

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Süt İneklerine Kuru Dönem Boyunca Organik Krom İlavesi Yapılmasının
Erken Laktasyon Süt Verimi ile Ana ve Buzağı Bağışıklığı Üzerine Etkileri**

**Veteriner Hekim
Eyüp Eren GÜLTEPE**

**HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANLAR

**Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Yrd. Doç. Dr. Cangir UYARLAR**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 14.SAĞ.BİL.14 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2016-004

2016-AFYONKARAHİSAR


KABUL ve ONAY SAYFASI


Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü


Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Doktora Programı

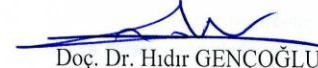
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 31.05.2016

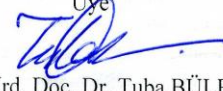

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Fırat Üniversitesi
Jüri Başkanı

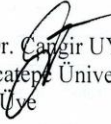

Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. İ. Sadi ÇETİNGÜL
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

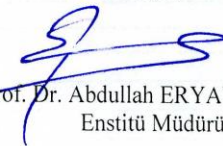

Doç. Dr. Hıdır GENÇOĞLU
Uludağ Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. E. Hesna KANDIR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Tuba BÜLBÜL
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Çiğdem UYARLAR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Doktora Programı öğrencisi Eyüp Eren GÜLTEPE'nin "Süt İneklerine Kuru Dönem Boyunca Organik Krom İlavesi Yapılmasının Erken Laktasyon Süt Verimi ile Ana ve Buzağı Bağışıklığı Üzerine Etkisi" başlıklı tezi 30.06.2016 günü saat 15:00 da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
1.GİRİŞ	1
1.1. Geçiş Dönemi	1
1.2. Krom	4
1.2.1. Kromun Kimyasal Özellikleri	5
1.2.2. Hayvan Besleme Kromun Rolü	6
1.2.3. Kromun Metabolizması	7
1.2.3.1. Emilimi	7
1.2.3.2. Taşınması	9
1.2.3.3. Atılımı	10
1.2.4. Kanda krom konsantrasyonu	11
1.2.5. Dokularda krom konsantrasyonu	12
1.2.6. Krom ihtiyacı	13
1.2.7. Krom toksisitesi	16
1.2.8. Diğer mineraller ile etkileşimi	18
1.2.9. Kromun glikoz metabolizmasındaki rolü	19
1.2.10. Krom ve Kromodulin mekanizması	21
1.2.11. Kromun insülin glikoz dengesi üzerine etkileri	24
1.2.12. Kromun lipid metabolizması üzerine etkileri	26
1.2.13. Kromun protein metabolizması üzerine etkileri	28
1.2.14. Kromun immun sistem üzerine etkileri	29
1.2.15. Kromun lenfositler üzerine etkileri	32
1.2.16. Kromun makrofajlar üzerine etkileri	34
1.2.17. Kromun sitokinler üzerine etkileri	35
1.2.18. Kromun immun yanıtı etkileri	36
1.2.19. Krom ve hastalıklara karşı direnç	38
1.2.20. Kromun stres üzerine etkileri	39
1.2.21. Kromun süt verimi ve süt besin madde içeriği üzerine etkileri	41
1.2.22. Kromun döl verimi üzerine etkileri	43
1.2.23. Kromun kuru madde tüketimi (KMT) ve canlı ağırlık artışı (CAA) üzerine etkileri	46
2.GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Besleme yöntemi ve yem örneklerinin alınması;	50
2.2. Aşılama:	53
2.3. Sağlık takibi:	53
2.4. Verim takibi:	54
2.5. Vücut Kondisyon Puanlama:	54
2.6. Kan örneklerinin alınması	54
2.7. İstatistik analizler	55
3. BULGULAR	57
3.1. Hematoloji bulguları	57
3.1.1. Buzağılama öncesi hematoloji bulguları	57
3.1.2. Buzağılama dönemi hematoloji bulguları	65
3.1.3. Buzağılama sonrası hematoloji bulguları	67
3.1.4. Buzağılara ait hematoloji bulguları	77

3.2. İmmunoloji bulguları	85
3.2.1. Buzağılama öncesi immunoloji bulguları.....	85
3.2.2. Buzağılama dönemi immunoloji bulguları.....	91
3.2.3. Buzağılama sonrası immunoloji bulguları.....	92
3.2.4. Buzağılara ait immunoloji bulguları	98
3.3. Biyokimya bulguları	104
3.3.1. Buzağılama öncesi biyokimya bulguları	104
3.3.2. Buzağılama dönemi biyokimya bulguları	112
3.3.3. Buzağılama sonrası biyokimya bulguları	114
3.3.4. Buzağılara ait biyokimya bulguları.....	123
3.4. Süt ile ilgili bulgular	127
4. TARTIŞMA	129
4.1. Hematoloji bulguları	129
4.1.1. Buzağılama öncesi hematoloji bulguları	129
4.1.2. Buzağılama dönemi ve buzağılama sonrası hematoloji bulguları	130
4.1.3. Buzağılara ait hematoloji bulguları	131
4.2. İmmunoloji bulguları	133
4.2.1. İneklere ait immunoloji bulguları	133
4.2.2. Buzağılara ait immunoloji bulguları	135
4.3. Biyokimya bulguları	137
4.4. Süt ile ilgili bulgular	141
5. SONUÇ	143
6.ÖZET	144
7. SUMMARY	146
8. KAYNAKLAR	148

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLO 1.1. ÇEK CUMH. TARIM ARAZİLERİNDE CR İÇERİĞİ	5
TABLO 1.2. BAZI YEM HAMMADDELERİNİN CR İÇERİĞİ	7
TABLO 1.3. İNSANLARDA İDRARLA CR ATILIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	10
TABLO 1.4. KROM EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN SEMPTOMLAR	14
ŞEKİL 1.1. İNSÜLİNİN KROMODÜLİN TARAFINDAN AKTİVE EDİLMESİ	23
ŞEKİL 1.2. KROMODÜLİNİN KROM İLE AKTİVE EDİLMESİ	23
TABLO 2.1.ÇALIŞMADA KULLANILAN RASYON FORMÜLASYONLARI	52
TABLO 2.2. RASYONUN KİMYASAL KOMPOZİSYONU	53
GRAFİK 3.1. KAN HEMOGLOBİN MİKTARI (G/DL)	57
GRAFİK 3.2. KAN HEMATOKRİT YÜZDESİ	58
GRAFİK 3.3. KAN ORTALAMA ERİTROSİT HACMİ (MCV) (FL)	59
GRAFİK 3.4. KAN ORTALAMA KORPUSKULER HEMOGLOBİN MİKTARI (MCH) (PG)	60
GRAFİK 3.5. KAN ORTALAMA KORPUSKULER HB KONSANT. (MCHC) (G/DL)	61
GRAFİK 3.6. KAN ORTALAMA TROMBOSİT KONSANTRASYONU (PLT) (K/MM ³)	62
GRAFİK 3.7. KAN ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV) (FL)	63
GRAFİK 3.8. KAN ORTALAMA TOTAL ALYUVAR SAYISI (AS)	64
TABLO 3.1. PREPARTUM DÖNEM HEMATOLOJİK PARAMETRELERİ	64
TABLO 3.2. BUZAĞILAMA DÖNEMİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİ	67
GRAFİK 3.9. KAN ORTALAMA HEMOGLOBİN MİKTARI (G/DL)	68
GRAFİK 3.10. KAN ORTALAMA HEMATOKRİT YÜZDESİ	69
GRAFİK 3.11. KAN ORTALAMA ERİTROSİT HACMİ (MCV) (G/DL)	70
GRAFİK 3.12. KAN ORTALAMA KORPUSKULER HB MİKTARI (MCH) (PG)	71
GRAFİK 3.13. KAN ORTALAMA KORPUSKULER HB KONSANT. (MCHC) (G/DL)	72
GRAFİK 3.14. KAN ORTALAMA TROMBOSİT MİKTARI (K/MM ³)	73
GRAFİK 3.15. KAN ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (FL)	74
GRAFİK 3.16. KAN ORTALAMA TOTAL ALYUVAR SAYISI	75
TABLO 3.3. DOĞUM SONRASI DÖNEMİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİ	75
GRAFİK 3.17. KAN ORTALAMA HEMOGLOBİN MİKTARI (G/DL) (BUZAĞI)	78
GRAFİK 3.18. KAN ORTALAMA HEMATOKRİT YÜZDESİ (BUZAĞI)	79
GRAFİK 3.19. KAN ORTALAMA ERİTROSİT HACMİ (MCV) (G/DL) (BUZAĞI)	79
GRAFİK 3.20. KAN ORTALAMA KORPUSKULER HB MİKTARI (MCH) (PG) (BUZAĞI)	80
GRAFİK 3.21. KAN ORT. KORPUSKULER HB KONSANT. (MCHC) (G/DL) (BUZAĞI)	80
GRAFİK 3.22. KAN ORTALAMA TROMBOSİT MİKTARI (K/MM ³) (BUZAĞI)	81
GRAFİK 3.23. KAN ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (FL) (BUZAĞI)	82
GRAFİK 3.24. KAN TOTAL ALYUVAR SAYISI (BUZAĞI)	82
TABLO 3.4. DOĞUM GÜNÜNDE BUZAĞILARIN HEMATOLOJİK PARAMETRELERİ	83
TABLO 3.5. DOĞUM SONRASI BUZAĞILARIN HEMATOLOJİK PARAMETRELERİ	83
GRAFİK 3.25. KAN TOTAL LÖKOSİT SAYISI (TLS)	86
GRAFİK 3.26. KAN LENFOSİT SAYISI (LS)	87
GRAFİK 3.27. KAN NÖTROPİL SAYISI (NS)	88
GRAFİK 3.28. KAN MONOSİT SAYISI (NS)	89
GRAFİK 3.29. SERUM TOTAL İG G KONSANTRASYONU (İG)	90
TABLO 3.6. PREPARTUM DÖNEM İMMUNOLOJİK PARAMETRELERİ	90
TABLO 3.7. BUZAĞILAMA DÖNEMİ İMMUNOLOJİK PARAMETRELERİ	92
GRAFİK 3.30. KAN TOTAL LÖKOSİT SAYISI (TLS)	93
GRAFİK 3.31. KAN LENFOSİT SAYISI (LS)	94

GRAFİK 3.32. KAN NÖTROFİL SAYISI (LS)	95
GRAFİK 3.33. KAN MONOSİT SAYISI (MS)	96
GRAFİK 3.34. SERUM TOTAL İG G KONSANTRASYONU (İG)	97
TABLO 3.8. DOĞUM SONRASI DÖNEMİ İMMUNOLOJİK PARAMETRELERİ	97
GRAFİK 3.35. KAN TOTAL LÖKOSİT SAYISI (BUZAĞI)	99
GRAFİK 3.36. KAN LENFOSİT SAYISI (BUZAĞI)	100
GRAFİK 3.37. KAN NÖTROFİL SAYISI (BUZAĞI)	101
GRAFİK 3.38. KAN MONOSİT SAYISI (BUZAĞI)	102
GRAFİK 3.39. SERUM İG KONSANTRASYONU (BUZAĞI)	102
TABLO 3.9. DOĞUM GÜNÜNDE BUZAĞILARIN İMMUNOLOJİK PARAMETRELERİ	103
TABLO 3.10. DOĞUM SONRASI BUZAĞILARIN İMMUNOLOJİK PARAMETRELERİ	103
GRAFİK 3.40. SERUM ALT KONSANTRASYONU	105
GRAFİK 3.41. SERUM AST KONSANTRASYONU	106
GRAFİK 3.42. SERUM ALP KONSANTRASYONU	107
GRAFİK 3.43. SERUM GGT KONSANTRASYONU	108
GRAFİK 3.44. SERUM NEFA KONSANTRASYONU	109
GRAFİK 3.45. SERUM BHBA KONSANTRASYONU	110
GRAFİK 3.46. SERUM GLİKOZ KONSANTRASYONU	111
TABLO 3.11. PREPARTUM DÖNEM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ	111
TABLO 3.12. BUZAĞILAMA DÖNEMİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ	114
GRAFİK 3.47. SERUM ALT KONSANTRASYONU	115
GRAFİK 3.48. SERUM AST KONSANTRASYONU	116
GRAFİK 3.49. SERUM ALP KONSANTRASYONU	117
GRAFİK 3.50. SERUM GGT KONSANTRASYONU	118
GRAFİK 3.51. SERUM NEFA KONSANTRASYONU	119
GRAFİK 3.52. SERUM BHBA KONSANTRASYONU	120
GRAFİK 3.53. SERUM GLİKOZ KONSANTRASYONU	121
TABLO 3.13. DOĞUM SONRASI DÖNEMİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ	121
GRAFİK 3.54. SERUM ALT KONSANTRASYONU (BUZAĞI)	124
GRAFİK 3.55. SERUM AST KONSANTRASYONU (BUZAĞI)	124
GRAFİK 3.56. SERUM ALP KONSANTRASYONU (BUZAĞI)	125
GRAFİK 3.57. SERUM GGT KONSANTRASYONU (BUZAĞI)	125
TABLO 3.14. SÜT İLE İLGİLİ PARAMETRELER	128

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µg	Mikrogram
AA	Amino Asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADF	Asit Deterjan Fiber
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
BHBA	Beta Hidroksi Bütirik Asit
BHV	Bovine Herpes Virus
BRSV	Sığır Respiratörük Sinsityal Virus
BVD	Bovine Viral Diyare
CAA	Canlı Ağırlık Artışı
Con A	Konkanavalin A
Da	Dalton
DDGS	Kurutulmuş Damıtık Tahıl + Çözünür Maddeleri
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
GCAA	Günlük Canlı Ağırlık Artışı
GGT	Gama-Glutamil Transferaz
GLUT-4	Glikoz Transporter-4
GnRH	Gonadotropin Salıcı Hormon
GTF	Glikoz Tolerans Faktör
GTT	Glikoz Tolerans Testi
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HP	Ham Protein
IBR	Enfeksiyöz Sığır Rhinotraheiti
IF/IFN	İnterferon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	İnterleukin
IU	İnternasyonal Ünite
i.v.	Damar içi
K	Bağlanma Sabiti
Kg	Kilogram
KM	Kuru Madde
KMT	Kuru Madde Tüketimi
L	Litre
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Luteinleştirici Hormon
LMWC	Düşük Molekül Ağırlıklı Krom Bağlayıcı Madde
MCH	Ortalama Alyuvar Hemoglobini
MCHC	Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Alyuvar Hacmi
Mg	Miligram
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi

NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat -Hidrojen
NDF	Nötral Deterjan Fiber
NED	Negatif Enerji Dengesi
NEL	Net Enerji Laktasyon
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asiti
NO	Nitrik Oksit
OVA	Ovalbumin
PBMC	Periferal Kan Mononükleer Hücreleri
Ppm	Milyonda Bir
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SFK	Soya Fasülyesi Kuspesi
SGG	Sağımda Geçen Gün Sayısı
SHS	Somatik Hücre Sayısı
TMR	Total Karma Rasyon
TNF	Tümör Nekroz Faktör
VKS	Vücut Kondisyon Skoru
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Y YO	Yemden Yararlanma Oranı
α	Alfa
β	Beta

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında süt ineklerine kuru dönem boyunca organik krom ilavesi yapılmasının erken laktasyon süt verimi ile ana ve buzağı bağışıklığı üzerine etkileri incelenmiştir. Öncelikle tez konusunun seçilmesinden başlayarak basım aşamasına gelen bir eser oluşturulmasına kadar her aşamada bana tecrübeleri ve bilgileri ile yol gösterici olan birinci danışmanım Prof. Dr. İsmail BAYRAM ile ikinci danışmanım Yrd. Doç. Dr. Cangir UYARLAR'a teşekkürlerimi sunarım. Çalışmanın tüm aşamalarında benden samimi ve yol gösterici desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Doç. Dr. İ. Sadi ÇETİNGÜL, Yrd. Doç. Dr. Tuba BÜLBÜL ve Doç. Dr. E. Hesna KANDIR'a; tez çalışmasının değerlendirilmesinde değerli katkı, tecrübe, bilgi ve eleştirileri ile bana yol gösteren hocalarım Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ ve Doç. Dr. Hıdır GENÇOĞLU'na da teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca deneme aşamasının istenilen şekilde gerçekleştirilmesinde özveride bulunarak desteklerini esirgemeyen Niğtaş Mikronize Kalsit San. ve Tic. Ltd. Şti. Yönetim Kurulu'na; fedakar desteklerinin çalışmanın seyrinde oldukça önemli etkiler yaptığı değerli meslektaşlarım Bilal ÇANKIRI, Mahmut Emir DEMİRCİOĞLU, Efecan KARADOĞAN, Süleyman OKYAR, Zeynel ÇITAK ve Abdur RAHMAN'a teşekkürlerimi sunarım. Son olarak karşılıksız manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili ailem Funda Gül GÜLTEPE, Fikriye GÜLTEPE, Selçuk GÜLTEPE ve Erdi GÜLTEPE'ye minnettar olduğumu belirtmek isterim.

1.GİRİŞ

1.1. Geçiş Dönemi

Doğumdan önce ve sonraki üçer haftayı kapsayan geçiş dönemi, ineklerin sağlığı ve verimi açısından oldukça kritik bir dönemdir (Grummer, 1995). Bunun başlıca sebebi sığırların gebelikten laktasyona geçerken büyük bir metabolik adaptasyon süreci içerisine girmeleridir (Bell, 1995). Bu süreç esnasında özellikle yüksek verimli süt sığırları doğum öncesinde süt verimine bağlı bir metabolik stresin bulunmadığı, doğum kanalının kapalı ve progesteron hormonunun etkisi altında bağışıklığın güçlü olduğu bir dönemden hızla artan süt veriminin oluşturduğu baskı ve açılan genital kanal ile birlikte progesteron hormonunun koruyucu etkisinin de ortadan kalkmasıyla hem metabolik hem de bağışıklık gücü açısından ciddi düzeyde zorlandıkları bir süreci yaşamak zorunda kalırlar (Overton ve Waldron, 2004).

Doğum sonrasında süt verimindeki hızlı artış ve bu artışın meydana getirdiği metabolik stres sığırlarda ilk olarak iştahsızlıkla kendisini gösterir. Bunun bir sonucu olarak da yem tüketimi hayvanın günlük besin madde ihtiyacını tam anlamıyla karşılayamaz. Arkasından negatif enerji dengesi (NED) oluşması engellenemez (Hayırlı ve ark., 2002; Dalbach ve ark., 2011). Negatif enerji dengesi, depo yağların mobilize olmaya başlamasını tetikler ve böylece metabolizmada zincirleme lipolizis reaksiyonları başlamış olur. Lipolizis reaksiyonlarının metabolizmadaki ilk yansıması serumda esterleşmemiş yağ asiti (NEFA) düzeyinin artışıdır (Drackley ve ark., 2001). NEFA düzeyindeki artış aynı zamanda enerji metabolizmasında kullanılmak üzere karaciğere ulaşan yağ miktarı hakkında da bilgi vermektedir. Buna göre kanda NEFA seviyesi yükseldikçe karaciğerde lipid metabolizmasında görevli sistemlerin yükü artmakta özellikle de hayvani metabolik hastalıklardan koruyan başlıca sistem olan glukoneogenezis reaksiyonları yetersiz kalmaktadır. Bu yetersizliğin bir sonucu olarak da karaciğerde glukozu dönüştüremeyen yağ asitleri çok düşük yoğunluklu lipoproteine (Very Low Density Lipoprotein, VLDL)

dönüştürülerek dokudan uzaklaştırılmakta veya hepatositlerin sitoplazmalarında triaçilgliserol formunda depolanmaktadır. Bu durum zamanla karaciğerin yağlanmasına ve normal fonksiyonlarını yapamaz hale gelmesine yol açmaktadır (Overton ve Waldron, 2004).

Doğum sonrasında hızla artan süt verimine karşılık yetersiz kalan kuru madde tüketimi (KMT) sadece enerji metabolizmasını olumsuz yönde etkilemez. Aynı süreçte protein metabolizmasının da zorlandığı görülür. Buna bağlı olarak özellikle esansiyel amino asit (AA) yetersizliği ve bunun neticesinde de başta immun sistem ve karaciğer lipid regulasyon sistemi olmak üzere tüm yaşamsal faaliyetler tehlike altındadır (Vargas-Rodriguez ve ark., 2014).

Periparturient dönemdeki inekler, buzağılamanın oluşturduğu akut fizyolojik stresin yanında laktogenezis, galaktopoez, negatif veya düşük enerji dengesi ve pik süt verimi gibi kronik metabolik stres unsurlarının da etkisindedir (Burton ve ark., 1993). Ayrıca bu süreçte lenfosit ve nötrofil fonksiyonları bozulur ve böylece enfektif/metabolik hastalıklara karşı yatkınlık artar (Guidry ve ark., 1976; Kehrlı ve ark., 1989a; Burton, 1995).

Bu süreci problemsiz bir şekilde atlatabilmeleri için mutlaka beslenme ve immunolojik açıdan takip edilmeleri, bu süreci sorunsuz atlatamayacağı tespit edilen hayvanların çeşitli yem katkıları, bolus yapısında veya enjeksiyon şeklindeki takviyeler ile desteklenmeleri gerekmektedir. Son yıllarda kromun da doğum, laktasyon ve diğer zamanlardaki stresin yarattığı olumsuzluklarla mücadele etmedeki potansiyel rolü giderek artan bir ivme ile çalışılmaktadır (Targhibi ve ark., 2011). Geçiş dönemindeki metabolik problemlerin ortadan kaldırılması için çok çeşitli katkı maddeleri kullanılmaktadır (Targhibi ve ark., 2011). Son yıllarda Cr'nin de doğum, laktasyon ve diğer zamanlardaki stresin yarattığı olumsuzluklarla mücadele etmedeki potansiyel rolü giderek artan bir ivme ile çalışılmaktadır (Targhibi ve ark., 2011).

Geçiş döneminde görülen metabolik stresin oluşturduğu en önemli harabiyet karaciğerdeki enerji-protein metabolizmasına olmaktadır. Krom da karbonhidratların, potteinlerin ve lipitlerin normal metabolizması için gereklidir (Mertz, 1992). Ayrıca birçok enzimin aktivasyonunda rol alır, AA ve nükleik asitlerin stabilizasyonunu sağlar (NRC, 1997; Khalili ve ark., 2012). Metabolizmada üstendiği bu görevle Cr'nin süt ineklerinde geçiş dönemi boyunca kullanılması ile karaciğer metabolizması üzerine olumlu katkılar yapabileceği akla gelmektedir.

Cr enerji metabolizmasındaki en güçlü etkisini insülin duyarlılığı ve glisemik indeks üzerine gösterir (Pechova ve Pavlata, 2007). Kısaca özetlemek gerekirse Cr, kromodulin adında ve insülinin etkinliğini doğrudan etkileyerek glikozun hücre içerisine alınmasında görevli olan bir oligopeptitin yapımına katılmaktadır (Vincent, 2000). Böylelikle hücrelere insülin bağlanmasını, insülin reseptör sayısını ve insülin reseptör kinazların aktivitesini artırarak insülin duyarlılığını iyi yönde geliştirir. Bu sayede glikozun doku ve organlarda kullanılabilme etkinliği artar. Bu sayede Cr'nin geçiş dönemi boyunca oluşan şiddetli NED nedeni ile kan glikoz seviyesi düşük seyreden süt ineklerinde enerji metanolizmasını olumlu yönde etkileyebileceği hipotezi ortaya atılarak birçok bilimsel çalışma yapılmış ve hala yapılmaktadır (Sano ve ark., 1993; Hayırlı ve ark., 2001).

Ayrıca bazı çalışmalarda akut strese maruz kalan sığırlarda rasyona takviye olarak Cr verilmesinin immun sistem ve performansa olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (Spears, 2000). Dolayısıyla geçiş dönemi boyunca oluşan metabolik stres nedeniyle immun sistemleri baskı altında kalan, bu nedenle enfeksiyöz hastalıklara karşı duyarlılıkları artan ineklerde takviye olarak verilen Cr'nin potansiyel etkileri de merak konusudur (Guidry ve ark., 1976; Kehrlı ve ark., 1989a; 1989b).

1.2. Krom

1798 yılında Vaquelin tarafından krokoit ($PbCrO_4$) içerisinde keşfedilmiş olan Cr elementi (Barceloux ve Barceloux, 1999) doğada trivalent Cr(III) ve hegzavalent Cr(VI) formlarda bulunan bir ağır metaldir. Ancak Cr(VI), Cr(III) elementinin yükseltgenmesi/oksidasyonu sonucu oluşur ve bu reaksiyon sırasında sitotoksik, genotoksik ve karsinojenik reaktif ara maddelerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle Cr(VI) başta boyalar olmak üzere metal cila ve paslanmaz çelik yapımında yaygın olarak kullanılır (EPA, 1984; Hertel, 1986). Cr(III) formu ise fizyolojik olarak güvenlidir ve hem insan hem de hayvan sağlığı için esansiyel bir element olarak kullanım alanı bulur. Bu amaçla özellikle krom polinikotinat, krom klorit ve krom pikolinat formlarında doğrudan besin maddesi veya katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Anderson, 2000).

Krom, yerkürede en büyük oranda bulunan yirmi birinci mineraldir ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) topraklarında ortalama Cr konsantrasyonu yaklaşık 40 mg/kg civarındadır (Barnhart, 1997).

1991-1994 yılları boyunca Çek Cumhuriyeti tarım arazileri için risk oluşturabilecek elementler üzerine odaklanan bir çalışma yapılmış (Pechova ve Pavlata, 2007), bölgelere göre sonuçlar Tablo 1.1.'de gösterilmiştir:

Tablo 1.1. Çek Cumhuriyeti tarım arazilerinde Cr içeriği (Pechova ve Pavlata, 2007)

Bölge	Cr içeriği (mg/kg toprak)
Merkez Bohemya	6,20
Güney Bohemya	7,50
Batı Bohemya	7,43
Kuzey Bohemya	4,16
Doğu Bohemya	4,90
Güney Moravya	5,96
Kuzey Moravya	5,23

1.2.1. Kromun Kimyasal Özellikleri

Divalent krom (Cr^{2+}), güçlü bir indirgendir. Bu form hava ile temas ettiğinde kolayca okside olur ve Cr^{3+} formuna dönüşür. Bu durum neden divalent Cr formunun biyolojik ortamlarda bulunmadığını açıklar (Pechova ve Pavlata, 2007).

Hekzavalent krom (Cr^{6+}), ikinci en kararlı formdur ve özellikle de asidik ortamlarda çok güçlü okside edici bir ajandır. Hekzavalent Cr, oksijeni kromat (CrO_4)²⁻ veya dikromat (Cr_2O_7)²⁻ şeklinde çok yüksek bir oksidatif kapasite ile bağlar. Bu formdaki Cr biyolojik membranları çok iyi şekilde geçer, hücre içinde protein bileşenleri ve nükleik asitler ile tepkimeye girerek oksijenini kaybederek Cr^{3+} formuna döner. Genetik materyal ile girdiği bu reaksiyon Cr(VI) formunun karsinojenik etkisini ortaya çıkaran mekanizmadır (Pechova ve Pavlata, 2007).

Trivalent krom (Cr^{3+}), en kararlı ve yaşayan organizmalarda en çok bulunan formdur. Hücre membranlarından çok kolay biçimde geçmeyen ve kendisini Cr(VI)'dan ayırt eden çok önemli biyolojik özelliklere sahip olan düşük reaktivite özelliği gösteren bu formdur (Mertz, 1992). Cr(III)'ün bazı formları (Cr_2O_3 gibi); gastrointestinal sistemden çok düşük düzeyde emilmeleri ve çok düşük reaktivite göstermeleri nedeniyle sindirim denemeleri çalışmalarında marker olarak kullanılmıştır (Furnival ve ark., 1990a; 1990b).

1.2.2. Hayvan Besleme Kromun Rolü

Aslında Cr elementi esansiyel bir mineral olarak ilk olarak Schwarz ve Mertz (1959) tarafından ratlarda; Jeejbhoy ve ark. (1977) tarafından ise insanlarda tanımlanmıştır. Bunu izleyen yıllarda ise Cr mineralinin insan beslenmesinde özellikle de stres durumlarında kullanımına dair birçok çalışma yapılmıştır (Anderson ve ark., 1982; 1988). Bunun akabinde yavaş yavaş ana akım araştırma sahası Cr ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiye dönmüştür (Rabinowitz ve ark., 1983). Bu dönemde bazı hayvan denemeleri de yapılmıştır (Abraham ve ark., 1982a; 1982b; Schrauzer ve ark., 1986). Doksanlı yılların sonlarına doğru ise Cr minerali artık çiftlik hayvanlarında da (sığır, koyun, at, domuz ve tavuk) esansiyel bir mineral olarak çalışmalarda yoğun biçimde yer bulmaya başlamıştır (Pechova ve Pavlata, 2007).

Bununla birlikte yıllar içerisinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki genel olarak Cr; şekerler, proteinler ve yağların yararlanımını etkileyen insülinin etkinliğini artıran bir esansiyel besin maddesidir (Shrivastava ve ark., 2002). Bu nedenle temel olarak enerji ve protein kaynaklarının normal metabolizması için gereklidir (Mertz, 1992). Krom enerji metabolizmasındaki en belirgin özelliğini hücrelere insülin bağlanmasını, insülin reseptör sayısını ve insülin reseptör kinazların aktivitesini artırmak suretiyle insülin duyarlılığını iyi yönde geliştirerek gösterir (McCarty, 1993; Mertz, 1993; Morris ve ark., 1993; Anderson, 2000).

Fakat kromun tek etkisi insülin etkinliğini artırmak değildir. Süt ineklerine ilave olarak Cr verilmesi ile süt veriminin arttığını (Hayırlı ve ark., 2001; McNamara ve Valdez, 2005) ve/veya immun yanıtın güçlendiğini, hastalıklara karşı direncin yükseldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Spears ve ark., 2012).

Yapılan bir dizi bilimsel çalışma ve ortaya çıkarılan metabolik mekanizmalar sonrasında Cr, National Research Council (NRC) (1997) tarafından da esansiyel bir

mineral olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte ihtiyaç düzeyi hayvanların türü, buldukları çevre şartları, tükettikleri rasyonu oluşturan bitkilerin mineral yükü vb. gibi birçok faktörün etkisine bağlı olarak değişmektedir (Bunting, 1999).

Genel olarak kaba yemler ve endüstri yan ürünlerinin tahıllara göre daha fazla Cr ihtiva ettiği bilinmektedir (Subiyatno, 1994). Ayrıca genellikle ruminant rasyonlarında kullanılan yem hammaddelerinde bulunan Cr mineralinin biyoyararlanımının oldukça düşük olduğu kabul edilir (Bunting, 1999). Çiftlik hayvanlarının rasyonlarında yaygın bir şekilde kullanılan bazı yem hammaddelerinin Cr içeriği Tablo 1.2.'de bildirilmiştir.

Tablo 1.2. Bazı yem hammaddelerinin Cr içeriği (Subiyatno, 1994)

Yem hammaddesi	Cr (KM'de ppm)
Mısır silajı	2,03
Bira mayası	1,00
Mısır tanesi	0,91
Arpa	0,83
Et unu	0,80
Buğday kepeği	0,63
Balık unu	0,63
Delice otu	0,44
Arpa posası	0,23
Kuru yonca	0,20
SFK	0,15

1.2.3. Kromun Metabolizması

1.2.3.1. Emilimi

Cr (III) formunun organizmaya alınmasındaki ana yol sindirim sistemidir. Ratlarda en etkin absorpsiyon bölgesi jejunum; daha az emilim olan bölgeler ise ileum ve duodenumdur (Chen ve ark., 1973). Cr emilim mekanizması hala günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak Stoecker (1999b) tarafından pasif difüzyon

olduğuna dair kanıtlar öne sürülmüştür. İnorganik Cr(III)'ün emilimi, rasyondaki miktarı ile dolaylı olarak oranlıdır. Anderson ve Kozlowski (1985) tarafından insanlara günlük 10 µg Cr verilmesi sonucunda sadece %2'sinin emildiği bildirilmiştir. Günlük Cr emilimi göreceli olarak 40-240 µg/gün dozunda stabil olmuştur (Pechova ve Pavlata, 2007). Genellikle %0,4-%2,0 aralığında olmak üzere Cr emilimi düşüktür (Pechova ve Pavlata, 2007). İnorganik Cr biyoyararlanımı %3'ten az olurken; organik Cr bundan on kat fazla düzeyde biyoyararlanıma sahiptir (Lyons, 1994).

Elemental Cr mineralinin besleyici değeri yok kabul edilir ve emilimi olmaz (Ducros, 1992). Hekzavalent Cr insan ve hayvanlara temel olarak inhalasyon yoluyla veya endüstriyel kontaminasyon yoluyla ulaşır. Doğrudan bağırsaklara ulaşan Cr(VI) ve Cr(III) formları karşılaştırılacak olursa; Cr(VI) formu Cr(III) formuna göre daha iyi çözülebilir ve daha iyi emilir. Mackenzie ve ark. (1959) tarafından ⁵¹Cr elementi ile yapılan izotop çalışmalarında Cr(VI) izotopu diğerlerine göre kanda 3 ila 5 kat daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte ağız yoluyla alınan Cr(VI) formunun büyük kısmı ince bağırsaklardaki emilim bölgesine gelinceye kadar Cr(III) formuna indirgenir (Doisy ve ark., 1976).

İNorganik Cr emilimi, insan ve hayvanlarda oldukça düşüktür (%0,4 ile %3 arası) (Anderson ve ark., 1983; 1989). Bunun birçok nedeni olabilir. Bunlardan bazıları; çözülemeyen Cr oksit formlarının olması, yemlerde Cr minerali ile doğal yolla bağlanan şelatların olması, diğer minerallerin (Zn, Fe, V) iyon formlarının interferasyon etkisi, inorganik formdaki Cr mineralinin biyoaktif forma dönüşme hızındaki yavaşlık ve optimal düzeyin altında niasin bulunması şeklinde sıralanabilir (Borel ve Anderson, 1984; Ranhotra ve Gelroth, 1986; Urberg ve Gemel, 1987). Amino asitlerin, askorbik asitin, yüksek düzeyde karbonhidratın, okzalit ve aspirinin varlığı Cr emilimini artırırken; fitatların ve antiasitlerin varlığı da (sodyum hidrojen karbonat, magnezyum hidroksit) kandaki ve dokulardaki Cr konsantrasyonlarını düşürür (Hunt ve Stoecker, 1996).

Bu nedenle son yıllarda çiftlik hayvanlarının rasyonlarında organik formda Cr kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (O'Quinn ve ark., 1998; Shelton ve ark., 2003). Krom gibi mineraller ile organik şelat oluşturularak elde edilen ürünler çok çeşitlidir. Bunlardan birisi de maya besi yerinin hedef mineralce zenginleştirilmesidir. Bu mekanizma Cr için uygulandığında; mayalar besi yerinde hızla çoğalırken kromu biyokonsantrasyona uğratarak kendi bünyelerinde biriktirir. Böylelikle rasyona eklendiklerinde kendileri sindirilirken bünyelerindeki Cr'nin de sindirilmesini ve emilmesini sağlarlar. Bu tür Cr açısından zenginleştirilmiş ticari ürünler piyasada bulunmaktadır (Bunting, 1999).

1.2.3.2. Taşınması

Emilen Cr kan dolaşımında β -globülin plazma fraksiyonlarına bağlanır (transferrin ve diğer kompleksler). Transferrin reseptörleri insüline duyarlıdır ve bu hormonun kandaki herhangi bir artışı, transferrin reseptörlerinin hücre içi veziküllerinden hücre membranına transportunu stimüle eder (Kandror, 1999). Hücre membranındaki reseptörler Cr ile doymuş transferrinlere bağlanır. Yeni oluşan veziküllerin içerisinde oluşan asidik pH (hidrojen iyon pompasından dolayı) Cr elementinin salınmasını sağlar ve reseptör bağımlı endositoz şekillenmiş olur. Çeşitli transferrin moleküllerinden salınan Cr, apokromodülinler tarafından tutularak krom yüklü kromodülinlerin oluşması sağlanır (Vincent, 2000).

Kandaki Cr göreceli olarak daha hızlı biçimde kemiklere emilir; bunu dalak, karaciğer ve böbrekler izler (Stoecker, 1999a).

1.2.3.3. Atılımı

Emilen Cr birincil olarak idrarla glomerüler filtrasyon mekanizması ile atılır (Ducros, 1992). Ama yine de çok az bir miktarı tüylerde birikerek, terleme ile ve safra içerisinde atılır. İnsanlarda 62-85 µg/gün düzeyinde günlük ortalama tüketimde; ortalama idrarla Cr atılım miktarı 0,22 µg/gün olarak belirlenmiştir ki bu durum da göreceli olarak yaklaşık %0,5 gibi bir emilim miktarına tekabül ederek düşük biyoyararlanımı doğrular niteliktedir (Borel ve Anderson, 1984). Mohamedshah ve ark. (1998) tarafından yapılan çalışmada ⁵³Cr izotopu kanda belirlenebilmişken sütle belirlenememiştir. Araştırmacılar elde ettikleri veriler ışığında minimum atılımın sütle olduğunu bildirmiştir. Van Bruwaene ve ark. (1984) ise Cr metabolizmasını süt ineklerinde gözlemlemiştir. Damar içi ⁵¹Cr uygulaması yapılarak 102 gün boyunca hayvanlar gözlemlenmiş; atılımın %63 idrarla, %18 dışkıyla ve yalnızca %3,6 sütle olduğunu bildirmiştir.

Özellikle de üriner sistemden Cr atılımı stres altında veya yüksek düzeyde karbonhidrat içeren rasyonlar ile beslenmede 10 ila 300 kat artar. İnsanlarda bu konuda yapılan çalışmaları konu alan Anderson (1997a) tarafından yapılan bir derlemede şu tablo verilmiştir:

Tablo 1.3. İnsanlarda idrarla Cr atılımını etkileyen faktörler (Anderson 1997a)

Stres faktörleri	İdrar Cr düzeyi (µg/gün)
Bazal durum (stres yok)	0,16±0,02
Akut stres	0,30±0,07
Kronik stres	0,09±0,01
Karbonhidratça zengin diyet	0,28±0,01
Laktasyon	0,37±0,02
Fiziksel travma	10,80±2,10

Anderson (1997a); Cr atılımının arttığı dönemlerde diyetle Cr düzeyinin artırılması gerekliliğinden bahsetmiştir. Bunun yanında idrarla Cr atılımı, rasyonla alınan Cr formu ile de oldukça sıkı bir ilişki içerisinde. Juturu ve ark. (2003), ratlarda tek seferde 1000 mg/kg dozunda olacak şekilde farklı Cr formları

enjeksiyonu yapmıştır. Cr oksit uygulamasında idrar Cr konsantrasyonu 0,2 mg/L düzeyinden az olurken; krom klorit ve krom asetat uygulamalarında ise sırasıyla bu konsantrasyon 174 mg/L ve 93 mg/L olmuştur.

Kumpulainen ve ark. (1983), 24 saatlik idrarla Cr atılım gözlemini günlük Cr alımının iyi bir indikatörü olarak tanımlamıştır.

1.2.4. Kanda krom konsantrasyonu

Günümüzde hala biyolojik materyallerde Cr analizi için yeterli düzeyde sabit metotlar kullanılmamaktadır. Bundan dolayı vücut dokularında ve sıvılarında Cr içeriğini farklı düzeylerde bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bildirilen kan Cr konsantrasyonları kademeli olarak analiz cihazlarının gelişmesiyle daha aşağılara çekilmiştir. 1978 yılına kadar kan Cr düzeyi 1-40 µg/L düzeylerinde bildirilmiştir (Veillon ve Patterson, 1999). Elektrotermik atomik absorpsiyon spektrofotometrisinin kullanımına başlanması ile 1978 yılı bir dönüm noktası olarak kabul edilir (Pechova ve Pavlata, 2007). Bu cihaz ile Cr analizleri; daha düşük Cr konsantrasyonları belirlenebilen biyolojik örneklerde daha kesin ve hassas sonuçlar vermiştir. Christensen ve ark. (1993), sağlıklı bir populasyonda serum Cr düzeyini 0,035-0,04 µg/L ve tam kan Cr düzeyini ise 0,120-0,34 µg/L şeklinde belirlemiştir. Schermaier ve ark. (1985) ise sağlıklı bir populasyonda serum Cr düzeyini 0,058-0,388 µg/L ve tam kan Cr düzeyini ise 0,120-0,673 µg/L olarak belirlemiştir. Bu ölçümlerden serum ile tam kan arasında oldukça büyük bir fark olduğu görülmektedir. Anderson ve ark. (1985), yetişkin insanlarda bazal serum Cr konsantrasyonunu $0,13 \pm 0,02$ µg/L olarak belirlemiş, 3 aylık Cr katkısı uygulamasının sonunda ise $0,38 \pm 0,02$ µg/L şeklinde belirleyerek istatistik açıdan önemli biçimde bir artış tespit etmiştir. Ancak buna rağmen serum Cr konsantrasyonunun Cr minerali ile beslenme açısından iyi bir indikatör olduğunu düşünmediklerini ifade etmiştir.

Şahin ve ark. (1996) tarafından sığırlarda yapılan çalışmada mera bitkilerinin içeriğine göre değişecek şekilde kan Cr konsantrasyonunu 9 ila 92 µg/L arasında bildirmiştir. Pechova ve ark. (2002a) ise süt ineklerinde peripartal dönemde 3-5 µg/L arasında kan Cr konsantrasyonu tespit etmiş; hayvan başı 10 mg/gün Cr ilavesinin kan Cr seviyesine bir etkisi olmadığını bildirmiştir.

Tam kan Cr düzeyleri plazma Cr düzeylerine göre 2-3 kat daha yüksek belirlenmiştir (Wood ve ark., 1990). Plazma Cr konsantrasyonları hem Cr(III) hem de Cr(VI) seviyelerini yansıtırken; hücre içi konsantrasyonlar sadece Cr(VI) düzeyini yansıtır, çünkü eritrositlerin içerisine girebilme özelliği sadece Cr(VI) için geçerlidir (Minoia ve Cavalleri, 1988).

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin ışığında; kandaki Cr konsantrasyonunun Cr ile beslenme durumunu ortaya koyacak kesin bir indikatör gibi kabul edilmemektedir, bundan dolayı organizmada Cr yetersizliği için sadece kan Cr seviyesini ölçmek diagnostik olarak yeterli olmayan bir parametredir (Pechova ve Pavlata, 2007).

1.2.5. Dokularda krom konsantrasyonu

İnsan bedeninde total Cr miktarı 0,4-6 mg arasındadır. Yenidoğan bebeklerde canlı ağırlığa göre nispi Cr rezervleri yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksektir (Dubois ve Belleville, 1991).

Trivalent Cr epidermal dokularda (saç, tüy v.b.), kemiklerde, karaciğerde, böbrekte, dalakta, akciğerde ve kalın bağırsaklarda birikme eğilimindedir. Özellikle de kaslarda olmak üzere diğer dokularda birikim ya ihmal edilecek düzeylerde az ya da hiç yoktur (Wallach, 1985). Bu hipotez Anderson ve ark. (1997a) tarafından da doğrulanmıştır. Araştırmacılar 30-60 kg arasındaki domuzlara 0,3 mg/kg düzeyinde

Cr uygulaması yapmış ve uygulama sonunda böbrek Cr düzeyleri (1,1 vs. 2,3 µg/kg) ile karaciğerde (5,9 vs. 8,8 µg/kg) Cr düzeyinin artışı gözlemlenmiş; kas dokuda sanki hiç Cr ilavesi yapılmamış gibi 1,5 µg/kg düzeyleri aşılmamıştır. Lindemann ve ark. (2004), değişik düzeylerde Cr pikolat ilavesi yaptığı dişi domuzlarda (0, 200, 600 ve 1000 µg/kg Cr; yem bazında) Cr düzeylerindeki değişimleri gözlemiştir. Adrenal bezlerde sırasıyla 18,4; 20,0; 34,0 ve 48,4 µg/kg; böbreklerde 35,8; 56,4; 132,6 ve 176,0 µg/kg; karaciğerde ise 22,8; 37,4; 87,6 ve 92,2 µg/kg düzeylerinde Cr tespit edilmiştir. Jamal ve ark. (1991), olgunlaşan civcivlerde 3 hafta boyunca değişik dozlarda (100, 1000 ve 5000 µg/kg KM esasına göre) K₂CrO₄ uygulamasının farklı dokularda Cr içeriğini değiştirme eğilimini incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kan, kas, kalp ve akciğerlere nazaran Cr birikim eğilimini daha çok karaciğer, böbrek, pankreas ve dalakta göstermiştir. Çok düşük miktarda da beyinde görülmüştür.

Ellen ve ark. (1989), Hollanda'nın farklı bölgelerindeki sığırlarda renal Cr konsantrasyonlarını incelemiş, örneklerin birçoğunda uygulanan metodun dedeksiyon limiti olan 10 µg/kg düzeylerine ulaşmadığı görülmüştür.

Frank ve ark. (2000b), deneysel olarak bir Cr yoksunluğu yaratmış; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbreklerde 11 vs. 10 µg/kg; karaciğerde 5,5 vs. 4,6 µg/kg ve kaburgalarda 90 vs. 145 µg/kg düzeylerinde Cr varlığı tespit etmiştir.

1.2.6. Krom ihtiyacı

Çiftlik hayvanlarının günlük Cr ihtiyacı tam olarak belirlenememiştir. Ancak ihtiyaç düzeyini değiştiren bazı koşullar saptanabilmiştir. Buna göre ağır egzersiz, karbonhidrat yüklemesi, hastalıklar ve travmalar gibi bazı stres yapıcı faktörler; glikoz metabolizmasını tetiklemek, vücut rezervlerinden Cr mobilizasyonunu artırmak ve geri dönüşümsüz olarak idrarla Cr atılımını hızlandırmak yolları ile normal Cr ihtiyacının karşılanamaması ve Cr eksikliği görülmesi söz konusu olabilir

(Borel ve ark., 1984; Anderson ve ark., 1990; 1991a). Bununla birlikte Cr ihtiyacı; yorgunluk, travma, gebelik, rasyon değişiklikleri, metabolik stres, fizyolojik stres ve duygusal stresin yanında çevre şartlarının kötüleşmesinden ortaya çıkan stres gibi durumlarda da artış gösterir (Anderson, 1994). Stresin etkili olduğu durumlarda kortizol artış gösterir ki bu hormon metabolizmada periferik dokularda glikoz yararlanımını düşürerek kan şekerini yükseltir. Bir çeşit insülin antagonisti gibi iş görür. Artan kan glikoz seviyesi de dokulardan Cr mobilizasyonunu hızlandırarak; geri dönüşümsüz olarak idrarla Cr atılımına sebep olur (Borel ve ark., 1984; Mertz, 1992). Stresi tetikleyen tüm faktörler idrarla Cr atılımını da hızlandırır (Mowat, 1994).

Deneysel olarak oluşturulan Cr eksikliğine dair yapılan çalışmalar oldukça nadir ve genellikle laboratuvar hayvanları üzerinedir (Pechova ve Pavlata, 2007). Anderson (1994) tarafından Cr eksikliğinde insanlarda, ratlarda, farelerde ve diğer hayvan türlerinde görülen fizyolojik-biyokimyasal değişimleri aşağıdaki şekilde özetlemiştir:

Tablo 1.4. Krom eksikliğinde görülen semptomlar (Anderson, 1994)

Fonksiyon	Tür
Glikoz intolerans	İnsan, rat, fare, maymun, kobay
Dolaşımdaki insülin artışı	İnsan, fare, domuz
Glikozüri	İnsan, fare
Açlık hiperglisemisi	İnsan, rat, fare
Gelişim bozukluğu	İnsan, rat, fare, hindi
Hipoglisemi	İnsan
Serum kolesterol ve triaçilgliserol seviyesinde artış	İnsan, rat, fare, sığır, domuz
Aortal plak insidensinde artış	Tavşan, rat, fare
Aort iç yüzeyinde plak yüzey alanında artış	Tavşan
Nöropati	İnsan
Ensefalopati	İnsan
Korneal lezyonlar	Rat, maymun
Intraoküler basınç artışı	İnsan
Fertilite ve sperm hücresi sayısında azalma	Rat
Yaşam süresinde azalma	Rat, fare
İnsülin bağlanmasında düşüş	İnsan
İnsülin reseptör sayısında azalma	İnsan
Kas oranında azalma	İnsan, domuz, rat
Vücut yağ oranında azalma	İnsan, domuz
Humoral immün yanıtta zayıflama	Sığır
Morbidite artışı	Sığır

Frank ve ark. (2000a; 2000b) yaptıkları çalışmalarda keçilerde deneysel Cr yoksunluğu oluşturmuş; bunun sonucunda ise Cr eksikliği olan grupta kontrol grubuna göre izlenen 84 günlük süreçte daha yüksek bir CAA gözlenmiştir ($31,1 \pm 11,7$ vs. $20,0 \pm 7,3$ kg). Araştırmacılar bu beklenmeyen durumu açıklarken Cr eksikliğinin glikoz toleransını bozmuş olabileceğini ve insülin salınımını artırarak akabinde bir hiperinsülinemi şekillendirebileceğini öne sürmüştür. Ayrıca Cr eksikliği görülen grupta; kontrol grubuna göre hematolojik parametrelerde (hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit ve ortalama eritrosit büyüklüğü) ve total protein konsantrasyonunda artış ve hiperinsülinemi görülmüştür.

Diğer çiftlik hayvanlarında olduğu gibi sığırlarda da krom gereksinimi kesin olarak belirlenmemiştir, ancak tipik bir sığır rasyonunda krom ihtiyacının yeterli düzeyde karşılandığı varsayılır (Puls, 1990). Bunun yanı sıra yüksek verim ve süten kesim, transport, hayvan pazarı, besiye alışma süreci gibi entansif yetiştiriciliğin doğal aşamaları Cr yetersizliğine neden olabilir (Puls, 1990).

Transport ve satış/pazar stresi gibi faktörlere maruz kalan buzağılarda, besi programına başlangıç ile beraber Cr katkısı yapılması sonucunda Cr katkısı yapılmayanlara göre daha iyi CAA, YYO görülmüş, morbidite düşmüş ve immun sistemin genel durumu iyileşmiştir (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993; Mowat ve ark., 1993; Burton ve ark., 1994; Chang ve ark., 1994; Wright ve ark., 1994; 1995). Buna benzer şekilde laktogenezis, doğum ve galaktopoezis ile alakalı metabolik ihtiyaçların oldukça fazla arttığı yüksek verimli süt ineklerine Cr ilavesi yapılması bu ineklerdeki humoral ve hücrel immun yanıtı herhangi bir katkı yapılmayan diğer gruplara göre yükseltmiştir (Burton ve ark., 1993). Bunun yanında Cr ilavesi, periparturient ineklerde tipik olarak gözlenen insülin intoleransına karşı da olumlu etki yapmıştır (Subiyatno ve ark., 1993a).

Geç gebe ve erken laktasyon dönemlerindeki süt ineklerine Cr katkısı yapılması bilhassa yararlıdır (Targhibi ve ark., 2011). Çünkü Anderson ve ark.

(1988) tarafından ratlarda yapılan çalışmada geç gebelik ve erken laktasyon gibi metabolizmanın stres altında kaldığı durumlarda idrar ile Cr atılımının oldukça yoğun olduğu, hatta Cr rezervlerini tükettiği bildirilmiştir.

Sığırlarda Cr ihtiyacının stres ile birlikte arttığını bildiren birçok çalışma düzenlenmiş olmasına rağmen ABD içerisinde sığır rasyonlarında Cr kullanımına sadece son yıllarda müsaade edilmiştir (Spears ve ark., 2012). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Veteriner Hizmetleri bölümü¹ Temmuz 2009'da bir düzenleyici yönerge yayınlarak Cr Propiyonat (Cr Prop) formunun bir Cr kaynağı olarak sığır rasyonlarında kullanılmasını serbest bırakmıştır (Spears ve ark., 2012). Spears ve ark. tarafından 2012 yılında bildirildiğine göre; bahsedilen yıla kadar sadece sığır rasyonlarının Cr katkısı Cr Prop formudur ve 0,5 mg/kg KM Cr düzeyine ulaşıncaya kadar bu formda kullanılabilir. Lloyd ve ark. (2010) tarafından Cr Prop formundaki Cr katkısının güvenlik düzeyleri çalışılmış ve bahsedilen düzeyden dört kat daha fazla (2 mg/kg KM esasına göre Cr) ve 120 gün boyunca laktasyondaki süt ineklerinin rasyonlarına ilave edilmesinin süt, kas veya vücut yağında Cr konsantrasyonlarını artırmadığı görülmüştür. İnsülin duyarlılığı esas alındığında da sığırlarda Cr gereksinimleri tam olarak aydınlatılmamış bir konudur (Spears ve ark., 2012).

1.2.7. Krom toksisitesi

Uzun yıllardır metabolik faaliyetler için esansiyel olduğu kabul edilen Cr'nin aşırı miktarda alındığında toksik belirtiler meydana getirdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Cr pikolinat diyabet hastalarında kan şekerini kontrol altına almakta, kolesterol ve tansiyonu düşürmede kullanılmakta iken yüksek dozda ve uzun süreler krom maruziyeti; vücutta immun sistemi etkileyen sitotoksik ve genotoksik birçok reaksiyona neden olmaktadır (Shrivastava ve ark., 2002).

¹ The Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine

Cr toksisitesinin esas olarak Cr(VI) ile ilişkili olduğu ve Cr(III) formunun daha güvenilir bir mineral olduğu bilinmektedir (Pechova ve Pavlata, 2007). Cr(VI) türü Cr(III)'e göre daha fazla çözünebilirdir ve beş kat daha toksiktir (Barceloux ve Barceloux, 1999). Cr(III) için emniyet sınırı yaklaşık 1:10 000 şeklinde ifade edilir. Aslına bakılırsa Cr(III) için toksisite; Cu, I, Zn, Mn ve özellikle de Se gibi diğer esansiyel minerallere göre oldukça düşüktür (Lindemann, 1996).

Bununla birlikte Cr(VI) tarafından indüklenen sitotoksik etkiler tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda Cr(VI)'nın genomik DNA hasarı ve protein ile lipitlerin parçalanmasına neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Shrivastava ve ark., 2002). Cr(VI) tarafından indüklenen oksidatif stres; süperoksit anyonlar ve hidroksik radikallerinin üretimini artırır, lipit peroksidasyon ve genomik DNA parçalanmasını hızlandırır, hücre içi oksidize durumları değiştirir, protein kinaz C aktivasyonunu sağlar, apoptotik hücre ölümüne neden olur ve gen ekspresyonunu bozar (Bagchi ve ark., 2001).

Stearns ve ark. (1995) genotoksisitenin Cr(VI)'nın hücre içinde Cr(III)'e indirgenmesi sırasında bir geçiş formu olan Cr(V)'ten kaynaklanabileceğini öne sürmüştür. Bunun tersine Cr(VI)'dan Cr(III)'e indirgenme ekstraselüler olursa bir koruyucu reaksiyon gibi kabul edilir (De Flora ve ark., 1989). Mide ve akciğerde Cr(VI) varlığındaki toksik etkiden kaçınmanın en önemli yolu NADPH bağlantılı askorbat içeren bir mekanizma ile Cr(VI)'nın NADPH'den elektron alarak Cr(III)'e indirgenmesidir. Hayvan denemeleri Cr(VI)'nın eritrositlerde indirgenmesi ve akciğerlerde bazı indirgenme tepkimelerinde glutatyonun önemini de göstermiştir (Suzuki ve Fukuda, 1990).

Ayrıca Cr(III) emilimi oldukça düşük iken Cr(VI) daha yüksek düzeyde emilir. Cr(VI)'nın oral yolla alınması oldukça düşük bir toksik etkiye sahiptir.

Dermal yolla ve inhalasyonla alınan Cr(VI); akciğer kanseri, nazal iritasyon, nasal ülser, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve kontakt dermatitise neden olabilecek düzeyde toksiktir. Ancak Cr(VI)'nin oral yolla alınması sonucu bağırsaklarda tüm Cr(VI) elementleri Cr(III)'e dönüştürülür ve bu halde iken dolaşıma girer. Cr(VI)'nin oral yolla toksik etki yapmamasının sebebi budur (Shrivastava ve ark., 2002).

1.2.8. Diğer mineraller ile etkileşimi

Günümüze kadar Cr mineralinin diğer mineral maddelerin metabolizmasına nasıl bir etki yaptığı konusunda oldukça kısıtlı yayın mevcuttur. Ancak özellikle Fe ile ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Çünkü her iki mineral de transferrine bağlanarak taşınır ve düşük Fe doygunluğu olduğunda; Cr ve Fe tercihen farklı bağlanma noktalarında bağ oluşturur. Fakat Fe konsantrasyonu yüksek olduğunda iki mineral de benzer bağlanma noktaları için rekabetçi hale gelir. Ani ve Mostaghie (1992) tarafından Cr mineralinin Fe metabolizmasını bozabileceği bildirilmiştir. Kromun emilim düzeyine bağlı olarak Fe homeostazisini bozulabileceğini diğer yazarlar tarafından da vurgulanmıştır ve belki de bunlar içerisinde en önemli olanı Lukaski ve ark. (1996) tarafından Cr pikolinat ilavesi sırasında tespit edilmiştir. Fe metabolizmasında meydana gelen bozulmaların Cr ilavesi ile ilgisi olabileceğini bildiren Anderson ve ark. (1996); Cr ilavesi yapılmasına bir cevap olarak dokulardaki Fe konsantrasyonunda gelişen konsantrasyon düşüşü ile bu kaniya varmıştır.

Bununla birlikte Cr'un diğer mineraller ile etkileşimini belirlemek üzere Frank ve ark. (2000a; 2000b) tarafından keçilerde deneysel olarak Cr eksikliği oluşturulmuş ve kan plazmasında, kaburgalarda, böbrek ile karaciğerde Al, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb, Se, Sr, V ve Zn analizleri yapılmıştır. Kontrol grubuna göre renal Cu konsantrasyonları %43 daha düşük gözlemlenirken; böbrek ve karaciğer Al, Co ile V konsantrasyonları da daha yüksek belirlenmiştir. Yazarlar, organizmada eksik olan Cr mineralinin diğer minerallerle rekabetçi bir ilişkisi olan transferrine

bağlanma noktalarını serbest bıraktığı için bahsedilen minerallerde yükselme görüldüğü tezini savunmuştur.

Schrauzer ve ark. (1986) tarafından da stres altındaki farelere Cr ilavesi yapılmasının bazı mikroelementlerin (Zn, Fe, Cu ve Mn) atılımını azalttığı bildirilmiştir.

Krom, Ca ve Mg arasındaki ilişki konusunda bir çalışma yürüten Moonsie-Shageer ve Mowat (1993), Cr ilavesinin denemenin 7. gününde Ca ve Mg konsantrasyonunu artırdığını bildirmiştir.

Krom ve Cu arasındaki interaksiyonları inceleyen Stahlhut ve ark. (2006b) tarafından ineklerde Cr ilavesinin karaciğer veya plazma Cu konsantrasyonu üzerine bir etki yapmadığı ancak buzağılarda 279. günde Cr ilavesinin daha yüksek plazma Cu konsantrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Pechova ve ark. (2002b) tarafından da besi sığırlarının rasyonlarına Cr ilavesi yapılmasının daha yüksek plazma Cu konsantrasyonu belirlenmesine sebep olduğu bildirilmiştir.

1.2.9. Kromun glikoz metabolizmasındaki rolü

Kromun glikoz metabolizmasını etkilediğine dair çalışmalar çok eskilere dayanmaktadır. Mertz ve Schwartz'ın 1959 tarihli çalışmalarında Cr yetersizliğinin ratlarda diyabet benzeri semptomlara sebep olduğu bildirilmiştir (Mertz ve Schwartz, 1959). Bununla birlikte beşeri hekimlikte yapılan epidemiyolojik çalışmalar; Cr katkılarının tip 2 diyabet olan hastalarda glikoz toleransını geliştirdiğini, LDL kolesterol seviyesini düşürerek olumlu etki yaptığını ve yağsız vücut kütlesini artırarak vücut yağı kütlesini azalttığını göstermiştir (McCarty, 1993).

Krom; hücre duvarlarındaki insülin bağlanma etkisini iyileştirerek, hücre yüzeyindeki reseptör sayısını artırarak ve pankreatik β hücrelerinin duyarlılıklarını geliştirerek genel bir insülin duyarlılık artışı sağlamaktadır (Anderson, 1997b).

Cr varlığının insülin etkinliğini etkilediğine dair birbiriyle istikrar içerisinde olan çalışmalar mevcuttur (Kegley ve ark., 1997; Stahlhut ve ark., 2006a). Spears ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada düvelere glikoz infüzyonundan kısa bir süre sonra Cr Prop gruplarında daha düşük insülin konsantrasyonları görülmesi; bu gruplarda dokuların insüline daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Glikoz yüklemesinin ardından kontrol grubuna göre daha hafif bir glikoz yükselmesi görülmesi de Cr gruplarındaki düvelerin insüline karşı hızla cevap vererek glikozun hücre içine alınmasında daha büyük yetenek gösterdiğini ortaya koymuştur (Spears ve ark., 2012). Kan glikoz düzeyinin artışına cevap olarak insülin salgılanarak GLUT-4² vasıtasıyla plazmadan yağ ve kas dokuya glikoz çekilmesi sağlanır (McGrane, 2000). İnsülin bunun yanında karaciğere de etki yaparak glikojen sentezinde kullanılan enzimlerin aktivasyonu yoluyla glikozun glikojen olarak depolanmasını da teşvik eder (McGrane, 2000). Krom mineralinin insüline duyarlı hücrelerde apokromodüline bağlanarak insülinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir (Vincent, 2001). Kan glikoz ve insülin düzeylerine bir cevap olarak kromun kandan insülin duyarlı hücreye doğru hareket ettiği ve hücredeki apokromodüline bağlanarak kromodüline çevirdiği; bu kompleksin de insülin reseptörlerindeki tirozin kinazı aktive ettiği düşünülmektedir (Vincent, 2001).

İnsülin aktivitesini artırmasına rağmen; bu mineral doğrudan insülinin yerine geçmez. Ancak düşük insülin düzeylerinde bile Cr takviyesi ile yeterli insülin düzeyinde alınan tatmin edici cevabın oluşmasını sağlayabilmektedir (Mertz, 1993). Striffler ve ark. (1999) tarafından yapılan çalışmada da kan glikoz düzeyi artırılan ratlarda Cr eksikliği olsa bile insülin sekresyonunun artış göstermesi; Cr'nin insülinin

² Glucose transporter 4: 14 adet glikoz taşıyıcısı içinde insülinle uyarılabilen tek taşıyıcı. Bunlar yağ ve kas dokuda bulunur, glikozun hücre içine taşınmasında görev alır.

etkinliğini artıran ancak insülinin yerine geçmeyen bir mineral olma gerçeğini ispatlar. Ayrıca Stahlhut ve ark. (2006a), glikoz uygulamasının 10-45 dk sonrasında krom pikolinat ilavesi yapılan ineklerin serumlarında kontrol grubu hayvanlarına göre daha düşük serum insülin konsantrasyonu belirlemiştir.

Kromun insülin etkinliğini artırmadaki rolü insülin için bir kofaktör gibi görev yapmasından ileri gelmektedir. Çünkü Cr insülin sinyal yolağının bir parçası olan kromodülin olarak bilinen bir biyomolekülün aktif bileşenidir (Davis ve Vincent, 1997b). Bundan dolayı da organizmadaki Cr aktivitesi insülin fonksiyonları ile paralellik göstermektedir.

1.2.10. Krom ve Kromodülin mekanizması

Eski dönemde yapılan araştırmalar (Schwarz ve Mertz, 1957; 1959); glikoz tolerans faktör (GTF) olarak bilinen bir maddenin aktif bileşenini krom mineralinin oluşturduğu ve Cr aktivitesinin doğrudan bununla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ancak daha sonra GTF hakkında yapılan daha derin çalışmalarda GTF aktivitesinin Cr içeriği ile bir korelasyonunun olmadığı ortaya konmuştur (Simonoff ve ark., 1992). Bu sebepten ötürü sonraki dönemlerde dikkatler kromodüline kaymıştır. 1980'lerde Wada ve ark. (1983), LMWC³ veya kromodülin ismini verdikleri krom bağlayan bir oligopeptit keşfettiler. Bu oligopeptitin moleküler ağırlığı yaklaşık 1 500 Da düzeyindedir ve 4 çeşit amino asitten (glisin, sistein, glutamat ve aspartat) meydana gelir. Bu oligopeptit Cr moleküllerini bağlar (Pechova ve Pavlata, 2007). Bu oligopeptit; tavşan karaciğerinden (Yamamoto ve ark., 1987), domuz böbreğinden (Sumrall ve Vincent, 1997), sığır böbreğinden (Davis ve Vincent, 1997b), sığır kolostrumundan (Yamamoto ve ark., 1983) ve köpek karaciğerinden (Wada ve ark., 1983) izole edilip saflaştırılmıştır. Bunun yanında fare ve rat böbreklerinden de izole edilmiştir (Yamamoto ve ark., 1983). Şu anki bilgiler

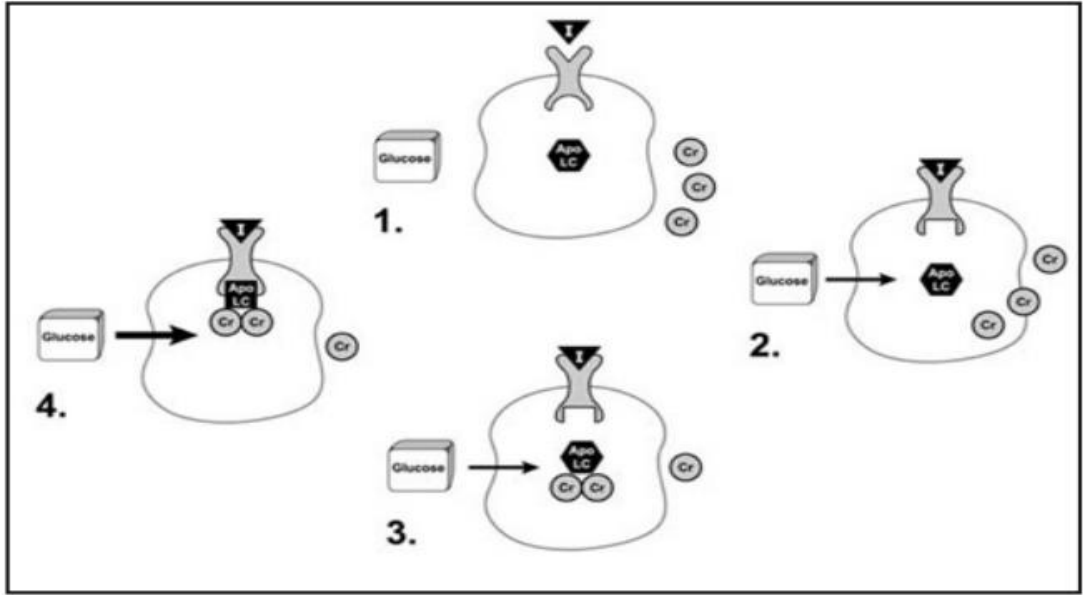
³ Low-molecular-weight chromium binding substance

ışığında kromodülinin memelilerde mevcut olduğu ancak diğer hayvan türlerinde herhangi bir yaygın bulunmadığı bilinmektedir (Pechova ve Pavlata, 2007).

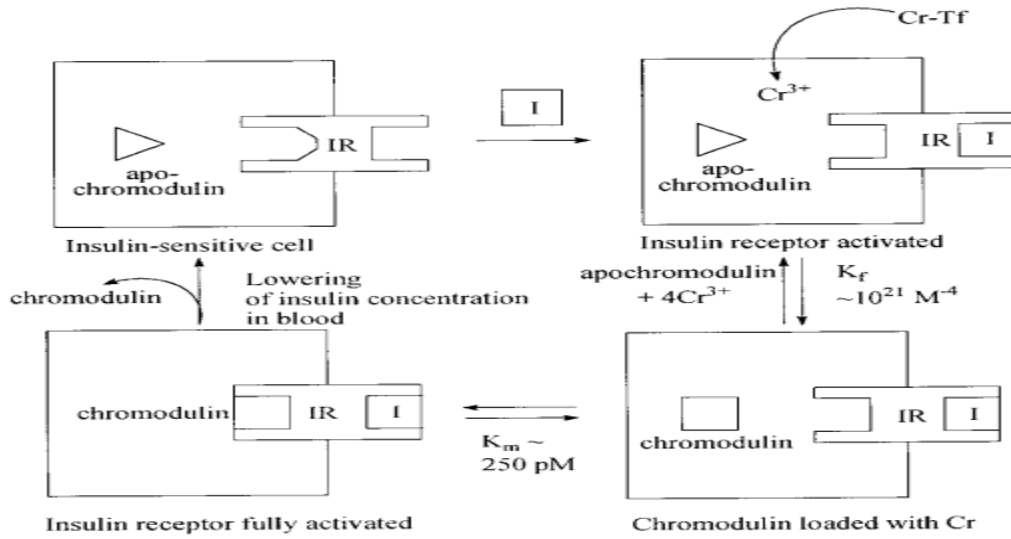
Vincent (2000) tarafından kromodülinin etki mekanizmasını açıklayan bir hipotez ortaya konulmuştur. Artmış glikoz konsantrasyonu, kana hızlı bir insülin salınımını indükler. İnsülin, transmembran proteinler⁴ olan insülin reseptörlerinin external α alt ünitesine bağlanır ve bu hareket yapısal bir reseptör aktifleşmesi meydana getirir. Reseptörlerdeki tirozin rezidüleri reseptörün internal kısmı olan β altünitesinde otofosforilasyona uğrayarak bir aktif kinaza dönüşür. Kromodülin, apo formunda (apokromodülin) sitozoller ve insüline duyarlı hücrelerin çekirdeklerinde depolanır (Yamamoto ve ark., 1989). Plazma insülin konsantrasyonunun artışının bir sonucu olarak kandan insüline duyarlı hücreye Cr hareketi şekillenir (Morris ve ark., 1993). Apokromodülinin yüksek Cr iyonu bağlama sabitinden⁵ dolayı ($K \approx 1021$) 4 adet Cr(III) iyonu apokromodülin üzerine bağlamak suretiyle holokromodülin formuna dönüşür. Bu yeni bileşik insülin ile stimüle edilmiş reseptörlere bağlanır, bunların aktif halde kalmasına yardımcı olur ve insülin sinyal mekanizmasını destekler. Kan insülin düzeyi düştüğünde reseptör sinyal mekanizması da duracağından; kromodülin hücreden atılır. Kromodülin çok yüksek düzeyde Cr bağlama sabitine sahip olduğundan apo formuna geri dönerken kolayca üzerindeki Cr iyonundan ayrılması söz konusu olmaz. Cr iyonunun kromodülininden ayrılması için pH düşüklüğü, sıcaklığın artması gibi nedenler gerekir ki bu durumlar normal fizyolojik durumda hücre içinde değişmez (Davis ve Vincent, 1997a). Hücrelerden kromodülinin atılması; yüksek düzeyde karbonhidrat tüketimini müteakip idrarla yüksek düzeyde Cr atılımını ve idrarda görülen formun Cr(III) formu olmasını açıklar (Anderson ve ark., 1982).

⁴ Membranı boylu boyunca kat eden proteinler

⁵ Bir proteinin liganda bağlanma affinitesini gösteren değer. K ile ifade edilir



Şekil 1.1. İnsülinin kromodülin tarafından aktive edilmesi (Vincent 2000)



Şekil 1.2. Kromodülinin krom ile aktive edilmesi (Vincent 2000)

1.2.11. Kromun insülin glikoz dengesi üzerine etkileri

Krom ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişki ilk olarak insanlarda parenteral besleme çalışmaları sırasında ortaya konmuştur. Jeejbhoy ve ark. (1977), 5 yıl boyunca parenteral besleme uygulanan kadınlarda bir çalışma yapmıştır. Hastalarda çok güçlü bir glikoz intoleransı ile birlikte kilo kaybını da beraberinde getiren diyabet semptomları gelişmiştir. İnsülin terapisi işe yaramamıştır ancak 250 µg Cr ilavesinin yapılmasına müteakip hastaların genel vaziyeti düzelmiş, daha fazla insülin terapisine ihtiyaç duyulmamıştır. Ayrıca Anderson ve ark. (1996) tarafından benzer şekilde Cr ilavesinden sonra önemli biçimde düzelme gösteren diabetes mellitus semptomlarının yanında Cr eksikliği ile periferal dokulardaki insülin duyarlılığının azalması arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen tüm denemelerde glikoz toleransın iyileştiği de bildirilmemiştir. Cr eksikliğinin olmaması veya diğer etiyolojik faktörler bir açıklama sağlayabilir (Pechova ve Pavlata, 2007). İnsanlarda (Anderson, 2000; Tuzcu ve ark., 2004); domuzlarda (Wenk ve ark., 1995); atlarda (Pagan ve ark., 1995; Ott ve Kivipelto, 1999), sığırlarda (Subiyatno ve ark., 1996) ve ratlarda (Kim ve ark., 2004) yapılan çalışmalar sonucunda; insülin direnç ve glikoz toleransının Cr katkısından etkilenebileceği doğrulanmıştır.

Anderson (1997b) tarafından yapılan in vitro çalışmalarda hayvan dokularına Cr ve insülin ilavesinin; sonucunda $CO_2 + H_2O$ oluşumu görülen glikoz oksidasyonunun artmasına, glikogenezis ile glikozun lipitlere dönüşüm oranlarının yükselişine neden olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı, tüm bu kombinasyonların glikoz yararlanımının artmasına yönelik bir işaret olduğunu düşünmüştür (Anderson, 1997b).

Spears ve ark. (2012) Cr takviyesi yapılan düvelerde Glikoz Tolerans Test (GTT) sonrasında kan insülin seviyesi kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük seyretmiştir. Bu etki özellikle glikoz infiltrasyonu sonrasında 10-15 dakikalarda çok net ortaya konmuştur. 45. dakika sonrasında ise kanda insülin konsantrasyonları

açısından bir fark kalmamıştır. Kanda pik glikoz konsantrasyonu gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak bazal konsantrasyondan pike geçiş esnasındaki değişim Cr ilave edilen hayvanlarda daha yumuşak olmuştur. Burada glikoz infüzyonundan sonra glikoz klerens hızındaki varyasyonlar değişse de rakamsal olarak hep uygulama grubu yüksekliği göze çarpmıştır. Araştırmacılara göre bu durum Cr takviyesinin glikoz hücumunun hemen sonrasında glikozu kandan uzaklaştırma kabiliyetini artırdığını göstermektedir (Spears ve ark., 2012).

Çok çeşitli formlarda uygulanan Cr ilavesinin glikoz infüzyonu sonrasında süt buzağlarında (Kegley ve ark., 1997), prepartum süt ineklerinde (Subiyatno ve ark., 1996), postpartum süt ineklerinde (Hayırlı ve ark., 2001) ve postpartum dönemdeki besi tipi damızlık ineklerde (Stahlhut ve ark., 2006a) insülin konsantrasyonunu düşürdüğü gözlenmiştir. Glikoz yüklemesi sonrasında insülin sekresyonunun Cr katkısı yapılmış gruplarda daha düşük olduğu hem ratlarda (Striffler ve ark., 1995) hem de hiperglisemik insanlarda (Anderson ve ark., 1991b) yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Spears ve ark. (2012) tarafından yapılan büyüme çağındaki düvelerde günlük 0, 3, 6 ve 9 mg/hayvan esasına göre Cr ilavesi uygulaması ile glikoz-insülin metabolizmasının nasıl etkilendiğini ortaya çıkaran bir doz-titrasyon çalışması yürütülmüştür. Bahsedilen dozlar 0 (kontrol rasyonunda 0,20 mg/kg KM Cr olduğu analiz edilmiştir); 0,47; 0,94 ve 1,42 mg/kg KM düzeyinde Cr ilavesine tekabül etmektedir. Tüm düzeylerde Cr ilavesi yapılan gruplarda insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Bu duyarlılık artışı kararına; i.v. glikoz uygulamasını müteakip daha düşük insülin konsantrasyonu elde edilmesi ve insülinin glikoza molar oranının daha düşük kalması sonucu varılmıştır (Spears ve ark., 2012). Bu çalışmanın sonucunda büyüme çağında olan düvelerde insülin duyarlılığı idame ettirebilecek Cr gereksiniminin 0,47 mg/kg KM olduğu bildirilmiştir.

Metabolik stresin arttığı özellikle de insülin duyarlılığın sekteye uğradığı erken laktasyon, süttten kesim, transport vb. gibi durumlarda Cr ilavesine karşı metabolizmanın yanıtı muazzam bir şekilde artmaktadır (Spears ve Weiss, 2014). Daha önceleri açık biçimde ortaya konulduğu üzere ineklerde geç gebelik ile başlayan ve erken laktasyonda da devam eden bir insülin direnç söz konusudur (Sano ve ark., 1993). Yapılan bazı çalışmalarda (Hayırlı ve ark., 2001; McNamara ve Valdez, 2005; Smith ve ark., 2005) süt ineklerine geç gebelik döneminde ve erken laktasyon döneminde Cr ilavesi yapılması bu dirence karşı koruyucu bir etki oluşturarak KMT ve süt üretimini artırdığı bildirilmiştir

1.2.12. Kromun lipid metabolizması üzerine etkileri

Birçok çalışmada Cr mineralinin lipid metabolizması için elzem olduğu ve ateroskleroz riskini düşürdüğü bildirilmiştir. Örneğin; Abraham ve ark. (1982a; 1982b) tarafından yapılan seri iki çalışmada Cr açısından fakir rasyonlarla beslenen rat ve tavşanlarda total kolesterol ve aortal lipid konsantrasyonu artmış ve plak formasyonunda artış meydana gelmiştir. Cr katkısı bu çalışmalarda kan total kolesterol düzeyini düşürmüştür. İnsanlarda Cr katkısı; HDL düzeyini yükseltmiş (Riales ve Albrink, 1981) ve total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerini düşürmüştür (Lefavi ve ark., 1993). Bu veriler Lifschitz ve ark. (1980) ile Mossop (1983) tarafından yapılan çalışmalar ile uyumludur. Diğer yandan insanlarda Cr katkısı ile yapılan bazı çalışmalarda herhangi bir etki görülmemiştir (Anderson ve ark., 1983; Rabinowitz ve ark., 1983; Offenbacher ve ark., 1985; Potter ve ark., 1985; Uusitupa ve ark., 1992).

Erken laktasyonda insülinin etkinliğinin artması süt ineklerinin sağlığı ve performansı açısından oldukça önemli bir gelişmedir (Bunting, 1999). İnekler buzağılama stresi, negatif enerji dengesi, kondüsyon fazlalığı, aşırı yağ mobilizasyonu gibi durumlarla karşılaştıkları bu dönemde karaciğerlerinde trigliserit birikimi şekillenir ve karaciğer fonksiyonları azalır (Grummer, 1993). Buna ek olarak karaciğer yağlanması ile ketozis arasında güçlü bir bağlantı vardır (Bunting, 1999). Genelde insülin lipolizisi azaltır, karaciğere giren yağ asidi miktarı düşer,

hepatik ketogenezis azalır ve keton cisimciklerinin geri dönüştürülmesi artar (Bunting, 1999). Li ve Stocker (1986) tarafından obez farelere Cr katkısının karaciğer lipit konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir.

McNamara ve Valdez (2005) Holştayn ineklerde buzağılama öncesi 21 gün ve buzağılama sonrası 35 günü kapsayan dönemde Cr propiyonatın adipoz dokularda lipogenez ve lipolize olan etkilerini incelemiştir. Bahsedilen çalışmada Cr katkısı adipoz dokularda net yağ sentezi miktarını artırmış ve net salınımını düşürmüştür. Bu sonucun; insülin reseptörlerine kromodülinin doğrudan etkisi ile adipoz hücrelere glikoz hücumundaki artış ile bağlantısı olabileceği bildirilmiştir.

Kafilzadeh ve ark. (2012) tarafından Cr ilavesinin plazma prepartum 7. gün ve postpartum 21. günlerde NEFA düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Belirtilen çalışmada Cr uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna göre insülin seviyesinin arttığı belirlenmiştir ($p=0,05$). Uygulama grubunda serum kortizol düzeyi prepartum dönemde daha düşük olmuştur ($p<0,05$). Buzağılama döneminde Cr ilavesi metabolik parametreler üzerinde bir etki yapmamıştır. Ancak uygulama grubunda postpartum 21. günde serum glikoz düzeyi yükselmiştir ($p<0,05$).

Babaei ve ark. (2012)'nin yürütmüş oldukları bir çalışmada buzağılamadan önceki 21 gün ve sonraki 21 gün olacak şekilde 6 hafta boyunca yürütülen bir çalışmada 5 ve 7 mg/kg metabolik ağırlık esasına göre Cr ilavesi yapılmasının etkileri incelenmiştir. Yazarların bildirdiğine göre uygulama gruplarındaki plazma NEFA konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli düzeyde ($p<0,05$) düşük olduğu belirlenmiş ve (sırasıyla $0,40\pm0,01$; $0,33\pm0,01$; $0,32\pm0,01$ mg/dL) aynı durum BHBA konsantrasyonlarında da gözlenmiştir ($p<0,05$) ($0,82\pm0,02$; $0,69\pm0,02$; $0,66\pm0,02$ mg/dL). Plazma insülin düzeyi ise kontrol grubunda diğer iki uygulama grubuna göre daha düşük gözlenmiştir ($p<0,05$) ($18,47\pm1,27$; $23,05\pm1,27$; $22,92\pm1,27$ mg/dL). Sonuç olarak bu çalışmada 5 ve 7 mg/kg metabolik ağırlık

dozunda Cr kullanımının plazma insülin konsantrasyonunu artırarak, Holştayn ineklerde negatif enerji dengesini olumlu biçimde etkileyebileceği görülmüştür.

1.2.13. Kromun protein metabolizması üzerine etkileri

Yapılan birçok çalışma ile Cr'nin protein metabolizmasında aktif olarak görev aldığı ortaya konmuştur (Şahin ve ark., 2002). Cr doğrudan olmasa da insülinin etkinliğini artırarak dolaylı yolla karaciğerde amino asit sentezini desteklemektedir (Moonsie-shager ve Mowat, 1993). Schroeder ve ark. (1965) tarafından Cr+insülin ikilisinin ratlarda protein sentezi sırasında amino asitlerin birleşmesini olumlu etkilediği bildirilmiştir.

Targhibi ve ark., 2011 tarafından geçiş dönemi süt ineklerinde yapılan çalışmada; doğumdan önce 21. günden başlamak suretiyle doğumdan sonraki 21. güne kadar hayvan başı 8 mg/gün düzeyinde Cr-metiyonin katkısı yapılmıştır. Çalışmada, prepartum ve doğumda serum proteinlerinin Cr ilavesinden etkilenmediği ancak postpartum 21. günde serum albümin konsantrasyonu ile albümin/globülin oranının istatistiki olarak artış gösterdiği gözlenmiştir (Targhibi ve ark., 2011). Moonsie-shager ve Mowat (1993) ile Nikkha ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür.

Ayrıca Targhibi ve ark. (2011), Cr katkısının kanda albümin düzeyini artırdığını ve bu artışın immun sistemi olumlu etkileyebileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada Cr katkısının serum üre düzeyini değiştirmedeği bildirilmiştir. Aynı şekilde Nikkha ve ark. (2011) tarafından da sıcaklık stresi altında olan süt ineklerinde rasyona Cr ilavesinin serum üre konsantrasyonunu değiştirmedeği bildirilmiştir.

1.2.14. Kromun immün sistem üzerine etkileri

İçerisinde ağır metalleri de barındıran birçok biyolojik aktif madde primer ve sekonder immün sistemi doğrudan veya dolaylı yoldan etkiler. Birçok metal, iz mineral olarak vücutta biyokimyasal, immunolojik ve fizyolojik etkilere sahiptir. Ancak bunlardan bazıları immün sistem üzerinde bazı fonksiyonların sekteye uğramasına neden olur. Bu durum ise hastalıklara karşı daha duyarlı olma, hipersensitivite reaksiyonları, otoimmün hastalıklar ve neoplazi gibi çeşitli olumsuzluklara yol açabilir. Ağır metaller immünstimulan veya immünsupresör etkileri dolayısıyla immün yanıt bozukluklarında oldukça büyük bir öneme sahiptir (Shrivastava ve ark., 2002).

Birçok yayında Cr katkısının immün fonksiyonlar üzerine etkilerine dair araştırmalar yapılmıştır. Doğal, humoral ve hücrel immün yanıt üzerine etkileri açısından Cr mineralinin farklı muhteviyatta sonuçlar gösterdiği bilinse de bu mekanizmanın altında yatan interselüler ve intraselüler etkiler tam olarak ortaya konamamıştır (Pechova ve Pavlata, 2007). İmmün fonksiyon insülin ve/veya kortizolün aktivitesinden etkilenebilir, ancak bazı sitokinlerin üretimini düzenlenmesi ile de bazı değişiklikler gösterebilir (Borgs ve Mallard, 1998).

Kromun immün fonksiyonlar üzerindeki kesin rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da (Kafilzadeh ve ark., 2012) tarafından yapılan çalışmada Cr ilavesinin kortizol düzeyini düşürdüğü açıkça görülmüştür. En önemli glikokortikoid olan kortizolün; antikor üretimi ve etkisini, lenfosit fonksiyonlarını ve lökosit popülasyonunu kötü etkilediği bilinmektedir (Roth ve Kaeberle, 1982; Munck ve ark., 1984). Mallard ve ark. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada Cr ilavesi yapılmayan süt ineklerinde kortizol düzeylerinde keskin bir artış gözlenmişken; buzağılama öncesi 2. haftadan laktasyonun ilk haftasına kadar Cr ilavesi yapılan grupta plazma kortizol seviyesinde düşüş görülmüştür. Subiyatno ve ark. (1993b) da Cr ilave edilen süt ineklerinde buzağılama sonrası bir kortizol düşüşü belirlemiştir.

Periparturient ve erken laktasyon dönemi süt ineklerinde akut fiziksel stres olan buzağılamanın yanında laktogenez, galaktopoezis, negatif ve düşük enerji dengesi ve süt piki gibi kronik metabolik stres faktörleri de söz konusudur (Burton ve ark., 1993). Bu dönemde şiddetli değişimlere uğrayan lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarına paralel olarak klinik mastitis insidensi de artış gösterir (Guidry ve ark., 1976; Kehrlı ve ark., 1989a; 1989b). Burton ve ark. (1993) bildirdiğine göre de süt ineklerinin buzağılama ve pik süt verimi dönemlerinde PBMC'lerin Con A stimülasyonuna karşı cevap yeteneği zayıflamaktadır. Ayrıca OVA antijenine karşı oluşan anamnestic antikor yanıtın gücü de zayıflamaktadır. Ancak araştırmacılara göre rasyona ilave olarak Cr verilen süt ineklerinde Con A stimülasyonuna karşı PBMC blastojenik yanıtı prepartum ve buzağılama döneminde daha güçlü olmuştur. Bu etki pik süt verimi dönemine kadar da uzayarak devam etmiştir. Ayrıca Cr ilavesi yapılmış ineklerde anti-OVA antikor yanıtı da kontrol gruplarına göre daha güçlü olmuştur (Burton ve ark., 1993). Villalobos ve ark. (1997) da retensiyon insidensi olan Meksika'da bulunan sütçü sürüler üzerinde yapılan çalışmada beklenen buzağılama tarihinden 9 hafta öncesinde silaj bazlı rasyonlara ek olarak 3,5 mg/hayvan/gün dozunda uygulanan Cr pikolinat sayesinde plasental retensiyonlarda önemli düzeyde bir düşüş gözlenmiştir (Villalobos ve ark., 1997). Kontrol grubunda %56 retensiyon oranı görülürken; uygulama grubunda %16 değerlerine kadar düşülmüştür (Villalobos ve ark., 1997). Bu etkinin Cr tarafından immun sistemin desteklenmesi sayesinde kazanıldığı bildirilmiştir.

Krom ilavesinin sığırlarda immun sistem parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesine dair yapılan diğer çalışmaların sonuçları aşağıdaki şekilde özetlenebilir. Burton ve ark. (1993) tarafından yapılan çalışmada buzağılama öncesi 6. Haftada başlanan ve buzağılama sonrası 16. Haftaya kadar devam ettirilen Cr ilavesinin ConA stimülasyonuna karşı daha güçlü bir blastojenik yanıtı sebep olduğu görülmüştür. Bunun tersine yine aynı çalışmada ovalbumin enjekte edilen sığırlardan periferik kan mononükleer hücreleri (PMBC) izole edilmiş ve bunların ovalbumin stimülasyonuna karşı blastojenik yanıtı incelenmiştir. Cr ilavesi yapılan hayvanlarda

kontrol grubu hayvanlarına göre daha zayıf bir ovalbumin stimülasyonlu blastojenik yanıt görülmüştür. Yine Burton ve ark. (1995) tarafından yapılan sonraki çalışmada kontrol grubu hayvanlarından kan alınarak iki PBMC kültürü oluşturulmuştur. Sonrasında bu iki aynı grup kanından birisine uygulama grubundan alınan kanlar in vitro olarak eklenmiştir. Cr ilavesi yapılan gruptan alınan kanların in vitro olarak üzerine eklendiği PMBC kültüründe ConA stimülasyonuna karşı blastojenik yanıtta bir artış görülmüştür. Chang ve ark. (1996) tarafından da kontrol grubu hayvanlarından izole edilen PBMC kültürlerine doğrudan in vitro olarak Cr ilavesi yapılmış; bu durum da bahsedilen artışa benzer artışın elde edilmesini sağlamıştır. Burton ve ark. (1996) tarafından Cr ilavesi yapılan hayvanlardan izole edilen PBMC kültürlerinde bu rasyon katkısının in vitro ortamda ConA stimülasyonuna karşı daha düşük IL-2, IFN- γ ve TNF- α üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Antijenik stimülasyona cevap olarak üretilen antikor, antijen tipine göre değişiklik göstermiştir (Pechova ve Pavlata, 2007). Örneğin; Cr ilavesi yapılan ineklerde ovalbumin uygulamasının ardından daha güçlü antijenik yanıt oluşmuşken; insan eritrositlerine karşı aynı yanıt oluşmamıştır (Burton ve ark., 1993). Ayrıca Cr ilavesi IBR, Parainfluenza-3, BRSV⁶ ve *Pasteurella haemolytica* enfeksiyonlarına karşı yapılan ticari aşular ile kombine edildiğinde antikor yanıtlar üzerinde herhangi bir etki yapmamış ancak bunun yanında BVD enfeksiyonuna karşı oluşan antikor titresinde yükselmeye neden olmuştur (Burton ve ark., 1993). Ama yine de diğer çalışmalara bakılacak olursa; Cr ilavesinin IBR'ye (Burton ve ark., 1994) ve tetanoz toksinlerine (Faldyna ve ark., 2003) karşı antikor üretimini artırdığı görülmüştür. Lien ve ark. (2005); süttten kesilen domuzlarda Cr propiyonat (0,2 mg/kg) ilavesinin immun yanıtta etkisini incelemiş; Cr ilavesi yapılan gruplarda koyun alyuvarlarına karşı oluşan spesifik antikor titresinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bahsedilen çalışmada stres indükleyici ajan olarak bir *E.coli* lipopolisakkariti (0,1 mg/kg CA esasına göre) uygulaması yapılmıştır. Bu uygulama da Cr gruplarında akyuvar sayısını yükseltmiş; aynı gruplarda diğerlerine göre daha yüksek konsantrasyonda IgG ve gammaglobulin tespit edilmesini sağlamıştır.

⁶ Bovine respiratory syncytial virus

1.2.15. Kromun lenfositler üzerine etkileri

Kromun lenfositler üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Borella ve ark. (Borella ve ark., 1990), in vitro olarak fitohemaglutinin⁷ ile indüklenmiş blastogenezis durumunda Cr(III) ve Cr(VI)'nın insan lenfositleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Cr(VI) iki fazlı bir davranış sergileyerek; düşük dozlarda blastogenezisi stimüle etmiş, yüksek dozlarda ise inhibe etmiştir. Faleiro ve ark. (1996), in vitro olarak Co-Cr-Mo içeren disklerin insan periferik kan T lenfositlerinin proliferasyonuna etkisini incelemiştir. Bu çalışmada lenfosit proliferasyonunun inhibe edildiği görülmüştür (Faleiro ve ark., 1996). Ayrıca kobalt-krom içeren partiküller ile hem in vitro hem de in vivo çalışmalar yürütülmüştür (Shrivastava ve ark., 2002). Rasyonlarına Cr ilavesi yapılmış hayvanların kanlarından izole edilen periferik lenfositlerin hücre kültürlerinde çeşitli mitojenler ile stimüle edilmesine verdikleri yanıtın incelendiği bazı çalışmalar mevcuttur. Burton ve ark. (1993), 0,5 mg/kg rasyon esasına göre süt ineklerinin rasyonlarına Cr-amino asit şelatları ilave etmiş ve buzağılama öncesi 6. haftadan başlayarak buzağılama sonrası 16. haftaya kadar uygulamaya devam edilmiştir. Bunun sonucunda hayvanlardan izole edilen lenfositlerin hücre kültüründe Con A ile mitojenik stimülasyonu sonucunda blastojenik yanıtın Cr tarafından artırıldığı bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada (Burton ve ark., 1993) kontrol grubunda buzağılama öncesi 2. hafta gözlemlenen blastojenik yanıtın düşmesinden rasyona Cr ilave edilen uygulama gruplarında korunma sağlandığı da ortaya konmuştur. Aynı araştırmacı daha sonraki yıllarda yaptığı çalışmada; herhangi bir Cr katkısı ile beslenmeyen kontrol grubu hayvanlarının kanlarında izole ettiği lenfositler ile hücre kültürü şekillendirmiş; rasyonlarına Cr katkısı yapılan hayvanların serumlarını bu hücre kültürlerine doğrudan ilave ettiğinde ise yine Con A tarafından stimüle edilmiş lenfosit blastogenezinin yükseldiğini gözlemlemiştir (Burton ve ark., 1995). Artan blastogenezin, Cr ilavesi yapılan hayvanların kanlarındaki ne insülin ne de diğer hormonların varlığıyla değişmediği de ortaya konmuştur (Spears, 2000). Chang ve ark. (1994; 1996) tarafından yapılan çalışmalarda rasyonlarına Cr ilavesi yapılmamış sığırlardan izole edilen lenfositlerle oluşturulan hücre kültürlerine doğrudan Cr

⁷ Bitki bazlı bir mitojen

amino asit şelatları ve CrCl₃ eklenmiş; bunun sonucunda ise her iki durumda da Con A stimülasyonu sonucunda blastogenezis artmıştır.

Burton ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada 0,5 mg/kg esasına göre Cr-amino asit formunda Cr ilavesi yapılan süt ineklerinden ve kontrol grubu ineklerden mononükleer hücreler izole edilerek hücre kültürü çalışması yapılmıştır. Cr ilave yapılmış gruplardan izole edilen mononükleer hücre kültürlerinde Con A ile oluşturulan stimülasyonu müteakip kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde IL-2, IF- γ ve TNF- α salınımı gözlenmiştir. Bununla birlikte Arthington ve ark. (1997) BHV-1 inokülasyonunun öncesi veya sonrasında Cr ilavesi yapılmış buzağuların (yüksek Cr içeren maya) gruplarında kontrol gruplarına göre TNF- α konsantrasyonlarında bir farklılık gözlenmediğini bildirmiştir.

Chang ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada 0,5 mg/kg rasyon esasına göre Cr ilavesi yapılan süt inekleri ile herhangi bir ilave yapılmayan kontrol grubu ineklerinden nötrofiller izole edilmiştir. İzole edilen nötrofillerin fagositoz yapabilme yetenekleri Cr ilavesinden etkilenmemiş ve kontrol grubundan farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde Arthington ve ark. (1997) tarafından yapılan çalışmada buzağı rasyonlarına Cr bakımından zenginleştirilmiş maya ilavesi yapılmasının, nötrofillerin *S. aureus* mikroorganizmalarını öldürme yeteneklerini etkilemediği bildirilmiştir.

Kafilzadeh ve ark. (2012) bildirdiğine göre ise prepartum dönemde Cr ilavesi yapılan hayvanlarda nötrofil sayısı önemli düzeyde artmış ($p<0,05$), bunun yanında lenfosit sayısı da rakamsal olarak düşük kalmıştır. Bundan dolayı uygulama grubunda nötrofil/lenfosit oranı önemli düzeyde yükselmiştir ($p<0,05$). Ek olarak postpartum dönemde de nötrofil sayısı uygulama grubunda rakamsal olarak daha yüksek olmuştur. Yapılan bu çalışmada ortaya çıkan nötrofil sayısı ve N/L oranındaki yükseliş; uygulama grubunda düşen NEFA ve kortizol düzeyi ile

yükselen insülin düzeyinin bir yansıması olabilir. İnsülin ve kortizol metabolizmada antagonist bir ilişki içerisindedir ve kortizolün lenfosit fonksiyonlarını bozduğu, lökosit popülasyonunu azalttığı da bilinmektedir (Kafilzadeh ve ark., 2012).

1.2.16. Kromun makrofajlar üzerine etkileri

Kromun inhalasyonu akciğer morfolojisini etkilemez ancak makrofajları genişletir, vakuol oluşturur ve nodüller gibi intra alveolar boşluklarda birikim meydana getirir (Shrivastava ve ark., 2002). Yüksek dozda Cr(VI) alveolar makrofajların fagositik aktivitesini azaltıp humoral immun yanıtı düşürürken; tam tersine düşük dozda Cr(VI) makrofajların fagositik aktivitesini artırıp humoral immun yanıtı kuvvetlendirir (Glaser ve ark., 1985). Makrofajlar da çok önemli birçok fonksiyonu olan NO⁸ üretimini indükler (Shrivastava ve ark., 2002). Tian ve Lawrence (1996), kromun da içinde bulunduğu çeşitli metallerin etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar, sitokinlerle (IFN- γ ve TNF- α) stimüle edilmiş fare makrofajlarında kromun NO üretimini etkilediğini bildirmiştir (Tian ve Lawrence, 1996). Krom, indüklenebilir NO sentezini bir dereceye kadar baskılamıştır. Bu durum da enzim veya kofaktör aktivitesini doğrudan etkileyebildiğini göstermiştir (Tian ve Lawrence, 1996).

Howie ve ark. (1996) kobalt-krom alaşımı implantların hayvan ve hücre kültürü üzerinde yaptıkları etkiler üzerine çalışmalara derlemiştir. Yüksek miktarda kobalt-krom içeren partiküllerin doğrudan kapsül şekline enjeksiyonu sonucunda akut yangı ve nekroz şekillenmiş, bunu kronik bir inflamatuvar yanıt izlemiştir. Makrofajlar, immun sistemin dokulardaki en baskın temsilcileri kabul edilmiş ve bu kabul yıllardır sürdürülmektedir (Shrivastava ve ark., 2002). Yapılan in vitro çalışmalar (Shrivastava ve ark., 2002), kobalt-krom alaşım partiküllerinin hücre ölümüne neden olmadan önce makrofajlardan yangı mediatörlerinin salınmasını indüklediğini göstermiştir.

⁸ Nitrik oksit

Lee ve ark. (2000) yaptıkları in vitro çalışmalarda insülin varlığında ve yokluğunda farklı hücre kültürü ortamlarında alveolar makrofajları inkübe etmiştir. Bunun sonucunda; Cr klorit ve Cr pikolinat ilavesinin makrofajların hücre içine glikoz alımına, O_2^{-9} üretimine, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz¹⁰ üretimine ve E.coli fagositoz edebilme aktivitelerine doza bağlı bir etki yaptığı görülmüştür (Lee ve ark., 2000).

Gatta ve ark. (2001), gökkuşağı alabalıklarına (*Oncorhynchus mykiss*) rasyon katkısı olarak verilen Cr-maya bileşiminin immun yanıtı etkilerini incelemiştir. Yüksek krom içerikli rasyonlarla beslenen balıklarda serum lizozim¹¹ aktivitesinde olumlu bir etki belirlenmiştir (Gatta ve ark., 2001). Bunun yanında krom ile beslenen bu çalışmadaki balıklarda fagositik aktivite ve solunumsal patlama¹² düzeyinde önemli düzeyde değişimler belirlenmiştir. Jain ve Kannan (2001), U937¹³ monosit hücre kültürlerinde yapılan çalışmada hücre kültürlerinde yüksek düzeyde glikoz bulunan bir ortam oluşturularak Cr ilavesi yapılmıştır. Yapılan Cr ilavesi makrofajlara kemotaksik etki yapan ancak normal hücrelerde de insülin direnci oluşturan TNF- α sekresyonunu inhibe etmiştir.

1.2.17. Kromun sitokinler üzerine etkileri

Hem kromun rasyon katkısı üzerine kullanımı hem de doğrudan kromlu bileşikler içeren protez implantlarının uygulanması üzerine sitokinlerin davranışlarını

⁹ Süperoksit anyonu (ROS türü bir serbest radikal). Serbest radikaller Ig G gibi tersiyer yapıları bozarak, işlev yapmasını engeller.

¹⁰ Eritrositlerin içerisinde bulunan hemoglobin ve hücre proteinlerinin oksidasyona karşı korunmasını sağlayan enzim

¹¹ Bağışıklık sisteminin bir unsuru olarak kabul edilen bu enzim, gram pozitif basilluslar başta olmak üzere bakterilerin hücre duvarı yapılarını bozar.

¹² Respiratory Burst: Fagositoz yapan nötrofil ve makrofajlarda patojenin elimine edilme şeklidir. Solunumsal patlama sırasında süperoksit anyonu gibi ROS radikalleri üretilerek fagosite edilmiş bakterinin hücre duvarı parçalanır. En büyük handikapı; bu serbest radikallerin oksidatif yük oluşturması ve elimine edilme zorunluluğudur.

¹³ Monositlerin farklılaşma davranışları ve sitokin salınımlarını incelemek amacıyla kullanılan ticari bir hücre kültürü hattı

incelemiş birçok çalışma mevcuttur. Myers ve ark. (1995), rasyon katkısı olarak Cr pikolinatın ve rekombinant domuz büyüme hormonu uygulamalarının genç dişi domuzlarda büyüme performansı ve sitokin üretimi üzerine etkilerini incelemiştir. Yapılan çalışmada Cr pikolinat ile beslenen grupta çok yüksek düzeyde plazma IL-6 seviyesi gözlemlenirken; yalnızca hormon ve hormon+krom pikolinat uygulanan gruplarda plazma IL-6 düzeyinde değişim gözlenmemiştir. Cr pikolinat uygulanan hayvanlardan alınan periferik kan mononükleer hücreleri ise diğer gruplara göre daha fazla IL-2 üretimi gerçekleştirmiştir.

1.2.18. Kromun immün yanıtta etkileri

Burton ve ark. (1993), fiziksel ve metabolik stres altındaki süt ineklerinde rasyona ilave edilen kromun etkinliğini belirlemiştir. Yapılan çalışmada Cr ilavesi yapılan hayvanların periferik kan mononükleer hücrelerinde anti-ovalbümin antikör yanıt ile mitojen yoluyla stimüle edilen blastojenik yanıtta yükselmeler belirlenmiştir (Burton ve ark., 1993). Yapılan başka bir çalışmada ise (Chang ve ark., 1996), Cr katkısının sağlık durumuna, mastitis ile alakalı parametrelere veya nötrofillerin fagositik aktivitesine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Van de Light ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada domuzların rasyonlarına Cr tripikolinat ilavesinin süttten kesim evresinden sonraki immün yanıtta etkisi incelenmiştir. Araştırmacılar, bu süreçte performans ve immün sistemin genel durumu üzerine herhangi bir etki belirleyememiştir (Van de Light ve ark., 2002).

Khengarot ve ark. (1999), Asya kedi balıklarında toksik düzeyin altındaki krom maruziyetlerinin humoral ve hücreli immün yanıtta, kan parametrelerine, *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonuna karşı duyarlılığa ve makrofaj aktivitesine olan etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar, kroma maruz kalan balıklarda maruz kalmayanlara göre daha düşük dalak ağırlığı, daha az antikör titresi ve daha yüksek dalak lenfosit sayısı belirlemiştir (Shrivastava ve ark., 2002). Balıkların bu Cr maruziyetinin büyük ve küçük lenfosit sayılarında istatistiksel açıdan önemli bir azalma gösterirken nötrofil ve trombositlerde bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir

(Khangarot ve ark., 1999). Con A ile indüklenen splenik ve pronefrik lenfosit proliferasyonunda azalma görülmüştür, göz dokusu ile yapılan allograftın doku reddi süresi uzamıştır. *A. hydrophila* enfeksiyonuna karşı daha yüksek duyarlılık görülmüştür. Splenik ve pronefrotik makrofajların fagositik aktivitesi önemli düzeyde düşmüştür. Arunkumar ve ark. (2000), yine balıklara periton içi Cr(III) ve Cr(VI) enjekte etmiş, ardından da bovine spesifik serum albümin ile immunizasyon şekillendirmiştir. Her iki Cr türü de antikor yanıtı bastırmış olmalarına rağmen Cr(VI) tarafından meydana getirilen immunsupresyon Cr(III) tarafından meydana getirilenden daha fazladır. Cr enjeksiyonunun ardından her iki Cr türünde de dalak ağırlığında, dalak nötrofil sayılarında ve kan kenfosit yüzdelерinde azalma görülmüştür. Daha erken dönemde yapılan bir çalışmada (Borella ve ark., 1990) insan lenfositini bulunduran hücre kültürlerine Cr(VI) ve buna benzer diğer metaller uygulanmıştır. Bunun sonucunda ise Ig üretiminde düşüşler gözlenmiştir.

Rasyona Cr ilave edilmesinin humoral yanıtı olan etkilerinin incelenmesi için ilgili organizmaya yabancı bir protein veya bir aşı uygulamasının ardından spesifik antikor ölçümleri gerçekleştirilmektedir (Spears, 2000). Burton ve ark. (1993) tarafından yapılan çalışmada amino asit şelatı formunda 0,5 mg/kg rasyon esasına göre Cr ile beslenen süt ineklerinde kontrol grubu hayvanlarına göre ovalbumine karşı oluşan primer ve sekonder antikor yanıtı uygulama grubunda daha yüksek olmuştur. Bu çalışmada primer yanıt için ilk enjeksiyon buzağılamadan 2 hafta önce ve sekonder yanıt için ikinci enjeksiyon da buzağılamadan 2 hafta sonra uygulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ineklere insan eritrositi de enjekte edilmiştir ancak krom bu antijene karşı oluşan antikor yanıtı bir etki yapmamıştır (Burton ve ark., 1993). Moonsie-Shageer ve Mowat (1993) tarafından yapılan çalışmada yem kısıtlaması ve transport stresine maruz kalmış buzağılar yüksek Cr içeriğine sahip maya formunda olacak şekilde 0,2-1,0 mg/kg esasına göre Cr ile beslenmiş ve bu hayvanlarda insan eritrositine karşı primer antikor yanıtı artmışken sekonder antikor yanıtı uygulamadan etkilenmemiştir. Bunun aksine Kegley ve ark. (1997) stres koşulları altındaki buzağıların rasyonlarına 0,4 mg/kg rasyon esasına göre Cr-nikotinik asit formunda Cr ilavesi yapılmasının domuz eritrositi enjeksiyonu

sonucunda oluşan antikor yanıtı etkilemediğini bildirmiştir. Benzer şekilde yine Kegley ve ark. (1996) tarafından yapılan başka bir çalışmada da sütle beslenen buzağuların sütlerine ne CrCl_3 ne de Cr-nikotinik asit ilavesinin domuz eritrositlerine karşı oluşan spesifik antikor yanıtı artırmadığı bildirilmiştir. Burton ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmada amino asit şelatı formunda aşılama 6 gün önce başlayan ve 28 gün boyunca devam eden rasyon Cr ilavesinin IBRV'ye karşı oluşan spesifik antikor yanıtı artırdığı ancak Parainfluenza virus Tip 3'e karşı oluşan spesifik antikor yanıtına bir etki yapmadığı görülmüştür.

1.2.19. Krom ve hastalıklara karşı direnç

Sütten kesim, transport ve yem kısıtlaması gibi nedenlerle stres koşulları altında bulunan sığırlarda yapılan çalışmalarda Cr ilavesinin stres altındaki hayvanların performanslarını ve sağlıklarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Spears, 2000). Stres altındaki hayvanlarda solunum sistemi hastalıklarının insidensi oldukça yüksektir (Spears, 2000). Yapılan bazı çalışmalarda transport sonrası stres altındaki buzağuların rasyonlarına Cr ilavesi morbiditeyi azaltmışken (Moonsie-Shagger ve Mowat, 1993; Mowat ve ark., 1993; Lindell ve ark., 1994) bazı çalışmalarda ise bir etki yapmamıştır (Chang ve Mowat, 1992; Chang ve ark., 1995; Mathison ve Engstrom, 1995). Chang ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada süt ineklerinin rasyonlarına ilave edilen Cr-amino asit şelatı meme bezi sağlık durumunu etkilememiştir.

Kegley ve ark. (1996) tarafından buzağı rasyonlarına 0,4 mg/kg rasyon esasına göre Cr ilave edilmesinin (Cr-nikotinik asit ve CrCl_3 şeklinde) intratracheal *Pasteurella haemolytica* inokulasyonunun 5 gün sonrasında yapılan intranasal IBRV inokulasyonunda kontrol grubuna göre daha düşük ateş görülmesine sebep olduğu bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacı tarafından yapılan başka bir çalışmada buzağılara transport öncesindeki 56 gün boyunca 0,4 mg/kg rasyon esasına göre Cr ilavesinin (Cr-nikotinik asit kompleksi formunda) deneysel olarak oluşturulan bir IBRV enfeksiyonuna yanıt olarak Cr ilave edilmeyenlere göre vücut sıcaklığı veya yem

tüketiminde bir değişime neden olmadığı bildirilmiştir (Kegley ve ark., 1997). Ayrıca deneysel olarak BHV-1 enfeksiyonu oluşturulan buzağılarda da rasyona Cr ilavesi (Cr ile zenginleştirilmiş maya formunda), rektal ısı yanıtına herhangi bir etki yapmamıştır (Arthington ve ark., 1997).

İmmun sistemi baskıladığı bilinen kortizolün kan konsantrasyon düzeyi stres halinde artış gösterir (Spears, 2000). Yapılan bazı çalışmalarda sığırlarda rasyona Cr ilavesinin serum kortizol konsantrasyonunu düşürdüğü bildirilmiştir (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993; Kegley ve ark., 1996). Ancak bunun yanında kortizol seviyesini etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Lindell ve ark., 1994; Kegley ve Spears, 1995; Kegley ve ark., 1997). Arthington ve ark. (1997) tarafından buzağılarda deneysel olarak oluşturulan BHV-1 sırasında da 4 saatlik aralıklarla seri kan örneği toplanmış; Cr ilavesinin (Cr ile zenginleştirilmiş maya formunda) serum kortizol düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.

1.2.20. Kromun stres üzerine etkileri

Stres sırasında çok yüksek miktarda kortizol salınır ve dolaşımında yüksek miktarda bulunan bu hormon insülinin duyarlılığını önemli ölçüde düşürür. Stres ve kortizol salınımı sırasında hızla görülen etkiler; kas ve adipoz dokuya kandan glikoz girişinin azalması, glikogenoliziste artış, glikoneogeneziste yükselme ve adipoz dokudan yağ mobilizasyonunda hızlanma şeklinde sıralanabilir. Ayrıca stres sırasında insan ve ratlarda insülin duyarlılık azalmakta ve idrarla Cr atılımı artmaktadır (Spears ve Trivedi, 2013). Uzun süren stres ve insülin duyarsızlığı da immün fonksiyonların düşmesine neden olur (Bunting, 1999).

Beşeri hekimlikte ve laboratuvar hayvanlarında yapılan deneylerde stres faktörlerinin istatistiki açıdan önemli düzeyde idrarla Cr atılımını artırdığı görülmüştür (Bunting, 1999). Bu durum kromun, stresin kontrolü ve buna vücudun cevabı gibi fizyolojik aşamalarda bir rolü olduğunu akla getirmiştir (Bunting, 1999).

Geç gebelik aşaması, buzağılama ve erken laktasyon döneminin oluşturduğu stres, süt ineklerinde az yada çok bir immunsupresyon durumu ortaya çıkarır (Bunting, 1999). Burton ve ark. (1993) sınırlı sayıda Holştayn inekte yaptıkları çalışmada; 0,50 ppm Cr şelatı katkısının özellikle de hemen buzağılama öncesi ve buzağılamada bazı immun parametrelerde gelişimi teşvik ettiğini bildirmiştir. Ancak bunun yanında Subiyatno (1994) prepartum 2. haftadan başlamak üzere 0,50 ppm Cr şelatı katkısı yapılan ineklerde yaptığı çalışmada; kolostrum Ig seviyesinde ve laktasyonun ilk 16 haftasındaki SHS değerinde bir değişim gözlenmediğini bildirmiştir.

Chang ve Mowat (1992) ile Moonsie-Shageer ve Mowat (1993) Cr katkısı yapılan satış-transport gibi stres koşullarına maruz kalmış buzağılarda kan kortizol düzeylerinin düştüğünü gözlemlemiş ve bu durumun artan Ig ve antikor konsantrasyonları ile ilişkisi olabileceğini savunmuştur. Stres durumlarında insülin ile antagonistik olan kortizol, kandaki glikozun kas ve adipoz dokuya gitmesini engelleyerek daha acil ve elzem glikoz ihtiyacı olan karaciğer ve beyin gibi dokularda kullanılma ihtimaline karşı dolaşımında hazır tutar. Daha önce açıkça bilinen Cr mineralinin insülinin aktivitesini artırma özelliğinin yanında kortizole olan bu etkisinden dolayı da potansiyel bir anti-stres rolünün de olabileceği öne sürülmüştür (Mertz, 1992).

Burton ve ark. (1995) tarafından hayvan pazarı ve transport stresine maruz kalmış besiye alınan buzağılarda yapılan çalışmada; Cr şelatı ilavesi yapılan gruplarda kontrol grubuna göre plazma kortizol seviyesi ve morbidite daha düşük; humoral immun yanıt, CAA ve yemden yararlanma daha yüksek olmuştur. Son dönemde yapılan çalışmalarda ise bitirme döneminde kromca zenginleştirilmiş maya kullanımının canlı ağırlık kazanımına olumlu etkileri gözlenmiştir (Valdes-Garcia ve ark., 2011; Estrada-Angulo ve ark., 2013).

Krom ilavesinin neden olduğu bir insülin konsantrasyon artışı ve bunu izleyen kortizol düşüşü anabolik (insülin) ve katabolik (kortizol) metabolizmanın birbirlerine zıt çalışmasını yansıtır. Kafilzadeh ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada elde edilen Cr grubundaki kortizol düşüşü daha önceki çalışmalarda süt ineklerinde (Mallard ve ark., 1994) ve stres şartlarındaki besi tipi buzağılarda (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993) da bildirilmiştir. Periferal dokulara glikoz salımından sorumlu insülin ile antagonist çalışan kortizolün (Burton, 1995) bu düşüşü kan NEFA düzeylerindeki düşüşü de kısmen açıklayabilir (Kafilzadeh ve ark., 2012). NEFA düzeyindeki bu düşüş KMT açısından da bir teşvik oluşturabilir (Hayırlı ve ark., 2001; Smith ve ark., 2005). Bertics ve ark. (1992) prepartum dönemde KMT ile NEFA arasında ters bir orantı olduğunu gözlemlemiştir. Ek olarak McNamara ve Valdez (2005), Cr propiyonat formunda geçiş döneminde 10 mg/gün düzeyinde Cr ile beslenen süt ineklerinde adipoz dokuda ney yağ sentezi oranının yükseldiğini ve net mobilizasyonun düştüğünü göstermiştir.

Birçok araştırmacı Cr ilavesi yapılan hayvanlarda bu mineralin kandaki kortizol seviyesini düşük tutarak strese karşı duyarlılığın azaltılabileceğini savunmuştur (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993; Mowat ve ark., 1993; Pechova ve ark., 2002c). Ama yine de Cr ilave edilen süt ineklerinde doğum sonrası serum kortizol konsantrasyonları istikrarlı olmayan bir artış göstermiştir ki bu durum Cr ile kortizol arasında orijinal olarak farz edilenden daha dolambaçlı bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (Burton ve ark., 1995; Yang ve ark., 1996; Pechova 2002a).

1.2.21. Kromun süt verimi ve süt besin madde içeriği üzerine etkileri

Genel olarak bakıldığında; Cr ilavesinden ruminantlarda süt verimini ve büyüme oranını artırıcı olarak çok büyük etkiler beklenmeyebilir (Bunting, 1999). Ancak süt ineklerinde yapılmış birçok çalışmada (Yang ve ark., 1996; Hayırlı ve ark., 2001;

Bryan ve ark., 2004; Smith ve ark., 2005; Sadri ve ark., 2009; Vargas-Rodriguez ve ark., 2014), Cr ilavesi süt ineklerinde süt verimini artırmıştır. Bununla birlikte az sayıda olsa da Cr'nin süt verimine herhangi bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Subiyatno ve ark., 1996; Pechova ve ark., 2002a).

Krom ilavesinin ineklerde süt veriminin artışına nasıl bir mekanizma ile dahil olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak bu mekanizma Bunting (1999) tarafından erken laktasyon dönemdeki ineklere Cr katkısı yapılması sonucunda adipoz dokudan yağ mobilizasyonunun bir miktar azalmasının, karaciğer yağ metabolizmasını stabilize etmeye yardımcı olabileceği, hepatik ketogenezi azaltabileceği ve buzağılama sonrası KMT pikine daha kısa sürede ulaşılabilmesine olanak sağlayabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu görüşe destek olur nitelikte Besong ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada Cr katkısının süt verimi artışına yem tüketimi artışının da eşlik ettiği bildirilirken; Yang ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada Cr katkısının yem tüketimini etkilemediği bildirilmiştir. Araştırmacılar artan süt veriminin hepatik glikoz üretimi (glikoneogenezis) zerine kromun dolaylı etkisinin bir sonucu olabileceğini öne srmştr. Bunu destekler nitelikte Subiyatno ve ark. (1996) rasyonlarına Cr ilavesi yapılan erken laktasyondaki düvelerde i.v. propiyonat infüzyonu sırasında propiyonatın glikoza dönüşümünün arttığını bildirmiştir. Sano ve ark. (1997) ise aynı deneme düzenini strese maruz kalan koçlarda uygulamış ve aynı sonucu almıştır.

Bunun yanında (Vargas-Rodriguez ve ark., 2014) esansiyel amino asitler (AA) ve Cr arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Araştırmacıların yaptıkları çalışmada CrPr (%0,04 Cr propiyonat); rumen korumalı lizin (Lys) ve Metiyonin (Met) ve bunların birbirleri ile ilişkisi pik dönemdeki ineklerde incelenmiştir. Araştırma sonucunda süt ineklerinin CrPr ile pik döneminden itibaren 5 hafta beslenmesi KMT ve enerjice düzeltilmiş süt verimini artırırdığı, primiparz ineklerde KMT ve süt proteini multiparz ineklere göre daha güçlü KMT ve süt proteini cevabı verdiği bildirilmiştir.

Kafilzadeh ve ark. (2012) bildirdiğine göre süt ineklerinin rasyonuna Cr ilavesi sonucunda süt verimi rakamsal olarak sütteki laktoz oranı ise istatistiki olarak önemli olacak şekilde artmıştır. Hayırlı ve ark. (2001), Cr-Met düzeyini artırmanın sonucunda süt yağı ve laktoz veriminde kuadratik bir artış görmüştür. Benzer şekilde Nikkhah ve ark. (2011) günlük 0,05 mg/kg CA^{0,75} düzeyinde Cr sağlananların sütteki yağ, protein ve total KM verimlerinde artış görülürken 0,10 mg/kg CA^{0,75} düzeyine çıkıldığında bu etkinin görülmediğini bildirmiştir. Smith ve ark. (2005) tarafından ise Cr ilavesinin süt verimini ve %3,5 yağa göre düzeltilmiş süt verimini anlamlı biçimde artırdığı ancak süt kompozisyonunu değiştirmedeği bildirilmiştir.

Günümüzde süt ineklerinin Cr açısından günlük besin madde gereksinimleri tam olarak bilinmemektedir (NRC, 2001); bundan dolayı yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda alınan pozitif performans yanıtlarının rasyondaki Cr eksikliğinden mi yoksa Cr mineralinin metabolik etkilerine nüfuz eden fizyolojik durumlardan mı kaynaklandığının açıklanması oldukça zordur (Smith ve ark., 2005).

1.2.22. Kromun döl verimi üzerine etkileri

Çiftlik hayvanlarında Cr katkısının reproduksiyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır (Kafilzadeh ve ark., 2012). Genel olarak domuzlarda rasyona Cr ilavesinin etkileri daha yoğun ele alınmış ve bu katkının genel olarak etkisinin bir batında doğan yavru boyutlarındaki büyümeyi sağladığı bildirilmiştir (Lindemann ve ark., 1995; Hagen ve ark., 1999). Yapılan çalışmalarda Cr ilavesinin bir batındaki yavruların boyutlarını artırmasının altında yatan mekanizmanın insülin duyarlılık ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (Kafilzadeh ve ark., 2012). İnsülin granüloz hücre proliferasyonunu stimüle eder (Spicer ve Echterkamp, 1995) ve foliküler atreziyi azaltır (Matamoros ve ark., 1990). Ek olarak insülinin domuzlarda ovulasyon oranını artırdığı (Cox ve ark., 1987; Flowers ve ark., 1989); bunun altında yatan potansiyel mekanizmanın ise Cr ilavesinin hipotalamus veya hipofiz bezinden

LH salınımını etkilemesi olduğu bildirilmiştir (Flowers ve ark., 1989). Fertilite, doğum ve ilk tohumlama arasında meydana gelen östrus siklus sayısından etkilenir (Thatcher ve Wilcox, 1973). Bundan dolayı ovaryal sikluslar postpartum dönemde mümkün olduğunca erken dönemde ele alınmak zorundadır (Kafilzadeh ve ark., 2012).

Sığırlarda Cr'nin reproduktif sistem üzerine etkileri tam olarak açığa çıkarılmamıştır (Kafilzadeh ve ark., 2012). Ancak direkt yada indirekt olarak etkilediği mekanizmalar olan immun fonksiyonları iyileştirme, yağ mobilizasyonunu azaltma ve NEFA düzeyini düşürme; süt ineklerinde fertiliteyi olumlu yönde etkileyebilir (Bryan ve ark., 2004). Özellikle buzağılama öncesi ve sonrası normal olmayan immun fonksiyonlar, diğer verim parametrelerini olduğu gibi fertiliteyi de olumsuz etkileyen şiddetli uterus enfeksiyonları ile kendini göstermektedir (Kafilzadeh ve ark., 2012). Bundan dolayı periparturient ineklerde immun fonksiyonların düzenlenmesinden sorumlu parametrelerin ölçülmesi uterus enfeksiyonlarının tedavisi ve enfeksiyonlardan korunmada muazzam bir potansiyele sahiptir (Lewis, 1997).

Kromun insülin sinyal yolağının bir parçası olan kromodülinin yapıtaşı olarak kullanılmak suretiyle insülin etkinliğini artırması nedeniyle karbonhidrat ve yağ metabolizmasını desteklediği bilinmektedir (Davis ve ark., 1997a; 1997b). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) gibi hormonlar ovaryum folikül gelişimi için önemli rollere sahiptir, ayrıca bu hormonlar süt ineği reproduksiyonunda rasyonla alınan besin maddelerinin ve/veya enerji dengesinin etkilerini gösteren önemli indikatörler olarak da değerlendirilebilir (Diskin ve ark., 2003). Ayrıca glikozun varlığı LH salınımını etkileyen faktörlerdendir ki bu durum muhtemelen glikozun GnRH salınımını etkilemesinin bir sonucudur (Foster ve Nagatani, 1999).

Karbonhidrat metabolizmasındaki rolünün yanında insülinin anterior hipofizden LH salgılanmasını etkileyen metabolik bir sinyal gibi görev yaptığı (Monget ve Martin, 1997) ve gonadotropinlere karşı ovaryal yanıtı düzenlediği bilinmektedir (Diskin ve ark., 2003). Gong ve ark. (2001, 2002), postpartum ilk 50 gün boyunca dolaşımdaki insülinin düzeyini artıracak bir rasyonla besledikleri süt ineklerinde postpartum anöstrus aralığının daha kısa olduğunu gözlemlemiştir. Bucholtz ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada da glikoz yararlanımının LH sekresyonunu etkilediğini gözlemlemiştir. Bahsedilen çalışmada glikoz eksikliğinin doğrudan hipofiz bezi veya GnRH nörosekretör sistemini etkilemediği; periferdeki GnRH algılayan merkezi sinir sistemi algılama bölgelerini etkilediği bildirilmiştir. Dolayısıyla Cr'nin insülin etkinliğinde rol oynaması sözü edilen tüm bu reproduktif hormonların salınımında da etkili olabileceğini düşündürmektedir (Kafilzadeh ve ark., 2012).

Yang ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada Cr ilavesinin fertilité parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar, organik Cr ilavesi yapılmasının Holştayn ineklerde açıkta geçen gün sayısını düşürebileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde organik Cr katkısının gebelik oranını arttırdığını bildiren başka çalışmalar da (Bryan ve ark., 2004; Bunting, 1999) mevcuttur.

Kafilzadeh ve ark. (2012) tarafından bildirildiğine göre süt ineklerine rasyona ilave olarak Cr verilmesiyle ilk ovulasyon görülme günü, ilk tohumlama zamanı ve ilk östrus görülme zamanının daha erken şekillendiği ancak açıkta geçen gün sayısı, gebelik başı tohumlama sayısı ve ilk tohumlamada gebe kalma oranının değişmediği bildirilmiştir. Ayrıca Cr ilavesi ile postpartum 36. günde sıklık inek yüzdesi ve ilk suni tohumlama öncesi östrus davranışı görülme yüzdesi artmıştır.

Bryan ve ark. (2004) Cr metiyonin formunda olacak şekilde 6,25 mg/gün Cr ilavesi yapılan süt ineklerinde anöstrus vakalarının sayısı artarken aşım döneminin ilk 28 gününde gebe kalan inek yüzdesi de yükselmiştir.

Bu çalışmalara ilave olarak Cr katkısının tohumlama indeksi¹⁴, buzağılama aralığı ve servis periyoduna olumlu etkileri olduğunu (Pechova ve ark., 2003); endometris ve plasental retensiyon insidensini düşürdüğünü (Chang ve ark., 1996; Villalobos ve ark., 1997) bildiren çalışmalar da mevcuttur.

1.2.23. Kromun kuru madde tüketimi (KMT) ve canlı ağırlık artışı (CAA) üzerine etkileri

Ruminant rasyonlarına Cr ilave edilmesinin KMT ve CAA gibi parametreler üzerine etkilerini kısaca özetleyecek olursak; Bernhard ve ark. (2012) tarafından 56 günlük bir gemi seyahati sonucunda beslenecekleri çiftliğe ulaşan besi buzağılarında sırasıyla 0,1; 0,2 ve 0,3 mg/kg KM esasına göre uygulanan Cr katkısının GCAA ve yemden yararlanma etkinliğini doğrusal olarak arttırdığını bildirmiştir. Ancak Swanson ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada; mısır silajı temelli bir rasyonla beslenen besi sığırlarında Cr ile zenginleştirilmiş maya katkısı yapılması sonucunda hayvanlarda GCAA veya yemden yararlanma etkinliği üzerinde katkının bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte yine Cr şelatı katkıları (tek başına veya maya ile birlikte) ile ilgili yapılan çalışmalarda bitirme dönemindeki besi sığırlarının besi performansları incelendiğinde; Cr katkısının hem GCAA hem de rasyon enerjetikleri üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Barajas ve ark., 2008; Valdes-Garcia ve ark., 2011). Valdes-Garcia ve ark. (2011) tarafından bu çalışmalarda görülen farklılığın doğrudan dozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Page ve ark. (1993) ile Lindemann ve ark. (1995) tarafından domuzlarda yapılan çalışmalarda 250-500 mg/kg KM düzeyinde Cr propiyonat veya Cr pikolinat

¹⁴ insemination index

ilavesinin (yaklaşık 0,01-0,02 mg/kg CA/gün) GCAA, yemden yararlanma etkinliği ve karkas toplam kas kütlesini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak değişik koşullar, türler, düzeyler bazında ruminantlarda Cr ihtiyacı kesin sınırları ile belirlenmemiştir (Pallauf ve Muller, 2006).

Krom katkısının besi sığırlarında büyüme performansı ve karkas karakteristikleri üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır (Besong ve ark., 2001; Romero ve ark., 2009). Pechova ve ark. (2002b), bitirme döneminde olan besi sığırlarında yaptıkları çalışmada günlük 0,024 mg/kg CA esasına göre Cr ile zenginleştirilmiş maya hücresi katkısının ilk 136 günde daha iyi bir CAA (%26,8 daha fazla) sağladığını bildirmiştir. Sanchez-Mendoza ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmadaki dozun yaklaşık 2,4 katı fazla Cr kullanılması bu çalışmada daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Valdes-Garcia ve ark. (2011) tarafından besiye alınmış düvelerde bitirme döneminde yapılan çalışmada ise sırasıyla günlük 0,012 mg/kg CA; 0,024 mg/kg CA ve 0,036 mg/kg CA dozlarında (hayvan başı günlük 5 mg 10 mg ve 15 mg düzeyine eşit) Cr şelatı ilavesi CA, yem yararlanımı ve teorik rasyon enerjisi yararlanımı parametrelerinde doğrusal bir artışa sebep olmuştur. Aynı şekilde Estrada-Angulo ve ark. (2013) tarafından besi bitirme dönemindeki küçükbaşlarda yapılan çalışmada da günlük hayvan başı 0,4 mg; 0,8 mg ve 1,2 mg dozlarında (günlük 0,009 mg/kg CA; 0,018 mg/kg CA ve 0,027 mg/kg CA düzeylerine eşit) Cr ilavesi olumlu sonuçlar vermiştir.

Sanchez-Mendoza ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada kromla zenginleştirilmiş enzimatik hidrolize maya ekstraktının 222 gün boyunca 40 baş melez besi sığırının rasyonuna ilave edilmesinin büyüme performansı ve rasyon net enerji düzeyine bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Ancak araştırmacıların belirttiğine göre çalışmanın ilk 112 gününde Cr şelatı ilavesi kontrol grubuna göre GCAA düzeyini önemli biçimde ($p < 0,05$) artırmıştır (%7). Bu etkinin KMT düzeyindeki rakamsal artış eğiliminden dolayı ortaya çıktığı ($p > 0,05$) bildirilmiştir. Buna göre araştırmacılar kromla zenginleştirilmiş enzimatik hidrolize maya

ekstraktlarının yüksek çevre ısılarına maruz kalan besi sığırlarının rasyonlarına ilave edilmesinin KMT ve GCAA düzeylerini arttırabileceği sonucuna varmıştır.

Al-Saiady ve ark. (2004), sıcak stresi altındaki süt ineklerinin rasyonlarına yapılan şelat Cr katkısının süt üretimini olumlu etkilediğini ve süt kompozisyonunu değiştirmeden yem tüketimini geliştirdiğini bildirmişken; Sano ve ark. (1999; 2000a; 2000b) soğuk stresinde aynı durumu gözlemlememiştir.

Mowat ve ark. (1993) iki aşamalı bir çalışma yürütmüştür. İlk çalışmada; 56 günlük büyüme dönemi boyunca 1 mg/kg şelat Cr ilavesi yapılan ve yapılmayan toplam 12 baş stres şartlarında olmayan besi tipi buzağı üzerinde yürütülmüştür. Bu çalışmada şelat Cr'nin çarpıcı biçimde serum kortizol ve glikoz düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) belirtilmiştir. Asıl çalışma olan ikinci çalışmada ise Cr ile zenginleştirilmiş maya takviyesi yapılan hayvanlarda morbiditenin düştüğü ve ilk 21 günlük CAA'nı %41 daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Smith ve ark. (2005) tarafından rasyona Cr-Met ilavesinin prepartum dönemde KMT değiştirmedeği ancak postpartum dönemde anlamlı biçimde artırdığı (Smith ve ark., 2005) bildirilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre prepartum VKS ve postpartum CA Cr-Met ilavesine paralel olarak doğrusal olarak anlamlı düzeyde artış göstermişken prepartum CA ve postpartum VKS bu durumdan etkilenmemiştir.

Bernhard ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada buzağuların rasyonlarına 0; 0,1; 0,2 ve 0,3 mg/kg KM esasına göre Cr ilavesinin 56 günlük GCAA ve YYO değerlerinde doğrusal bir gelişim gösterdiği bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada Cr ilavesi morbidite oranlarını da düşürmüştür. Ek olarak aynı çalışmanın başka bir ayağında besi sığırlarına i.v. lipopolisakkarit uygulamasını müteakip 0,2 mg/kg KM esasına göre Cr ilavesi yapılan gruplarda CA kaybı daha

düşük olmuştur. Bu veriler Chang ve Mowat (1992) tarafından yapılan çalışma ile uyum göstermektedir.

Pechova ve Pavlata (2007) ile Bunting (1999) tarafından yapılan çalışmalarda süt ineklerine organik krom ilavesine yanıt olarak uygulama gruplarında insülin duyarlılığının arttığı ve yem tüketiminin yükseldiği bildirilmiştir. Benzer bir şekilde Bryan ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada geçiş döneminde uygulanan Cr katkısı sonucunda KMT ve süt üretiminin kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir.

Bu araştırma, süt ineklerinin rasyonlarına kuru dönem boyunca organik krom ilavesi yapılmasının erken laktasyon süt verimi ile ana ve buzağı bağışıklığı üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Niğde'de faaliyet gösteren 2 000 başın üzerinde kapasiteye sahip Niğtaş Tarım İşletmesi'nde yürütülmüştür. Çiftlikte sağmal ve kuru tüm damızlık hayvanlar süt verimleri ve laktasyon dönemlerine göre gruplara ayrılmaktadır. Her bir grup için farklı formüle sahip olan rasyonun tüm kaba ve konsantre yemleri bir araya getirilerek 20 m³ hacme sahip bir yem karma aracıyla Tam Rasyon (TMR; Total Mixed Ration) şeklinde uygulanmaktadır. Çiftlikte kuru dönemde bulunan damızlık hayvanlar günde bir öğün, sağmal olanlar ise üç öğün yem hazırlanarak *ad libitum* şeklinde beslenmektedir.

Çalışma başlangıcında denemede kullanılacak hayvan materyali olarak; ikinci laktasyonunu bitirmiş, vücut ağırlıkları (550-650 kg), kondisyon skorları (3,5-4) ve son laktasyondaki süt verimi ortalamaları (25-29 L/gün) birbirine yakın, kuruya yeni çıkarılmış 45 adet Holştayn ırkı süt ineği belirlenmiştir. Bu hayvanlar aşağıdaki şekilde rastgele olarak 3 gruba ayrılmıştır:

- 1-) Kontrol (15 hayvan); hiçbir özel koşul uygulanmamıştır..
- 2-) Pozitif Kontrol (15 hayvan); çalışmanın başında ve doğuma 1 ay kala birer doz Levamizol (0,2 mg/kg, kas içi) uygulanmıştır.
- 3-) Uygulama (15 Hayvan); çalışma boyunca hayvanların TMR'sine hayvan başı 5 g/gün dozunda Organik Krom (Availa Cr, Met-Cr, Zynpro, USA) eklenmiştir.

2.1. Besleme yöntemi ve yem örneklerinin alınması;

Gruplar belirlendikten sonra inekler doğum gününe kadar beşer başlık özel bölmelerde barındırılmıştır. Doğumun hemen sonrasında ise hemen yavrusundan

ayrılarak bireysel bölmelere alınmıştır. Kolostrum sağımı boyunca burada barındırılan hayvanlar çalışmanın sonlanması ile birlikte çiftliğin rutin sistemine devredilmiştir. Bundan sonra hayvanlara yapılan tüm uygulamalar ve değerlendirmeye alınan parametrelere çiftlik kayıtlarından ulaşılmıştır. Çalışma boyunca tüm hayvanlar günde bir defa, sabah saat 9:00'da hayvanların günlük ihtiyaçlarının %15 fazlası olacak şekilde hazırlanan ve fizyolojik dönemlerine göre özel olarak hazırlanan (uzak kuru, son dönem, erken laktasyon) TMR ile beslenmişlerdir. Ayrıca her sabah yeni yem dağıtılmadan hemen önce bir önceki gün artan yemler toplanıp gruplarına göre sınıflandırılarak tartılmış; böylece her bir alt grubun günlük yem tüketimi belirlenmiştir. Tüm grupların TMR'lerini izokalorik ve izonitrojenik olarak hazırlayabilmek amacıyla K ve PK gruplarına rasyona ek olarak hayvan başı günlük 1.25 g metiyonin ilave edilmiştir. TMR'de kullanılan ham maddelerin tamamından çalışma başlangıcında örnek alınmıştır. Ayrıca haftalık olarak TMR örnekleri alınarak -20 C⁰ de analiz yapılincaya kadar dondurulak saklanmıştır. Alınan yem örneklerinin tamamına Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Weende analizleri (Kuru Madde, Ham Kül, Ham Protein, Ham Selüloz, Ham Yağ) ve Van Soest'in (1978)'in bildirişi doğrultusunda ADF ile NDF analizleri yapılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda grupların rasyonları belirlenmiştir.

Tablo 2.1.Çalışmada kullanılan rasyon formülasyonları

Yemler (% KM)	Doğum öncesi	Erken Laktasyon
Mısır Silajı	16.7	19.7
Yonca Kuru Otu	5.7	10.3
Saman	34.7	0
Arpa	5.8	8.5
Mısır	11.2	17.2
Mısır Gluteni	-	3.6
Çiğit Lintlil	-	7.8
Soya F. K. (%48)	2.7	4.9
Mercimek	3.6	2.9
Kanola Küspesi	2.4	2.3
DDGS	6.1	5.7
Bira Posası (Yaş)	3.2	6.2
Buğday Kepeği	5.8	4.3
Soypass	2.1	3.8
Yağ, Ca Sabunu	0	1,7
Melas	0,3	2.8
Kireçtaşı	0,3	0,7
Tuz	0,4	0,57
Vitamin-Mineral Kar.*	0,04	0,04
Mg-Sülfat	0	0,8
Maya Kültürü	0	0,3
Toksin Bağlayıcı	0,02	0,03

* : 1 ton premiks içerisinde; A vitamini 15.000.000 IU, D vitamini 3.000.000 IU, E vitamini 75.000 mg, B1 vitamini 15.000 mg., Niyasin 300.000 mg, Biotin 2.000 mg, Mangan 50.000 mg, Demir 50.000 mg, Çinko 100.000 mg, Bakır 20.000 mg, Kobalt 200 mg, Iyot 800 mg, Selenyum 260 mg bulunmaktadır.

Tablo 2.2. Rasyonun Kimyasal Kompozisyonu

Rasyonun Kimyasal Kompozisyonu (% KM)	Doğum öncesi	Erken Laktasyon
HP	12.6	17,7
Rumende Yıkılabilir Protein (%HP)	73.6	61.3
By pass Protein (%HP)	26.4	38.7
NEL (Mcal/kg)	1,51	1,71
NDF	45,5	37,7
ADF	31.6	24,6
Ca	0,54	0,89
P	0,21	0,41

2.2. Aşılama:

Tüm ineklere doğumlarına 42 gün kala E. coli, Rotavirus ve Coronavirus etkenlerine karşı karma aşı yapılmış olup bu uygulama doğuma 21 gün kala tekrarlanmıştır.

2.3. Sağlık takibi:

Buzağılar doğduktan sonra bir ay boyunca sağlık yönünden takip edilmiştir. Bu amaçla çalışmada doğan tüm buzağılara haftada bir dışkıda kuru madde muayenesi yapılarak ishal takibi, 15 günde bir tartım yapılarak da canlı ağırlık artış düzeyi belirlenmiştir. Buzağılardan 15. ve 30. günlerde kan alınarak kan fizyolojisine ilişkin parametreler yönünden analiz edilmiştir.

2.4. Verim takibi:

Çalışmada kullanılan tüm ineklerin tüm verim parametreleri laktasyon boyunca çiftlik kayıtları üzerinden takip edilmiştir. Bu amaçla çiftlikte kullanılmakta olan GEA (Almanya) Sürü Takip Programı'ndan yararlanılmıştır.

2.5. Vücut Kondisyon Puanlama:

Buzağılama günü “0 (sıfır)” kabul edilerek çalışmadaki tüm ineklere -60, -30, 0, 15, 60. günlerde Edmonson ve ark. (1982)'nin bildirdiği yöntemle göre vücut kondisyon puanlama yapılmıştır.

2.6. Kan örneklerinin alınması

Anaç hayvanlarda buzağılama günü “0” kabul edilerek doğum öncesi -60., -45., -30., -15. ve -7. günlerde; buzağılama gününde (0.) ve buzağılamadan sonraki 1. ve 2. günlerde kan örnekleri alınmıştır. Buzağılarda ise doğum günü “0” kabul edilerek doğum günü ile doğum sonrası 1. ve 2. Günlerde kan örnekleri alınmıştır. Jugular venadan alınan kan örnekleri; alınır alınmaz yalın kan tüpü ve EDTA’lı kan tüpü olmak üzere iki ayrı tüpe alınmıştır. Soğuk zincir altında laboratuara ivedilikle ulaştırılan numunelerden yalın kan tüpleri, laboratuarda 5 000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Çıkarılan serum örnekleri biyokimyasal analizler yapılincaya kadar -20 C⁰ de dondurularak saklanmıştır. EDTA’lı tüplere alınan numunelerde ise çiftlikte bulunan tam otomatik kan sayım cihazı ile (Mindray BC 2800 Vet, Shenzhen, Çin Halk Cumhuriyeti) Total Lökosit Sayısı, Lenfosit Sayısı, Nötrofil Sayısı, Monosit Sayısı, Total Alyuvar Sayısı, Hemogloblin miktarı, Hematokrit yüzdesi, MCV, MCH, MCHC, trombosit ve MPV analizleri gerçekleştirilmiştir.

Alınan serum örneklerinde Tam Otomatik ELISA ölçüm cihazı yardımı ile (Chemwell 2910, Awareness Tech. Inc.®, ABD) ALT (AL021, BEN S.R.L.®, İtalya), AST (AS071, BEN S.R.L.®, İtalya), GGT (REF 80110, Biolabo SA®, Fransa), ALP (REF 80014, Biolabo SA®, Fransa), Glikoz (REF LP80209, Biolabo SA®, Fransa), NEFA (FA115, Randox Laboratories®, Crumlin, Birleşik Krallık), BHBA (RB1008, Randox Laboratories®, Crumlin, Birleşik Krallık) Immunoglobulin G (Ig G) (Cloud-Clone Corp.®, Teksas, ABD) analizleri şekillendirilmiştir.

2.7. İstatistik analizler

Çalışmada elde edilen verilerin her bir parametre ve zaman aralığı için normal dağılım gösterip göstermediklerine dair bilgi edinilmesi açısından Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon uygulanmıştır. Logaritmik transformasyon uygulanan verilerin tamamında normal dağılım elde edilmiştir. Bu aşamadan sonra doğum öncesi dönem, doğum sonrası dönem verileri kendi içerisinde birlikte olacak şekilde ayrı bloklar halinde değerlendirilmiştir; doğum günü verileri ise kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Doğum öncesi blokta her bir parametrenin farklılıklarının belirlenmesinde Doğrusal Lineer Model oluşturularak Tekrarlı ölçümler için tek yönlü ANOVA uygulanmıştır. Bu analizde fark görülen parametrelerde farkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesinde varyansların eşit olduğu parametrelerde Bonferroni ve varyansların eşit olmadığı parametrelerde ise Tamhane's T2 testleri posthoc olarak uygulanmıştır. Aynı model içerisinde de grup x faktör interaksyonu da belirlenmiştir. Doğum günü parametreleri ve süt parametrelerinin değerlendirmesinde ise Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmış, yine farkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesinde varyansların eşit olduğu parametrelerde Bonferroni ve varyansların eşit olmadığı parametrelerde ise Tamhane's T2 testleri posthoc olarak uygulanmıştır. Doğum sonrası verilerin değerlendirilmesinde ise Eşleştirilmiş Örneklem T testi kullanılmıştır. Önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Tablolarda değerler Ortalama \pm Standart Hata şeklinde ifade edilmiştir. Analizlerden elde edilen verilerle ilgili tüm hesaplamalar

MEDCALC® programında yapılmıştır (MedCalc Statistical Software version 16.4.1, Oostende, Belçika).

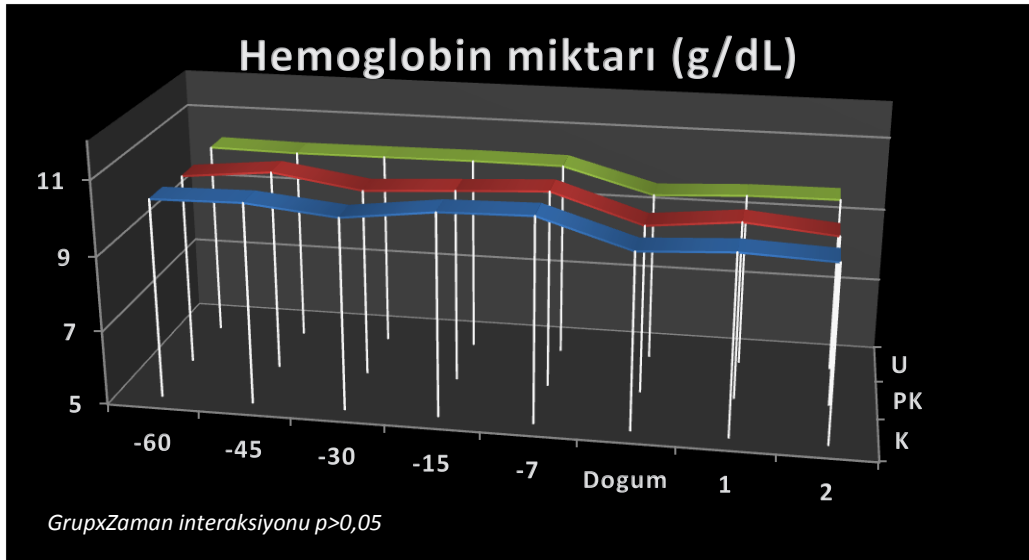


3. BULGULAR

3.1. Hematoloji bulguları

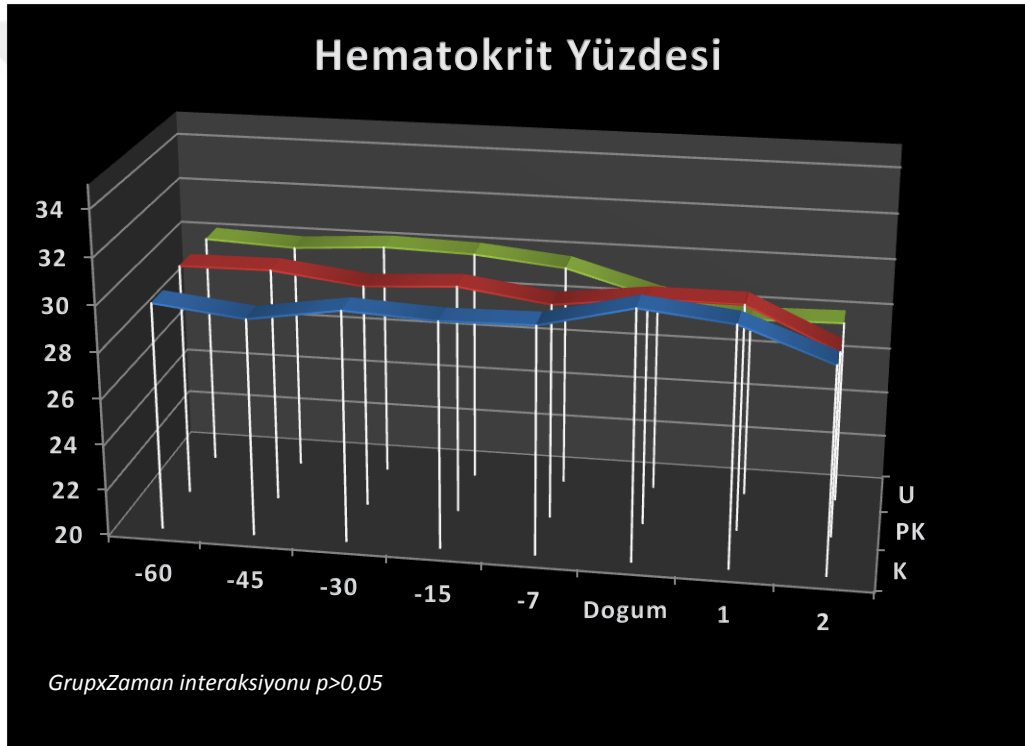
3.1.1. Buzağılama öncesi hematoloji bulguları

Araştırmanın kuru dönem aşamasında yapılan gözlemler sonucunda hemoglobinin miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 0,906$; $p=0,412$). Zamana bağlı hemoglobin miktarı değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır ($F= 1,391$; $p=0,239$). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama hemoglobin miktarı doğum öncesi 30. günde PK grubunda $10,08 \pm 0,11$ g/dL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama hemoglobin miktarı ise doğum öncesi 7. günde K grubunda $10,47 \pm 0,10$ g/dL olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.1. Kan hemoglobin miktarı (g/dL)

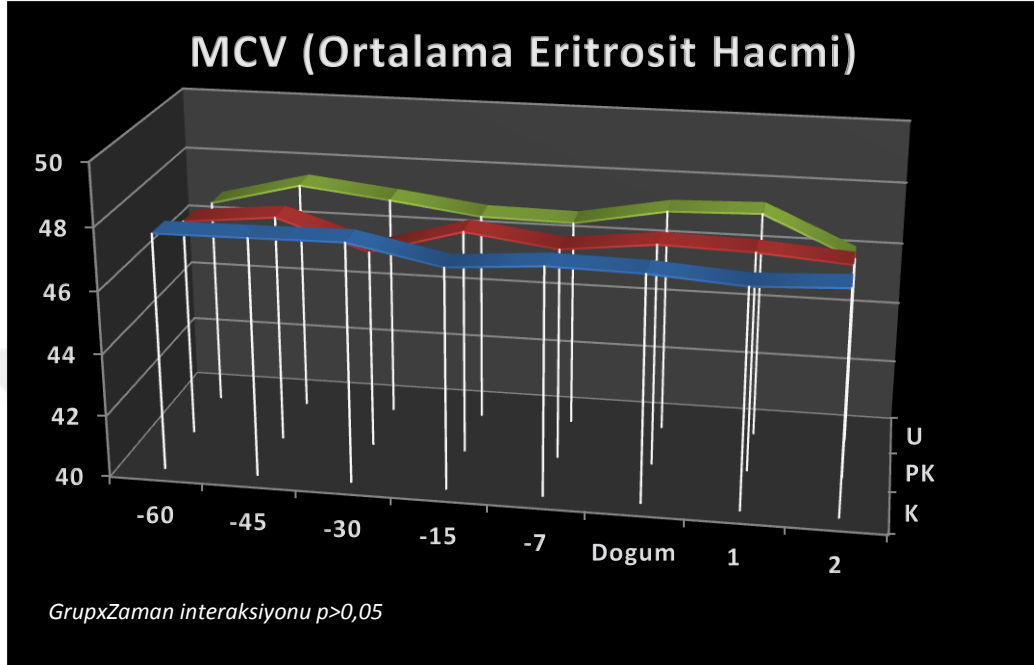
Yapılan gözlemler sonucunda hematokrit yüzdesi (HT) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,866; p=0,428). Zamana bağlı hemoglobin miktarı değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır (F= 0,740; p=0,566). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu dönemde en düşük ortalama hemoglobin miktarı doğum öncesi 45. günde K grubunda % 29,41 ± 0,26 olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama hemoglobin miktarı ise doğum öncesi 30. günde U grubunda % 30,20 ± 0,34 olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.2. Kan hematokrit yüzdesi

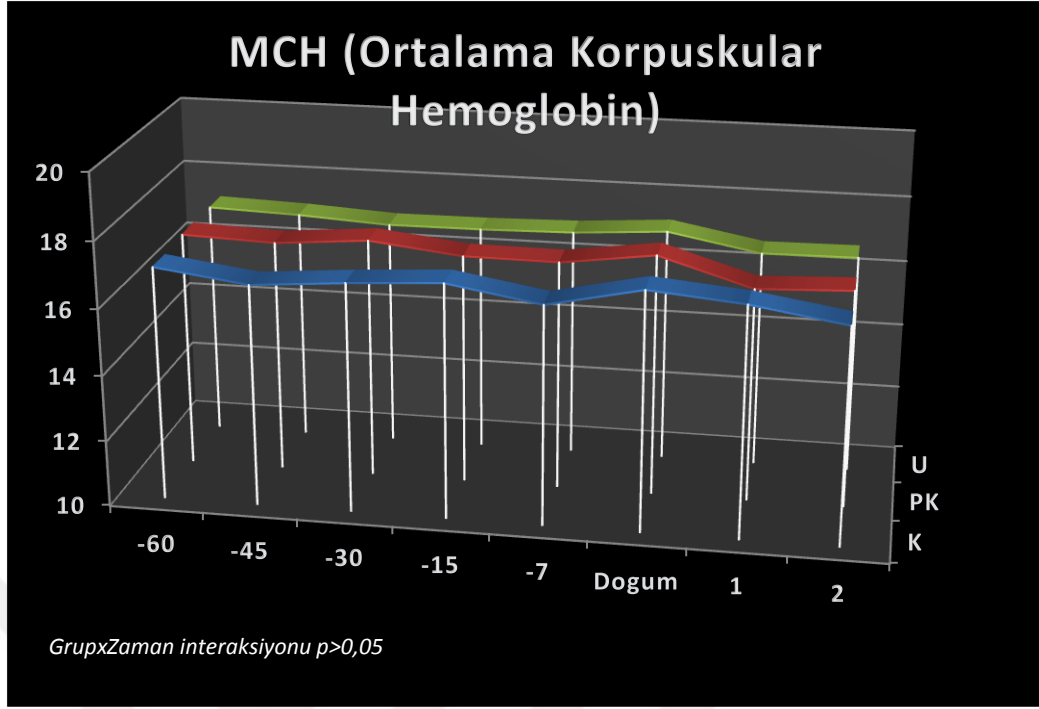
Yapılan gözlemler sonucunda ortalama eritrosit hacmi (MCV) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 1,592; p=0,216). Zamana bağlı MCV değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır (F= 0,711; p=0,586). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu

dönemde en düşük ortalama MCV doğum öncesi 30. günde PK grubunda $46,40 \pm 0,47$ fL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama MCV ise doğum öncesi 30. günde K grubunda $47,67$ fL olarak belirlenmiştir.



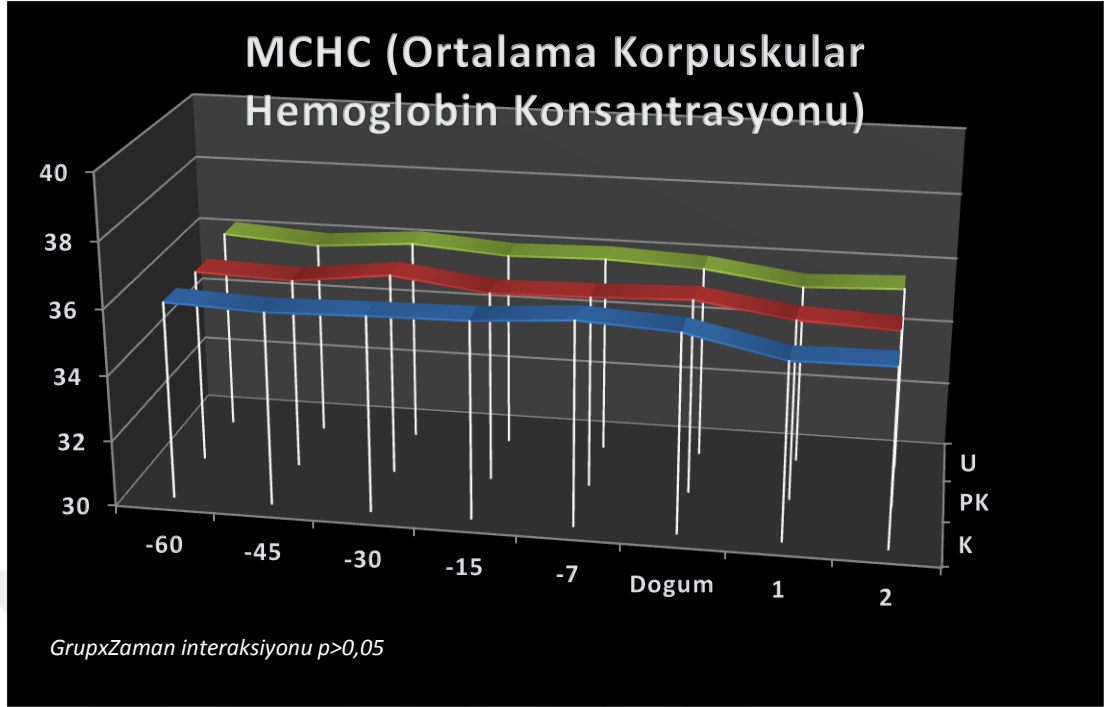
Grafik 3.3. Kan ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fL)

Yapılan gözlemler sonucunda ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F=1,928$; $p=0,158$). Zamana bağlı MCH değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır ($F=1,499$; $p=0,205$). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama MCH doğum öncesi 7. günde K grubunda $16,61 \pm 0,11$ pg olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama MCH ise doğum öncesi 30. günde PK grubunda $17,28 \pm 0,18$ pg olarak belirlenmiştir.



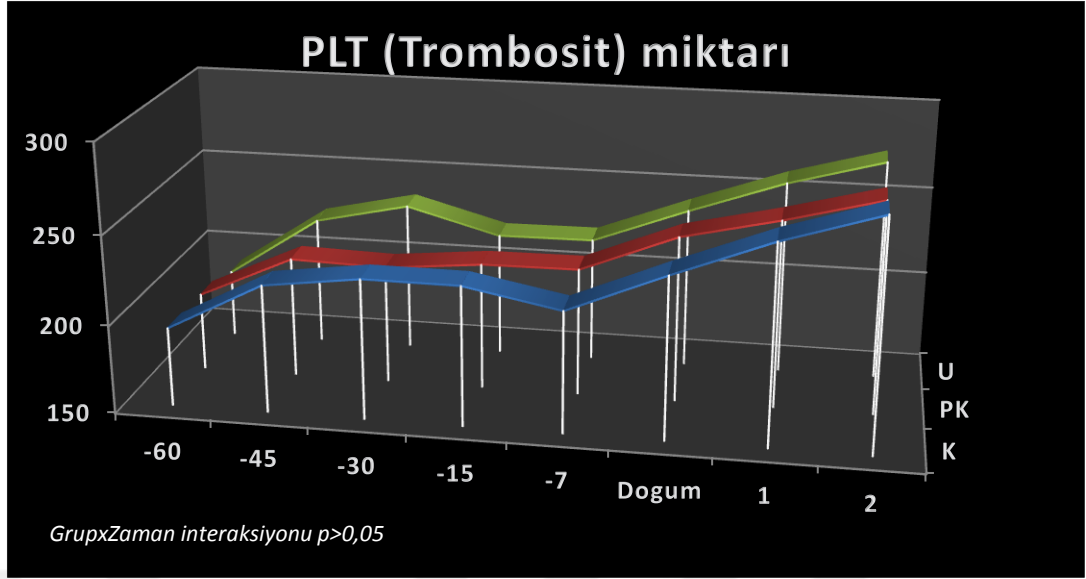
Grafik 3.4. Kan ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) (pg)

Yapılan gözlemler sonucunda ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 1,625$; $p=0,209$). Zamana bağlı MCHC değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır ($F= 1,625$; $p=0,209$). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama MCHC doğum öncesi 15. günde PK grubunda $35,80 \pm 0,18$ g/dL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama MCHC ise doğum öncesi 30. günde U grubunda $36,21 \pm 0,14$ g/dL olarak belirlenmiştir.



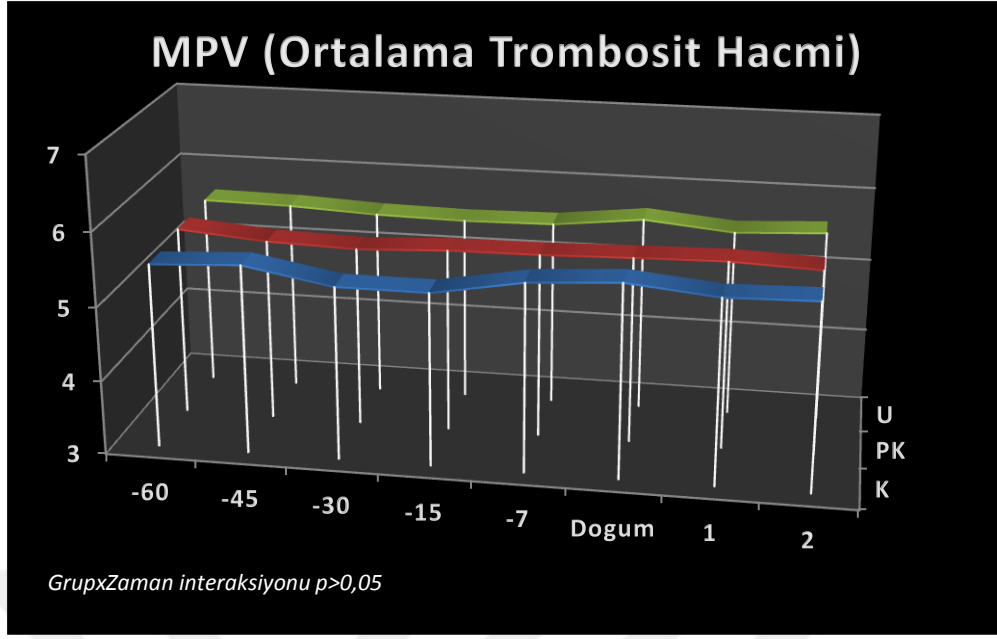
Grafik 3.5. Kan ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) (g/dL)

Yapılan gözlemler sonucunda trombosit (PLT) miktarı açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 1,096$; $p=0,343$). Gruplara bakılmaksızın zamana bağlı PLT miktarı gözlemlendiğinde ise başlangıç noktasından doğuma doğru kuadratik olarak yükseliş görülmüştür ($F= 26,646$; $p=0,000$). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama PLT doğum öncesi 60. günde U grubunda $188,40 \pm 4,22 \text{ K/mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama PLT ise doğum öncesi 30. günde U grubunda $234,45 \pm 2,69 \text{ K/mm}^3$ olarak belirlenmiştir.



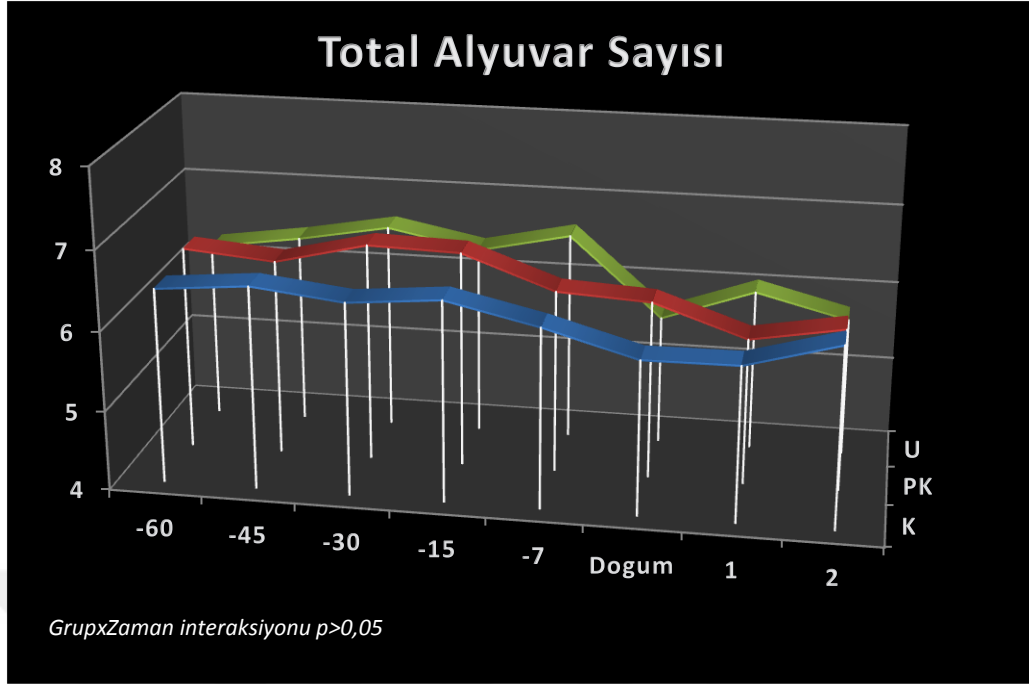
Grafik 3.6. Kan ortalama trombosit konsantrasyonu (PLT) (K/mm³)

Yapılan gözlemler sonucunda ortalama trombosit hacmi (MPV) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 2,350; p=0,108). Zamana bağlı MPV değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır (F= 1,673; p=0,159). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu dönemde en düşük ortalama MPV doğum öncesi 15. Günde K grubunda $5,33 \pm 0,05$ fL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama MPV ise doğum öncesi 60. günde U grubunda $5,60 \pm 0,09$ fL olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.7. Kan ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL)

Yapılan gözlemler sonucunda ortalama total alyuvar sayısı (AS) açısından gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 1,648; p=0,205). Zamana bağlı AS değişiminde de önemli düzeyde bir farklılık saptanamamıştır (F= 0,881; p=0,476). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu dönemde en düşük ortalama AS doğum öncesi 60. günde U grubunda $6,24 \pm 0,15$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama AS ise doğum öncesi 30. günde PK grubunda $6,74 \pm 0,13$ olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.8. Kan ortalama total alyuvar sayısı (AS)

Tablo 3.1. Prepartum Dönem Hematolojik Parametreleri

HE							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	10,35±0,13	10,39±0,11	10,14±0,13	10,43±0,13	10,47±0,10	1,391	0,239
PK	10,22±0,13	10,45±0,12	10,08±0,11	10,21±0,11	10,33±0,12		
U	10,30±0,11	10,26±0,11	10,27±0,11	10,29±0,13	10,27±0,13		
F	0,906						
P	0,412						
HT							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	29,84±0,31	29,41±0,26	29,99±0,35	29,79±0,30	29,85±0,28	0,740	0,566
PK	30,16±0,32	30,19±0,33	29,72±0,28	29,94±0,32	29,39±0,33		
U	30,14±0,24	29,95±0,31	30,20±0,34	30,09±0,32	29,70±0,28		
F	0,866						
P	0,428						
MCV							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	47,61±0,40	47,63±0,48	47,67±0,42	47,07±0,50	47,28±0,41	0,711	0,586
PK	47,07±0,52	47,36±0,41	46,40±0,47	47,22±0,46	46,83±0,50		
U	46,78±0,39	47,52±0,44	47,18±0,38	46,80±0,45	46,75±0,42		
F	1,592						
P	0,216						

MCH							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	17,06±0,14	16,70±0,15	16,91±0,16	17,08±0,13	16,61±0,11	1,499	0,205
PK	17,15±0,15	17,05±0,18	17,28±0,18	16,96±0,18	16,93±0,13		
U	17,15±0,16	17,05±0,14	16,89±0,14	16,90±0,17	16,96±0,14		
F	1,928						
p	0,158						
MCHC							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	36,01±0,12	35,88±0,16	35,95±0,15	35,99±0,16	36,19±0,12	1,098	0,357
PK	35,94±0,12	35,84±0,11	36,18±0,13	35,80±0,18	35,85±0,14		
U	36,19±0,14	35,98±0,18	36,21±0,14	35,99±0,13	36,05±0,15		
F	1,625						
p	0,209						
PLT							
	-60^b	-45^a	-30^a	-15^a	-7^a	F	p
K	194,68±4,14	222,16±7,28	229,02±4,26	228,71±4,62	218,62±3,81	26,646	0,000
PK	194,01±4,43	218,02±3,90	216,55±5,07	221,57±5,19	221,97±3,21		
U	188,40±4,22	222,94±5,64	234,45±2,69	220,07±4,61	220,50±4,82		
F	1,096						
p	0,343						
MPV							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	5,49±0,07	5,55±0,07	5,34±0,07	5,33±0,05	5,54±0,08	1,673	0,159
PK	5,57±0,08	5,47±0,08	5,44±0,08	5,49±0,08	5,50±0,06		
U	5,60±0,09	5,59±0,07	5,53±0,07	5,51±0,08	5,53±0,07		
F	2,350						
p	0,108						
AS							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	6,45±0,12	6,55±0,15	6,42±0,13	6,52±0,16	6,26±0,14	0,881	0,476
PK	6,57±0,11	6,47±0,14	6,74±0,13	6,71±0,11	6,30±0,15		
U	6,24±0,15	6,40±0,18	6,61±0,15	6,38±0,15	6,63±0,14		
F	1,648						
p	0,205						

3.1.2. Buzağılama dönemi hematoloji bulguları

Araştırmanın buzağılama aşamasında yapılan gözlemler sonucunda hemoglobinin (HE) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,712; p=0,496). Bu dönemde en yüksek HE değeri K grubunda ($9,72 \pm 0,10$ g/dL) ve en düşük HE değeri ise PK grubunda ($9,56 \pm 0,08$ g/dL) belirlenmiştir.

Hematokrit yüzdesi (HT) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 13,206; p=0,000). Kontrol grubu ile PK grubu birbirleri ile benzerlik gösterirken U grubu HT açısından diğer ikisinden anlamlı düzeyde daha düşük olmuştur (p<0,05). Bu dönemde en yüksek HT değeri K grubunda (% 30,79 ± 0,31) ve en düşük HT değeri ise U grubunda (% 28,59 ± 0,29) belirlenmiştir.

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,021; p=0,979). Bu dönemde en yüksek MCV değeri U grubunda (9,72 ± 0,10 g/dL) ve en düşük MCV değeri ise PK grubunda (9,56 ± 0,08 g/dL) belirlenmiştir.

Ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,280; p=0,757). Bu dönemde en yüksek MCH değeri PK grubunda (17,30 ± 0,15 pg) ve en düşük MCH değeri ise U grubunda (17,14 ± 0,14 pg) belirlenmiştir.

Ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,116; p=0,890). Bu dönemde en yüksek MCHC değeri K grubunda (36,03 ± 0,18 g/dL) ve en düşük MCHC değeri ise U grubunda (35,92 ± 0,15 g/dL) belirlenmiştir.

Trombosit (PLT) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,068; p=0,935). Bu dönemde en yüksek PLT değeri PK grubunda (243,44 ± 5,43 K/mm³) ve en düşük PLT değeri ise U grubunda (240,73 ± 5,76 K/mm³) belirlenmiştir.

Trombosit hacmi (MPV) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,759; p=0,475). Bu dönemde en yüksek MPV değeri K grubunda ($5,54 \pm 0,08$ fL) ve en düşük MPV değeri ise PK grubunda ($5,50 \pm 0,06$ fL) belirlenmiştir.

Ortalama total alyuvar sayısı (AS) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 4,534; p=**0,016**). Alyuvar sayısı açısından PK grubu U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ve K grubu diğer iki gruba benzer gözlemlenmiştir. Bu dönemde en yüksek AS değeri PK grubunda ($6,23 \pm 0,13$) ve en düşük AS değeri ise U grubunda ($5,63 \pm 0,16$) belirlenmiştir (Tablo).

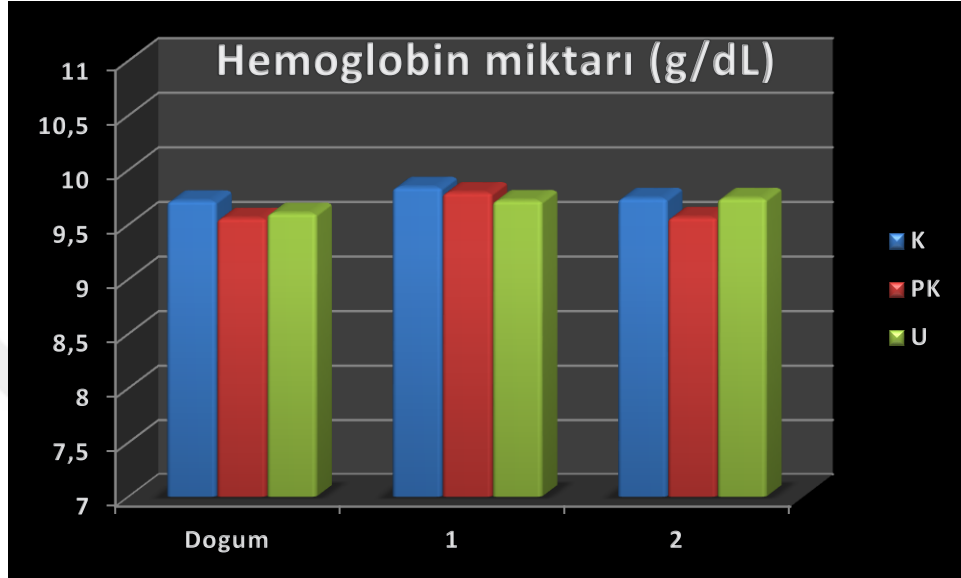
Tablo 3.2. Buzağılama Dönemi Hematolojik Parametreleri

	HE	HT	MCV	MCH	MCHC	PLT	MPV	AS
K	9,72 ± 0,10	30,79 ± 0,31 ^A	47,22 ± 0,40	17,21 ± 0,18	36,03 ± 0,18	241,12 ± 5,70	5,54 ± 0,08	5,94 ± 0,14 ^{AB}
PK	9,56 ± 0,08	29,86 ± 0,32 ^A	47,15 ± 0,45	17,30 ± 0,15	35,95 ± 0,14	243,44 ± 5,43	5,50 ± 0,06	6,23 ± 0,13 ^A
U	9,60 ± 0,11	28,59 ± 0,29 ^B	47,29 ± 0,51	17,14 ± 0,14	35,92 ± 0,15	240,73 ± 5,76	5,53 ± 0,07	5,63 ± 0,16 ^B
F	0,712	13,206	0,021	0,280	0,116	0,068	0,759	4,534
P	0,496	0,000	0,979	0,757	0,890	0,935	0,475	0,016

3.1.3. Buzağılama sonrası hematoloji bulguları

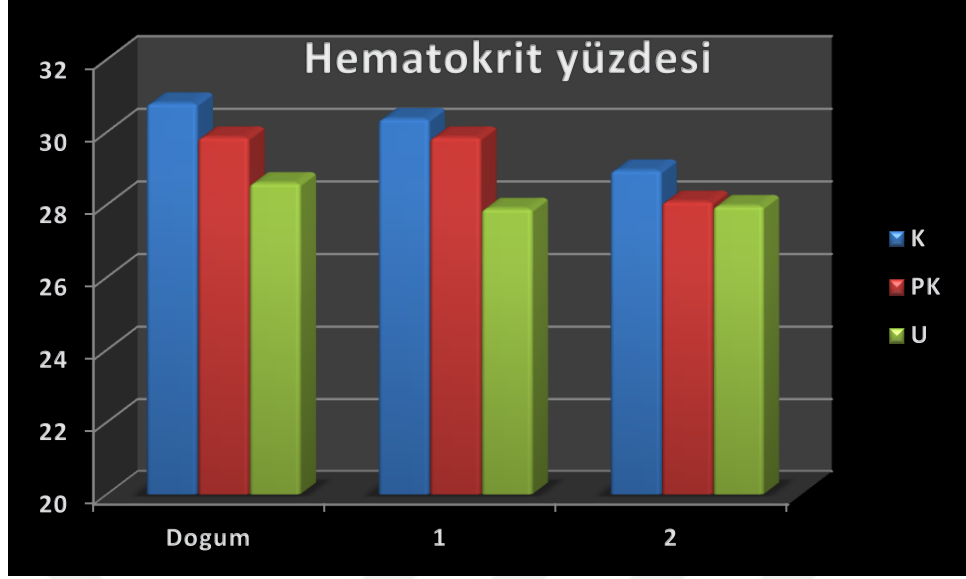
Araştırmanın doğum sonrası aşamasında yapılan gözlemler sonucunda hemoglobin miktarında (HE) 1. ve 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (sırasıyla F= 0,545; p=0,584; F= 0,842; p=0,438). Zamana bağlı grup içi hemoglobin miktarları da hiçbir grupta önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K grubu için F= 0,837 p=0,417; PK grubu için F= 1,511 p=0,153; U

grubu için $F= -0,130$ $p=0,898$). Bu dönemde en yüksek HE değeri K grubunda 1. gün ($9,84 \pm 0,06$ g/dL) ve en düşük HE değeri ise PK grubunda 2. günde ($9,57 \pm 0,12$ g/dL) belirlenmiştir.



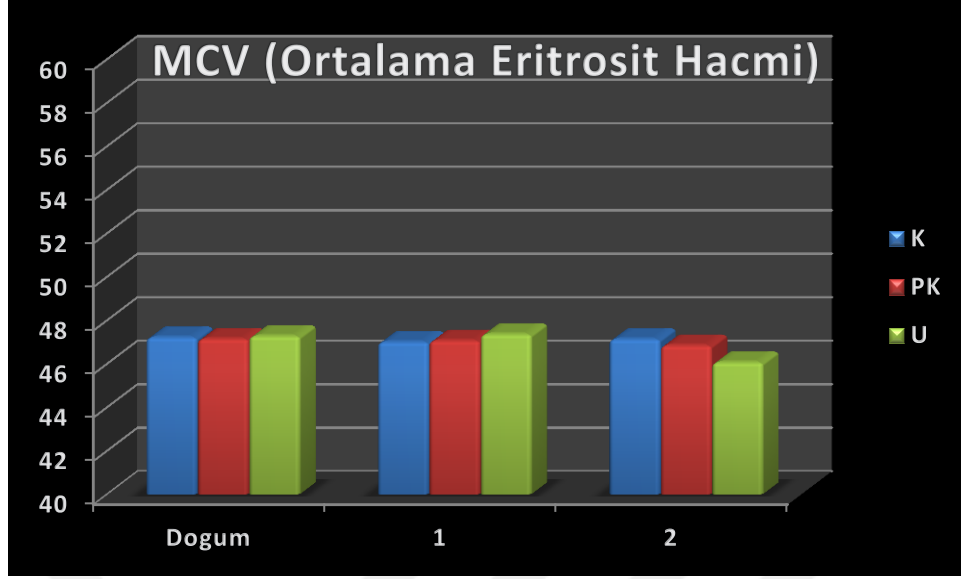
Grafik 3.9. Kan ortalama hemogloblin miktarı (g/dL)

Hematokrit yüzdesi (HT) için her iki günde de gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (sırasıyla $F= 22,869$; $p=0,000$; $F=4,864$; $p=0,013$). Postpartum 1. günde K ve PK grubu birbirine benzer ve U grubundan anlamlı düzeyde yüksek gözlemlenmiştir. Postpartum 2. günde ise PK grubu ile U grubu birbirine benzer ve K grubundan anlamlı düzeyde düşük gözlemlenmiştir. Zamana bağlı grup içi hemogloblin miktarları U grubu için önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir ($F= -0,408$ $p=0,690$). Zamana bağlı olarak hem K hem de PK grubunda ise anlamlı düzeyde bir düşüş gözlemlenmiştir (sırasıyla $F= 3,795$ $p=0,002$; $F=3,813$ $p=0,002$) (Tablo, Grafik). Bu dönemde en yüksek HT değeri K grubunda 1. gün ($\% 30,36 \pm 0,33$) ve en düşük HT değeri ise U grubunda 1. günde ($\% 27,89 \pm 0,16$) belirlenmiştir.



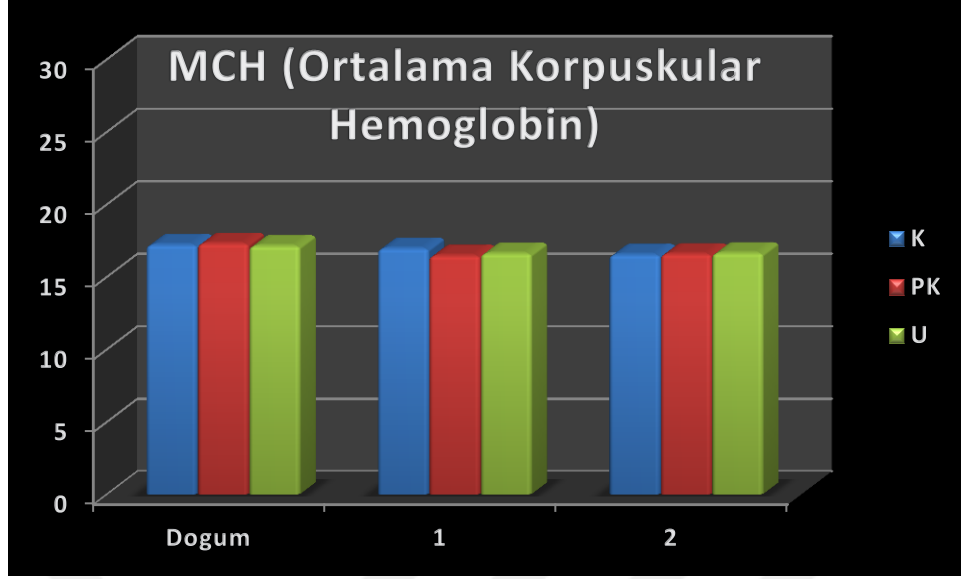
Grafik 3.10. Kan ortalama hematokrit yüzdesi

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) için her iki günde de gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,213$; $p=0,809$; $F=1,398$; $p=0,258$). Zamana bağlı grup içi MCV değerleri de hiçbir grupta önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K grubu için $F= -0,191$ $p=0,852$; PK grubu için $F= 0,375$ $p=0,713$; U grubu için $F= 2,086$ $p=0,056$). Bu dönemde en yüksek MCV değeri U grubunda 1. gün ($47,37 \pm 0,43$ g/dL) ve en düşük MCV değeri ise yine U grubunda 2. günde ($46,08 \pm 0,37$ g/dL) belirlenmiştir.



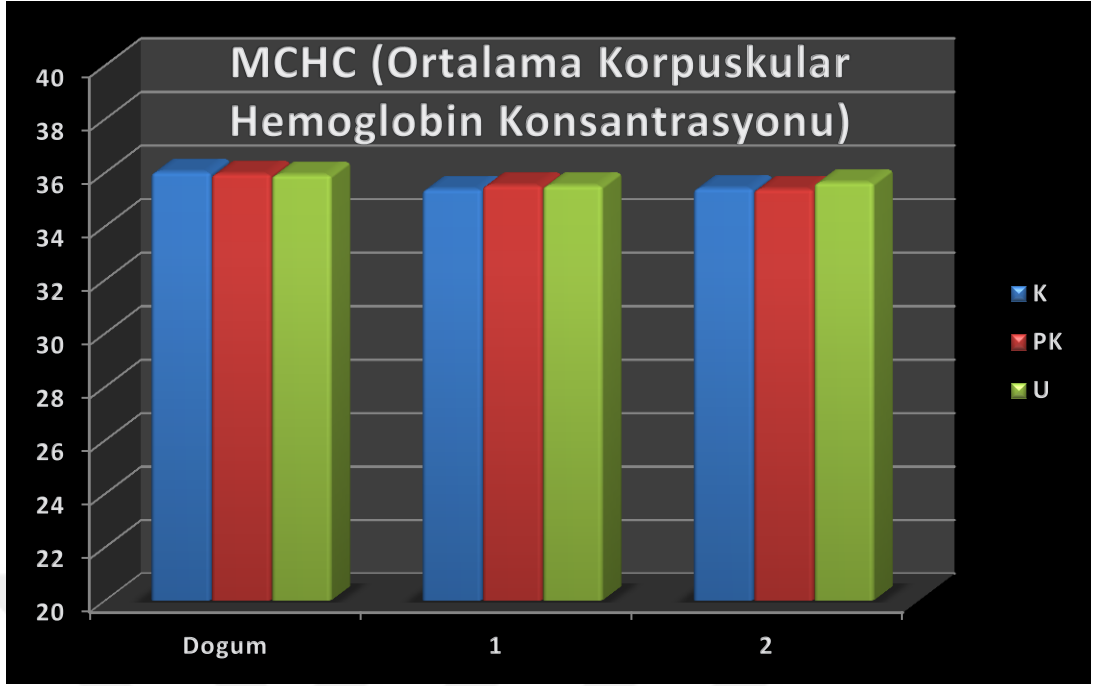
Grafik 3.11. Kan ortalama eritrosit hacmi (MCV) (g/dL)

Ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) için doğum sonrası 1. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır ($F= 5,459$; $p=0,008$). MCH açısından K grubu diğer iki gruptan yüksek gözlemlenmişken PK ve U grupları birbirlerine benzer ve daha düşük görülmüştür. Doğum sonrası 2. günde ise gruplar arası önemli bir farklılık saptanmamıştır ($F= 0,407$; $p=0,668$). Zamana bağlı grup içi MCH değerleri de K grubunda anlamlı düzeyde bir düşüş göstermiş ($F= 2,281$; $p=0,039$); PK ve U gruplarında bir değişim gözlenmemiştir (sırasıyla $F= -0,943$; $p=0,362$; $F= -0,244$; $p=0,810$). Bu dönemde en yüksek MCH değeri K grubunda 1. gün ($16,96 \pm 0,17$ pg) ve en düşük MCH değeri ise PK grubunda 1. günde ($16,46 \pm 0,05$ pg) belirlenmiştir.



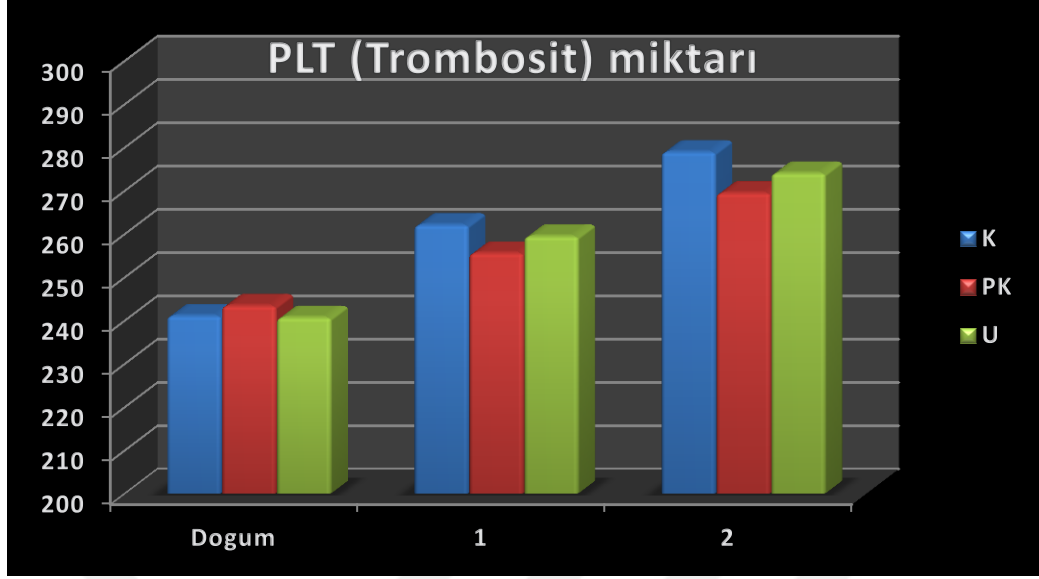
Grafik 3.12. Kan ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) (pg)

Ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) için her iki günde de gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F=1,178$; $p=0,318$; $F=3,197$; $p=0,051$). Zamana bağlı grup içi MCHC değerleri de hiçbir grupta önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K grubu için $F= -0,321$ $p=0,753$; PK grubu için $F= 1,005$ $p=0,332$; U grubu için $F= -1,412$ $p=0,180$). Bu dönemde en yüksek MCHC değeri U grubunda 2. gün ($35,64 \pm 0,06$ g/dL) ve en düşük MCHC değeri ise K grubunda 1. günde ($35,38 \pm 0,08$ g/dL) belirlenmiştir.



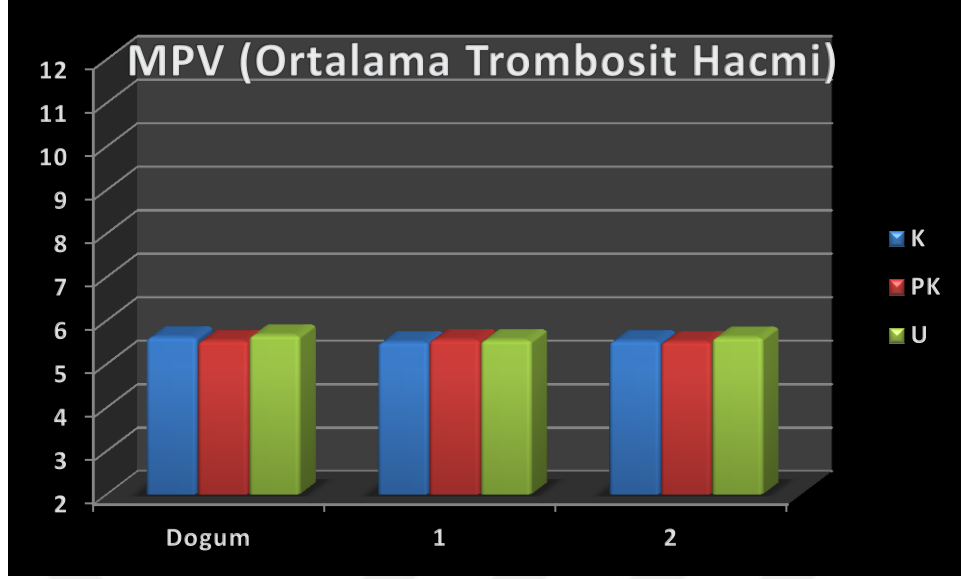
Grafik 3.13. Kan ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) (g/dL)

Trombosit miktarı (PLT) için her iki günde de gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,354$; $p=0,704$; $F=0,958$; $p=0,392$). Zamana bağlı grup içi PLT değerleri de K ve PK gruplarında anlamlı düzeyde bir yükseliş göstermiştir (sırasıyla $F= -2,193$; $p=0,046$ $F= -2,376$; $p=0,032$). Bu dönemde en yüksek PLT değeri K grubunda 2. gün ($278,98 \pm 4,58 \text{ K/mm}^3$) ve en düşük PLT değeri ise PK grubunda 1. gün ($255,61 \pm 5,04 \text{ K/mm}^3$) belirlenmiştir.



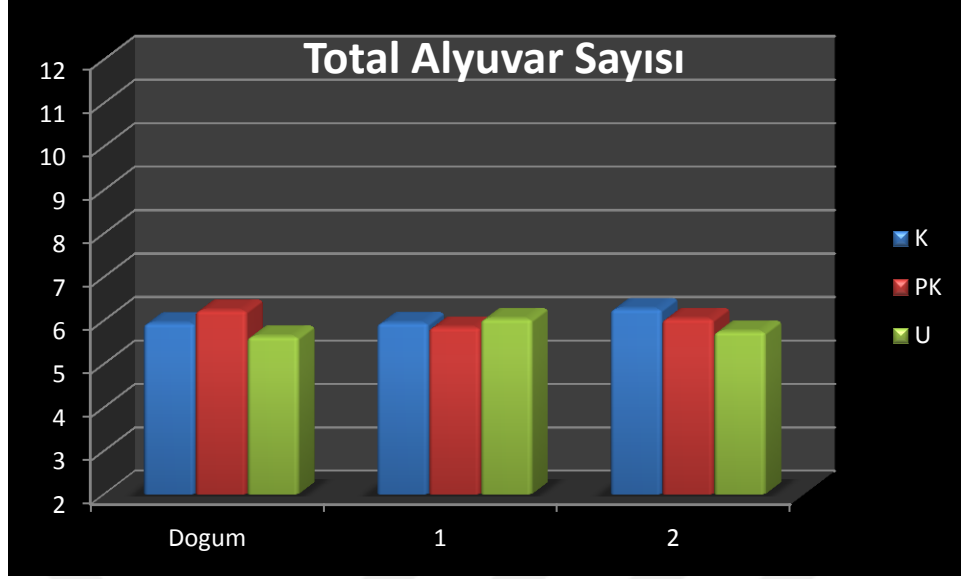
Grafik 3.14. Kan ortalama trombosit miktarı (K/mm³)

Trombosit hacmi (MPV) için her iki günde de gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,132$; $p=0,877$; $F=0,444$; $p=0,644$). Zamana bağlı grup içi MPV değerleri de hiçbir grupta önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K grubu için $F= -0,316$ $p=0,756$; PK grubu için $F= 0,392$ $p=0,701$; U grubu için $F= -0,533$ $p=0,602$). Bu dönemde en yüksek MPV değeri U grubunda 2. gün ($5,61 \pm 0,08$ fL) ve en düşük MPV değeri ise K grubunda 1. günde ($5,50 \pm 0,09$ fL) belirlenmiştir.



Grafik 3.15. Kan ortalama trombosit hacmi (fL)

Total alyuvar sayısı (AS) için 1. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır ($F= 0,418$; $p=0,661$), ancak 2. günde gruplar arası fark tespit edilmiştir ($F= 4,156$; $p=0,023$). Gruplar arası 2. gün incelendiğinde K grubunun U grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve PK grubunun ise diğer iki gruba benzerlik gösterdiği görülmüştür. Zamana bağlı grup içi AS değerleri de hiçbir grupta önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K grubu için $F= -1,369$ $p=0,193$; PK grubu için $F= -1,027$ $p=0,322$; U grubu için $F= 1,534$ $p=0,147$). Bu dönemde en yüksek AS değeri K grubunda 2. gün ($6,27 \pm 0,13$) ve en düşük AS değeri ise U grubunda 2. günde ($5,75 \pm 0,11$) belirlenmiştir.



Grafik 3.16. Kan ortalama total alyuvar sayısı

Tablo 3.3. Doğum sonrası Dönemi Hematolojik Parametreleri

HE				
	1. gün	2. gün	F	p
K	9,84±0,06	9,74±0,12	0,837	0,417
PK	9,79±0,08	9,57±0,12	1,511	0,153
U	9,72±0,11	9,74±0,10	-0,130	0,898
F	0,545	0,842		
P	0,584	0,438		
HT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	30,36±0,33 ^A	28,94±0,32 ^A	3,795	0,002
PK	29,85±0,30 ^A	28,08±0,20 ^B	3,813	0,002
U	27,89±0,16 ^B	27,96±0,18 ^B	-0,408	0,690
F	22,869	4,864		
P	0,000	0,013		

MCV				
	1. gün	2. gün	F	p
K	47,01±0,44	47,14±0,48	-0,191	0,852
PK	47,07±0,36	46,85±0,53	0,375	0,713
U	47,37±0,43	46,08±0,37	2,086	0,056
F	0,213	1,398		
P	0,809	0,258		
MCH				
	1. gün	2. gün	F	p
K	16,96±0,17 ^A	16,53±0,08	2,281	0,039
PK	16,46±0,05 ^B	16,58±0,09	-0,943	0,362
U	16,62±0,07 ^{AB}	16,65±0,10	-0,244	0,810
F	5,459	0,407		
P	0,008	0,668		
MCHC				
	1. gün	2. gün	F	p
K	35,38±0,08	35,42±0,08	-0,321	0,753
PK	35,53±0,07	35,39±0,09	1,005	0,332
U	35,52±0,08	35,64±0,06	-1,412	0,180
F	1,178	3,197		
P	0,318	0,051		
PLT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	262,12±5,46	278,98±4,58	-2,193	0,046
PK	255,61±5,04	269,49±4,90	-2,376	0,032
U	259,50±5,99	274,09±5,05	-1,977	0,068
F	0,354	0,958		
P	0,704	0,392		

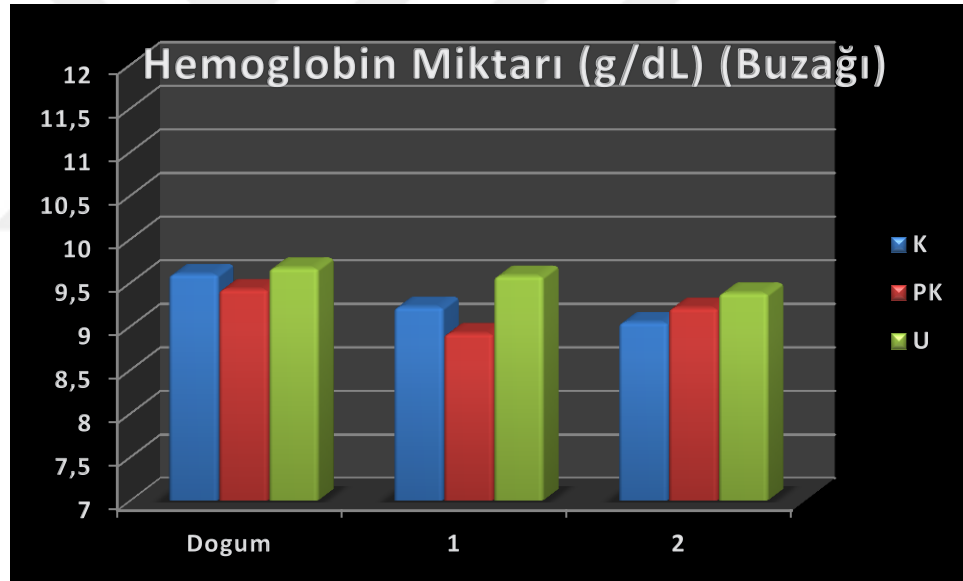
MPV				
	1. gün	2. gün	F	p
K	5,50±0,09	5,53±0,09	-0,316	0,756
PK	5,55±0,08	5,51±0,07	0,392	0,701
U	5,55±0,08	5,61±0,08	-0,533	0,602
F	0,132	0,444		
p	0,877	0,644		
AS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	5,94±0,16	6,27±0,13 ^A	-1,369	0,193
PK	5,84±0,15	6,04±0,13 ^{AB}	-1,027	0,322
U	6,04±0,14	5,75±0,11 ^B	1,534	0,147
F	0,418	4,156		
p	0,661	0,023		

3.1.4. Buzağılara ait hematoloji bulguları

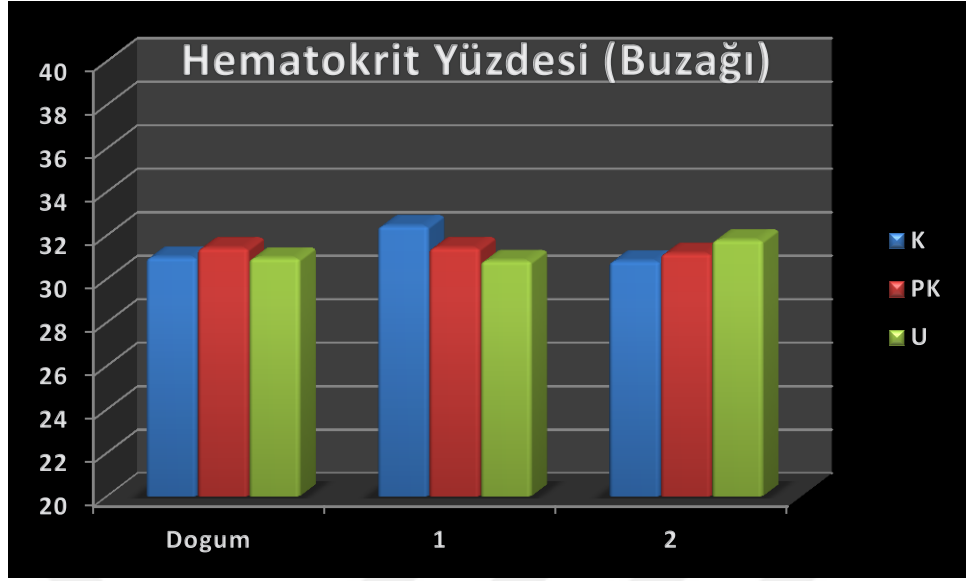
Yapılan araştırmada buzağuların doğum gününde gruplar arasında HE, HT, MCV, MCHC, PLT, MPV ve AS değerlerinde önemli düzeyde farklılık görülmemiştir (sırasıyla F= 0,159 p=0,853; F= 0,228 p=0,797; F= 0,094 p=0,911; F= 1,329 p=0,276; F= 2,170 p=0,127; F= 0,218 p=0,805; F= 0,407 p=0,668). Yalnızca MCH düzeylerinde anlamlı biçimde farklılık görülmüştür (F= 3,878 p=**0,028**). Kan MCH değerleri PK grubunda U grubuna göre daha düşük gözlenmiş ve K grubu da her iki gruba da benzerlik göstermiştir.

Doğum sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda ise HE, HT, MCH, MCHC, PLT, MPV ve AS değerlerinde önemli düzeyde bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ancak MCV değerinde 2. gün ölçümlerinde U grubu diğer iki gruptan da anlamlı biçimde yüksek olurken; K ve PK grupları birbirlerine benzer

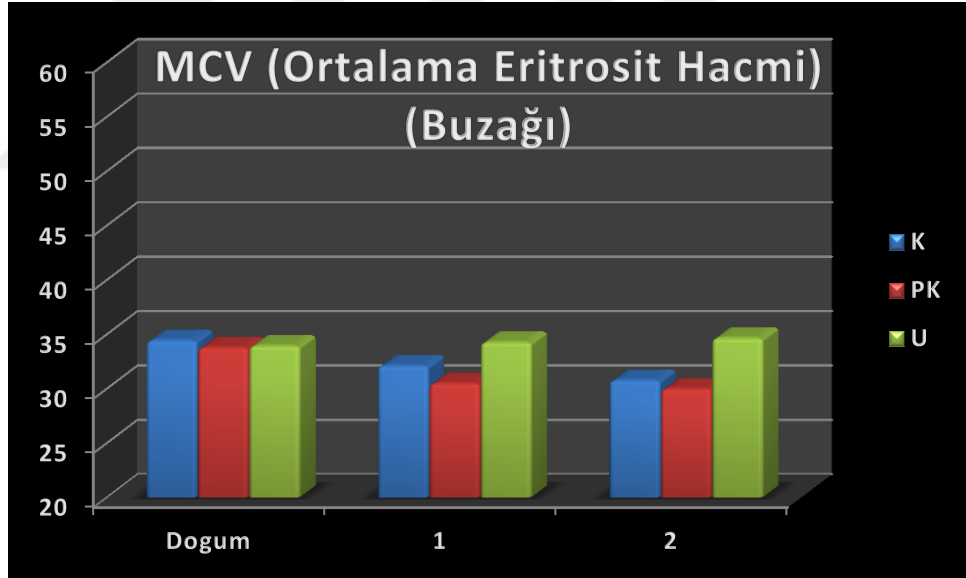
gözlemlenmiştir (F= 5,481 p=0,008). Bu dönemlerde en yüksek veriler; HE için U grubunda doğum gününde ($9,67 \pm 0,41$ g/dL), HT için K grubunda 1. günde ($32,44 \pm 0,42$), MCV için U grubunda 2. günde ($34,65 \pm 1,11$ g/dL); MCH için U grubunda doğum gününde ($12,90 \pm 0,40$ pg), MCHC için PK grubunda doğum gününde ($35,17 \pm 0,70$ g/dL), PLT için U grubunda doğum gününde ($255,27 \pm 2,50$ K/mm³), MPV için K grubunda 1. günde ($5,45 \pm 0,02$ fL), AS için K grubunda 2. günde ($6,69 \pm 0,22$) gözlemlenmiştir. En düşük veriler; HE için PK grubunda 1. günde ($8,92 \pm 0,38$ g/dL), HT için K grubunda 2. günde ($30,82 \pm 0,51$), MCV için PK grubunda 1. günde ($30,48 \pm 1,06$ g/dL); MCH için PK grubunda doğum gününde ($11,28 \pm 0,53$ pg), MCHC için U grubunda 2. gün ($32,36 \pm 0,62$ g/dL), PLT için K grubunda 2. günde ($247,12 \pm 2,78$ K/mm³), MPV için U grubunda 1. günde ($5,38 \pm 0,04$ fL), AS için PK grubunda doğum gününde ($6,15 \pm 0,20$) gözlemlenmiştir.



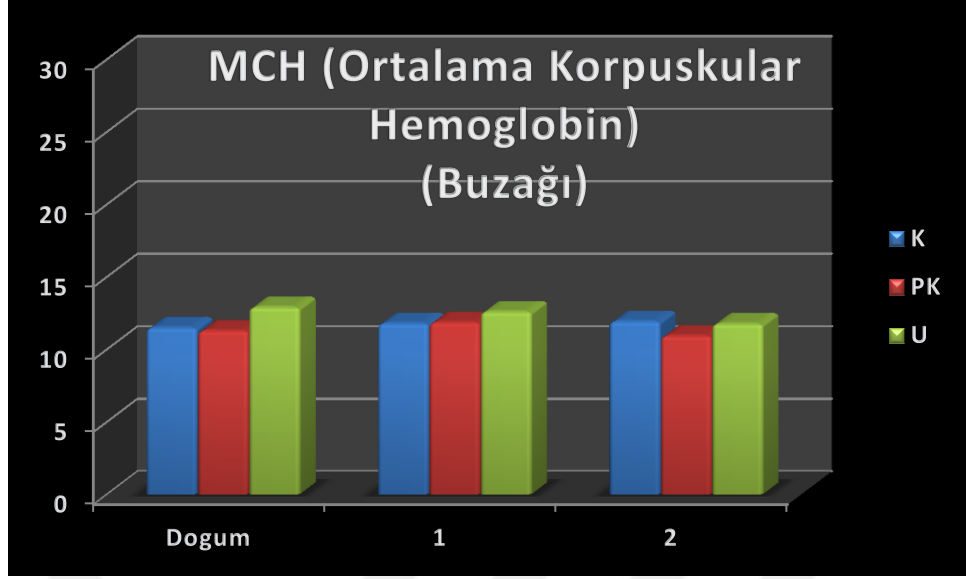
Grafik 3.17. Kan ortalama hemoglobin miktarı (g/dL) (Buzağı)



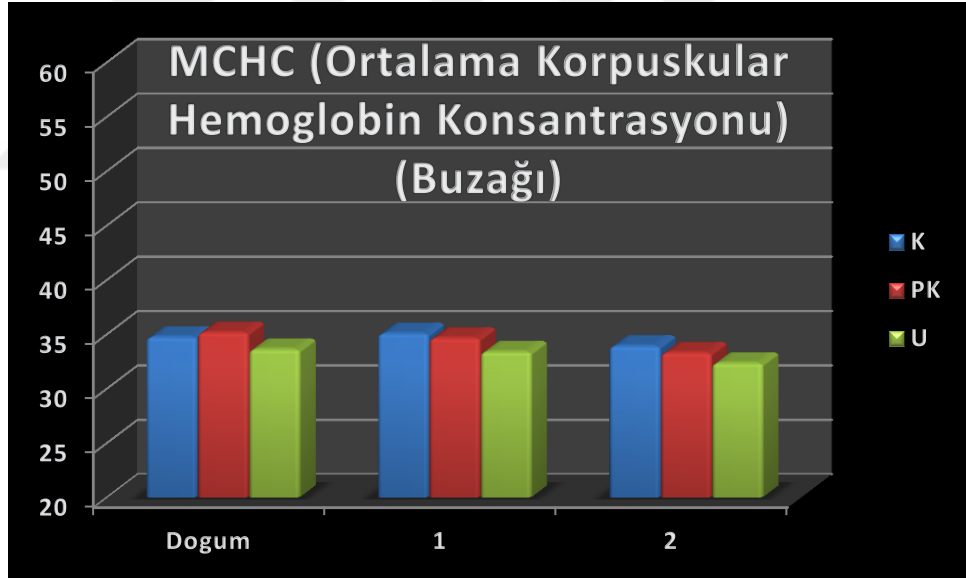
Grafik 3.18. Kan ortalama hematokrit yüzdesi (Buzağı)



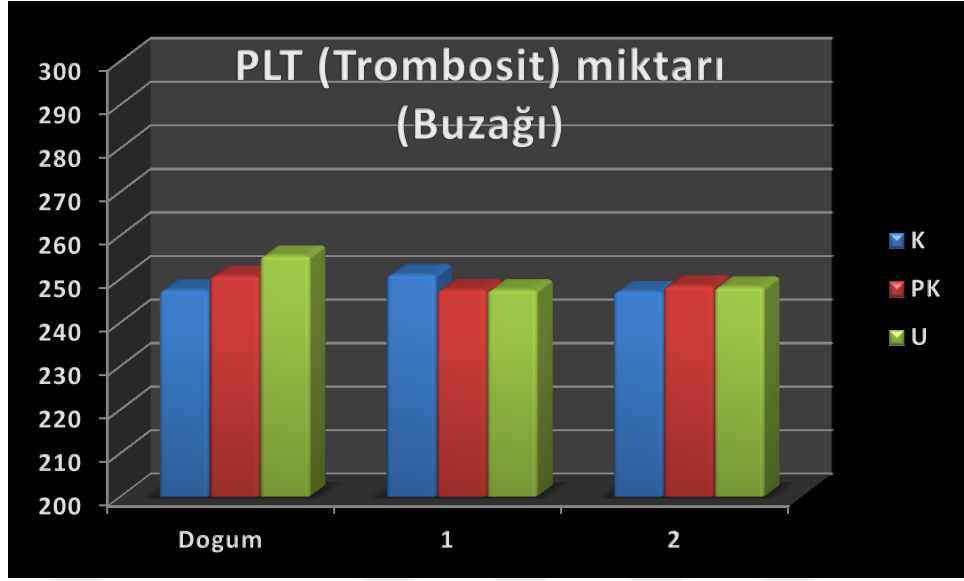
Grafik 3.19. Kan ortalama eritrosit hacmi (MCV) (g/dL) (Buzağı)



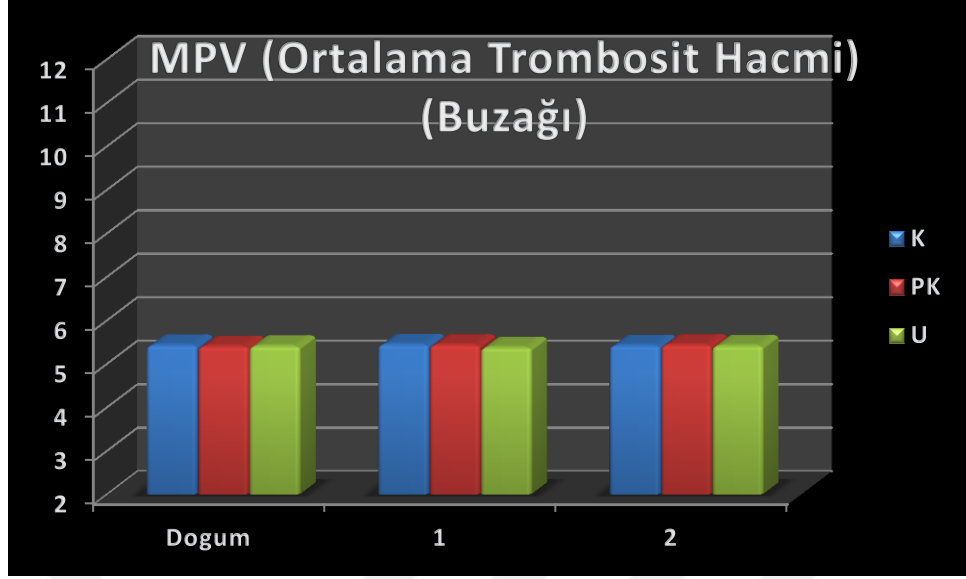
Grafik 3.20. Kan ortalama korpuskuler hemoglobin miktarı (MCH) (pg) (Buzağı)



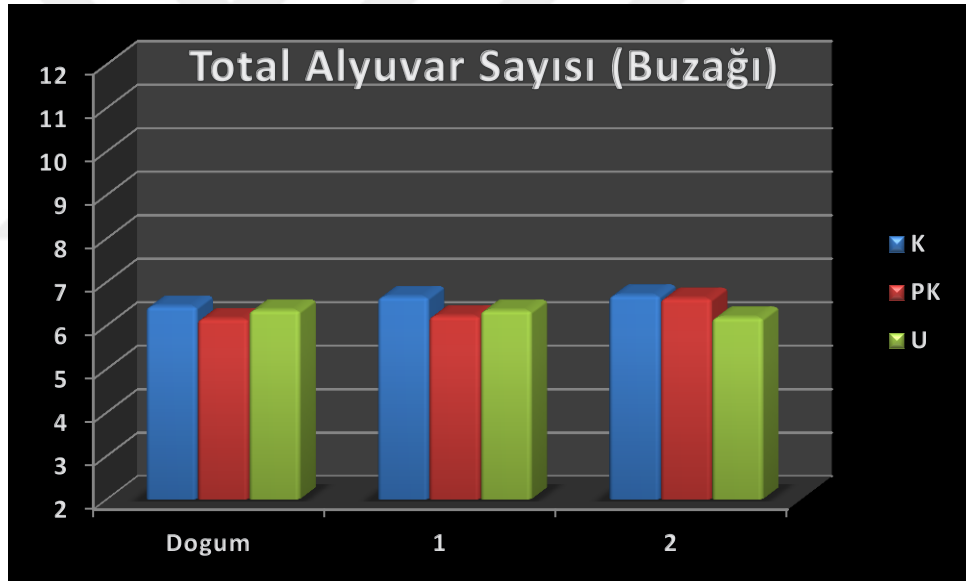
Grafik 3.21. Kan ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) (g/dL) (Buzağı)



Grafik 3.22. Kan ortalama trombosit miktarı (K/mm^3) (Buzagı)



Grafik 3.23. Kan ortalama trombosit hacmi (fL) (Buzağı)



Grafik 3.24. Kan total alyuvar sayısı (Buzağı)

Tablo 3.4. Doğum gününde buzağların hematolojik parametreleri

	HE	HT	MCV	MCH	MCHC	PLT	MPV	AS
K	9,60±0,41	31,00±0,54	34,43±1,26	11,49±0,40 ^{AB}	34,75±0,64	247,39±2,73	5,43±0,03	6,44±0,26
PK	9,42±0,32	31,42±0,53	33,77±1,16	11,28±0,53 ^A	35,17±0,70	250,62±2,83	5,40±0,03	6,15±0,20
U	9,67±0,18	30,96±0,53	33,93±0,91	12,90±0,40 ^B	33,62±0,74	255,27±2,50	5,41±0,03	6,35±0,22
F	0,159	0,228	0,094	3,878	1,329	2,170	0,218	0,407
P	0,853	0,797	0,911	0,028	0,276	0,127	0,805	0,668

Tablo 3.5. Doğum sonrası buzağların hematolojik parametreleri

HE				
	1. gün	2. gün	F	p
K	9,22±0,37	9,05±0,42	0,274	0,788
PK	8,92±0,38	9,21±0,40	-0,548	0,592
U	9,58±0,34	9,38±0,43	0,483	0,637
F	0,831	0,161		
P	0,443	0,852		
HT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	32,44±0,42	30,82±0,51	3,005	0,009
PK	31,43±0,54	31,16±0,65	0,321	0,753
U	30,84±0,60	31,79±0,54	-1,628	0,126
F	2,397	0,742		
P	0,103	0,482		

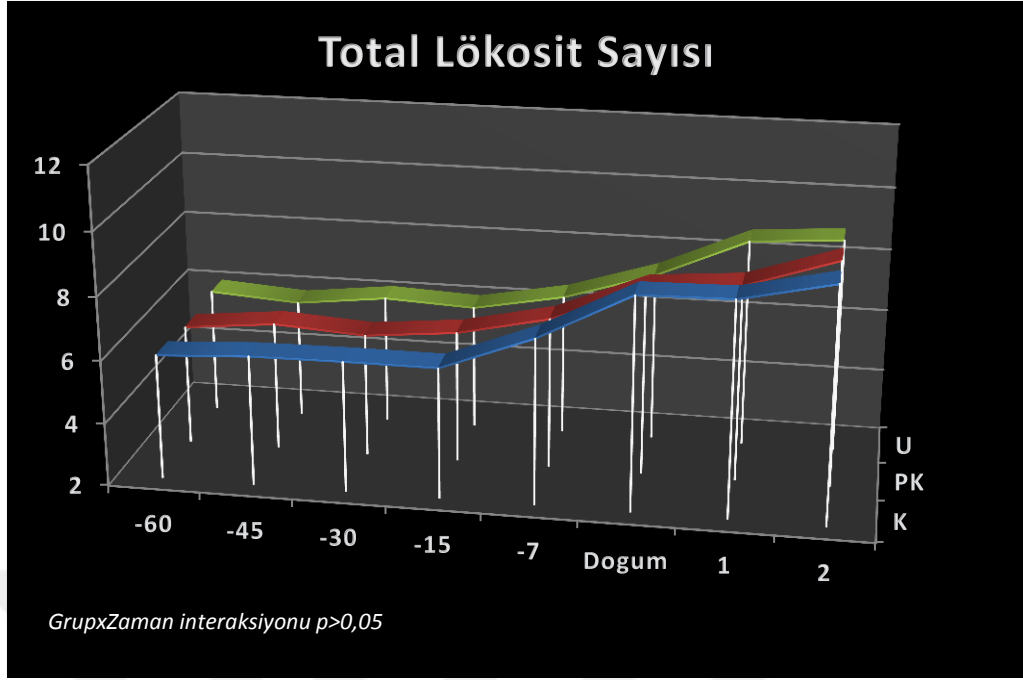
MCV				
	1. gün	2. gün	F	p
K	32,11±1,37	30,76±1,10 ^A	0,645	0,529
PK	30,48±1,06	29,99±0,99 ^A	0,292	0,774
U	34,27±1,29	34,65±1,11 ^B	-0,216	0,832
F	2,324	5,481		
P	0,110	<i>0,008</i>		
MCH				
	1. gün	2. gün	F	p
K	11,79±0,40	11,93±0,48	-0,290	0,776
PK	11,86±0,36	10,93±0,42	1,476	0,162
U	12,60±0,45	11,76±0,42	1,472	0,163
F	1,228	1,509		
P	0,303	0,233		
MCHC				
	1. gün	2. gün	F	p
K	35,08±0,68	33,92±0,61	1,132	0,277
PK	34,65±0,69	33,30±0,60	1,452	0,169
U	33,40±0,78	32,36±0,62	0,940	0,363
F	1,483	1,675		
P	0,239	0,200		
PLT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	250,94±2,86	247,12±2,78	0,927	0,370
PK	247,49±3,13	248,39±2,73	-0,248	0,808
U	247,45±2,33	248,10±2,60	-0,184	0,857
F	0,513	0,061		
P	0,602	0,941		

MPV				
	1. gün	2. gün	F	p
K	5,45±0,02	5,42±0,03	0,727	0,479
PK	5,43±0,03	5,42±0,04	-0,052	0,959
U	5,38±0,04	5,42±0,03	-0,780	0,448
F	1,577	0,094		
p	0,218	0,910		
AS				
	1. gün	2. gün	F	P
K	6,66±0,22	6,69±0,22	-0,104	0,918
PK	6,22±0,23	6,62±0,23	-1,312	0,211
U	6,34±0,21	6,18±0,21	0,635	0,536
F	1,065	1,609		
P	0,354	0,212		

3.2. İmmunoloji bulguları

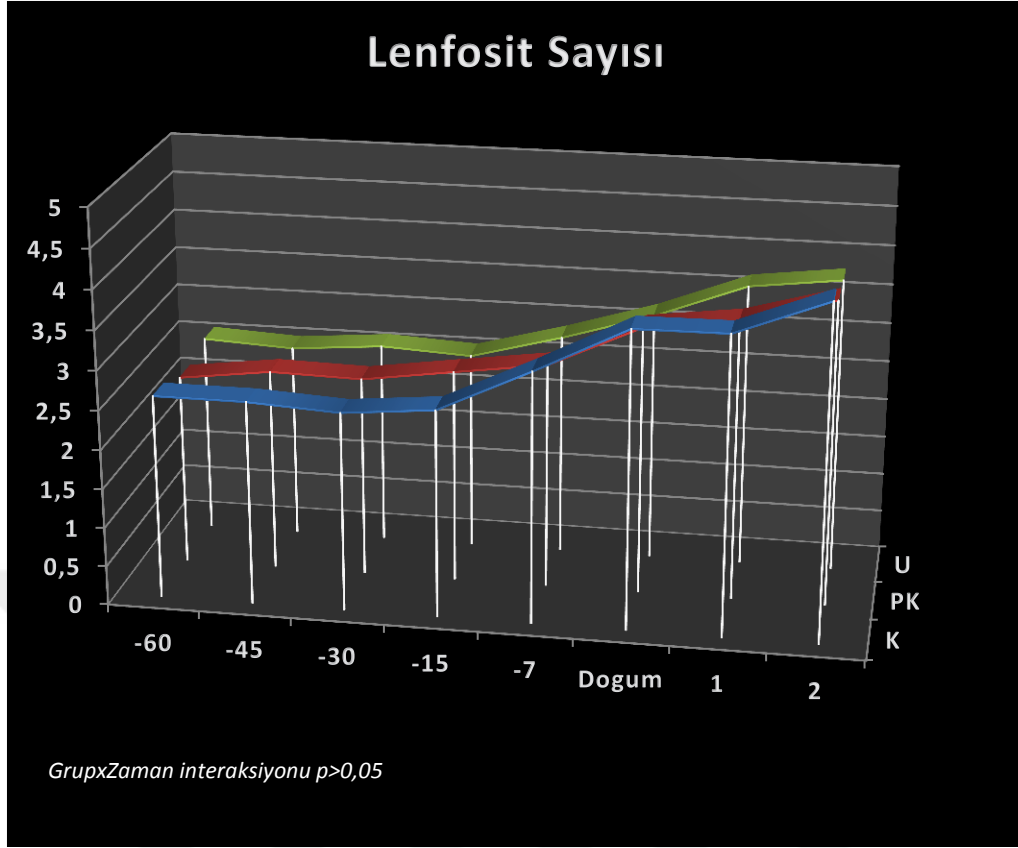
3.2.1. Buzağulama öncesi immunoloji bulguları

Araştırmanın kuru dönem aşamasında yapılan gözlemler sonucunda total lökosit sayısı (TLS) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 1,645; p=0,205). Zamana bağlı TLS miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir (F= 12,105; p=0,000). Doğum öncesi 7. gün TLS değeri diğer kuru dönemdeki tüm günlerden anlamlı biçimde daha yüksek olmuştur. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu dönemde en düşük ortalama TLS miktarı doğum öncesi 45. günde U grubunda $5,80 \pm 0,11$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama TLS miktarı ise doğum öncesi 7. günde K grubunda $7,23 \pm 0,29$ olarak belirlenmiştir.



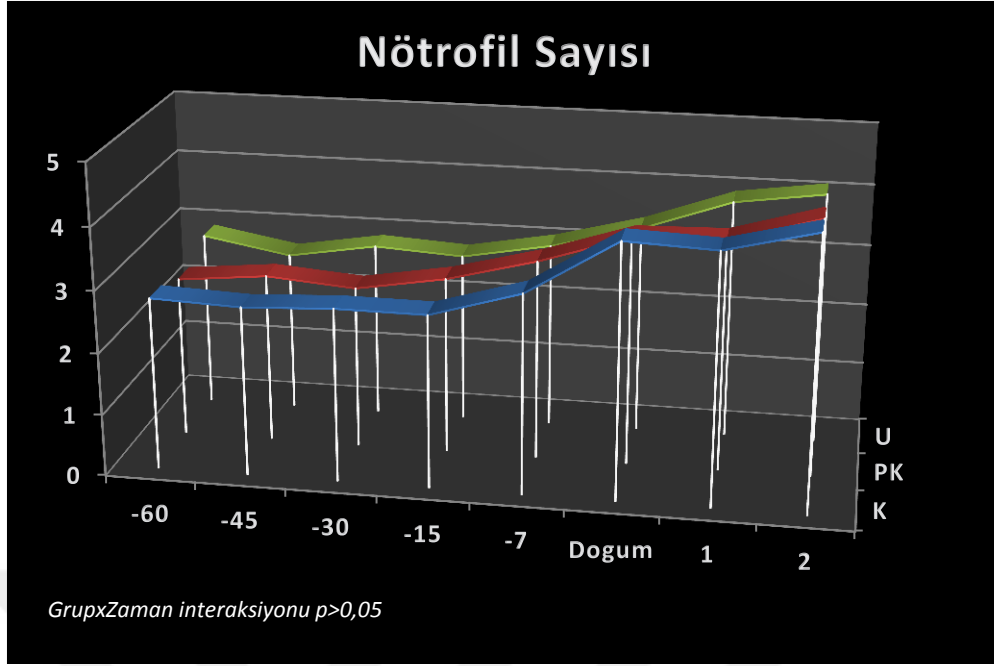
Grafik 3.25. Kan total lökosit sayısı (TLS)

Lenfosit sayısı (LS) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır ($F= 1,285$; $p=0,287$). Zamana bağlı TLS miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir ($F= 11,013$; $p=0,000$). Doğum öncesi 7. gün LS değeri diğer kuru dönemdeki tüm günlerden anlamlı biçimde daha yüksek olmuştur. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama LS miktarı doğum öncesi 60. günde PK grubunda $2,43 \pm 0,05 \text{ K/mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama LS miktarı ise doğum öncesi 7. günde K grubunda $3,19 \pm 0,15$ olarak belirlenmiştir.



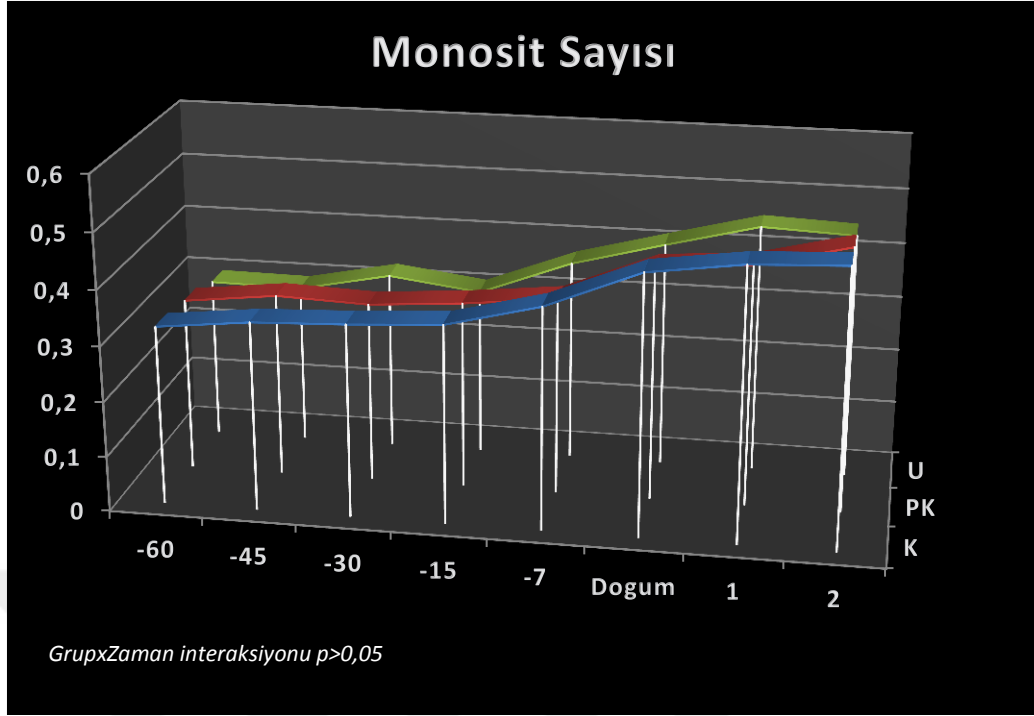
Grafik 3.26. Kan lenfosit sayısı (LS)

Nötrofil sayısı (NS) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 0,288$; $p=0,751$). Zamana bağlı NS miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir ($F= 10,772$; $p=0,000$). Doğum öncesi 7. gün LS değeri diğer kuru dönemdeki tüm günlerden anlamlı biçimde daha yüksek olmuştur. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama NS miktarı doğum öncesi 60. günde PK grubunda $2,61 \pm 0,08$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama NS miktarı ise doğum öncesi 7. günde yine PK grubunda $3,23 \pm 0,17$ olarak belirlenmiştir.



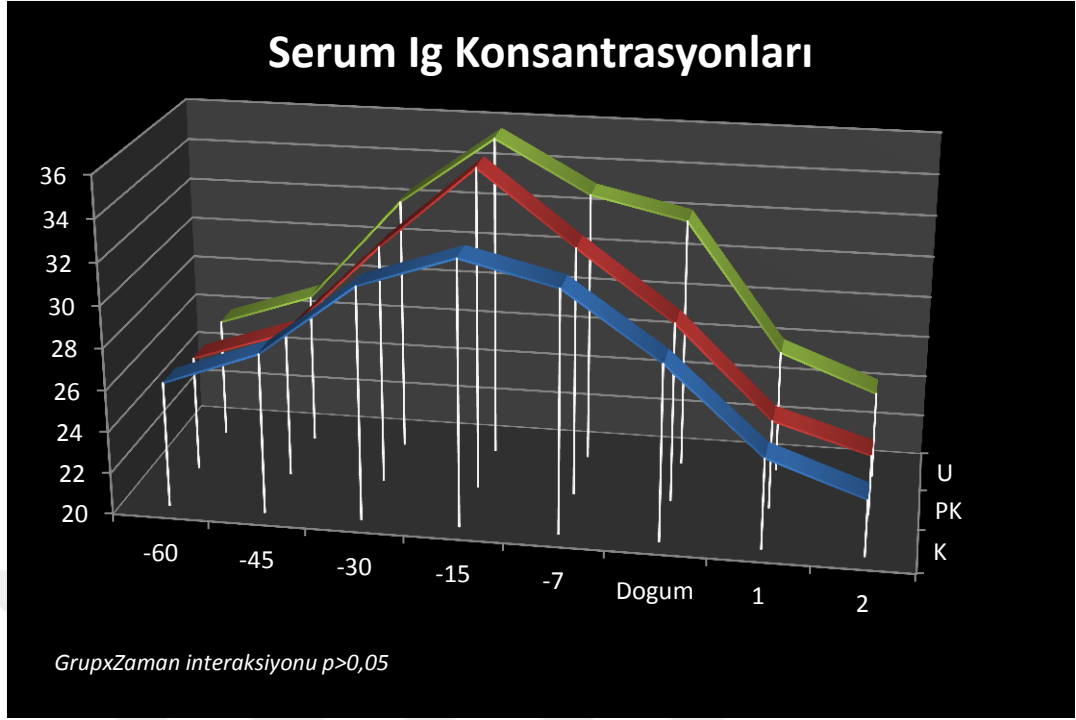
Grafik 3.27. Kan nötrofil sayısı (NS)

Monosit sayısı (MS) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır ($F= 3,817$; $p=0,030$). Kuru dönemin tamamı değerlendirildiğinde; K grubu U grubundan anlamlı düzeyde farklı, PK grubu ise her iki gruba da benzer gözlemlenmiştir. Zamana bağlı MS miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir ($F= 3,908$; $p=0,005$). Doğum öncesi 7. gün MS değeri ile doğum öncesi 60. gün MS değeri birbirlerinden anlamlı biçimde farklı iken diğer tüm kuru dönem günleri birbirlerine benzer olmuştur. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama MS miktarı doğum öncesi 45. günde U grubunda $0,291 \pm 0,023$ olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama MS miktarı ise doğum öncesi 7. günde yine K grubunda $0,399 \pm 0,023$ olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.28. Kan monosit sayısı (NS)

Total Ig G (IG) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır ($F= 0,627$; $p=0,539$). Zamana bağlı IG miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir değişim gözlemlenmiştir ($F= 26,073$; $p=0,000$). Doğum öncesi 60. gün ve 45. gün birbiri ile benzer düzeyde seyreden IG miktarı, 30. gün anlamlı düzeyde yükselmiş, 15. gün anlamlı düzeyde farklılık oluşturacak şekilde yükselmeye devam etmiştir. Doğum öncesi 7. gün ise rakamsal olarak bir düşüş gözlenmiş ancak bu değerler doğum öncesi 30. ve 15. günlerdeki değerlerle önemli düzeyde farklılık göstermemiş ve istatistiki olarak anlamlı biçimde doğum öncesi 60. gün seviyesinden daha yüksek kalmıştır. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama IG miktarı doğum öncesi 60. günde PK grubunda $25,54 \pm 1,66$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama IG miktarı ise doğum öncesi 15. günde yine U grubunda $35,59 \pm 1,20$ ng/mL olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.29. Serum total Ig G konsantrasyonu (IG)

Tablo 3.6. Prepartum Dönem İmmunolojik Parametreleri

TLS							
	-60 ^a	-45 ^a	-30 ^a	-15 ^a	-7 ^b	F	p
K	5,96±0,15	6,11±0,15	6,13±0,16	6,12±0,20	7,23±0,29	12,105	0,000
PK	5,82±0,13	6,10±0,13	5,91±0,14	6,18±0,22	6,80±0,33		
U	6,00±0,17	5,80±0,11	6,12±0,17	5,98±0,16	6,51±0,21		
F	1,645						
p	0,205						
LS							
	-60 ^a	-45 ^a	-30 ^a	-15 ^a	-7 ^b	F	p
K	2,60±0,09	2,60±0,07	2,53±0,07	2,64±0,10	3,19±0,15	11,013	0,000
PK	2,43±0,05	2,58±0,07	2,55±0,06	2,72±0,13	2,87±0,14		
U	2,56±0,11	2,50±0,05	2,59±0,10	2,53±0,08	2,84±0,11		
F	1,285						
p	0,287						
NS							
	-60 ^a	-45 ^a	-30 ^a	-15 ^a	-7 ^b	F	p
K	2,79±0,09	2,73±0,06	2,80±0,08	2,79±0,12	3,21±0,13	10,772	0,000
PK	2,61±0,08	2,74±0,07	2,63±0,07	2,87±0,11	3,23±0,17		
U	2,87±0,09	2,62±0,06	2,85±0,10	2,77±0,08	3,02±0,11		
F	0,288						
p	0,751						

MS							
	-60 ^b	-45 ^{ab}	-30 ^{ab}	-15 ^{ab}	-7 ^a	F	p
K^A	0,324±0,024	0,341±0,023	0,348±0,022	0,357±0,023	0,399±0,023	3,908	0,005
PK^{AB}	0,314±0,017	0,332±0,020	0,326±0,017	0,338±0,019	0,356±0,027		
U^B	0,294±0,017	0,291±0,023	0,325±0,017	0,304±0,017	0,367±0,025		
F	3,817						
p	0,030						
IG							
	-60 ^b	-45 ^b	-30 ^c	-15 ^a	-7 ^{ac}	F	p
K	26,01±1,69	27,68±1,59	31,13±0,84	32,67±1,50	31,57±1,00	26,073	0,000
PK	25,54±1,66	27,04±1,14	31,50±0,95	35,44±0,92	31,97±0,95		
U	25,76±1,49	27,29±1,13	32,31±1,09	35,59±1,20	33,10±1,45		
F	0,627						
p	0,539						

3.2.2. Buzağılama dönemi immunoloji bulguları

Araştırmanın buzağılama aşamasında yapılan gözlemler sonucunda TLS miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 3,876; p=**0,029**). Bu parametre açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek ve PK grubu da her iki gruba benzer olmuştur. Bu dönemde en yüksek TLS değeri K grubunda ($8,72 \pm 0,32$) ve en düşük TLS değeri ise U grubunda ($7,40 \pm 0,32$) belirlenmiştir.

Lenfosit miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 3,308; p=**0,046**). Bu parametre açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek ve PK grubu da her iki gruba benzer olmuştur. Bu dönemde en yüksek LS değeri K grubunda ($3,77 \pm 0,17$) ve en düşük LS değeri ise U grubunda ($3,19 \pm 0,15$) belirlenmiştir.

NS miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 4,466; p=**0,017**). Bu parametre açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek ve PK grubu da her iki gruba benzer olmuştur. Bu dönemde en yüksek NS değeri K grubunda ($4,10 \pm 0,16$) ve en düşük NS değeri ise U grubunda ($3,39 \pm 0,15$) belirlenmiştir.

MS miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 0,924; p=0,405). Bu dönemde en yüksek MS değeri K grubunda ($0,467 \pm 0,032$) ve en düşük MS değeri ise U grubunda ($0,410 \pm 0,029$) belirlenmiştir.

IG miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 3,312; p=**0,046**). Bu parametre açısından U grubu K grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek ve PK grubu da her iki gruba benzer olmuştur. Bu dönemde en yüksek IG değeri U grubunda ($32,09 \pm 1,15$) ve en düşük IG değeri ise K grubunda ($28,42 \pm 1,13$) belirlenmiştir.

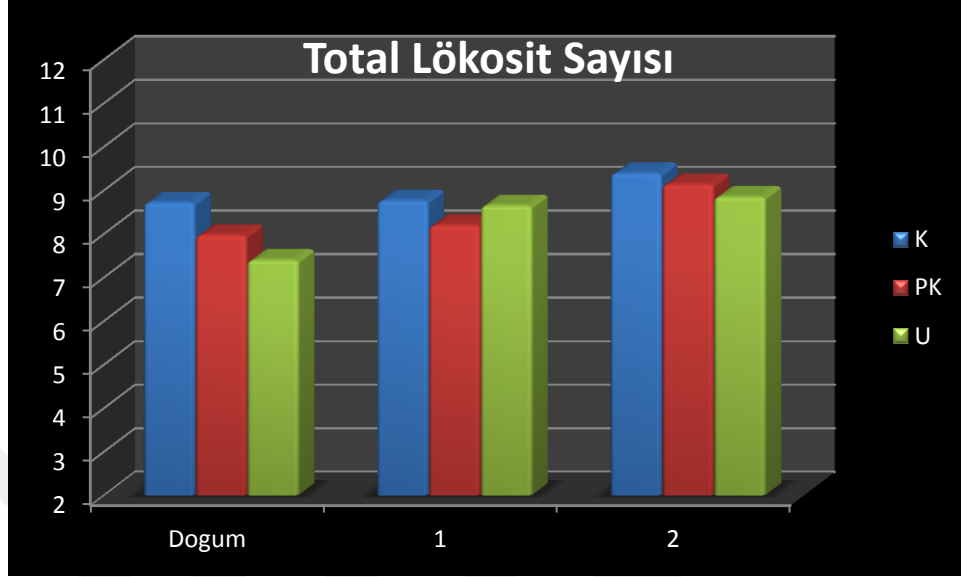
Tablo 3.7. Buzağılama Dönemi İmmunolojik Parametreleri

	TLS	LS	NS	MS	IG
K	8,72±0,32 ^A	3,77±0,17 ^A	4,10±0,16 ^A	0,467±0,032	28,42±1,13 ^A
PK	7,97±0,37 ^{AB}	3,41±0,16 ^{AB}	3,70±0,20 ^{AB}	0,423±0,033	28,67±1,10 ^{AB}
U	7,40±0,32 ^B	3,19±0,15 ^B	3,39±0,15 ^B	0,410±0,029	32,09±1,15 ^B
F	3,876	3,308	4,466	0,924	3,312
P	0,029	0,046	0,017	0,405	0,046

3.2.3. Buzağılama sonrası immünoloji bulguları

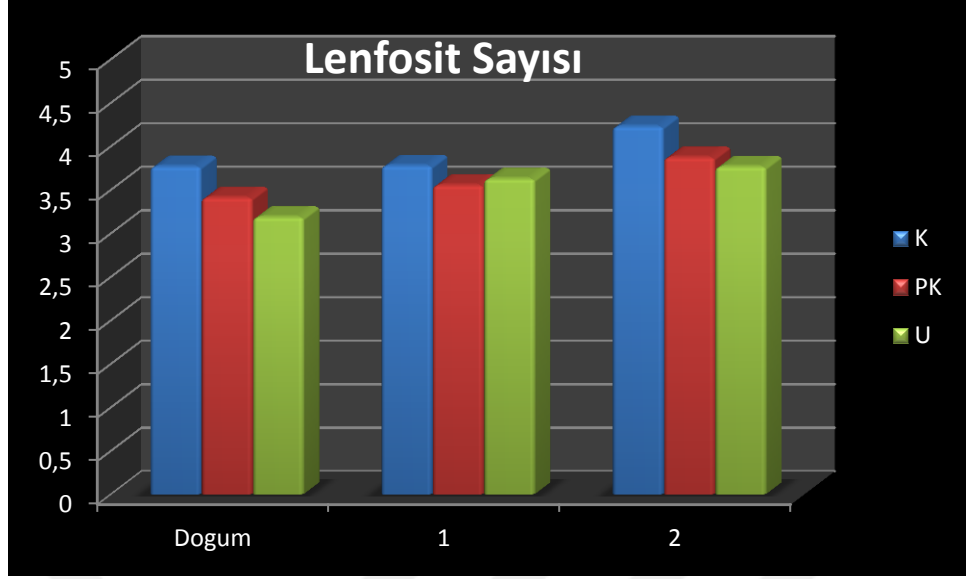
Araştırmanın doğum sonrası aşamasında yapılan gözlemler sonucunda TLS değerlerinde hem 1. hem de 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla F= 0,732 p=0,487; F= 0,539 p=0,587) . Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da hiçbir grupta TLS değeri önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K için F= -1,335 p=0,203; F= -1,531 p=0,148; F= 0,425 p=0,677).

Bu dönemde en yüksek TLS değeri K grubunda 2. gün ($9,39 \pm 0,34$) ve en düşük TLS değeri ise PK grubunda 1. günde ($8,20 \pm 0,39$) belirlenmiştir.



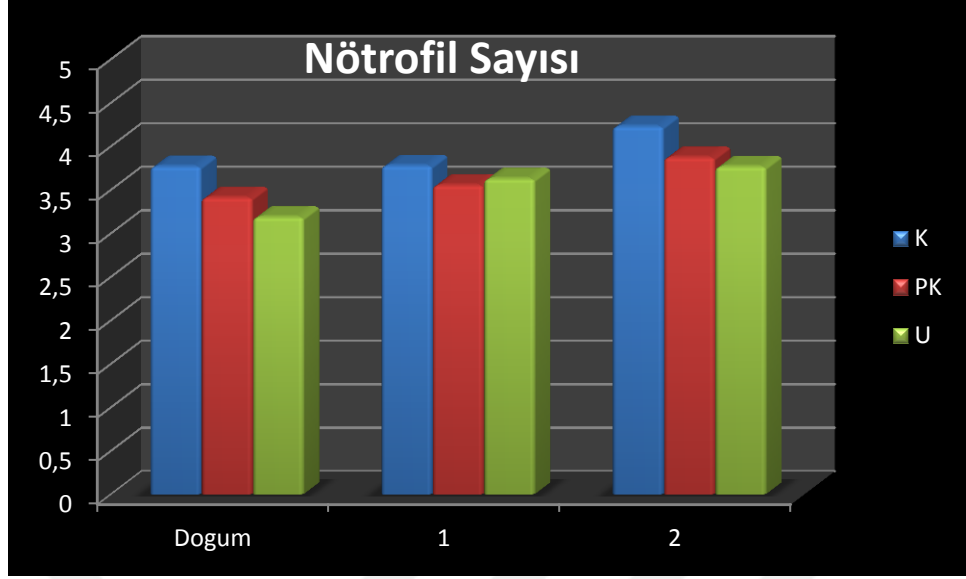
Grafik 3.30. Kan total lökosit sayısı (TLS)

LS değerlerinde 1. ve 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,456$ $p=0,637$; $F= 2,078$ $p=0,138$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da hiçbir grupta LS değeri önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K için $F= -1,949$ $p=0,072$; $F= -1,109$ $p=0,286$; $F= -0,644$ $p=0,530$). Bu dönemde en yüksek LS değeri K grubunda 2. gün ($4,23 \pm 0,16$) ve en düşük LS değeri ise PK grubunda 1. günde ($3,56 \pm 0,19$) belirlenmiştir.



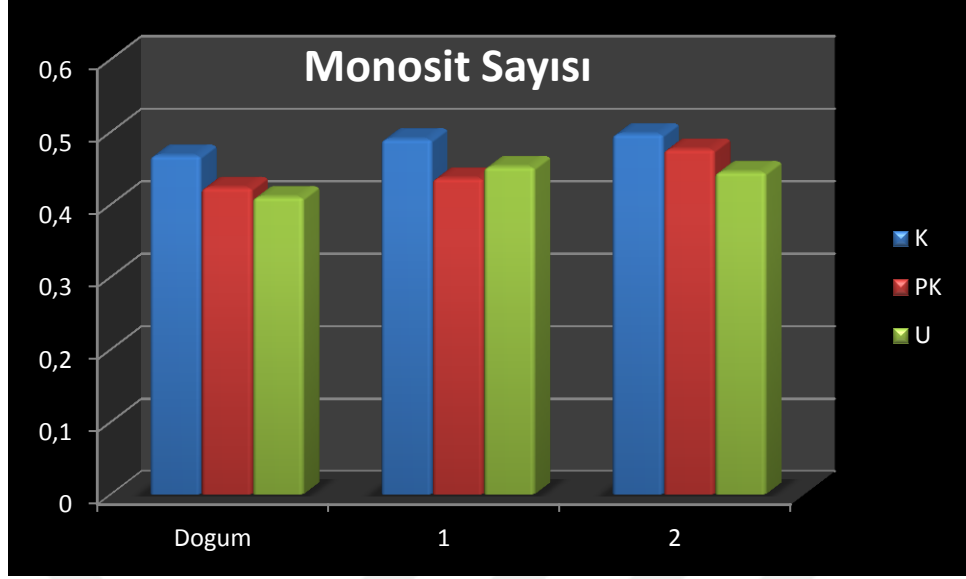
Grafik 3.31. Kan lenfosit sayısı (LS)

NS değerlerinde 1. ve 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,450$ $p=0,612$; $F= 2,125$ $p=0,115$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da hiçbir grupta NS değeri önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K için $F= -1,700$ $p=0,111$; $F= -1,387$ $p=0,187$; $F= -0,837$ $p=0,417$). Bu dönemde en yüksek NS değeri K grubunda 2. gün ($4,38 \pm 0,15$) ve en düşük NS değeri ise PK grubunda 1. günde ($3,73 \pm 0,21$) belirlenmiştir.



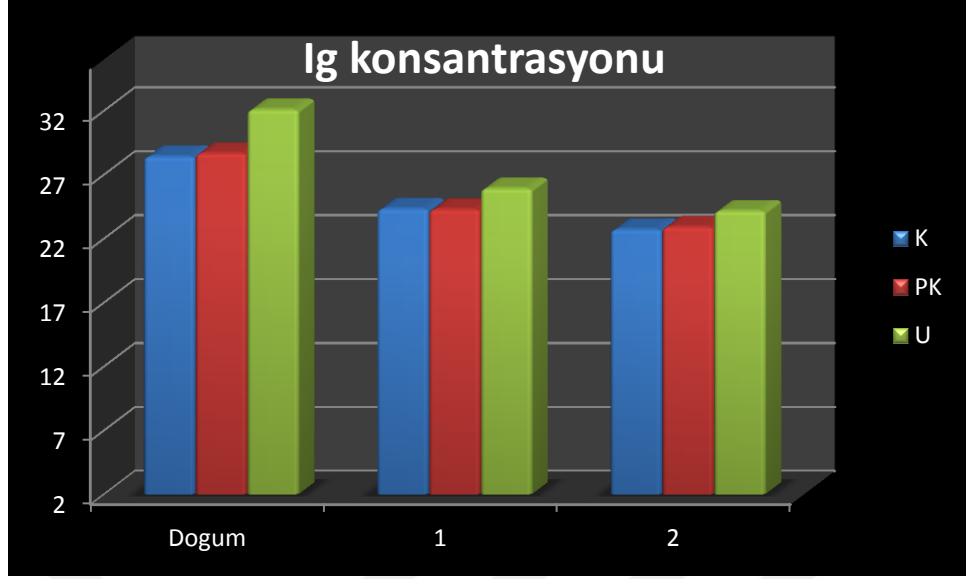
Grafik 3.32. Kan nötrofil sayısı (LS)

MS değerlerinde 1. ve 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,592$ $p=0,558$; $F= 0,550$ $p=0,581$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da hiçbir grupta MS değeri önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K için $F= -0,127$ $p=0,901$; $F= -0,850$ $p=0,410$; $F= 0,136$ $p=0,894$). Bu dönemde en yüksek MS değeri K grubunda 2. gün ($0,497 \pm 0,035$) ve en düşük MS değeri ise PK grubunda 1. günde ($0,436 \pm 0,032$) belirlenmiştir.



Grafik 3.33. Kan monosit sayısı (MS)

IG değerlerinde 1. ve 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,653$ $p=0,526$; $F= 0,396$ $p=0,675$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da hiçbir grupta NS değeri önemli düzeyde bir değişim göstermemiştir (K için $F= 0,842$ $p=0,414$; $F= 0,752$ $p=0,465$; $F= 1,066$ $p=0,304$). Bu dönemde en yüksek IG değeri U grubunda 1. gün ($25,91 \pm 1,47$) ve en düşük IG değeri ise K grubunda 2. günde ($22,72 \pm 1,47$) belirlenmiştir.



Grafik 3.34. Serum total Ig G konsantrasyonu (IG) (ng/mL)

Tablo 3.8. Doğum sonrası dönemi immunolojik parametreleri

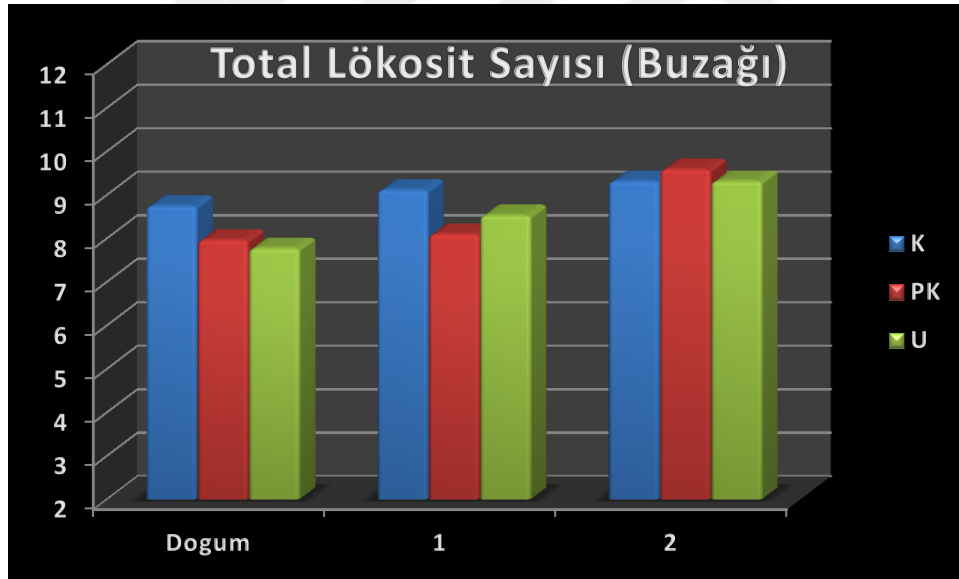
TLS				
	1. gün	2. gün	F	P
K	8,77±0,41	9,39±0,34	-1,335	0,203
PK	8,20±0,39	9,14±0,38	-1,531	0,148
U	8,65±0,22	8,85±0,38	0,425	0,677
F	0,732	0,539		
P	0,487	0,587		
LS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	3,78±0,20	4,23±0,16	-1,949	0,072
PK	3,56±0,19	3,88±0,18	-1,109	0,286
U	3,63±0,11	3,77±0,16	-0,644	0,530
F	0,456	2,078		
P	0,637	0,138		

NS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	4,03±0,19	4,38±0,15	-1,700	0,111
PK	3,73±0,21	4,15±0,19	-1,387	0,187
U	3,89±0,08	4,09±0,20	-0,837	0,417
F	0,450	2,125		
P	0,612	0,115		
MS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	0,490±0,040	0,497±0,035	-0,127	0,901
PK	0,436±0,032	0,476±0,036	-0,850	0,410
U	0,452±0,035	0,445±0,034	0,136	0,894
F	0,592	0,550		
P	0,558	0,581		
IG				
	1. gün	2. gün	F	p
K	24,33±1,05	22,72±1,47	0,842	0,414
PK	24,28±0,86	22,91±1,24	0,752	0,465
U	25,91±1,47	24,17±1,02	1,066	0,304
F	0,653	0,396		
P	0,526	0,675		

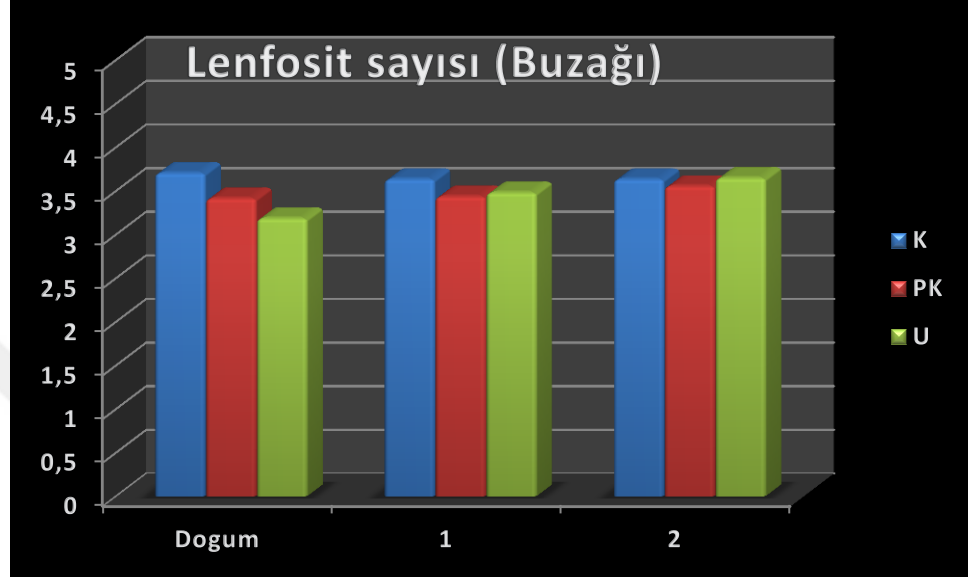
3.2.4. Buzağılara ait immunoloji bulguları

Yapılan araştırmada buzağuların doğum gününde gruplar arasında LS, MS ve IG değerlerinde önemli düzeyde farklılık görülmemiştir (sırasıyla F= 1,494 p=0,236; F= 2,506 p=0,094; F= 2,362 p=0,107). TLS değerlerinde anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir (F= 4,026 p=**0,025**). Bu değerler açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ve PK grubu her iki grupla da benzer gözlenmiştir. NS değerlerinde anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir (F= 3,233 p=**0,049**). Bu değerler açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ve PK grubu her iki grupla da benzer gözlenmiştir.

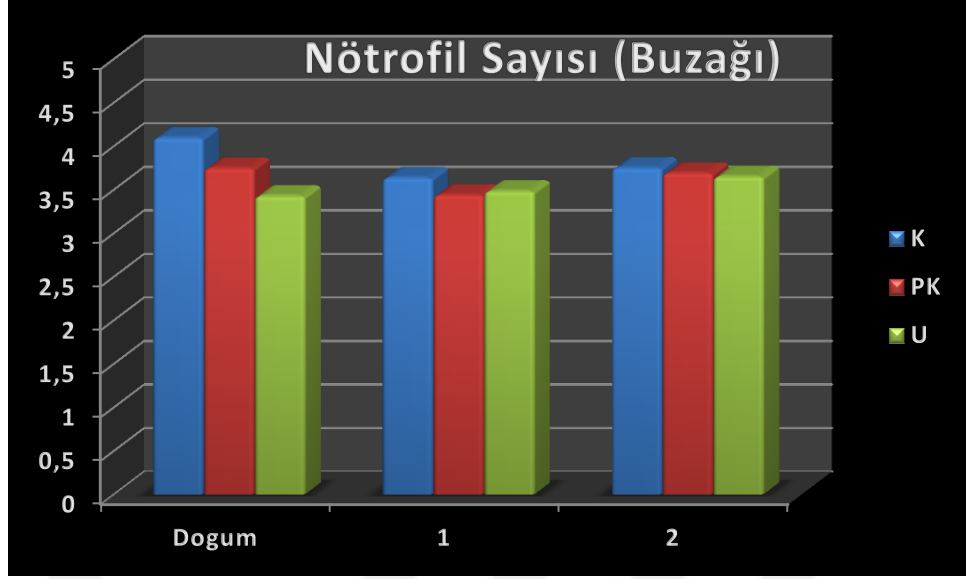
Doğum sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda ise LS, NS, MS ve IG değerlerinde önemli düzeyde bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ancak TLS değerinde 1. gün ölçümlerinde K grubu PK grubundan anlamlı biçimde yüksek olurken; U grubu diğer iki gruba benzer gözlemlenmiştir ($F= 4,923$ $p=0,012$). Bu dönemlerde en yüksek veriler; TLS için U grubunda 2. günde ($9,31 \pm 0,26$ birim), LS için K grubunda doğum gününde ($3,71 \pm 0,22$ birim), NS için K grubunda doğum gününde ($4,10 \pm 0,12$ birim); MS için PK grubunda 1. gün ($0,472 \pm 0,028$ birim), IG için K grubunda 1. gün ($33,05 \pm 1,39$ birim) gözlemlenmiştir. En düşük veriler; TLS için U grubunda doğum gününde ($7,77 \pm 0,20$ birim), LS için U grubunda doğum gününde ($3,19 \pm 0,22$), NS için U grubunda doğum gününde ($3,43 \pm 0,22$ birim); MS için U grubunda doğum gününde ($0,386 \pm 0,024$ birim), IG için U grubunda doğum gününde ($0,37 \pm 0,03$ birim) gözlemlenmiştir.



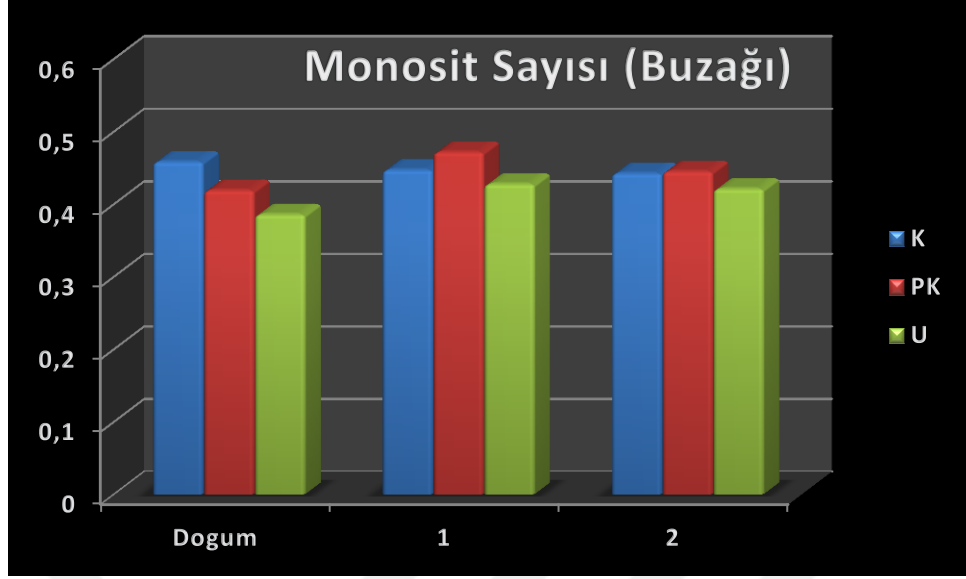
Grafik 3.35. Kan total lökosit sayısı (Buzığı)



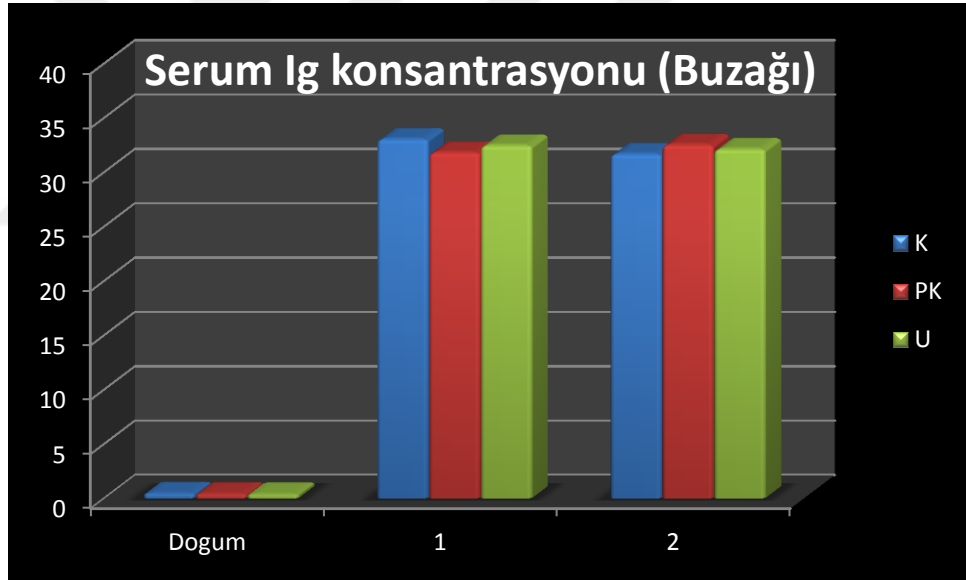
Grafik 3.36. Kan lenfosit sayısı (Buzağı)



Grafik 3.37. Kan nötrofil sayısı (Buzağı)



Grafik 3.38. Kan monosit sayısı (Buzığı)



Grafik 3.39. Serum IG konsantrasyonu (Buzığı) (ng/mL)

Tablo 3.9. Doğum gününde buzağların immunolojik parametreleri

	TLS	LS	NS	MS	IG
K	8,75±0,30 ^A	3,71±0,22	4,10±0,12 ^A	0,459±0,024	0,45±0,02
PK	7,96±0,27 ^{AB}	3,42±0,20	3,75±0,20 ^{AB}	0,419±0,021	0,40±0,03
U	7,77±0,20 ^B	3,19±0,22	3,43±0,22 ^B	0,386±0,024	0,37±0,03
F	4,026	1,494	3,233	2,506	2,362
P	0,025	0,236	0,049	0,094	0,107

Tablo 3.10. Doğum sonrası buzağların immunolojik parametreleri

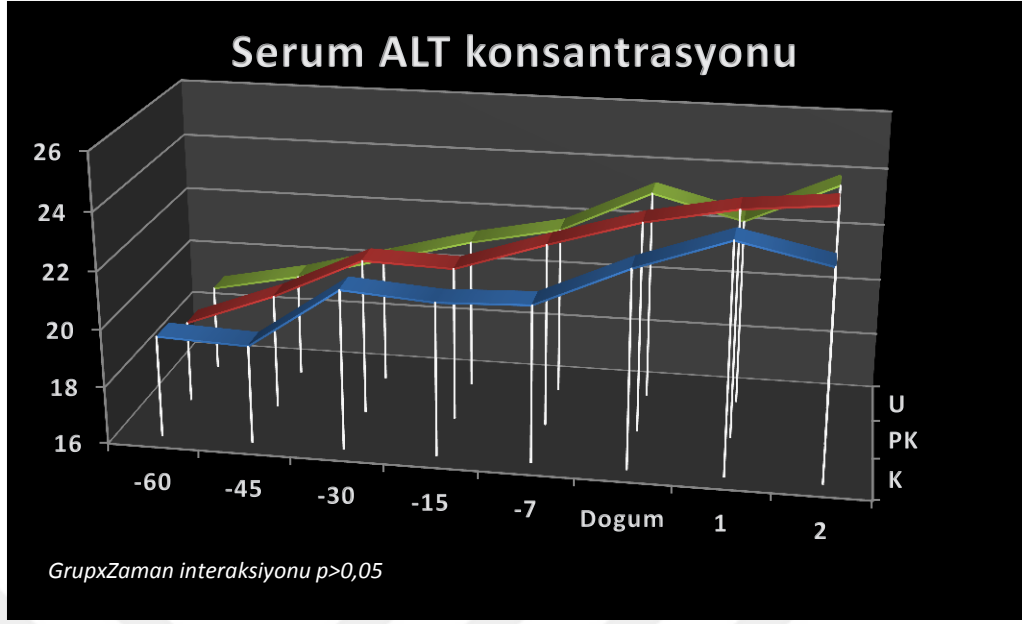
TLS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	9,11±0,29 ^A	9,31±0,22	-0,498	0,627
PK	8,10±0,19 ^B	9,59±0,23	-4,247	0,001
U	8,53±0,20 ^{AB}	9,31±0,26	-2,341	0,035
F	4,923	0,442		
P	0,012	0,645		
LS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	3,64±0,16	3,64±0,19	0,003	0,998
PK	3,44±0,16	3,56±0,17	-0,619	0,546
U	3,48±0,24	3,65±0,23	-0,645	0,530
F	0,308	0,065		
P	0,736	0,937		
NS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	3,64±0,16	3,75±0,18	-0,576	0,574
PK	3,44±0,16	3,69±0,13	-1,497	0,157
U	3,48±0,24	3,65±0,23	-0,645	0,530
F	0,308	0,074		
P	0,736	0,929		

MS				
	1. gün	2. gün	F	p
K	0,447±0,032	0,443±0,036	0,104	0,918
PK	0,472±0,028	0,445±0,036	0,532	0,603
U	0,428±0,029	0,421±0,028	0,159	0,876
F	0,549	0,153		
P	0,581	0,859		
IG				
	1. gün	2. gün	F	p
K	33,05±1,39	31,68±1,92	0,521	0,611
PK	31,81±1,65	32,53±1,55	-0,286	0,779
U	32,47±1,62	32,13±1,18	0,176	0,862
F	0,160	0,072		
P	0,853	0,930		

3.3. Biyokimya bulguları

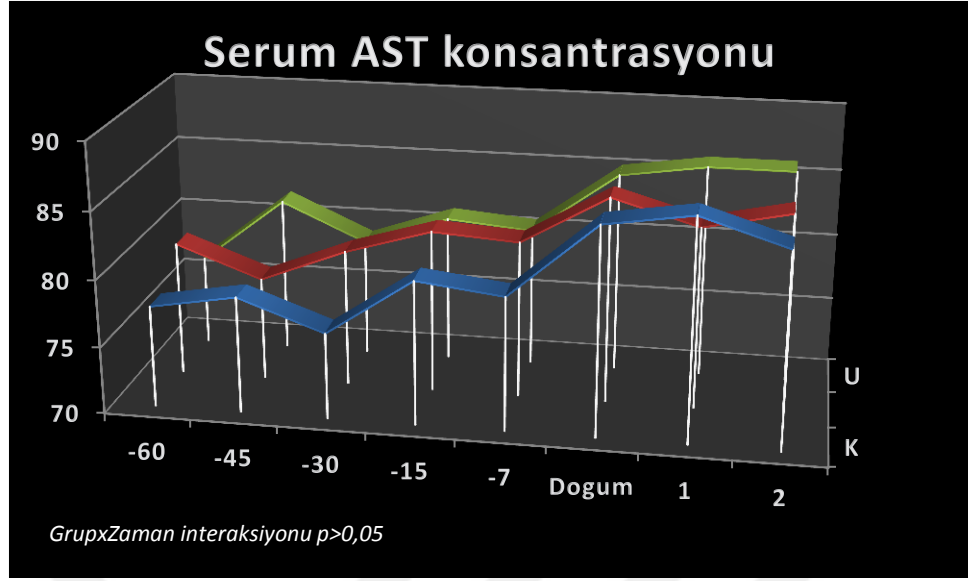
3.3.1. Buzağulama öncesi biyokimya bulguları

Araştırmanın kuru dönem aşamasında yapılan gözlemler sonucunda serum ALT miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır (F= 0,841; p=0,438). Zamana bağlı ALT miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir (F= 20,956; p=0,000). Doğum öncesi 60. ve 45. günler birbiriyle benzer ve doğum öncesi 7. güne kadar müteakip tüm günlerden daha düşük bulunmuştur. İlk 2 zaman noktasından anlamlı düzeyde daha yüksek olan doğum öncesi 30., 15. ve 7. gün ALT değerleri; bahsedilen günler için birbirleri arasında benzerlik göstermiştir. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bu dönemde en düşük ortalama ALT miktarı doğum öncesi 60. günde PK grubunda $18,84 \pm 0,57$ U/L olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama ALT miktarı ise doğum öncesi 7. günde PK grubunda $22,39 \pm 0,32$ U/L olarak belirlenmiştir.



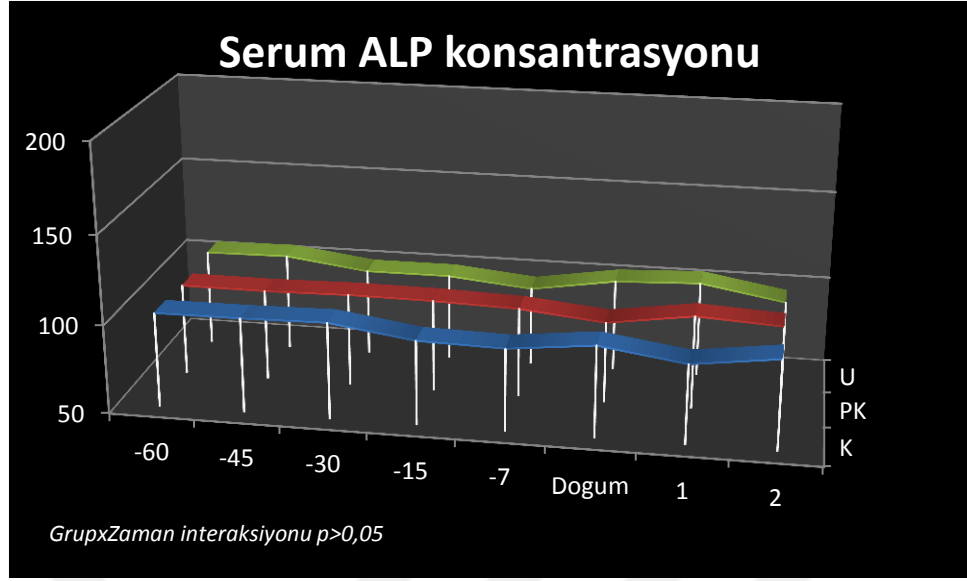
Grafik 3.40. Serum ALT konsantrasyonu

Serum AST miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 2,419$; $p=0,101$). Zamana bağlı AST miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir basamaklı artış gözlemlenmiştir ($F= 3,079$; $p=0,021$). Doğum öncesi 60. ve 7. günler arasında anlamlı düzeyde bir farklılık varken, diğer tüm günlerdeki AST miktarları tüm zaman noktalarına benzer gözlenmiştir. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama AST miktarı doğum öncesi 30. günde K grubunda $76,42 \pm 1,37$ U/L olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama AST miktarı ise doğum öncesi 15. günde PK grubunda $82,11 \pm 1,11$ U/L olarak belirlenmiştir.



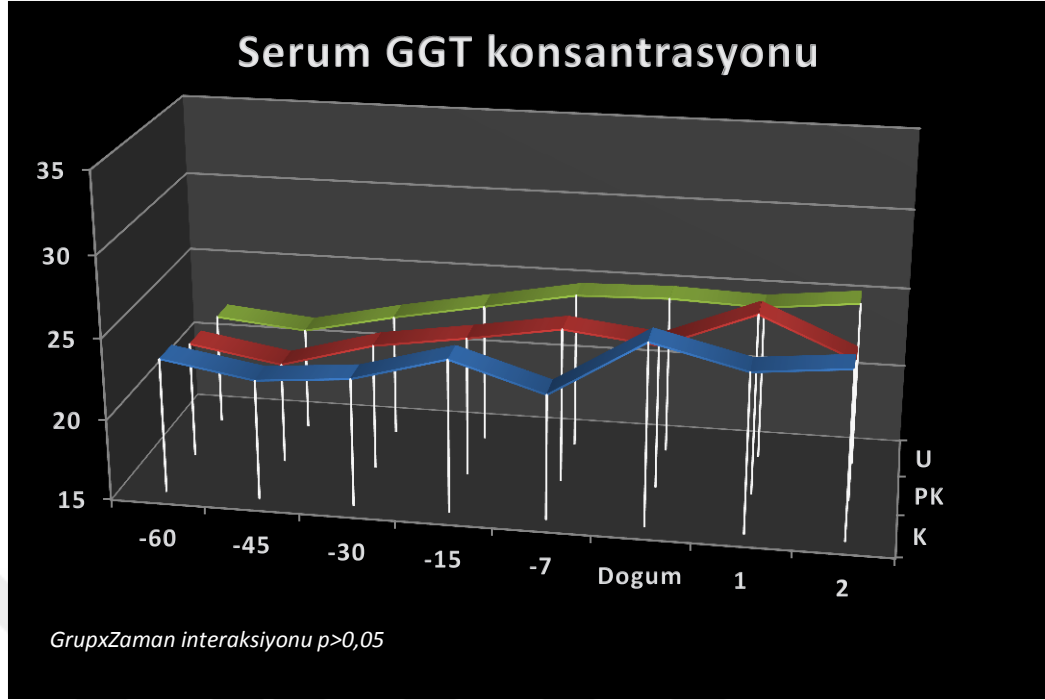
Grafik 3.41. Serum AST konsantrasyonu

Serum ALP miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 0,114$; $p=0,892$). Zamana bağlı AST miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir farklılık gözlemlenmemiştir ($F= 1,868$; $p=0,118$). Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksiyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama ALP miktarı doğum öncesi 15. günde K grubunda $97,39 \pm 3,95$ birim olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama ALP miktarı ise doğum öncesi 45. günde U grubunda $105,32 \pm 3,32$ birim olarak belirlenmiştir.



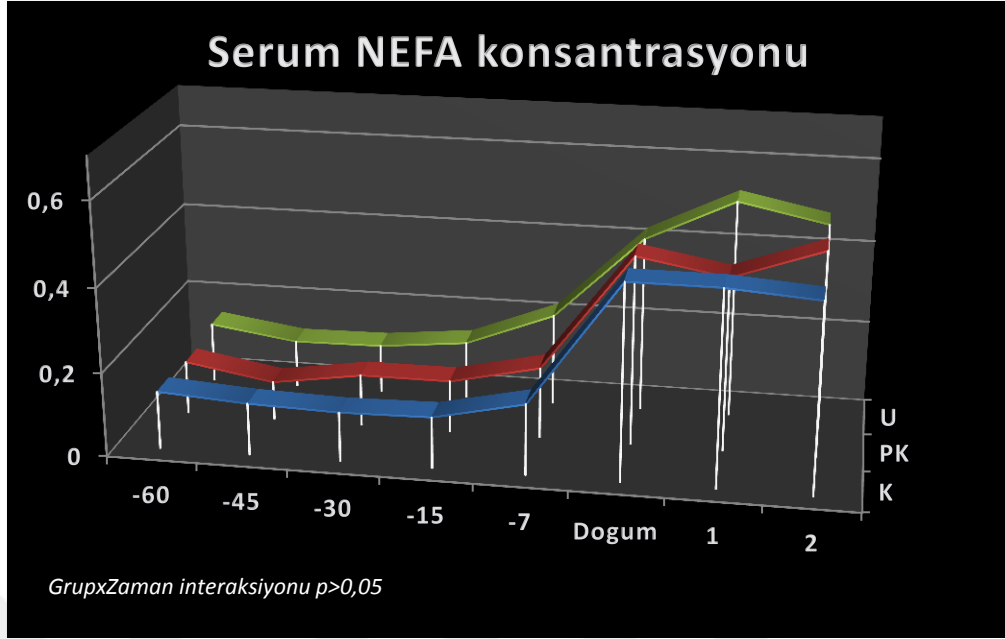
Grafik 3.42. Serum ALP konsantrasyonu

Serum GGT miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 0,157$; $p=0,855$). Zamana bağlı GGT miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir farklılık gözlemlenmiştir ($F= 3,370$; $p=0,014$). Doğum öncesi dönemde dalgalı bir seyir izlenmiş ancak doğum öncesi 60. gündeki değerler ile doğum sonrası 7. Değerler birbirlerine benzer gözlemlenerek; dalgalanma sonucunda serum GGT konsantrasyonunun aynı seviyeye geldiğini göstermiştir. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama GGT miktarı doğum öncesi 45. günde PK grubunda $21,24 \pm 0,84$ U/L olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama GGT miktarı ise doğum öncesi 7. günde U grubunda $24,70 \pm 0,74$ U/L olarak belirlenmiştir.



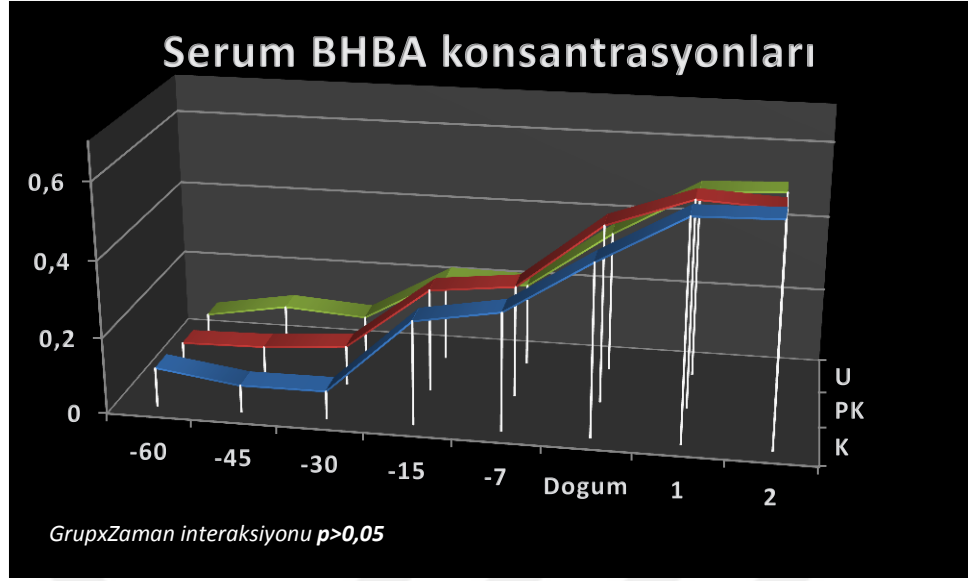
Grafik 3.43. Serum GGT konsantrasyonu

Serum NEFA miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 1,218$; $p=0,306$). Zamana bağlı NEFA miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir yükseliş gözlemlenmiştir ($F= 7,279$; $p=0,000$). Doğum öncesi 60. günden itibaren bir miktar düşerek, bu seviyede kalan serum NEFA konsantrasyonu 7. gün anlamlı biçimde yükseliş göstererek doğum öncesi 60. gün seviyesi ile benzerlik göstermiştir. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksiyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama NEFA miktarı doğum öncesi 45. günde PK grubunda $0,093 \pm 0,02$ mmol/L olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama NEFA miktarı ise doğum öncesi 7. günde U grubunda $0,221 \pm 0,02$ mmol/L olarak belirlenmiştir.



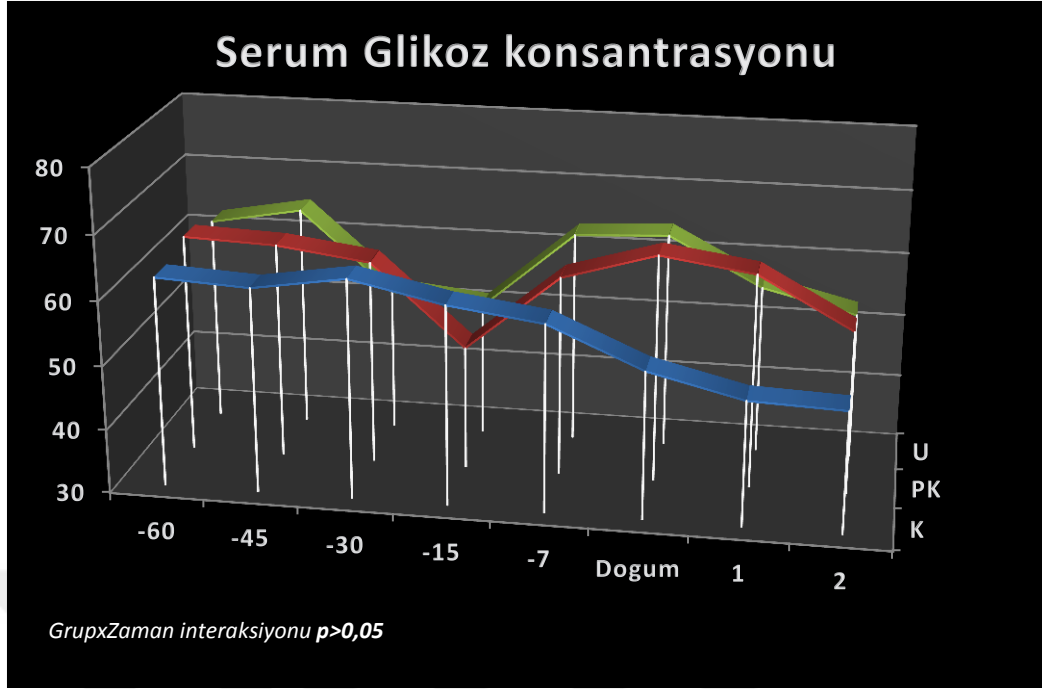
Grafik 3.44. Serum NEFA konsantrasyonu

Serum BHBA miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanamamıştır ($F= 1,844$; $p=0,171$). Zamana bağlı BHBA miktarı değişiminde ise önemli düzeyde bir yükseliş gözlemlenmiştir ($F= 78,378$; $p=0,000$). Doğum öncesi 60., 45. ve 30. günlerde benzer seyreden serum BHBA konsantrasyonları, doğum öncesi 15. ve 7. günlerde Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama BHBA miktarı doğum öncesi 45. günde K grubunda $0,071 \pm 0,02$ mmol/L olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama BHBA miktarı ise doğum öncesi 7. günde K grubunda $0,309 \pm 0,04$ mmol/L olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.45. Serum BHBA konsantrasyonu

Serum glikoz (GLU) miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır ($F= 7,496$; $p=0,002$). Zamana bağlı GLU miktarı değişiminde ise önemli bir değişim gözlemlenmiştir ($F= 37,063$; $p=0,000$). Doğum öncesi 60. ve 45. günlerde benzer seyreden serum GLU konsantrasyonları, doğum öncesi 30. Günde farklılık göstermiş, doğum öncesi 15. günde de daha önceki günlerden anlamlı düzeyde farklı görülmüştür. Doğum öncesi 7. günde ise sadece doğum öncesi 15. gün ile farklı olmuş, diğer günlerle benzerlik göstermiştir. Ayrıca kuru dönem bloğu için oluşturulan modelin grup x zaman interaksiyonu önemli düzeyde bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu dönemde en düşük ortalama GLU miktarı doğum öncesi 15. günde PK grubunda $49,28 \pm 0,81$ g/dL olarak tespit edilmiştir. En yüksek ortalama GLU miktarı ise doğum öncesi 45. günde U grubunda $64,84 \pm 1,09$ g/dL olarak belirlenmiştir.



Grafik 3.46. Serum Glikoz konsantrasyonu

Tablo 3.11. Prepartum Dönem Biyokimyasal Parametreleri

ALT							
	-60 ^a	-45 ^a	-30 ^b	-15 ^b	-7 ^b	F	p
K	19,53±0,51	19,40±0,49	21,54±0,38	21,31±0,46	21,42±0,39	20,956	0,000
PK	18,84±0,57	20,00±0,56	21,46±0,41	21,37±0,37	22,39±0,32		
U	19,00±0,56	19,62±0,46	20,44±0,30	21,26±0,43	21,89±0,36		
F	0,841						
P	0,438						
AST							
	-60 ^a	-45 ^{ab}	-30 ^{ab}	-15 ^{ab}	-7 ^b	F	p
K	77,58±1,32	78,68±1,32	76,42±1,37	80,71±1,40	79,96±1,11	3,079	0,021
PK	80,05±1,76	77,73±1,57	80,23±1,44	82,11±1,11	81,69±0,96		
U	76,73±1,47	81,63±1,35	78,82±1,43	81,00±0,89	80,47±1,13		
F	2,419						
P	0,101						
ALP							
	-60	-45	-30	-15	-7	F	p
K	103,24±2,81	103,43±3,05	104,16±3,41	97,39±3,95	96,33±3,32	1,868	0,118
PK	101,61±3,76	101,37±3,25	102,17±3,15	101,79±2,71	100,39±2,88		
U	104,72±3,33	105,32±3,32	99,18±3,41	99,22±3,42	94,69±3,06		
F	0,114						
P	0,892						

GGT							
	-60^{ab}	-45^a	-30^{ab}	-15^{ab}	-7^b	F	p
K	23,34±1,03	22,38±0,89	22,86±1,00	24,42±0,99	22,67±0,94	3,370	0,014
PK	22,19±0,93	21,24±0,84	22,81±0,94	23,63±0,86	24,55±0,58		
U	21,93±0,94	21,39±0,82	22,60±1,03	23,65±1,06	24,70±0,74		
F	0,157						
p	0,855						
NEFA							
	-60^{ab}	-45^a	-30^a	-15^a	-7^b	F	p
K	0,139±0,02	0,125±0,02	0,119±0,01	0,123±0,02	0,169±0,03	7,279	0,000
PK	0,129±0,02	0,093±0,02	0,124±0,02	0,124±0,02	0,171±0,02		
U	0,145±0,02	0,115±0,02	0,117±0,02	0,139±0,02	0,221±0,02		
F	1,218						
p	0,306						
BHBA							
	-60^a	-45^a	-30^a	-15^b	-7^b	F	p
K	0,103±0,02	0,071±0,02	0,072±0,02	0,271±0,02	0,309±0,04	78,378	0,000
PK	0,083±0,02	0,087±0,01	0,103±0,01	0,270±0,02	0,293±0,02		
U	0,079±0,01	0,115±0,01	0,099±0,02	0,221±0,02	0,217±0,02		
F	1,844						
p	0,171						
GLU							
	-60^a	-45^a	-30^c	-15^b	-7^{ac}	F	p
K^A	62,66±1,11	61,90±1,31	64,12±1,42	61,04±1,15	59,13±0,71	37,063	0,000
PK^{AB}	64,28±1,35	63,74±1,34	61,87±0,78	49,28±0,81	61,20±1,08		
U^B	62,27±1,16	64,84±1,09	52,44±1,29	50,98±1,12	63,22±1,16		
F	7,496						
p	0,002						

3.3.2. Buzağılama dönemi biyokimya bulguları

Araştırmanın buzağılama aşamasında yapılan gözlemler sonucunda ALT miktarında gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 0,315; p=0,731). Bu dönemde en yüksek ALT değeri U grubunda ($23,36 \pm 0,56$ U/L) ve en düşük ALT değeri ise K grubunda ($22,82 \pm 0,50$ U/L) belirlenmiştir.

Serum AST miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 0,079; p=0,925). Bu dönemde en yüksek AST değeri K grubunda ($85,47 \pm 0,90$ U/L) ve en düşük AST değeri ise U grubunda ($85,06 \pm 0,68$ U/L) belirlenmiştir.

Serum ALP miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 1,042; p=0,362). Bu dönemde en yüksek ALP değeri U grubunda ($101,98 \pm 3,53$ birim) ve en düşük ALP değeri ise PK grubunda ($95,68 \pm 3,61$ birim) belirlenmiştir.

Serum GGT miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 2,995; p=0,061). Bu dönemde en yüksek GGT değeri K grubunda ($26,19 \pm 0,62$ U/L) ve en düşük GGT değeri ise PK grubunda ($23,90 \pm 0,71$ U/L) belirlenmiştir.

Serum NEFA miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 0,110; p=0,896). Bu dönemde en yüksek NEFA değeri K grubunda ($0,463 \pm 0,06$ mmol/L) ve en düşük NEFA değeri ise PK grubunda ($0,423 \pm 0,07$ mmol/L) belirlenmiştir.

Serum BHBA miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 3,022; p=0,059). Bu dönemde en yüksek BHBA değeri PK grubunda ($0,467 \pm 0,03$ mmol/L) ve en düşük BHBA değeri ise U grubunda ($0,372 \pm 0,02$ mmol/L) belirlenmiştir.

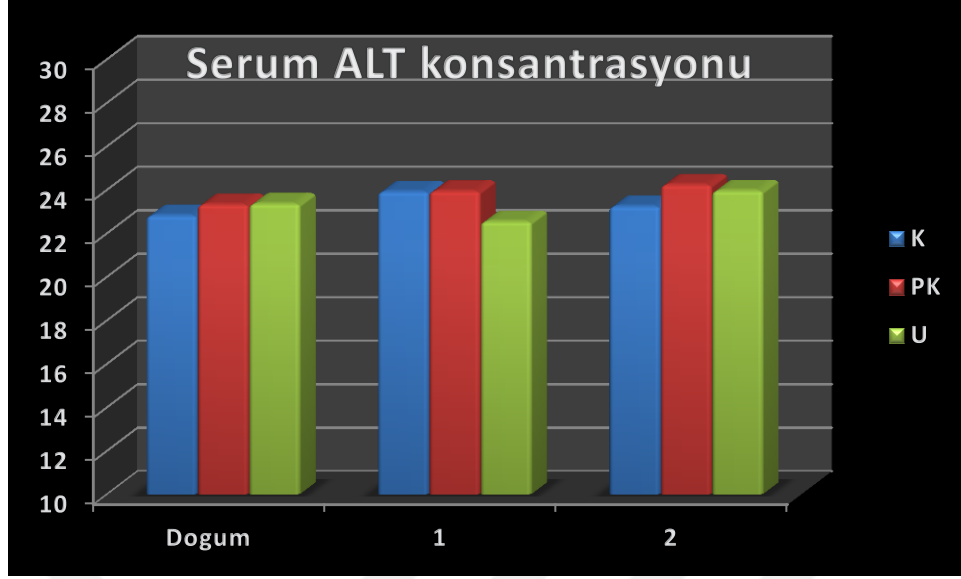
Serum GLU miktarında da gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (F= 3,859; p= **0,029**). Serum GLU konsantrasyonu açısından K grubu U grubundan anlamlı düzeyde daha düşük ve PK grubu diğer iki gruba da benzer gözlenmiştir. Bu dönemde en yüksek GLU değeri PK grubunda ($65,44 \pm 1,25$ g/dL) ve en düşük GLU değeri ise K grubunda ($52,95 \pm 1,20$ g/dL) belirlenmiştir.

Tablo 3.12. Buzağılama dđnemi biyokimyasal parametreleri

	ALT	AST	ALP	GGT	NEFA	BHBA	GLU
K	22,82±0,50	85,47±0,90	101,36±3,03	26,19±0,62	0,463±0,06	0,448±0,03	52,95±1,20 ^A
PK	23,33±0,55	85,35±0,67	95,68±3,61	23,90±0,71	0,451±0,06	0,467±0,03	65,44±1,25 ^{AB}
U	23,36±0,56	85,06±0,68	101,98±3,53	24,84±0,66	0,423±0,07	0,372±0,02	63,95±1,24 ^B
F	0,315	0,079	1,042	2,995	0,110	3,022	3,859
P	0,731	0,925	0,362	0,061	0,896	0,059	0,029

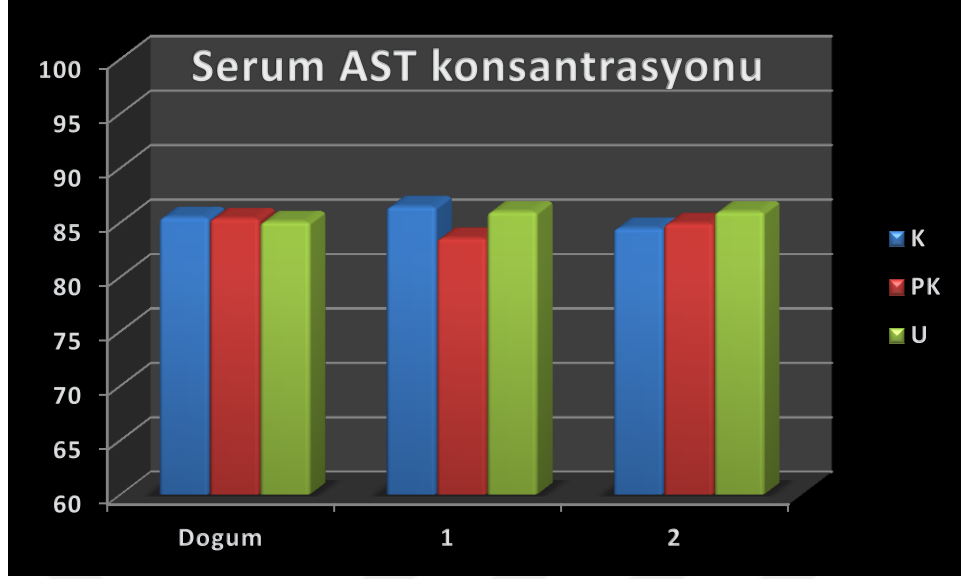
3.3.3. Buzağılama sonrası biyokimya bulguları

Araştırmanın doğum sonrası aşamasında yapılan gđzlemler sonucunda ALT miktarında 1. günde ۆnemli dۆzeyde farklılık saptanmıştır (F= 3,462 p=**0,041**). Bu dۆnemde K ve PK grubu birbirleri ile benzer ve U grubundan ۆnemli dۆzeyde daha yۆksek olmuştur. Serum ALT miktarı açısından 2. günde gruplar arasında ۆnemli dۆzeyde farklılık saptanmamıştır (F= 1,058 p=0,356). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da K ve PK gruplarında ۆnemli dۆzeyde bir değişim gۆrۆlmemiřtir, ancak U grubunda grup içi zamana bağlı anlamlı bir yۆkseliř gۆrۆlmüřtür (K için F= 0,872 p=0,398; F= -0,399 p=0,696; F= -2,652 p=**0,019**). Bu dۆnemde en yۆksek ALT değerleri PK grubunda 2. gۆn ($24,24 \pm 0,56$ U/L) ve en dۆřük ALT değerleri ise U grubunda 1. gۆnde ($22,55 \pm 0,38$ U/L) belirlenmiştir.



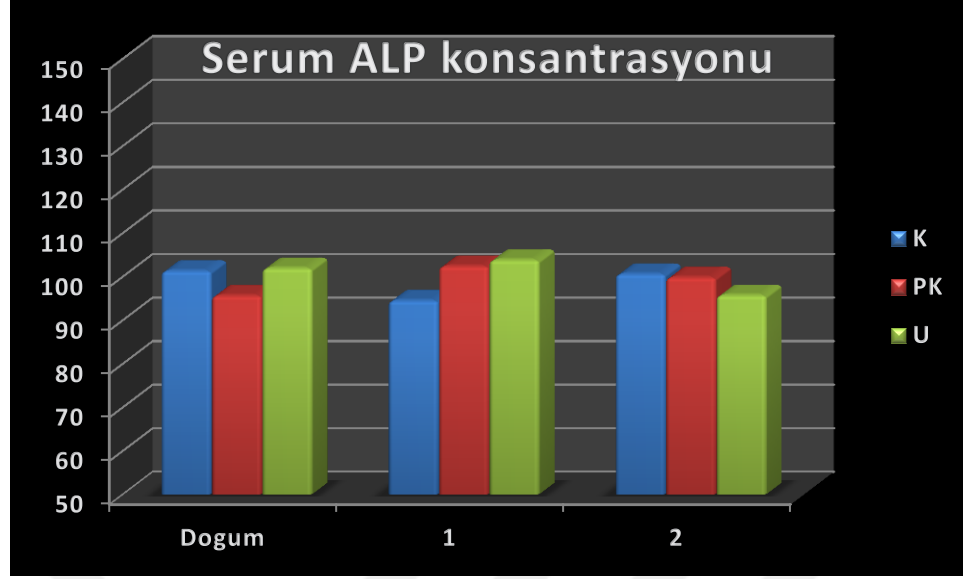
Grafik 3.47. Serum ALT konsantrasyonu

Serum AST miktarında 1. günde önemli düzeyde farklılık saptanmıştır ($F=3,970$ $p=0,026$). Bu dönemde K ve PK grubu birbirleri ile farklı ve U grubu ise diğer iki gruba benzer gözlenmiştir. Serum AST miktarı açısından 2. günde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır ($F=1,012$ $p=0,372$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da anlamlı bir değişim hiçbir grupta saptanmamıştır (K için $F=1,967$ $p=0,069$; $F=-1,134$ $p=0,276$; $F=0,013$ $p=0,990$). Bu dönemde en yüksek AST değeri K grubunda 1. gün ($86,45 \pm 0,76$ U/L) ve en düşük AST değeri ise PK grubunda 1. günde ($83,54 \pm 0,82$ U/L) belirlenmiştir.



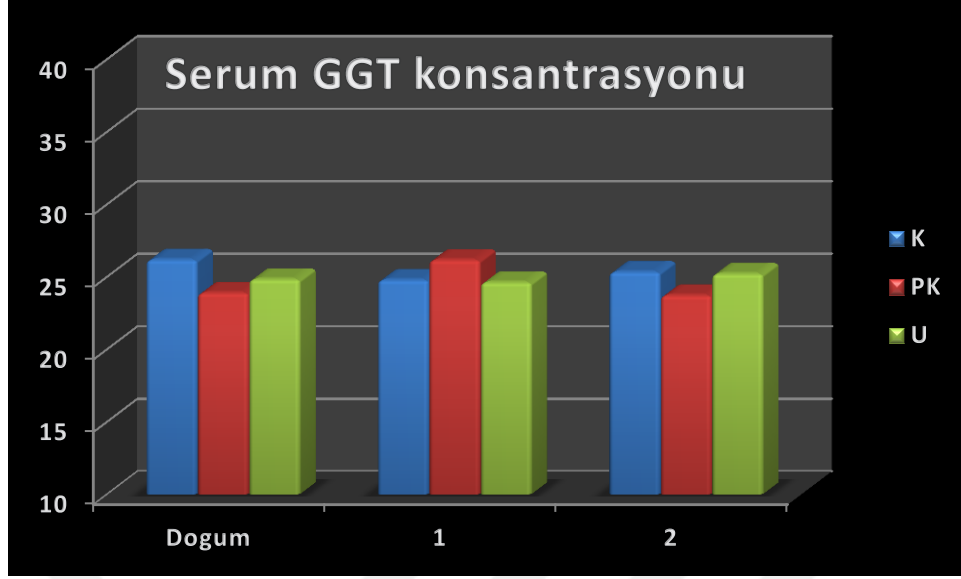
Grafik 3.48. Serum AST konsantrasyonu

Serum ALP miktarında 1. ve 2. günde önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 2,582$ $p=0,088$; $F= 0,657$ $p=0,524$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da anlamlı bir değişim hiçbir grupta saptanmamıştır (K için $F= -1,330$ $p=0,205$; $F= 0,550$ $p=0,591$; $F= 2,052$ $p=0,059$). Bu dönemde en yüksek ALP değeri U grubunda 1. gün ($103,88 \pm 3,21$ birim) ve en düşük ALP değeri ise K grubunda 1. günde ($94,55 \pm 2,75$ birim) belirlenmiştir.



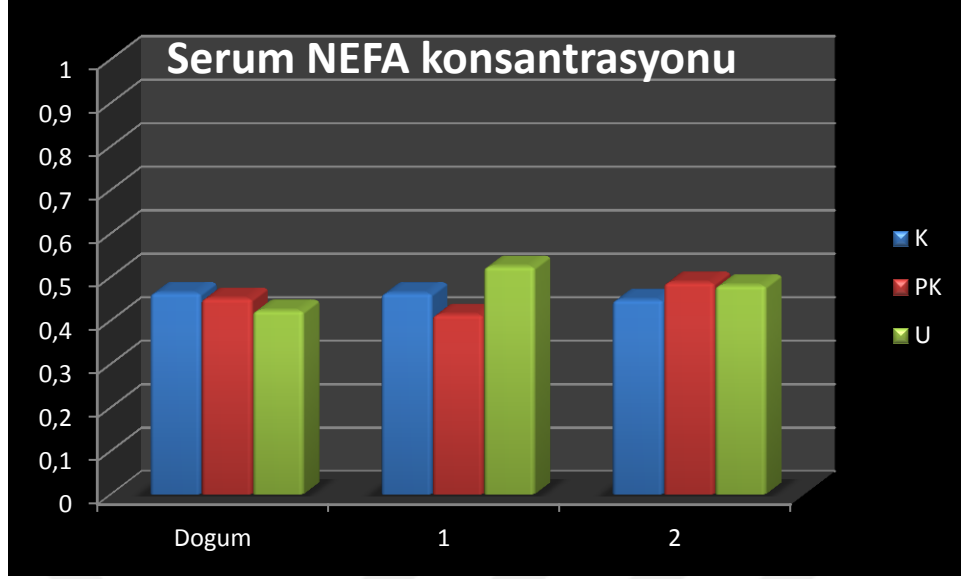
Grafik 3.49. Serum ALP konsantrasyonu

Serum GGT miktarında 1. ve 2. günde önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 1,687$ $p=0,197$; $F= 2,023$ $p=0,145$). Zamana bağlı grup içi serum GGT değerleri açısından da K ve U gruplarında anlamlı bir değişim saptanmamıştır (K için $F= -0,496$ $p=0,628$; U için $F= -0,670$ $p=0,514$). PK grubunda ise zamana bağlı anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($F= 2,957$ $p=0,010$). Bu dönemde en yüksek GGT değeri PK grubunda 1. gün ($26,17 \pm 0,53$ U/L) ve en düşük GGT değeri ise PK grubunda 2. günde ($23,73 \pm 0,51$ U/L) belirlenmiştir.



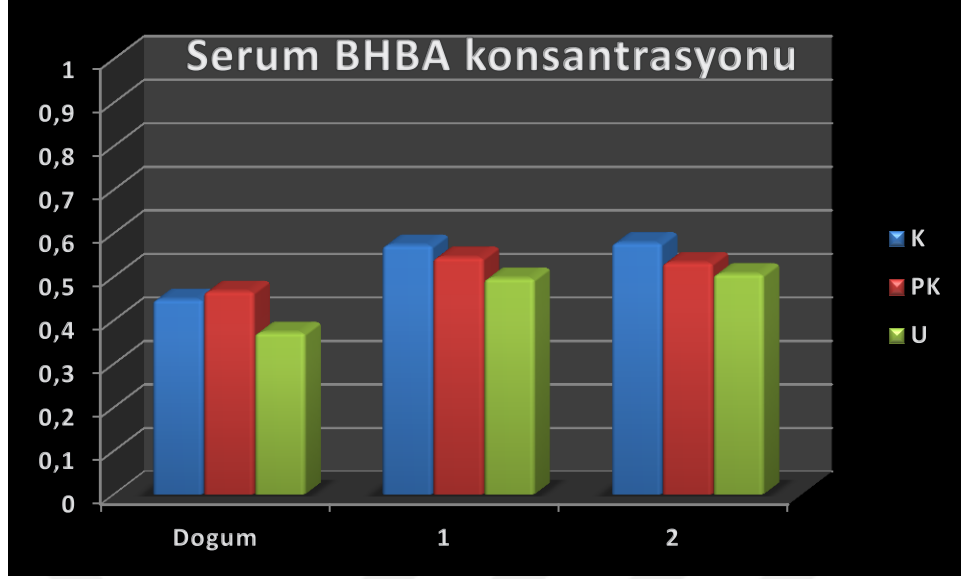
Grafik 3.50. Serum GGT konsantrasyonu

Serum NEFA miktarında 1. ve 2. günde önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,925$ $p=0,405$; $F= 0,130$ $p=0,878$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da anlamlı bir değişim hiçbir grupta saptanmamıştır (K için $F= 0,226$ $p=0,825$; $F= -0,793$ $p=0,441$; $F= 0,561$ $p=0,583$). Bu dönemde en yüksek NEFA değeri U grubunda 1. gün ($0,524 \pm 0,06$ mmol/L) ve en düşük NEFA değeri ise PK grubunda 1. günde ($0,413 \pm 0,06$ mmol/L) belirlenmiştir.



Grafik 3.51. Serum NEFA konsantrasyonu

Serum BHBA miktarında 1. ve 2. günde önemli düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $F= 0,648$ $p=0,528$; $F= 1,824$ $p=0,174$). Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da anlamlı bir değişim hiçbir grupta saptanmamıştır (K için $F= -0,081$ $p=0,937$; $F= 0,227$ $p=0,824$; $F= -0,219$ $p=0,830$). Bu dönemde en yüksek BHBA değeri K grubunda 2. gün ($0,578 \pm 0,03$ mmol/L) ve en düşük BHBA değeri ise U grubunda 1. günde ($0,497 \pm 0,04$ mmol/L) belirlenmiştir.



Grafik 3.52. Serum BHBA konsantrasyonu

Serum GLU miktarında 1. ve 2. günde önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (sırasıyla $F= 47,253$ $p=0,000$; $F= 7,723$ $p=0,001$). Serum GLU 1. gün için grupların tamamı birbirinden anlamlı düzeyde birbirinden farklı gözlenmiştir. Serum GLU 2. gün için ise PK grubu K grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek ve U grubu da diğer iki gruba benzer gözlenmiştir. Zamana bağlı grup içi değerleri açısından da K ve PK için anlamlı bir değişim saptanmamıştır (K için $F= 0,515$ $p=0,615$; U için $F= 2,131$ $p=0,051$). Serum GLU açısından PK grubunda ise zamana bağlı anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($F= 3,625$ $p=0,003$). Bu dönemde en yüksek GLU değeri PK grubunda 1. gün ($63,38 \pm 1,21$ g/dL) ve en düşük GLU değeri ise K grubunda 2. günde ($48,92 \pm 0,73$ g/dL) belirlenmiştir.



Grafik 3.53. Serum glikoz konsantrasyonu

Tablo 3.13. Doğum sonrası dönemi biyokimyasal parametreleri

ALT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	23,92±0,52 ^A	23,25±0,51	0,872	0,398
PK	23,94±0,37 ^A	24,24±0,56	-0,399	0,696
U	22,55±0,38 ^B	23,96±0,40	-2,652	0,019
F	3,462	1,058		
P	0,041	0,356		
AST				
	1. gün	2. gün	F	p
K	86,45±0,76 ^A	84,47±0,74	1,967	0,069
PK	83,54±0,82 ^B	84,89±0,89	-1,134	0,276
U	85,99±0,77 ^{AB}	85,98±0,67	0,013	0,990
F	3,970	1,012		
P	0,026	0,372		

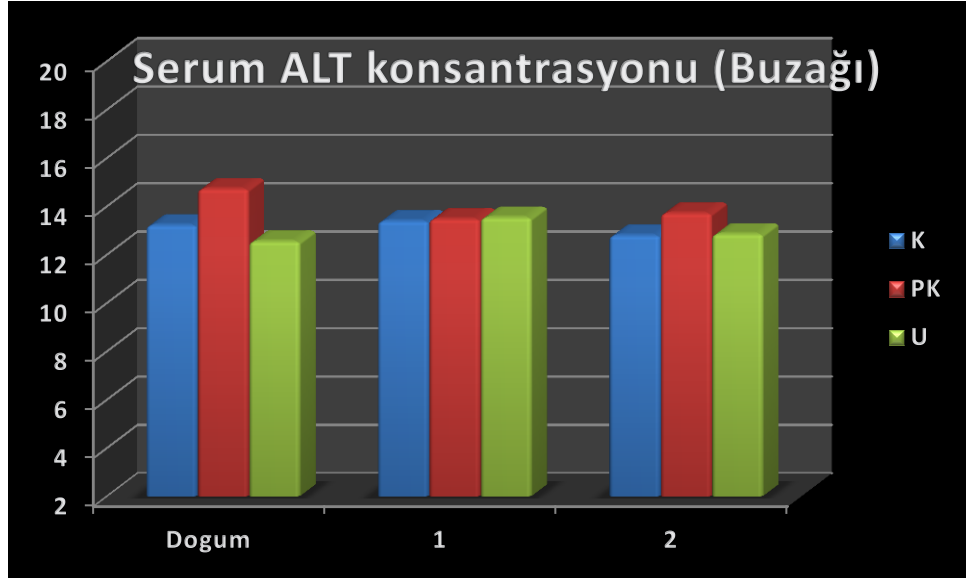
ALP				
	1. gün	2. gün	F	p
K	94,55±2,75	100,64±3,49	-1,330	0,205
PK	102,44±3,38	99,86±3,06	0,550	0,591
U	103,88±3,21	95,77±3,11	2,052	0,059
F	2,582	0,657		
P	0,088	0,524		
GGT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	24,79±0,76	25,35±0,68	-0,496	0,628
PK	26,17±0,53	23,73±0,51	2,957	0,010
U	24,63±0,65	25,22±0,68	-0,670	0,514
F	1,687	2,023		
P	0,197	0,145		
NEFA				
	1. gün	2. gün	F	p
K	0,463±0,06	0,447±0,06	0,226	0,825
PK	0,413±0,06	0,487±0,06	-0,793	0,441
U	0,524±0,06	0,481±0,06	0,561	0,583
F	0,925	0,130		
P	0,405	0,878		
BHBA				
	1. gün	2. gün	F	p
K	0,573±0,06	0,578±0,03	-0,081	0,937
PK	0,545±0,04	0,533±0,03	0,227	0,824
U	0,497±0,04	0,507±0,02	-0,219	0,830
F	0,648	1,824		
P	0,528	0,174		

GLU				
	1. gün	2. gün	F	p
K	49,46±0,97 ^A	48,92±0,73 ^A	0,515	0,615
PK	63,38±1,21 ^C	55,52±1,43 ^B	3,625	0,003
U	56,50±0,82 ^B	53,01±1,31 ^{AB}	2,131	0,051
F	47,253	7,723		
P	0,000	0,001		

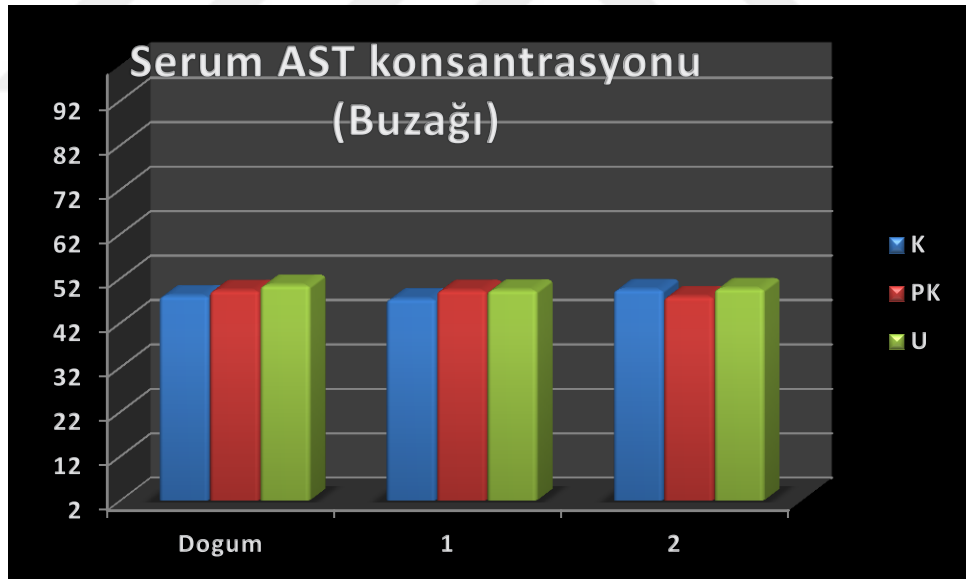
3.3.4. Buzağılara ait biyokimya bulguları

Yapılan araştırmada buzağuların doğum gününde gruplar arasında AST, ALP ve GGT değerlerinde önemli düzeyde farklılık görülmemiştir (sırasıyla F= 0,727 p=0,489; F= 0,219 p=0,804; F= 0,586 p=0,561). ALT değerlerinde ise anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir (F= 3,865 p=**0,029**). Bu değerler açısından PK grubu U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ve K grubu her iki gruba da benzer gözlenmiştir.

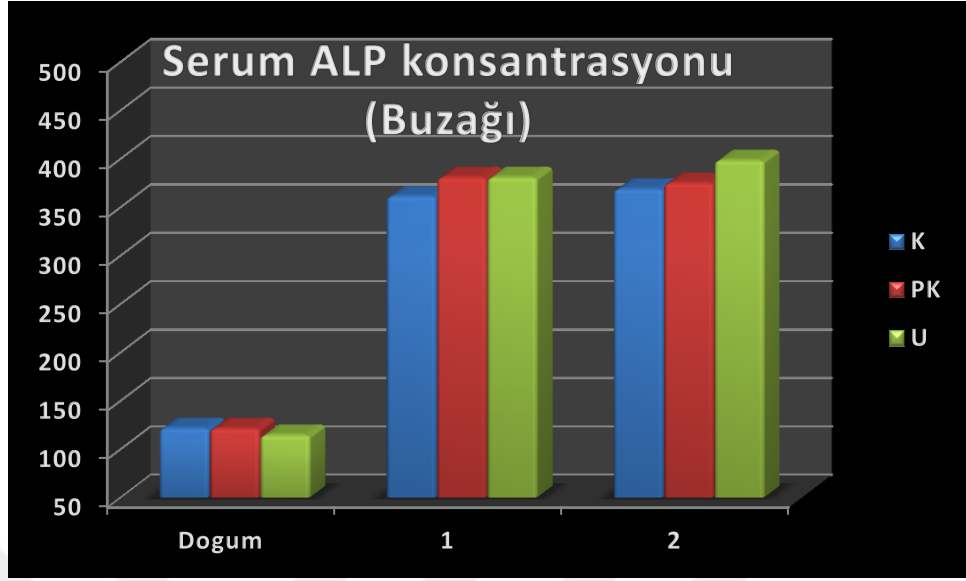
Doğum sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda ise ALT, AST, ALP ve GGT değerlerinde önemli düzeyde bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu dönemlerde en yüksek veriler; ALT için doğum gününde PK grubunda (14,73 ± 0,44 U/L), AST için U grubunda doğum gününde (50,45 ± 1,42 U/L); ALP için U grubunda 2. gün (398,34 ± 7,70 birim), GGT için PK grubunda 2. gün (476,34 ± 15,75 birim) gözlemlenmiştir. En düşük veriler; ALT için doğum gününde U grubunda (12,56 ± 0,59 U/L), AST için K grubunda 1. günde (47,38 ± 1,73 U/L); ALP için U grubunda buzağılama gününde (114,52 ± 9,08 birim), GGT için PK grubunda doğum gününde (68,67 ± 4,39 U/L) gözlemlenmiştir.



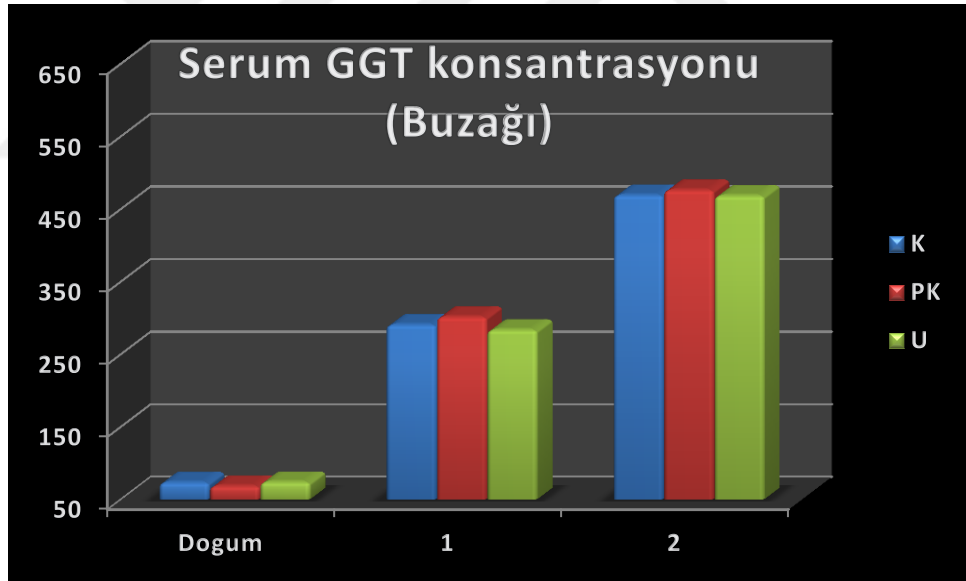
Grafik 3.54. Serum ALT konsantrasyonu (Buzağı)



Grafik 3.55. Serum AST konsantrasyonu (Buzağı)



Grafik 3.56. Serum ALP konsantrasyonu (Buzagi)



Grafik 3.57. Serum GGT konsantrasyonu (Buzagi)

Doğum Günü				
	ALT	AST	ALP	GGT
K	13,23±0,65 ^{AB}	48,06±1,59	121,76±8,20	73,65±3,66
PK	14,73±0,44 ^A	49,28±1,16	121,35±8,81	68,67±4,39
U	12,56±0,59 ^B	50,45±1,42	114,52±9,08	74,25±3,92
F	3,865	0,727	0,219	0,586
P	0,029	0,489	0,804	0,561
Post partum Analizler				
ALT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	13,40±0,69	12,80±0,71	0,568	0,579
PK	13,48±0,72	13,72±0,79	-0,212	0,835
U	13,54±0,82	12,86±0,69	0,783	0,447
F	0,010	0,499		
P	0,990	0,611		
AST				
	1. gün	2. gün	F	p
K	47,38±1,73	49,48±2,01	-0,756	0,462
PK	49,30±1,24	47,90±1,38	0,792	0,441
U	49,36±1,42	49,71±1,74	-0,151	0,882
F	0,584	0,323		
P	0,562	0,726		
ALP				
	1. gün	2. gün	F	p
K	361,13±10,87	368,72±10,28	-0,480	0,639
PK	380,79±12,34	374,93±13,88	0,331	0,745
U	380,81±11,11	398,34±7,70	-1,216	0,244
F	0,982	2,048		
P	0,383	0,142		

GGT				
	1. gün	2. gün	F	p
K	290,87±10,79	469,34±15,70	-10,587	<i>0,000</i>
PK	301,62±11,03	476,34±15,75	-8,951	<i>0,000</i>
U	283,78±8,37	468,53±20,94	-7,155	<i>0,000</i>
F	0,786	0,059		
P	0,462	0,942		

3.4. Süt ile ilgili bulgular

Yapılan araştırmada 305 günlük toplam süt verimi açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 0,235 p=0,792). Bu parametre açısından en yüksek değer U grubunda 9795,27 ± 291,09 L ve en düşük değer K grubunda 9576,80 ± 231,94 L olarak belirlenmiştir.

305 günlük ortalama süt verimi açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 0,234 p=0,793). Bu parametre açısından en yüksek değer U grubunda 32,12 ± 0,95 L ve en düşük değer K grubunda 31,40 ± 0,76 L olarak belirlenmiştir.

Bir laktasyon boyunca kaydedilmiş toplam süt verimi açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 1,269 p=0,292). Bu parametre açısından en yüksek değer K grubunda 11743,20 ± 261,72 L ve en düşük değer U grubunda 11180,20 ± 305,02 L olarak belirlenmiştir.

Sağımında geçen gün sayısı (SGG) açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmiştir (F= 9,298 p=0,000). Bu parametre açısından U grubu K grubundan anlamlı düzeyde daha düşük gözlenmiş ve PK grubu her iki gruba da benzer olmuştur. Bu parametre açısından en yüksek değer K grubunda $410,87 \pm 6,14$ gün ve en düşük değer U grubunda $375,93 \pm 5,53$ gün olarak belirlenmiştir.

Ortalama süt verimi açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 0,590 p=0,559). Bu parametre açısından en yüksek değer U grubunda $29,80 \pm 0,64$ L ve en düşük değer K grubunda $28,78 \pm 0,74$ L olarak belirlenmiştir.

Pik süt verimi açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 0,911 p=0,410). Bu parametre açısından en yüksek değer U grubunda $46,13 \pm 1,01$ L ve en düşük değer K grubunda $44,33 \pm 1,05$ L olarak belirlenmiştir.

Ortalama kolostrum total Ig G miktarı açısından gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir (F= 0,162 p=0,851). Bu parametre açısından en yüksek değer U grubunda $66,62 \pm 4,20$ birim ve en düşük değer K grubunda $63,62 \pm 4,20$ birim olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.14. Süt ile ilgili parametreler

Süt Verimi ile İlgili Parametreler							
	305TOP	305ORT	SÜT (LAKTOP)	SGG	ORT SÜT VER	PIK SUT VERİMİ	KOLIG
K	9576,80±231,94	31,40±0,76	11743,20±261,72	410,87±6,14 ^A	28,78±0,74	44,33±1,05	63,62±4,20
PK	9588,93±232,73	31,44±0,76	11234,87±257,42	390,27±5,00 ^{AB}	29,09±0,67	45,87±0,99	65,08±2,58
U	9795,27±291,09	32,12±0,95	11180,20±305,02	375,93±5,53 ^B	29,80±0,64	46,13±1,01	66,62±4,20
F	0,235	0,234	1,269	9,298	0,590	0,911	0,162
P	0,792	0,793	0,292	0,000	0,559	0,410	0,851

4. TARTIŞMA

4.1. Hematoloji bulguları

4.1.1. Buzağılama öncesi hematoloji bulguları

Geçiş dönemi boyunca inekler yaşadıkları metabolik stresin yanında bağışıklık sistemi açısından da oldukça kritik bir periyottadırlar (Ametaj ve ark., 2003; Singh ve ark., 2008). Bu dönemde yaşanması muhtemel bir immunosupresyon hem inek hem de buzağının hayatını tehlikeye sokacağı gibi doğum sonrası dönemde ineğin ekonomik değerini düşürecek mastitis, metritis vb. enfeksiyöz hastalıkların görülme insidensini de yükseltir (Van Engelen ve ark., 2009). Bu nedenle geçiş dönemi boyunca hematoloji bulgularının takip edilmesi; inek ve bu ineğe ait buzağının sağlık durumu hakkında önemli bilgiler verir (Rubino ve ark., 2013). Yapılan çalışmada buzağılama öncesi dönemde HE, HT, MCV, MCH, MCHC, PLT, MPV ve AS parametrelerinden hiçbirisinde gruplar arası farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Zamana bağlı olarak PLT açısından anlamlı kuadratik bir artış gözlemlenmişken ($p<0,001$); diğer hematoloji parametreleri doğuma kadar önemli bir değişim göstermemiştir. PLT değerindeki yükselmeye uygulamanın bir etkisi olmadığı görülmüştür (Grup \times Zaman interaksyonu için $p>0,05$). Kumar ve Pachauri (2000), kuru dönemdeki boş ineklerde zamanla kan hemoglobin düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. Ancak bu çalışmada bildirilen hayvanların merada beslenmesi ve takviye olarak herhangi bir kosantre yem desteği yapılmıyor olması; bu ineklerde hemoglobin yetersizliğinin tek düze meraya dayalı besleme, yetersiz besin madde alımı ve yetersiz kuru madde tüketimi ile alakalı olabileceğini akla getirebilir. Yapılan bu çalışmada ise tüm inekler entansif şartlarda ve günlük olarak hazırlanan TMR ile NRC (2001)'e göre beslenmiştir. Bu görüşle uyumlu olarak araştırmacılar iyi şartlarda beslenen gebe ineklerde hemoglobin seviyesinin yükseldiğini bildirmiştir (Kumar ve Pachauri, 2000). Baqi ve Rahman (1987) ile Rajora ve Pachauri (1994) ise gebelik ilerledikçe kan hemoglobin düzeyinin yükseldiğini

bildirmiştir. Yapılan bu çalışma ileri gebelik sürecinde başlamış olup gebeliğin son haftalarında kan hemoglobin düzeyinde önemli bir değişim görülmemiştir. Shaffer ve ark. (1981), kış mevsiminde total alyuvar sayısının, Kumar ve Pachauri (2000) ise PCV, MCH ve MCHC değerlerinin yükseldiğini bildirmiştir. Yapılan çalışma yaz aylarında sürdürülmüş olduğundan belirtilen değişiklikler saptanmamıştır.

4.1.2. Buzağılama dönemi ve buzağılama sonrası hematoloji bulguları

Doğum sonrası dönem bir ineğin döl verimi kriterleri içerisinde özel bir yere sahiptir. Çünkü bu dönem bir sonraki gebeliği önemli düzeyde etkiler (Fonesca ve ark., 1983; Oltenacu ve ark., 1983). Nazifi ve ark. (2008), doğum sonrasında HT düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada Nazifi ve ark. (2008) ile uyumlu bir şekilde kan HT düzeyi U grubunda doğumdan hemen sonra, K ve PK gruplarında ise 2. günden itibaren düşmüştür. Yine aynı araştırmacılar doğum öncesi alyuvar sayısının (AS) doğum sonrasına göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Nazifi ve ark., 2008). Yapılan çalışmada da tüm gruplarda buzağılama sonrasında kan AS düşmüş ama U grubunda bu düşüklük diğer iki gruba göre daha şiddetli olmuştur. Yani krom ilavesi yapılan ineklerde doğumdan hemen sonra kan AS değerinde düşüş belirlenmiştir. Bu düşüşün doğumdan sonra ne kadar süre devam ettiğini belirlemek için daha uzun süre hematoloji takibine ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü Jain (1986), doğum sonrasında AS'nin yavaş yavaş yükseldiğini; Nazifi ve ark. (2008) ise doğum sonrasında bu değer doğum öncesine göre yaklaşık olarak 55-60 gün daha düşük seyrettiğini bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada daha önce de bahsedildiği üzere doğum sonrasında U grubunda AS diğer gruplara göre daha düşük bulunmuş iken MCH değeri ise aksine K grubunda düşüş göstermiştir. MCH değeri kanda eritrosit başına düşen hemoglobin miktarını değerlendirmek için kullanılır. Buna göre süt ineklerine doğum öncesinde Cr ilavesi doğumdan hemen sonra AS sayısını düşürmesine rağmen alyuvar başına hemoglobin sayısını artırmıştır. Bunun nedeni Cr'nin hemoglobin yapımı üzerine etkisi olan diğer iz mineraller ile bir etkileşim içerisinde olabileceğini akla getirmiştir. Ani ve Mostaghie (1992), Cr ile Fe arasında yarışmacı antagonizmaya dayalı bir ilişki olduğunu, Cr ilavesi sonrasında canlılarda Fe yetersizliği görülebileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte Stahlhut ve ark. (2006b)

ile Pechova ve ark. (2002b) ise Cr ile Cu arasında pozitif bir uyum olduğunu, Cr ilavesi yapıldığında kan Cu seviyesinin yükseldiğini bildirmiştir. Tüm bu bulgulardan dolayı; süt ineklerinde doğum sonrası Cr ilavesinin AS ve Hemoglobin yapımı üzerine muhtemel etkilerini araştırarak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Farklı hayvan türlerinde Cr ilavesinin hematolojik parametreler üzerine etkisini inceleyen araştırmacılar da bulunmaktadır. Örneğin Frank ve ark. (2000a; 2000b)'nin yaptıkları çalışmalarda keçilerde deneysel Cr yoksunluğu oluşturulmuş; Cr eksikliği görülen grupta kontrol grubuna göre hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit ve ortalama eritrosit büyüklüğü gibi parametrelerde artış görülmüştür. Yapılan çalışmada ise zamana bağlı PLT düzeyi K ve PK gruplarında artmış ($p < 0,05$) U grubunda değişmemişken diğer hematolojik parametreler gruplar arası farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

4.1.3. Buzağılara ait hematoloji bulguları

Yeni doğan buzağılarda hematolojik parametreler hayvanların sağlığı ile ilgili önemli bilgiler sunmaktadır (Mohri ve ark., 2007). Buna rağmen yeni doğan buzağılarda hematolojik parametreler ve bunu etkileyen faktörleri inceleyen araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Genel olarak yapılmış olan çalışmalar buzağılar ile yetişkin sığırlar arasındaki durumu kıyaslamaya yönelik olmuştur. Buna göre bazı araştırmacılar (Knowles ve ark. 2000; Egli ve Blum 1998) Hb, HT ve AS değerlerinin ilk üç aylık yaşta yetişkinler için bildirilen referans değerlere yakın seyrettiğini bildirirken; Zanker ve ark. (2001) bu parametreler içerisinde sadece AS'nin doğumdan 120 güne kadar referans değerler içerisinde kaldığını, Hb'nin 60-120 günler arasında, HT'nin ise 90-120 gün arasında yetişkinlerden daha düşük seyrettiğini bildirmiştir. Ancak Zanker ve ark. (2001) aradaki bu farka kendi çalışmalarındaki buzağılarda mikrositik ve hipokromatik bir anemi gelişme ihtimali olduğunu bildirerek açıklama getirmiştir. Ayrıca Mohri ve ark. (2007) ile Tennant ve ark. (1974) buzağılarda hayatın ilk haftalarında AS'nin yetişkinlere göre düşük seyrettiğini, bu düşüşün normal

fizyolojik bir gelişim olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Diğer yandan Mohri ve ark. (2004) buzağılara hayatlarının ilk aylarında demir ilavesi yapılmasının AS düşüklüğünden koruyabileceğini bildirmiştir. Bundan dolayı yine aynı araştırmacıların daha sonra yaptıkları çalışmada (Mohri ve ark., 2007); ilk üç aylık yaştaki buzağuların tam kan sayımlarını yorumlarken RBC parametresindeki değişimlerle rasyondaki demir varlığını/yararlanımını ayrı değerlendirmemek gerektiğini vurgulamıştır.

Mohri ve ark. (2007), yeni doğan buzağılarda MCV, MCH ve MCHC düzeylerinin, Knowles ve ark. (2000) ise sadece MCV değerinin yetişkinlere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar (Egli ve Blum, 1998; Knowles ve ark., 2000; Mohri ve ark., 2007) yeni doğan buzağılarda PLT düzeyinin yetişkin sığırlarla benzer seyrettiğini bildirmiştir.

Yapılan çalışmada ise buzağuların hematolojik parametreleri yetişkinler ile karşılaştırılmamış, bunun yerine doğum öncesi dönemde analarına ek olarak verilen Cr'nin yeni doğan buzağılarda bu parametrelere ne gibi bir etkisi olacağı incelenmiştir. Bu bağlamda değerlendirilecek olunursa gruplar arasında sadece MCH düzeyinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buzağı MCH değeri U grubunda anlamlı biçimde PK grubundan yüksek; K grubu ise her iki gruba da benzer görülmüştür. Doğum günü diğer parametrelerde gruplar arası farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). Doğum sonrası ilk iki günde ise gruplar arası farklılık sadece 2. gündeki MCV değerinde görülmüştür ($p<0,01$). Doğum sonrası 2. gün U grubunda MCV değeri anlamlı biçimde K ve PK gruplarından yüksek olmuş, bahsedilen iki grup da birbirlerine benzer olmuştur. Diğer parametrelerde gruplar arası farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Zamana bağlı değerlendirmelerde ise sadece HT değerleri açısından K grubunda anlamlı düzeyde bir düşüş görülmüştür ($p<0,01$).

4.2. İmmunoloji bulguları

4.2.1. İneklere ait immunoloji bulguları

Geçiş dönemi boyunca süt ineklerinin metabolik parametreleri ile birlikte immunolojik parametrelerini de takip etmek gerekmektedir. Çünkü Burton ve ark. (1993)'nin bildirdiğine göre süt ineklerinde laktogenezis, doğum ve galaktopoezis ile alakalı metabolik ihtiyaçların oldukça fazla arttığı dönemlerde, bu hayvanlarda metabolik stres ile birlikte imunolojik stresin de olumsuz etkileri kendisini hissettirmektedir. Ayrıca yine aynı araştırmacılar rasyona ilaveten Cr katkısının bu hayvanlarda immun yanıtı olumlu bir şekilde etkilediğini gözlemlemiştir. Burton ve ark. (1995) tarafından daha sonrasında Cr'nin bu yöndeki etki mekanizmasını ortaya koymak amacıyla yürüttükleri çalışmada ise rasyonlarına Cr katkısı yapılmış ineklerden alınıp; daha önce hiç doğum yapmamış donör hayvanlardan izole edilen kan mononükleer hücre kültürlerine %1, 10 ve 20 düzeylerinde eklenen serum gruplarında Con A stimülasyonu sonucunda blastogenezin arttığını bildirmişlerdir. Rasyon Cr katkısı yapılmayan kontrol grubu hayvanların serumlarının ise aynı cins kültürlerine ilave edilmesi; bu kültürlerde Con A stimülasyonuna karşın blastogenez baskılamıştır. Araştırmacılar bu verileri kromun bilinen glikoz metabolizması üzerine etkisinin yanında Con A ile stimüle edilen in vitro blastogenezisi de artırabildiği yönünde değerlendirmişlerdir. Çalışmanın en çarpıcı verisi olarak da periparturient süt ineklerinde kontrol grubundan alınan serumların in vitro ortamda Con A ile stimüle edilmiş PBMC15 blastogenezisini doğumla alakalı olan dönemde bastırma eğiliminde olmasına rağmen günlük 0,5 ppm Cr ilavesi yapılan gruptan alınan serumların bu hücrelerin blastogenezisini baskılamamasına dikkat çekmiştir. Bu verilerle uyumlu bir şekilde Targhibi ve ark. (2011) da Cr katkısının buzağılama öncesi dönemde nötrofil ve nötrofil/lenfosit miktarlarını artırarak immun baskılanmanın şiddetini azalttığını bildirmiştir. Yine Burton ve ark. (1993) ise sınırlı sayıda Holştayn inekte yaptıkları çalışmada; 0,50 ppm Cr şelatı katkısının özellikle de hemen buzağılama öncesi ve buzağılamada bazı immun parametrelerde gelişimi teşvik ettiği hipotezini çalışma sonucu olarak sunmuştur. Yapılan çalışmada ise

¹⁵ Periferel kan mononükleer hücreleri

buzağılama öncesi dönemde TLS, LS, NS parametrelerinde gruplar arası farklılık gözlenmemiş, sadece MS değeri K grubunda U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ve PK grubu da bu iki gruba benzer olmuştur. Zamana bağlı olarak ölçülen tüm immunoloji parametrelerinde uygulamaya bağlı bir değişim görülmemiştir (Grup × Zaman interaksyonu için $p>0,05$).

Ayrıca Spears (2000) süt ineklerine ilave olarak verilen Cr'nin immun sistemde antikor sentezine de etki edebileceğini bildirmiş, Burton ve ark. (1993) da buna paralel olarak rasyona Cr ilavesinin IgM üretimini etkilemediğini; bunun yanında IgG üretimini etkileyebileceğini fakat yaptıkları çalışmada anti-HRBC antikor yanıtı rasyon Cr katkısının bir etki göstermediğini, bu bulguların Moonsie-Shageer ve Mowat (1993) tarafından yapılan çalışma ile çeliştiğini bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada ise Cr ilavesi buzağılama öncesi dönemde kan Ig konsantrasyonunu etkilememiştir. Krom ilavesinin yapılan çalışmada doğum öncesi dönemde önemli sayılabilecek bir etki göstermemesi; hayvanların doğum öncesinde diğer çalışmalara nispeten daha az strese maruz kalmaları, geniş padoklarda ad libitum beslenmeleri, gürültü vb. gibi çevresel faktörlerin yoğun ölçüde elimine edilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmalarda kullanılan rasyonların Cr içeriği de karşılaştırılmalı ve değerlendirme buna göre yapılmalıdır.

Doğumun gerçekleştiği gün ve sonrasında kan total lökosit sayısı hızla yükselmektedir (Merrill ve Smith 1954; Paterson 1957). Merrill ve Smith (1954) doğum sonrası on güne kadar lenfosit ve eozinofil sayılarında ciddi bir artış, nötrofil sayısında düşüş görüldüğünü; monosit sayısında ise herhangi bir değişiklik görülmediğini bildirmiştir. Bazı araştırmacılar (Guidry ve ark., 1976; Hussain ve Danial, 1992) ise ortalama kan total lökosit ve kan lenfosit sayıları ile nötrofil sayısının doğum sonrasında hızla düştüğünü ancak laktasyonun 20. gününe kadar adım adım tekrar yükseldiğini bildirmişlerdir. Saad ve ark. (1989) kan total lenfosit sayısının doğum öncesinde ve sonrasında düştüğünü ancak doğum sonrası ikinci haftada tekrar yükseldiğini bildirmiştir. Tüm bu bulgular; doğumda kandaki

nötrofillerin büyük kısmının kolostrum ile yavruya aktarıldığını savunan Guidry ve ark. (1976) ile Straub ve ark (1959) tarafından ortaya atılan hipotez ile uyumludur.

Yapılan çalışmada buzağılamada MS parametresi hariç diğer ölçülen tüm immunoloji parametrelerinde (TLS, LS, NS ve IG) gruplar arası farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Buzağılama döneminde monosit hariç diğer immun sistem hücrelerinin sayıları (total lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısı), U grubunda K grubuna göre anlamlı biçimde düşük ve PK diğer ikisiyle benzer olmuştur. Doğum sonrası iki günde ise hiçbir parametrede (TLS, LS, NS, MS, IG) anlamlı farklılıklar görülmemiştir ($p>0,05$). Buzağılama sonrası zamana bağlı gözlemlerde de yine hiçbir immunoloji parametresi değişiklik göstermemiştir. Yapılan çalışmada doğumun gerçekleştiği gün kan immunoloji parametrelerinde görülen farklılıkların ertesi gün normale dönmesi, bu parametrelerin doğum ve kolostrum sentezine bağlı bireysel fizyolojik dalgalanmalardan yada hayvanların doğum stresine karşı göstermiş oldukları dirençten ileri geldiğini akla getirmektedir. Bu kan tablosunun kaynağının enfeksiyöz olduğu düşünülseydi; ertesi gün de benzer verilerin elde edilmesi gerekirdi. Bundan dolayı bu dalgalanmaların enfeksiyon kökenli olmadığı düşünülmektedir.

4.2.2. Buzağılara ait immunoloji bulguları

Rasyona Cr ilavesinin immun sistem üzerine etkileri buzağılar üzerinde de araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalarda genellikle stresin yoğun olduğu süttan kesim ve transport dönemlerine odaklanılmıştır (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993; Mowat ve ark., 1993; Burton ve ark., 1993; 1994; Chang ve ark., 1994; Wright ve ark., 1994; 1995). Bunun temel nedeni; stres anında kortizol salınımı ve kortizolü de içinde barındıran tüm glikokortikoidlerin immun sistemi baskılamasıdır (Bunting, 1999). Chang ve Mowat (1992) ile Moonsie-Shageer ve Mowat (1992) tarafından iki sene üst üste Saskatchewan eyaletinden gemi ile getirilen buzağıların besi için bakılacakları çiftliğe ulaştıklarının ilk ayında Cr ile zenginleştirilmiş maya ilavesi yapılmıştır ve sonuç olarak buzağılarda immun sistemi

geliştirdiği gözlenmiştir. Moonsie-Shageer ve Mowat (1993) tarafından daha sonrasında yapılan bir çalışmada da hayvan pazarı ve transport streslerine maruz kalan besi buzağlarında heterolog alyuvarlarla 16 immünizasyon sağlanmış ve Cr ilavesinin primer antikor pikini yükselttiği bildirilmiştir. Bunun yanında periparturient ineklerde ovalbumin'e 17 karşı primer ve sekonder antikor yanıtı istatistik olarak önemli şekilde iyileştiren Cr ilavesi (Burton ve ark., 1993); heterolog alyuvarlar ile oluşturulan immunizasyonu etkilememiştir (Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993). Burton ve ark. (1994) tarafından periparturient süt inekleri ile besiyeye başlanan buzağlarda stres faktörlerinin tipinin, derecesinin ve uzunluğunun birbirinden farklı olmasının, bahsedilen çalışmaların sonuçlarındaki farklılığı açıklayabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmaların haricinde transport ve satış/pazar stresi gibi faktörlere maruz kalan buzağlarda, besi programına başlangıç ile beraber Cr katkısı yapılması sonucunda Cr katkısı yapılmayanlara göre daha iyi CAA, YYO görülmüş, morbidite düşmüş ve immun sistemin genel durumu iyileşmiştir (Chang ve Mowat, 1992; Moonsie-Shageer ve Mowat, 1993; Mowat ve ark., 1993; Burton ve ark., 1994; Chang ve ark., 1994; Wright ve ark., 1994; 1995).

Buna rağmen Cr ilavesi yapılan buzağlarda antikor yanıtı karşı alınan etki bu kadar net ve belirleyici olamamıştır. Örneğin Kegley ve ark. (1997) stres koşulları altındaki buzağların rasyonlarına 0,4 mg/kg rasyon esasına göre Cr-nikotinik asit formunda Cr ilavesi yapılmasının domuz eritrositi enjeksiyonu sonucunda oluşan antikor yanıtı etkilemediğini bildirmiştir. Benzer şekilde yine Kegley ve ark. (1996) tarafından yapılan başka bir çalışmada da sütle beslenen buzağların sütlerine ne $CrCl_3$ ne de Cr-nikotinik asit ilavesinin domuz eritrositlerine karşı oluşan spesifik antikor yanıtı artırmadığı bildirilmiştir. Burton ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmada amino asit şelatı formunda aşılamaadan 6 gün önce başlayan ve 28 gün

¹⁶ Başka türe ait alyuvar

¹⁷ immünizasyon için yaygın kullanılan bir yumurta glikoproteini

boyunca devam eden rasyon Cr ilavesinin, IBRV'ye karşı oluşan spesifik antikor yanıtı artırdığı ancak Parainfluenza virus Tip 3'e karşı oluşan spesifik antikor yanıtına bir etki yapmadığı görülmüştür.

Bilgilerimiz ışığında; doğum öncesi Cr ilavesi yapılan süt ineklerinde bu katkının buzağılarda doğum günü ve bunu izleyen iki gün boyunca immun sistem gelişimi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanamamıştır. Yapılan bu çalışmada buzağuların immunoloji parametrelerinde doğum gününde sadece TLS ve NS düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Her ikisinde de U grubu K grubundan anlamlı düzeyde düşük ve PK grubu her iki gruba benzer gözlenmiştir. Doğum gününde LS, MS ve IG düzeylerinde farklılık gözlenmemiştir. Bahsedilen parametrelere doğum sonrası ilk 2 gün bakıldığında ise gruplar arası sadece 1. Gün TLS değerleri açısından farklılık görülmüştür. İlk gün TLS değerleri K grubunda U grubundan anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,05$) ve PK grubu da her ikisine benzer olmuştur. Zamana bağlı değişim ise yine sadece TLS parametresinde görülmüş; K grubu TLS değeri değişmezken U grubu ve PK grubunda ikinci gün ilk güne göre anlamlı bir yükseliş görülmüştür (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Genel olarak özetlenecek olursa analarında olduğu gibi buzağılarda da kan immunoloji parametreleri sadece doğum günü değişiklik göstermiş, ikinci gün birçok parametre birbirlerine benzer görülmüştür. Kromun buzağuların hayatlarının ilk gününde yapmış olduğu bu değişimlerin tüm hayatları boyunca sağlık ve verimliliklerini nasıl etkileyeceğinin ortaya konulabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3. Biyokimya bulguları

Çiftlik hayvanlarında serum AST, GGT ve ALT konsantrasyonları hepatik fonksiyonların indikatörleridir (Turgut, 2000). Plazma NEFA ve BHBA düzeyleri ineklerin enerji metabolizmasının durumunu ve NED'in bir sonucu olarak vücut depolarından yağ mobilizasyonunun durumunu da gösteren daha güvenilir bir işaretçidir (Block ve ark., 2001). Özellikle buzağılama sırasındaki akut NEFA

yükselişi, TG infiltrasyonunun başlangıcı ile ilişkilendirilmektedir (Phillips ve ark., 2003; Cheng ve ark., 2007).

Yapılan çalışmada buzağılama öncesi değerlendirmelerde sadece GLU değerinde gruplar arası farklılık gözlenmiştir ($p<0,01$). Glikoz ortalamaları açısından K grubu U grubundan anlamlı biçimde daha yüksek ve PK grubu da diğer ikisine benzer gözlemlenmiştir. Bunun yanında AST, ALT, GGT ve ALP aktiviteleri ile serum NEFA ve BHBA düzeylerinin gruplar arası bir fark göstermediği gözlenmiştir ($p>0,05$). Zamana bağlı değişimlerde sadece ALP aktivitesinin anlamlı biçimde değişmediği görülmüştür ($p>0,05$). Bunun yanında ALT, AST ve GGT aktiviteleri ile serum NEFA, BHBA ve GLU düzeyleri zamana bağlı değişim göstermiştir (ALT, NEFA, BHBA ve GLU için $p<0,001$; AST ve GGT için $p<0,05$). Ancak bu değişimlere uygulamanın herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Grup x Zaman interaksiyonları için $p>0,05$).

Kısaca özetlenecek olunursa yapılan çalışmada ineklere doğum öncesinde Cr ilavesinin doğum öncesi kan biyokimyasında önemli değişimler meydana getirmediği ifade edilebilir. K grubunda doğum öncesi kan glikoz seviyesinin diğer gruplardan daha yüksek olması da diğer biyokimya parametrelerinde herhangi bir farklılık görülmemesi, hayvanların pozitif enerji dengesinde olmasına bağlı olarak hiçbir grupta hipoglisemi olmaması nedeniyle önemsenmemiştir. Bu farklılık yem tüketimine veya kan alım saatlerine bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Yapılan çalışmada buzağılama döneminde ALT, AST, GGT ve ALP aktiviteleri ile serum NEFA ve BHBA konsantrasyonları gruplar arası farklılık göstermezken ($p>0,05$) sadece serum GLU konsantrasyonu gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Buzağılama günü U grubu serum GLU konsantrasyonları K grubundan anlamlı biçimde yüksek görülürken PK grubu diğer iki grup ile benzerlik arz etmiştir. Ayrıca buzağılama sonrası ilk günde ALT ve AST

aktiviteleri ($p<0,05$) ile serum GLU konsantrasyonu ($p<0,001$) gruplar arası farklılık göstermiştir. Serum ALT aktivitesi açısından U grubu diğer iki gruptan anlamlı düzeyde düşük; serum AST aktivitesi açısından PK grubu K grubundan anlamlı düzeyde düşük ve U grubu her iki gruba da benzer ve serum GLU konsantrasyonu açısından da tüm gruplar birbirinden anlamlı biçimde farklı, en düşük K en yüksek düzey ise PK grubunda belirlenmiştir. Buzağılama sonrası ikinci günde ise GLU haricindeki tüm değerlerde gruplar arası benzerlik belirlenmiştir. Serum GLU konsantrasyonlarının ikinci gün verilerinde ise PK grubu K grubundan anlamlı biçimde yüksek ve U grubu her iki gruba da benzer gözlemlenmiştir. Buzağılama sonrası serum AST ve ALP aktiviteleri ile serum NEFA ve BHBA konsantrasyonları zamana bağlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Serum ALT aktivitesi sadece U grubunda artış göstermiş ($p<0,05$), diğer gruplarda önemli bir değişim gözlenmemiştir. Serum GGT aktivitesi ise sadece PK grubunda anlamlı biçimde düşerken ($p<0,05$) diğer gruplarda önemli bir değişim gözlenmemiştir. Serum GLU konsantrasyonları da aynı şekilde K grubunda anlamlı bir değişim göstermemişken PK grubunda düşmüştür ($p<0,01$). İlginç biçimde U grubunda $56,50\pm 0,82$ düzeyinden $53,01\pm 1,31$ düzeyine gerileyen serum GLU düzeyinin zamana bağlı değişimdeki önemlilik düzeyi $p = 0,051$ şeklinde belirlenmiştir.

Dolayısıyla yapılan çalışmada ineklerin rasyonuna doğum öncesi Cr takviyesi yapılmasının; buzağılama ve hemen sonrasındaki dönemde biyokimya parametreleri üzerine etkilerini kısaca özetleyecek olursak; doğum öncesinde K grubuna göre düşük seyreden glikoz seviyesi doğumun gerçekleştiği gün daha yüksek bulunmuş, bir gün sonra ise diğer gruplarla benzer seviyeye gerilemiştir. Diğer bazı parametrelerde farklılıklar görülmesine rağmen; genel olarak bu farklılık enerji metabolizmasını önemli düzeyde etkileyecek bir değişimi tanımlamakta yetersiz kalmıştır. Yapılan çalışma ile uyumlu olarak Kafilzadeh ve ark. (2012) süt ineklerine Cr takviyesinin buzağılama gününde serum NEFA düzeyini değiştirmediğini bildirmiştir. Ancak aksini bildiren çalışmaların sayısı çok daha fazladır. Kafilzadeh ve ark. (2012)'nin prepartum süreç için gözlemlerine göre ise Cr ilavesi bu dönemde buzağılama gününün aksine NEFA düzeyini düşürmüştür. Ayrıca laktasyondaki

ineklerde Cr ilavesi ve artan süt verimi ile birlikte NEFA seviyesinin de bazen yükseldiği (Yang ve ark., 1996), bazen düştüğü (Smith ve ark., 2005), bazen de hiç etkilenmediğini (Besong, 1996) bildirilen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda rasyona yapılan Cr katkılarının sonucu düşen serum NEFA düzeyleri ile birlikte yükselen KMT de kaydedilmiştir (Hayırlı ve ark., 2001; Smith ve ark., 2005; Soltan, 2009). Ayrıca McNamara ve Valdez (2005) de prepartum 21 gün ve devamında postpartum 35 gün Cr ilavesi yapılmasının adipoz dokuda lipogenez oranını yükseltirken net lipolizis miktarını da düşürdüğünü bildirmiştir. Babaei ve ark. (2012) Cr takviyesinin plazma NEFA ve BHBA konsantrasyonlarını düşürdüğünü bildirmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi Besong ve ark. (1996) tarafından doğuma bir ay kala 0,8 ppm Cr-pikolinat katkısı yapılan Holştayn süt ineklerinde yapılan çalışmada; laktasyonun 30. gününde plazma NEFA seviyesinin etkilenmemesine rağmen plazma BHBA düzeyinde %45 azalma görüldüğü, karaciğer trigliserit seviyesinde de neredeyse %50 oranında düşüş görüldüğü bildirilmiştir. Yang ve ark. (1996) multiparöz ineklerde kan BHBA düzeyinin azaldığını ancak primiparöz ineklerde bu etkinin gözlenmediğini de bildirmiştir. Mowat ve ark. (1993)'nın bildirdiğine göre 14. ve 34. günlerde ölçülen serum glikoz düzeylerinde bir değişiklik görülmemiştir. Kafilzadeh ve ark. (2012) bildirdiğine göre rasyonlarına Cr ilave edilen süt ineklerinde artan süt verimine paralel olarak artan meme dokusunun enerji ihtiyacından dolayı serum glikoz düzeyinde bir artış görülmüş olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda (Bryan ve ark., 2004; McNamara ve Valdez, 2005); fazladan Cr varlığının kas ve adipoz doku gibi insüline duyarlı organları kullanarak glikoz artışına neden olabileceği bildirilmiştir. Bundan dolayı Kafilzadeh ve ark. (2012) tarafından Cr ilavesi yapılan hayvanların daha fazla yem tüketeceği, daha fazla süt üreteceği ve adipoz dokulardaki boşalan lipit rezervlerinin daha hızlı telafi edileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmada Cr takviyesinin süt ineklerinde enerji metabolizması üzerine belirgin etkilerinin görülmemiş olmasının temel nedeni; tüm gruplardaki kan biyokimya parametrelerinin subkilinik hastalıklar için belirtilen referans değerlerin altında kalmış olması ayrıca doğum sonrası sağlık yönünden takip edilen bu hayvanların hiçbirisinde metabolik bir hastalık tanısı konmamış olmasıyla açıklanabilir. Bu etkinin daha net ortaya çıkarılabilmesi için

benzer çalışmaların metabolik hastalıklar açısından daha büyük risk taşıyan sürülerde yürütülmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Bilgilerimiz ışığında; gerçekleştirilen bu çalışma haricinde doğum öncesi Cr ilavesi yapılan süt ineklerinde bu katkının yeni doğan buzağılarda doğum günü ve bunu izleyen iki gün boyunca kan biyokimya parametreleri üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Yapılan çalışmada ise buzağıkların doğum günü serum ALT aktivitesi U grubunda PK grubuna göre anlamlı biçimde düşük ($p<0,05$) ve K grubu her iki gruba da benzer olmuştur. Serum AST, ALP ve GGT aktiviteleri ise farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Doğum sonrası ilk gün ve ikinci gün hiçbir parametrede gruplar arası farklılık belirlenmemiştir. Zamana bağlı değerlendirmede ise sadece serum GGT aktivitesi ilk güne göre ikinci gün anlamlı biçimde tüm gruplarda artmıştır ($p<0,001$).

4.4. Süt ile ilgili bulgular

Yapılan çalışmada 305 günlük ortalama süt verimi ve toplam süt verimi, günlük ortalama süt verimi, laktasyon toplamı süt verimi ve pik süt verimi ile kolostrum IG içerikleri açısından gruplar arası bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Yapılan çalışma ile uyumsuz olarak Cr ilavesinin periparturient dönemde KMT ve süt verimini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (Hayırlı ve ark., 2001; McNamara ve Valdez, 2005). Hayırlı ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada Cr metiyonin formunda günlük 0; 3,9; 8,3 ve 16,5 mg Cr ilavesi buzağılama öncesi dönemde KMT üzerinde doğrusal bir artış şekillendirmiştir. Smith ve ark. (2005) ise 0,03 ve 0,06 mg/kg $CA^{0,75}$ esasına göre Cr ilavesi yapılmasının erken laktasyonda KMT ve süt verimini artırdığını bildirmiştir. Soltan (2009) tarafından sıcaklık stresi altındaki hayvanlarda yapılan çalışmada buzağılama öncesi 3. Haftadan başlayarak laktasyonun 12. Haftasına kadar Cr ilavesi yapılmasının sonuçlarını incelemiştir. Bahsedilen çalışmada postpartum KMT artış gösterirken; 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla süt veriminde %6,7; %12,3 ve %16,5'lik artışlar görülmüştür. Vargas-Rodriguez ve ark. (2014) tarafından atıfta bulunulan bu çalışmalarda aslında yem

etkinliğinin Cr ilavesinden etkilenmediği; çünkü KMT ve süt veriminin paralel artış gösterdiğinden bahsedilmiştir. Ancak yapılan çalışma ile uyumlu olarak Subiyatno ve ark. (1996) ile Pechova ve ark. (2002a) Cr ilavesinden bu süt verimi etkisini alamamıştır. Smith ve ark. (2005) elde edilen farklı sonuçların süt ineklerinin Cr açısından günlük besin madde gereksinimleri tam olarak bilinmemesinden ileri geldiğini vurgulamıştır (NRC, 2001). Araştırmacılara göre bundan dolayı hem yapılan çalışmada (Smith ve ark., 2005) hem de yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda alınan pozitif performans yanıtlarının rasyondaki Cr eksikliğinden mi yoksa Cr mineralinin metabolik etkilerine nüfuz eden fizyolojik durumlardan mı kaynaklandığının açıklanması oldukça zordur. Ayrıca yine yapılan çalışma ile uyumlu olarak Subiyatno (1994) prepartum 2. haftadan başlamak üzere 0,50 ppm Cr şelatı katkısı yapılan ineklerde yaptığı çalışmada; kolostrum Ig seviyesinde bir değişim gözlenmediğini bildirmiştir.

Yapılan çalışmada verim parametreleri ile ilgili olarak elde edilen en çarpıcı sonuç grupların SGG düzeyleri arasındaki farklılıktır ($p<0,001$). Yapılan çalışmada U grubu SGG'si K grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük gözlemlenirken PK grubu her iki gruba da benzerlik göstermiştir. Buna göre süt ineklerine doğum öncesi Cr takviyesi yapılması ile inekler takip eden laktasyonda daha erken gebe kalmakta ve optimal SGG ile laktasyonu tamamlayabilmektedirler. Bu etkinin mekanizmasının net olarak ortaya çıkarılabilmesi için daha kapsamlı ve sadece bu konu üzerine odaklanarak hazırlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Dolayısıyla elde edilen bu veri süt ineklerinde doğum öncesi yapılan Cr takviyesi ile servis periyodunun azaltılarak hayat boyu verimliliği etkileyecek bir mekanizmayı ortaya çıkaracak olan çalışmalara ışık tutmaktadır.

5. SONUÇ

Daha önce yapılan çalışmalarda; süt ineklerinin, müteakip laktasyonda verim parametreleri ile metabolik ve immunolojik açıdan istenen kalite düzeylerine ulaşabilmeleri için kuru dönemin önemi oldukça ayrıntılı biçimde ele alınarak, kanıtlanmıştır. Doğum öncesi dönemde süt ineklerine uygulanan sürü yönetimi ve besleme stratejilerinin, bu ineklerden elde edilecek buzağılar açısından da hem neonatal hem de daha sonraki evrelerde oldukça büyük etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada süt ineklerinin hematolojik, metabolik ve immunolojik durumları ile verim düzeylerine kuru dönemde rasyona yapılan Cr ilavesinin nasıl bir etki yaptığı gözlemlenmiştir. Bunun yanında; anaya yapılan bu katkının buzağının hematolojik, immunolojik ve biyokimyasal bazı parametrelerini doğum ve doğumu izleyen ilk iki günlük yaşında etkileyip etkilemediği de belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda uygulamanın hem ineklerde hem de buzağılarda sadece buzağılama/doğum gününde alyuvar sayısı ve hemoglobin üretiminde ve kan immunoloji parametrelerinde olumlu etkiler gösterdiği, serum biyokimya parametrelerini ise etkilemediği görülmüştür. Bunun yanında en çarpıcı verim parametresi etkisi ise Cr ilavesinin SGG düzeyini düşürmesi olarak yorumlanmıştır. Buna göre süt ineklerine doğum öncesi Cr takviyesi yapılması ile inekler takip eden laktasyonda daha erken gebe kalmakta ve optimal SGG ile laktasyonu tamamlayabilmektedirler. Yapılan bu çalışma doğumu izleyen 2 gün içerisinde sonlandırıldığından dolayı bahsedilen etkilerin daha keskin hatlarla belirlenerek, sağlıklı hipotezlerin kurulması ve mekanizmaların aydınlatılması için daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.ÖZET

Süt İneklerine Kuru Dönem Boyunca Organik Krom İlavesi Yapılmasının Erken Laktasyon Süt Verimi ile Ana ve Buzağı Bağışıklığı Üzerine Etkileri

Bu araştırma, süt ineklerinin rasyonlarına kuru dönem boyunca organik krom ilavesi yapılmasının erken laktasyon süt verimi ile ana ve buzağı bağışıklığı üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, geçiş döneminde olan Holştayn ırkı 45 baş süt ineği beklenen buzağılama tarihlerinden önceki 60. günde, Kontrol (K) (Hiçbir uygulama yapılmamıştır.); Pozitif Kontrol (PK) (Çalışma başı ve doğuma bir ay kala birer doz Levamizol uygulanmıştır.) ve Uygulama (U) (TMR'ye hayvan başı 5 g/gün organik krom uygulanmıştır.) şeklinde üç eşit gruba ayrılmıştır. Bu hayvanların buzağıları da ait oldukları gruplarda değerlendirilmiştir. Çalışmada hematoloji (hemoglobün, hematokrit yüzdesi, MCV, MCH, MCHC, trombosit miktarı, MPV, total alyuvar sayısı), immunoloji (total lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, total Ig G), biyokimya (ALT, AST, ALP, GGT, NEFA, BHBA, Glikoz) ve verim parametreleri (305 günlük toplam ve ortalama süt verimleri, bir laktasyon boyu toplam ve ortalama süt verimleri, sağımda geçen gün sayısı, ortalama süt verimi, pik süt verimi, ortalama kolostrum total Ig G miktarı) değerlendirilmiştir. Anaç hayvanlardan doğum öncesi 60., 45., 30., 15. ve 7. günlerde; doğum gününde ve doğum sonrası ilk iki günde kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca buzağılardan da doğum günü ve sonraki iki günde aynı şekilde kan örneği alınmıştır. Kolostrum Ig G miktarının belirlenmesi için kolostrum örnekleri de toplanmıştır. Yapılan çalışmada buzağılama öncesi dönemde gruplar arası anaç hayvanların monosit sayısı ve glikoz konsantrasyonları K grubunda U grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ($p<0,05$), diğer parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Buzağılama döneminde ise hematokrit yüzdesi ve total alyuvar sayısı U grubunda anlamlı biçimde düşük ($p<0,05$); monosit sayısı haricinde tüm bağışıklık sistemi hücre sayıları (TLS, LS ve NS) U grubunda anlamlı biçimde düşük ($p<0,05$); bunun aksine total Ig G miktarı yanında serum glikoz düzeyi de bu

dönemde U grubunda anlamlı biçimde yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Buzağılama sonrası MCH, ALT ve AST aktiviteleri ve serum glikoz konsantrasyonu 1. Günde, AS 2. Günde, HT ise her iki günde de gruplar arası farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Buzağılara ait parametrelerde ise doğum gününde MCH, Total lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve ALT aktivitesi; doğumdan sonraki günlerde MCV ve total lökosit sayısı diğerlerinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Süt parametreleri açısından bakıldığında U grubunda SGG değeri K grubuna göre anlamlı biçimde daha düşük çıkarken ($p<0,001$) ancak diğer süt verimi parametreleri ile kolostrum Ig G miktarı değişiklik göstermemiştir. Sonuç olarak, rasyona krom ilavesinin doğum gününde alyuvar sayısı ve hemoglobin üretimine olumlu etkiler gösterdiği, serum biyokimya parametrelerinde ise önemli bir değişime neden olmadığı tespit edilmiştir. Bunun yanında uygulama grubunda SGG düzeyinin düşmesi; doğum öncesi krom ilavesinin daha erken gebe kalınmasına yol açabileceği ve optimal SGG ile laktasyonu tamamlayabileceği düşünülmüştür. Ancak etkilerin daha ayrıntılı incelenebilmesi için daha detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Süt ineği, kuru dönem, krom, buzağı

7. SUMMARY

Effects of supplemented organic chromium throughout dry period on early lactation milk yield of cows and also immunity of calves and their dams

The objective of this study was to determine the effects of supplemental dietary organic chromium throughout dry period on milk production of dairy cows, as well as immunity of cows and their calves. Forty-five Holstein transition cows at 60 day before the expected calving dates were randomly assigned to treatments: control, positive control (One dose Levamisole for each period at the beginning of study and one month before calving), and treatment (TMR supplementation, 5 g/day/animal organic chromium). Their calves were assigned to same groups at calving. Haematological (hemoglobin, percentage of haematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet, MPV, total erythrocyte count), immunological (number of total leucocyte, lymphocyte, neutrophil, and total Ig G), biochemical (ALT, AST, ALP, GGT, NEFA, BHBA and glucose) and productional (total and mean milk production for 305 days, total and mean milk production throughout one lactation, days in milk, daily mean milk production, peak milk production, colostrum total Ig G) parameters were evaluated. Blood samples were obtained from cows at prepartum 60th, 45th, 30th, 15th and 7th days, calving day and following 2 days. Likewise, blood sampling was executed from their calves at birthday and following 2 days. Also, colostrum sampling was performed for colostrum Ig G analyses. In this study, monocyte count and serum glucose concentration of control cows were higher than treatment group at prepartum ($p < 0.05$). At calving day, although percentage of haematocrit and total erythrocyte, numbers of all immun cells except for the monocytes were less in treatment cows than the others ($p < 0.05$); serum total Ig G and glucose concentrations were higher in treatment cows than the others ($p < 0.05$). There were significant differences on MCH, serum glucose concentration, as well as activity of ALT and AST at postpartum first day; on number of total erythrocyte at postpartum second day; on percentage of haematocrit at both days ($p < 0.05$). There were significant

differences on number of total leucocyte and neutrophile, MCH, activity of ALT at birthday; on number of total leucocyte and MCV at postpartum for calves ($p < 0.05$). Although days in milk (DIM) of treatment cows were shorter than control group ($p < 0.001$), there were no significant differences on other milk production parameters and colostrum Ig G concentrations. These data concluded that although supplemental chromium affected positively number of erythrocytes and production of hemoglobin, there was no treatment effect on serum biochemical parameters. However, shorter DIM for treatment cows suggested that prepartum supplemental dietary chromium would be provided earlier conception and completion of lactation with optimal DIM. Nevertheless, further studies are needed for understanding to detailed mechanism.

Keywords: Dairy cow, Dry period, Crom, Calf

8. KAYNAKLAR

- ABRAHAM, A.S., SONNENBLICK, M., EINI, M. (1982a): The action of chromium on serum lipids and on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, **42**: 185-195.
- ABRAHAM, A.S., SONNENBLICK, M., EINI, M. (1982b): The effect of chromium on cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, **42**: 371-372.
- AL-SAIADY, M.Y., AL-SHAIKH, M.A., AL-MUFARREJ, S.I., AL-SHOWEIMI, T.A., MOGAWER, H.H., DIRRAR, A. (2004). Effect of chelated chromium supplementation on lactation performance and blood parameters of Holstein cows under heat stress. *Animal Feed Science and Technology* **117**: 223-233.
- AMETAJ, B.N., GOFF, J.P., HORST, R.L., BRADFORD, B.J., BEITZ, D.C. (2003). Presence of acute phase response in normal and milk fever dairy cows around parturition. *Acta Vet. Scand.* **98**: 241.
- ANDERSON, R.A. (1994). Stress effects on chromium nutrition of humans and farm animals. In: *Proceedings of Alltech's 10th Annual Symposium, Biotechnology in the Feed Industry*, Eds.: Lyons, P., Jacques, K. A., Nottingham University Press, syf 267-274.
- ANDERSON, R.A. (1997a). Chromium as an essential nutrient for humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **26**: S35-S41.
- ANDERSON, R.A. (1997b). Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: Chromium. *Journal of American College Nutrition* **16**: 404-410.
- ANDERSON, R.A. (2000). Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.* **26**: 22-27.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M. (1985). Serum chromium of human subjects: effects of chromium supplementation and glucose. *American Journal of Clinical Nutrition* **41**: 571-577.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M., DEUSTER, P.A. (1988): Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *Journal of Applied Physiology*, **64**: 249-252.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M., GAUTSCHI, K. (1996). Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium

- absorption in rats. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, **9**: 11-25.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M., REISER, S. (1990). Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**: 864-868.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M., RICHARDS, M.P. (1989). Chromium supplementation of turkeys: effects on tissue chromium. *J Agric Food Chem.* **37**: 131-134.
- ANDERSON, R.A., BRYDEN, N.A., POLANSKY, M.M., THORP, J.W. (1991a). Effects of carbohydrate loading and underwater exercise on circulating cortisol, insulin, and urinary losses of chromium and zinc. *Eur. J. Appl. Physiol.* **63**: 146-150.
- ANDERSON, R.A., KOZLOWSKI, A.S. (1985). Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *American Journal of Clinical Nutrition* **41**: 571-577.
- ANDERSON, R.A., POLANSKY, M.M., BRYDEN, N.A., CANARY, J.J. (1991b). Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am. J. Clin. Nutr.* **54**: 909-916.
- ANDERSON, R.A., POLANSKI, M.M., BRYDEN, N.A., ROGINSKI, E.E., MERTZ, W., GLINSMANN, W. (1983). Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin and lipid variables. *Metabolism.* **32**: 894-899.
- ANDERSON, R.A., POLANSKY, M.M., BRYDEN, N.A., ROGINSKI, E.E., PATTERSON, K.Y., REAMER, D.C. (1982): Effects of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon and chromium excretion. *Diabetes*, **32**: 212-216.
- ANI, M., MOSHTAGHIE, A.A. (1992). The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. *Biological Trace Element Research* **32**: 57-64.
- ARTHINGTON, J.D., CORAH, L.R., MINTON, J.E., ELSASSER, T.H., BLECHA, F. (1997). Supplemental dietary chromium does not influence ACTH, cortisol, or immune responses in young calves inoculated with bovine herpesvirus-1. *Journal of Animal Science* **75**: 217-223.
- ARUNKUMAR, R.I., RAJASEKARAN, P., MICHAEL, R.D. (2000). Differential effect of chromium compounds on the immune response of the African mouth breeder *Oreochromis mossambicus* (Peters). *Fish Shellfish Immunol.* **10**: 667-676.

- BABAEI, M., ADIBI, M., GHORBANI, G.R. (2012). Effect of chromium-methionine supplementation on plasma nefa, bhb and insulin concentrations in holstein dairy cows during transitional period. *4th International Conference on Agriculture and Animal Science* **47**: 22-24.
- BAGCHI, D., BAGCHI, M., STOHS, S.J. (2001). Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol. Cell. Biochem.* **222**: 149-158.
- BAQI, M.A., RAHMAN, M.M. (1987). Study on some haematological values at different stages of pregnancy of Pabna milking cows. *Indian Journal of Dairy Science* **40**: 368-370.
- BARAJAS, R., CERVANTES, B.J., VELAZQUEZ, E.A., ROMO, J.A., JUAREZ, F., ROJAS, P.J., PENA, F.R. (2008). Chromium methionine supplementation on feedlot performance and carcass characteristics of bulls: II. Results including trough hot and humidity season in the northwest of Mexico. *Proc West Sec Am Soc Anim Sci.* **59**: 374-377.
- BARCELOUX, D.G., BARCELOUX, D. (1999). Chromium. *Clinical Toxicology*, **37(2)**: 173-194.
- BARNHART, J. (1997): Occurences, uses, and properties of chromium. *Regulatory Toxicology Pharmacology* **26**: S3-S7.
- BELL, A.W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J. Anim. Sci.* **73**: 2804-2819.
- BERNHARD, B.C., BURDICK, N.C., ROUNDS, W., RATHMANN, R.J., CARROLL, J.A., FINCK, D.N., JENNINGS, M.A., YOUNG, T.R., JOHNSON, B.J. (2012). Chromium supplementation alters the performance and health of feedlot cattle during the receiving period and enhances their metabolic response to a lipopolysaccharide challenge. *J Anim Sci.* **90**: 3879-3888.
- BERTICS, S.J., GRUMMER, R.R., CARDORNIGA-VALINO, C., STODDARD, E.E. (1992). Effect of prepartum DMI on liver triglyceride concentration and early lactation. *J Dairy Sci* **75**: 1914-1922.
- BESONG, S., JACKSON, J., TRAMMELL, S., AMARAL-PHILLIPS, D. (1996). Effect of supplemental chromium picolinate on liver triglycerides, blood metabolites, milk yield and milk composition in early lactation cows. *J. Dairy Sci* **79(Suppl. 1)**: 196.
- BESONG, S., JACKSON, J.A., TRAMMELL, D.S., AKAY, V. (2001). Influence of supplemental chromium on concentrations of liver triglyceride, blood metabolites and rumen VFA profile in steers fed a moderately high fat diet. *J Dairy Sci.* **84**: 1679-1685.

- BLOCK, S.S., BUTLER W.R., EHRHARDT R.A., BELL, A.W., VAN AMBURGH, M.E., BOISCLAIR, Y.R. (2001). Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J. Endocrinol.* **171**: 339-348.
- BOREL, J.S., MAJERUS, T.C., POLANSKY, M.M., MOSER, P.B., ANDERSON, R.A. (1984). Chromium excretion of trauma patients. *Trace Elem. Res.* **6**: 317-326.
- BORELLA, P., MANNI, S., GIARDINO, A. (1990). Cadmium, nickel, chromium and lead accumulate in human lymphocytes and interfere with PHA-induced proliferation. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* **4**: 87-95.
- BORGS, P., MALLARD, B.A. (1998). Immune-endocrine interactions in agricultural species: Chromium and its effect on health and performance. *Domestic Animal Endocrinology* **15**: 431-438.
- BRYAN, M.A., SOCHA, M.T., TOMLINSON, D.J. (2004). Supplementing intensively grazed late-gestation and early lactation dairy cattle with chromium. *Journal of dairy science*, **87(12)**: 4269-4277.
- BUCHOLTZ, D.C., VIDMANS, N.M., HERBOSA, C.G., SCHILLO, K.K., FOSTER, D.L. (1996). Metabolic interfaces between growth and reproduction. Part V: Pulsatile luteinising hormone secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinology* **137**: 601-607.
- BUNTING, L.D. (1999). Chromium and dairy nutrition: what do we know? Erişim: [<http://txanc.org/wp-content/uploads/2011/08/chromium.pdf>]. Erişim Tarihi: 08.02.2016
- BURTON, J.L. (1995). Supplemental chromium: its benefits to the bovine immune system. *Anim. Feed. Sci. Technol.* **53**: 117-133.
- BURTON, J.L., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1993). Effects of supplemental chromium on immune responses of periparturient and early lactation dairy cows. *J. Anim. Sci.* **71**: 1532-1539.
- BURTON, J.L., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1994). Effects of supplemental chromium on antibody responses of newly weaned feedlot calves to immunization with infectious bovine rhinotracheitis and parainfluenza 3 virus. *Can. J. Vet. Res.* **58**: 148-151.
- BURTON, J.L., NONNECKE, B.J., ELSASSER, T.H., MALLARD, B.A., YANG, W.Z., MOWAT, D.N. (1995). Immunomodulatory activity of blood serum from chromium-supplemented periparturient dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **49**: 29-38.

- BURTON J.L., NONNECKE B.J., DUBESKI P.L., ELSASSER T.H., MALLARD B.A. (1996). Effects of supplemental chromium on production of cytokines by mitogen-stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Dairy Science* **79**: 2237-2246.
- CHANG, X., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1994). Proliferation of peripheral blood lymphocytes of feeder calves in response to chromium. *Nutr. Res.* **14**: 851-864.
- CHANG, X., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1996). Effects of chromium on health status, blood neutrophil phagocytosis and in vitro lymphocyte blastogenesis of dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **52**: 37-52.
- CHANG, X., MOWAT, D.N. (1992). Supplemental chromium for stressed and growing feeder calves. *J. Anim. Sci.* **70**: 559-565.
- CHANG, X., MOWAT, D.N., MALLARD, B.A. (1995). Supplemental chromium and niacin for stressed feeder calves. *Canadian Journal of Animal Science* **75**: 351-358.
- CHEN, N.S.C., TSAI, A., DUER, I.A. (1973). Effects of chelating agents on chromium absorption in rats. *Journal of Nutrition* **103**: 1182-1186.
- CHENG, X., ZHE, W., YAN, F.L., SHU, L.N., CHUANG, X., CAI, Z., HONG, Y.Z. (2007). Effect of hypoglycemia on performances, metabolites, and hormones in periparturient dairy cattle. *Agr Sci China* **6 (4)**: 505-512.
- CHRISTENSEN, J.M., HOLST, E., BONDE, J.P., KNUDSEN, L. (1993). Determination of chromium in blood and serum evaluation of quality control procedures and estimation of reference values in Danish subjects. *Science of the Total Environment* **132**: 11-25.
- COX, N.M., STUART, M.J., ATHEN, T.G., BENNETT, W.A., MILLER, H.W. (1987). Enhancement of ovulation rate in gilts by increasing dietary energy and administering insulin during follicular growth. *J Anim Sci* **64**: 507-516
- DALBACH, K.F., LARSEN, M., RAUN, B.M.L., KRISTENSEN, N.B. (2011). Effects of supplementation with 2-hydroxy-4-(methylthio)-butanoic acid isopropyl ester on splanchnic amino acid metabolism and essential amino acid mobilization in postpartum transition Holstein cows. *J. Dairy Sci.* **94**: 3913-3927.
- DAVIS, C.M., VINCENT, J.B. (1997a). Isolation and characterization of a biologically active chromium oligopeptide from bovine liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **339**: 335-343.

- DAVIS, C.M., VINCENT, J.B. (1997b). Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* **36**: 4382-4385.
- DE FLORA, S., CAMOIRANO, A., SERRA, D., BENNICELLI, C. (1989): Genotoxicity and metabolism of chromium compounds. *Toxicological and Environmental Chemistry* **19**: 153-160.
- DISKIN, M.G., MACKEY, D.R., ROCHE, J.F., SREENAN, J.M. (2003). Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim Reprod Sci* **78**: 345-370
- DOISY, R.J., STREETEN, D.H.P., FREIBERG, J.M., SCHNEIDER, A.J. (1976). Chromium metabolism in man and biochemical effects. In: *Essential and Toxic Elements. Vol. 2*. Eds.: Prasad, A.S., Oberleas, D. Academic Press, NewYork, syf 79-104.
- DRACKLEY, J.K., OVERTON, T.R., DOUGLAS G.N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* **84**: E100-E112.
- DUBOIS, F., BELLEVILLE, F. (1991). Chromium-physiological role and implications for human disease. *Pathologie-Biologie* **39**: 801-808.
- DUCROS, V. (1992). Chromium metabolism. *Biological Trace Element Research* **32**: 65-77.
- EGLI, C.P., BLUM, J.W. (1998). Clinical, haematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling Simentaler calves held in a cow-calf operation. *Journal of Veterinary Medicine A* **45**: 99-118.
- ELLEN, G., VANLOON, J.W., TOLSMA, K. (1989). Cooper, chromium, manganese, nickel and zinc in kidneys of cattle, pigs and sheep and in chicken livers in the Netherlands. *Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung*, **189**: 534-537.
- EPA - Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı. (1984). Health effects assessment for hexavalent chromium. Erişim: [<http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPURL.cgi?Dockey=2000FDCU.txt>]. Erişim Tarihi: 10.03.2016.
- ESTRADA-ANGULO, A., VALDES, Y.S., CARRILLO-MURO, O., CASTRO-PEREZ, B.I., BARRERAS, A., LOPEZ-SOTO, M.A., PLASCENCIA, A., DAVILA-RAMOS, H., RIOS, F.G., ZINN, R.A. (2013). Effects of feeding different levels of chromium-enriched live yeast in hairy lambs fed a corn-based diet: effects on growth performance, dietary energetics, carcass traits and visceral organ mass. *Anim Prod Sci.* **53**: 308-315.

- FALDYNA, M., PECHOVA, A., KREJCI, J. (2003): Chromium supplementation enhances antibody response to vaccination with tetanus toxoid in cattle. *Journal of Veterinary medicine Series B* **50**: 326-331.
- FALEIRO, C., GODINHO, I., REUS, U., DE SOUSA, M. (1996). Cobalt-chromium-molybdenum but not titanium-6aluminium-4vanadium alloy discs inhibit human T cell activation in vitro. *Biometals* **9**: 321-326.
- FLOWERS, B., MARTIN, M.J., CANTLEY, T.C., DAY, B.N. (1989). Endocrine changes associated with a dietary-induced increase in ovulation rate (flushing) in gilts. *J Anim Sci* **67**: 771-778.
- FONESCA, F.A., BRITT, J.H., MCDANIEL, B.T., RAKES, A.H., WILK, J.C. (1983). Reproduction traits in Holstein and Jerseys. Effect of age, milk yield and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrus cycle, detection of estrus, conception rate and day open. *J Dairy Sci* **66**: 1128-1147.
- FOSTER, D.L., NAGATANI, S. (1999). Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod* **60**: 205-215.
- FRANK, A., ANKE, M., DANIELSSON, R. (2000a). Experimental copper and chromium deficiency and additional molybdenum supplementation in goats. I. feed consumption and weight development. *Science of the Total Environment* **249**: 133-142.
- FRANK, A., DANIELSSON, R., JONES, B. (2000b): Experimental copper and chromium deficiency and additional molybdenum supplementation in goats. II. concentration of trace and minor elements in liver, kidneys and ribs: haematology and clinical chemistry. *Science of the Total Environment* **249**: 143-170.
- FURNIVAL, E.P., CORBERT, J.L., INSKIP, M.W. (1990a): Evaluation of controlled release devices for administration of chromium sesquioxide using fistulated grazing sheep. I. Variation in marker concentration in faeces. *Australian Journal of Agricultural Research* **41**: 969-975.
- FURNIVAL, E.P., ELLIS, K.J., PICKERING, F.S. (1990b): Evaluation of controlled release devices for administration of chromium sesquioxide using fistulated grazing sheep. II. Variation in rate of release from the device. *Australian Journal of Agricultural Research*, **41**: 977-986.
- GATTA, P.P., THOMPSON, K.D., SMULLEN, R., PIVA, A., TEST, S., ADAMS, A. (2001). Dietary organic chromium supplementation and its effect on the immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Shellfish Immunol.* **11**: 371-382.

- GLASER, U., HOCHRAINER, D., KLOPPEL, H., KUHNEN, H. (1985). Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. *Arch. Toxicol.* **57**: 250-256.
- GONG, J.G. (2002). Influence of metabolic hormones and nutrition on ovarian follicle development in cattle: practical implications. *Domest Anim Endocrinol* **23**: 229-241
- GONG, J.G., MOGHADDAM, A., BAXTER, G., GARNSWORTHY, P.C., WEBB, R., ARMSTRONG, D.G. (2001). Effect of feeding a diet to increase circulating insulin concentrations on LH secretion during the early postpartum period in dairy cows. *Reprod Abstr Ser* **27**: Abstract No. 15.
- GRUMMER, R.R. (1993). Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient cows. *J. Dairy Sci.* **76**: 3882.
- GRUMMER, R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cows. *J. Anim. Sci.* **73**: 2820-2833.
- GUIDRY, A.J., PAAPE, M.J., PEARSON, R.E. (1976). Effects of parturition and lactation on blood and milk cell concentrations, corticosteroids, and neutrophil phagocytosis of the cow. *Anim. J. Vet. Res.* **37**: 1195.
- HAGEN, C.D., LINDEMANN, M.D., PURSER, K.W. (1999). Dietary chromium tripicolinate increases sow productivity under commercial conditions. *J Anim Sci* **77(suppl1)**: 67.
- HAYIRLI, A., BREMMER, D.R., BERTICS, S.J., SOCHA, M.T, GRUMMER, R.R. (2001). Effect of chromium supplementation on production and metabolic parameters in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* **84**: 1218-1230.
- HAYIRLI, A., GRUMMER, R.R., NORDHEIM, E.V., CRUMP, P.M. (2002). Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. *J. Dairy Sci.* **85**: 3430-3443.
- HERTEL, R.F. (1986). Sources of exposure and biological effects of chromium. *IARC Sci. Publ.* **71**: 63-77.
- HOWIE, D.W., ROGERS, S.D., MCGEE, M.A., HAYNES, D.R. (1996). Biologic effects of cobalt chrome in cell and animal models. *Clin. Orthop.* **329**: S217-232.
- HUNT, C.D., STOECKER, B.J. (1996). Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for boron, chromium and fluoride dietary recommendations. *Journal of Nutrition* **126**: 2441S-2451S.

- HUSSAIN, A.M., DANIAL, C.W. (1992). Phagocytosis by uterine fluid and blood neutrophils and hematological changes in postpartum cows following normal and abnormal parturition. *Theriogenology* **37**: 1253-1267.
- JAIN, N.C. (1986). Schalm's veterinary hematology. *Lea and Febiger*, Philadelphia, A.B.D.
- JAIN, S.K., KANNAN, K. (2001). Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF-alpha secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **289**: 687-691.
- JAMAL, Z.M., VJEKOSLA, V.S., JELENA, P.G., EMIL, S. (1991). Distribution of chromium in the internal organs of potassium chromate treated chicks. *Veterinary and Human Toxicology* **33**: 223-225.
- JEEJEBHOY, K.N., CHU, R.C., MARLISS, E.B., GREENBERG, G.R., BRUCE-ROBERTSON, A. (1977). Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving longterm total parenteral nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition* **30**: 531-538.
- JUTURU, V., KOMOROWSKI, J.R., DEVINE, J.P., CAPEN, A. (2003). Absorption and excretion of chromium from orally administered chromium chloride, chromium acetate and chromium oxide in rats. *Trace Elements and Electrolytes* **20**: 23-28.
- KAFILZADEH, F., KARAMI SHABANKAREH, H., TARGHIBI, M.R. (2012). Effects of chromium supplementation on productive and reproductive performances and some metabolic parameters in late gestation and early lactation of dairy cows. *Biol Trace Elem. Res.* **149**: 42-49.
- KANDROR, K.V. (1999). Insulin regulation of protein traffic in rat adipocyte cells. *Journal of Biological Chemistry* **274**: 25210-25217
- KHANGAROT, B.S., RATHORE, R.S., TRIPATHI, D.M. (1999). Effects of chromium on humoral and cell-mediated immune responses and host resistance to disease in a freshwater catfish, *Saccobranchus fossilis* (Bloch). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **43**: 11-20.
- KEGLEY, E.B., SPEARS, J.W. (1995). Immune response, glucose metabolism, and performance of stressed feeder calves fed inorganic or organic chromium. *Journal of Animal Science* **73**: 2721-2726.
- KEGLEY, E.B., SPEARS, J.W., BROWN, T.T. (1996). Immune response and disease resistance of calves fed chromium nicotinic acid complex or chromium chloride. *Journal of Dairy Science* **79**: 1278-1283.

- KEGLEY, E.B., SPEARS, J.W., EISEMANN, J.H. (1997). Performance and glucose metabolism in calves fed a chromium-nicotinic acid complex or chromium chloride. *J. Dairy Sci.* **80**: 1744-1750.
- KEHRLI, M.E., NONNECKE, B.J., ROTH, J.A. (1989a). Alterations in bovine neutrophil function during the peripartum period. *Am. J. Vet. Res.* **50**: 207.
- KEHRLI, M.E., NONNECKE, B.J., ROTH, J.A. (1989b). Alterations in bovine lymphocyte function during the peripartum period. *Am. J. Vet. Res.* **50**: 215.
- KHALILI, H., FOROOZANDEH, A.D., TOGHYANI, M., GHALAMKARI, G. (2012). Reproductive performance by dairy cows fed supplemental chromium-methionine (Cr-Met) in transition period. *Afr. J. Biotechnol.* **11**: 16029-16033.
- KIM, D.S., KIM, T.W., KANG, J.S. (2004). Chromium picolinate supplementation improves insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **17**: 243-247.
- KNOWLES, T.G., EDWARDS, J.E., BAZELEY, K.J., BROWN, S.N., BUTTERWORTH, A., WARRISS, P.D. (2000). Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record* **147**: 593-598.
- KUMAR, B., PACHAURI, S.P. (2000). Haematological profile of crossbred dairy cattle to monitor herd health status at medium elevation in Central Himalayas. *Research in Veterinary Science.* **69**: 141-145.
- KUMPULAINEN, J., LEHTO, J., KOIVISTOINEN, P., UUSITUPA, M., VUORI, E. (1983). Determination of chromium in human milk, serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry without preliminary ashing. *Science of the Total Environment* **31**: 71-80.
- LEE, D.N., YEN, H.T., SHEN, T.F., CHEN, B.J. (2000). Chromium-induced glucose uptake, superoxide anion production, and phagocytosis in cultured pulmonary alveolar macrophages of weanling pigs. *Biol. Trace Elem. Res.* **77**: 53-64.
- LEFAVI, R.G., WILSON, G.D., KEITH, R.E., BLESSING, D.L., HAMES, C.G., MCMILLAN, J.L. (1993). Lipid-lowering effect of a dietary chromium (III)-nicotinic acid complex in male athletes. *Nutrition Research* **13**: 239-249.
- LEWIS, G.S. (1997). Uterine health and disorders. *J Dairy Sci* **80**: 984-994.
- LI, Y., STOECKER, B.J. (1986). Chromium and yogurt effects on hepatic lipid and plasma glucose and insulin of obese mice. *Biol. Trace Elem. Res.* **9**: 233.

- LIEN, T.F., YANG, K.H., LINK, K.J. (2005). Effects of chromium propionate supplementation on growth performance, serum traits and immune response in weaned pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* **18**: 403-408.
- LIFSCHITZ, M.L., WALLACH, S., PEABODY, R.A. (1980). Radiochromium distribution in thyroid and parathyroid deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* **33**: 57-62.
- LINDELL, S.A., BRANDT, R.T., MILTON, J.E., BLECHA, F., STOKKA, G.L., MILTON, C.T. (1994). Supplemental Cr and revaccination effects on performance and health of newly weaned calves. *Journal of Animal Science* **72** (Suppl. 1): 133.
- LINDEMANN, M.D. (1996). Organic chromium - the missing link in farm animal nutrition? *Feeding Times* **1**: 8-16.
- LINDEMANN, M.D., CARTER, S.D., CHIBA, L.I., DOVE, C.R., LEMIEUX, F.M., SOUTHERN, L.L. (2004). A regional evaluation of chromium tripicolinate supplementation of diets fed to reproducing sows. *Journal of Animal Science* **82**: 2972-2077.
- LINDEMANN, M.D., WOOD, C.M., HARPER, A.F., KORNEGAY, E.T., ANDERSON, R.A. (1995) Dietary chromium picolinate additions improve gain:feed and carcass characteristics in growing-finishing pigs and increase litter size in reproducing sows. *J Anim Sci* **73**: 457-465.
- LLOYD, K.E., FELLNER, V., MCLEOD, S.J., FRY, R.S., KRAFKA, K., LAMPTEY, A., SPEARS, J.W. (2010). Effects of supplementing dairy cows with chromium propionate on milk and tissue chromium concentrations. *J. Dairy Sci.* **93**: 4774-4780.
- LUKASKI, H.C., BOLONCHUK, W.W., SIDERS, W.A., MILNE, D.B. (1996). Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *American Journal of Clinical Nutrition* **63**: 954-965.
- LYONS, T.P. (1994). Biotechnology in the feed industry: 1994 and beyond. In: *Proceedings of Alltech's 10th Annual Symposium, Biotechnology in the Feed Industry*, Eds.: Lyons, P., Jacques, K.A., Nottingham University Press, syf 1-50.
- MACKENZIE, R.D., ANSWAR, R., BYERRUM, R.U., HOPPERT, C. (1959). Absorption and distribution of ⁵¹Cr in the albino rat. *Archives of Biochemistry* **79**: 200-205.
- MALLARD, B.A., MOWAT, D.N., LESLIE, K., CHANG, X., WRIGHT, A. (1994). Immunomodulatory effects of chelated chromium on dairy health and production. *Natl. Mastitis Counc. Annual Mtg. Proc.*, Harrisburg, PA. syf 69-76.

- MATAMOROS, I.A., COX, N.M., MOORE, A.B. (1990). Exogenous insulin and additional energy affect follicular distribution, follicular steroid concentrations, and granulosa cell human chorionic gonadotropin binding in swine. *Biol Reprod* **43**: 1-7.
- MATHISON, G.M., ENGSTROM, D.F. (1995). Chromium and protein supplements for growing-finishing beef steers fed barley-based diets. *Canadian Journal of Animal Science* **75**: 549-558.
- MCCARTY, M.F. (1993). Homologous physiological effects of phenformin and chromium picolinate. *Med. Hypotheses* **41**: 316-324.
- MCGRANE, M.M. (2000). Carbohydrate metabolism - Synthesis and oxidation. In: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition* Eds.: Stipanuk, M.H., W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, ABD, syf 158-210.
- MCNAMARA, J.P., VALDEZ, F. (2005). Adipose tissue metabolism and production responses to calcium propionate and chromium propionate. *J. Dairy Sci.* **88**: 2498-2507.
- MERRILL, W.G., SMITH, V.R. (1954). A comparison of some cellular and chemical constituents of blood at time of parturition and after administration of adrenocorticotrophin. *J Dairy Sci* **37**: 546-551.
- MERTZ, W. (1992). Chromium: history and nutritional importance. *Biol. Trace Elem. Res.*, **32**: 3-8.
- MERTZ, W. (1993). Chromium in human nutrition: a review. *J. Nutr.* **123**: 626-633.
- MERTZ, W., SCHWARTZ, K. (1959). Relation of glucose tolerance factor of impaired glucose tolerance in rats on stock diets. *Am. J. Clin. Nutr.* **196**: 614-618.
- MINOIA, C., CAVALLERI, A. (1988). Chromium in urine, serum and red blood cells in the biological monitoring of workers exposed to different chromium valency states. *Science of the Total Environment* **71**: 3323-3327.
- MOHAMEDSHAH, F.Y., MOSER-VEILLON, P.B., YAMIN, I.S., DOUGLASS, L.W., ANDERSON, R.A., VEILLON, C. (1998). Distribution of a stable isotope of chromium (⁵³Cr) in serum, urine, and breast milk in lactating woman. *American Journal of Clinical Nutrition* **67**: 1250-1255.
- MOHRI, M., SARRAFZADEH, F., SEIFI, H.A., FARZANEH, N. (2004). Effects of oral iron supplementation on some haematological parameters and iron biochemistry in neonatal dairy calves. *Comparative Clinical Pathology* **13**: 39-42.

- MOHRI, M., SHARIFI, K., EIDI, S. (2007). Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. *Research in Veterinary Science* **83**: 30-39.
- MONGET, P., MARTIN, G.B. (1997). Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. *Hum Reprod* **12(suppl 1)**: 33-52.
- MOONSIE-SHAGEER, S., MOWAT, D.N. (1993). Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents, and immune status of stressed feeder calves. *J. Anim. Sci.* **71**: 232-238.
- MORRIS, B.W., MACNEIL, S., STANLEY, K., GRAY, T.A., FRASER, R. (1993). The inter-relationship between insulin and chromium in hyperinsulinaemic euglycaemic clamps in healthy volunteers. *J. Endocrinol.* **139**: 339-345.
- MOSSOP, R.T. (1983): Effects of chromium (III) on fasting glucose, cholesterol and cholesterol HDL levels in diabetics. *Central African Journal of Medicine* **29**: 80-82.
- MOWAT, D.N. (1994). Organic chromium: a new nutrient for stressed animals. In: *Proceedings of Alltech's 10th Annual Symposium, Biotechnology in the Feed Industry*, Eds.: Lyons, P., Jacques, K.A., Nottingham University Press, syf 275-282.
- MOWAT, D.N., CHANG, X., YANG, W.Z. (1993). Chelated chromium for stressed feeder calves. *Can. J. Anim. Sci.* **73**: 49-55.
- MUNCK, A., GUYRE, P., HOLBROOK, N. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrinol Rev* **5**: 25-44.
- MYERS, M.J., FARRELL, D.E., EVOCK-CLOVER, C.M., COPE, C.V., HENDERSON, M., STEELE, N.C. (1995). Effect of recombinant growth hormone and chromium picolinate on cytokine production and growth performance in swine. *Pathobiology* **63**: 283-287.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. (1997). The Role of Chromium in Animal Nutrition. Natl. Acad. Press, Washington, DC, ABD.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. (2001). Nutrient Requirements of Dairy Cattle. Natl. Acad. Press, Washington, DC, ABD.
- NAZIFI, S., AHMADI, M.R., GHEISARI, H.R. (2008). Hematological changes of dairy cows in postpartum period and early pregnancy. *Comp Clin Pathol* **17**: 157-163.

- NIKKHAH, A., MIRZAEI, M., KHORVASH., M.H., RAHMANI, R., GHORBANI, G.R. (2011). Chromium improves production and alters metabolism of early lactation cows in summer. *J Anim Physiol Anim Nut.* **95**: 81-89.
- OFFENBACHER, E.G., RINKO, C., PI-SUNYER, F.X. (1985). The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* **42**: 454-461.
- OLTENACU, P.A., BRITT, J.H., BRAUN, R.K., MELLNBERGER, R.W. (1983). Relationships among type of parturition, type of discharge from genital tract, involution of the cervix and subsequent reproductive performance in Holstein cows. *J Dairy Sci* **66**: 612-619.
- O'QUINN, P.R., SMITH, J.W., NELSEN, J.L., TOKACH, M.D., GOODBAND, R.D., OWEN, Q. (1998). Effects of source and level of added chromium on growth performance and carcass characteristics of growing-finishing pigs. *J Anim Sci.* **76 (Suppl. 2)**: 56
- OTT, E.A., KIVIPELTO, J. (1999). Influence of chromium tripicolinate on growth and glucose metabolism in yearling horses. *Journal of Animal Science* **77**: 3022-3030.
- OVERTON, T.R., WALDRON, M.R. (2004). Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health. *J. Dairy Sci.* **87**: E105-E119.
- PAGAN, J.D., JACKSON, S.G., DUREN, S.E. (1995). The effect of chromium supplementation on metabolic response to exercise in thoroughbred horses. In: *Proceedings of Alltech's 11th Annual Symposium, Biotechnology in the Feed Industry* Eds.: Lyons, P., Jacques, K.A., Nottingham University Press, Birleşik Krallık, syf 249-256.
- PAGE, T.G., SOUTHERN, L.L., WARD, T.L., THOMPSON, D.L. (1993). Effect of chromium picolinate on growth and serum and carcass traits of growing-finishing pigs. *J Anim Sci.* **71**: 656-662.
- PALLAUF, J., MULLER, A.S. (2006). Inorganic feed additives. In: *Biology of Nutrition in Growing Animals* Eds.: Mosenthin, R., Zentek, J., Zebrowska, T., Elsevier, Philadelphia, ABD.
- PATERSON, J.Y.F. (1957). 17-Hydroxycorticosteroids and leucocytes in the blood of dairy cattle. *J Comp Pathol* **67**: 165-179.
- PECHOVA, A., CECH, S., PAVLATA, L., PODHORSKY, A. (2003). The influence of chromium supplementation on metabolism, performance and reproduction of dairy cows in a herd with increased occurrence of ketosis. *Czech Journal of Animal Science*, **48**: 348-358.

- PECHOVA, A., ILLEK, J., SINDELAR, M., PAVLATA, L. (2002b). Effects of chromium supplementation on growth rate and metabolism in fattening bulls. *Acta Veterinaria Brno* **71**: 535-541.
- PECHOVA, A., PAVLATA, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina* **1**: 1-18
- PECHOVA, A., PAVLATA, L., ILLEK, J. (2002c): Metabolic effects of chromium administration to dairy cows in the period of stress. *Czech Journal of Animal Science* **47**: 1-7.
- PECHOVA, A., PODHORSKY, A., LOKAJOVA, E., PAVLATA, L., ILLEK, J. (2002a). Metabolic effects of chromium supplementation in dairy cows in the periparturient period. *Acta Veterinaria Brno* **71**: 9-18.
- PHILLIPS, G.J., CITRON, T.L., SAGE, J.S., CUMMINS, K.A., CECAVA, M.J., MCNAMARA, J.P. (2003). Adaptations in body muscle and fat in transition dairy cattle fed differing amounts of protein and methionine hydroxy analog. *J Dairy Sci* **86**: 3634-3647.
- POTTER, J.F., LEVIN, P., ANDERSON, R.A., FREIBERG, J.M., ANDRES, R. (1985). Glucose metabolism in glucose-intolerant older people during chromium supplementation. *Metabolism* **34**: 199-204.
- PULS, R. (1990). Mineral Levels in Animal Health: Diagnostic Data, Sherpa Intl., İngiliz Kolumbiyası, Kanada.
- RABINOWITZ, M.B., GONICK, H.C., LEVINE, S.R., DAVIDSON, M.B. (1983): Clinical trial of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. *Biological Trace Element Research*, **5**: 449-466.
- RAJORA, V.S., PACHAURI, S.P. (1994). Blood profiles in preparturient and postparturient cows and in milk fever cases. *Indian Journal of Animal Science* **64**: 31-34.
- RANHOTRA, G.S., GELROTH, J.A. (1986). Effects of high chromium baker's yeast on glucose tolerance and blood lipids in rats. *Cereal Chemistry* **63**: 411-413.
- RIALES, R., ALBRINK, J.M. (1981). Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high density lipoprotein of adult men. *American Journal of Clinical Nutrition* **34**: 2670-2678.
- ROMERO, M., PINOS-RODRIGUEZ, J.M., HERRERA, J.G., GARCIA, J.C., SALEM, A.Z.M., BARCENA, R., ALVAREZ, G. (2009). Influence of zilpaterol and mineral-yeast mixture on ruminal fermentation and growth performance in finishing steers. *J Appl Anim Res.* **35**: 77-81.

- ROTH, J.A., KAEBERLE, M. (1982). The effect of glucocorticoids on the bovine immune system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **180**: 230-235
- RUBINO, G., DERAMO, S., NOCCO, A., LOGLISCI, A., LACINIO, R., SELVAGGI, M., LACALANDRA, G.M. (2013). Evaluation of peripartum hematochemical and metabolic profile to identify cattle at risk for metritis. *XIII Middle european Buiatric's Congress*, syf 497-502. Belgrad, Srbistan.
- SAAD, A.M., CONCHA, C., ASTROM, G. (1989). Alterations in neutrophil phagocytosis and lymphocyte blastogenesis in dairy cows around parturition. *J Vet Med B* **36**: 337-345.
- SADRI, A., GHORBANI, G.R., RAHMANI, H.R., SAMIE, A.H., KHORVASH, M., BRUCKMAIER, R.M. (2009). Chromium supplementation and substitution of barley grain with corn: effects on performance and lactation in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* **92**: 5411-5418.
- SANCHEZ-MENDOZA, B., MONTELONGO-TERRIQUEZ, A., PLASCENCIA, A., TORRENTERA, N., WARE, R.A., ZINN, R.A. (2015). Influence of feeding chromium-enriched enzymatically hydrolyzed yeast on growth performance, dietary energetics and carcass characteristics in feedlot cattle under conditions of high ambient temperature. *J. App. Anim. Res.* **43:4** 390-395.
- SANO, H., KATO, Y., TAKEBAYASHI, A., SHIGA, A. (1999). Effects of supplemental chromium and isolation stress on tissue responsiveness and sensitivity to insulin in sheep. *Small Ruminant Research* **33**: 239-246.
- SANO, H., KONNO, S., SHIGA, A. (2000a). Chromium supplementation does not influence glucose metabolism or insulin action in response to cold exposure in mature sheep. *Journal of Dairy Science* **78**: 2950-2956.
- SANO, H., KONNO, S., SHIGA, A. (2000b). Effects of supplemental chromium and heat exposure on glucose metabolism and insulin action in sheep. *Journal of Agricultural Science* **134**: 319-325.
- SANO, H., MOWAT, D.N., BALL, R.O., TROUT, D.R. Effect of supplemental chromium on whole body kinetics of glucose, lactate, and propionate in rams fed a high grain diet. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* **118(1)**: 117-121
- SANO, H., NARAHARA, S., KONDO, T., TAKASHI, A., TERASHIMA, Y. (1993). Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* **10**: 191-197.
- SCHERMAIER, A.J., O'CONNOR, L.H., PEARSON, K.H. (1985). Semi-automated determination of chromium in whole blood and serum by Zeeman electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Clinical Chemistry Acta* **152**: 123-134.

- SCHRAUZER, G.N., SHRESTA, K.P., MOLENAAR, T.B., MEAD, S. (1986): Effects of chromium supplementation on feed energy utilization and the trace element composition in the liver and heart of glucose-exposed young mice. *Biological Trace Element Research*, **9**: 79-87.
- SCHROEDER, H.A., BALASSA, J.J., VINTON, W.H. (1965). Chromium, cadmium and lead in rats. *J. Nutr.* **86**: 51.
- SCHWARZ, K., MERTZ, Z. (1957). A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **72**: 515-518.
- SCHWARZ, K., MERTZ, Z. (1959): Chromium (III) and glucose tolerance factor. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **85**: 292-295.
- SHAFFER, L., ROUSSEL, J.D., KOONCE, K.L. (1981). Effects of age, temperature, season, and breed on blood characteristics of dairy cattle. *Journal of Dairy Science* **64**: 62-70.
- SHELTON, J.L., PAYNE, R.L., JOHNSON, S.L., BIDNER, T.D., SOUTHERN, L.L., ODGAARD, R.L. (2003). Effect of chromium propionate on growth, carcass traits, pork quality, and plasma metabolites in growing-finishing pigs. *J Anim Sci.* **81**: 2515-2524.
- SHRIVASTAVA, R., UPRETI, R.K., SETH, P.K., CHATURVEDI, U.C. (2002). Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* **34**: 1-7.
- SIMONOFF, M., SHAPCOTT, D., ALAMEDDINE, S., SUTTER-DUB, M.T., SIMONOFF, G. (1992): The isolation of glucose tolerance factors from Brewer's yeast and their relation to chromium. *Biological Trace Element Research* **32**: 25-38.
- SINGH, J., MURRAY, R.D., MSHELIA, G., WOLDEHIWET, Z. (2008). The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Vet. J.* **175**: 301-309.
- SMITH, K.L., WALDRON, M.R., DRACKLEY, J.K., SOCHA, M.T., OVERTON, T.R. (2005). Performance of dairy cows as affected by prepartum dietary carbohydrate source and supplementation with chromium throughout the transition period. *J. Dairy Sci.* **88**: 255-263.
- SOLTAN, M.A. (2009). Effect of dietary chromium supplementation on productive and reproductive performance of early lactating dairy cows under heat stress. *J Anim Physiol Anim Nutr* **94**: 264-272.
- SPEARS, J.W. (2000). Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society* **59**: 587-594.

- SPEARS, J.W., TRIVEDI, S. (2013). Chromium (III) and the immune system. In: *Encyclopedia of Metalloproteins* Eds.: Uversky, V.N., Kretsinger, R.H., Permyakov, E.A. Springer Press, syf 641-645.
- SPEARS, J.W., WEISS, W. (2014). Invited Review: Mineral and vitamin nutrition in ruminants. *The Professional Animal Scientist* **30**: 180-191.
- SPEARS, J.W., WHISNANT, C.S., HUNTINGTON, G.B., LLOYD, K.E., FRY, R.S., KRAFKA, K., LAMPTEY, A., HYDA, J. (2012). Chromium propionate enhances insulin sensitivity in growing cattle. *J. Dairy Sci.* **95**: 2037-2045.
- SPICER, L.J., ECHTERNKAMP, S.E. (1995) The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domest Anim Endocrinol* **12**: 233-245.
- STAHLHUT, H.S., WHISNANT, C.S., LLOYD, K.E., BAIRD, E.J., LEGLEITER, L.R., HANSEN, S.L., SPEARS, J.W. (2006a). Effect of chromium supplementation and copper status on glucose and lipid metabolism in Angus and Simmental beef cows. *Animal Feed Science and Technology* **128**: 253-265.
- STAHLHUT, H.S., WHISNANT, C.S., SPEARS, J.W. (2006b). Effect of chromium supplementation and copper status on performance and reproduction of beef cows. *Animal Feed Science and Technology* **128**: 266-275.
- STEARNS, D.M., KENNEDY, L.J., COURTNEY, K.D., GIANGRANDE, P.H., PHIEFFER, L.S., WETTERHAHN, K.E. (1995). Reduction of chromium (VI) by ascorbate leads to chromium DNA-binding and DNA strand breaks in vitro. *Biochemistry*, **34**: 910-919.
- STOECKER, B.J. (1999a). Chromium. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* Ed.: Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M., Ross, A.C., Williams & Wilkins Press, sy. 277-282.
- STOECKER, B.J. (1999b). Chromium absorption, safety, and toxicity. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* **12**: 163-169.
- STRAUB, O.C., SCHALM, O.W., HUGHES, J.P., THEILEN, G.H. (1959). Bovine hematology. II. Effect of parturition and retention of fetal membranes on blood morphology. *J Am Vet Med Assoc* **135**: 618-622.
- STRIFFLER, J.S., LAW, J.S., POLANSKY, M.M., BHATHENA, S.J., ANDERSON, R.A. (1995). Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism* **44**: 1314-1320.
- SUBIYATNO, A. (1994). Supplemental chromium for dairy cows: response to glucose challenges and early lactation performance. Doktora Tezi, Guelph Üniversitesi, Guelph, Ontario, Kanada.

- SUBIYATNO, A., MOWAT, D.N., LIPTRAP, R.M. (1993b). The effect of supplemental chromium on early lactation performance of Holstein cows. *J. Dairy Sci.* **76(suppl 1)**: 304.
- SUBIYATNO, A., MOWAT, D.N., YANG, W.Z. (1996). Metabolite and hormonal responses to glucose or propionate infusions in periparturient dairy cows supplemented with chromium. *Journal of Dairy Science* **79**: 1436-1445.
- SUBIYATNO, A., YANG, W.Z., MOWAT, D.N., SPIERS, G.A. (1993a). Chelated chromium alters plasma metabolite responses to glucose infusion in dairy cows. *J. Dairy Sci.* **76**: 304.
- SUMRALL, K.H., VINCENT, J.B. (1997). Is glucose tolerance factor an artefact produced by acid hydrolysis of lowmolecular-weight chromium-binding substance? *Polyhedron* **16**: 4171-4177.
- SUZUKI, Y., FUKUDA, K. (1990). Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. *Archives of Toxicology* **64**: 169-176.
- SWANSON, K.C., HARMON, D.L., JACQUES, K.A., LARSON, B.T., RICHARDS, C.J., BOHNERT, D.W., PATON, S.J. (2000). Efficacy of chromium yeast supplementation for growing beef steers. *Anim Feed Sci Technol.* **86**: 95-105.
- ŞAHİN, K., ŞAHİN, N., GÜLER, T., ÇERÇİ, İ.H., ERKAL, N. (1996). Elazığ ferrokrom fabrikası çevresinde otlayan hayvanlarda kromun etkisi üzerine bir araştırma. *F. Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi* **10**: 259-263.
- ŞAHİN, K., ŞAHİN, N., ONDERCI, M., GURSU, F., CIKIM, G. (2002). Optimal dietary concentration of chromium for alleviating the effect of heat stress on growth, carcass qualities, and some serum metabolites of broiler chickens. *J. Biological Trace Element Research* **89**: 5364.
- TARGHIBI, M.R., KAFILZADEH, F., KARAMI SHABANKAREH, H. (2011). Chromium supplementation effects on serum nitrogen constituents of dairy cows in late gestation and early lactation. *Euphrates Journal of Agriculture Science.* **3 (9)**: 239-242.
- TENNANT, B., HARROLD, D., REINA-GUERRA, M., KENDRICK, J.W., LABEN, R.C. (1974). Hematology of the neonatal calf: erythrocyte and leukocyte values of normal calves. *Cornell Veterinarian* **64**: 516-532.
- THATCHER, W.W., WILCOX, C.J. (1973). Postpartum estrus as an indicator of reproductive status in the dairy cow. *J Dairy Sci* **56**: 608-610.

- TIAN, L., LAWRENCE, D.A. (1996). Metal-induced modulation of nitric oxide production in vitro by murine macrophages: lead, nickel, and cobalt utilize different mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **141**: 540-547.
- TURGUT, K. (2000) Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. *Bahçivanlar Basım Sanayi*, Konya.
- TUZCU, A., BAHÇECİ, M., DURSUN, M., PARMAKSIZ, Y., ERTEM, M., DALGIÇ, A., TURGUT, C., KALE, E. (2004). Can long-term exposure to chromium improve insulin sensitivity in chromium mine workers? *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* **17**: 55-63.
- URBERG, M., GEMEL, M.B. (1987). Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans. *Metabolism*, **36**: 896-899.
- UUSITUPA, M.I.J., MYKKANEN, L., SIITONEN, O., LAAKSO, M., SARLUND, H. (1992). Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide, and lipid levels. *British Journal of Nutrition* **68**: 209-216.
- VALDES-GARCIA, Y.S., AGUILERA-SOTO, J.I., BARRERAS, A., ESTRADA-ANGULO, A., GOMEZ-VAZQUEZ, A., PLASCENCIA, A., RIOS, F.G., REYES, J.J., STUART, J., TORRENTERA, N. (2011). Growth performance and carcass characteristics in finishing feedlot heifers fed different levels of chromium-enriched live yeast or fed zilpaterol hydrochloride. *Cuban J Agric Sci.* **4**: 361-368.
- VAN BRUWAENE, R., GERBER, G.B., KIRCHMANN, R., COLARD, J., VAN KERKOM, J. (1984). Metabolism of ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁵⁹Fe and ⁶⁰Co in lactating dairy cows. *Health Physics* **46**: 1069-1082.
- VAN DE LIGHT, J.L., LINDEMANN, M.D., HARMON, R.J., MONEGUE, H.J., CROMWELL, G.L. (2002). Effect of chromium tripicolinate supplementation on porcine immune response during the postweaning period. *J. Anim. Sci.* **80**: 449-455.
- VAN ENGELN, E., DE GROOT, M.W., BREEVELD-DWARKASING, V.N.A., EVERTS, M.E., VAN DER WEYDEN, G.C., TAVERNE, M.A.M., RUTTEN, V.P.M.G. (2009). Cervical ripening and parturition in cows are driven by a cascade of pro-inflammatory cytokines. *Reprod. Domest. Anim.* **44**: 834-841.
- VARGAS-RODRIGUEZ, C.F., YUAN, K., TITGEMEYER, E.C., MAMEDOVA, L.K., GRISWOLD, K.E., BRADFORD, B.J. (2014). Effects of supplemental chromium propionate and rumen-protected amino acids on productivity, diet digestibility, and energy balance of peak-lactation dairy cattle. *J. Dairy Sci.* **97**: 3815-3821.

- VEILLON, C., PATTERSON, K.Y. (1999). Analytical issues in nutritional chromium research. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* **12**: 99-109.
- VILLALOBOS-F., J.A., ROMERO-R., C., TARRAGO-C., M.R., RASADO, A. (1997). Supplementation with chromium picolinate reduces the incidence of placental retention in dairy cows. *Can. J. Dairy Sci.* **77**: 329.
- VINCENT, J.B. (2000). The biochemistry of chromium. *Journal of Nutrition* **130**: 715-718.
- VINCENT, J. B. (2001). The bioinorganic chemistry of chromium (III). *Polyhedron* **20**: 1-26.
- WADA, O., WU, G.Y., YAMAMOTO, A., MANABE, S., ONO, T. (1983). Purification and chromium-excretory function of low-molecular-weight, chromium-binding substances from dog liver. *Environmental Research* **32**: 228-239.
- WALLACH, S. (1985). Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency. *Journal of American College Nutrition* **4**: 107-120.
- WENK, C., GEBERT, S., PFIRTER, H. (1995). Chromium supplements in the feed for growing pigs: influence on growth and meat quality. *Archives of Animal Nutrition* **48**: 71-81.
- WOOD, R., MILLS, P.B., KNOBEL, G.J., HURLOW, W.E., STOKOL, J.M. (1990). Acute dichromate poisoning after use of traditional purgatives a report of 7 cases. *South African Medical Journal* **77**: 640-642.
- WRIGHT, A.J., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1994). Supplemental chromium and bovine respiratory disease vaccines for stressed feeder calves. *Can. J. Anim. Sci.* **74**: 287-295.
- WRIGHT, A.J., MALLARD, B.A., MOWAT, D.N. (1995). The influence of supplemental chromium and vaccines on the acute phase response of stressed feeder calves. *Can. J. Vet. Res.* **59(4)**: 311-315.
- YAMAMOTO, A., WADA, O., ONO, T. (1983). Distribution and chromium-binding capacity of a low-molecular weight, chromium-binding substance in mice. *Journal of Inorganic Biochemistry* **22**: 91-102.
- YAMAMOTO, A., WADA, O., ONO, T. (1987). Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *European Journal of Biochemistry* **165**: 627-631.
- YAMAMOTO, A., WADA, O., MANABE, S. (1989). Evidence that chromium is an essential factor for biological activity of low molecular weight chromium-

binding substance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **163**: 189-193.

YANG, W.Z., MOWAT, D.N., SUBIYATNO, A., LIPTRAP, R.M. (1996). Effects of chromium supplementation on early lactation performance of Holstein cows. *Canadian Journal of Animal Science* **76**: 221-230.

ZANKER, I.A., HAMMON, H.M., BLUM, J.W. (2001). Delayed feeding of first colostrums: are there prolonged effects on haematological, metabolic and endocrine parameters and on growth performance in calves? *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* **85**: 53-66.

