



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



SAANEN KEÇİLERİNDE GEÇİŞ DÖNEMİ BOYUNCA
METABOLİK PROFİLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FATMA AKKAYA

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SAANEN KEÇİLERİNDE GEÇİŞ DÖNEMİ BOYUNCA
METABOLİK PROFİLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatma AKKAYA

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof.Dr. Sezgin ŞENTÜRK

**Bu tez Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından OUAP(V)-2015/28 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

BURSA-2017

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI






Doktora tezi olarak sunduğum "Saanen Keçilerinde Geçiş Dönemi Boyunca Metabolik Profillerin Değerlendirilmesi" adlı çalışmamın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Fatma Akkaya



SAGLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Fatma AKKAYA tarafından hazırlanan "Saanen Keçilerinde Geçiş Dönemi Boyunca Metabolik Profillerin Değerlendirilmesi" konulu Doktora tezi 15.11.2018 günü, 13:00-14:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Sovadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Sezgin Serhaty	
Üye	Prof. Dr. Engin Kennerman	
Üye	Prof. Dr. Bayram Soluk	
Üye	Doç. Dr. Naci Öcal	
Üye		
Üye	Doç. Dr. Dilem Pekmezci	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali Aydoğdu
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

..15..01..2018

Adı Soyadı: Fatma AKKAYA

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.

Tez Konusu: Saanen Keçilerinde Geçiş Dönemi Boyunca Metabolik Profillerin Değerlendirilmesi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı:

Prof.Dr.Sezgin ŞENTÜRK

İmza:



İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Metabolik Profil Test (MPT) Tanımı ve Önemi.....	3
2.1.1. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA).....	4
2.1.2. β - Hidroksi Bütirik Asit (BHBA).....	6
2.1.3. Glikoz (GLU).....	7
2.1.4. Total Protein (TP).....	9
2.1.5. Albumin (ALB).....	10
2.1.6. Kan Üre Nitrojen (BUN).....	11
2.1.7. Kreatinin (CREA).....	12
2.1.8. Aspartat Amino Transferaz (AST).....	13
2.1.9. γ - Glutamiltransferaz (GGT).....	13
2.1.10. Sorbitol Dehidrojenaz (SDH).....	14
2.1.11. Kolesterol (Chol).....	14
2.1.12. Trigliseridler (TG).....	16
2.1.13. Kalsiyum (Ca).....	17
2.1.14. Fosfor (P).....	17
2.1.15. Magnezyum (Mg).....	19
2.2. Geçiş Döneminde Görülen Önemli Hastalıklar.....	19
2.2.1. Gebelik Toksemisi.....	19
2.2.1.1. Hastalığın Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi.....	20
2.2.1.2. Hastalığın Semptomları.....	22
2.2.1.3. Tedavi ve Koruma.....	24
2.2.2. Hipokalsemi.....	27
2.2.2.1. Hastalığın Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi.....	27
2.2.2.2. Tanı, Sağaltım ve Koruma.....	28
2.3. Keçilerde Doğum Fizyolojisi.....	29
2.3.1. Fötüsün Doğum İçin Hazırlanması.....	30
2.4. Hormonlar.....	30
2.4.1. Hormonların Sınıflandırılması.....	30
2.4.1.1. Salgılandıkları Endokrin Beze Göre.....	30
2.4.1.2. Kimyasal Yapılarına Göre.....	30
2.4.2. Bazı Hormonların Protein, Karbonhidrat ve Yağ Metabolizması'na Etkileri.....	31
2.4.2.1. Büyüme Hormonu (Gh, Somatotropin).....	31
2.4.2.2. Tiroid Hormonu.....	31
2.4.2.3. Medulla Hormonları.....	32

2.4.2.4. Böbreküstü Kabuk (Cortex) Hormonları.....	32
2.4.2.5. Steroid Hormonlar.....	32
2.4.3. Glikokortikoidler'in Karbonhidrat, Yağ ve Protein Metabolizması'na Etkileri.....	33
2.4.4. İnsülin Hormonu.....	34
2.4.5. Glukagon Hormonu.....	36
2.5. Karaciğer Yağlanmasına Neden Olan Endokrin Faktörle.....	37
2.6. Yağ Doku Metabolizmasını Düzenleyen Hormonal Faktörler.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	39
3.1. Canlı Hayvan Materyali.....	39
3.2. Numunelerin Alınması Ve Değerlendirilmesi.....	39
3.3. Serum Biyokimyasal Parametreler.....	40
3.3.1. BHBA, NEFA ve SDH Ölçümü.....	41
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Klinik Muayene.....	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48
6. KAYNAKLAR.....	58
7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	66
8. EKLER.....	67
8.1. Tablolar.....	67
8.2. Şekiller.....	68
9. TEŞEKKÜR.....	69
10. ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÖZET

Sunulan çalışmada periparturient dönemdeki Saanen ırkı sağlıklı 30 keçi kullanıldı. Çalışma kapsamındaki keçilerden doğum öncesi 21, 14 ve 7. günlerde, doğum anı ve doğum sonrası 7, 14 ve 21. günlerde kan örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinden non-esterifiye yağ asitleri (NEFA), betahidroksi butirik asit (BHBA), Total protein (TP), albümin (ALB), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin (CREA), aspartat amino transferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), sorbitol dehidrojenaz (SDH), glikoz (GLU), kolesterol (CHOL), trigliserid (TG), kalsiyum (Ca+), fosfor (P), magnezyum (Mg+) düzeyleri değerlendirildi.

Çalışma süresince NEFA, SDH ve CREA değerlerinin doğum anında arttığı, CHOL ve TG değerlerinin ise doğum anında azaldığı tespit edildi. Doğumdan önceki 3 haftanın değerleri ile doğumdan sonraki 3 haftanın değerleri karşılaştırıldığında; NEFA, CHOL, GLU, TG, Ca+ ($p < 0,001$) konsantrasyonlarının doğumdan önceki haftalarda daha yüksek olduğu, BHBA, Mg+, ALB, GGT, AST, TP, P, BUN, SDH, CREA ($p < 0,001$) konsantrasyonlarının ise doğumdan sonraki haftalarda daha yüksek olduğu belirlendi.

Metabolik Profil Test ile değerlendirilmeye alınmış olan bu biyokimyasal kan parametreleri sayesinde, ülkemizde yetiştiriciliği günden güne artan saanen ırkı keçilerinde bazı hastalıkların (gebelik toksemisi, hipokalsemi, infertilite, süt verimi düşüklüğü, metritis, mastitis) erken tanısına yardımcı olunup ya da bu hastalıklara yakalanma riski değerlendirilip, hayvanların sağlık durumları sürü bazında moniterize edilmiş oldu.

Anahtar Sözcükler: Metabolik profil test, Saanen ırkı keçi, BHBA, NEFA, Geçiş dönemi

SUMMARY

Evaluation of Metabolic Profile Tests in Saanen Goats During The Transition Period

In the present study, 30 healthy goats were used in the periparturient period. Blood samples were collected from prepartum days 21, 14 and 7, at the time of birth and on days 7, 14 and 21 postpartum. Serum samples from non-esterified fatty acids (NEFA), betahydroxy butyric acid (BHBA), total protein (TP), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CREA), aspartate amino transferase glutamyl transferase (GGT), sorbitol dehydrogenase (SDH), glucose (GLU), cholesterol (CHOL), triglyceride (TG), calcium (Ca), phosphorus (P) and magnesium (Mg +) levels were evaluated.

During the study, the values of NEFA, SDH and CREA increased at birth and CHOL and TG values decreased at the time of birth. When the values of 3 weeks before birth and 3 weeks after birth were compared; concentrations of BHBA, Mg +, ALB, GGT, AST, TP, P, BUN, SDH and CREA ($p < 0,001$) were higher in the prepartum week was higher.

These biochemical blood parameters, which have been taken into consideration by the Metabolic Profile Test, help our country to grow early in the day and to help early diagnosis of certain diseases (pregnancy toxemia, hypocalcemia, infertility, low milk yield, metritis, mastitis) or to assess the risk of developing these diseases, the health status of the animals was monitored on herd.

Key words: Metabolic profile test, Saanen goats, BHBA, NEFA, Transition period

1. GİRİŞ

Hayvancılık sektöründe son 15 yılı baz aldığımızda keçicilik sektörünün altın çağını yaşadığını söyleyebiliriz. Dünyanın birçok ülkesinde keçi yetiştiriciliğinde kayda değer gelişmelerin gözlenmesiyle birlikte dünya üzerindeki keçi sayılarının da ciddi anlamda artış gösterdiği tespit edilmiştir. 1961 yılındaki FAO verilerine göre; dünyada 349 milyon baş keçi varken, 2012 yılında ortalama %185'lik bir yükseliş ile 996 milyon baş keçi sayısına ulaşılmıştır. Türkiye'de daha önceki yıllarda birçok insanın ekonomik gelirini kazandığı bu sektördeki keçi sayısı, 2010'da 6,3 milyonken, bundan 15 yıl önce 10,7 milyondur. Yaşanan bu azalma, devlet desteklemeleri ile keçi sütü ve ürünlerinin talebinin artmasıyla 2013 yılında 9,2 milyona kadar yükselmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2015 yılı haziran ayı verilerine göre, Türkiye'deki keçi sayısı 10 milyon 836 bin baş olarak tespit edilmiştir. Geçen yıl 18 milyon ton olan toplam süt üretiminde keçi sütünün payı % 2,3 olarak tespit edilmiştir. Özellikle Saanen ırkı keçi yetiştiriciliği başta ülkemiz olmak üzere, dünyanın birçok bölgesinde giderek artış göstermektedir. Bunun en önemli sebeplerinin başında, saanen ırkı keçilerin süt verimlerinin yüksek olması gelmektedir. Saanen ırkı keçiler, İsviçre'nin Bern Kantonu adı verilen bölgesindeki Saanen vadisinde 1900 lü yıllarda dünya üzerine çoğalmaya başlamıştır. "Kraliçe" olarak ta bilinen bu keçiler, dünyada en fazla ses getiren sütçü keçilerindedir. Bu keçilerin anavatanı olan İsviçre'de 280 günlük süt verim ortalaması 3-6 litre, dünya rekoru 1. Laktasyon 3200 litre, 2. Laktasyon ise 3396 litredir. 1.laktasyondan sonra bu düzeye ulaşan keçinin günlük süt verimi ort. 12,5 litredir. Saanen keçilerinde 8 litre süttten 1 kg peynir elde edilmektedir. Ayrıca keçi sütünün anne sütüne olan benzerliği, insan tüketimindeki payını daha da arttırmıştır.

Keçi yetiştiriciliğinin bu denli cazip gelmesi, yetiştiricilikte karşılaşılan sorunların (hastalık, verim düşüklüğü vs.) da gündeme gelmesine ve bu sorunların en alt düzeye indirgenmek istenmesine yol açmıştır. Nitekim keçi yetiştiriciliğindeki en temel unsur, hayvandan mümkün olan en yüksek verimi elde etme isteğidir.

Hayvanın verim düzeyinin metabolik rezerv kapasitesini aşması, periparturient (geçiş) dönemdeki hayvanda birçok metabolizma hastalığının şekillenmesine neden olur (Gilbert ve ark., 1998). Sığırlarda periparturient dönem; prepartum son dört hafta ile postpartum ilk dört hafta arasındaki süreci kapsarken (Civelek ve ark., 2006; Grummer, 1995; Nachreiner ve Ginther, 1972), keçilerde bu dönem; prepartum son üç hafta ile postpartum ilk üç hafta arasındaki süreci kapsamaktadır. Bu dönemde şekillenen adaptasyon yetersizlikleri ve yanlış besleme gibi nedenler, hayvanların metabolizma hastalıklarına yakalanma riskini arttırmaktadır. Sütçü sığırlarda olduğu gibi sütçü keçilerde de özellikle kuru dönem boyunca rasyonlarına glikoz, yağ asidi ve bazı mineraller ilave edilerek (Overton, 2001) bu hastalıklara yakalanma riski minimize edilmeli, hayvanların doğum esnasında karşılaşılabilecekleri stres ve çevresel faktörler en aza indirgenmeli, bakım ve besleme koşulları mümkün olduğunca iyileştirilmeli, özellikle yemlerine enerji kaynakları ilave edilerek trigliserid mobilizasyonunu azaltma amaçlanmalıdır (Civelek ve ark., 2006). Sığırlarda olduğu gibi keçilerde de periparturient dönemin optimal başarısı için karaciğer fonksiyonları, biyokimyasal kan parametreleri ve diğer sorunların varlığı araştırılmalıdır. Ülkemizde büyük hayvan yetiştiriciliğinde periparturient dönem sorunlarının giderilebilmesi ve birtakım önlemlerin erken zamanlarda alınabilmesi amacıyla metabolik profil test uygulaması yaygın olarak kullanılmaktayken ne yazık ki küçük hayvan yetiştiriciliğinde bu çalışmalar daha çok koyunlar üzerinde yapılmakta, keçiler üzerinde ise bu konuda yapılan çalışmalar yok denecek kadar azdır. Nitekim; Avcı, (2013); Balıkçı ve ark., (2007); Gürgöze ve ark., (2009); Mert ve ark., (2002); Özyurtlu ve ark., (2007); Yokuş ve ark., (2006) gibi araştırmacılar koyunlar üzerinde bazı biyokimyasal parametreleri incelemişken, Tanrıtanır ve ark., (2009)'nın ise kıl keçilerinde çalıştığı tespit edilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmanın, keçi yetiştiriciliğine ışık tutması, bu konudaki eksik bilgilerin bir nebze de olsa tamamlanması ve metabolik profil test uygulamasının küçükbaş hayvanlarda, özellikle sütçü keçilerde daha yaygın olarak kullanılması hedeflenmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Profil Test (MPT) Tanımı ve Önemi

Metabolik profil test (MPT), birçok metabolizma hastalıklarının erken tanısına yardımcı olmak, hayvanların sağlık durumlarını sürü bazında moniterize etmek amacıyla sayısal verilere dayalı yapılan bir testtir (Batmaz ve ark., 1992; Bogin ve ark., 1988; Ghergariu ve ark., 1984; Kida, 2002a; Kida, 2002b). Hayvanların bulunduğu ortam, vücut kondisyon skorları, rasyon ile birlikte değerlendirildiğinde bakım ve beslenmesi hakkında fikir edinilmesinin yanında, verim özelliklerinin değerlendirilmesi, üretilen sütün kalitesi ve miktarının iyileştirilmesi, fertilité sorunlarının giderilmesi, ve subklinik birçok hastalığın da klinik düzeyde gözlenmeden önüne geçilmesine olanak sağlar. Böylece sürü sağlığının korunması ve olası ekonomik kayıpların azaltılması söz konusu olur (Bogin ve ark., 1988; Ghergariu ve ark., 1984; Ivanov ve ark., 1993). MPT' de herhangi bir sağlık problemi olmayan ve belli sayıda fizyolojik gruplara ayrılmış hayvanlardan bazı örnekler alınmakta ve bu sonuçlar, hastalık riski yönünden bireysel bazda değil de sürü bazında değerlendirilmektedir (Bogin ve ark., 1988; Flores ve ark., 1990; Ghergariu ve ark., 1984; Ivanov ve ark., 1993). Ortaya çıkan sonuçlar ışığında, hayvanların sağlık durumları, kan metabolitlerinin düzeyleri, günlük tüketilen yem miktarı, kalitesi ve süt veriminin durumu gibi birçok parametre, işletmenin ekonomik verileri ile birlikte değerlendirilip sürü takibinin doğru bir şekilde yapılmasına olanak sağlar (Batmaz ve ark., 1992; Bogin ve ark., 1988; Flores ve ark., 1990; Ghergariu ve ark., 1984; Ivanov ve ark., 1993) MPT'in küçükbaş hayvanlarda kullanımı henüz yaygınlaşmamışsa da, süt sığırlarında doğum öncesi ve sonrası yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Liesegang ve ark., 2007).

Sığırlarda metabolik profil için; glukoz (Glu), fruktozamin, insulin, aspartat aminotransferaz (AST), glutamat dehidrojenaz (GLDH), esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), betahidroksi butirat (BHBA), haptoglobulin, kolesterol (Chol) gibi parametreler değerlendirilirken (Borges ve ark., 1997; Flores ve ark., 1990;

Ghergariu ve ark., 1984; Ivanov ve ark., 1993), keçilerde de buna benzer olarak; enerji metabolizmasının ortaya konabilmesi için; glukoz (Glu), betahidroksi butirat (BHBA), esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), kolesterol (Chol), protein metabolizması için; total protein (TP), albumin (ALB), globulin, kan üre azotu (BUN), karaciğer fonksiyonları için; aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), sorbitol dehidrojenaz (SDH), trigliserid (TG), mineral metabolizması için ise kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), inorganik fosfor (P) gibi parametreler değerlendirilmektedir (Borges ve ark., 1997; Kida, 2002a; Kida, 2002b). Özellikle geçiş dönemindeki (Şekil 1) hayvanların beslenme durumları hakkında tüm detayları, bu kan profillerini ölçerek ortaya koymak mümkündür (Batmaz ve ark., 1992; Ivanov ve ark., 1993). Bu test sayesinde yağlı karaciğere sahip, negatif enerji balansına düşmüş hayvanlar tespit edilebilir (Aştı ve ark., 1989). Karaciğer yağlanması olan hayvanların diğer metabolik hastalıklara yakalanma riskinin daha fazla olduğu unutulmamalıdır (Aslan ve ark., 1989; Aştı ve ark., 1989).



Şekil 1: Geçiş dönemindeki saanen ırkı keçiler

2.1.1. Esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA)

Ruminantlarda erken laktasyonda artan enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için vücutta depo edilen yağlar mobilize edilmektedir. Yağ dokuda bulunan yağ asitleri, NEFA olarak kan dolaşımına girmekte ve buradan karaciğere gelerek

glukoneogenesis yolu ile glukoz sentezlenmesi için bir hammadde olarak kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak, serum NEFA konsantrasyonu ile hayvanın negatif enerji dengesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (Chilliard ve ark., 1987). Yüksek süt verimli ineklerin olduğu gibi yüksek süt verimli keçilerin de negatif enerji dengesine karşı adaptasyonu, glukoz başta olmak üzere, NEFA ve keton cisimleri üzerinden düzenlenmektedir. Özellikle primer ketozis esnasında kandaki glukoz seviyesinin düşük olması, vücuttaki yağ rezervlerinin mobilizasyonunu tetikler ve dolayısıyla kandaki NEFA seviyesi artar. Esterleşmeyen yağ asitlerinin parçalanması sonucunda açığa çıkan ketonlar kanda birikir. Sağlıklı hayvanlarda kanda NEFA düzeyi düşüktür. Enerji ihtiyacı arttığında yağ dokudaki TG olarak depolanan yağların lipolizi sonucu NEFA düzeyi yükselmektedir. Değişen NEFA konsantrasyonu, yağ depolarından yağ mobilizasyonunu NEB olarak yansıtır. (Şentürk, 2013; Şentürk, 2017). Öte yandan ruminantlarda periparturient dönemde ciddi anlamda hormonal ve metabolik farklılıklar şekillenmektedir. Doğuma yaklaştıkça fetüs ve meme dokusunun gelişmesine yardımcı olmak amacıyla besin ihtiyaçları artar. Bu süreçte NED etkisinde olan sağmal inekler, günlük enerji gereksinimlerini karşılayabilmek için, vücuttaki depo edilmiş yağları mobilize etmeye başlarlar (Adewuyi ve ark., 2005; Chilliard ve ark., 1987; Grummer, 1995). Depo edilmiş bu yağların dolaşıma NEFA formuyla katılmaları muhtemeldir (Overton ve Douglas, 2001). Ruminantlar, farklı türlerdeki gibi NEFA'yı okside edemeyebilirler. Mitokondrilerin içerisine alınan NEFA'nın, karnitine palmityltransferase I (CPT-1) aktivasyonu ile regülasyonu sağlanır. Ruminantlardaki CPT-1 aktivasyonu mitokondriler üzerindeki methylmalonyl-CoA veya malonyl-CoA ile engellenir (Grummer, 1993; Grummer, 1995). Asetil-CoA karboksilaz aktivasyonu ile de Malonyl-CoA regülasyonu sağlanır. Asetil Co-A karboksilazın aktive olma durumu, beslenme koşulları iyileştirildiğinde, insulin konsantrasyonlarındaki artışla birlikte aktif olduğu, insülin konsantrasyonlarının düştüğü durumda aktif olmadığı gözlenmektedir. CPT-1 aktivasyonu malonyl-CoA aktivitesini istenen düzeyde baskılamadığı durumlarda insulin rezistansı gelişebilir. Peroksizomlarda şekillenen başka bir oksidasyon ise karaciğerdeki NEFA oksidasyonudur. Vücuttaki organların birçoğunda buna benzer subselüler

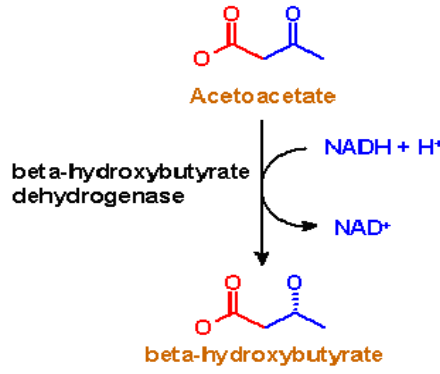
organallerin varlığı söz konusudur (Adewuyi ve ark., 2005; Overton ve Daugles, 2001).

2.1.2. β - Hidroksi Bütirik Asit (BHBA)

Negatif enerji engesinin en önemli laboratuvar yansımasıdır (Şentürk, 2017). Keton maddelerinden biri olan beta hidroksi butirik asit (BHBA), enerji dengesinin bozulmasıyla açığa çıkan, yağ asit oksidasyonu ara ürünüdür. Diğer keton maddeleri; asetoasetik asit ve asetonur. BHBA seviyesi, karaciğerdeki yağ asitlerinin oksidasyon düzeylerini yansıtmaktadır. Yani, karaciğerde esterleşmemiş yağ asit seviyesi, oksidasyon kapasitesinden fazla olduğunda keton maddeleri adını verdiğimiz asetoasetik asit, aseton ve beta hidroksibütirik asit üretimi artar (Duffield, 2003). Aseton, asetoasetik asit ve keton grubu içerirken, beta hidroksibütirik asit ise hidroksil grubu içermektedir (Şekil 2). Toplam keton maddelerin %20-30'unu asetoasetat ve aseton düzeyleri kapsamaktadır (Herdt ve Gerloff, 2009).

Betahidroksibütirik asit düzeyinin, asetoasetat ve asetona göre daha stabil olması, asetoasetat ve asetonun hem uçucu hem de değişken olması nedeniyle alınan örneklerde BHBA'in tercih edilmesine neden olmuştur (Duffield, 2003).

Koyun ve keçilerde BHBA değeri, özellikle gebelik toksemisi adını verdiğimiz metabolizma hastalığında önem kazanmaktadır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Gürgöze ve ark., 2009; Ramin ve ark., 2001). Gebelikte glukozun plazma düzeylerinin düşmesi ve buna bağlı olarak plazmada keton cisimciklerinin artması, glikoz ve yağ metabolizması bozukluğuna neden olmakta ve gebelik toksemisi olarak adlandırılmaktadır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Gebelik toksemisi özellikle ikiz ve daha fazla gebeliklerde uteroplasental dokunun artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu meydana geldiği teorik olarak bilinir. Ancak, tokseminin gebeliğin erken dönemlerine göre geç dönemlerinde neden daha sıklıkla ortaya çıktığı hala bilinmemektedir (Andrews, 1997; Bergman ve ark., 1974; Ramin ve ark., 2001). Öte yandan koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde yetersiz beslenme sonucu şekillenen gebelik toksemisinin çoğu zaman tolere edildiği de bildirilmektedir (Bergman ve ark., 1974). Koyunlarda negatif enerji dengesi, gebeliğin son dönemine göre laktasyonun ilk haftasında daha fazladır. Bundan dolayıdır ki, gebeliğin son döneminde vücut rezervlerinin mobilizasyon ve ketogenezis oranı reproduksiyon siklusunun maksimum değerlerine ulaşmaz (Baird ve ark., 1983).



Şekil 2 : β -hidroksibütirat oluşması (Arthur ve Guyton, 1971).

Karaciğerdeki keton cisimciği üretimi, gebeliğin son dönemleri ve laktasyonun ilk dönemlerindeki koyunlarda çoğu zaman 3-4 kat artmaktadır. Enerji bakımından yetersiz beslenme koşullarında, karaciğerde serbest yağ asitleri kullanılarak keton cisimciği sentezi artarken, sindirim kanalı ketogenezi azalmaktadır. Bundan dolayıdır ki karaciğer, tek ve en önemli ketogenetik organ olmaktadır. Uzun zincirli yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonu ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve keton cisimcikleri artmaktadır. Fötal olmayan uterus dokuları, laktasyondaki meme bezi, kalp, iskelet dokusu gibi birçok periferik doku keton cisimciklerinin oksidasyonundan elde edilen enerjiyi kullanabiliyken, beyin dokusu ve fötal dokular keton cisimciklerinden elde edilen enerjiyi kullanamazlar (McNeal, 2000; Ramin ve ark., 2005).

Keçilerde kan BHBA normal değeri 0.1-0.7 mmol/L arasındadır (ort: 0.3 mmol/L). Gebelik toksemisinde bu değer genellikle 3 mmol/L'nin üzerine çıkmaktadır (McNeal, 2000; Ramin ve ark., 2005).

2.1.3. Glukoz (GLU)

Polihidroksi alkollerin aldehit veya ketonlu türevleri olan monosakkaritler, hidrolize edildiklerinde daha basit moleküllere ayrılmazlar. Aldehit grubu taşıyan monosakkaritlere aldoz, keton grubu taşıyanlara ise ketoz adı verilir (Mert ve ark., 2002). Glukoz, altı karbonlu aldoz şekerdir. Vücudun enerji metabolizmasını yansıtan önemli bir metabolittir. Kandaki glukoz seviyesi hayvan türlerine göre değişiklik gösterir, koyunlarda 50-80 mg/dl arasındayken keçilerde kan glukoz

normal değeri 52-170 mg/dL arasındadır (Mert ve ark., 2002). Koyun ve keçilerde ‘gebelik toksemisi’ adını verdiğimiz hastalığın şekillenmesinde BHBA gibi glukozun da rolu büyüktür. Bu hastalığın, glukozun plazma düzeyinin düşmesi ve bununla birlikte plazmada keton cisimciklerinin artması ile glukoz ve yağ metabolizmasının bozukluğuna sebep olduğuna yukarıda da değinmiştik (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Gürgöze ve ark., 2009; Ramin ve ark., 2001). Hastalığa hem doğuma en yakın dönemde, hem de doğumdan sonraki ilk dönemde rastlanır (Smith ve Sherman, 2009). Gebeliğin ileri döneminde fetal büyümenin hızlı olmasına bağlı olarak enerji ihtiyacında ciddi bir artış söz konusudur. Artan enerji ihtiyacını gebe hayvan, enerji kaynaklarını kullanarak gidermeye çalışır. İkiz ve daha fazla yavrulu gebeliklerde glukozu duyulan ihtiyaç çok daha fazladır. Çünkü embriyonel dönemde yavru da glukoz sentezleyememektedir. Bunun yanında, doğum şekillendikten itibaren yavru, enerji ihtiyacını karşılayabilmek bir miktar glukozu depolamak mecburiyetindedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Doğuma en yakın dönemde yavrunun günlük aşağı yukarı 30-40 gr glukoz gereksinimi vardır (Browning ve Correa, 2008) ve bu gereksinim duyduğu glukozu da plasenta yoluyla anneden karşılar (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Gebelik esnasında şekillenen enerji eksikliği, başka enerji kaynakları kullanılarak tolere edilmeye çalışılır, süt yapımının başladığı dönemlere denk gelen tüm bu olaylar, başlangıçta karaciğerdeki glikojen rezervlerinin harcanmasıyla karşılanmaya çalışılır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Süreç devam ederse karbonhidratlar yeterli olmaz ve devreye depo yağlar girer, kullanılan bu yağlar sonucu karaciğerde fazla miktarda yağ asitleri birikir ve böylece karaciğer yağlanması da denilen hepatik lipidosiz meydana gelir. Bu yağ asitleri karaciğerde birikip bir bölümü enerji kaynağı olarak değerlendirilir, diğer bir bölümü ise toksik olan keton cisimciklerine çevrilir ve bu ketonların kanda, idrarda ve sütteki konsantrasyonlarının artmasına neden olur (Browning ve Correa, 2008). Kan glikoz konsantrasyonu, özellikle hastalığın erken zamanlarında 30mg/100 ml’den bile daha azdır (Referans Değer: 40-60mg/100ml). Kan keton cisimcikleri konsantrasyonu 15 mg’dan fazladır (Ref. Değ.: 1-4 mg). Enerji kaynağı olarak kullanılan yağlar, serbest yağ asidi konsantrasyonunun da artmasına neden olmuştur (LeValley, 2010). Beyin fonksiyonları için büyük önem taşıyan glikozun eksikliği söz konusu olduğunda sinir sistemi fonksiyonlarında

bozukluklar şekillenir ve bu durum koma ve ölümlerle dahi sonuçlanabilir (LeValley, 2010; Menzies ve Bailey, 1997).

2.1.4. Total Protein (TP)

Büyüme ve gelişme için çok önemli bir etken olan proteinler, hücrelerin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. İnsan ve hayvan vücudunda birçok işlev gören madde proteinin yapısında bulunur. Vücudun savunma molekülleri ve hücre reaksiyonlarında görev yapan enzimler gibi birçok önemli molekül yapısının proteinlerden oluştuğu bilinmektedir. Protein miktarının sabit bir düzeyde tutulabilmesi ve işlenmesi, vücudun normal işleyişini sürdürmesinde önemli bir rol oynar. Kanda bulunan protein miktarında oluşan değişiklikler, bazı farklı hastalıklar ile ilgili fikir sahibi olmamıza yardımcı olacağından total protein testinin önemini daha da artmasına neden olmaktadır. Bu test, dolaşımda yer alan albumin ve globulin adındaki proteinlerin toplam miktarlarını ölçmek için kullanılır. Dolaşımdaki bu proteinlerin tamamı, insan ya da hayvanın genel sağlık durumunun öğrenilmesini sağlar. Genelde karaciğer ve böbrek hastalıklarının öğrenilmesi için yapılır da, bunun yanında beslenme yetersizliğinin olup olmadığını öğrenilmesi için ya da başka bir takım ciddi hastalıkların varlığından haberdar olunması için yapılmaktadır. Total protein testi genelde insanda koldan alınan kan örneği ile, hayvanda vena jugularisten alınan kan örneği ile yapılmaktadır. Keçilerde kanda total protein normal değeri 3.5-13 g/dL (ort: 7.5 g/dL) arasındadır (Al-Dewachi, 1999; Balıkcı ve ark, 2007; Mbassa ve Poulsen, 1991b).

Total Proteinin Yüksek Olmasının Sebepleri;

- Dehidrasyon,
- Hiperimmünglobülinemiler,
- Gammapati

Total Proteinin Düşük Olmasının Sebepleri;

- Gebelik,
- Gastroenteropati,
- Kronik enfeksiyonlar,
- Yanık,
- Ödemler,

- Kanser,
- Agammaglobülinemi,
- Fazla asit,
- Travmalar,
- Malnutrisyon (Bağırsaklardan besin emilim bozukluğuna yol açan hastalıklar),
- Beslenme bozuklukları,
- Nefrotik sendromlar (böbreklerden idrarla protein atılımı),
- Karaciğer hastalıkları (Al-Dewachi, 1999; Balıkçı ve ark, 2007; Mbassa ve Poulsen, 1991b).

2.1.5. Albumin (ALB)

Suda ve sulu tuz çözeltilerinde çözünebilen, ısı ile pıhtılaşan basit proteinlerdir. Moleküllerinin ağırlığı genellikle 100.000 daltondan daha azdır. Gliserince fakirdir. Hayvansal albuminler; kan serumundaki albümin, yumurtanın akındaki ovalbumin ve sütte bulunan laktalbumindir (Balıkçı ve ark, 2007).

Albüminler diğer serum proteinleri gibi karbonhidrat içermezler. Buna karşılık lipidleri taşırlar. Tüm plazma proteinlerinin %55 'ini oluştururlar ve serumda 3-4 gr kadar bulunurlar. Vücuttaki en önemli görevlerinden biri; kolay çözünmeyen bazı anyon ve katyonlara lipidleri bağlayarak onları çözünebilir hale getirmektir (Balıkçı ve ark, 2007; Krajničáková ve ark., 2003). Bu nedenle böyle zor çözünebilir maddelerin dolaşımdaki transportlarını gerçekleştirdikleri için önemli bir görevi üstlenmiş olurlar. Birçok ilaçlar ve lipidler kan serumu içerisinde albümine bağlı olarak taşınır ve bulunurlar. Bunların dışında, kanın osmotik basıncının korunmasında görev alırlar. Albümin fraksiyonunun ağırlık ve tane sayısı itibariyle fazla oluşu, kan damarı içerisinde yüksek osmotik basınç meydana getirebilmesinin başlıca nedenini oluşturur. Karaciđerin kronik hastalıklarında serum albümin düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Albümin miktarının azalmasıyla birlikte total protein konsantrasyonunun düştüğü ve buna karşın globulin miktarının relatif olarak arttığı belirtilmektedir . Albumin plazma proteinlerinin % 50'sini oluşturur. Karaciđer hemen hemen tüm plazma proteinlerini sentezlediğinden, bunların plazma konsantrasyonlarının ölçümü hepatic fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılır.

Bunların arasında en önemlileri albumin, fibrinojen, protrombin kompleks koagülasyon faktörleri, α - ve β globulinlerdir. Albumin konsantrasyonu dehidrasyonda artar ve başlıca hepatik sentezin azalması veya yıkımlanmasıyla veya barsaklardan ve idrar yoluyla aşırı kayıp nedeni ile azalır. Hepatik yetmezlik şiddetli olmadıkça, hepatik albumin sentezi önemli derecede azalmaz. Hipoalbuminemi oluşmadan karaciğer fonksiyonunun %80 azalması gerekmektedir. Şiddetli hepatik hastalıkta hipoalbuminemi diagnostik önemi çok azdır. Hepatik problemler anormal plazma enzim seviyeleri ve fonksiyon testleri sonucu teşhis edilirler. Bununla beraber plazma albumin seviyelerinin ölçümü, hepatik hastalıkların komplikasyonlarının ortaya konması için önemlidir. Sığırlarda plazma α - ve β globulinler artabileceğinden total plazma konsantrasyonu çoğunlukla değişmez. Ancak albumin/globulin oranı azalabilir. Keçilerde albumin normal değeri 0.5-5 gr/dL (ort: 4 gr/dL) arasındadır (Al-Dewachi, 1999; Azab ve Abdel-Maksoud, 1999; Balıkçı ve ark, 2007; Krajničáková ve ark., 2003). İnsanlarda gebelik esnasında aşırı kusma, beslenme bozukluğu gibi durumlara bağlı olarak kandaki albumin seviyesinde azalmalar şekillenebilir. İnsanda normal bir hamilelik esnasında idrarla günde 300 mg'a kadar albumin/protein atılımı normaldir. Eğer bu miktar 300 mg'ı aşar ve albuminin atılımı tansiyon yüksekliğiyle beraberse buna preeklampsi, yani gebelik toksemisi adı verilir. Yani gebelik sırasında kan basıncı git gide artar, ödem şekillenir böylece su tutumu olur, idrar ile protein-albümün atılımı şekillenir (August, 2000).

2.1.6. Kan Üre Nitrojen (BUN)

Üre nitrojenin kana geçişi, karaciğerde ornitin siklusunda, amonyak metabolizmasındaki son ürün şeklinde olur. Karaciğerdeki amonyak miktarı üç faktörle belirlenir. Bunlar;

- 1) Amino asitler ile gıdasal proteinin miktarları ve kaliteleri,
- 2) Anabolik metabolizmayla kullanılmayan gıdasal amino asitlerin ve proteinlerin miktarı ve bu nedenle bunların amonyağa parçalanması,
- 3) Yaşlanmış vücut dokularının katabolizma oranıdır (Mbassa ve Poulsen, 1991b; Özyurtlu ve ark., 2007).

Kan üre nitrojen konsantrasyonları bu sebeplerden dolayı nonrenal unsurların etkisi altında kalabildiğinden kan üre nitrojen konsantrasyonundaki değişiklikler yorumlanırken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, beslenmenin BUN seviyesi üzerine etkilerinden kaçınmak için, ölçümlerin 12 saatlik açlığı takiben yapılması tavsiye edilmektedir. Yemleme yapılmasından hemen önce kanda en düşük düzeyde olan BUN, yemleme yapıldıktan 4-6 saat sonrasında ise en yüksek düzeydedir. Keçilerde kan üre normal değeri 4-80 mg/dL (ort: 25 mg/dL) arasındadır (Mbassa ve Poulsen, 1991b; Özyurtlu ve ark., 2007).

2.1.7. Kreatinin (Cre)

Kreatinin, böbrek filtrasyon derecesinin ölçülmesinde kullanılan ve aynı zamanda kaslardaki kreatinin fosfatın nonenzimatik hidrolizi sonucu açığa çıkan önemli bir son üründür. Böbrekler üzerinden idrarla hiçbir değişime uğramadan atılmaktadır. Böbrekteki işlevliği şayet bozulmaya başlarsa bu atılımın yavaşladığı ve kandaki kreatinin seviyesinin de arttığı gözlenir. Böbrekteki yetmezlik tanısında çok güvenilir bir metot olmasının yanında, böbrekteki hasarın düzeyini tayin etmekte yeterli olamamaktadır. Kreatinin seviyesinin kas hastalıklarında, uzun süren açlıklarda, yanık ve kemik kırılmalarında, romatoid artrit, enfeksiyon, hormonal bozukluk gibi durumlarda yükselebildiği tespit edilmiştir. Kreatinin düzeyinin güzel bi tarama testi olduğu gerçeği, özellikle böbrek hasarına yol açan hastalığa sahip olanlarda, şeker ve hipertansiyon gibi hastalıklarda daha da önem kazanır. Kreatinin seviyesinin referans aralıklardan daha düşük çıkması, klinik açıdan hiçbir önem arz etmemektedir (Baldwin ve ark., 1987; Brenner, 1985).

Renal perfüzyon azalması ile böbrek fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan kalp yetmezliklerinde, artmış protein katabolizmasında, akut MI'de, stres, sıvı kayıpları, kanamalar ve yanıklarda, aktif akromegali ve gigantizm, akut ya da kronik böbrek hastalıkları, post renal idrar akım tıkanıklıkları, hipertiroid ve proteince zengin diyetle beslenildiğinde kreatinin seviyeleri artar (Elfenbein, 1974).

Protein sentezinin arttığı durumlarda, düşük protein içeren diyetle beslenmede ve gebelikte özellikle ilk ve ikinci trimesterde kreatinin seviyesi azalır. Diyagnostik Anlamı: Üre ile beraber tanı amacıyla kullanılır. Glomeruler filtrasyon kapasitesi ve azotemik hastaların takibinde kreatinin, BUN'dan daha önemlidir.

Çünkü nonrenal faktörlerden daha az etkilenir. Keçilerde kreatinin referans değerleri: 0.5-1.5 mg/dL (ort: 0.9 mg/dL) arasındadır (Baldwin ve ark., 1987; Brenner, 1985; Eلفenbein, 1974).

2.1.8. Aspartat amino transferaz (AST)

AST hepatoselüler ve/veya kas harabiyet sonrasında serum aktivitesi yükselen bir enzimdir. Başta iskelet kası olmak üzere kalp kası, hepatosit, böbrek, plasenta ve karaciğer dokusunda bulunmaktadır. AST, hücrelerin hem stoplazması hem de mitokondrisinde mevcuttur. Eritrositlerde de bulunduğundan hemolizli serumlarda aktivitesi artar. Karaciğer harabiyeti, kalp kası bozuklukları, iskelet kası bozuklukları ve aşırı egzersiz durumlarında da AST aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. AST organ spesifik değildir (Van Knegsel ve ark., 2007). Bulunduğu dokularda nekrozis geliştiğinde, serum AST konsantrasyonunda artış görülmektedir. Karaciğer hasarına bağlı yarılanma ömrü 7-10 gündür, karaciğere spesifik enzim olmadığından birçok dokuda bulunur bu yüzden tek başına değerlendirilmemelidir (Van Knegsel ve ark., 2007). Özellikle sığırlarda karaciğer yağlanmasında yükseldiği bilinen bu enzimin, keçilerde subklinik gebelik toksemisinde yükselmediği buna karşın sadece klinik gebelik toksemilerinde artışının şekillendiği belirtilmiştir (Overton, 2001). Keçilerde AST normal değeri 2-600 IU/L (ort: 50 IU/L) arasındadır. Enzim aktivitelerinin, metabolik olaylar, fizyolojik ve patolojik durumlardan fazla miktarda etkilendiği bilinmektedir. Dokuların patolojik olarak ne derecede etkilendiği de enzim aktivasyonunun ölçülmesi ile sağlanır. AST enzimi, hiperaktif dokularda fazla miktarda bulunduğundan, doku zedelenmesi gibi durumlarda, serumdaki düzeyinin yükselmesi olasıdır (Krajničáková ve ark.,2003; Liesegang ve ark., 2007; Martin ve ark, 1983; Turgut, 2000).

2.1.9. γ -glutamiltransferaz (GGT)

Bu enzim hepatositlerde, periportal damarların endotelyumunda, kupfer hücrelerinde ve safra kanalı epitelyumunda bulunur (Turgut, 2000). En yüksek konsantrasyonda böbreklerin tubuler hücrelerinde bulunmasına rağmen enzim idrarla ekskrete edildiğinden böbrek bozukluklarında artışı nadir olarak gözlenmektedir.

Dalak, pankreas, barsak ve karaciğer gibi pek çok parenşimatöz organda GGT aktivitesi mevcut olmasına karşın ruminantlarda yükselmiş GGT aktiviteleri, hepatobilier sistem ve özellikle kolestazis ile ilişkilidir (Djuricic ve ark., 2011; Şentürk, 2017). Ruminantlarda özellikle negatif enerji dengesi ile ilişkili olan karaciğer yağlanmasında serum GGT seviyelerinin yüksek olduğu ve bu parametrenin tanısallık anlamda kullanılabileceği bildirilmiştir (Şentürk, 2017). Neonatal buzağılarda kolostrum alınımlarını takiben GGT kan serumunda artmaktadır. Dolayısıyla buzağının yeteri miktarda kolostrum alıp almadığını belirlemede önemli bir indikatördür. Ayrıca ruminantlarda fasiolozis, büyük hepatik apse veya tümörler ve hiperplazide GGT aktivitesi artar. Bazen yaygın karaciğer yağ değişikliklerinde de enzim düzeyinde yükselme meydana gelebilir. ALP mutlaka GGT ve GLDH veya SDH ile beraber değerlendirilmelidir. ALP ve GGT'nin yüksek olması safra kanalı ve kesesi hastalığını işaret ederken, ALP ile beraber SDH ve GLDH beraber artış gösterir ise kronik karaciğer yetmezliğini işaret eder. Eğer ALP yüksek fakat GGT, SDH, GLDH normal sınırlar içinde ise ALP'nin köken aldığı diğer hastalıklar araştırılmalıdır (Şentürk, 2017).

2.1.10. Sorbitol Dehidrojenaz (SDH)

En yüksek konsantrasyonda karaciğer ve böbrekte bulunan bu enzim, iditol dehidrojenaz olarak ta bilinir. Plazmadaki aktivitesinin artması özellikle karaciğer için spesifik olarak kabul edilir. SDH hepatik dejenerasyon sırasında salınan sitoplazmik bir enzimdir (Van Kneysel ve ark., 2007). SDH aktivitesi karaciğerde diğer dokulara göre daha fazladır. Karaciğerin akut hasarını takiben SDH hızla yükselir (12-24 saat) ve 48-72 saat içinde referans değerlere döner. SDH enzimi kronik karaciğer hasarında kullanılmaz. SDH seviyesi, önemli abdominal operasyonlarda, hepatik lipidoziste, karaciğer yangılarının akut ve toksik olanlarında ciddi artışlar gösterir. Safra kanalı tıkanıklığında ise SDH konsantrasyonlarında herhangi bir yükselme görülmez (Van Kneysel ve ark., 2007).

2.1.11. Kolesterol (Chol)

Total kolesterol olarak adlandırılan bu metabolit, serbest kolesterol ve kolesterol esterlerini içerir. Steroid hormonların prekürsörü olan kolesterol, aynı zamanda vücuttaki en büyük lipittir (Piccione ve ark., 2009).

Kolesterol, keçilerin olduğu gibi diğer ruminantların da dokuları ve vücut hücrelerinde, en fazla da karaciğerlerinde (Brzostowski ve ark., 1995; Cathcart ve ark., 1991; Lee ve ark., 1999) sentezlenerek hücre membranının yapısında görev alan ve bunların sağlamlılığını arttıran bir komponentdir (Brzostowski ve ark., 1995; Cathcart ve ark., 1991). Ruminantlardaki kolesterolün kandaki formunun; %40-20 oranını serbest form, %60-80 oranını ise esterleşmiş formu oluşturmaktadır (Özpınar ve ark., 1995). Serbest radikaller ile oksidatif modifikasyon ve lipidlerin peroksidasyonu, organizmalarda verimleri etkilemektedir (Asadian ve ark., 1995; Astrup ve Nedkvitne, 1987; Palmouist, 1976). Oksidasyona uğramış VLDL ve LDL'lerin sitotoksik etkilerinin yanında kemotoksik etkileri de olduğu bildirilmektedir (Brzostowski ve ark., 1995; Cathcart ve ark., 1991).

Progesteron ve östrojen sentezlenmesinde kullanılan kolesterol, deri içerisinde kolekalsiferole dönüşümü ile provitamin D3ü meydana getirir. Endojen hidroperoksit ve oksidan- antioksidan araştırmalar için kolesterolün VLDL/LDL oranı önem taşımaktadır (Lee ve ark., 1999; Palmouist, 1976).

Trigliserit, fosfolipid ve kolesteroller, suda çözünmez ve bundan dolayıdır ki kanda lipoproteinler ile taşınmak zorundadırlar. Lipoproteinler 4 gruptan oluşurlar; a) şilomikron b) düşük dansiteli lipoprotein (LDL) c) Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) d) yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (Lee ve ark., 1999; Palmouist, 1976; Özpınar ve ark., 1995).

Ruminantlardaki rasyonların yağ oranlarındaki azlık, kanda bulunan şilomikron miktarlarının da az olmasına neden olmaktadır. Şilomikronların azlığı kanda çok hızlı sürelerde parçalandığından tespiti de yapılamamaktadır (Özpınar ve ark., 1988; Özpınar, 1989).

Yağ asitleri (ki bu yağ asitleri, lipoproteinlerin fraksiyonundaki trigliseritlerin parçalanmasıyla oluşur) dokularda metabolik olayların gerçekleşmesi için kullanılırlar. Ruminantların kandaki kolesterol düzeyleri; genetik, laktasyon, yaş, gebelik, rasyon, cinsiyet, mevsim, safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında değişim göstermektedir (Lacetera ve ark., 1999; Kaymaz, 2006).

Sığırlarda olduğu gibi süt keçilerinde de hepatik lipidozisle ilişkili metabolik profilin değerlendirilmesinde kolesterol ve trigliseridler önem arz eder. Diğer türlerde lipidlerin birçoğu rasyonla oluşurken, sığırlarda novo sentez yolu ile oluşup ve trigliserid şeklinde depo edilir. Kolesterol başta östrojenler, progesteron, aldosteron, testesteron, adrenal androjenler ve glikokortikoidler olmak üzere steroid hormonların temel yapısını oluştururlar. Tüm bunların yanında hücrelerin stabilitesi için görev yapan plazma membranlarının yapısına katılırlar. Safra asitlerinin ve D vitaminin sentezinde öncüdür. Kolesterol doğum öncesi 6. haftadan itibaren düşer ve doğum sonrasında kademeli olarak artar. Hepatik lipidozise sahip olan hayvanlarda serum kolesterol seviyesi genellikle düşüktür. Karaciğer yağlanması arttıkça serum kolesterol seviyesi azalır. Vücut yağları trigliserid olarak depo edilirler. Yağ dokuların lipolizine takiben oluşan esterleşmemiş yağ asitleri karaciğerde karbondioksit, keton cisimcikleri, ve trigliseride dönüşür. Oluşan bu trigliseridler karaciğerde çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) yapısına katılarak perifer taşınırlar. Burada ruminantlar için bir dezavantaj vardır; o da diğer türlere göre VLDL üretiminin çok düşük olmasıdır. Dolayısıyla trigliseridlerin perifer taşınması oldukça azdır ve karaciğer birikimi yaparak hepatik lipidozis oluştururlar. Karaciğer yağlanması serum yağ asitlerinin artması ve azalan VLDL ile ilişkilidir (Sadjadian ve ark., 2012; Şentürk, 2017).

Süt üreten hayvanlar, sütün sentezinde kullanmak için yağ asitlerine çok daha fazla gereksinim duyarlar ve bu gereksinim çok fazla oranlarda VLDL ile karşılanmaya çalışılmaktadır (Özpinar ve ark., 1988). Koyun ve keçilerde kolesterolün en fazla hangi fraksiyon ile taşındığı bilinmezken sığırlarda HDL sayesinde taşınabildiği bilinmektedir (Lacetera ve ark., 1999). Süt üreten canlılardaki serbest formda olan kolesterol, büyük bir oranda sütün içerisinde vardır. Keçilerde kan kolesterol normal değeri 17-210 mg/dL (ort: 84 mg/dL) arasındadır (Hallford ve Galyean, 1982).

2.1.12. Trigliserid (TG)

Trigliserid, doğal yağ olarak adlandırılan yağ asidi ve gliserolün birleşmesi ile oluşmuştur. Bitkisel ve hayvansal yağlar, trigliseridlerin ana bileşeni olarak kabul edilir. Trigliseridlerin hayvansal olanı, oda ısısında katı haldeyken, bitkisel olanları

ise oda sıcaklığında sıvı görünümündedirler. Bunlar, derinin hemen altındaki bölgede oluşurlar. Trigliseridlerin oluşumlarının günlük enerji gereksiniminin karşılanması ve sonrasında artan maddelerinin depolanmasıyla şekillendiği bilinmektedir. Karaciğerde üretilen trigliseridlerin, barsakta emilen besinlerin esterleşmesiyle meydana geldiği tespit edilmiştir. Bitkisel trigliseritlerin oda ısısında çoğu zaman sıvı durumunda oldukları bilinirken katı olan trigliseritlerin de varlığı söz konusudur. Trigliseridler: Eksojen (gıda ile), Endojen (karaciğerde). Ölçüm Endikasyonu: Hiperlipidemi veya Hiperkolesterolemi. Keçilerde kan trigliserid normal değeri 6-200 mg/dL (ort: 25 mg/dL) arasındadır (Piccione ve ark., 2009).

2.1.13. Kalsiyum (Ca)

Bir makro mineral olan kalsiyum, hayvanların vücutlarında en çok miktarda bulunan mineraldir. Çok değerli fizyolojik fonksiyonları yerine getiren bu mineral, hayvan vücudunun %1.4-2.6'sını oluşturur. %99 oranında kemiklerde ve dişlerde, %1 oranında ise vücut sıvılarında ve yumuşak dokularda bulunur. Besinlerle birlikte alınan kalsiyum ilk olarak midedeki hidroklorik asit sayesinde Ca^{+2} iyonlarına ayrışarak barsaklara gönderilir ve burada serbest yağ asitleri ile birleşir. Bu birleşimden kalsiyum sabunları meydana gelir ve bunlar da safra asitleri sayesinde minik parçalara dönüştürülerek ince barsaktan emilir. Ca'un emilme derecesi, sitrat varlığında, düşük pH'da ve D vitamini etkisi ile yükselir. Ca gereksinimi parathormonun (PTH) salgılanmasına neden olur (Ersoy ve Bayşu, 1986).

Serumda kalsiyum 2 farklı şekilde yer alır. 1-serbest (iyonize) formu 2-kalsiyum proteinat formu. Kalsiyum, normal şartlarda eritrositlerin içerisinde yoktur. Ancak kan alındıktan sonra kan serumunun 4 saat içinde çıkarılmadığı durumlarda kalsiyum eritrositlere geçerek serumdaki kalsiyum düzeyinin azalmasına neden olur. Kalsiyumun emilimi, hayvanların ihtiyaç durumlarına göre değişir. Emilime etki eden birçok unsur vardır, bunlar; fosfor, protein düzeyi, yağ ve vitamin D'dir (Civelek ve ark., 2006; Ersoy ve Bayşu, 1986; Okuyan ve Filya, 1997). Yüksek süt verimli hayvanlarda kan kalsiyum seviyesinin düşmesine bağlı olarak hipokalsemi belirtileri ortaya çıkmaktadır. Yetersiz D vitamini alınımı ve doğum sonrası hayvanın fazla kalsiyuma gereksinim duyması nedeniyle şekillenen hipokalsemi tablosunda, başlangıçta merkezi sinir sisteminin uyarımının çoğalması, kaslarda şekillenen

spazmlar gibi belirtiler gözlenirken, ilerleyen tablolarda felç ve bilinç kayıpları şekillenmeye başlar. Keçilerde kalsiyum normal değeri 6-19 mg/dL (ort: 8,5 mg/dL) arasındadır (Civelek ve ark., 2006).

2.1.14. Fosfor (P)

Fosfor, nörolojik fonksiyonlar, elektrolit transportu ve kas kontraksiyonu gibi hücre içi çok değerli görevleri yerine getirmektedir (Kargın ve ark., 2004). Fosfor aynı zamanda, organizmada birden fazla metabolik, hücrel ve nörolojik fonksiyonlarda görev alır, organizmanın başlıca yapısal öğelerinden biridir. Doğadaki topraklarda fosfatlar, pirofosfatlar, trifosfatlar halinde bulunan bu element, süt ve süt ürünlerinde önemli miktarda bulunmaktadır. Hayvanların vücudunda %0.75-1.10 oranında inorganik fosfor bulunur. Bu fosfor, %80 oranında iskelet sisteminde yer alır. Besin maddeleri ile vücuda giren, midenin içerisinde serbest bi halde dolaşan fosfor, hızlıca ve oldukça fazla miktarda karbonhidratlar ile esterleştikten sonra emilmeye başlanır. Vücutta fosfor ihtiyacı, parathormon (PTH) salgınımına sebep olur, salınan bu hormon, 1-hidroksilaz enzimini (kalsiyum bu enzim sayesinde barsaklardan emilir) baskılayarak 24-hidroksilaz enziminin salgınımına neden olur. Tüm bu enzim aktiviteleri sayesinde fosforun barsaklardan emilimi de aktive olmuş olur. Dolaşıma geçen ester fosfatlar iskelet sisteminde depo edilir ve ardından kemik hücrelerinde fosfotaz enzimi tarafından yıkılarak inorganik fosfat iyonları haline dönüşür. Serumda fosfat şeklinde bulunan inorganik fosforun, kandaki hücrelerde olmadığı tespit edilmiştir. İnorganik fosforun serumdaki tayininin çok hızlı bir sürede yapılması gerekir, eğer yapılamaz ve süre gecikirse serumdaki organik bağlı fosforun serbest inorganik fosfor şekline dönüştüğü ve bu nedenden dolayı da serumdaki inorganik fosfor değerlerinin referans aralıklardan çok daha fazla miktarda çıktığı gözlenir. Fosfor, hücre zarlarında bulunan ve hücrel bütünlüğü sağlamada önemli görevi olan fosfolipidlerin ana yapı taşlarından biridir. Bunun yanında nükleoprotein ve fosfoproteinlerin yapısına girmesi yönüyle protein metabolizmasında ve ATP sentezindeki rolü ile enerji-karbonhidrat metabolizmasında önemli fonksiyona sahiptir. Dolayısıyla düşük serum fosfor seviyesi yani hipofosfotamide gerek hücrel bütünlüğün bozulması, gerekse protein ve enerji metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak infertilite, kondusyon kaybı, süt verim kaybı şekillenir

(Şentürk, 2017). Fosforun vücuttan atılımı idrar ile, inorganik fosfat halinde olmaktadır (Goff, 2000; Kargin ve ark., 2004).

Hayvanlardaki fosfor yetersizliğinin en önemli sebebi, rasyonla yeterli miktarda alınamamasıdır. İneklerde doğum sırasında ve doğumla ilişkili olarak şekillenen birçok metabolizma hastalığı nedeniyle gelişen iştahsızlık, fosfor yetersizliğine neden olmaktadır. Bunun yanında, laktasyonla birlikte fosfor kaybının çok yüksek miktarlarda gerçekleşmesi de ineklerde ve keçilerde ciddi bir hipofosfatemini riskini doğurmaktadır. Keçilerde fosfor normal değeri 0.3-17 mg/dL (ort: 5 mg/dL) arasındadır. Düşük kan fosfor düzeyleri, keçilerde süt verimi düşüklüğü ile ilişkili olabilmektedir (Drackley, 1999; Fleming, 2002; Hays ve ark., 1993).

2.1.15. Magnezyum (Mg)

Birçok enzim aktivasyonu için gerekli olan bu mineral, özellikle fosfat gruplarının transferi ve hidrolizi, protein, yağ, nükleik asit sentezleri, ATP'ye ihtiyaç duyulan glikoz kullanımı ile kas kasılması gibi önemli fonksiyonlarda görev almaktadır (Kaneko ve ark., 2008). Besinlerle birlikte sindirim kanalına alınan Mg, midede mide asidi etkisiyle magnezyumklorüre dönüştürüldükten sonra duodenumda hızlıca emilir. Kalsiyumda olduğu gibi magnezyum gereksinimi de parathormon salınımına neden olur. Magnezyum; fosfotaz, fosforilaz, enolaz, fosfoglikomutaz gibi enzimlerin aktivatörüdür. Magnezyum eksikliğinde kemikleşmede ciddi artışlar, duyarlılığın çok fazla artması, endokardiumda ve damarların en geniş olanlarında kireçlenme görülmektedir. Anestezik etkisinin şekillenebilmesi için serumdaki değerinin 5 mg'ın üzerine çıkması yeterli olacaktır. Çoğu zaman, emilim bozukluğu ile birlikte şekillenen gastrointestinal hastalıklarda, proteinden yoksun beslenme durumlarında, sürekli olarak idrar söktürücü ilaçların kullanımı ile idrarla magnezyum atılımının arttığı durumlarda, böbrek ve karaciğer hastalıklarında magnezyum eksikliği şekillenir. Ruminantlarda hipomagnezemi tablosu genellikle hipokalsemi ile birlikte şekillenir ve düşen magnezyum seviyesine bağlı olarak laktasyon tetanisi adını verdiğimiz hastalık tablosu şekillenebilir. Keçilerde magnezyum normal değeri 0.3-5 mg/dL (ort: 2 mg/dL) arasındadır (Flores ve ark., 1990; Oltner ve Berglund, 1983).

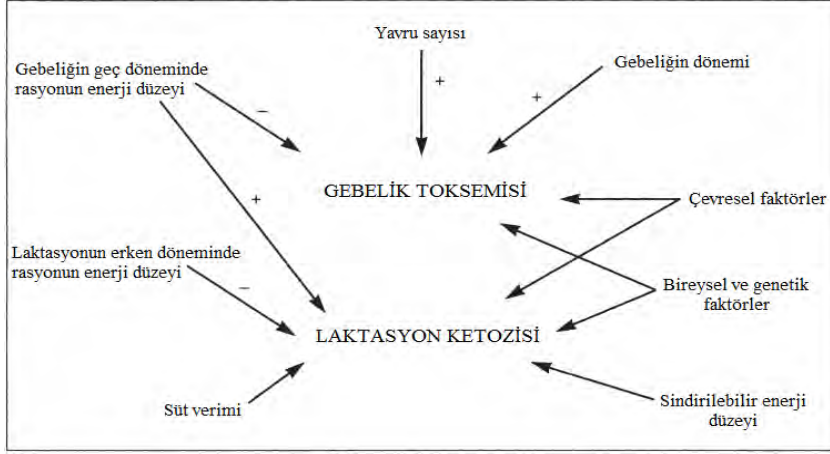
2.2. Geçiş Döneminde Görülen Önemli Hastalıklar

2.2.1. Gebelik Toksemisi

Keçilerde prepartum dönem metabolizma hastalıklarının başında ketosiz yani gebelik toksemisi gelmektedir. Bu hastalığa doğuma yakın dönemde de, doğumdan sonraki ilk dönemde de rastlanılır (Smith ve Sherman, 2009). Gebeliğin ileri döneminde fetal büyümenin hızlı olmasına bağlı olarak enerji ihtiyacında ciddi bir artış söz konusudur. Artan enerji ihtiyacını gebe hayvan, enerji kaynaklarını kullanarak gidermeye çalışır. İkiz ve daha fazla yavrulu gebeliklerde glukoz duyulan ihtiyaç çok daha fazladır. Çünkü embriyonel dönemde yavru da glukoz sentezleyememektedir. Bunun yanında yavru, doğum şekillendikten hemen sonra kullanmak üzere bir miktar glukozu depolamak mecburiyetindedir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Doğuma yakın dönemde yavru günde aşağı yukarı 30-40 gr glukoz gereksinim duyabilir (Browning ve Correa, 2008) ve bu ihtiyaç duyulan glukozu plasenta yoluyla anneden karşılar (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Tüm bu ve buna benzer gereksinimlerin düzenli olarak takibini metabolik profil test ile yapmak mümkündür. Koyun ve keçiler, büyük ekonomik öneme sahip olan, hayvancılık endüstrisinin önemli ögelerindedir. Zira bahsedilen hayvanların sosyo-ekonomik hayvanlar olduğu ve zorlu mevsim koşullarında bile rahatlıkla yaşayabildiği bilinmektedir. Nitekim bu hayvanlar, insan tüketimine sunulan birçok hayvansal gıdalar için kaynak teşkil etmektedirler (Menzies ve Bailey, 1997). Ketozis, gebelik hastalığı, kuzulma/oğlaklama hastalığı, oğlak hastalığı adlarıyla da anılan (30) gebelik toksemisinin, doğuma yakın dönemlerde karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozukluklar ile şekillenen bir hastalık olduğu bilinmektedir (Browning ve Correa, 2008; Brozos ve ark., 2011; LeValley, 2010; Rook, 2000). Dünyadaki birçok ülkede yer alan işletmelerdeki koyun ve keçilerin bu hastalığa yakalandığı ve hastalığın gebelik sürecinin en son dönemine denk gelirse mortalite oranının yüksek olduğu da görülmüştür. Mortalite oranlarının %80'inin 2-10 gün içerisinde gerçekleştiği dikkate alınırsa gebelik toksemisinin koyun ve keçi işletmeleri için ne kadar büyük ekonomik kayıplara yol açtığı aşikardır (LeValley, 2010).

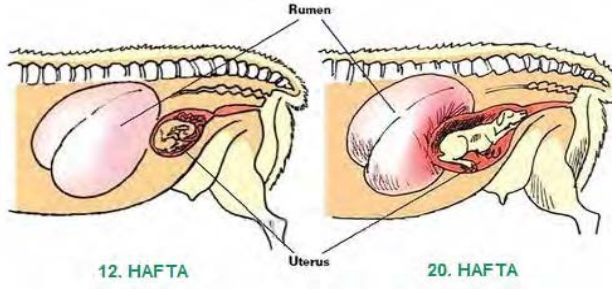
2.2.1.1. Hastalığın Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi

Bu hastalığa keçilerde genellikle doğuma en yakın dönemde ve doğumdan sonraki ilk dönemde rastlanırken, koyunlarda ise genellikle doğuma en yakın dönemlerde daha sık rastlanılır (Smith ve Sherman, 2009). Hastalığın etiyolojisindeki en önemli unsurlar; 1'den çok yavrulu gebelikler, ağır paraziter invazyonlar, entansif besleme, hareketsizlik, rasyondaki enerji eksikliği, karaciğerdeki bozukluklar, yemleme sayısının yetersiz ve iki öğün arasının uzun olması, aşırı yağlanma, ani mevsim değişiklikleri, nakil, stres gibi unsurlardır (Şekil 3) (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Hastalığın, 1'den çok yavrulu gebeliklerde, aşırı kondüsyon kayıplı hayvanlarda (5'li skorlama sisteminde VKS <2) ve aşırı yağlanmış (VKS ≥4) hayvanlarda daha sık şekillendiği, buna rağmen tek yavrulu gebeliklerde ve genç hayvanlarda da çok sık olmamakla birlikte görüldüğü tespit edilmiştir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006; Scott, 2007). Özellikle doğuma yakın dönemde hızlıca şekillenen fetal büyümenin etkisiyle (Şekil 5) enerji gereksinimi artar. Böyle durumlarda anne enerji kaynaklarını kullanmaya başlar. Nitekim 2'den fazla yavruya sahip olan annenin uterusu rumene ciddi baskı yapar, azalan rumen kapasitesiyle (Şekil 4) annenin yem tüketme isteği de azalmış olur (Browning ve Correa, 2008). Gebe koyun ve keçinin gebeliğinin son 45 gününde günde en düşük 800 gr nişastayla aynı değerdeki enerji ve en düşük 120 gr proteine gereksinim duyar. Bu gereksinim 1'den fazla yavrulu gebeliklerde daha da artar. Bu artışın sebebi embriyonal dönemdeki yavru ya da yavruların glikozu metabolik yollarla sentezleyememesinden kaynaklanır. Bunun yanında yavru, doğum şekillendikten sonra enerji ihtiyacını karşılayabilmesi için belli miktarlarda glikozu depolama gereksinimi duyar (Ağaoğlu ve Akgül, 2006). Bu nedendendir ki doğuma yakın dönemde yavrunun gereksinim duyduğu (Browning ve Correa, 2008) glikozu da plasental yolla anneden karşıladığı görülmüştür (Ağaoğlu ve Akgül, 2006).



Şekil 3: Ketozis oluşumunu etkileyen faktörler (Smith ve Sherman, 2009).

Gebeliğin son dönemlerine doğru, özellikle süt üretiminin başladığı zamanlarda yeteri kadar enerji desteği sağlanmazsa fötüsün ya da fötüslerin kullanabilmesi için vücut farklı enerji kaynaklarını devreye sokar. (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Browning ve Correa, 2008; Kaymaz, 2006). Öncelikle bu gereksinimin giderilmesi amacı ile karaciğerde glikojen rezervlerinin harcanması sağlanır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006). Şayet bu gereksinim karbonhidratlar ile karşılanamazsa vücuttaki depo yağlar devreye girer ve bu yağların kullanımı ile meydana gelen non-esterifiye yağ asitleri karaciğerde birikmeye başlar. Eğer karaciğerdeki yağ asitlerinin birikimi iyice artarsa karaciğerin birçok fonksiyonu bozularak karaciğer yağlanması şekillendiği görülür. Bu yağ asitleri karaciğerde birikip bir bölümü enerji kaynağı olarak değerlendirilir, diğer bir bölümü ise toksik olan keton cisimciklerine çevrilir ve bu ketonların kanda, idrarda ve sütteki konsantrasyonlarının artmasına neden olur (Browning ve Correa, 2008). Kan glikoz konsantrasyonu, özellikle hastalığın erken zamanlarında 30mg/100 ml'dan bile daha azdır (Referans değer : 40-60mg/100ml). Kan keton cisimcikleri konsantrasyonu 15 mg'dan fazladır (Normal : 1-4 mg). Bunun yanında serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunda da artış görülür, bu artışın sebebi ise yağların enerji kaynağı olarak kullanılmasından dolayıdır (LeValley, 2010; McNeal, 2000).

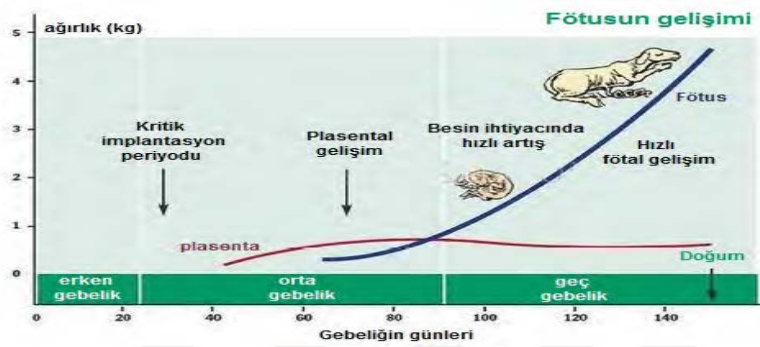


Şekil 4: Uterustaki yavrunun büyüdüğü rumendeki baskıyı artırması

2.2.1.2. Hastalığın Semptomları

Bu hastalığın belirtileri; iştahsızlıkla birlikte yeme-içme isteğinin tamamıyla kesilmesi, ataksi, dış gıcırdatma, sallantılı yürüyüş, belirgin depresyon, uyuşukluğun şekillenmesi, kaslarda ataksi, körlük ve koordinasyon bozukluğudur (Browning ve Correa, 2008; Scott, 2007; Smith ve Sherman, 2009; Tuncer ve ark., 2006). Dışkı mukuslu ve kuru, pelet biçimindedir ve dışkılamada azalmalar görülür (Smith ve Sherman, 2009). Sürüdeki hasta hayvanların en geride kaldıkları, özellikle ayakta durmaktada zorlandıkları gözlenir, hastalık ilerledikçe hayvanlar yatar, çevrelerine olan ilgileri azalır ve yem yeme istekleri tamamen kaybolur. Köpek ve insana karşı korku, konvülzyonlarla solunum güçlüğü oluşur, burundan bazen müközal bir akıntı gelir. Hastalık başladıktan 2-10 gün sonra ölüm şekillenebilir. Bu hastalıkta mortalite oranı %80'dir (LeValley, 2010; McNeal, 2000). Solunum güçlüğü, arada sırada konvülsiyonlarla beraber, pupillanın refleksi, nabız ve beden sıcaklığı normaldir. Nadir olarak abort ile çok sık idrar yapma gözlenir (Scott, 2007; Tuncer ve ark., 2006). Hastalık başlangıcında yavru atan hayvanların tedaviye ihtiyaç duymadan iyileştikleri görülmüştür (Kaymaz, 2006). Kandaki keton cisimcikleri konsantrasyonları çok yüksekse solunum havasında aseton kokusu duyulur. Hastalığın başlamasıyla birlikte bahsedilen belirtilerin bir kaç saat içerisinde görülme olasılığı çok yüksektir. Şayet belirtiler kalıcı hasar bıraktıysa hayvanda önce koma sonra da ölüm şekillenmektedir. Annenin ölümüyle böbreğin ve karaciğerin fonksiyonları azalır, sonuçta da yavru veya yavrular ölür. Şayet yavruların bu süreçte anne karnından çıkarılması hızlıca yapılmazsa septisemi-toksemi tablosu gelişir (Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009). Beyin fonksiyonları için büyük önem taşıyan glikozun yetmezliğinde sinir sisteminin işlevinde bozukluklar

meydana gelir ve daha sonra da koma ve ölüm şekillenmektedir (LeValley, 2010; Menzies ve Bailey, 1997). Prognozu giderek kötüleşen hayvanların sularını yalayarak içmeye çalıştıkları, başlarını duvara yasladıkları, dudak ve yüz kaslarının seyirdiği, yüzlek kaslarında titremelerin olduğu, şuur kaybının şekillendiği gözlenir. İskelet kaslarındaki konvulsiyonların nöbetler şeklinde olduğu , başlarını yukarıya doğru kaldırma isteği ve dönme hareketlerinin şekillendiği izlenir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006).



Şekil 5: Fötüs gelişiminin gebelik dönemlerine göre incelenmesi

2.2.1.3. Tedavi ve Koruma

Tedavide iki amaç güdülür; (1) Kanın glikoz seviyesinin enerji kaynaklarıyla yükseltilmeye çalışılması, (2) Hastalığın başladığı hayvanlardaki enerji gereksinimini yükselten unsurların mümkün olduğunca azaltılmasıdır (Brozos ve ark., 2011; Scott, 2007). Tedavinin başarılı olması için hastalık mümkün olunan en erken zamanda teşhis edilmelidir (Smith ve Sherman, 2009). Bazı durumlarda erken teşhisle uygun tedavi yapılırsa da istenilen düzeyde cevap alınamadığı gözlenir. Prognozu kötüye giden hayvanlarda yapılan tedavi genel durumda geçici bir düzelmeye sebep olsa da ölüm kaçınılmazdır (Brozos ve ark., 2011; Scott, 2007). Böyle durumlarda tedaviye başlanmasındansa hayvanı kesime göndermek daha doğru bir karar olacaktır (Brozos ve ark., 2011). İyileşmeyi tamamen sağlayana kadar 3-4 saat ara ile intravenöz glukoz (5-7 g) uygulaması yapılmalıdır (Rook, 2000). Ayrıca propilen glikolün de

(600 mg/mL) ağızdan verilmesi tedavi başarısını artırır. Araştırmacıların bazıları (LeValley, 2010; Rook, 2000) propilen glikol'ü, günde iki defa 100-200 ml uygulanabileceğinden bahsederken, bazılarıysa (Andrews, 1997; Andrews, 1998; Browning ve Correa, 2008; Smith ve Sherman, 2009) günde 2-3 defa 60 ml uygulamanın yan etkileri daha da azaltacağını bildirmişlerdir. Propilen glikole ilk gün 150-200 ml günde iki defa, ilerleyen günlerde ise günde iki defa 60 ml içirilerek tedavinin devamı sağlanmalıdır. Hayvandaki genel durum tamamen düzeline kadar bu tedaviye devam edilmelidir (Brozos ve ark., 2011). Propilen glikolün olmadığı durumlarda gliserolü, günde iki defa 60 ml, 3-6 gün olacak şekilde uygulamak mümkündür. Glikoz kaynağı olarak sodyum propiyonat, amonyum laktat, melas, sodyum laktat kullanılabilir, yalnız bu ürünlerin propilen glikol gibi hızlıca metabolize olmadığı unutulmamalıdır. Bunun yanında, bu ürünlerin doz aşımı söz konusu olduğunda hayvanların rumen florasında bozulmalara sebep olduğu ve rumen asidozu riskini arttırdığı bildirilmektedir. Dehidrasyonu gidermek ve kan glikoz düzeyini arttırmak amacıyla elektrolit solüsyonları ve hipertonic dekstrozdun 160 ml günde 3-4 defa 3-6 gün süre ile uygulamak olasıdır (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Brozos ve ark., 2011; Buswell ve ark., 1986; Kaymaz, 2006; Sargison, 2007). Şekillenen ketoasidozun tedavisi amacıyla sodyum bikarbonat ve laktatlı ringer solüsyonlarının intravenöz olarak verilmesi uygundur (Browning ve Correa, 2008; McNeal, 2000), bunların yanında B kompleks vitaminleri ile niasin de uygulanabilir (Smith ve Sherman, 2009). Gebelik toksemisine yakalanan hayvanların %20'si hipokalsemi tablosuna yakalanır, bunun tedavisi için de %20'lik kalsiyum solüsyonlarının subcutan olarak 60 ml verilmesi uygun olacaktır (Smith ve Sherman, 2009). Glikoneogenezisi sağlamak için deksametazon (2-3 mg/50 kg) veya prednizolon hormonları verilebilir, ancak gebeliğin 136. gününden itibaren bu hormonların yavru atımına sebep olabileceğini unutmamak gerekir. Bunun yanında rumen içeriği de sondalar aracılığı ile verilebilir (Scott, 2007). İnsülin uygulamalarının hastalığı şiddetli geçiren hayvanlarda iyileşme olasılığını arttırdığı ve glikoz alımını uyardığından dolayı enerji kaynaklarını vermeye yarar sağladığı bildirilmiştir (Brozos ve ark., 2011), ancak bu durumda tedavi masrafları artacağından bu uygulamayı ekonomik değeri iyi olan hayvanlara uygulanması daha uygun olacaktır (Brozos ve ark., 2011). Hastalığın erken dönemlerinde olan gebe

hayvanların enerji gereksinimini azaltmak amacıyla doğum başlatılabilir. Doğum induksiyonu keçilerde gebeliğin 143. gününden sonra, koyunlarda gebeliğin 140. gününden sonra fetal gelişim engellenmeden yapılabilir. Doğumun başlatılması amacıyla 10 mg betametazon (koyun), 15-20 mg deksametazon (koyun/keçi), veya 2,5 mg flumetazon (koyun/keçi) uygulamasının ardından, keçilerde 48-72 saat, koyunlarda ise 40-45 saat içerisinde doğum şekillenecektir (Aurich ve Aurich, 1994; Ingoldby ve Jackson, 2001). Doğumun başlatılmasıyla birlikte %20 dekstroz (200-300 ml) veya %50 dekstroz (80-120 ml) solüsyonlarının doğum bitinceye kadar günde iki defa intravenöz uygulanması mümkündür. Hayvanların takibi düzenli olarak yapılmalıdır, çünkü induksiyon uygulamalarının retensiyon ve güç doğuma sebep olabileceği unutulmamalıdır (Andrews, 1997; Sargison, 2007). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sezaryenla yavruların çıkarılması daha doğru olabilir. Ancak operasyonu yapılan hayvanların yaşama şansı %60'tan azdır, bunun dışında şayet yavrular küçükse uterus içinde ölmüş ya da otoliz şekillenmiş olabilir (Brounts ve ark., 2004; Scott, 1989; Scott, 2007). Böyle durumlarda operasyon yapılmadan ötenazinin düşünülmesi daha doğru olacaktır. Şayet hayvana operasyon yapılacaksa, operasyon boyunca intravenöz dekstroz solüsyonları verilmelidir. Daha sonrasında ise hayvana geniş spektrumlu bir antibiyotik (20.000 IU/kg procain penisilin G), non-steroid antiinflamatuar ve yavru zarlarının atılmasının sağlanması ve metritisin önüne geçebilmek için oksitosin (5 IU günde bir kez, 3 gün) verilmelidir (Brozos ve ark., 2011). Yavrular çıkarıldıktan sonra annenin genel durumunun da iyiye gittiği gözlenir. Şayet yavrular uterusda ölmüşse genel durumda yeniden kötüleşme olur. Bunu düzeltmek amacıyla, dekstroz uygulaması ile elektrolit solüsyonları da iyileşme tamamen oluncaya kadar intravenöz olarak verilmelidir (Brozos ve ark., 2011).

Koyun ve keçilerdeki gebelik toksemisinin görülme sıklığı uygun beslenme programıyla ve güzel bir yönetimle azaltılabilir. Gebeliğin son 1.5 ayında fetal büyümenin % 80'i gerçekleştiği için (Şekil 5) bu süreçteki enerji gereksinimi ciddi anlamda artış gösterir (Browning ve Correa, 2008; McNeal, 2000; Scott, 2007). O yüzden gebelik toksemisi riskini azaltmak için; 1-Yem miktarları, tek yavru taşıyan koyun ve keçilerde %50, ikiz ve daha fazla yavru taşıyan koyun ve keçilerde ise %75 oranında arttırılmalıdır. İki'den fazla yavrulu gebeliklerin rumen kapasitesini azalttığı

ve bu sebeple koyun ve keçilerde yem yemede isteksizlik geliştiği görüşmüştür. Bundan dolayı ikiden fazla gebeliği olan hayvanlara rumenlerinde çok yer işgal etmeyecek ve enerji bakımından zengin konsantre yemlerin verilmesi daha uygun olacaktır (Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010). 2-Gebeliğin ilk ayında ultrason aracılığı ile yavru sayıları tayin edilmeli, şayet hayvan birden fazla yavru ya sahipse besleme programının buna göre oluşturulması gerekmektedir (Browning ve Correa, 2008; LeValley, 2010). 3- Rumendeki mikroorganizmaların fonksiyonlarını düzgün yapabilmeleri için proteinlere ihtiyaç duyulduğundan rasyonlardaki konsantre yemin protein seviyesi oldukça önemlidir. Bunun yanında konsantre yem içerisine iyodofor ilavesi yapılması propiyonik asitten yararlanmayı arttıracaktır (Browning ve Correa, 2008). 4- Doğuma 1.5 ay kala tahıllar karbonhidrat kaynağı olması amacıyla verilebilir (Browning ve Correa, 2008). Yine aynı dönemde koyun ve keçilere her gün 100-300 gr yulaf ve mısır verilmeli, hayvanların önünde daima taze ve temiz su bulundurulmasına özen gösterilmelidir (LeValley, 2010; McNeal, 2000). 5-Hayvanlara niasinli rasyonlar verilebilir. Niasinin (nikotinik asit) antilipolitik özelliği sayesinde kan glukoz ve insülin seviyesi artar (Smith ve Sherman, 2009). 6-Tüm bunlara ilaveten, hayvanların gebelik esnasında yağlandırılmamasına özen gösterilmeli veya aşırı kilo vermeleri engellenmeli, ani yem değişikliği yapılmamalı, hayvanların yemliklerinde sürekli kaba yem bulundurulmaya özen gösterilmeli, konsantre yemlerin öğünlere bölünerek verilmelisi sağlanmalı, gebelik boyunca hayvanların ağılın dışına çıkarılarak dolaştırılmasına ve kötü kaliteli silajların verilmemesine özen gösterilmelidir (Ağaoğlu ve Akgül, 2006; Kaymaz, 2006).

2.2.2.Hipokalsemi

Doğum felci ya da süt humması adları da verilen hastalık, yüksek süt verimli keçilerde, özellikle Saanen keçilerinde çoğu zaman doğum esnasında ya da doğum şekillendikten sonra 48- 72 saat içerisinde veya doğumdan önce şekillenen, akut seyreden, paresis, şuur kayıpları, kollaps ve komaya kadar giden bir hastalıktır (Apaydın, 1999; Van Saun, 1991). Keçilerde kalsiyum normal değeri 6-19 mg/dL (ort: 8.5 mg/dL) arasındadır. Eğer serumdaki kalsiyum değeri 5 mg/dL in altına düşerse klinik belirtiler başlar, 4mg/dL'nin altına düşerse paresisin şekillendiği

görülür, 3mg/dL'nin altına düşerse hayvanın komaya girdiği gözlenir. Serumdaki bazı biyokimyasal parametreler hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir. Kalsiyumun barsaklardan emilimini paratiroid hormon ile D vitamini sağlar. Ancak bu hormon ve vitamin salınımlarından ancak 24-72 saat geçtikten sonra yeniden aktive olduklarından, bu süre de hayvanın hipokalsemiye girmesi için yeterli olacaktır (Alaçam, 1997).

Enzim aktivasyonu, kan pıhtılaşması, kasların kasılması, sinirsel iletim, bazı hormonların salınımı gibi birçok önemli rolde görev alan kalsiyum, insanlarda olduğu gibi keçilerde de esansiyel bir elementtir (Alaçam, 1997; Aytuğ ve ark., 1991).

2.2.2.1. Hastalığın Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi

Hipokalseminin ana sebebi; laktasyondaki keçilerin aniden ve anormal bir şekilde kanındaki iyonize kalsiyumun düşmesiyle kas tonusunun azalması ve sinir impulslarının motorik kas tellerinden yanıt alamamasıdır (Alaçam, 1997). Keçilerde özellikle yaşlı olan hayvanlarda, 4.ya da 5. laktasyondan sonra, üçüz ve daha fazla gebeliklerde ve süt verimi iyi olan hayvanlarda daha sık gözlenir. Hayvanlara verilen rasyondaki kalsiyum ve fosfor oranı yanlış ise, özellikle rasyonda fosfor eksikliği mevcutsa bu durum kalsiyumun emilimini de olumsuz yönde etkileyeceğinden hipokalsemi riskini arttırmaktadır. Gebe keçilere karma süt yemi yedirilmesi uygun görülüşken böyle hayvanlar kalitesiz kaba yem verilmesi ya da proteince zengin, karbonhidratça fakir yemlerin yedirilmesi de hipokalsemi riskini arttıran faktörlerdendir. Silaj, yeşil ot gibi yemler kalsiyumun emilim derecesini arttıracığından bu yemlerin de hayvanların rasyonlarına mutlaka ilave edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Keçilerin de kuruda kalma süreleri doğru ayarlanmazsa ineklerde olduğu gibi bu durum da hipokalsemi riskini artırır (Alaçam, 1997; Aytuğ ve ark., 1991).

2.2.2.2. Tanı , Sağaltım ve Koruma

Bu hastalığın tanısı, klinik belirtilerle ve kandaki kalsiyum düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Ancak genellikle zaman kaybetmemek adına kandaki kalsiyum değerine bakmaksızın klinik belirtilerden yola çıkılarak hızlı bir tedaviye başlanır,

tedaviye alınan yanıt ile hastalığın kesin tanısı konmuş olur.

Tedavide; %10- 20'lik kalsiyum tuzları eriyiklerinin intravenöz olarak, 0,1 gr/kg canlı ağırlık hesabı ile 50-250 ml verilmesi amaçlanır. Kalsiyum tuzlarının çoğu kalp üzerinde toksik etkili olduğu için laktat, glukonat, asetat, boroglukonat, glukohptonat gibi toksik etkisi az olan kalsiyum tuzları tercih edilmelidir. Ayrıca bu toksik etkinin azaltılması için de kalsiyum tuzlarının vücut ısısında olmasına özen gösterilmeli, hızlı damar içi uygulamalardan kaçınılmalı, eğer damar içi uygulama mümkün değilse subcutan olarak ve porsiyonlara bölerek verilmesine dikkat edilmelidir. İntravenöz uygulamalarda kalp atım hızının yavaşladığı bildirilmektedir, bunun önüne geçebilmek için intravenöz uygulamadan 5 dakika öncesinde yapılacak olan Atropin sülfat faydalı olacaktır (Alaçam, 1997; Aytuğ ve ark., 1991; Kaneko, 1989).

Tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli unsur da verilecek olan kalsiyumun gerektiğinden fazla verilmesi durumunda nökslerin görülme olasılığıdır. Çünkü doz aşımalarında vücuttan kalsiyum emilimi için gerekli olan parathormon salınımı da azalacağından, verilen kalsiyum emilmeden atılmış olacaktır. Tedaviden sonra atılımı engellemek amacıyla 24 saat hayvanın sağılmaması gerekir. Ayrıca yatan hayvanın zorla ayağa kaldırılarak korkutulmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü bu durum da şok tablosunun şekillenmesine sebep olabilir (Kaneko, 1989; Avioli ve Krane, 1990).

Korumada en önemli unsur rasyondur. Kalsiyum/fosfor dengesi, kalsiyum/magnezyum dengesi mutlaka iyi ayarlanmalı, hayvanlara iyi kaliteli yem verilmeli, enerji bakımından zengin yemler önlerinde bulundurulmalı, yeşil ot ve silaj ile konsantre yem rasyonlarında mutlaka olmalı, gebeliğin sonlarına doğru oral D vitamini preparatları, ya da D vitamini analogları verilmelidir. Bazen parathormonun da kas içi uygulamaları da hipokalsemi riskini azaltır (Alaçam, 1997; Avioli ve Krane, 1990).

2.3. Keçilerde Doğum Fizyolojisi

Doğum, 3 süreçten oluşan fizyolojik bir olaydır. Bunlar; doğum kanalının hazır hale gelip yavrunun bu kanala geçmesi, yavrunun çıkışı ve yavru zarlarının atılmasıdır (Hafez, 1993). Doğum kanalının hazır hale gelmesi için ilk etapta uterusu

kasılmalar başlar, akabinde serviks genişler, korio allantois yırtılır, bu süreçten sonra fetus, uterustan vaginaya doğru geçer. Tüm bu olaylar gerçekleşirken hayvanda da birtakım fizyolojik, morfolojik ve davranışsal değişimler gözlenmeye başlanır. Doğumu yaklaşmış olan bir hayvanın memeleri sütle dolar, vaginası ödemli ve kızarıktır, aynı zamanda vaginadan doğumu kolaylaştıran kaygan bi sıvı akmaya başlar (Hafez, 1993). Keçilerde de tüm evcil hayvanlarda olduğu gibi doğum, fetal hipofiz-adrenal bezlerden başlatılır. Ancak gebeliğin devamlılığını sağlayan progesteron hormonunun üretim yeri türler arasında farklılık göstermektedir. İnek, köpek, domuz ve keçide corpus luteumdan salınan progesteron, koyun, kedi ve ata placentadan salgılanmaktadır (Currie ve Thorburn, 1997). Bu nedenle bir keçide doğumun şekillenebilmesi için, corpus luteumdan progesteron üretiminin durması gerekir. Yani keçide ileri gebelikte yükselen progesteron miktarı, doğum sırasında belirgin düşüş gösterir. PGF2 α seviyesi gebeliğin son haftasına kadar düşükken, doğuma birkaç gün kala yükselmeye başlar. Doğum başladığı esnada yükselişinde gözle görülür değişiklik olmazken, fötüsün kanala girişi ile PGF2 α seviyesi hızla artış gösterir. Oksitosin de PGF2 α gibi doğumun ikinci döneminde (fötüsün kanala girmesi) hızla artış gösterir. Doğum şekillendiği sırada plazma insulin, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve progesteron seviyelerinde de değişiklikler şekillenir. T3, T4, kortizol, insulin gibi hormonların, cervixin açılma süresi ile yakından ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (Currie ve Thorburn, 1997; Hafez, 1993).

2.3.1. Fötüsün Doğum için Hazırlanması

Doğumu gerçekleştiren fötüsün dış ortamda canlılığını sürdürebilmesi için doğumdan önce bazı olaylar şekillenmektedir. Bunlar; enerji depolanması, sindirim sisteminin tamamen gelişmesi ve akciğerlerin yeterince olgunlaşmasıdır. Tüm bu olayların şekillenebilmesi, hipofiz-adrenal bezlerden salgılanan bazı hormonlara bağlıdır. Örneğin, akciğerlerin istenilen düzeyde olgunlaşabilmesi için glikokortikoidler büyük rol oynar. Bunun yanında glikokortikoidler, enerji depolanması amacıyla karaciğerde glikojen depo eder. Böylece dış ortamda fötüsa gerekli olan ilk enerji de temin edilmiş olur (Enginler ve ark., 2014).

2.4. Hormonlar

Endokrin bezlerden salgılanarak, kan ve lenf yoluyla hedef doku ve organlara ulaştığında buralarda bazı kimyasal değişikliklere neden olan yapılardır. Bu değişiklikleri hedef dokudaki özel reseptörlerle birleşerek gerçekleştirirler. Hormonların klinik olarak kullanımında, uygulanan miktarlarının kanda yarıya düştüğü süreye 'yarılanma ömrü' denir (Alaçam, 1997).

2.4.1. Hormonların Sınıflandırılması

2.4.1.1. Salgılandıkları Endokrin Beze Göre

- Hipofiz Hormonları
- Plasenta Hormonları
- Testis Hormonları
- Ovaryum Hormonları

2.4.1.2. Kimyasal Yapılarına Göre

- Peptid Hormonlar: Pankres bezi, GnRH, Oksitosin, Vazopresin vb.
- Glikoprotein Hormonlar: FSH, LH, eCG, PMSG, HCG vb.
- Karışık Hormonlar: PGF2 α , Melatonin
- Amin Yapısındaki Hormonlar: Böbreküstü medulla hormonları
- Aminoasit Yapısındaki Hormonlar: Tiroid, Nörohipofiz, Paratiroid
- Steroidler: Progestagenler, Östrogenler, Androgenler, Adrenokortikotropikler, Böbreküstü Korteks Hormonları (Broers, 1995).

2.4.2. Bazı Hormonlar'ın Protein, Karbonhidrat ve Yağ Metabolizması'na Etkileri

2.4.2.1. Büyüme Hormonu (GH, Somatotropin)

- Bu hormon, aminoasitlerin hücre içine alınması ve protein sentezini hızlandırır.
- Eritropoietin (alyuvar yapımında görev alan hormon) salınımını artırır.
- Kanda pozitif azot-fosfor dengesi kurar.
- Sindirim sisteminde kalsiyum emilimini artırır, sodyum potasyum atılımını azaltır.
- Kanda hiperglisemiye neden olur (karaciğer şekerinin dolaşıma geçmesini kamçılar), kanda artan şeker insulün salınımı destekler, insulün de büyüme hormonunun salgılanmasına neden olur.

-GH, karaciğerde yağ asitlerinden glikoz yapımını artırırken öte yandan da kasların glikoz kullanma oranını düşürür.

-GH, yağ dokularının lipolize olmasını ve böylelikle serbest yağ asitlerinin serbestleşmesine ve bunlardan kaslarda glikoz sentezlenmesine neden olur.

-Fazla glikoz glikojene dönüştürülerek depo edilir.

-Hipoglisemi, açlık, güç doğum gibi ileri zorlanım gereken durumlarda depo edilen glikoz enerji kaynağı olarak kullanılır (Alaçam, 1997; Broers, 1995; Carruthers, 1986).

2.4.2.2. Tiroid Hormonu

-Tiroid hormonları hücreye girdiğinde T3 reseptöre bağlanır. T4 stoplazmada T3'e dönüştürülür. T3 reseptör kompleksi çekirdekte DNA ile bağlanır. Böylece mRNA yapımı hızla artarak metabolik olayların yönü belirlenmiş olur.

-Tiroid hormonları hücrelerde oksidasyon ve fosforilasyon olaylarını hızlandırıp, enzim aktivitelerini arttırarak hücre gruplarında metabolik olayları hızlandırmaktadır.

-Tiroid hormonları ince barsaklarda glikozun emilim ve kullanım oranını artırır.

-Tiroid fonksiyonu arttıığında, karbonhidratlı besinler alındığında kanda glikoz miktarı artar, glikoz harcanma oranı artınca karaciğer glikojen deposu boşalır.

-Tiroid yetmezliğinde serum kolesterol düzeyi belirgin olarak yükselir, artan tiroksin, kolesterol sentezini yükseltir. Bu nedenle tiroksin noksanlığında kolesterol sentezleme oranı da düşer. Hipotiroidli hastalarda sentezleme oranının düşük olmasına rağmen, kan plazmasında kolesterolün artmış olması, safra yoluyla atılmasının azalmış olmasına bağlıdır.

-Tiroksin hormonu, protein ihtiyacını da artırır. Bu hormonun hücrelerde birçok enzim aktivitesini arttırması sonucu proteinlerin anabolizma ve katabolizma olayları da artar.

-Tiroid hormonları ile katekolaminler arasında önemli bir ilişki vardır. Tiroid hormonu uygulamaları adrenalinin lipolitik etkisini artırır (Alaçam, 1997; Carruthers, 1986; Ruckebusch ve ark., 1991).

2.4.2.3. Medulla Hormonları:

-Bu hormonlar adrenalin, noradrenalin ve dopamin olup, medulla bölümünden salgılanırlar.

-Adrenalin ve noradrenalin sinir sistemini uyarır. Karaciğer ve kaslarda glikojenin parçalanıp glikoza dönüşmesiyle kan şekerinin artmasına neden olurlar.

-Yağ dokusundan yağların ayrılması ve plazmada serbest yağ asidi miktarının artmasına neden olurlar. Kan plazması laktat miktarı yine adrenalin ve noradrenalin etkisiyle artar.

-Adrenalin böbrek ve deride arteriyelleri daraltır. İskelet kası ve karaciğer damarlarını genişletir. Bu etki β_2 reseptör aracılığı ile gerçekleştirilir (Barrington, 1975; Bölükbaşı, 1989; Carruthers, 1986; Ruckebusch ve ark., 1991).

2.4.2.4. Böbreküstü Kabuk (Cortex) Hormonları

-Siklopentan çekirdeği içeren bu hormonlar, kabuk bölgesinden salgılanırlar. Karbon sayılarına göre başlıca iki tür hormon salgılanır.

-Karbon sayısı 19 olan steroidler androjenik etkiye sahiptir.

-Karbon sayısı 21 olan steroidler ise mineralokortikoidler ve glikokortikoidler olarak sınıflandırılır.

-Mineralokortikoidler sodyum ve potasyum atılımı, glikokortikoidler ise glikoz ve protein metabolizması ile ilgilidir (Bölükbaşı, 1989; Yaman, 1999).

2.4.2.5. Steroid Hormonlar

-Böbreküstü bezi kabuk bölgesinde yer alan zona fasciculata ve zona reticularisten kortikosteroid de denilen hormonlar salgılanır. Salgılanan başlıca steroid kortizoldür. Diğer adı hidrokortizondur. Kortikosteron ve kortizon, kortizola nazaran etkisi daha düşük olan steroid hormonlardır.

-Kabuk bölgesinden salgılanan kortizol, hipofiz bezi ön lobundan salgılanan ACTH 'ın denetimi altındadır. Kortizol miktarı artarsa, ACTH salgılanımı azalır, tam tersi durumda da kortizol azlığı, fazla ACTH salınımına neden olur (Alaçam, 1997; Yaman, 1999).

2.4.3. Glikokortikoidlerin Karbonhidrat, Yağ ve Protein Metabolizmasına Etkileri

-Glikokortikoidler karaciğerde glikojen yapımını hızlandırırlar. Protein yıkımını hızlandırıp glikoneogenezise olumlu katkı sağlarlar. Bu etkiler sonucu kanda glikoz miktarı artar. Kortizol miktarı azalınca insuline karşı aşırı duyarlılık ortaya çıkar ve karaciğer glikojen miktarı azalır.

-Kanda kortizol miktarı artınca karbonhidrat metabolizması düşer. Sonuçta kan glikoz miktarı böbrek eşiğini aşarsa idrarla glikoz çıkışı gözlenir (glikozuri).

-Kortizol etkisiyle karaciğerde aminoasitlerden glikojen yapımı hızlanır. Karaciğerde proteinden glikojen yapımının artması ve hücrelerde bunun kullanılma oranının azalması sonucu kanda glikoz miktarı artar, buna adrenal diyabet adı verilir.

-Kortizol fazlalığı proteinlerin yıkılmasına, oluşan yeni ürünlerin ise ısı ve enerji kaynağı olarak kullanılmasına neden olur. Ayrıca bağlayıcı ve lifsel dokuların yıkımı nedeniyle yara iyileşmesi de gecikir.

-Kortizol, karaciğer hariç bütün vücut hücrelerinde depo edilmiş proteinleri azaltır. Bu etkiyi ise, protein sentezini azaltarak ve hücre içinde var olan proteinlerin yıkımını arttırarak gösterir. Buna karşın kortizol etkisiyle hem plazma hem karaciğerde protein miktarında artış olur.

-Glikokortikoidler yağ metabolizmasını hızlandırır. Bunların etkisiyle yağ dokularından serbestleşen yağ asitleri plazmaya geçer. Özellikle kortizol etkisiyle glikoz yerine enerji gereksinimi için yağ asitlerinin kullanım oranı artar (Carruthers, 1986; Ruckebusch ve ark., 1991; Yaman, 1999).

2.4.4. İnsülin Hormonu

-İnsülin, endokrin bez olarak pankreasta langenhans adacıklarının β hücrelerinden salgılanan ve molekül ağırlığı yüksek olan bir polipeptittir (Bölükbaşı, 1989).

-İnsülin, karbonhidrat metabolizmasında; kandaki glikoz miktarını azaltmak,

-Dokularda glikojen depolarını arttırmak,

-Glikoz metabolizma hızını arttırmak gibi önemli görevleri üstlenmiştir (Avcı, 2013; Eskandarzade, 2015).

-Glikoz, dokuların çoğunda hücre zarından hücre içine doğru tek yönlü olarak hareket eder. Hücre içine giren glikoz karaciğerde glikokinaz, kaslar ve diğer dokularda hegzokinaz enzimleri etkisiyle glikoz-altı fosfata dönüşüp adeta hücre içinde tuzaklanır. İnsülin bu enzimlerin etkilerini artırır. Glikoz böbrek ve bağırsak epitel hücreleri ile karaciğer hücrelerinde iki yönlü taşınabilir (Avcı, 2013; Bölükbaşı, 1989; Eskandarzade, 2015).

-Glikoz, hücre zarında bir taşıyıcı ile bağlanır, bu taşıma işinde de insülinin aktif bir rolü vardır. İnsülin sekresyonunun, üretimi ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir.

-Kalsiyum, potasyum, uzun zincirli yağ asitleri, gliseraldehit, arjinin, lisin, glikoz, galaktoz, mannoz gibi besinler,

-Glukagon, pankreatik polipeptit, sekretin, gastrik baskılayıcı peptit gibi hormonlar,

-İlaçlar ve parasempatik uyarımlar gibi pekçok faktör insülin sekresyonunu stimüle eder.

Öte yandan;

-Açlık, egzersiz gibi fizyolojik durumlar,

-Pankreastinin, somatostanin gibi gastrointestinal hormonlar,

-Bazı bileşik ve sempatik uyarımlar ise insülin sekresyonunu baskılayan durumlardır (Cengiz, 2001).

-Ruminantlarda, retikulumende bakteriler tarafından üretilen yağ asitlerinin karaciğerde glikoneogenezisi ile glikoz üretilirken, ruminant olmayanlarda glikoz direkt olarak dolaşıma girerek vücut tarafından kullanılır. Bu sebepten dolayı kan glikoz düzeyleri, ruminant olmayanlarda ruminantlara göre daha yüksek seviyelerdedir (nonruminant: 80-120 mg/dl, ruminant: 40-60 mg/dl).

-İnsülin, glikozun yağ hücreleri içine taşınmasında da görev yapar. Öte yandan insülin etkisiyle glikoz trigliseridlere dönüştürülür. Böylece yağ dokusunda insülin etkisiyle yağ depolama oranı artırılmış olur.

-Adipoz dokuda ve kaslarda, insülin yağ asitlerinin miktarını yükselterek trigliserid sentezini artırır.

-İnsülin, cAMP ve protein kinaz A seviyelerini düşürerek lipolizin baskılanmasını sağlar.

-İnsülin karaciğerde lipogenezisi uyarırken, ketogenezisi baskılar (Şekil 6).

- Karaciğerde serbest yağ asidi gliserofosfat ile esterifiye edilir.
- İnsülin ketozis ve hepatik lipidozis oluşumunu da engeller. Bu engellemeyi ise, adipoz dokularda lipolizi baskılayarak, karaciğerin NEFA alınımını azaltarak, ketogenezisi baskılayarak ve periferel dokuların keton kullanımını arttırarak gerçekleştirir.
- İnsülin yokluğunda ise, yağ hücrelerinde trigliseridler yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Miktarı artan serbest yağ asitleri difüzyon yoluyla yağ hücresinden kan plazmasına geçer. Kanda miktarı artan serbest yağ asitlerinin hepsi hücrelerce kullanılamaz ve başta asetoasetik asit olmak üzere serbest yağ asitleri yoğunluğu hızla artar. Artan serbest yağ asitleri, glikozun kullanım oranını da azaltmaktadır.
- İnsülin yokluğunda veya azlığında sadece yağlarda değil proteinlerde de enerji gereksinimi sağlama amacıyla yıkımlanmalar meydana gelir. Yıkıma uğrayan depo proteinler, serbest amino asitler olarak kan dolaşımına geçer. Buradan karaciğere taşınan amino asitler enerji gereksinimi için glikoz oluşturmada kullanılır (glikoneogenez) (Avcı, 2013; Bölükbaşı, 1989; Eskandarzade, 2015; Ruckebusch ve ark., 1991; Yaman, 1999).

Glikoz Metabolizması		Yağ Metabolizması		Protein Metabolizması		Diğer	
Glikojenez	↑	Lipoliz	↓	Protein sentezi	↑	ATP oluşumu	↑
Glikoz oksidas.	↑	Lipojenez	↑	Proteoliz	↓	DNA oluşumu	↑
Glikoneojenez	↓			Üreojenez	↓	RNA oluşumu	↑
Ketojenez	↓						
Glikojenoliz	↓						

Şekil 6: İnsülinin etkileri

2.4.5. Glukagon Hormonu

- Langenhans adacıkları alfa hücrelerinden salgılanan glukagon hormonu 29 amino asit içerir. Bu hormon, insülinin yaptığı etkilerin tam tersini yapma özelliğine sahiptir.
- Direkt etki ile insülin salınımını artırır.
- Primer olarak glikoneogenezisten sorumludur.

-Karaciğer hücrelerinde özel reseptörlere bağlanıp adenilat siklazı etkin kılar, daha sonra hücre içi cAMP miktarı arttırılır. Bundan sonra hücrede fosforilaz enzimi etkinleşir. Zincirleme tepkimeler sonucu hücrede glikojen parçalanıp (glikojenoliz) glikoza dönüşür ve böylece kan dolaşımında glikoz seviyesini arttırarak hiperglisemiye neden olur.

-Glukagon, karaciğerde glikoneogenezisi kamçılıyarak metabolizmayı hızlandırır.

-En önemli ketojenik hormondur (Şekil 7).

-Glukagon, asetil-KoA karboksilazı karaciğerde inhibe ederek, dolaylı yoldan Karnitin Asetil Transferaz-I 'in etkinliğinin artmasına neden olur. Karaciğerde lipolizin şekillenmesine sebep olur.

-Kalp hücresi ve karaciğerde glikojenoliz oluştururken, iskelet kasındaysa oluşturmaz.

-Yağ dokusunda lipoliz yapar.

-Mide, barsak ve safra kanalları motilitesini arttırıp, pankreasın salgısını azaltır (Bölükbaşı, 1989; Carruthers, 1986; Ruckebusch ve ark., 1991; Yaman, 1999).

Glukagon Salınımının Arttığı Durumlar;

- Açlık
- Stres
- Barsak hormonları
- Sempatik Stimulasyon
- Vagal Stimulasyon
- Hipoglisemi
- Amino asitler
- Egzersiz

Glukagon Salınımının Azaldığı Durumlar;

- Glikoz
- Sekretin
- İnsulin
- Somatostatin
- Ketonlar
- Serbest yağ asitleri

Glukagon'un Kullanıldığı Yerler:

- Hipoglisemi durumlarında,
- Beta bloker zehirlenmelerinde,
- Bazı testlerde (Alaçam, 1997; Bölükbaşı, 1989; Carruthers, 1986; Yaman, 1999).

	Glukagon	Kortizol	Adrenalin	Tioksins
Glikojenoliz	↑	-	↑	↑
Glikoneogenezis	↑	↑	-	↑
Ketogenez	↑	↑	↑	↑
Proteoliz	-	↑	↑	↑
Lipoliz	↑	↑	↑	↑

Şekil 7: Anti-insülin hormonların etkileri

2.5. Karaciğer Yağlanmasına Neden Olan Endokrin Faktörler

Adrenalin, ACTH, noradrenalin, TSH, glukagon, ADH, MSH, STH (GH), gibi lipolitik hormon aktivitelerinin artışıyla yağ dokudan serbest yağ asitleri mobilize olur, bunlar da karaciğerde çokça trigliseridlerin oluşmasına ve böylece karaciğer yağlanmasına sebep olur.

Antilipolitik hormonlardan insülin ve prolaktinin aktivitelerinin azalmasıyla birlikte serbest yağ asitleri yağ dokudan mobilize olur ve bu da karaciğerde çokça trigliserid oluşmasına ve böylelikle karaciğer yağlanmasının şekillenmesine sebep olur (Alaçam, 1997; Barrington, 1975; Cebra ve ark., 1997)

2.6. Yağ Doku Metabolizmasını Düzenleyen Hormonal Faktörler

ACTH, vazopressin, TSH, adrenalin, STH(GH), glukagon, MSH, noradrenalin yağ dokudaki trigliseridlerin parçalanmasını sağlayan hormona duyarlı trigliserid lipaz enziminin aktivasyonunu sağlayarak serbest yağ asitlerinin açığa çıkmasını arttırmaktadırlar. Lipolitik hormonlar adıyla bilinen bu hormonlar, optimum etkiyi göstermek tiroid hormonları ve glukokortikoidlerin varlığına ihtiyaç duymaktadırlar. Prolaktin, insülin, PGE1 ve nikotik asitin antilipolitik etkili oldukları tespit edilmiştir. İnsülin yağ dokuda, trigliserid lipaz aktivasyonunu inhibe edip gliserol ve serbest yağ asitlerinin salınımını azaltır. Yağ doku; insülinin in vivo

koşullarda en etkili olduğu dokudur. İnsülin, pirüvat dehidrojenaz kompleksinin, asetil-CoA karboksilazın, gliserol-3- fosfat açil transferazın aktivasyonlarını arttırıp glukozun kullanılabilirliğini sağlar (Alaçam, 1997; Barrington, 1975; Guyton, 1978).



2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Canlı Hayvan Materyali

Çalışmanın materyalini 300 başlık saanen ırkı süt keçisi işletmesine ait 30 adet keçi oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hayvanların hepsi aynı barınma ortamında ve aynı rasyon ile beslenmiştir. İştah ve verim kaybı olmayan belirgin kondüsyon kaybı yaşamamış, rutin klinik muayeneleri (beden sıcaklığı, pulzasyon ve respirasyon sayısı, lenf nodülleri, trakheal palpasyon, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu) ayrıntılı olarak yapılmış ve sonuçları normal olan hayvanlar klinik olarak belirlenmiştir (Şekil 8). Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından onaylanmıştır (karar no:2014-16/04).

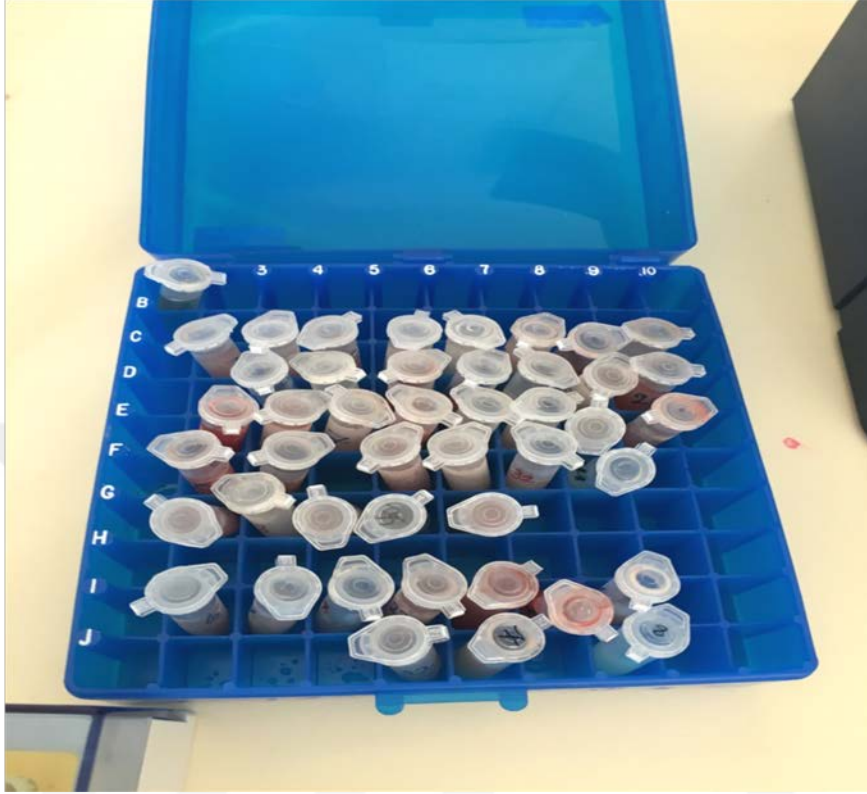


Şekil 8: Çalışmamızda kullandığımız saanen ırkı keçiler

3.2. Numunelerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Her hayvanın klinik muayenesi yapıldıktan sonra klinik düzeyde sağlıklı bulunan hayvanlar çalışmaya alınmıştır. Hayvanlardan doğum öncesi 21 gün, 14. gün ve 7. gün, doğum anı ve doğum sonrası 7, 14 ve 21. günlerde ana yemlemeden önce ve sonrası 6. saatte antikoagülantsız ve EDTA'lı tüplere venajugularisten kuralına uygun olarak kan örnekleri alınmıştır. Antikoagülantsız tüplere alınan kan örnekleri 3000 devir / dakika, 15 dakika santrüfjü edilerek serum örnekleri ivedilikle

ıkarılmıştır. Biyokimyasal parametreler bakılana kadar -20 C derece derin dondurucuda saklanmıştır (şekil 9).



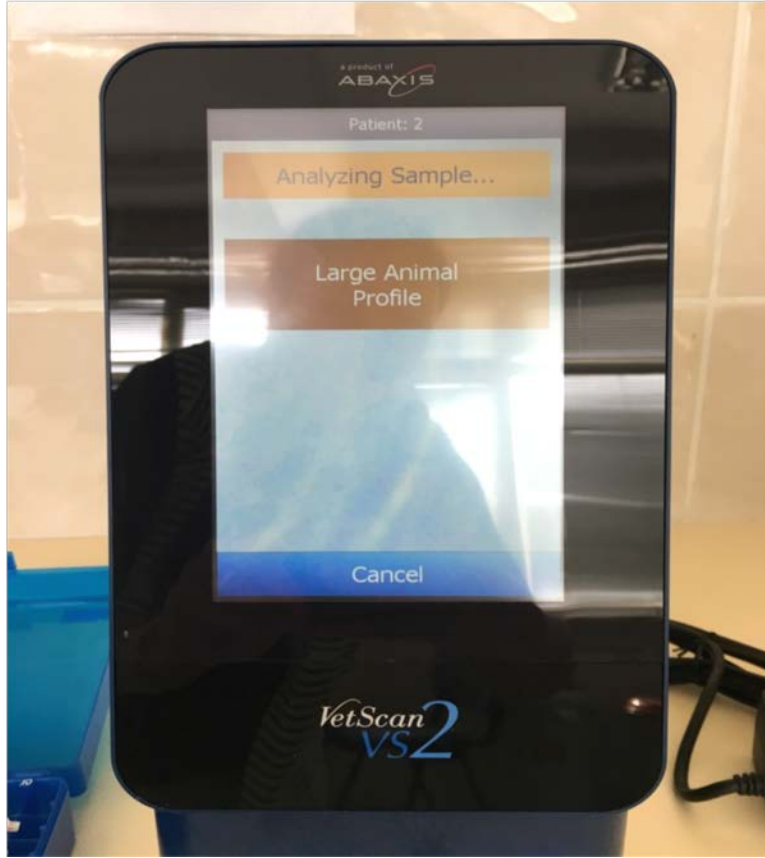
şekil 9: Çalışmadaki hayvanlardan alınan serum rnekerinin ependorflarda saklanmış hali

3.3. Serum Biyokimyasal Parametreler

Çalışma kapsamındaki keçilerden doğum öncesi 21, 14 ve 7. günlerde, doğum anı ve doğum sonrası 7, 14 ve 21. günlerde alınan serum rnekerinden Betahidroksi butirat (BHBA), Non- esterefiye yağ asitleri (NEFA), glikoz, albümin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, Total protein, BUN, kreatinin, kolesterol, trigliserid, , GGT, AST, SDH düzeyleri değerlendirilmiştir.

Serum rnekerinden albumin, fosfor, magnezyum, AST, GGT, TP ve BUN değerlerine Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Vet Scan cihazı ile bakılmıştır (şekil 10).

Glikoz, trigliserid, kalsiyum, kolesterol ve kreatinin değerleri de akredite bir laboratuvar olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında değerlendirilmiştir.



Şekil 10: Serum biyokimyasal parametreleri ölçmeye yarayan vetscan cihazı

BHBA düzeyi Ketosite kiti ve kendine özgü okuma cihazı ile ölçülmüştür. (Ketosite® BHBA test card, Ketosite® cihazı, Stanbio Laboratory Texas/ USA). NEFA düzeyleri, Balıkesir Sistem Laboratuvarı'nda, ticari NEFA kiti (NEFA-HR(2), Wako Chemicals GmbH, Germany) ile spektrofotometrede değerlendirilmiştir. SDH düzeyleri, İstanbul Bilim Laboratuvarı'nda ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki tüm parametrik değerler Sigmaplot programında, One Way Analysis of Variance testi kullanıldıktan sonra istatistiki farkın önemi Tukey ve gruplar arası farkın önemi Duncan testleri ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Muayene

Çalışmada kullanılan 30 adet sağlıklı keçinin rutin klinik muayene sonucu; beden sıcaklığı ortalama $39,01 \pm 0,5$ °C, kalp frekansı ortalama $90,5 \pm 0,6$ / dk, solunum sayıları ortalama $26,1 \pm 0,7$ / dk olarak belirlendi.

Sunulan çalışmada NEFA konsantrasyonu doğuma kadar olan dönemde normal sınırlar içerisindeyken doğum esnasında pik seviyeye ($0,53$ mmol/l) ulaştı. Postpartum 3.haftada ise en düşük seviyede ($0,15$ mmol/l) olduğu tespit edildi (Tablo 1). Doğumdan önceki haftalarla doğumdan sonraki haftalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önem arz etmeyecek değişimler gözlemlendi. Doğum öncesindeki ve doğum sonrasındaki üç haftalar doğum anı ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark olduğu tespit edildi.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki NEFA seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean \pm StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
NEFA, mmol/l	$0,30 \pm 0,03^b$	$0,17 \pm 0,01^b$	$0,29 \pm 0,07^b$	$0,53 \pm 0,05^a$	$0,29 \pm 0,04^b$	$0,26 \pm 0,05^b$	$0,15 \pm 0,02^b$

^{a, b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

BHBA konsantrasyonlarının tüm haftalarda referans sınırlar içerisinde olduğu, prepartum dönemde yavaş yavaş azaldığı, doğum esnasında belirgin yükseliş gösterdiği ($0,38$ mmol/l), postpartum dönemde ise yavaş yavaş artarak doğumdan sonraki 3. haftada pik seviyeye ($0,55$ mmol/l) ulaştığı gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki BHBA seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean \pm StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
BHBA, mmol/l	0,39±0,04 ^a	0,31±0,04 ^a	0,20±0,03 ^b	0,38±0,05 ^a	0,23±0,03 ^b	0,45±0,07 ^a	0,55±0,04 ^a

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Sunulan çalışmadaki hayvanların total protein konsantrasyonları tüm haftalarda birbirine çok yakın değerlerde çıktığı, aynı zamanda bu değerlerin de referans aralıklarda olduğu tespit edildi (TP referans değeri= 3,5-13gr/dl). Postpartum 1. haftada pik seviyede (6,92 gr/dl) olduğu gözlenen total protein değerinin, prepartum 2. haftada ise en düşük seviyede (6,52 gr/dl) olduğu belirlendi (Tablo 3). Serum albumin seviyeleri incelendiğinde yine bu değerlerin tüm haftalarda normal sınırlar içerisinde olduğu (Albumin normal değeri = 0,5-5 g/dl), en düşük seviyesi doğuma en yakın haftadayken (3,47 g/dl), en yüksek seviyesinin ise postpartum 3. haftada olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki total protein ve albumin seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
TP, g/l	6,56±0,13 ^b	6,52±0,07 ^b	6,69±0,10 ^a	6,71±0,11 ^a	6,92±0,12 ^a	6,62±0,10 ^b	6,79±0,09 ^a
ALB, g/dl	4,05±0,27 ^a	4,19±0,25 ^a	3,47±0,21 ^b	3,71±0,20 ^b	3,74±0,22 ^b	4,57±0,20 ^a	4,73±0,19 ^a

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Çalışmadaki hayvanların BUN konsantrasyonları incelendiğinde; doğuma yaklaşırken azalan BUN'un, doğumdan sonra ise kademeli olarak artış gösterdiği, en düşük seviyenin doğuma en yakın haftada olduğu (9 mmol/l), en yüksek seviyeye ise postpartum 2. haftada (16,4 mmol/l) ulaştığı gözlemlendi (Tablo 4). Kreatinin seviyesinin ise doğum anına kadar yavaş yavaş artış gösterdiği, hatta doğum esnasında pik seviyeye ulaştığı (0,68 mg/dl), postpartum dönemde ise yavaş yavaş azalarak yine referans değerler arasında kaldığı tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki BUN ve Kreatinin seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
BUN, mmol/l	12,7±0,85 ^b	13,6±0,94 ^a	9,0±0,63 ^b	11,1±0,68 ^b	13,9±0,75 ^a	16,4±0,85 ^a	16,0±0,96 ^a
CREA mg/dL	0,56±0,01 ^b	0,63±0,01 ^a	0,64±0,01 ^a	0,68±0,01 ^a	0,63±0,01	0,59±0,01 ^b	0,60±0,01 ^b

^{a, b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p<0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p<0,001$).

Sunulan çalışmadaki hayvanların serum AST değerlerinin tüm haftalarda normal sınırlar içerisinde çıktığı (AST referans değeri= 2-600 IU/L), doğuma 1 hafta kala en düşük seviyede (42 IU/L) postpartum 3. haftada en yüksek seviyede (69,8 IU/L) olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki AST seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
AST, U/l	45,1±3,76 ^b	52,7±3,08 ^b	42,0±2,78 ^b	62,7±3,30 ^a	58,7±3,64 ^a	63,6±3,38 ^a	69,8±4,38 ^a

^{a, b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p<0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p<0,001$).

Keçilerde serum GGT normal değerinin 0-30 U/l olduğu bilinmektedir. Bu referans değerlere göre çalışmada kullanılan hayvanların özellikle doğumdan sonraki 2. ve 3. haftalarda serum GGT değerlerinin biraz yüksek çıktığı tespit edildi (Tablo 6). Serum SDH değerlerinin ise doğum anına kadar yavaş yavaş artarak doğum esnasında pik seviyeye ulaştığı (29,9 U/l), sonrasında ise yavaş yavaş düştüğü belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki GGT ve SDH seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
GGT, U/l	27,3±2,76 ^b	27,0±2,64 ^a	29,3±2,06 ^b	29,3±1,85 ^b	30,3±2,24 ^b	34,9±1,72 ^a	39,8±2,95 ^a
SDH, U/l	15,1±3,05 ^b	13,3±2,52 ^b	18,7±3,59 ^b	29,9±4,43 ^a	24,0±3,73 ^a	25,4±3,73 ^a	20,8±2,61 ^a

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Çalışmada kullanılan hayvanların serum glikoz değerlerinin prepartum 7.günde pik seviyede (62,8 mmol/l) olduğu, prepartum 21. günde ise en düşük seviyede (45,5 mmol/l) olduğu belirlendi (Tablo 7). En düşük seviyedeki değerinin referans değerlerin biraz altında olduğu da tespit edildi. (Glukoz normal değeri = 52-170 mg/dl).

Tablo 7: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki glikoz seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
GLİ, mmol/l	45,5±3,1 ^b	60,4±1,4 ^a	62,8±1,5 ^a	57,2±1,7 ^a	53,7±1,2 ^b	50,2±1,0 ^b	54,1±1,4 ^b

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Sunulan çalışmadaki hayvanların serum kolesterol değerlerinin tüm haftalarda referans aralıklarda çıktığı (Kolesterol normal değeri= 17-210 mg/dl), doğum esnasında en düşük seviyelerde olduğu (83,8 mg/dl), doğumdan 3 hafta öncesinde ise en yüksek seviyede (97,7 mg/dl) olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki kolesterol seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
CHOL, mg/dl	97,7±2,26 ^a	92,4±2,36 ^a	88,4±1,94 ^b	83,8±2,06 ^b	92,3±2,48 ^a	88,6±2,79 ^b	94,4±3,20 ^a

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Çalışmada kullanılan hayvanların doğum öncesi ve doğum sonrası trigliserid değerlerinde anlamlı bir fark olduğu tespit edilirken, doğum esnasındaki trigliserid değerinin (9,4 mg/dl) neredeyse referans değerlerin (Trigliserid normal değeri= 6-200 mg/dl) alt sınırına ulaştığı belirlendi (Tablo 9). Ayrıca doğum öncesi değerlerin, doğum sonrası değerlere göre daha yüksek olduğu da tespit edildi.

Tablo 9: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki trigliserid seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
TRİG, mg/dl	32,9±2 ^a	34,9±2,2 ^a	36±2,6 ^a	9,4±0,4 ^b	15,6±1,3 ^b	13,2±0,9 ^b	14,3±1,1 ^b

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Keçilerdeki serum kalsiyum normal değerinin 4-19 mg/dl olduğu bilindiğinden, çalışmada kullanılan hayvanların tüm haftalardaki serum kalsiyum değerlerinin referans aralıklar içerisinde olduğu belirlendi. Ayrıca en yüksek seviyeye prepartum 3.haftada (9,38 mg/dl), en düşük seviyeye de postpartum 2.haftada (8,33 mg/dl) ulaştığı tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki kalsiyum seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
CA, mg/dl	9,38±0,09 ^a	8,98±0,14 ^a	9,15±0,09 ^a	8,68±0,14 ^b	8,7±0,12 ^b	8,33±0,12 ^b	8,67±0,13 ^b

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

Sunulan çalışmadaki keçilerin serum fosfor düzeylerinin doğuma 1 hafta kala en düşük seviyede olduğu (4,59 mg/dl) (Tablo 11), doğumdan sonraki 2. haftada pik seviyeye ulaştığı (6,59 mg/dl), tüm haftalardaki fosfor değerlerinin ise referans aralıklarda olduğu gözlemlendi (Fosfor normal değeri = 0,3-17 mg/dl). Magnezyum değerlerinde ise en düşük seviyenin postpartum 7.günde, en yüksek seviyenin de postpartum 14. günde şekillendiği, magnezyum referans değerlerinin 0,3-5 mg/dl arasında olduğu bilindiğinden, bazı haftalarda referans değerinin biraz üzerinde olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki fosfor ve magnezyum seviyeleri ($p < 0,001$) (Mean± StdDev).

	-21.GÜN	-14.GÜN	-7.GÜN	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN
P, mg/dl	5,46±0,4 ^a	6,29±0,4 ^a	4,59±0,3 ^b	4,66±0,3 ^b	5,31±0,3 ^a	6,59±0,4 ^a	5,63±0,3 ^a
MG, mg/dl	2,23±0,1 ^b	2,21±0,1 ^a	1,94±0,1 ^b	2,08±0,1 ^a	1,92±0,1 ^b	2,74±0,1 ^a	2,56±0,1 ^a

^{a,b}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$).

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur ($p < 0,001$).

3. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma, Saanen ırkı keçilerde bazı önemli biyokimyasal kan parametrelerin doğum öncesi, doğum anı ve doğum sonrası dönemler arasında değişiklik gösterip göstermediğini belirlemek için yapılmıştır. Bu önemli biyokimyasal kan parametreleri ise Metabolik Profil Test ile değerlendirilmiştir.

Sadjadian ve ark. (2012)'nin saanen ırkı keçilerinde yaptıkları bir araştırmada kan serumundaki NEFA konsantrasyonlarının, doğuma 30 gün kaladan itibaren yavaş yavaş arttığı, doğumun gerçekleştiği günde en yüksek seviyeye ulaştığı, doğumdan sonraki 35. günlere kadar değişim gösterdiği ve bu günlerde ise en düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada da, serum NEFA konsantrasyonlarının doğum esnasında pik seviyeye ulaştığı (0.53 mmol/l), doğumdan sonraki haftalarda ise yavaş yavaş düştüğü belirlenmiştir (Tablo 1). Doğum esnasında artan NEFA konsantrasyonu, hem hayvanın doğum için harcayacağı enerjiyi, hem de doğum şekillendikten sonra süt üretimi için ihtiyaç duyulan enerjiyi karşılamak içindir. Gebeliğin son döneminde fetüs ve memenin gelişmesi için ihtiyaç duyulan enerjiyi karşılamak adına meydana gelen glikoneogenesis ve yağ dokunun mobilizasyonu, prepartum hormonlarının konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilir (Cheng ve ark., 2007; Grummer, 1995; Vazquez ve ark., 1994). Herdt, (1988) ve Herdt, (2000)' e göre gebeliğin en sonunda plazmadaki NEFA'nın yükselişleri karaciğerdeki TG'in artmasıyla sonlanmayabilir, fakat doğum esnasındaki akut NEFA artışlarının karaciğer TG'in infiltrasyonunu başlattığı şeklinde yorumlanabilir. Vazquez-Anon ve ark. (1994) ile Herdt (2000)'in yaptıkları bir diğer çalışmanın sonucuna göre; doğum esnasında pik seviyelere ulaşan NEFA konsantrasyonu, laktasyonun ilk haftalarında ise düşmeye başlamıştır. Bu olayların şekillendiği süre zarfında hormonal değişiklikler de çok önemlidir. Doğumdan önce, insülin / glukagon oranı glikoneogenesis ve lipoliz lehine azalır (Vazquez-Anon, 1994). Doğumdan önce plazma lipolitik hormonlarındaki artışlar plazma NEFA konsantrasyonlarında artışa katkıda bulunabilir. Doğumdan sonraki günlerde NEFA seviyesinin yavaş yavaş bazal seviyeye inmeye başladığı

gözlemlenmiştir. Ayrıca NEFA'daki düşüşler vücuttaki yağ mobilizasyonunun azalması veya karaciğerde VLDL sentezi için NEFA'nın kullanıldığının göstergesi olarak yorumlanabilir. Öte yandan sunulan çalışmada en yüksek plazma NEFA konsantrasyonlarının doğumun gerçekleştiği gün (0,53 mmol/l) , en yüksek BHBA konsantrasyonlarının ise postpartum 3. hafta (0,55 mmol/l) olduğu belirlenmiştir. Bu zaman farklılığının NEFA'nın BHBA sentezinde kullanılabilirliğiyle açıklanabileceği Cheng ve ark. (2007) tarafından bildirilmektedir. Muhtemelen NEFA'nın okside veya esterifiye olması ile ilgili ve hepatik kapasitenin aşılması oranında lipolizis gelişerek BHBA konsantrasyonları da bundan sonra arttığı düşünülmüştür.

BHBA, geçiş döneminde enerji durumu ile ilgili en önemli indikatördür (Duffield, 2003; İnal, 2007). Bu nedenden dolayıdır ki, Navarre ve ark. (2002) koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, BHBA'nın kandaki konsantrasyonunun 0,8 ila 1,6 mmol/L olmasının, koyunlarda NEB'in göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir. Moghaddam ve Hassanpour (2008)'un koyunlar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise BHBA konsantrasyonu, keçilerininkinin aksine doğum öncesi dönemde daha yüksek çıkmıştır. Sadjadian ve ark. (2012)'nin saanen keçilerinde yaptıkları bir araştırmada, BHBA konsantrasyonlarının özellikle doğuma 15 gün kaladan itibaren doğumdan sonraki 21. günlere kadar yükseldiği, sonraki günlerde de azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmadaki BHBA konsantrasyonları 0.134 ila 0.375 mmol/l arasında değişmekteyken, sunulan çalışmadaki BHBA konsantrasyonları ise 0.200 ila 0.550 mmol/l arasında (Tablo 2) değişiklik gösterdiği belirlenmiş ve doğuma yaklaştıkça BHBA konsantrasyonunun azaldığı, doğum esnasında yükseldiği ve doğumdan sonraki haftalarda da giderek arttığı tespit edilmiştir. Tıpkı ineklerdeki gibi saanen keçilerinde de doğumdan sonraki dönemde BHBA konsantrasyonu, doğumdan önceki döneme göre daha yüksek çıkmıştır. Bunun en önemli sebebi ise laktasyonun başlamasıyla birlikte artan enerji gereksinimidir.

Balıkçı ve ark. (2007) ile Al-Dewachi (1999) gibi araştırmacılar, gebe koyunlardaki total protein seviyelerinin, gebe olmayan koyunlara nazaran daha düşük olduğunu kaydetmişlerdir. Tanrıtanır ve ark. (2009)'nın keçilerde yaptıkları bir çalışmada ise serum total protein seviyelerinin, doğumdan önceki dönemde, doğum sonrasındaki döneme göre ciddi anlamda düşük olduğunu saptamışlardır. Sadjadian

ve ark. (2012)'nin saanen keçilerinde yaptıkları bir araştırmada da tıpkı Tanritanır ve ark. (2009)'nin yaptığı araştırmadaki gibi doğum öncesindeki serum total protein düzeylerinin, doğum sonrasındaki döneme nazaran daha düşük olduğu, doğumdan sonraki 13. günde pik seviyelere ulaştığı belirlenmiştir. Sunulan çalışmada da bu araştırmacıların sonuçlarıyla örtüşen bulgular elde edilmiş, doğum sonrası 7. günde total protein seviyesinin 6,92 g/l ile pik seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir (Tablo 3). Tıpkı diğer araştırmacıların bulguları gibi; doğumdan önceki serum total protein seviyeleri, doğum sonrası dönemine göre daha düşük çıkmıştır. Bu düşüşün, fötüsün gelişmesi ve büyümesi için gerekli olan protein sentezini anne kaynaklı aminoasitleri kullanarak yaptığı ve doğuma en yakın dönemde dokuların en yüksek düzeyde bu görevi yerine getirme isteğinde olduğundan kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Shetaewi ve ark. (1992)'nin gebe koyunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, laktasyonla birlikte, albuminin düştüğü ve globulinin ise artış gösterdiği saptanmıştır. Sunulan çalışmada albumin düzeylerinin doğuma kadar olan dönemde yavaş yavaş azaldığı, doğumdan 1 hafta sonrasında ise yeniden artış gösterdiği ve bu değişimlerin anlamlı bir fark oluşturduğu tespit edildi (Tablo 3). İnsanlarda olduğu gibi ruminantlarda da gebelik esnasında kandaki albumin seviyesinin gebe olmayan hayvanlara göre daha düşük seyrettiği tespit edilmiştir. Bu durumun en önemli nedenleri ise; kan hacmindeki artış (hemodilüsyon) ve idrar ile albumin atılmasının artmasıdır. Tüm bunlara ek olarak; böbreklerin özellikle gebelik esnasında albumin geçirgenliğinin arttığı da unutulmamalıdır. Eğer sunulan çalışmadaki hayvanlarda albumin seviyesinde referans değerlerin altında olacak şekilde ciddi bir düşüş gözlemlenseydi, gebelik toksemisinin varlığından söz edilebilirdi.

Saanen keçilerinde yapılan bir çalışmada (Sadjadian ve ark., 2012), kan üre azotu seviyesinin doğum esnasında en düşük seviyelerde, doğumdan sonraki 21.günde ise en yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışmalarındaki BUN konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı değişimler göstermemiştir. Bauchart ve ark. (1993)'nin ineklerde yaptığı bir çalışmada da BUN seviyesinin doğumdan sonraki dönemde artış gösterdiği ve bunun sebebinin ise doğum sonrası yem alımının artışı yani kuru madde tüketimi ile alakalı olduğu düşünülmüştür. Sunulan çalışmada da diğer araştırmacılara paralel olarak; BUN konsantrasyonunun doğuma en yakın dönemde (9 mmol/l) ve doğum esnasında en

düşük seviyelere geldiği, doğumdan sonra ise yavaş yavaş arttığı, 14. günde en yüksek seviyeye ulaştığı (16,4 mmol/l) tespit edildi (Tablo 4). Doğum öncesi azalan BUN'un sebebi; doğuma yaklaştıkça artan stres ve hormonal değişime bağlı olarak yem alımının azalması, yani kuru madde tüketiminin azalması ile ilişkili olabilir. Sunulan çalışmada kreatinin seviyesinin doğumdan önce yavaş yavaş arttığı, doğum anında pik seviyeye ulaştığı (0,68 mg/dL), doğumdan sonra da yavaş yavaş azalarak eski seviyelerine geri döndüğü tespit edilmiştir (Tablo 4). Doğum esnasında kreatinin düzeyindeki artış, doğum stresinin glomerular filtrasyon oranı (GFR) üzerindeki hemodinamik etkisine bağlanabilir.

Bazı araştırmacılar, AST enzim aktivitesinin doğuma yakın dönemlerde farklılıklar gösterdiğini bildirilmektedirler. Nitekim Özyurtlu ve ark. (2007)'nin ivesi koyunlarında yaptığı bir çalışmada doğum sonrasındaki AST düzeyinin ciddi anlamda artış gösterdiğini ve bu artışın hormonal sistemdeki reproduktif durumla alakalı birtakım değişiklikler yüzünden olabileceğini savunmuşlardır. Yokuş ve ark. (2006)'nin sakız-ivesi melezi koyunlarda yaptığı bir diğer çalışmada ise AST seviyesinin mevsimsel dönemle birlikte, reproduktif dönemle de değişebileceğini bildirilmişlerdir. Tanrıtanır ve ark. (2009)'nin kıl keçilerinde yaptığı bir çalışmada ise, ALP aktivitesinin doğumdan sonraki dönemde, doğumdan önceki döneme göre ciddi anlamda artış gösterdiği, ancak AST değerinde istatistiksel olarak anlam ifade edebilecek bir değişimin söz konusu olmadığı tespit edilmiştir. AST aktivitesi ineklerde yağlı karaciğer hastalığı için önemli bir göstergedir (Cebra ve ark., 1997; Herdt, 2000; Herdt ve Gerloff, 2009). Kaneko (1989)'nin yaptığı bir çalışmanın sonucuna göre, sığırlardaki hepatik lipidozis için AST duyarlılığı %94 civarında olduğu düşünülmektedir. Balıkçı ve ark. (2007) ile Barakat ve ark. (2007)'na göre de; koyun ve keçilerdeki gebelik toksemisinde de AST aktivitesi artar. Khan ve ark. (2011) ile Taghipour ve ark. (2011)'nin koyunlarda yaptığı çalışma ile Seifi ve ark. (2007)'nin ineklerde yaptığı bir çalışmada da doğum sonrası AST düzeyinde anlamlı fark bulunmuş, bu anormal AST aktivitesinin, NED'de olan hayvanların karaciğerindeki yağ infiltrasyonu göstergesi olabileceği düşünülmüştür. İnsanlarda da gebelik esnasında AST enziminin yüksek olması beklenmez. Hepatit, karaciğer tümörleri, safra yolları hastalıkları, karaciğerdeki birtakım hastalıklar, bazı ilaçların kullanımı, müküler distrofi gibi durumlar gebelik esnasında AST değerinin

yükselmesine neden olur. Eğer gebelikte AST enzim değeri yüksekse preeklampsi (gebelik toksemisi) söz konusudur. Doğumdan sonra serum AST düzeyindeki artışın, o dönemdeki karaciğer metabolizması veya karaciğerin hücre yenilenmesi sürecine girmesi ile alakalı olabileceği savunulmuştur. Sunulan çalışmada doğum sonrası AST seviyesinin doğum öncesine göre daha yüksek olmasına rağmen, gebelikteki AST ve BHBA değerlerinin referans değerler içerisinde çıkmış olması, çalışmamızda kullanılmış olan hayvanların NED'de olmadığını gösterebilir (Tablo 5). Öte yandan karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun kesin tanısının konabilmesi için karaciğerden biyopsi örneği alınması gerektiğinden, çalışmadaki hayvanlardan herhangi bir biyopsi örneği alınmadığı için, yağlanmanın net olarak varlığı ortaya konulamamıştır.

Ruminantlarda özellikle negatif enerji dengesi ile ilişkili olan karaciğer yağlanmasında serum GGT seviyelerinin yüksek olduğu ve bu parametrenin tanısal anlamda kullanılabileceği bildirilmiştir. Nitekim yükselmiş GGT aktiviteleri, hepatobilier sistem ve özellikle kolestazis ile ilişkili olabilir. Ayrıca GGT ile beraber ALP, SDH ve GLDH ta artış gösterirse kronik karaciğer yetmezliğini işaret edebilir (Şentürk, 2013). Öte yandan tıpkı buzağılarda olduğu gibi yeni doğan oğlaklarda da kolostrum alınımını takiben kan serumunda GGT artmaktadır. Dolayısı ile oğlağın yeteri kadar kolostrum alıp almadığını belirlemede önemli bir indikatördür (Şentürk, 2013). Sevinç ve ark. (1999)'nın sığırlarda yaptıkları bir çalışmada gebeliğin 7. ayıyla doğumdan sonraki 2. ay arasındaki serum GGT düzeyinde istatistiksel bir fark bulamamışlardır. Sunulan çalışmada doğum öncesi son hafta ile doğum esnası ve doğum sonrası ilk hafta karşılaştırıldığında serum GGT konsantrasyonlarının istatistiksel olarak fark yaratmayacak numerik artışlar gösterdiği belirlendi. GGT serum konsantrasyonundaki bu artış, tıpkı AST enziminin yükselmesinde görüldüğü gibi karaciğerdeki yağ infiltrasyonu ve metabolik aktivitesinin artmasıyla ilgili olabilir. Bu değişimler, hücrelerin fizyolojik aktivasyonundaki artışı ya da hücrelerde şekillenen olası hasarı gösterecektir. Keçilerde serum GGT referans değerinin 0-30 U/l olduğu bildirildiğinden söz konusu hayvanlarda özellikle doğumdan sonraki dönemde serum GGT düzeyinin 30 U/l den çok az fazla olması, olası karaciğer yağlanması tanısını güçlendirse de , yukarıda da bahsedildiği gibi yağlanmanın kesin tanısı için biyopsi örneğine ihtiyaç duyulmaktadır (Tablo 6). Bunun yanında olası karaciğer yağlanması tanısını güçlendirmek için GGT ile birlikte SDH düzeyini de

değerlendirmek gerekir. Çünkü SDH'nin artış göstermesi, özellikle karaciğer yağlanması için ruminantlarda spesifik kabul edilmektedir. Ayrıca SDH'nin, hepatik dejenerasyon sırasında salınan sitoplazmik bir enzim oluşu akut karaciğer hasarında hızla yükselmesine neden olmaktadır (Şentürk, 2013). Sunulan çalışmadaki hayvanlarda SDH düzeyleri doğum anına kadar yavaş yavaş artmış, doğum esnasında pik seviyeye ulaşmış (29,9 U/l) doğumdan sonra da giderek düşmeye başlamıştır (Tablo 6). Doğum esnasında pik seviyeye ulaşan SDH 'ın bu kısa süreli yükselişi, karaciğer yağlanması ihtimalini güçlendirse de, bu yükselmeyi doğum esnasındaki hormonal değişimlere de bağlamak olasıdır. Ayrıca doğumdan sonra serum GGT seviyesinin giderek artarken serum SDH seviyesinin ise giderek azalmış olması olası karaciğer yağlanması tanısını zayıflatmıştır.

Khan ve ark. (2011)'na göre gebelik boyunca hayvanların beslenme durumlarını ortaya koyabilen en önemli parametrelerden biri de kan glikoz konsantrasyonlarıdır. Merinos koyunlarda yapılan bir çalışmada kan glukoz seviyeleri, flushing uygulamasından önce 3,0 mmol/l ve flushing uygulamadan sonra 3.9 mmol/l olarak ölçülmüştür (Venter ve Greyling, 1994). Gürgöze ve ark. (2009)'nın yaptıkları bir çalışmada geçiş döneminde koyunların kan glukoz düzeylerini değerlendirmişler ve buna göre, en düşük değeri gebeliğin 120. gününde $32,18 \pm 1,60$ mg/dl ve en yüksek değeri postpartum 14. günde $56,65 \pm 3,68$ mg/dl olarak belirlemişlerdir. Mbassa ve Poulsen (1991)'in gebe keçilerde kan glikoz düzeyini araştırdığı bir çalışma, gebe olan hayvanların kandaki glikoz düzeylerinin gebe olmayan hayvanlara göre daha düşük çıktığı yönündedir. Bir başka araştırmacılar ise (Balıkçı ve ark., 2007; Kumar, 2009) koyunların gebeliklerinin son dönemlerindeki kan glikoz seviyesinde önemli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir.. Öte yandan Al-Dewachi (1999)'nin tüm bunların aksine plazma glikoz düzeyinin artış gösterdiğini bildiren bir çalışması da vardır. Charismiadou ve Bizelis (2000)'in koyunlarda yaptığı bir çalışmada glikozun en yüksek seviyesinin doğuma yakın dönemde olduğu tespit edilmiştir. Vazquez-Annon ve ark. (1994), doğum anında artan glikozun, metabolik değişimler, özellikle hormonal değişimler (katekolaminler ve glikokortikoidlerin etkisi) sonucu şekillenen glikoneogenezisten dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sunulan çalışmada da araştırmacıların sonuçlarına benzer olarak; kan glikoz düzeylerinin doğuma en yakın dönemde pik seviyeye

ulaştığı (62,8 mg/dl), doğumdan sonraki dönemde yavaş yavaş azaldığı ve doğum önceki glikoz seviyesiyle doğum sonrasındaki glikoz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Tablo 7). Sunulan çalışmada doğum sonrası ilk 2 hafta düşen glikoz değeri, Seifi ve ark. (2007)'nin ineklerde yapmış olduğu çalışmayla örtüşecek şekilde laktasyonla yani yüksek süt verimiyle ilişkilendirilmiştir.

Azab ve Abdel-Maksoud (1999), Krajnicikavo ve ark. (2003), Balıkçı ve ark. (2007), Sandabe ve ark. (2004)'nin yaptıkları bazı çalışmalarda, gebeliğin son dönemine doğru kolesterol seviyesinin arttığı, Mbassa ve Poulsan (1991)'in yaptıkları çalışmada ise plazma kolesterol düzeyinin laktasyon boyunca artış gösterdiği ortaya konulmuştur. Özpınar ve ark. (1988) ile Özpınar ve Özpınar (1989) 'in koyunlarda yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise bu durumun aksine kolesterol seviyesinin gebeliğin başlamasıyla azalma gösterdiği ve gebeliğin sonlanmasıyla da yeniden eski düzeyine ulaştığı şeklindedir. Sunulan çalışmada da doğum öncesinde yavaş yavaş azalan kolesterolün doğum esnasında en az seviyeye düştüğü (83.8 mg/dl), doğumdan sonra da yavaş yavaş artarak eski seviyelerine ulaştığı ve doğum öncesi ile doğum sonrası kolesterol seviyesinde istatistiksel anlamda farklılık görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 8). Bu farklılığın annelerin yavrularını besleme amacıyla kolostrum ile beraber (çünkü kolostrum yağdan, yağ içeren maddelerden, immunglobulinlerden zengin olduğu için) depo yağlarını kullanmalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda bu değişimin doğumla, beslenmeyle, 1'den çok yavru yapmayla alakalı olduğu, ancak bu unsurların ortadan kalkması durumunda yeniden eski seviyesine kavuşacağını da söylemek mümkündür.

Serum trigliserid düzeyleri hepatik lipidozide genellikle düşüktür. Benzer şekilde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonları da azalmıştır. Karaciğer yağlanması serum yağ asitlerinin artması ve azalan VLDL ile ilişkilidir. Kolesterol, trigliserid ve lipoproteinlerin değerlendirilmesi yemlemeden önce alınan kan serumlarından ivedi olarak yapılmalıdır. Trigliserid ölçümü için oda ısısında uzun süre bekletilen örneklerde oluşan yıkımlanma ile NEFA düzeyi artabilir. Sığırlarda artan NEFA ile birlikte trigliserid seviyesinin 5 mg/dl'nin altında olması hepatik lipidozisi işaret edebilir (Şentürk, 2017). Koyun ve keçilerde gebeliğin son aylarında serum trigliserid

düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışmalarla (Balıkçı ve ark., 2007; Hamadeh ve ark., 1996) sunulan çalışmamızdaki bulgular benzerlik göstermektedir. Balıkçı ve ark. (2007) gebelik sonrası 45. gün trigliserid değerlerinin gebeliğin son aylarına göre düştüğünü bildirmiştir. Obidike ve ark. (2009) 'nın yaptığı başka bir çalışmada ise yukarıdaki araştırmacılarından farklı olarak; doğum sonrası trigliserid düzeylerinin arttığı kaydedilmiştir. Sunulan çalışmada ise doğuma yaklaştıkça trigliserid seviyesinde belirgin artış olduğu, hatta doğuma en yakın haftada pik seviyeye ulaştığı (36 mg/dl) doğum esnasında düştüğü, doğumdan sonraki dönemlerde ise yavaş yavaş artarak yeniden normal seviyelere geldiği saptanmıştır (Tablo 9). Gebeliğin son dönemlerinde ve doğum sonrasında trigliserid seviyesindeki artışın; fötusun enerji ihtiyacını karşılayabilmek için ve vücut rezervlerinin oluşması amacıyla fazla glikoz alınmasından kaynaklandığı, fötus tarafından alınan bu fazla glikozun trigliserid oluşturmak amacıyla yani yağ depolarını tamamlamak amacıyla gliserol yapımında kullanıldığı kaydedilmiştir (Rukkwamsuk ve ark., 1999). Doğumdan sonraki artışın da süt yağı oluşumu amacıyla meme bezlerinin trigliserid sentezinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ruminantlar 40 mg/kg düzeylerindeki düşük glikoz seviyelerini günlerce tolere edebildiğinden dolayı fazla alınan miktar kolaylıkla trigliseridlere çevrilebilir (Obidike ve ark., 2009).

Küçük ruminantlardaki gebelik toksemisi (sığırlarda ketozis) ve kalsiyum metabolizması birbirlerini doğrudan etkileyen bir ilişki içersindedir. Genellikle ketozisli hayvanlarda değişen derecelerde hipokalsemi şekillenebilir. Ketozisde değişen derecelerde oluşan metabolik asidoza bağlı iyonize kalsiyum genellikle normal olmakla birlikte total kalsiyum konsantrasyonunda azalmalar dikkati çekebilir. Subklinik hipokalsemi, klinik hipokalsemiye göre çok daha sık görülen metabolik bir sorundur. Subklinik hipokalsemiye sahip işletmelerde genellikle güç doğumlar, doğum sonrası uterus konsantrasyonlarındaki azalmaya bağlı içeriğin tam olarak boşaltılamaması, ve dolayısıyla akut veya kronik metritise bağlı ilerleyen dönemlerde infertilite, abomasal deplasmanlar, doğum öncesi ve doğum sonrası ayağa kalkamama gibi sorunlar ön plandadır (Şentürk, 2013; Şentürk, 2017). Krajnıkovalar ve ark. (2003)'nın keçilerde yaptığı bir çalışmada, serum kalsiyum değerlerinin doğuma yakın dönemde düşmeye başladığı, doğumdan sonraki 3.günde en düşük seviyede olduğu (1,73 mmol/l), ancak bu azalmanın puerperal dönemin

karakteristik bir özelliği olduğu dile getirilmiştir. Sunulan çalışmada da en düşük kalsiyum seviyesi doğumdan sonraki 2.haftada şekillenmiş (8,33 mg/dl = 2,08 mmol/l) bu azalma diğer yazarların görüşüyle uyumlu olarak laktasyondaki hayvanın süt veriminin fazla olması ya da yavrularını emzirmesiyle ilişkilendirilmiştir (Tablo 10). Ayrıca sunulan çalışmadaki tüm hayvanların kalsiyum seviyeleri doğum öncesi dönemde de doğum sonrası dönemde de normal sınırlar içerisinde olduğundan (Tablo 10) klinik ya da subklinik hipokalsemik bir durum söz konusu değildir.

Sürekli hipofosfotemide osteomalasiye, doğum öncesi parapleji, şiddetli yetmezliklerde eritrosit membran yapısı bozulduğu için genellikle doğum sonrası görülen postpartum hemoglobinüri şekillenebilir (Şentürk, 2017). Stockdale ve ark. (2005)'nin ineklerde yaptıkları bir çalışmada hayvanlara puerperal hemoglobinüri tanısını koymuşlar ve bu hayvanların plazma fosfor konsantrasyonlarının 0,92 mg/dl'den daha az çıktığını bildirmişlerdir. Karapınar ve ark. (2007)'nin yaptıkları bir diğer çalışmada ise, ketozisli hayvanlarda, sağlıklı hayvanlara göre belirgin hipofosfotemi şekillendiği, bu hipofosfoteminin de hem hastalık nedeniyle şekillenen iştahsızlığa, hem de doğumdan sonra sütle aşırı fosfor kaybına bağlı olarak gerçekleştiği belirtilmiştir. Sunulan çalışmada en düşük fosfor konsantrasyonu doğuma 1 hafta kala şekillenmiş (4,59 mg/dl), doğum esnasında hafifçe yükselmiş, doğumdan sonra da yavaş yavaş yükselerek doğum öncesi seviyeye tekrar ulaşmıştır (Tablo 11). Doğuma yakın dönemde azalan fosfor seviyesinin en önemli sebebi; doğum yaklaştıkça artan strese bağlı olarak hayvanda şekillenen iştahsızlığa bağlı olarak yem alımının ciddi anlamda azalması, yani kuru madde tüketiminin yeteri kadar olamayışından kaynaklanabilir. Magnezyum iyonu hücre içi katyonların en önemlisidir. Kalsiyum antagonisti olarak görev yapar. Magnezyum hücrel sodyum ve potasyumun dengesinde önemli rol oynayan Na, K, ATPaz enzimin etkinliğini düzenlemesinde görev yapar. Dolayısıyla eksikliğinde hücredeki Na-K dengesi bozulur ve sinirsel iletide şiddetli uyarımlar oluşur. Serum magnezyum seviyesi genellikle kış aylarında düşüktür ve bu dönemde subklinik hipomagnezemi oluşabilir (Şentürk, 2017). Sunulan çalışmada magnezyum konsantrasyonunun doğuma yakın son haftada (1,94 mg/dl) ve doğumdan sonraki ilk haftada (1,92 mg/dl) en düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11). Doğuma yakın son haftadaki azalmayı, strese bağlı yem alımının azalmasıyla, doğumdan sonraki azalmayı ise

hormonal adaptasyonla ya da postpartum hipokalsemi başlangıcıyla ilişkilendirmek mümkündür.

Sonuç olarak; keçilerde gebelik toksemisi, hipokalsemi, infertilite, süt verimi düşüklüğü, metritis, mastitis gibi hastalıklar ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sunulan çalışma ile ülkemizde yetiştiriciliği günden güne artan saanen ırkı keçilerde bu hastalıkların varlığı ya da bu hastalıklara yakalanma riski metabolik profil test sayesinde incelenmeye çalışıldı, çıkan sonuçlar istatistiklerle yorumlanıp diğer araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Çalışma süresince NEFA, SDH ve CREA değerlerinin doğum anında arttığı, CHOL ve TG değerlerinin ise doğum anında azaldığı tespit edildi. Doğumdan önceki 3 haftanın değerleri ile doğumdan sonraki 3 haftanın değerleri karşılaştırıldığında; NEFA, CHOL, GLU, TG, Ca+ ($p < 0,001$) konsantrasyonlarının doğumdan önceki haftalarda daha yüksek olduğu, BHBA, Mg+, ALB, GGT, AST, TP, P, BUN, SDH, CREA ($p < 0,001$) konsantrasyonlarının ise doğumdan sonraki haftalarda daha yüksek olduğu belirlendi.

Bu çalışma, ileride küçük ruminantlar üzerinde yapılacak olan başka çalışmalara öncü ve örnek olması yönünden önem arz etmektedir. Daha detaylı çalışmalar ile materyal sayısının daha fazla olması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Adewuyi AA, Gruys E, Van Eerdenburg F (2005) Non esterfied fatty acids (NEFA) in dairy cattle. *Veterinary Quarterly* 27: 117- 126.
2. Ağaoğlu Z, Akgül Y (2006) Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. II. Baskı, Medipres Matbaacılık, Malatya, s: 405-440.
3. Alaçam E (1997) Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 2.Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 26-32.
4. Al-Dewachi O (1999) Some biochemical constituents in the blood serum of pregnant awassi ewes. *İraqi Journal of Veterinary Sciences* 12: 275-279.
5. Andrews A (1997) Pregnancy toxæmia in the ewe. *In Practice* 19: 306-312.
6. Andrews A (1998) Recombinant bovine somatotropinand propylene glycol following glucose injection. *Small Ruminant Research* 23: 204-210.
7. Arthur C, Guyton Md (1971) Textbook of medical physiology. 2th Edition, WB Saunders Company, London, pp: 7-9.
8. Aslan V, Aştı RN, Nizamlıoğlu M ve ark (1989) Postpartum dönem hastalıklarının yağlı karaciğer sendromu ile ilgisi. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 4: 43-51.
9. Astrup HN, Nedkvitne JJ (1987) Magnesium, glucose and cholesterol in serum of pregnant ewes fed silage and bam dried hay. *Norwegian Journal of Agricultural Sciences* 1: 75-80.
10. Aştı RN, Aslan V, Nizamlıoğlu M ve ark (1989) Süt ineklerinde yağlı karaciğer sendromu üzerine araştırmalar. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 7: 21-36.
11. August P (2000) Preeclampsia : new thoughts on an ancient problem. *Journal of Clinical Hypertension* 2:115-23.
12. Aurich Je, Aurich C (1994) Induction of parturition in domestic animals. *Royal Society of Chemistry* 75: 742-746.
13. Avcı G, Küçükkurt İ, Kontaş T ve ark (2013) Farklı ırk koyunlarda rasyona çinko ilave edilmesinin plazma leptin, insulin ve tiroid hormon düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 60: 1-5.
14. Avioli Lv, Krane Sm (1990) Metabolic Bone Disease and Clinically Related Diseases. 2nd Edition , WB Saunders Company, London, pp: 196-210.
15. Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S ve ark (1991) Sığır Hastalıkları. II. Baskı, Tümvet Yayınları, İstanbul, s:78-92.
16. Azab ME, Abdel-Maksoud HA (1999) Changes in some hematological and biochemical parameters during prepartum and postpartum periods in female baladi goats. *Small Ruminant Research* 34: 77-85.
17. Baird GD, Van Der Walt JG, Bergman EN (1983) Whole-body metabolism of glucose and lactate in productive sheep and cows. *British Journal of Nutrition* 3:249-

255.

18. Baldwin DS, Neugarten J (1987) Hypertension and renal disease. *American Journal of Kidney Disease* 10: 186-91.
19. Balıkcı E, Yıldız A, Gürdoğan F (2007) Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. *Small Ruminant Research* 67: 247-251.
20. Barakat SEM, Al-Bhanasawi NM, Elazhari GE (2007) Clinical and sero-biochemical studies on naturally occurring pregnancy toxemia in Shamia goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 6: 768-772.
21. Barrington EJW (1975) *An Introduction to General and Comparative Endocrinology*. 2. Edition, Clarendon Press, Oxford, pp: 256-280.
22. Başoğlu A, Sevinç M, Birdane FM ve ark (2002) Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16: 732-735.
23. Batmaz H, Mert N, Çetin M ve ark (1992) Prepartum ve postpartum dönemdeki ineklerde bazı hematolojik, biyokimyasal değişiklikler ve klinik bulgular. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 11: 171-179.
24. Bauchart D (1993) Lipid absorption and transport in ruminants. *Journal of Dairy Science* 35: 229-232.
25. Bergman EN, Brokman RP, Kaufman CF (1974) Glucose metabolism in ruminants: comparison of whole-body turnover with production by gut, liver, and kidneys. *Journal of Federation Proceedings* 33(7):1849-1854.
26. Blum JW, Kunz P, Leuenberger H et al (1983) Thyroid hormones, blood plasma metabolites and haematological parameters in relationship to milk yield in dairy cows. *Animal Science* 36: 93-104.
27. Bogin, E, Seligman N, Holzer Z et al (1988) Blood profile of a healthy beef herd grazing seasonal Mediterranean range. *Journal of Veterinary Medicine* 35: 270-276.
28. Borges JRJ, Grandy MC, Siqueira AJS (1997) A comparison of the blood levels of inorganic phosphorus, calcium, glucose, total protein, albumin and globulins from jugular, mammary and coccygeal veins of lactating and non-lactating cows. *Revista Brasileira Cienia Veterinaria* 4 (2): 63-66.
29. Bölükbaşı, F (1989) *Fizyoloji Ders Kitabı*. 1. Baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, s: 83-130.
30. Brenner BM (1985) Nephron adaptation to renal injury or ablation. *American Journal of Physiology* 3: 24-37.
31. Broutns SH, Hawkins JF, Baird AN et al (2004) Outcome and subsequent fertility of sheep and goats undergoing cesarean section because of dystocia: 110 cases (1981-2001). *Journal of Animal Veterinary Medical Association* 224: 275-279.
32. Browning MI, Correa JE (2008) Pregnancy toxemia (ketosis) in goats. <http://www.aces.edu/pubs/docs/U/Unp-0106/Unp-0106.pdf>, (23.10.2012).
33. Brozos C, Mavrogianni S, Fthenakis GC (2011) Treatment and control of periparturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of North America* 27: 105-113.
34. Brzostowski H, Milewski S, Wasilewski A et al (1995) The influence of the reproductive cycle on levels of some metabolism indices in ewes. *Archivum Veterinarium Polonicum* 35 (1-2): 53-62.
35. Buswell JF, Haddy JP, Bywater RJ (1986) Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. *Veterinary Record* 118: 208-

209.

36. Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ (1991) *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 1th Edition, Bailliere Tindall, London , pp: 59-72.
37. Charismiadou MA, Bizelis JA (2000) Metabolic changes during the perinatal period in dairy sheep in relation to level of nutrition and breed. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 84: 61-72
38. Carruthers TD (1986) *Current therapy in theriogenology*. 2nd Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 501-504.
39. Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM (1991) Lipoxygenase mediated transformation of human low density lipoprotein to an oxidized and cytotoxic complex. *Journal of Lipid Research* 32: 63-70.
40. Cebra CK, Garry FB, Getzy DM et al (1997) Hepatic lipidosis in anorectic, lactating holstein cattle: A retrospective study of serum biochemical abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11: 231-237.
41. Cengiz F (2001) Hayvanlarda zorlanım (stres) oluşturan etkenler. *Journal of Faculty Veterinary Medicine* 20: 147-153.
42. Cheng X, Zhe W, Ysn-Fei Lİ et al (2007) Effect of hypoglycemia on performances, metabolites and hormones in periparturient dairy cows. *Agricultural Sciences in China* 6(4): 505-512.
43. Chilliard Y (1987) Revue bibliographique : Variations quantitatives et métabolisme des lipides dans les tissus adipeux et le foie au cours du cycle gestation-lactation . *Reproductive Nutrition Development* 27: 327-398.
44. Civelek T, Sevinç M, Boydak M ve ark (2006) Serum apolipoprotein B100 concentrations in dairy cows with left sided displaced abomasum. *The Revue de Medicine Veterinaire* 157: 361-365.
45. Currie WB, Thorburn GD (1977) Parturition in goats: studies on the interactions between the foetus, placenta, prostaglandin F and progesterone before parturition, at term or at parturition induced prematurely by corticotrophin infusion of the foetus. *Journal of Endocrinology* 73: 263-278.
46. Djuricic D, Samardžija M, Dobranic T et al (2011) Comparison of blood serum macromineral concentrations in meat omparison of blood serum macromineral concentrations in meat and dairy goats during puerperium and dairy goats during puerperium. *Veterinarski Arhiv* 81: 1-11.
47. Donoghue S, Richardson DW, Sklan D et al (1985) Placental transport of retinol in ewes fed high intakes of vitamin A. *The Journal of Nutrition* 115: 1562-1571.
48. Drackley JK (1999) Biology of dairy cows during the transition period:the final frontier. *Journal of Dairy Science* 82: 2259-2273.
49. Duffield T (2003) Minimizing subclinical metabolic diseases. *Tri-State Dairy Nutrition Conference, Indiana*, pp: 43-55.
50. Eلفenbein IB, Baluarte HJ, Grukin AB (1974) Renal hypoplasia with oligomeganefronia. *Archives of Pathology* 97: 143-149.
52. Enginler SÖ, Gürbulak K (2014) Pregnancy diagnosis in goats by ultrasonography. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 11: 39-44 .
53. Ersoy E, Bayşu N (1986) *Biyokimya Ders Kitabı*. I. Baskı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara, s: 12-85.
54. Eskandarzade N, Saeb M, Nazifi S et al (2015) Erişkin keçilerde uzun süreli açlığın galanin, leptin, tiroid hormonları, insulin, prolaktin, büyüme hormonu, grelin ve enerji metabolizması ile ilgili faktörler üzerine etkisi. *İstanbul Üniversitesi*

Veteriner Fakültesi Dergisi 41: 143-150.

55. Fleming SA (2002) Disorders of phosphorus metabolism. Editor: BRADFORD SP, Large Animal Internal Medicine. 3rd Edition, Mosby Company, St. Louis, pp: 1254-1256.

56. Flores A, Althaus R, Toibero JC et al (1990) Metabolic profile before and after parturition in dairy cows. *Revista Argentina de Production Animal* 10: 289-293.

57. Ghergariu S, Rowlands GJ, Pop AL et al (1984) A comparative study of metabolic profiles obtained in dairy herds in Romania. *British Veterinary Journal* 140 (6): 600-608.

58. Goff JP (2000) Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Veterinary Clinical Pathology* 16: 319-338.

59. Grummer RR (1993) Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *Journal of Animal Science* 76: 3882- 3896.

60. Grummer RR (1995) Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science* 73:2820-2833.

61. Guyton AC (1978) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: KAZANCIGİL A, Cilt 3, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara, s: 56-83.

62. Gürgöze SY, Zonturlu AK, Özyurtlu N ve ark (2009) Investigation of some biochemical parameters and mineral substance during pregnancy and postpartum period in awassi ewes. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 15: 957-963.

63. Hafez ESE (1993) Reproduction in Farm Animals. 7th Edition, Elsevier Press, South Carolina, pp: 71-82.

64. Hallford DM, Galyean ML (1982) Serum profiles in fine-wool sheep. *The Journal of Bovine Practice* 3: 26-32.

65. Hamadeh ME, Bostedt H, Failing K (1996) Concentrations of metabolically relevant parameters in the blood of highly pregnant ewes. *Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift* 109: 81-86.

66. Hays VW, Swenson MJ, Reece WO (1993) Physiology of Domestic Animals. 11th Edition, Cornell University Press, London, pp: 517-535.

67. Herdt TH (1988) Fatty liver in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 4:269-287.

68. Herdt TH, Gerloff BJ (2009) Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice, Ketosis. 1th Edition, Saunders Elsevier, Missouri, pp: 141-144.

69. Herdt TH (2000) Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 16: 215- 230.

70. Ingoldby L, Jackson P (2001) Induction of parturition in sheep. *In Practice* 23: 228-231.

71. Ivanov I, Damnjanovic Z, Radojicic S (1993) Disorders of the metabolism of macroelements during terminal pregnancy and early lactation of cows. *Veterinarski Glasnik Beograd* 47: 329-333.

72. Kaneko J (1989). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4th Edition, Academic Press, San Diego, pp: 678-752.

73. Kaneko J, Harvey J, Bruss M (2008) *Clinical Biochemistry Of Domestic Animals*. 6th Edition, Academic Press, San Diego, pp: 31-42.

74. Karapınar T, Kızıl Ö, Kırbaş A (2007) Primer ketozisli ineklerde serum fosfor düzeyinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 21:277-280.

75. Kargın F, Seyrek K, Bildik A ve ark (2004) Determination of the levels of zinc,

copper, calcium, phosphorus and magnesium of chios ewes in the Aydın region. *Journal of Veterinary Animal Science* 28: 609-612.

76. Kaymaz AA (2006) Koyunların Gebelik Toksemisi. Editör: GÜL Y, Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. 2. Baskı, Medipres, Malatya, s: 102-110.

77. Keçeci T, Kocabatmaz M, Sezer AN (1995) Laktasyondaki isviçre esmeri sığırlarda kan serumu tiroid hormonları, glikoz ve kolesterol düzeyleri. *Avrasya Veteriner Bilimleri Dergisi* 23: 86-98.

78. Khan A, Faridi HAM, Ali M et al (2009) Effects of cypermethrin on some clinico-hemato-biochemical and pathological parameters in male dwarf goat (*Capra hircus*). *Experimental and Toxicologic Pathology* 32: 151-160.

79. Kida, K (2002a) Use of every ten-day criteria for metabolic profile test after calving and dry off in dairy herds. *Journal of Veterinary Medicine Science* 64: 1003-1005.

80. Kida, K (2002b) The metabolic profile test: its practicability in assessing feeding management and periparturient diseases in high yielding commercial dairyherds. *Journal of Veterinary Medicine Science* 64: 557-563.

81. Kennerman E (2011) Metabolik profile test in dairy cows. *Journal of Veterinary Sciences* 2(2): 96-101.

82. Krajničáková M, Kováč G, Kostecký M et al (2003) Selected clinico-biochemical parameters in the puerperal period of goats. *Bulletin of Veterinary Institute Pulawy* 47: 177-182.

83. Kumar S (2009) Effect of a single subcutaneous injection of melatonin on estrous response and conception rate in goats. *Small Ruminant Research* 139:212-213.

84. Lacetera N, Bernabucci L, Ronchi B et al (1999) The effects of injectable sodium selenite on immune function and milk production in Sardinian sheep receiving adequate dietary selenium. *Veterinary Research, BioMed Central* 30: 363-370.

85. Lee DM (1999) A simple and sensitive method in using the ratios of cholesteryl ester molecular species as indexes of oxidative stress in plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis* 146: 221-235.

86. Levalley S (2010) Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does. *Journal Of Undergraduate Research Colorado State University* 1:630-631.

87. Liesegang A, Risteli J, Wanner M (2007) Bone metabolism of milk goats and sheep during second pregnancy and lactation in comparison to first lactation. *Journal of Animal Physiology Animal Nutrition* 91: 217-225.

88. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW (1983) Harper's Review of Biochemistry. 19th Edition, Amazon Press, Los Altos, pp: 201-204.

89. Mavrogiani VS, Amiridis GS, Gougoulis DA et al (2007) Efficacy of difloxacin for the control of postpartum uterine infections of ewes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30: 583-584.

90. Mbassa GK, Poulsen JS (1991) Influence of pregnancy, lactation and environment on some clinical chemical reference values in Danish landrace dairy goats (*Capra hircus*) of different parity-II. Plasma urea, creatinine, bilirubin, cholesterol, glucose and total serum proteins. *Comparative Biochemistry Physiology Part B, Comparative Biochemistry* 100: 423-431.

91. McNeal L (2000) Pregnancy Toxemia, Ovine Ketosis, Twin Lamb Disease Or Ewe Sleepy Sickness, <http://navajosheepproject.com/images/pdf/health/ovineketosis.pdf>, (26.10.2012).

92. Menzies PI, Bailey D (1997) Current Therapy in Large Animal Theriogenology.

1th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 639-643.

93. Mert N, Gündüz H, Akgündüz V et al (2002) Correlation between biochemical parameters and production traits in Merino cross sheep II-hemoglobin and transferrin types. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science* 27:583-588.

94. Moghaddam G, Hassanpour A (2008) Comparison of blood serum glikose, bhba, blood urea nitrogen and calcium consantrations is pregnant and lambed ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 7: 308-311.

95. Gerlach U, Hiby W (1974) *Methods of Enzymatic Analysis*. Second Edition, Academic Press, New York, pp: 512- 523.

96. Navarre CB, Pugh DG (2002) *Diseases of Liver in Sheep and Goat Medicine*. 1st Edition, WB Saunders, Philadephia, pp: 97-104.

97. Nizamlioğlu M, Tiftik A, Turgut M ve ark (1991) Kuzuların beyaz kas hastalığında vitamin E. glulamik okzalasetik transaminaz (GOT), kreatinkinaz (CK) ve laklat dehidrogenaz (LDH) aktivitelerinin araştırılması. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 5: 59-64.

98. Obidike IR, Aka LO, Okafor CI (2009) Time dependant peri-partum heamotological, biochemical and rectal temperature changes in west african dwarf ewes. *Small Ruminant Research* 82: 53-57.

99. Okuyan R, Filya İ (2003) *Hayvan Besleme Biyokimyası*. Genişletilmiş 2. Baskı, Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Bursa, s: 14-21 .

100. Oltner R, Berglund B (1983) Leukocytes, packed cell volume, glucose, urea, calcium, inorganic phosphorus and magnesium in the blood of dairy cows. *Transboundary and Emerging Diseases* 30: 530-541.

101. Orfanou DC, Fragkou IA, Athanasiou LV et al (2009) Use of oxytocin to control post-partum metritis in ewes. 7th International Sheep Veterinary Congress, Stavanger, pp: 154-155.

102. Overton TR (2001) Healthy livers make for healthy cows. *Advances in Dairy Technology* 13: 169-180.

103. Overton TR, Douglas GN (2001) Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 84: 100- 112.

104. Özpınar H, Özpınar A (1989) İneklerde serum kolesterol düzeyi ve lipoprotein fraksiyonları dağılımının incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2: 919.

105. Özpınar A, Fırat A, Akın G (1995) The plasma cholesterol levels of ewes during prepartal and postpartal periods. *Hayvancılık Araştırma Dergisi* 5: 32-34.

106. Özpınar H, Schweigert FJ, Özpınar A et al (1988) Änderung der vertcıkmg der fettlöslichen vitamine auf die lipoproteinfraktioncn bei saugkaelbcrn und kühen m abhaengigkeit von der geburt. *Berliner Und Münchener Tierarztliche Wochenschrift* 101: 383-387.

107. Özyurtlu N, Gürgöze SY, Bademkıran S ve ark (2007) İvesi koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemdeki bazı biyokimyasal parametreler ve mineral madde düzeylerinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 21: 33-36.

108. Palmouist DL (1976) A kinetic concept of lipid transport in ruminants. *Journal of Dairy Science* 59: 355-363.

109. Piccione G, Caola G, Giannetto C et al (2009) Selected biochemical serum parameters in ewes during pregnancy, post-parturition, lactation and dryperiod. *Animal Science Papers and Reports* 4: 321-330.

110. Ramin AG, Asri S, Majdani R (2005) Correlations among serum glucose, beta hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *American Journal of Veterinary Research* 57: 265-269.
111. Rook JS (2000) Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 16: 293-318.
112. Rook JS (2000) Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 21:71-77.
113. Sadjadian R, Seifi H, Mohri M et al (2012) Variations of energy biochemical metabolites in periparturient dairy saanen goats. *Comparative Clinical Pathology* 22: 449-456.
114. Sargison ND (2007) *Diseases of Sheep*. 4th Edition, Blackwell Publishing, Oxford, pp: 73-80.
115. Sandabe UK, Mustapha AR, Sambo EY (2004) Effect of pregnancy on some biochemical parameters in Sahel goats in semi-arid zones. *Veterinary Research* 24:1879-1902.
116. Scott PR (1989) Ovine caesarian operations-a study of 137 field cases. *British Veterinary Journal* 145: 558-564.
117. Scott PR (2007) *Sheep Medicine*. 1th Edition, Crc Press, London, pp: 336-338.
118. Seifi HA, Gorji-Dooz M, Mohri M et al (2007) Variations of energy-related biochemical metabolites during transition period in dairy cows. *Comparative Clinical Pathology* 16: 253-258.
119. Sevinç M, Başoğlu A, Birdane F ve ark (1999) Sütçü sığırlarda kuru dönem doğum ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 23: 475 - 478.
120. Shetawi MM, Daghash HA, Abdel ALL (1992) Effects of pregnancy and lactation on some biochemical components in the blood of Egyptian coarse-wool ewes. *Assiut Veterinary Medical Journal* 30: 64.
121. Shibano K, Kawamura S (2006) Serum free amino acid concentration in hepatic lipidosis of dairy cows in the periparturient period. *Journal of Veterinary Medical Science* 68: 393- 396.
122. Smith MC, Sherman DM (2009) *Goat Medicine*. 1th Edition, Wiley-Blackwell Publication, Oxford, pp: 48-60.
123. Steen A, Strøm T, Bernhoft A (2008) Organic selenium supplementation increased selenium concentrations in ewe and newborn lamb blood and in slaughter lamb meat compared to inorganic selenium supplementation. *Acta Veterinaria Scandinavica* 50:7.
124. Stockdale CR, Moyes TE, Dyson R (2005) Acute post-parturient haemoglobinuria in dairy cows and phosphorus status. *Australia Veterinary Journal* 83: 362-366.
125. Şentürk S (2013) *Pratik Klinik Laboratuvar Kitabı*. 1. Baskı, F. Özsan Matbaacılık Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi , Bursa, s: 43-57.
126. Şentürk S (2017) *Sığırlar İçin Pratik Klinik Laboratuvar Kitabı*. Genişletilmiş 2. baskı, F. Özsan Matbaacılık Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Bursa, s: 224-248.
127. Taghipour B, Seifi HA, Mohri M et al (2011) Variations of energy related biochemical metabolites during periparturition period in fat-tailed baloochi breed sheep. *Iranian Journal of Veterinary Research* 56: 108-121.
128. Tanritanir P, Dede S, Ceylan E (2009) Changes in some macro minerals and biochemical parameters in female healthy Siirt hair goats before and after

- parturation. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 20: 13-18.
129. Terziođlu M (1980) *Fizyoloji Ders Kitabı. Cilt 1, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Yayınları, İstanbul, s: 32-70.*
130. Tuncer ŞD, Çolpan İ, Yıldız G (2006) *Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. 3. Baskı, Pozitif Yayınları, Ankara, s: 24-28.*
131. Turgut K (2000) *Veteriner Klinik ve Labaratuar Teşhis Kitabı. Genişletilmiş 2. Baskı, Bahçıvanlar Basım Sanayii Anonim Şirketi, Konya, s: 187-192.*
132. Ünal EF (1997) *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 78-102.*
133. Van Kneysel ATM, Van Den Brand H, Dijkstra J et al (2007) Effect of glucogenic vs. lipogenic diets on energy balance, blood metabolites, and reproduction in primiparous and multiparous dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science* 90: 3397- 3409.
134. Vazquez-Anon M, Bertics S, Luck M et al (1994) Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 77: 1521-1528.
135. 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: 257-261.
136. Yaman K (1999) *Fizyoloji Ders Kitabı. 3. Baskı, Ceren Basımevi, Bursa, s: 437-485.*
137. Yokuş B, Cakir DU, Kanay Z ve ark (2006) Effects of seasonal and physiological variations on the serum chemistry, vitamins and thyroid hormone concentrations in sheep. *Transboundary and Emerging Disease* 53: 271-276.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALB : Albumin
ALP : Alkaleen Fosfataz
ALT : Alanin Amino Transferaz
AST : Aspartat Amino Transferaz
ATP : Adenozin Trifosfat
BCS : Vücut kondisyon skoru
BHBA : Betahidroksi butirat
BUN : Kan Üre Nitrojen
Ca+ : Kalsiyum
Chol : Kolesterol
CK : Kreatin kinaz
Crea: Kreatinin
Co-A : Koenzim-A
CPT-1: Karnitine palmityltransferase I
GFR : Glomerular filtrasyon oranı
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GH: Büyüme Hormonu
Glu : Glukoz
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
İ/G : İnsülin/glukagon oranı
K+ : Potasyum
KM : Kuru Madde
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
Mg+ : Magnezyum
MPT : Metabolik Profil Test
Na+ : Sodyum
NEB : Negatif Enerji Balansının
NEFA : Esterleşmemiş yağ asidi
P : Fosfor
PTH : Para Tiroid Hormon
SDH: Sorbitol Dehidrojenaz
TAG : Triacylglycerol
TCA : Trikarboksilik asit siklusundan
TG : Trigliserid
TP : Total Protein
VLDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

8.1. TABLOLAR

Tablo 1: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki NEFA seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev)	42
Tablo 2: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki BHBA seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).....	43
Tablo 3: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası dönemlerde kandaki total protein ve albumin seviyeleri ($p<0,001$) (Mean±StdDev).....	43
Tablo 4: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki BUN ve Kreatinin ($p<0,001$) (Mean± StdDev)seviyeleri	44
Tablo 5: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki AST seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).....	44
Tablo 6: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki GGT ve SDH seviyeleri($p<0,001$) (Mean± StdDev)	45
Tablo 7: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki glikoz seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).....	45
Tablo 8: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki kolesterol seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev).....	46
Tablo 9: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki trigliserid seviyeleri ($p<0,001$) (Mean± StdDev)	46
Tablo 10: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki kalsiyum seviyeleri. ($p<0,001$) (Mean± StdDev)	47
Tablo 11: Çalışmada kullanılan Saanen ırkı keçilerdeki doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemlerde kandaki fosfor ve magnezyum seviyeleri. ($p<0,001$) (Mean± StdDev)	47

8.2. ŞEKİLLER

Şekil 1: Geçiş dönemindeki saanen ırkı keçiler.....	4
Şekil 2: β -hidroksibütirat oluşması (Arthur ve Guyton, 1971)	7
Şekil 3: Ketozis oluşumunu etkileyen faktörler (Smith ve Sherman, 2009).....	21
Şekil 4: Yavru taşıyan uterusun rumen üzerine basınç yapması.....	22
Şekil 5: Gebeliğin dönemlerine göre fötusun gelişimi	23
Şekil 6: İnsülinin etkileri	35
Şekil 7: Anti-insüliner hormonların etkileri	37
Şekil 8: Çalışmamızda kullandığımız saanen ırkı keçiler.....	39
Şekil 9: Çalışmadaki hayvanlardan alınan serum örneklerinin ependorflarda saklanmış hali.....	40
Şekil 10: Serum biyokimyasal parametreleri ölçmeye yarayan vetscan cihazı.....	41

9. TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca benden desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı olarak kapıları her daim açık olan, başta Prof. Dr. Engin KENNERMAN olmak üzere, tüm değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, bu süreçte benden hiçbir yardımımı esirgemeyen Yard.Doç.Dr. Zafer MECİTOĞLU, Araş.Gör.Dr. Meriç KOCATÜRK ve Araş.Gör. Çağrı KANDEMİR'e, tezimi uygun bi ortamda hazırlamama olanak sağlayan E.Ü. Menemen Araş. Uyg. ve Üretim Çiftliği Müdürü Zir. Müh. Hayrettin KILIÇ'a, beni sevgiyle yetiştirip mutlu ve kendine güvenen bir birey olmamı sağlayan güzel aileme ve tüm bu süreçte manevi desteğini en çok hissettiğim çok değerli hayat arkadaşım Murat AKKAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim..

10. ÖZGEÇMİŞ

20.04.1987 yılında Bursa'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bursa'nın Kestel ilçesinde Erdoğan İlköğretim Okulu'nda bitirdikten sonra 2004 yılında Osmangazi Cem Sultan Lisesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde üniversite eğitimine başladı. 1 yıl hazırlık eğitiminden sonra 2010 yılında Veteriner Hekim olarak mezun oldu. Akabinde Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.'nda doktora eğitimine başladı. 03.12.2012 yılında Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü 'nde açılan Uzman kadrosuna atandı. Halen Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü'nde Uzman olarak görev yapmaktadır.