anımal Scıences*, *20*(5), 387-393.

Fitch NA, Gill M, Lomax MA, Beever DE, 1989. Nitrogen and glucose metabolism by the liver of forage-and forageconcentrate fed cattle.*Proceedings of the Nutrition Society*, *48*, 76A.

Firat A, Ozpinar A, 2002. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes. *Annals of nutrition & metabolism*, *46*(2), 57.

Fontenot JP, Allen VG, Bunce GE, Goff JP, 1989. Factors influencing magnesium absorption and metabolism in ruminants. *Journal of Animal Science*, *67*(12), 3445-3455.

Foote CS, 1985. Chemistry of reactive oxygen species. In *Chemical Changes in Food During Processing* (pp. 17-32). Springer Netherlands.

Ford EG, Jennings M, Andrassy RJ, 1987. Serum albumin (oncotic pressure) correlates, with enteral feeding tolerance in the pediatric surgical patient. *Journal of pediatric surgery*, *22*(7), 597-599.

Forenbacher S, 1993. Klinička patologija probave i mijene tvari domaćih životinja, svezak 2, jetra. *Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb*.

Gardner DS, Buttery PJ, Daniel Z, Symonds ME, 2007. Factors affecting birth weight in sheep: maternal environment. *Reproduction*, *133*(1), 297-307.

Gartner BJW, Murphy GM, Hoey WA, 1982. Effects of induced, subclinical phosphorus deficiency on feed intake and growth of beef heifers.*The Journal of Agricultural Science*, *98*(01), 23-29.

Giduck SA, Fontenot JP, Rahnema S, 1988. Effect of ruminal infusion of glucose, volatile fatty acids and hydrochloric acid on mineral metabolism in sheep. *Journal of animal science*, *66*(2), 532-542.

Giduck SA, Fontenot JP, 1987. Utilization of magnesium and other macrominerals in sheep supplemented with different readily-fermentable carbohydrates. *Journal of animal science*, *65*(6), 1667-1673.

Giuliotti L, Lai O, Cavallina R, Alfieri L, Rabusca G, Benvenuti MN, 2014. Changes in physiological and immunological parameters during the postpartum period in Zerasca sheep. *Polish journal of veterinary sciences*,*17*(4), 737-739.

Goff JP, Horst RL, Littledike ET, Boris A, Uskokovic MR, 1986. Bone resorption, renal function and mineral status in cows treated with 1, 25-dihydroxycholecalciferol and its 24-fluoro analogues. *J. Nutr*, *116*, 1500-1510.

Goff JP, 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, *176*(1), 50-57.

González FD, Muiño R, Pereira V, Campos R, Benedito JL, 2011. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of veterinary science*,*12*(3), 251-255.

Gökce Hİ, Bozukluhan K, 2009. Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı.

Greene LW, Fontenot JP, Webb KE, 1983. Effect of dietary potassium on absorption of magnesium and other macroelements in sheep fed different levels of magnesium. *Journal of animal science*, *56*(5), 1208-1213.

Greene LW, Schelling GT, Byers FM, 1986. Effects of dietary monensin and potassium on apparent absorption of magnesium and other macroelements in sheep. *Journal of animal science*, *63*(6), 1960-1967.

Gunn RG, Maxwell TJ, 1989. A note on the effect of the direction of live-weight change about the time of mating on reproductive performance of Greyface ewes. *Animal production*, *48*(02), 471-474.

Günaldı M, 2009.Kan Selenyum, and Glutatyon Peroksidaz Aktivitesinin Akut Miyokart Enfarktüsü. "Gelişimi Üzerine Etkisi." *TC Sağlık Bakanlığı Ok Meydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul*

Gürgöze SY, Zonturlu AK, Özyurtlu N, Icen H, 2009. Investigation of some biochemical parameters and mineral substance during pregnancy and postpartum period in Awassi ewes. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, *15*(6), 957-963.

Hamadeh ME, Bostedt H, Failing K, 1996. [Concentrations of metabolically relevant parameters in the blood of highly pregnant ewes]. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, *109*(3), 81-86.

Hammond AC,1983. Effect of dietary protein level, ruminal protein solubility and time after feeding on plasma urea nitrogen and the relationship of plasma urea nitrogen to other ruminal and plasma parameters. *J. Anim. Sci*, *57*(Suppl 1), 435.

Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P, 1996. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochemical and biophysical research communications*, *223*(3), 660-665.

Harmeyer J, Martens H, 1980. Aspects of urea metabolism in ruminants with reference to the goat. *Journal of Dairy Science*, *63*(10), 1707-1728.

Harmeyer J, Schlumbohm C, 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxaemia.*Research in veterinary science*, *81*(2), 254-264.

Hellerstein MK, Munro HN, 1988. Glycoconjugates as noninvasive probes of intrahepatic metabolism: III. Application to galactose assimilation by the intact rat. *Metabolism*, *37*(4), 312-317.

Hendrickx J, Willems P 1996 .Geneticdeficienciesoftheglycogen phosphorylase system. Hum Genet 97:551–556

Henry BA, Goding JW, Tilbrook AJ, Dunshea FR, Clarke IJ, 2001. Intracerebroventricular infusion of leptin elevates the secretion of luteinising hormone without affecting food intake in long-term food-restricted sheep, but increases growth hormone irrespective of bodyweight. *Journal of Endocrinology*, *168*(1), 67-77.

Henze P, Bickhardt K, Fuhrmann H, Sallmann HP, 1998. Spontaneous pregnancy toxaemia (ketosis) in sheep and the role of insulin.*Journal of Veterinary Medicine Series A*, *45*(1- 10), 255-266.

Herdt TH, Rumbeiha W, Braselton WE, 2000. The use of blood analyses to evaluate mineral status in livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *16*(3), 423-444.

Hoaglund CM, Thomas VM, Petersen MK, Kott RW, 1992. Effects of supplemental protein source and metabolizable energy intake on nutritional status in pregnant ewes. *Journal of animal science*, *70*(1), 273-280.

Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB, Amit T, 1992. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism*, *41*(1), 106-112.

Hocquette JF, Graulet B, Castiglia-Delavaud C, Bornes F, Lepetit N, Ferre P, 1996. Insulin-sensitive glucose transporter transcript levels in calf muscles assessed with a bovine GLUT4 cDNA fragment. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *28*(7), 795-806.

Hristov A, Broderick GA, 1994. In vitro determination of ruminal protein degradability using [15N] ammonia to correct for microbial nitrogen uptake.*Journal of animal science*, *72*(5), 1344-1354.

Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B, 1993. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *121*(2), 257-262.

Huang LU, Cai LI, 2000. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell research*, *10*(2), 81-92.

Hulter HN, Peterson JC, 1984. Renal and systemic magnesium metabolism during chronic continuous PTH infusion in normal subjects.*Metabolism*, *33*(7), 662-666.

Huntıngton GB, 1989. Hepatic urea synthesis and site and rate of urea removal from blood of beef steers fed alfalfa hay or a high concentrate diet.*Canadian Journal of Animal Science*, *69*(1), 215-223.

Huntington GB, Archibeque SL, 2000. Practical aspects of urea and ammonia metabolism in ruminants. *Journal of Animal Science*, *77*(E-Suppl), 1-11.

Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A, 1999. The mammalian low-density lipoprotein receptor family. *Annual review of nutrition*, *19*(1), 141-172.

Hwang DL, Yen CF, Nadler JL, 1993. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *76*(3), 549-553.

Jain SK, Kannan K, Lim G, 1998. Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, *25*(9), 1083-1088.

Jainudeen MR, Hafez ESE, 2000. Gestation, prenatal physiology, and parturition. *Reproduction in Farm Animals, 7th Edition*, 140-155.

Jansonius JN, 1998. Structure, evolution and action of vitamin B 6-dependent enzymes. *Current opinion in structural biology*, *8*(6), 759-769.

Jefferies BC, 1961. Body condition scoring and its use in management. Tasmanian J. Agr., 32: 19-21.

Joliff CR, 1992: Analysis of the plasma proteins. J Clin Immunoassay 15: 151-161
194

Jordan ER, Chapman TE, Holtan DW, Swanson LV, 1983. Relationship of dietary crude protein to composition of uterine secretions and blood in high-producing postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *66*(9), 1854-1862.

Jorritsma R, Wensing T, Kruip TA, Vos PL, Noordhuizen JP, 2003. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Veterinary Research*, *34*(1), 11-26.

Kadokawa H, Blache D, Martin GB, 2006. Plasma leptin concentrations correlate with luteinizing hormone secretion in early postpartum Holstein cows. *Journal of dairy science*, *89*(8), 3020-3027.

Kalaitzakis, E., Roubies, N., Panousis, N., Pourliotis, K., Kaldrymidou, E., & Karatzias, H. (2007). Clinicopathologic evaluation of hepatic lipidosis in periparturient dairy cattle. *Journal of veterinary internal medicine*, *21*(4), 835-845.

Kaneko JJ, 1989. Carbohydrate metabolism and its diseases. *Clinical biochemistry of domestic animals*, *4*, 44-81.

Karapehlivan M, Atakisi E, Atakisi O, Yucayurt R, Pancarci SM, 2007. Blood biochemical parameters during the lactation and dry period in Tuj ewes. *Small Ruminant Research*, *73*(1), 267-271.

Kargin F, Seyrek K, Bildik A, Aypak S, 2004. Determination of the Levels of Zinc, Copper, Calcium, Phosphorus and Magnesium of Chios Ewes in the Aydın Region. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, *28*(3), 609-612.

Kataria N, Kataria AK, 2012. Use of serum gamma glutamyl transferase as a biomarker of stress and metabolic dysfunctions in Rathi cattle of arid tract in India. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*, *8*(3).

Kemp A, Deijs WB, Kluvers E, 1966. Influence of higher fatty acids on the availability of magnesium in milking cows. *Netherlands Journal of Agricultural Science*, *14*, 290-295.

Kemp A, 1983. The effect of fertilizer treatment of grassland on the biological availability of magnesium to ruminants. *Role of magnesium in animal nutrition fontenot JP. Polytechnic Institute State University Blacksburg, Blacksburg, VA*, 143-157.

Kennedy PM, Milligan LP, 1980. The degradation and utilization of endogenous urea in the gastrointestinal tract of ruminants: A review. *Canadian Journal of Animal Science*, *60*(2), 205-221.

Kenyon PR, Maloney SK, Blache D, 2014. Review of sheep body condition score in relation to production characteristics. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, *57*(1), 38-64.

Kennerman, E. 2011. Süt Sığırlarında Metabolik Profil Test. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, *2*(2), 96-101.

Kida K, 2003. Relationships of metabolic profiles to milk production and feeding in dairy cows. *Journal of veterinary medical science*, *65*(6), 671-677.

KimJW,RhoadsRP,BlockSS,OvertonTR,FrankSJ,BoisclairYR,2004. Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during the periparturient period. JEndocrinol;181:281–90.

Kim JJ, Accili D, 2002. Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity?. *Growth Hormone & IGF Research*, *12*(2), 84-90.

Kirk DJ, Fontenot JP, 1987. Effect of lasalocid and monensin upon site of absorption and digestive tract flow of minerals in sheep. *J. Auim. Sci*,*65*(Suppl 1), 455.

Kirsch JF, Eichele G, Ford GC, Vincent MG, Jansonius JN, Gehring H, Christen P, 1984. Mechanism of action of aspartate aminotransferase proposed on the basis of its spatial structure. *Journal of molecular biology*, *174*(3), 497-525.

Kohler M, Leiber F, Willems H, Merbold L, Liesegang, A, 2013. Influence of altitude on vitamin D and bone metabolism of lactating sheep and goats. *Journal of animal science*, *91*(11), 5259-5268.

Komisarczuk S, Merry RJ, McAllan AB, 1987. Effect of different levels of phosphorus on rumen microbial fermentation and synthesis determined using a continuous culture technique. *British Journal of Nutrition*,*57*(02), 279-290.

Konkol, K., Godden, S., Rapnicki, P., Overton, 2009. M. Validation of a rapid cow-side test for the measurement of blood beta-hydroxybutyrate in fresh cows. in: Proc. 42nd Annual Conf., Am. Assoc. of Bovine Pract., Omaha, NE. ; 2009:190.

Küçükersan M, 2013. Kök ve yumru yemler, In:Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi, genişletilmiş beşinci baskı, Ankara, Pozitif, s: 99-105.

Küçükersan M, 2013. Mineral yemler, In:Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi, genişletilmiş beşinci baskı, Ankara, Pozitif, s: 205-212.

Küçükersan M, 2013. Dolgu maddesince zengin yemler, In:Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi, genişletilmiş beşinci baskı, Ankara, Pozitif, s: 107-114.

Küplülü Ş, 1994. Puerpural enfeksiyonlar, In:Evcil hayvanlarda reprodüksiyon sun'i tohumlama doğum ve infertilite, Alaçam E, birinci baskı, Konya, Dizgi evi, s:32

Kwintkiewicz J, Giudice LC. (). The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function. Semin Reprod Med. 2009; 27(1):43-51.

Lacetera N, Scalia D, Franci O, Bernabucci U, Ronchi B, Nardone A.. Short communication:Effects of non-esterified fatty acids on lymphocytefunction in dairy heifers. J Dairy Sci, 2004;87:10121014.

Laffel L, 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *15*(6), 412-426.

Lana RP, Russell JB, Van Amburgh ME, 1998. The role of pH in regulating ruminal methane and ammonia production. *Journal of animal science*, *76*(8), 2190-2196.

Lanna DP, Houseknecht KL, Harris DM, Bauman DE, 1995. Effect of somatotropin treatment on lipogenesis, lipolysis, and related cellular mechanisms in adipose tissue of lactating cows. *Journal of dairy science*,*78*(8), 1703-1712.

Lee J, Goldfarb AH, Rescino MH, Hegde S, Patrick S, Apperson K, 2002. Eccentric exercise effect on blood oxidative-stress markers and delayed onset of muscle soreness. *Medicine and science in sports and exercise*, *34*(3), 443-448.

Lee AJ, Twardock AR, Bubar RH, Hall JE, Davis CL, 1978. Blood metabolic profiles: their use and relation to nutritional status of dairy cows. *Journal of dairy science*, *61*(11), 1652-1670.

Leroy JLMR, Bossaert P, Opsomer G, Bols PEJ 2011. The effect of animal handling procedures on the blood non-esterified fatty acid and glucose concentrations of lactating dairy cows. *The Veterinary Journal*, *187*(1), 81-84.

Leroy JLMR, Vanholder T, Van Knegsel ATM, Garcia- Ispierto I, Bols PEJ, 2008. Nutrient prioritization in dairy cows early postpartum: mismatch between metabolism and fertility? *Reproduction in Domestic Animals*, *43*(s2), 96-103.

Leroy JLMR, Rizos D, Sturmey R, Bossaert P, Gutierrez-Adan A, Van Hoeck V, Bols PEJ, 2011. Intrafollicular conditions as a major link between maternal metabolism and oocyte quality: a focus on dairy cow fertility. *Reproduction, Fertility and Development*, *24*(1), 1-12.

Levine BS, Brautbar NACHMAN, Walling MW, Lee DB, Coburn JW, 1980. Effects of vitamin D and diet magnesium on magnesium metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*,*239*(6), E515-E523.

Liao SF, Harmon DL, Vanzant ES, McLeod KR, Boling JA, Matthews JC, 2010. The small intestinal epithelia of beef steers differentially express sugar transporter messenger ribonucleic acid in response to abomasal versus ruminal infusion of starch hydrolysate. *Journal of animal science*, *88*(1), 306-314.

Liefers SC, Veerkamp RF, Te Pas MFW, Delavaud C, Chilliard Y, Van der Lende T, 2003. Leptin concentrations in relation to energy balance, milk yield, intake, live weight, and estrus in dairy cows. *Journal of dairy science*, *86*(3), 799-807.

Lloyd CE, Kalinyak JE, Hutson SM, Jefferson LS, 1987. Stimulation of albumin gene transcription by insulin in primary cultures of rat hepatocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *252*(2), C205-C214.

Lobley GE, Weijs PJM, Connell A, Calder AG, Brown DS, Milne E, 1996. The fate of absorbed and exogenous ammonia as influenced by forage or forage–concentrate diets in growing sheep. *British Journal of Nutrition*, *76*(02), 231-248.

Lott JA, Wolf PL, 1986. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). *Clinical enzymology: a case-oriented approach. Chicago: Year Book Medical Publishers*, 111-38.

Lucy, M.C. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end? J Dairy Sci. 2001; 84(6):1277-93.

Maciel MN, Zieba DA, Amstalden M, Keisler DH, Neves JP, Williams GL, 2004. Chronic administration of recombinant ovine leptin in growing beef heifers: effects on secretion of LH, metabolic hormones, and timing of puberty. *Journal of animal science*, *82*(10), 2930-2936.

Mackie RI, White BA, 1990. Recent advances in rumen microbial ecology and metabolism: potential impact on nutrient output. *Journal of dairy science*, *73*(10), 2971-2995.

Mackle TR, Dwyer DA, Ingvartsen KL, Chouinard PY, Ross DA, Bauman DE, 2000. Effects of insulin and postruminal supply of protein on use of amino acids by the mammary gland for milk protein synthesis. *Journal of dairy science*, *83*(1), 93-105.

Madsen FC, Lentz DE, Miller JK, Lowrey-Harnden D, Hansard SL, 1976. Dietary carbohydrate effects upon magnesium metabolism in sheep.*Journal of animal science*, *42*(5), 1316-1322.

Mansfield HR, Endres MI, Stern MD, 1994. Influence of non-fibrous carbohydrate and degradable intake protein on fermentation by ruminal microorganisms in continuous culture. *Journal of animal science*, *72*(9), 2464-2474.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Kern A,1995. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine,1*(11), 1155-1161

Mantzoros CS, Frederich RC, Flier JS, Qu D, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, 1996. Activation of β3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes*, *45*(7), 909-914.

Marshall S,Bacote V,Traxinger RR, 1991.Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system.Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. J Biol Chem 266:4706–4712

Martens H, Stossel EM, 1988. Magnesıum absorptıon from the temporarıly ısolated rumen of sheep: no effect of hyper- or hypomagnesaemıa. *Quarterly journal of experimental physiology*, *73*(2), 217-223.

Martens H, Rayssiguier Y, 1980. Magnesium metabolism and hypomagnesaemia. In *Digestive physiology and metabolism in ruminants* (pp. 447-466). Springer Netherlands.

Maurya VP, Naqvi SMK, Joshi A, Mittal J, Singh VK, 2011. Influence of thermal stress on estrus behaviour and fertility of native Malpura sheep under semi-arid region of India. *The Indian Journal of Animal Sciences,81*(1).

Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R, 2002. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *12*(2), 113-124

McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencl V, 1986. Hypoproteinemic alkalosis. *The American journal of medicine*, *81*(1), 86-90.

McCarthy RD, Jr TH, Klusmeyer JL, Vicini JH Clark, 1989. Effects of source of protein and carbohydrate on ruminal fermentation and passage of nutrients to the small intestine of lactating cows. J. Dairy Sci. 72:2002.

Meijer AJ, Lamers WH, Chamuleau RAFM, 1990. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev*, *70*(3), 701-748.

Meıjer AJ,Verhoeven AJ, 1986. Regulation of hepatic glutamine metabolism. *Biochemical Society Transactions*, *14*(6), 1001-1004.

Meister A, 1983. Metabolism and transport of glutathione and other γ-glutamyl compouds. In: A. Larsson. Function of Glutathione: Biochemical, Physiological, Toxicological, and Clinical Aspects. 1st ed. New York: Raven Press;: 1-22.

Meydani M. 2001. Antioxidants and cognitive function. *Nutrition reviews,59*(8), S75-S82.

Meyer DJ, Harvey JW, 1998. Evaluation of hepatobiliary system and skeletal muscle and lipid disorders. *Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and Diagnosis. 2ª Ed. WB Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio*, 157-187.

Milewski S, 2002 Glucosamine-6-phosphate synthase–the multifacets enzyme. Biochim Biophys Acta 1597:173–192

Milton JTB, Ternouth JH, 1985. Phosphorus metabolism in ruminants. 2. Effects of inorganic phosphorus concentration upon food intake and digestibility. *Crop and Pasture Science*, *36*(4), 647-654.

Mıtchell V, Kamınskı JR, Wıllıams SD, 1990. Review of the rapid normalization of serum albumin with modified total parenteral nutrition solutions. *Critical care medicine*, *18*(3), 327-335.

Moallem U, Rozov A, Gootwine E, Honig H, 2012. Plasma concentrations of key metabolites and insulin in late-pregnant ewes carrying 1 to 5 fetuses. *Journal of animal science*, *90*(1), 318-324.

Moghaddam, G., & Hassanpour, A. 2008. Comparison of blood serum glucose, beta hydroxybutyric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambed ewes. J Anim Vet Adv, 7(3), 308-311.

Mudroň, P. Rehage, J., Qualmann, K., Sallmann, H. P., & Scholz, H. 1999. A study of lipid peroxidation and vitamin E in dairy cows with hepatic insufficiency. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *46*(4), 219-224.

Muneyyirci-Delale O, Nacharaju VL, Altura BM, Altura BT, 1998. Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women. *Fertility and sterility*, *69*(5), 958-962.

Murphy, D. J. (2001). The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. *Progress in lipid research*, *40*(5), 325-438.

Nagatani S, Zeng Y, Keisler DH, Foster DL, Jaffe CA, 2000. Leptin Regulates Pulsatile Luteinizing Hormone and Growth Hormone Secretion in the Sheep 1. *Endocrinology*, *141*(11), 3965-3975.

Nagy O, Tóthová C, Nagyová V, Kováč G, 2015. Comparison of serum protein electrophoretic pattern in cows and small ruminants. *Acta Veterinaria Brno*, *84*(2), 187-195.

Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR, 2000. The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*, *85*(4), 599-610.

Nikkhah A, Loor JJ, Wallace RL, Graugnard D, Vasquez J, Richards B. Drackley JK, 2008. Moderate excesses of dietary energy markedly increase visceral adipose tissue mass in non-lactating dairy cows. *J. Dairy Sci*,*91*.

Nishimoto H, Matsutani R, Yamamoto S, Takahashi T, Hayashi KG, Miyamoto A, Tetsuka, M, 2006. Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum. *Journal of Endocrinology*, *188*(1), 111-119.

Nousiainen J, Shingfield KJ, Huhtanen P, 2004. Evaluation of milk urea nitrogen as a diagnostic of protein feeding. *Journal of dairy science*, *87*(2), 386-398.

Noyan A,1993. Fizyoloji ders kitabı, 8. Baskı, Ankara, Meteksan yayınevi, s:102-103-940-949.

Noyan T. 2009. Serum gama glutamil transferaz: son elde edilen bulgular ve çeşitli hastalıkların fizyopatolojisindeki önemi.Van Tıp Dergisi: 16 (1):48-55,

NRC. 2001. Nutrient Requirement of Dairy Cattle. 7th revised ed, National Academy Press;Washington D.C.

Oba M, Baldwin RL, Owens SL, Bequette BJ, 2004. Urea synthesis by ruminal epithelial and duodenal mucosal cells from growing sheep, *Journal of dairy science*, *87*(6), 1803-1805.

Obara Y, Shimbayashi K, 1980. Pathway of transfer of blood urea into the rumen and its quantitative relationship in goats with empty rumen. *Nihon Chikusan Gakkai ho.= Japanese journal of zootechnical science*.

Ohgı, T., Kamimura, S., Minezaki, Y., & Takahashi, M. 2005. Relationship between fat accumulation in the liver and energy intake, milk fat yield and blood metabolites in dairy cows. *Animal Science Journal*, *76*(6), 549-557.

Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR, 2010. Evaluation of nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science*, *93*(2), 546-554.

Ørskov ER, 1994. Recent advances in understanding of microbial transformation in ruminants. *Livestock production science*, *39*(1), 53-60.

Ørskov ER, McDonald I, 1979. The estimation of protein degradability in the rumen from incubation measurements weighted according to rate of passage. *The Journal of Agricultural Science*, *92*(02), 499-503.

Overton TR, Drackley JK, Ottemann-Abbamonte CJ, Beaulieu AD, Emmert LS, Clark JH, 1999. Substrate utilization for hepatic gluconeogenesis is altered by increased glucose demand in ruminants. *Journal of animal science*, *77*(7), 1940-1951.

Pappas SC, Hoofnagle JH, Young N, Straus SE, Jones EA, 1985. Treatment of chronic non- A, non- B hepatitis with acyclovir: Pilot study.*Journal of medical virology*, *15*(1), 1-9.

Pardi G, Marconi AM, Cetin I, 2002. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses—a review. *Placenta*, *23*, S136-S141.

Parker DS, Lomax MA, Seal CJ, Wilton JC, 1995. Metabolic implications of ammonia production in the ruminant. *Proceedings of the Nutrition Society*, *54*(02), 549-563.

Payne JM, Dew SM, Manston R, Faulks, MARGARET, 1970. The use of a metabolic profile test in dairy herds. *Veterinary Record*, *87*, 150-157.

Payne JM, Payne S, 1987. *The metabolic profile test*. Oxford University Press.

Perkins ND, 2007. Integrating cell-signalling pathways with NF-κB and IKK function. *Nature reviews Molecular cell biology*, *8*(1), 49-62.

Pethick DW, Dunshea FR. 1993. Fat metabolism and turnover. In: Forbes JM, France J (eds), Quantitative aspects of ruminant digestion and metabolism, pp. 291–311. CABI Publishing University Press, Cambridge.

Petith MM, Schedl HP, 1978. Effects of magnesium deficiency on duodenal and ileal magnesium absorption and secretion. *The American journal of digestive diseases*, *23*(1), 1-5.

Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS, Owens PC, 1999. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life.*International journal of obesity*, *23*(10), 1025-1029.

Piccione G, Caola G, Giannetto C, Grasso F, Runzo SC, Zumbo A, Pennisi P, 2009. Selected biochemical serum parameters in ewes during pregnancy, post-parturition, lactation and dry period. *Animal Science Papers and Reports*, *27*(4), 321-330.

Pıtkın RM, Reynolds WA, Wıllıams, GA, Hargıs GK, 1978. Calcium-Regulating Hormones during the Menstrual Cycle*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *47*(3), 626-632.

Pressman BC, Fahim M, 1982. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *22*(1), 465-490.

Princen JMG, Mol-Backx GPBM, Yap SH, 1983. Restoration effects of glucose refeeding on reduced synthesis of albumin and total protein and on disaggregated polyribosomes in liver of starved rats: evidence of a post-transcriptional control mechanism. *Annals of Nutrition and Metabolism*,*27*(3), 182-193.

Quamme GA, 1997. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney international*, *52*(5), 1180-1195.

Quiroz-Rocha, G. F., LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Wood, D., Leslie, K. E., & Jacobs, R. M. (2009). Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. *The Canadian Veterinary Journal*, *50*(4), 383.

Radostits OM, Mayhew IG, Houston DM, Mayhew IGJ, 2000.*Veterinary clinical examination and diagnosis*. WB Saunders.

Ramin AG, Asri S, Majdani R, 2005. Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes.*Small Ruminant Research*, *57*(2), 265-269.

Reaven E, Tsai L, Azhar S, 1996. Intracellular events in the "selective" transport of lipoprotein-derived cholesteryl esters. *Journal of Biological Chemistry*, *271*(27), 16208-16217.

Reglero A, Rivas J, Mendelson J, Wallace R, Grisolia S, 1977. Deacylation and transacetylation of acetyl glutamate and acetyl ornithine in rat liver. *FEBS letters*, *81*(1), 13-17.

Rej R, 1977. Review: the role of coenzymes in clinical enzymology. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *7*(6), 455-468.

Reynolds CK, Tyrrell HF, Reynolds PJ, 1991. Effects of diet forage-to-concentrate ratio and intake on energy metabolism in growing beef heifers: whole body energy and nitrogen balance and visceral heat production. *The Journal of nutrition*, *121*(7), 994-1003.

Rhoads RP, Kim JW, Leury BJ, Baumgard LH, Segoale N, Frank SJ, Boisclair YR, 2004. Insulin increases the abundance of the growth hormone receptor in liver and adipose tissue of periparturient dairy cows. *The Journal of nutrition*, *134*(5), 1020-1027.

Rizzo M, Kotur-Stevuljevi J, Berneis K, Spinas G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Vekic J, 2009. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Translational Research*, *153*(5), 217-223.

Robinson Peter H, 2012. Dairy Cattle Nutrition: What are the future needs? International Workshop on Recent Strategies in Animal Production, November 5-7, Egypt.

Rogers I, 2003. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *International journal of obesity*, *27*(7), 755-777.

Romagnolo D, Polan CE, Barbeau WE, 1994. Electrophoretic analysis of ruminal degradability of corn proteins. *Journal of dairy science*,*77*(4), 1093-1099.

Rook JS, 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows.*Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *16*(2), 293-317.

Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS, 1974. Alcohol, amino acids, and albumin synthesis. *Gastroenterology*, *67*(6), 1200-1213.

Russell JB, O'connor JD, Fox DG, Van Soest PJ, Sniffen CJ, 1992. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diets: I. Ruminal fermentation. *Journal of Animal Science*, *70*(11), 3551-3561.

Ryder ML, 1983. A re-assessment of Bronze Age wool. *Journal of Archaeological Science*, *10*(4), 327-331.

Saheki T, Mariko SASE, Nakano K, Azuma F, Katsunuma T, 1983. Some properties of argininosuccinate synthetase purified from human liver and a comparison with the rat liver enzyme. *Journal of biochemistry*,*93*(6), 1531-1537.

Sahoo SS, Patra RC, Behera PC, Swarup D, 2009. Oxidative stress indices in the erythrocytes from lactating cows after treatment for subclinical ketosis with antioxidant incorporated in the therapeutic regime.*Veterinary research communications*, *33*(3), 281-290.

Sakuma K, Ohyama T, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y, Matsumura Y, 1987. Low protein--high energy diet induces repressed transcription of albumin mRNA in rat liver. *The Journal of nutrition*, *117*(6), 1141-1148.

Sankhyan SK, Shinde AK, Bhatta R, Verma DL, 2001, February. Utilization of tree pods for flushing of goats in semiarid ranges. In *Conference on'Impact of activities on Thar desert environment* (pp. 15-17).

Sargison ND, Scott PR, Penny CD, Pirie RS, Kelly JM, 1994. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indices of ovine pregnancy toxaemia—a preliminary study. *British Veterinary Journal*, *150*(3), 271-277.

Sargison ND, 2007. Pregnancy toxaemia. *Diseases of sheep*, 359-362.

Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A, 2000. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects.*Clinica chimica acta*, *294*(1), 1-26.

Scaramuzzi RJ, Campbell BK, Downing JA, Kendall NR, Khalid M, Muñoz-Gutiérrez M, Somchit A, 2006. A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Reproduction Nutrition Development*, *46*(4), 339-354.

Schneider KM, Parkinson GB, Houston JC, Leaver DD, 1985. 1, 25 dihydroxyvitamin D3 increases plasma magnesium and calcium in sheep fed liquid diets low in calcium and magnesium. *Australian veterinary journal*,*62*(3), 82-85.

Schweigel M, Martens H, 2000. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front Biosci*, *5*, D666-D677.

Schroeder GF, Titgemeyer EC, 2008. Interaction between protein and energy supply on protein utilization in growing cattle: a review. *Livestock science*, *114*(1), 1-10.

Schwingel WR, Bates DB, 1996. Use of sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis to measure degradation of soluble soybean proteins by Prevotella ruminicola GA33 or mixed ruminal microbes in vitro.*Journal of animal science*, *74*(2), 475-482.

Schwenke DC, Behr SR, 1998. Vitamin E combined with selenium inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits independently of effects on plasma cholesterol concentrations. *Circulation research*, *83*(4), 366-377.

Scott R, Starnes SR, Spears JW, Froetschel MA, Croom WJ, 1984. Influence of monensin and lasalocid on mineral metabolism and ruminal urease activity in steers. *J. Nutr*, *114*, 518-525.

Scott RP, 2009. Koyun Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapları, s:7,17,279,280,281,285

Schreiber G, Howlett G, Nagashima M, Millership A, Martin H, Urban J, Kotler L, 1982. The acute phase response of plasma protein synthesis during experimental inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, *257*(17), 10271-10277.

Selby PL, Peacock M, Bambach CP, 1984. Hypomagnesaemia after small bowel resection: Treatment with 1 α- hydroxylated vitamin D metabolites.*British journal of surgery*, *71*(5), 334-337.

Serbester U, Çinar M, Hayırlı A, 2012. Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg*, *18*, 705-711.

Sejian V, Maurya VP, Naqvi SM, 2010. Adaptive capability as indicated by endocrine and biochemical responses of Malpura ewes subjected to combined stresses (thermal and nutritional) in a semi-arid tropical environment. *International Journal of Biometeorology*, *54*(6), 653-661.

Shetaewi MM, Daghash HA, 1993. Effects of pregnancy and lactation on some biochemical components in the blood of Egyptian coarse-wool ewes. *Assıut Veterınary Medıcal Journal*, *30*, 64-64.

Silanikove N, 2000. The physiological basis of adaptation in goats to harsh environments. *Small Ruminant Research*, *35*(3), 181-193.

Sniffen CJ, O'connor JD, Van Soest PJ, Fox DG, Russell JB, 1992. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diets: II. Carbohydrate and protein availability. *Journal of animal science*, *70*(11), 3562-3577.

Soldani R, Cagnacci A, Yen SS, 1994. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II enhance basal and gonadotrophin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells in vitro.*European Journal of Endocrinology*, *131*(6), 641-645.

Staples CR, Wiltbank MC, Grummer RR, Guenther J, Sartori R, Diaz FJ, Bertics S, Villa-Godoy RA, Hughes TL, Emery RS, Chaplin TL, Fogwell RL. Association between energy balance and luteal function in lactating dairy cows. J. Dairy Sci. 1988;71:1063-1069

Stevanović, O., Stojiljković, M., Nedić, D., Radoja, D., Nikolić, V., Prodanović, R., ... & Vujanac, I. 2015. Variability of blood serum biochemical parameters in Karakachan sheep. Biotechnology in Animal Husbandry, 31(1), 55-62.

Stojević Z, Piršljin J, Milinković-Tur S, Zdelar-Tuk M, Ljubić BB, 2005. Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period. *Veterinarski arhiv*, *75*(1), 67-73.

Strauch TA, Scholljegerdes EJ, Patterson DJ, Smith MF, Lucy MC, Lamberson WR, Williams JE, 2001. Influence of undegraded intake protein on reproductive performance of primiparous beef heifers maintained on stockpiled fescue pasture. *Journal of animal science*, *79*(3), 574-581.

Streyer L, 1981. Biochemistry, ikinci baskı, ABD, Arcata Book Group, s: 283, 323,333,344,464,392,394,395,487

Suriyasathaporn W, Heuer C, Noordhuizen-Stassen EN, Schukken YH, 2000. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review.*Veterinary Research*, *31*(4), 397-412.

Şahinduran S, Sezer K, Buyukoğlu T, Albay MK, Karakurum MC, 2010. Evaluation some haematological and biochemical parameters before and after treatment in cows with ketosis and comparison of different treatment methods. J Am Vet Assoc, 9: 266-271.

Şener A, Çevik Ö, 2013. Gama-glutamil transferazın oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi. *Cumhuriyet Medical Journal*, *35*(2), 291-301.

Taberlet P, Valentini A, Rezaei HR, Naderi S, Pompanon F, Negrini R, &AjmoneMarsan P, 2008. Are cattle, sheep, and goats endangered species?. *Molecular Ecology*, *17*(1), 275-284.

Tainturier D, Braun JP, Rico AG, Thouvenot JP, 1984. Variations in blood composition in dairy cows during pregnancy and after calving. *Research in veterinary science*, *37*(2), 129-131.

Takarkhede RC, Gondane VS, Kolte AY, Rekhate DH, 1999. Biochemical profile during different phases of reproduction in ewes in comparison to rams. *Indian veterinary journal*, *76*(3), 205-207.

Tamminga S, 2006. The effect of the supply of rumen degradable protein and metabolisable protein on negative energy balance and fertility in dairy cows.*Animal reproduction science*, *96*(3), 227-239.

Taniguchi, K., Huntington, G. B., &Glenn, B. P. 1995. Net nutrient flux by visceral tissues of beef steers given abomasal and ruminal infusions of casein and starch. *Journal of Animal Science*, *73*(1), 236-249.

Taylor VJ, Cheng ZPGA, Pushpakumara PG, Beever DE, Wathes DC, 2004. Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield.*Veterinary Record*, *155*, 583-588.

Tekin ME, 2003. Örneklerle bilgisayarda istatistik, 1. Baskı, Konya, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi yayın ünitesi, s117-130.

Tena-Sempere M, 2007. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. *Neuroendocrinology*, *86*(3), 229-241.

Tenant BC, 1997. Hepatic function. In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals. (Kaneko, J. J., W. Harvey, M. L. Bruss, Eds.). 5th ed. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney,Tokyo, Toronto. pp. 327-349

Ternouth JH, 1990. Phosphorus and beef production in northern Australia. 3. Phosphorus in cattle-a review. *Tropical grasslands*, *24*(3), 159-69.

Ternouth JH, Sevilla CC, 1990. The effects of low levels of dietary phosphorus upon the dry matter intake and metabolism of lambs. *Crop and Pasture Science*, *41*(1), 175-184.

Thissen JP, Pucilowska JB, Underwood LE, 1994. Differential regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 messenger ribonucleic acids by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology*, *134*(3), 1570-1576.

Torell DT, Hume ID, Weir WC, 1974. Factors affecting blood urea nitrogen and its use as an index of the nutritional status of sheep. *Journal of animal science*, *39*(2), 435-440.

Tuncer ŞD, 2013. Konsantre yemler, In:Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi, genişletilmiş beşinci baskı, Ankara, Pozitif, s: 115-128

Tuncer ŞD, 2013. Kuru otlar, In:Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi, genişletilmiş beşinci baskı, Ankara, Pozitif, s: 49-60.

Turgut K, 2000. Veteriner Klinik Labaratuvar Teşhis, genişletilmiş 2. Baskı, Konya, Bahçıvanlar basım sanayii, s:435,462,464,465,472,479,886.

Umucalılar HD, Gülşen N, 2005. Çiftlik hayvanlarında beslenme hastalıkları, Konya, S.Ü basımevi,s:20-24,70-74,87,120,122-128

Van Saun RJ, Todd A, Varga GA, 2006, October. Serum mineral status and risk of periparturient disease. In *Proceedings XXIV World Buiatrics Congress, Nice, France*.

Van Saun RJ, 2007, January. Application of a pooled sample metabolic profile for use as a herd screening tool. In *Proceedings 13th International Conference on Production Diseases in Farm Animals, M. Fürll (ed.), Leipzig, Germany, July*.

Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill GF, 2001. Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB life*, *51*(4), 241-247.

Venter JL, Greyling JPC, 1994. Effect of different periods of flushing and synchronized mating on body weight, blood glucose and reproductive performance in spring-mated ewes. *Small Ruminant Research*, *13*(3), 257-261.

Vitti DM, Kebreab E, Lopes JB, Abdalla AL, France J, 2005. Effects of dietary supplementation on phosphorus metabolism in sheep.*Journal of Animal and Veterinary Advances*, *4*(3), 349-355.

Wallace RJ, Onodera R, Cotta MA, 1997. Metabolism of nitrogen-containing compounds. In *The rumen microbial ecosystem* (pp. 283-328). Springer Netherlands.

Walser M, 1983. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. *Metabolic basis of inherited disease/[edited by] John B. Stanbury...[et al.]*.

Walsh RB, Walton JS, Kelton DF, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF, 2007. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*,*90*(6), 2788-2796.

Wathes DC, Cheng Z, Bourne N, Taylor VJ, Coff ey MP, Brotherstone S, 2006. Differences between primiparous and multiparous dairy cows in the inter-relationships between metabolic traits, milk yield and body condition score in the periparturient period. Domestic Animal Endocrinology, 33(2), pp. 203–225.

Wathes DC, Cheng Z, Fenwick MA, Fitzpatrick R, Patton J, 2011. Influence of energy balance on the somatotrophic axis andmatrix metalloproteinase expression in the endometrium of the postpartumdairy cow. *Reproduction* 141, 269–281. doi:10.1530/REP-10-0177

Webb R, Nicholas B, Gong JG, et al. "Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle," Reproduction Supplement, 2003;vol. 61, pp. 71–90.

West KS, Meyer HH, Nawaz M, 1991. Embryosurvival effects of differential ewe condition at mating and early postmating nutrition on J. Anim.Sci.1991, 69:3931-3938.

Williams SA, Blache D, Martin GB, Foot R, Blackberry MA, Scaramuzzi RJ. 2001"Effect of nutritional supplementation on quantities of glucose transporters 1 and 4 in sheep granulosa and theca cells," Reproduction,;vol. 122, no. 6, pp. 947–956

Wilson GF, Reid CSW, Molloy LF, Metson AJ, Butler GW, 1969. Grass tetany: I. Influence of starch and peanut oil supplements on plasma magnesium, calcium, and phosphorus levels in grazing dairy cows.*New Zealand Journal of Agricultural Research*, *12*(3), 467-488.

Wittrock, J. A. M., Duffield, T. F., & LeBlanc, S. J. (2013). Short communication: Validation of a point-of-care glucometer for use in dairy cows. *Journal of dairy science*, *96*(7), 4514-4518.

Wylie MJ, Fontenot JP, Greene LW, 1985. Absorption of magnesium and other macrominerals in sheep infused with potassium in different parts of the digestive tract. *Journal of animal science*, *61*(5), 1219-1229.

Yalçın H, Kaya MA, 2009. Anadolu Yaban Koyunu ve Akkaraman Koyununun Kafa Kemikleri Üzerinde Karşılaştırmalı Geometrik Morfometri.*Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, *4*(2).

Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A, 2014. Vitamin D, Calcium & Mineral Metabolism, Extraskeletal Effects of Vitamin D and The Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Ankara Medical Journal*,*14*(4).

Yedgar SAUL, Carew TE, Pittman RC, Beltz WF, Steinberg DANIEL, 1983. Tissue sites of catabolism of albumin in rabbits. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *244*(1), E101-E107.

Yıldız N, Esen F, 1998. Koyun ve keçi yetiştiriciliği. *FÜ Vet. Fak. Ders Teksiri*, (35).

Yokoyama, H. (2007). [Gamma glutamyl transpeptidase (gammaGTP) in the era of metabolic syndrome]. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai zasshi= Japanese journal of alcohol studies & drug dependence, 42(3), 110-124.

Yokus B, Cakir DU, Kanay Z, Gulten T, Uysal E, 2006. Effects of seasonal and physiological variations on the serum chemistry, vitamins and thyroid hormone concentrations in sheep. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *53*(6), 271-276.

Yuen BSJ, Owens PC, McFarlane JR, Symonds ME, Edwards LJ, Kauter KG, McMillen IC, 2002. Circulating leptin concentrations are positively related to leptin messenger RNA expression in the adipose tissue of fetal sheep in the pregnant ewe fed at or below maintenance energy requirements during late gestation. *Biology of Reproduction*, *67*(3), 911-916.

Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S, 2005. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell metabolism*, *1*(6), 371-378.

Zachut M, Honig H, Striem S, Zick Y, Boura-Halfon S, Moallem U, 2013. Periparturient dairy cows do not exhibit hepatic insulin resistance, yet adipose-specific insulin resistance occurs in cows prone to high weight loss.*Journal of dairy science*, *96*(9), 5656-5669.

Zhang S, Li H, Ma L, Trimble CE, Kuppusamy P, Hsia CJ, Carden DL, 2000. Polynitroxyl-albumin (PNA) plus tempol attenuate lung capillary leak elicited by prolonged intestinal ischemia and reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine*, *29*(1), 42-50.

Zhao FQ, Okine EK, Cheeseman CI, Shirazi-Beechey SP, Kennelly JJ, 1998. Glucose transporter gene expression in lactating bovine gastrointestinal tract. *Journal of animal science*, *76*(11), 2921-2929.

Zieba DA, Amstalden M, Morton S, Gallino JL, Edwards JF, Harms PG, Williams GL, 2003. Effects of leptin on basal and GHRH-stimulated GH secretion from the bovine adenohypophysis are dependent upon nutritional status. *Journal of Endocrinology*, *178*(1), 83-89.

Zuccotti M, Merico V, Cecconi S, Redi CA, Garagna,S. What does it take to make a developmentally competent mammalian egg?Hum Reprod Update. 2011;17(4):525-40.

7. ÖZGEÇMİŞ

Konya İli Kadınhanı İlçesinde 1975 yılında doğdu. İlk ve orta öğrenimini Konya'da tamamladı. 1994 yılında eğitime başladığı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 1999 yılında mezun oldu. 1999-2000 yılları arasında Philedelphia/A.B.D'de dil eğitimi aldı. 2001 yılında başladığı askerlik yükümlülüğü 2002 yılında sona erdi. 2006 yılına kadar İzmir İli Kiraz İlçesinde çiftlik hayvanları klinisyenliği yaptı. 2006 yılında Çanakkale İli Biga İlçesi Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürülüğünde Hükümet Veteriner Hekimi olarak çalışmaya başladı. 2012-2013 yılları arasında Lalahan Merkez Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünde çalışan yazar 2013 yılından itibaren İzmir/Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğünde çalışmaya başladı ve halen bu kurumda görev yapmaktadır.