

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİPARTURİENT DÖNEM SÜTÇÜ SIĞIRLARDA PROPİLEN
GLİKOL, METHİONİN VE SODYUM BORATIN METABOLİK
PROFİL ÜZERİNE ETKİLERİ**

Veteriner Hekim Mustafa KABU

İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Turan CİVELEK

Bu tez Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu tarafından 08.VF.05 Proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No: 2009-004

AFYONKARAHİSAR

2009

KABUL ve ONAY

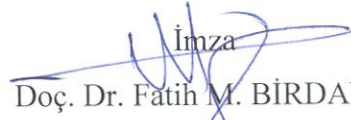
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

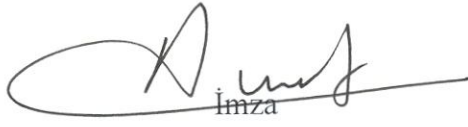
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

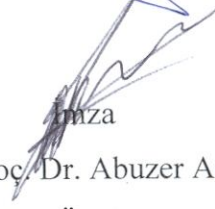
Tez Savunma Tarihi: 18.11.2009


İmza
Prof. Dr. Kürşat TURGUT
Jüri Başkanı

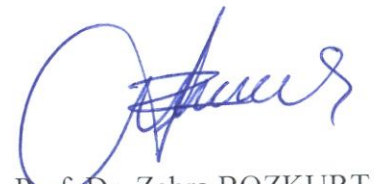

İmza
Doç. Dr. Turan CİVELEK
Üye


İmza
Doç. Dr. Fatih M. BİRDANE
Üye


İmza
Doç. Dr. Alper SEVİMLİ
Üye


İmza
Yrd. Doç. Dr. Abuzer ACAR
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi Mustafa KABU'nun "Periparturient Dönem Sütçü Sığırlarda Propilen Glikol, Methionin ve Sodyum Boratın Metabolik Profil Üzerine Etkileri" başlıklı tezi 23/11/2009 günü saat 16:30'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Zehra BOZKURT
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Süt sığırcılığı işletmelerindeki en önemli sorun periparturient dönemde yaşanan verim kaybıdır. Özellikle son 30 yıldır damızlık işletmelerin sadece süt verimine endeksli ıslah çalışmaları yapmaları, dünya genelinde hastalıklara dayanıksız, meme ve ayak yapısı bozuk bir sığır popülasyonuna yol açmıştır. Son yıllarda bu durum düzeltilmeye çalışılsa da, periparturient dönem problemler yaygın olarak gözlenmekte ve hayvanların verimi üzerine negatif olarak etki etmektedir.

Periparturient dönem sorunlarının yüksek insidansının nedenleri arasında; bakım, besleme problemleri (aşırı besleme, gıda alımındaki azalma veya dengesiz besleme), stres ve Negatif enerji balansı (NEB) da önemli yer tutar. Sütçü sığırlarda gebeliğin son dönemi ve laktasyonun ilk dönemi arası süreçte (periparturient dönem) önemli metabolik ve endokrin değişiklikler meydana gelir.

Periparturient dönem enerji-protein yetersizlikleri veya dengesizliği farklı bileşiklerin uygulanması ile düzeltilmeye çalışılmaktadır. Bu durumdaki hayvanlara propilen glikol, yağ, melas, methionin, kolin, lizin vb. katkıları tavsiye edilmekte ve bu bileşikler günümüzde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Son yıllarda boraks'ın da sığırlarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak bu maddeler etkileri yönüyle karşılaştırılmamış ve farklılıkları ortaya konulmamıştır.

Çalışma boyunca desteğini esirgemeyen başta Doç. Dr. Fatih Mehmet Birdane olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Erdoğan Uzlu, Dr. Cenker Çağrı Cıngı, Yrd. Doç. Dr. Abuzer ACAR, Veteriner Hekim Himmet Akkaya ve Hakan İşgören, Arş. Gör. H. Buğra Koca, Arş. Gör. Ayhan Vurmaz, Arş. Gör. Cangir Uyarlar ve Korel Tarım işletmesi ve personeli ile Eti Maden Genel Müdürlüğü Kırka Bor İşletmesi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
GRAFİKLER	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
1.GİRİŞ	1
2.LİTERATÜR BİLGİ	3
2.1.Periparturient Dönemin Önemi	3
2.2.Periparturient Dönemde Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler	5
2.2.1.Glukoz Metabolizması	5
2.2.2 Lipid Metabolizması	7
2.3.Periparturient Dönem Hastalıkların Oluşmasında Negatif Enerji Balansı ve Adaptasyonu	15
2.4.Propilen Glikol, Methionin, Bor'un Metabolizma Üzerine Etkileri	16
2.4.1.Propilen Glikol	16
2.4.2.Methionin	20
2.4.3.Bor	22
3.MATERYAL VE METOT	30
3.1.Hayvan Materyali ve Kan Örneklerinin Toplanması	30
3.2. Klinik ve Hematolojik Muayeneler	32
3.3. Biyokimyasal Muayeneler	32
3.4.İstatistik analizler	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ	82
7.KAYNAKLAR DİZİNİ	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,3-BPG : 1,3-bisphosphoglycerate	Hb : Hemoglobin
2-PG : 2-phosphoglycerate	HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
3-PG : 3-phosphoglycerate	HP : Ham Protein
α-GP : Glyceralphosphate	IGF : İnsulin-like growth factors
ADF : Acid Detergent Fiber	IGF-I : İnsulin-like growth faktör I
ALB : Albumin	I/G : İnsülin/glukagon oranı
ALP : Alkalen Fosfataz	K⁺ : Potasyum
ALT : Alanin Amino Transferaz	KLA : Konjuge Linoleik asit
AS T : Aspartat Amino Transferaz	KM : Kuru Madde
Apo B100 : Apolipoprotein B100	LCAT : Lesitin kolesterol asil transferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz	LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
ATP : Adenozin Trifosfat	Mg⁺ : Magnezyum
B⁻ : Bor (Boron)	Na⁺ : Sodyum
BCS : Vücut kondisyon skoru	NAD : Nikotinamid aminodehidrogenaz
BHBA : Betahidroksi butirat	NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
BUN : Kan Üre Nitrojen	NDF : Neutral Detergent Fiber
Ca⁺ : Kalsiyum	NEB : Negatif Enerji Balansının
CETP : Kolesterol ester transfer protein	NEFA : Esterleşmemiş yağ asidi
CK : Kreatin kinaz	NEL : Net Enerji Laktasyon
CM : Şilomikronlar	P : Fosfor
CPT-1 : Karnitine palmityltransferase 1	PCV : Hematokrit
Cu : Bakır	PEP : Phosphoenol pyruvate
F-1,6-P2 : Fructose-1,6-bisphosphate	PG : Propilen glikol
F-6-P : Fructose-6-phosphate	Pi : İnorganik Fosfat
Fe : Demir	TAG : Triacylglycerol
FFA : Serbest yağ asitleri	TBil : Total bilirubin
FL : Fatty liver	TCA : Trikarboksilik asit siklusundan
G-3-P : Gliseraldehit-3-fosfat	TChol : Total Kolesterol
GFR : Glomerular filtrasyon oranı	TG : Trigliserid
GGT : Gama Glutamil Transferaz	TP : Total Protein
GLP1 : Glukagon like peptid 1	VLDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
Glu : Glukoz	
GPD : Gliseraldehit Fosfat Dehidrogenaz	

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Metabolik hastalıklar arası ilişkiler ve diğer risk faktörleri	4
Şekil 2.2. Süt sığırı NEFA Metabolizması	9
Şekil 2.3. Propionat metabolizması	10

TABLOLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Yüksek verimli sütçü sığırlarda bazı periparturient hastalıkların insidansı	4
Tablo 3.1. Mevcut rasyon içeriği	31
Tablo 4.1. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TP konsantrasyonları (g/dl) (Mean \pm StdDev)	39
Tablo 4.2. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları ALB konsantrasyonları (g/dl) (Mean \pm StdDev)	39
Tablo 4.3. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları BUN konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	39
Tablo 4.4. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TBil. konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	40
Tablo 4.5. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları ALT konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)	40
Tablo 4.6. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları AST konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)	40
Tablo 4.7. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları GGT konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)	41
Tablo 4.8. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TChol. konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	41
Tablo 4.9. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TG konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	41

VIII

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.10. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları HDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	42
Tablo 4.11. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları LDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	42
Tablo 4.12. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları VLDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	42
Tablo 4.13. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları glukoz konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)	43
Tablo 4.14. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları insülin konsantrasyonları (μ g/L) (Mean \pm StdDev)	43
Tablo 4.15. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları glukagon konsantrasyonları (ng/ml) (Mean \pm StdDev)	43
Tablo 4.16. Methionin (M), Propilen glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları İnsülin/Glukagon oranı (Mean \pm StdDev)	44
Tablo 4.17. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları NEFA konsantrasyonları (mmol/L) (Mean \pm StdDev)	44
Tablo 4.18. Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları BHBA konsantrasyonları (mmol/L) (Mean \pm StdDev)	44

GRAFİKLER

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 4.1. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TP konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	45
Grafik 4.2. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının ALB konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	45
Grafik 4.3. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının BUN konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	45
Grafik 4.4. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TBil. konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	46
Grafik 4.5. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının ALT konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	46
Grafik 4.6. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının AST konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması.	46
Grafik 4.7. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının GGT konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması.	47
Grafik 4.8. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TChol. konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	47
Grafik 4.9. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TG konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	47
Grafik 4.10. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının HDL konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	48
Grafik 4.11. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının LDL konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	48
Grafik 4.12. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının VLDL konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	48

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 4.13. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının glukoz konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	49
Grafik 4.14. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının insülin konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	49
Grafik 4.15. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının glukagon konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	49
Grafik 4.16. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının İnsulin/Glukagon oranının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	50
Grafik 4.17. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının NEFA konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	50
Grafik 4.18. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının BHBA konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması	50

ÖZET**Periparturient Dönem Sütçü Sığırlarda Propilen Glikol, Methionin ve Sodyum Boratın Metabolik Profil Üzerine Etkileri**

Sunulan çalışmada periparturient dönem Holstein ırkı, sağlıklı 24 sığır kullanıldı. Propilen Glikol (PG) (500 g/gün), Methionin (M) (15 g/gün) ve Sodyum Borat (B) (30 g/gün)'ın bazı hormon ve serum metabolitleri üzerine etkileri incelendi. Total protein (TP), albumin (ALB), kan üre nitrojen (BUN), total bilirubin (TBil), glukoz, trigliserit (TG), total kolesterol (TChol) ve bazı lipoproteinler (LDL, VLDL, HDL), esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), β -hidroksi butirik asit (BHBA), insülin (I), glukagon (G), (I/G) ve bazı serum enzimlerini (AST, ALT, GGT) belirlemek için doğum öncesi (-15., -7. günler), buzağılama günü (0. gün) ve doğum sonrası (+7., +15. günler) kan örnekleri alındı.

Çalışma süresince ALT ve GGT'de değişiklik belirlenmezken, tüm gruplarda AST aktivitesinin +7. ve +15. gün değerlerinin -15. ve -7. gün değerlerinden yüksek olduğu tespit edildi. Buzağılama gününe kadar (-15. günden 0. güne) tüm gruplarda BUN (Kontrol (K) $p < 0.05$ ve M, PG, B için $p > 0.05$), glukoz (M, PG, B ve K, $p < 0.01$), TBil (K, $p > 0.05$; M, PG, B için $p < 0.05$) ve NEFA (M, PG, B, K için $p < 0.05$) konsantrasyonlarında artışlar belirlenirken; TP (M, $p < 0.05$ ve PG, B, K için $p > 0.05$), HDL, LDL, VLDL, TG ve TChol (M, PG, B ve K için $p < 0.05$), konsantrasyonlarında azalma eğilimi belirlendi. Buzağılama günü M, PG ve B ($p < 0.05$) gruplarında insülin konsantrasyonlarının azaldığı belirlendi. K grubu ile karşılaştırıldığında -7. gün glukoz konsantrasyonları PG, M ($p < 0.05$) ve B'de daha yüksekti. Gruplar arasında -15., -7., +7. gün glukagon konsantrasyonları farklı ($p < 0.05$) bulundu. Doğumdan sonra M (+7. gün) ve B (+15. gün) gruplarında BHBA konsantrasyonları artmıştı.

Methionin, Propilen Glikol ve Sodyum Borat uygulamalarından sonra metabolik profilde kaydedilen değişiklikler periparturient dönemde metabolik durumun iyileştirilmesinde bu bileşiklerin faydalı olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Periparturient dönem, Propilen glikol, Methionin, Sodyum borat, Sütçü sığır

SUMMARY**Effects of Propylene Glycol, Methionine and Sodium Borate on Metabolic Profile in Dairy Cattle During Periparturient Period**

In this study twenty four healthy Holstein cows in periparturient period were used. Effects of Propylene Glycol (PG) (500 g/d), Methionine (M) (15 g/d) and Sodium Borate (B) (30 g/d) on some hormone and serum metabolite were analyzed. To determine total protein (TP), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin (TBil) glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TChol) and some lipoproteins (LDL, VLDL, HDL), nonesterified fatty acids (NEFA), β -hydroxybutyrate (BHBA), insulin (I), glucagon (G), I/G and some serum enzymes (AST, ALT, GGT) blood samples were collected in prepartum (-15., -7. days) calving (0. Day) and postpartum (+7, +15 days) periods.

During this study, while there was no alteration in ALT and GGT, AST activities in +7., +15. day were significantly higher from -15., -7. in all groups. Until calving day (-15 to 0 days), concentrations of BUN ($p < 0.05$ for Control (C); $p > 0.05$ for M, PG, B), glucose ($p < 0.01$ for M, PG, B, C) TBil ($p > 0.05$ for C; $p < 0.05$ for M, PG, B), NEFA ($p < 0.05$ for M, PG, B, C), concentrations were increasing while TP ($p < 0.05$ for M, $p > 0.05$ for PG, B, C) HDL, LDL, VLDL, TG, TChol ($p < 0.05$ for M, PG, B, C), concentrations tended to decreased. On calving day, insulin concentration of M, PG, and B ($p < 0.05$) groups decreased. When compared with C group, -7 day glucose concentration were higher in PG, M ($p < 0.05$) and B groups. Among the groups -15., -7., +7. day glucagon concentration were different ($p < 0.05$). In M (day +7) and B (day +15) groups, BHBA concentrations increased postpartum.

The recorded alterations in metabolic profile after Methionine, Propylene Glycol and Sodium Borate applications demonstrated that these compounds would be useful in healing the metabolic status in periparturient period.

Key Words : Periparturient period, Propylene glycol, Methionine, Sodium borate, Dairy cattle

1. GİRİŞ

Prepartum son dört hafta ile postpartum ilk dört hafta arasındaki süreç periparturient dönem veya geçiş periyodu olarak adlandırılır (1-6).

Metabolik olaylar periparturient dönemde çok hızlı şekillenmekte ve buna bağlı olarak fizyolojik durum hızlı bir şekilde değişmektedir. Bu dönemdeki adaptasyon yetersizlikleri birçok sorunu beraberinde getirir (5,7).

Yetiştiricilikteki en temel unsur, hayvandan mümkün olabilen en yüksek ürünü elde etmektir. Verim düzeyinin hayvanın metabolik rezerv kapasitesini aşması periparturient dönem metabolizma hastalıklarının ortaya çıkışında önemli rol oynar (8). Sorunsuz bir periparturient dönem, sığırın laktasyon dönemindeki istikrarını etkileyen ana faktördür (3,4).

Sığırlarda periparturient dönemin optimal başarısı için karaciğer fonksiyonları, fatty liver (FL) ve diğer problemlerin varlığı araştırılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu biyokimyasal (metabolik profil) ve biyopsi analizleri ile değerlendirilir (9,10).

Metabolik profil, kan parametrelerinin analiz edilerek yorumlanmasıdır. Kan parametreleri ve fizyolojik olaylar arasındaki temel ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunur. Metabolik profil; Hematokrit (PCV), Hemoglobin (Hb), Kan Glukoz (Glu), Kan Üre Nitrojen (BUN), Albumin (ALB), Total Protein (TP) Kalsiyum (Ca), İnorganik Fosfat (Pi), Magnezyum (Mg), Potasyum (K), Sodyum (Na), Bakır (Cu) ve Demir (Fe) ölçümlerini kapsar (5,7,11,12,). Bu parametrelere son yıllarda Kolesterol (Chol), Kreatin kinaz (CK), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Trigliserit (TG), Serbest yağ asitleri (FFA), Betahidroksi butirat (BHBA), Esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), İnsülin, İnsülin-like growth factors (IGF) ve Glukagon da dahil edilmektedir (3,5,7,11,13-16). Ayrıca, serum apolipoprotein B100 (apo B100) konsantrasyon ölçümünün sütçü sığırlarda periparturient dönem hastalıklarının tanısında faydalı bir parametre olduğu da vurgulanmaktadır (17-19).

Geçiş periyodunda süt sığırları beslenme yönünden önemli bir değişim sürecine girer. Kuru dönemde yüksek oranda selüloz içeren rasyonla beslenen sığırlar, buzağılamayı takiben düşük oranda selüloz ve yüksek oranda enerji içeren rasyonu tüketmeye başlar (20). Sığırların periparturient dönemi problemsiz bir şekilde atlatılabilmesi, maksimum süt verimini sürdürebilmesi ve metabolik hastalıklardan korunabilmesi için glukoz, yağ asidi ve mineraller gibi önemli besin maddesine olan ihtiyaçlarının giderilmesi gereklidir (7).

Periparturient dönem boyunca metabolizmada meydana gelen sorunların minimize edilmesi amacıyla sığırlara kuru dönemde besin katkı maddeleri ile desteklenmiş rasyon verilmeli ve doğum öncesi depresyon ve stres kaynağı olabilecek çevre koşulları optimize edilerek bakım koşulları düzeltilmelidir. Bu dönem beslemede, enerji sağlayan maddeler ile vücut trigliserit mobilizasyonunu azaltan maddeler tercih edilmektedir (21). Pre ve postpartum dönemde kullanılan bu maddeler, gebelik sonrası oluşabilecek metabolizma hastalıklarından ve Negatif Enerji Balansının (NEB) istenmeyen etkilerinden korunmada önem arz eder. Peripartum dönemde glikojen, sıvı yağlar, gliserol, propilen glikol (PG), propiyonatlar, monensin, methionin, lizin, kolin, niasin, biotin, sodyum borat, konjuge linoleik asit (KLA) ve Xylitol gibi katkı maddeleri kullanımının periparturient dönemin sorunsuz atlatılmasında faydalı olabileceği bildirilmektedir (7,22,23).

Sunulan çalışmada; PG, methionin ve sodyum boratın benzer yaş, besleme ve verim özelliğine sahip sütçü sığırlarda metabolik profil üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak ortaya konması amaçlandı.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Periparturient Dönemin Önemi

Periparturient dönemin başarısı, laktasyon periyodu sırasında hayvanın ihtiyaçlarının belirlenmesine ve buna yönelik tedbirlerin alınmasına bağlıdır. Bu dönemde karşılaşılan ilk problem süt üretimi için gerekli temel besin madde ihtiyacındaki ani artıştır. Doğum sonrası sağlıklı bir sığır %26 oranında daha fazla enerjiye ve %25 daha fazla proteine ihtiyaç duyar (5). Bunun sonucu olarak erken laktasyon periyodunda her zaman NEB oluşma riski vardır (24,25).

Sütçü sığırlarda gebeliğin son döneminden laktasyonun ilk dönemine geçişte önemli endokrin ve metabolik değişimler meydana gelir. Gebeliğin sonuna doğru besinsel ihtiyaçlar fetüsün ve meme dokusunun gelişimini desteklemek için artar. Bu dönemde karaciğer, süt üretimine bağlı artan glukoz ihtiyacını karşılamak ve adipoz dokulardan mobilize olan aşırı miktardaki NEFA'yı işlemek için hızlı bir şekilde adapte olmak zorundadır. Enerji eksikliği fark edilir düzeyde olduğunda ve FFA konsantrasyonu önemli derecede arttığında insülin hassasiyeti ve iştah azalır. Bu dönem süt sığırlarının bir çoğunda, karaciğer hücrelerinde yağ birikmesi ile sonuçlanır (24-26). Periparturient dönem hastalıkların ortaya çıkışında, metabolizma adaptasyonundaki bu yetersizlik önemli rol oynar (27).

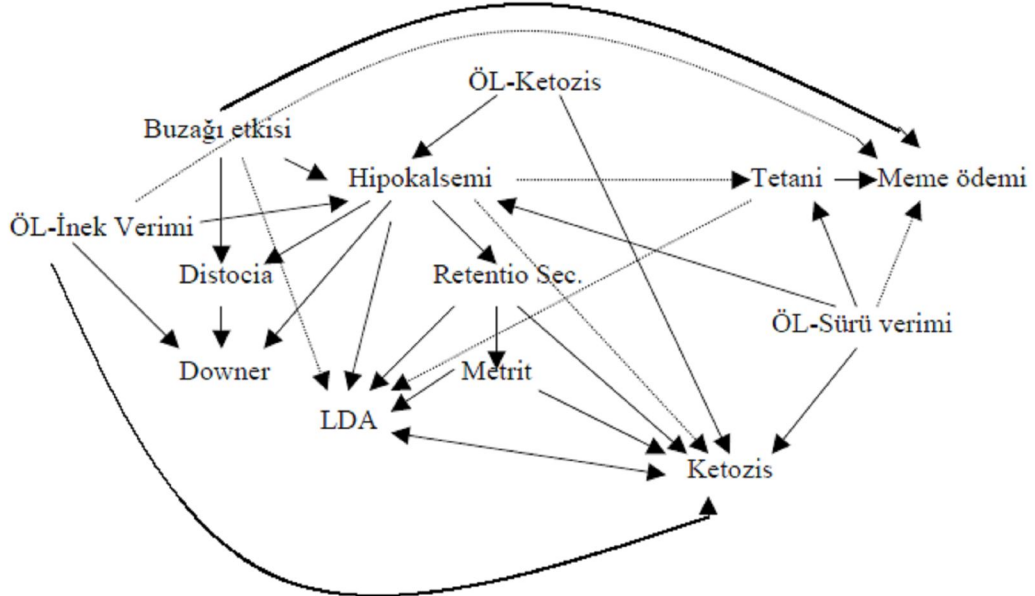
Periparturient dönemde görülen hastalıkların insidansının yüksek olmasının başlıca nedenleri arasında kuru dönemde aşırı besleme, gıda alımındaki azalma, doğuma yakın dönemde ortaya çıkan stres ve laktasyonun başlaması ile gelişen NEB sayılabilir (10,28,29). Geçiş periyodu hastalıkların görülme oranı ve sıklığındaki artış takip eden laktasyon dönemini etkileyen en önemli unsurdur (29).

Periparturient dönem hastalıklar metabolik (fatty liver, ketozis, abomasum deplasmanları, hipokalsemi, downer cow, subakut rumen asidozu), reproduktif (retentio sekundinarum ve dystocia), enfeksiyöz (metritis ve mastitis) ve ayak hastalıkları (laminitis) olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.1, Şekil 2.1). Bu hastalıkların birçoğu diğeri için de risk faktörü olabilir (29-36).

Tablo 2.1: Yüksek verimli sütü sığırlarda bazı periparturient hastalıkların insidansı (5)

Hastalık	Ortalama(%)	Sınırlar(%)
Doğum felci	7.2	0-44.1
Abomazum deplasmanı	3.3	0-14
Ketozis	3.7	0-20
Retensiyo	9.0	0-22.6
Metritis	12.8	0-66

Geçiş periyodu hastalıkları tek başlarına değerlendirilmez. Ketozis, hipokalsemi, retentio sekundarum, metritis ve abomazum deplasmanı gibi hastalıkların hepsi etiyolojik olarak FL ve birbiriyle ilişkilidir. Bunun yanı sıra; BCS'si yüksek olan sığırların diğerlerine göre bu dönem hastalıklara yakalanma riskinin dört kat yüksek olduğu da bildirilmiştir (32,35,37-41)



Şekil 2.1: Metabolik hastalıklar arası ilişkiler ve diğer risk faktörleri (5, 17,42). ÖL; önceki laktasyon.

Özellikle Periparturient dönem sığırların beslenme stratejisi ve sürü idaresinin bu dönem sığırların sağlık durumu ve süt verimleri üzerine direkt olarak etkili olduğu söylenebilir (29).

2.2. Periparturient Dönemde Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler

2.2.1. Glukoz Metabolizması

Holstein sığırlarda gebeliğin son dönemindeki tahmini glukoz ihtiyacı 1000-1100 g/gün, süt verimi döneminde ise 2700 gr/gün kadardır. Bu farkın hepatik glikoneogenesis yoluyla kapatıldığı bildirilmektedir. Doğum sonu artan bu glukoz ihtiyacının yaklaşık 500 gr/gün glukoz miktarını karşılayacak kısmı bağırsaklardan absorbe edilen amino asitlerden, laktat veya gliserol gibi endojen kaynaklardan glikoneogenesis ile sağlandığı bildirilmektedir (5).

Glikoneogenesis için, rumen fermentasyonu sonucu ortaya çıkan uçucu propiyonik asit, Trikarboksilik asit siklusundan (TCA) kazanılan laktat, karaciğerde katabolize edilerek depolanan ve bağırsaklardan emilen aminoasitler ve lipid mobilizasyonu sırasında adipoz dokulardan salınan gliserol ana kaynağı teşkil eder (5,7,43). Ruminantlarda karaciğerde glukoneogeneziste kullanılan kaynaklar arasında propionatın %32-37, amino asitlerin %10-30, laktatın %15, gliserolün ise daha az katkısı olduğu bildirilmiştir (5). Başka araştırmacılar göre ise propiyonat %50-60, laktat %15-20, gliserol %2-4 oranında karaciğerde glikoneogeneziste kullanılmaktadır (7,44)

Aminoasitler, ruminatlarda laktasyonun ilk döneminde glikoneogenezise katkıda bulunurlar. Periparturien dönemde aminoasit havuzu olarak hizmet eden iskelet kaslarının artan glukoneogenezisi desteklemek amacıyla mobilize olduğu ileri sürülmektedir. Doğumdan sonra 21. güne kadar aminoasitlerden alanin'in glukoz üretimine katkısının propionat'tan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5). Glukojenik aminoasitlerin glukozla dönüştürülme kapasitelerinin artması, bu

aminoasitlerin bağırsaklardan daha fazla absorbe edilmesine neden olur (5). Başka çalışmalarda ise doğumdan önce 21.gün ile doğumun gerçekleştiği gün kıyaslanmış, karaciğerin alanin'i glukoza çevirme oranının iki katına çıktığı bildirilmiştir (7,45)

Glukagonun insanlarda (46) ve ratlarda (47) besin alımını azalttığı belirlenmiştir. Ancak glukagonun bu etkisinin sadece beyin kaynaklı mı yoksa karaciğerle ilişkili mi olduğu araştırılmaktadır. Hepatik vagotomi yapılan hayvanlarda glukagonun depresif etkisi görülmemiştir (48,49). Hepatik portal vene uygulamaların inferior vena kavaya uygulanmalardan daha etkili bulunmuştur (50). İnsanlarda glicentin, glukagon like peptid 1 (GLP1), GLP2 gibi diğer fragmentlerin prokürsörü olan proglukagonun etkileri net bilinmemekle beraber glukagon ve GLP1 in biyolojik olarak aktif peptitler olduğu bilinmektedir. Ruminatlarda glukagon ve GLP1 in besin alımındaki etkisiyle ilgili birkaç araştırma bulunmaktadır. Koyunlarda fizyolojik konsantrasyonlar da intravenöz glukagon uygulamasının besin alımını azalttığı (51), laktasyondaki koyunlarda kuru dönemdekilere göre GLP1 in önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir (52). Laktasyonlardaki konsantrasyon artışının muhtemelen laktasyon da artmış olan besin alımının sekresyonu artırması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (53).

İnsülinin biyolojik etkisinin esasen beyin üzerine olduğu ve neuromodilatör olarak monogastrik hayvanlarda besin alımı ve kilo artışının regülasyonunda görev aldığı bilinmekle beraber insülinin periferal metabolik durumda uyarıcı etkisi monogastrik hayvanlarda ve ruminantlarda henüz netleştirilmemiştir (54-56). Dolaşımdaki insülinin beyin bariyerindeki endotel hücrelerde insülin reseptörleri tarafından alınarak neuronlara ve glial hücrelere aktarıldığı ve insülin reseptörü taşıyan neuronların besin alımı ve enerji metabolizmasında önemli rol oynadığı belirlenmiştir (54). İnsülinin besin alımında etkili olabilmesi için uzun süreli infuzyonların gerektiğini bildiren çalışmaların yanı sıra (57) akut enjeksiyonların da etkili olduğunu belirten araştırmalar mevcuttur (58). Beyinde ventromedullar nükleusa insülin uygulamasının besin alımını durdurduğu, lateral hipotalamusa yapılan uygulamaların ise herhangi bir etkisinin olmadığı da (59) dikkate alınır, insülinin beyin içinde farklı kontrol mekanizmalarının olduğu söylenebilir. Ratlarda uzun süreli infuzyon tarzında insülin uygulamasının canlı ağırlığı azalttığı (60,61),

diyetin besin içeriğinde bu etkiyi değiştirebileceği (62) bildirilmektedir. Karbonhidrat ağırlıklı diyetler besin alımını artırırken yağ bazlı diyetlerde bu etki daha az görülmüştür. İnsülin, IGF-I (İnsülin –like growt faktör I) reseptörlerine bağlanarak IGF-I etkisi yapmaktadır, ancak IGF-I reseptörlerinin besin alımıyla bir ilgisi belirlenmemiştir (63). Akut insülin uygulamaları monogastrikler ve ruminatlarda besin alımını azaltmaktadır (64,65). Besin alımındaki azalma muhtemelen hipoglisemiyle ilgilidir. Çünkü ruminantlarda da glukoz infüzyonu insüline bağlı hipoglisemiyi önlemektedir (66). İnsülinin kronik uygulamalarında normo veya hiperglisemik ratlarda besin alımını azaltmakla beraber (67) sütçü sığırlarda uzun süreli infüzyon (4 günlük) uygulamalarının besin alımını azalttığı, kısa süreli infüzyonlar ise (4 saat) besin alımında değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (53,68).

Sığırlarda insülin, besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili gibi görülmekle birlikte (69,70) bazı araştırmacılar erken laktasyon döneminde insülin değerini düşük olarak belirlediklerinden insülinin besin alımında önemli bir etkisi olmadığını düşünmüşlerdir (53).

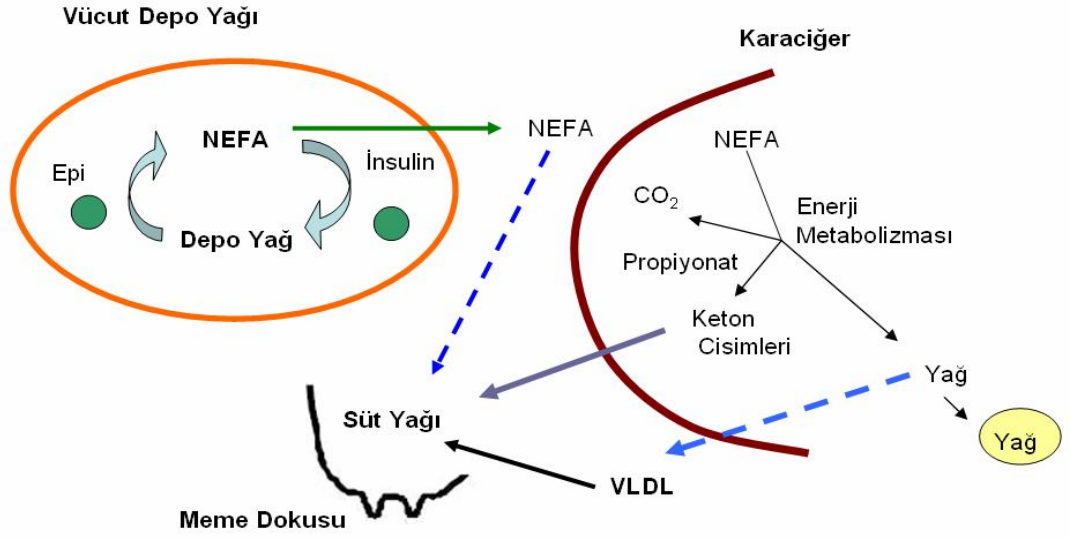
2.2.2. Lipid Metabolizması

Suda erimeyen veya az eriyen lipidler organik solventlerde çözünerek yağ asidi esterlerine dönüşürler. Lipidler organizma için önemli olmakla beraber birçok fonksiyonun yerine getirilmesinde rol alırlar ve hayvansal organizmada karbonhidratlardan sonra en önemli enerji kaynağıdır. Trigliseridler ise gıdalardaki lipidlerin önemli bir kısmı oluştururlar. Hayvanlar tarafından yemle alınan lipidler sindirimden sonra yağ asitleri, gliserol, kolesterol, monogliserit, digliserit, trigliseritler, safra asidi ve tuzlarıyla birlikte emülsiyon halinde ince bağırsak bulunan villiler tarafından mukoza hücrelerine alınırlar. Sonrasında ise hücrelerde gliserol ve yağ asitlerinden tekrar trigliserid ve fosfolipidler sentezlenir (5).

Konsantrasyonları yüksek olan yağ asitleri, dokular için toksiktir. Bu nedenle okside edilmeyen yağ asitleri ve kolesterol bu halleriyle kan dolaşımına verilmezler. Bunların kan dolaşımında kolayca taşınabilmeleri için lipoprotein adlı maddeler gereklidir. Karaciğer tarafından salınan lipoproteinler fosfolipid, kolesterol ve proteinden oluşan ince bir membranla çevrili trigliseridlerden şekillenmektedir. Lipoproteinler, lipidlerin karaciğer ve ekstrahepatik dokular arasında transportunda rol oynar. Lipoproteinler başlıca, şilomikronlar (CM, $d < 0.95$), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL, $d < 1.006$), düşük dansiteli lipoprotein (LDL, $d < 1.063$), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL, $d < 1.21$) ve çok yüksek dansiteli lipoprotein (VHDL, $d < 1.25$) olmak üzere beş alt grupta klasifiye edilir. HDL, LDL ve VLDL fraksiyonlarındaki apolipoproteinler de alfabetik olarak sırasıyla A, B ve C olarak isimlendirilir (5,17,71,72)

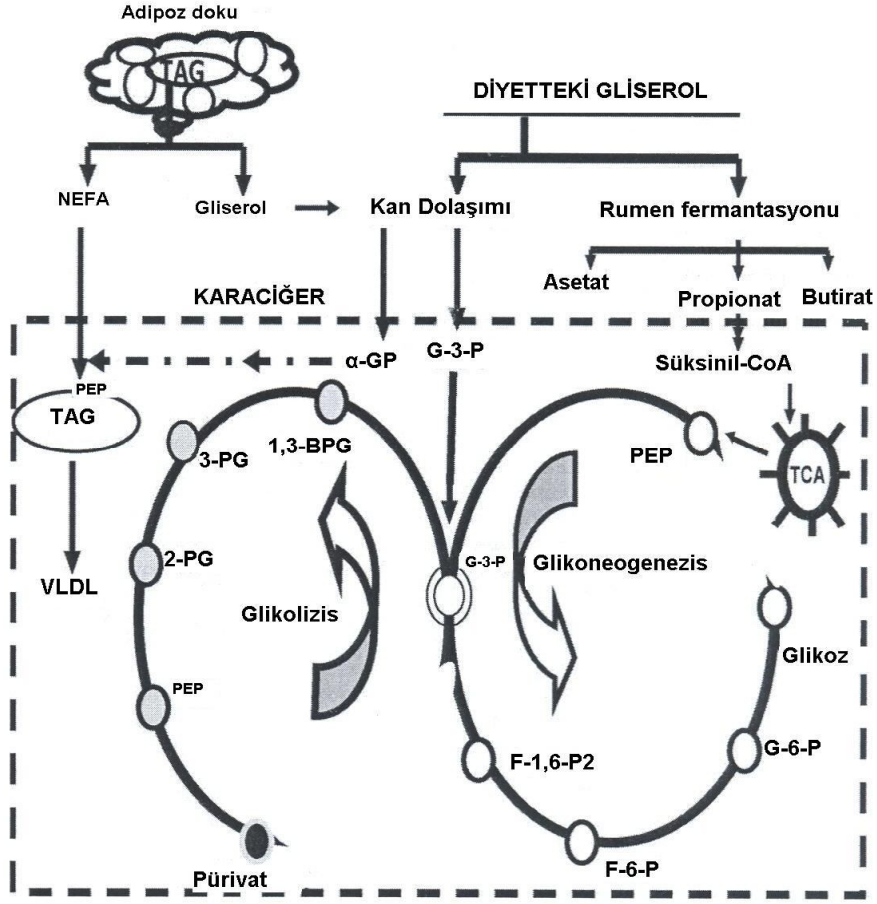
Glukoneogenesis için gerekli enerji, NEFA ve diğer substratların oksidasyonu ile sağlanır (10,26,27). Ruminantlarda lipidlerin önemli bir kısmı gıdasal olarak değil novo sentezi sonucu elde edilir ve trigliserit olarak depolanır (7,73). Adipoz dokular, vücudun depo enerji kaynaklarını temsil etmekte ve adiposit olarak bilinen trigliserit dolu hücrelerden oluşmaktadır. Adiposit içerisindeki trigliseritler sürekli olarak parçalanır ve yeniden sentez edilir. Trigliseritlerin parçalanması ester bağlarının kopması ile olur. Sonuç olarak NEFA'lar ortaya çıkar. Trigliseritlerin parçalanması lipolizis, sentezi ise lipogenesis olarak adlandırılır. Bununla birlikte bu tanımlama, yağ asidi sentezi için de kullanılmaktadır (7,10,26,74).

Periparturient dönemde sığırların lipid metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelir (5). Bu dönemde NEB etkisi altında kalan süt sığırları genel enerji ihtiyaçlarını karşılamak için vücut depo yağların mobilizasyonuna ihtiyaç duyarlar (7). Bu nedenle periparturient dönemde karaciğer ve NEFA metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin iyi bilinmesi önemlidir (Şekil 2.2). Ruminantlar NEFA'yı diğer türler gibi etkili bir şekilde okside edemezler (5). Vücut depo yağlar kan dolaşımına NEFA formunda katılabilirler (7).



Şekil 2.2: Süt sığırı NEFA Metabolizması (75)

Karbonhidratların yaşam için gerekli miktarda veya daha fazla alımında, hepatositlerde glukozdan glikojen sentezi ile beraber yağ asitleride sentezlenir. Vücutta karbonhidratların sentezi sınırlı olabilmekle beraber, yağlar için böyle bir durum söz konusu değildir ve bu sebeple şişmanlığın sınırı yoktur. Karbonhidratlardan sentezlenen veya şilomikronlardan alınan yağ asitleri, karaciğerde esterleştirilerek trigliseritlere çevrilir. Ruminantların karaciğerinde yağ asiti sentezi olmamakla birlikte sığırların karaciğerlerindeki yağ birikiminin orijini adipoz dokudur. Adipoz dokuda depolanan trigliseritler, vücut için gerekli enerji ihtiyacının arttığı durumlarda hidrolize edilerek kan dolaşımına verilir. Hidroliz sonucu açığa çıkan gliserol ise direkt olarak kan dolaşımına verilir ve karaciğere gelerek glukoz sentezinde kullanılır (5,76) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Propionat metabolizması: α-GP = glyceralphosphate, G-3-P = glyceraldehyde-3-phosphate, F-1,6-P2 = fructose-1,6-bisphosphate, F-6-P = fructose-6-phosphate, 1,3-BPG = 1,3-bisphosphoglycerate, 3-PG = 3-phosphoglycerate, 2-PG = 2-phosphoglycerate, PEP = Phosphoenol pyruvate, TAG = triacylglycerol. (76)

NEFA ruminantlar tarafından diğer türler gibi etkili bir şekilde okside edilemeyebilir. NEFA karaciğerde mitokondriler içine alınır ve burada karnitine palmityltransferase I (CPT-1) aktivitesi tarafından regüle edilir (5).

Ruminantlarda karaciğer CPT-1 aktivitesi mitokondrilerdeki methylmalonyl-CoA ya da malony-CoA ile inhibe edilir (5,17,27,77). Malony-Coa konsantrasyonu ise asetil-CoA karboksilaz aktivitesi ile regüle edilir (5).

Asetil Co-A'nın kendisi bir glukoz prekürsörü olmamasına rağmen glukoz kullanımını baskılar ve glukoneogenezisi stimüle eder. Mitokondriyal asetil Co-A keton cisimleri için bir prekürsördür. Asetil Co-A'ların birçoğu mitokondride önemli bir keton cismi olan asetoasetata metabolize edilir. Asetoasetat mitokondriden ayrılır ve sitosole gider. Karaciğerden ayrılmadan ve genel dolaşıma geçmeden önce bir

diğer önemli keton cismi olan betahidroksibütirata ve asetona dönüştürülür. Sistemik dolaşımdaki keton cisimleri kaslar için ek enerji kaynağı vazifesi görürler ve enerji kaynağı olarak glukozun daha az kullanılmasını sağlarlar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunda yükselmeye neden olurlar (17). Asetil Co-A karboksilaz aktivitesi, beslenmenin iyi olduğu durumlarda insülin/glukagon oranının artmasına bağlı olarak aktifken insülin konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda aktif olmayabilir. İnsülin rezistansı geliştiği durumlarda ise CPT-1 aktivitesi malonyl-CoA aktivitesini yeteri kadar inhibe edemez. NEFA'nın karaciğerde oksidasyonunun diğer bir şekli peroksizomlarda meydana gelir. Bunlar vücudun birçok organında bulunan subelüler organlardır. Bazı araştırmalarda, sığır karaciğer homojenatlarında güçlü peroksizomal β -oksidasyon aktivitesi olduğu bildirilmiştir (5).

Doğumdan önce fetüs ve meme gelişimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere oluşan yağ doku mobilizasyonu ve glikoneogenesis prepartum hormon konsantrasyonlarıyla ilişkili olabilir (2,78-83). İnsülin/glukagon oranının düşük olması glikoneogenesis ve lipolizisi gösterebilir, prepartum plasental laktojen ve prolaktinin artması da lipolizisi tetikliyor olabilir (84). Doğumdan hemen önce plazma NEFA'daki tüm artışlar karaciğer TG'nin artışıyla sonuçlanmayabilir, ancak doğumdaki akut NEFA artışları hepatik TG'nin infiltrasyonunun başladığı şeklinde yorumlanmaktadır. Araştırmalarda doğumdan sonra NEFA artışlarının en az 3 hafta boyunca devam ettiği bildirilmekle (85) beraber buna katılmayan araştırmacılar da vardır (14,83). Karaciğer TG düzeyinin doğum öncesi %4'den doğum sonu %15 ve fazlasına arttığını bildiren araştırmaların yanısıra bu artışın en fazla %12 olduğunu iddia eden araştırmalar bulunmaktadır (86-88). Bu farklılıkların araştırma esnasında besin alımı depresyonunun süresiyle ilgili olma ihtimali bulunmaktadır (86). Doğum öncesi birinci günden doğum sonrası sekizinci güne kadar besin alımı ve karaciğer lipitleri arasında bir korelasyon olduğu araştırmacılar tarafından bildirmektedir (78). Reid ve ark (89) orta dereceli yağlı (>%20) sığırlarda doğumdan sonraki birinci hafta ölçülen NEFA konsantrasyonunun hafif dereceli yağlı (<%20) sığırların yaklaşık iki katı olduğunu belirlemişlerdir. Van den top ve ark (14) NEFA'nın doğumdan sonraki 0.5. hafta arttığını ancak doğumdan sonraki dördüncü hafta azaldığını, karaciğer TAG miktarının plazma NEFA'daki hızlı artışlarla ilişkili olabileceğini ve besin alımındaki azalma ve enerji ihtiyacı artışına bağlı NEB'in

oluşmuş olabileceğini daha sonraki dönemde NEFA'daki düşüşün ise lipolizisteki keton cisimciklerinin baskılayıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceğini söylemektedir. İnsülinin hepatik yağ asiti esterifikasyonunda aktive edici olduğu bilinmekle beraber Cheng ve ark (83) periparturient dönemdeki sığırlarda NEFA konsantrasyonunun en yüksek seviyesine postpartum birinci gün ($L1442 \pm 483$, $N: 1052 \pm 407 \mu\text{mol L}^{-1}$) ulaştığını ve bu artışın prepartum dönemde başladığını ancak postpartum dönemde ise düşmeye başladığını bildirmiştir. Aynı araştırmacılar doğum öncesi NEFA konsantrasyonundaki artışın kuru madde alımıyla aralarında negatif korelasyon tespit etmişler ve çalışmaları sırasında NEFA konsantrasyonuyla NEB arasında ise pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yem alımının doğumun ilk günü en düşük miktarlarda olmasından dolayı NEB de bu dönemde ciddi düzeylerde olabilir (83). Karaciğerde NEFA'nın esterifiye edilmesi esnasında oksidasyon için fizyolojik bir limit (12) ve TG'lerin VLDL olarak eksportunda da belli bir kapasite bulunmaktadır (3). Bu limitler aşıldığında kandaki yüksek NEFA ve karaciğerdeki TG'nin uzaklaştırılması muhtemelen aksayacaktır (83). Seifi ve ark'nın (82) periparturient dönemdeki sığırlarda yaptıkları bir çalışmada NEFA konsantrasyonunun doğumla beraber arttığını ve postpartum sekizinci gün (0.91 mmol/L) en yüksek seviyeye ulaştığını bildirilmiştir.

NEFA'nın adipoz dokudaki mobilizasyonundaki artışın sebebinin doğum ve lakteogenezis için gerekli enerjinin sağlanmasından kaynaklandığını birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (77,78,81,82). Leroy ve ark (90) NEFA konsantrasyonunu doğum günü en yüksek konsantrasyona ($0.50 \pm 0.08 \text{ mM}$) ulaştığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar postpartum NEFA konsantrasyonunun sığırlarda doğum sonrası oluşan NEB'le pozitif ilişkisi olduğunu bildirmişler ve postpartum dönemde yem tüketiminin azaldığı, enerji gereksiniminin arttığını, bu artışın laktasyonun başlamasından kaynaklandığını tespit etmişlerdir. NEB sonucu adipoz dokudan yağ asitleri harekete geçer (14). Postpartum üçüncü günden sonra postpartum dördüncü haftaya kadar NEFA'nın düşme eğilimine girdiği ancak verdiği verilerde ikinci hafta tekrar arttığı da görülmektedir (14). Sığırların net enerji ihtiyaçları genellikle idame ve süt verimlerine göre hesap edilmektedir. Bu yüzden doğum sonrasında süt verimi artışları farklı olanlar arasında enerji ihtiyacının standardize etmek her zaman mümkün değildir. Pozitif enerji balansı için plazma glukoz konsantrasyonunun 70

mg/dl olmasının yeterli olacağı iddia edilmektedir (91,92). NEFA'daki düşüşler vücuttaki yağ mobilizasyonun azalması veya karaciğerde VLDL sentezi için NEFA'nın kullanıldığının göstergesi olarak yorumlanmaktadır (93). Yeterli glukoz bulunduğu durumlarda vücut yağ depolarının mobilizasyonuna ihtiyaç olmadığı iddia edilmektedir. Plazma NEFA'daki bu düşüşlerin insülin konsantrasyonundaki değişikliklerle de bir ilişkisi belirlenememiştir. Kan metabolitlerindeki seviyeler alındıkları zaman içinde oldukça spesifik olup tam vücut metabolit üretiminin gerçek yansımaları sağlamayabilirler (94).

Plazma BHBA'daki değişiklikler daha az olmakla birlikte, Glukoz, insülin, NEFA ve BHBA gibi metabolitler zamanla değişir (94). De Boer ve ark (95) prepartum ikinci hafta BHBA konsantrasyonunu 5.2 mg/dl postpartum üçüncü hafta 10.0 mg/dl tespit etmişlerdir. Postpartum dönemde BHBA konsantrasyonlarının hipoglisemik sığırlarda daha fazla olmakla beraber arttığı bildirilmektedir (53,83). Cheng ve ark. (83) en yüksek plazma NEFA konsantrasyonlarını postpartum birinci gün, en yüksek BHBA konsantrasyonlarını ise postpartum ikinci hafta belirlemiştir. Muhtemelen NEFA'nın okside veya esterifiye olması ile ilgili hepatik kapasitenin aşılması oranında lipolizis gelişecek ve BHBA konsantrasyonları bundan sonra artacaktır. Cavestany ve ark (81) NEFA ile BHBA arasında da ciddi derecede önemli korelasyon bulunduğunu bildirmektedir. Seifi ve ark. (82) BHBA konsantrasyonunun doğumla beraber artışa geçtiğini ve postpartum 21. gün (0.67 mmol/L) en yüksek seviyesine ulaştığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar artan BHBA konsantrasyonunu laktasyonunun başlamasıyla ortaya çıkan aşırı enerji ihtiyacıyla ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Leroy ve ark (90) BHBA konsantrasyonunun doğumla beraber arttığını ve postpartum 33. gün (1.62±0.34 mM) en yüksek seviyesine ulaştığını bildirmişlerdir. Shibano ve ark. (25) hepatik lipidozisli (HL) ve non hepatik lipidozisli hayvanlarda (nonHL) yaptıkları çalışmada prepartum 30. günden postpartum 30. güne kadar BHBA konsantrasyonunun her iki grupta yükseldiğini fakat HL grubunda bu artışın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar BHBA konsantrasyonunun her iki grupta da sırasıyla prepartum 14. gün (HL: 415±74, nonHL: 453±88 µmol/L), 7. gün (HL: 425±131, nonHL: 409±93 µmol/L), postpartum birinci gün (HL: 1022±331, nonHL: 675±305 µmol/L), postpartum 7. gün (HL: 1798±1016, nonHL: 693±192 µmol/L), postpartum 14. gün

(HL: 1287±775 nonHL: 610±225 µmol/L) olarak tespit etmişlerdir. Prepartum üç ve beşinci günlerde ise BHBA konsantrasyonlarının yaklaşık %24 azaldığı bildirilmektedir (78,81). Doğum günü (<0.3 mmol) düşük olan BHBA konsantrasyonunun postpartum 10. gün (>0.6 mmol) aniden arttığını ve 60. güne (>0.5 mmol) kadar prepartumdaki seviyelerinden daha yüksek olarak seyrettiğini bildirmiştir. Besin alımıyla BHBA arasında bire bir ilişkiyi gösteren araştırma bulunmamakla beraber, BCS ve vücut ağırlığı ile önemli derecede negatif korelasyon olduğunu bildiren araştırmaların (81) yanı sıra böyle bir korelasyonun olmadığını, diyetteki enerji miktarının önemli olduğunu bildiren araştırmalar da (96) bulunmaktadır.

Moallem ve ark. (97) pre (PG: 3.1, Kontrol: 3.1 mg/dl) ve postpartum (PG: 4.4, K: 4.5 mg/dl) BHBA konsantrasyonunda, PG uygulanan grupla kontrol grubu arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Chibisa ve ark (94) PG uyguladıkları sığırlarda plazma glukoz, insülin, NEFA, BHBA ve plazma üre nitrojen konsantrasyonuna istatistiksel etkisinin olmadığını doğum gününden itibaren BHBA'daki artışların kontrol grubunda da gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ancak Gutierrez ve ark (98) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda postpartum 15. ve 18. günlerde BHBA konsantrasyonunda artış tespit ederken PG grubunda artış olmadığını bildirmiştir. Hoedemaker ve ark. (99) prepartum birinci hafta, doğum günü, postpartum 1, 5. ve 7. haftalarda BHBA konsantrasyonunda istatistiksel farklar belirlemişlerdir. BHBA konsantrasyonundaki hafif yükselişler PG grubunda postpartum birinci haftada başlarken kontrol grubunda doğumdan üç gün önce başladığını, postpartum üçüncü haftadan sonra ise her iki grupta azalma eğilimi olduğunu tespit etmişler. Rukkwamsuk ve ark. (100) BHBA konsantrasyonunu prepartum iki (kontrol: 0.51±0.05, PG: 0.40±0.04 mmol/L), postpartum iki (kontrol: 1.61±0.21, PG: 0.63±0.09 mmol/L) postpartum dördüncü hafta (kontrol: 0.90±0.17, PG: 0.69±0.14) PG grubunda daha düşük seyrettiğini sadece postpartum ikinci hafta gruplar arasında fark olduğunu bildirmişlerdir. PG uygulamasından sonra BHBA konsantrasyonunun düştüğünü (101), bunun da postpartum dönemde ketozisi tedavi etmekte faydalı olabileceği bildirilmektedir (100). Bazı çalışmalarda prepartum PG uygulamasının postpartum dönemde BHBA konsantrasyonunda değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (88,102). Benzer şekilde doğumu takiben üç gün PG

uygulamalarının doğum sonu yedinci gün BHBA konsantrasyonlarını azalttığı bununla beraber kontrol 21. gün kontrol grubuyla aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir (103). Rizos ve ark. (104) postpartum PG uyguladıkları sığırlarda BHBA konsantrasyonunun başlangıç değerine (~0.7 mmol/L) göre 90. dakikada azaldığını (~0.4 mmol/L) tespit etmişlerdir.

2.3. Periparturient Dönem Hastalıklarının Oluşmasında Negatif Enerji Balansı ve Adaptasyonu

Süt sığırlarında laktasyonun ilk dönemindeki süt üretimi ve bazal metabolizması için gerekli enerji yem alımıyla sağlanan enerjiyi aşar, enerji girişi ve çıkışı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan enerji eksikliğine negatif enerji balansı (NEB) denir. NEB hesaplanırken günlük enerji ihtiyacı; vücut ağırlığı, süt kompozisyonu ve süt üretimine bakılarak bu ihtiyaç ortaya konulur (16,105-108). Yüksek verimli sığırlar, fetüsün son büyüme dönemi ve yüksek süt üretimi NEB'e geçerler ve bu gereksinimlerini beslenerek karşılamaya çalışır (2,109).

Yüksek verimli sütçü sığırlarda laktasyonun ilk dönemindeki yem tüketim kapasitesi diğer dönemlere göre daha düşüktür. Bu nedenle gerekli enerjinin %25-30'u endojen enerji kaynaklarından sağlanmak zorundadır. Doğumdan sonra enerji gereksinimindeki ani artış yemlerle karşılanamaz ve hayvan bu dönemde negatif enerji balansına girer. Hayvan bu enerji yetersizliğini vücudun depo enerji kaynakları ile gidermeye çalışır. Bu durumun giderilememesi halinde çeşitli problemler ortaya çıkar (110). NEB'in hesaplanmasında kullanılan sistemler Amerika Birleşik Devletlerinde NRC, Hollanda da VEM, Fransa da UFL olup NEB'in hesaplanmasında bu sistemlerdeki verilerinden faydalanılmaktadır. Sistemlerin ana amacı süt sığırlarını kuru dönemde vücut ağırlıkları ve BCS skorlarına bakarak enerji ihtiyaçlarını hesaplamak, doğum sonrasında artan süt verimine bağlı metabolik değişiklikleride göz önünde bulundurarak oluşabilecek NEB hesaplanmasına yardım etmektir (16,111).

Ruminantlarda meydana gelen metabolik hastalıkların çoğu NEB'le ilişkilendirilir. Sütçü sığırlar NEB, genellikle erken laktasyon döneminde gözlenir. Sığırların çoğu, karmaşık metabolik adaptasyon mekanizmaları aracılığı ile NEB'in üstesinden gelmeye çalışırlar. NEB'e karşı metabolik adaptasyonların çoğu organ düzeyinde meydana gelir. Bu nedenle adaptasyonda adipoz doku, karaciğer, iskelet kası ve meme bezleri önemli dokulardır (5). Ruminantlarda metabolizmanın adaptasyonu ve regülasyonu oldukça karmaşık bir kontrol sistemi ile sağlanır. Adipoz doku ve organ düzeyinde karaciğer, önemli metabolik adaptasyon merkezleridir. Metabolizmanın NEB'e adaptasyonu genellikle organ düzeyinde olmaktadır. Ruminantlarda karbonhidrat rezervlerinin korunması özellikle önemlidir. Bu sınırlı karbonhidrat, laktasyonun erken dönemlerinde ve NEB sırasında özel öneme sahiptir. Süt üretiminde laktoz sentezi için büyük miktarlarda karbonhidrata ihtiyaç vardır ve süt üretimi için gerekli enerji, glukoneogenezis yoluyla sağlanan glukozdan karşılanır. Ruminantlarda glukoz ihtiyacının önemli bir kısmı rumende sentez edilen uçucu yağ asitlerinden (propiyonik, asetik, bütirik asitler) sağlanırken sadece küçük bir kısmı barsaklardan absorpsiyon ile sağlanır. Bu nedenle ruminantlarda dolaşımdaki glukozun önemli bir kısmı karaciğerden glukoneogenezis yoluyla elde edilir. Glukoneogenezis ise glukoz prekürsörlerinin varlığına bağlıdır (5,10,112). Yüksek verimli süt sığırlarında NEB'in hesaplanması kadar NEB'in ortaya çıkardığı metabolik değişikliklerde çok önemlidir. Süt sığırlarında NEB'in derinliği arttıkça FL'nin şiddeti, hangi parametrelerin ve bu parametrelerin ne oranda değişeceğinin yönünü belirler. Fatty liver vakalarında benzer şekilde glukoz ve insülin seviyelerinde düşüş, BHBA ve NEFA seviyelerinde artış görülmektedir (14,108,113).

2.4. Propilen Glikol, Methionin, Bor'un Metabolizma Üzerine Etkileri

2.4.1. Propilen Glikol (PG)

PG, doğum öncesi ve sonrasında ketozisten korunmada veya ketozisin tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılan glikojenik bir prokürsör olarak bilinmektedir (114). PG

bu glukojenik etkisini farklı yollarla oluşturabilir. Rumende metabolize olarak laktik asit ve propiyonik asite, bunlar da hepatositler tarafından glukozla dönüştürülür, Rumen fermantasyonundan kaçan bir kısım ise rumen duvarı veya gastrointesitnal sistem tarafından emilerek karaciğerde glukozla dönüştürülür (115). PG'nin metabolizma üzerindeki etkilerine yönelik bir çok araştırma yapılmış olmakla beraber kullanılan miktar, bileşiğin çeşidi, uygulama zamanı ve PG'nin veriliş yolları farklı farklıdır. İlk yapılan çalışmalarda laktasyon döneminde süt verimini artırdığı bildirilmiş olmakla beraber laktasyonun orta ve geç dönemlerinde sığırların yem tüketimi arttığı için enerjiyi de artırdığı savunulan bu tip ilave besinlerin kullanılması tartışmalıdır (116). Propilen glikolün oral yolla verilmesi sonucunda plazmada NEFA ve BHBA düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (7,99,100). Özellikle doğumdan iki gün önce sığırlara oral yolla propilen glikol verilmesinin erken laktasyon döneminde plazma NEFA seviyesini düşürmede ve süt verimini artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (117). Ancak bunun tam aksini gösteren, doğumdan iki veya üç gün önce oral yolla propilen glikol verilmesinin anlamlı bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (94,97,98). PG uygulanmasının periparturient dönemde sığırlarda bazı metabolik parametrelerde değişikliğe yol açtığı, glukoz ve insülin düzeylerini arttırdığı (88,98,100,118), NEFA ve BHBA'da düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (21,100,101). Bazı çalışmalar PG alan sığırlarda prepartum dönemde metabolik parametrelerde iyileşme gözlendiğini, postpartum dönemde ise etkisinin olmadığını öne sürülmüştür (21,119-121). Hoedemaker ve ark. (99), süt sığırlarının rasyonlarına doğum öncesi (150 ml/gün), doğum anı (300 ml/gün) ve sonrasında (100ml/gün) farklı dozlarda propilen glikol ilavesi sonucu kan NEFA konsantrasyonunun sadece doğum öncesinde, BHBA konsantrasyonunun ise hem doğum öncesinde hem de doğum sonrasında azaldığını rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise doğumdan 10 gün önce başlayıp doğum sonrası 25. güne kadar PG uygulanan sığırlarda alınan kan örneklerinde bütün zamanlarda plazma insülin miktarında artış gözlenmiş, postpartum PG alımına cevaben glukoz miktarında artış ve NEFA konsantrasyonunda düşüş tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PG verilen grupta günlük kuru madde tüketimi, süt verimi ve süt protein konsantrasyonunda değişiklik olmadığı, bununla birlikte süt yağında düşme eğilimi gözlendiği ve süt laktoz miktarında artış olduğu belirlenmiştir (122).

Periparturient dönemde PG alımı ile karaciğer yağlanması ve ketozisten korunmada ve tedavide etkili olabileceği bildirilmiştir (22,36). Laktasyondaki sığırlarda yapılan bir çalışmada, postpartum 7 ve 42. günlerinde sığırlara PG uyguladıktan sonra 30 ve 90. dakikalar arasında serum insülin konsantrasyonunun yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PG mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, PG metabolize edildikten sonra ortaya çıkan propiyonatin pankreastan insülin sentezini artırmış olabileceği bildirilmiştir (118).

Moallem ve ark. (97) prepartum ve postpartum yaklaşık 21 gün boyunca isoenergetic diyete ilave, 0.78 Mcal/gün enerji ilavesi sağlayacak kadar 500 gr/gün saf PG uyguladıkları ve yem alımının daha az olduğu (kalsiyum sabunu ilave edilen) grup (187.8 pg/ml) ve PG grubunda (336.1pg/ml) kontrol grubuna (395.8 pg/ml) göre daha düşük insülin konsantrasyonları belirlemişlerdir. Postpartum 30. gün PG (273.4 pg/ml) ilave edilen grup ile kontrol grubu arasında (273.2 pg/ml) insülin konsantrasyonu yönünden ise bir değişiklik bulunmadığını bildirmektedir. Yem alımının azalmasının insülini düşürdüğü bildirilmekle beraber (123-125) besin alımının azalması ile insülin konsantrasyonunun azalmadığını tespit eden çalışmalar bulunmaktadır (126). Besin alımında insülinin rolü net olmamakla beraber nonruminantlarda besin alımının çok güçlü bir stimulantı olan nöropeptit Y azalmasının insülin üzerine negatif feedback yaptığı bildirilmektedir (127). Bununla beraber ruminantlarda yapılan çalışmalarda periparturient dönemdeki düşük insülin ile yem alımındaki azalma ilişkilendirmektedir (53).

Farelerde akut NEFA uygulamaları pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunu etkilemezken, kronik NEFA uygulamalarının sekresyonu bozduğu bildirilmektedir (128). Sığırlar için böyle bir mekanizmanın varlığı bilinmemekle beraber periparturient dönemde NEFA artışının insülin miktarını azaltabileceği varsayılabilir ancak NEFA ve insülin arasındaki bu ilişki periparturient dönemdeki sığırlarda henüz ortaya konmamıştır (97,114). İnsülinin prepartum konsantrasyonlarının (0.41 ng/ml) (98) doğum gününe (21) veya postpartuma (0.27 ng/ml) (98) göre yüksek (94,98,115,122,129) olduğunu ancak bu duruma PG'nin katkısının olmadığını savunan (94) çalışmalar bulunmaktadır. Prepartum dönemde uygulanan (10 gün) PG'nin, uygulama öncesi tespit edilen insülin değerlerini

uygulama sonuna göre arttırdığını ancak glukoz konsantrasyonunu değiştirmedini bildirmektedir (102).

NEB’de NEFA’nın artacağı, glukoz ve insülin azalacağı, PG uygulaması ile erken laktasyonda insülinin ve glukozun artacağı, lipolizisin ise azalacağı varsayılmaktadır (98). PG uygulamasının erken laktasyonda insülin ve glukoz konsantrasyonunu artırıp lipolizi düşürdüğü bildirilmektedir (98,122). Prepartum 10. ve postpartum 25. günler arasında PG uygulamasının plazma insülinini arttırdığını bildirmekle beraber, PG’nin prepartum dönemde insülini arttırdığı fakat postpartum dönemde böyle bir etkisinin olmadığı da rapor edilmektedir (98).

Bazı araştırmacılar postpartum ilk haftalarda sığırlarda hipoglisemi ve hipoinsülinemi şekillendiğini, bu durumun PG uygulamasına bağlı artan propianatın pankreastan insülin sentezini uyarmasıyla (88,102,104,118,119) veya glukoz konsantrasyonlarını etkilemesiyle değiştirebileceğini bildirmişlerdir (21). Bu durumun artan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Grummer ve ark. (119) gebe sığırlarda yaptıkları bir çalışmada PG uygulamış ve insülin konsantrasyonunun yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada oral olarak 0, 296, 592 ve 887 ml PG uygulamış ve bu uygulamanın 30. dakikaya kadar glukozu arttırdığını, 100. dakikadan önce başlangıç seviyesinin hemen üstünde kaldığını ve 200 dakika boyunca da bu seviyelerini koruduğunu, sonrasında ise azalamaya başladığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada PG uygulanmayanlarda 100. dakika öncesine kadar glukozun düştüğünü, 200. dakikaya kadar başlangıç seviyesinin altında kaldığını (75 mg/dl), 400. dakikaya (72 mg/dl) kadar düşüşün devam ettiğini bildirmektedir. İnsülinin ise, PG uygulananlarda ilk yarım saat başlangıç seviyelerinin (15 μ IU/ml) çok üzerine çıktığını (>30 μ IU/ml), 100. dakikaya kadar başlangıç seviyelerine gerilediğini ve azalmasına devam ederek 400. dakikada başlangıç seviyelerine (887 ml/gün grubu hariç) ulaştığını belirlemişlerdir. Buna karşın PG uygulanmayan grupta insülinin ilk yarım saat azaldığı 100. dakikada tekrar artarak başlangıç seviyelerine geldiğini ve daha sonra 400. dakikaya kadar azalmanın devam ettiği (~11 μ IU/ml) bildirmektedir. Benzer şekilde laktasyondaki sığırlara PG uyguladıktan sonra, 30. ve 90. dakikalar arasında serum insülin konsantrasyonunun yükseldiği farklı araştırmacılar tarafından da bildirilmektedir (104,118).

Laktasyonun 80. gününden sonra 14 gün PG uygulamasının (250, 500 ve 750 gr) insülin değerlerini etkilemediğini glukoz değerlerinin ise uygulanmayan sığırlarda (58.25 mg/dl) 750 gr PG uygulananlardan (66.37 mg/dl) daha düşük olduğunu bildirmektedir (116).

PG'nin glukozu artırıcı etkisinin NEB'deki hayvanlarda pozitif enerji balansında olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (122). Erken laktasyonda düşük konsantrasyonlardaki insülinin NEB'le ilişkilendirilmektedir ve postpartum dönemde yağ mobilizasyonunun artmasına neden olacağı iddia edilmektedir (130).

2.4.2. Methionin

Methionin süt sığırlarının en önemli aminoasitlerinden biridir. Bu nedenle günümüzde rasyona rumenden korunmuş methionin (Rumen Protected Methionin-RPM) ilavesi yapılmaktadır. Bu amaçla günde 10 gr dozunda emilebilir methionin kullanımının yeterli olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (131,132). Ruminantlarda karaciğerden VLDL sekresyonunun artırılmasında lipotropik ajanların etkinliği hakkında elimizdeki bilgi oldukça sınırlıdır. Methionin VLDL'nin toplanması ve sentezlenmesi için gerekli olan apolipoproteinlerin hepatik sentezinin ön maddesidir. Bazı araştırmacılar tarafından methionin eksikliğinin karaciğerden lipoprotein salınımını sınırlandırabileceği bildirilmiştir (93,133,134). Diğer taraftan hepatik hücrelere aktarılan FFA'lar trigliserite dönüştürülür ve trigliseritten zengin lipoproteinler hücrelerden kana geçer. Methionin seviyesi yetersiz olduğunda trigliseritlerin VLDL'ye dönüşümü baskılanır ve trigliseritler hepatik hücrelerde birikir. Aynı zamanda methionin fosfolipidlerin sentezine de katkı sağlar (77). Bununla birlikte süt sığırlarında methionin seviyesinin yetersizlik ile hepatik lipidozis arasındaki ilişkiye dair bilimsel bir rapor bulunmamaktadır (25).

Günümüzde konvansiyonel süt sığırı işletmelerinde en büyük amaç postruminal protein miktarını artırmaktır. Süt verimi arttıkça esansiyel aminoasit ihtiyacı da artacaktır. Yapılan bazı araştırmalar süt verimi açısından methionin ve lizinin en önemli iki aminoasit olduğunu bildirmektedir. Doğumdan sonra

rasyonlarına methionin eklenen sığırlarda plazma glukoz, NEFA, Triasilgliserol ve BHBA konsantrasyonlarında bir değişiklik tespit edilememiş ve bunun yanında plazma metil konsantrasyonunda yükselme tespit edilmiştir. İlave methionin katkısı süt sığırlarında süt protein oranını artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (132,134,135). Periparturient dönem sütçü sığırlarında methionin kullanımı karaciğer yağlanmasından ve ketozisten korunmada etkili olduğunu bildiren çalışmalar (22,93) olduğu gibi böyle bir uygulamanın karaciğer yağ birikimi üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (133).

Piepenbrink ve ark. (134) periparturient dönemdeki sığırlarda yaptıkları çalışmada methionin uygulamasının NEFA konsantrasyonunda prepartum dönemde etkisinin olmadığını fakat postpartum dönemde NEFA'yı düşürdüğünü bildirmektedir. Phillips ve ark. (85) methionin uyguladıkları sığırlarda periparturient dönemdeki NEFA konsantrasyonunun normal seyrine devam ettiğini ve postpartum 7, 14 ve 28. günlerde artış gözlendiğini ve uygulamanın etkili olmadığını bildirmişlerdir. Blum ve ark. (136) sığırlara methionin uygulanması sonucunda NEFA konsantrasyonunda düşüş tespit etmiştir. Davidson ve ark. (137) ilk veya ikiden fazla doğum yapanlarda methioninin NEFA konsantrasyonunu değiştirmediklerini fakat ikiden fazla doğum yapmış sığırların daha yüksek NEFA konsantrasyonu sahip olduklarını, bunun da süt verimi ve süt üretimindeki gerekli olan enerjinin ikiden fazla doğum yapmış olan sığırlarda daha fazla olmasından kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir. Bertics ve ark. (133) prepartum sığırlarda methioninin 4 saat sonra NEFA'yı düşürdüğünü (1080 $\mu\text{eq/L}$ den 613 $\mu\text{eq/L}$ ye) tespit etmişlerdir. Rulquin ve ark. (135) düşük ve normal enerjili rasyonla beslenen sığırlarda methioninin NEFA'yı her iki grupta da düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Socha ve ark. (131) prepartum ve postpartum ikinci haftalarda hayvanların diyetlerine methionin (10.2 gr methionin eşdeğeri, 15 gr/gün SmartaminM) methionin+lizin (Smartamin ML 40gr/gün, 10.2 methionin+16 gr lizin) ilave ettikleri ve doğum sonrası %16 ile %18.5 proteinli farklı diyet uyguladıkları çalışmalarında plazma NEFA ve BHBA konsantrasyonlarının doğumdan sonra değişmediğini bu tip farklı uygulamaların postpartum plazma NEFA ve BHBA konsantrasyonlarına etki etmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken laktasyonda %18.5 proteinli yemde methionin ilavesi sonucu ve ilave edilmeyen gruba göre NEFA konsantrasyonları

daha yüksek (447 $\mu\text{mmol/L}$ ve 377 $\mu\text{mmol/L}$), %16 proteinli yemde ise daha düşük (374 $\mu\text{mmol/L}$ ve 399 $\mu\text{mmol/L}$) tespit edilmiştir. Bu gruplarda serum plazma proteini ölçülmemiş ancak methionin ilavesinin süt proteini ve yağını artırdığı bildirilmiştir. Psulewski ve ark (91) postpartum 4-6 haftadaki sığırlarda lizine (10gr. L-lizin) ilave methionin (0,6,12,18 ve 24 gr DL-methionin) uyguladıkları sığırlarda NEFA'da en düşük değeri 24 gr/gün ($59.7 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$) sonra 18 ve 12 gr/gün gruplarda tespit ederken en yüksek değeri ise 6 gr/gün uygulanan grupta ($108.7 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$) belirlemişler ve methionin uygulamadıkları grup ile ($95.1 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak fark belirlemişlerdir.

Socha ve ark. (131) serum üre değerlerinin %16 proteinli diyetle (13.3 mg/dl) methionin ilavesi ile (12.4 mg/dl) azaldığını ancak methionin+lizin grubunda değişmediğinin (13.1 mg/dl) bildirmektedir. Postpartum birinci ve üçüncü haftalarda glikozun düşmeye devam ettiğini, methionin ve bazal diyetle bu düşüşün birbirine yakın olmakla beraber methionin ve lizin grubunda çok daha hızlı olduğunu bildirmektedir. Glukoz konsantrasyonlarındaki doğumdan sonra artışların %18.5 diyetle %16 proteinliye göre daha hızlı olduğunu ancak bireysel süt üretiminde farkların da buna etkimiş olabileceğini bildirmiştir.

2.4.3. Bor

Periyodik tabloda B simgesiyle belirtilen Bor (Boron) yarı iletken özelliğe sahip, metalle ametal arası bir elementtir. Genellikle başka elementlerle bileşikler halinde bulunur. Yaklaşık 230 çeşit Bor minerali vardır. Oksijenle bağ yaparak pek çok değişik Bor-oksijen bileşimi ortaya çıkmaktadır. Bor-oksijen bileşimleri borat olarak adlandırılmaktadır (138).

Bor'un bitkiler için esansiyel olduğu bildirilmekle beraber insan ve hayvanlar için de esansiyel olduğu yeni çalışmalarla belirlenmiş ve çeşitli metabolik, besinsel, hormonal ve fizyolojik koşullarda biyolojik önemi ve metabolizma üzerine etkilerine ilişkin çalışmalarda halen devam etmektedir. Bir mikromineral olan Bor, insan ve hayvanlar tarafından günlük olarak gıdalarla alınmakla beraber şarap, bira ve kahve gibi içeceklerde bulunduğu bildirilmiştir (139).

Bor dinamik bir iz element olmakla beraber inorganik boratlar düşük dozlarda, fizyolojik pH'larda borik aside dönüşerek mukozal yüzeylerden emilirler. İnsan ve hayvan çalışmalarında kullanılan boratın %90'ından fazlası borik asit şeklinde atılır. İn vitro ve in vivo sistemlerde, borik asit *cis*-hidroksil gruplara affinite göstermektedir ve bu borik asidin biyolojik etkilerini açıklayan mekanizma olabilir (140,141).

Boraksın 0.5 g/kg/gün dozundan fazla uygulanması hayvanlar için toksiktir (142). Borik asit veya boratın oral toksik dozu köpek, kedi ve tavşanlar için 250-350 mg/kg'dır. Yapılan bir çalışmada tavşanlara 4 gün süre ile 800 mg/kg/gün dozunda bor verildiğinde anoreksi, kilo kaybı ve ishal gözleendiği, yine 4 gün süreyle 850 ve 1000 mg/kg/gün dozunda verildiğinde ise tavşanların öldüğü bildirilmiştir (143). Köpeklerde subkutan morfin uygulamasıyla beraber oral borik asidin verilmesiyle (0.2- 2.0 g/kg) toksikasyon oluşturulmuş, kusma, muköz membranlarda siyanoz, mor-kırmızı deri rengi, kaslarda sertleşme, konvülsiyonlar ve şok benzeri semptomlara rastlandığı bildirilmiştir. Oral borik asit verilen rat, fare ve köpeklerde başlıca böbrek ve sinir sistemi dokularında mikroskobik değişiklikler meydana geldiği, glomerüllerde kapiller permabilite değişiklikleri ve tubullerde hücresel vakuolizasyonla birlikte lümen hücre döküntülerini de içeren bozukluklar rapor edilmiştir. Medulla spinaliste ise mikroglialar ve beyin korteksindeki gri maddede artış meydana gelebileceği bildirilmektedir (144).

Araştırmacılar tarafından sodyum boratın ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) karaciğer yağlanmasında koruyucu rol oynadığı ortaya konmuştur (22, 23). Başoğlu ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada, sodyum borat verilen hayvanlarda serum TG ve VLDL değerlerinde doğum öncesinde ciddi düşüşler saptanmış ve sütçü sığırlarda erken laktasyon döneminde kullanılan sodyum boratın karaciğer yağlanma derecesini düşürdüğü bildirilmiştir. Karaciğer yağlanmasında tedavi zor ve pahalı olabilir, bu nedenle karaciğer yağlanmasından korunma tedaviden daha önemlidir. Bor oksidatif stres parametrelerini değiştirerek karaciğer yetmezliğinde gözlenen zararlı etkileri dengelemekte ve karaciğeri kısmen normalleştirmektedir (145). Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada sodyum boratın ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) plazma lipid düzeyini düşük tutmada etkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca sodyum borat uygulamasına başladıktan bir hafta sonra glukoz, insülin ve apo B-100 miktarında düşme ikinci

haftadan sonra VLDL ve TG miktarında azalma saptanmıştır. Bu bulgular boraksın lipid miktarını düşürmedeki etkisini desteklemektedir (146).

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada yüksek dozlarda bor 96 saat ara ile uzun süre kullanımının hematolojik parametreleri (kan gazları, tam kan sayımı) etkilemediği, önemli oranda dışkı ile atıldığı, 50 mg/kg'lık dozun etkinliğinin stabil olmamasına rağmen ilk bakışta lipidleri düşürdüğü ve proteinleri artırdığı bildirilmiştir. Enerji metabolizması, özellikle krebs ile glikoz-alanin siklusları ve methionin metabolizması aracılığı ile mitokondriyal fonksiyonu iyileştirici yönde etkileyen, oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunan ve lipid profilini olumlu yönde etkileyen Bor'un karaciğer yağlanması önlemedeki etkinliğinin bu mekanizmalara atfedilebileceği bildirilmiştir. Bor araştırmalarına devam edilmesi gerektiği ayrıca veteriner hekimlikte sütçü sığırlarda ve insan hekimliğinde obez ve tip 2 diyabetli bireylerde karaciğer yağlanması önlenmesine yönelik uygulamalarda Bor'a yer verilmesinin gerektiği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (147).

Algler ve flegella'ların gelişimlerinde Bor'a ihtiyaç duydukları bilinmektedir. Yapılarında Bor'un primer rolünün ne olduğu ise henüz belirlenmemiştir. Bor'un hidroksil grubunun pozisyonu itibariyle substrat ve reaktan bileşiklerle kompleks oluşturması çok kolay olduğundan (148) metabolik düzenlemelerde önemli rolü olabileceği bildirilmektedir (149). Yüksek bitkilerde (150,151), aynı zamanda insan beslenmesine yönelik hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda faydalı ve esansiyel oldukları bildirilmektedir (152-160). Bor'la ilgili moleküler çalışmalarda birçoğu enerji substrat metabolizması için gerekli olan en az 26 enzim (161) aktivitesine etkili olduğu bildirilmektedir. Özellikle vitamin D eksikliğinde Bor'un tek başına plazma glukoz konsantrasyonlarını artırdığını bildiren araştırmalar mevcuttur (155,158,162). Bitkilerde Bor eksikliği kloroplastlarda karbonhidrat akümülyasyonuna, pentoz fosfat siklusunun hızlanmasına yol açar (151). Vitamin D eksikliği oluşturulan tavuklarda Bor verildiğinde vitamin D eksikliğinin tipik göstergesi olan BHBA, piruvat ve TG'lerin artmış plazma konsantrasyonları düşmektedir (149). Vitamin D eksikliği oluşturulan ratlarda ise boron eksikliğinin benzer şekilde plazma TG konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürdüğünü, plazma

piruvat konsantrasyonlarını ise artırdığını bildirmektedir (157). İnsanlarla yapılan bir çalışmada düşük magnezyum yüksek bakır diyetinde, diyetteki bor yoksunluğunun açlık serum glukoz konsantrasyonlarında orta düzeyde ancak istatistiksel olarak önemli artışlara neden olduğu tespit edilmiştir (163). Tavuklara verilen diyetle fizyolojik miktarlarda Bor'un vitamin D eksikliğinde gözlenen plazma glukoz artışlarını hafifletebildiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (149,155,158). Bor eksikliğinin özellikle suboptimal miktarlardaki besin içeriklerinin hayvan modellerinde enerji substrat metabolizmasında nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir (164). Vitamin D'den yoksun bırakılan ratlarda Bor eksikliğinin hiperinsülinemi yaptığı bildirilmiştir (157). Düşük magnezyum diyetle beslenen insanlarda Bor eksikliği açlık serum glukozunu artırabilir (163). Vitamin D, eksikliği ise ratlarda hiperinsülinemi oluşturabilmektedir (157). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki diyetteki Bor, insülin rezistansında da gözlenen insülin ve insülin like growth faktör (IGF) yetersizliklerinde oldukça önemli olabilir. İnsülin rezistanslı (insülin hassaslığının azaldığı) bireylerde pankreas daha fazla insülin salgılayarak bu eksikliği giderdiği sürece glukoz toleransları devam edebilir (165). Bununla beraber devamlı kompenzuar hiperinsülinemi tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarının dahil olduğu bir çok hastalık için predispozisyon oluşturulacaktır (166). Plazma glukozunu değiştirmeyen Bor ilavesindeki oluşan düşük plazma insülini plazma glukoz konsantrasyonları için gerekli insülinin miktarını azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Bor'un insülin için direkt bir sekresyon uyarıcı olduğu da iddia edilmektedir (164). Bor eksikliğinin plazma glukoz konsantrasyonunu sağlamak için gereken insülin miktarını magnezyum ve vitamin D'ye bağlı olarak artırdığı bildirildiği gibi (149,155,158) tek başına da bu etkiyi gösterdiği (164) iddia edilmektedir.

Vitamin D'den eksik olan (125 IU/kg) diyetle beslenen tavuklarda düşük Bor içerikli diyetle (>0.3 mg/kg) fizyolojik miktarlarda Bor (3mg/kg) ilavesinde büyümenin arttığı yeterli vitamin D (2500 IU/kg) olan diyetlerde ise Bor ilavesinin böylebir etkisi olmadığı bildirilmektedir (167). Yapılan çalışmalar vitamin D₃ metabolizması veya D₃'ün büyüme üzerine etkisine Bor'un bir şekilde etki ettiği sanılmaktadır. Magnezyum 25-hidroksikolekalsiferol D₃'ün hidroksilasyonunda kofaktör olduğundan magnezyum eksiklikleri önemlidir. Magnezyum eksikliği

oluşturulan (300 mg/kg) diyet verilen tavuklara Bor ilavesi büyümeyi artırdığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar Bor'un magnezyumla arasındaki ilişkinin kalsiyum veya fosfordan daha etkili olduğu bildirmektedir ancak plazmadaki ve diyetteki bor/magnezyum molar oranının düşük olmasından dolayı Bor'un magnezyum metabolizmasına direk değil muhtemelen enzim veya hormon sistemlerini etkileyerek indirek bir etkileşimin olduğu sanılmaktadır (168). Bu çalışmaların hepsinde bazal diyet modellerinde tavuk rasyonlarında %10 yonca (4.2 mg Bor/kg) bulunduğu, ratlar için hazırlanan laboratuvar diyetleri (12-13.7 mg Bor/kg) (169) ve insanların tükettikleri sebze veya meyvelerin en az 2 mg /kg Bor içerdiği (170) bildirilmektedir. Ancak 1950'den önceki yapılan hayvan çalışmalarda bazal diyetteki Bor oranı yetersiz yada aşırı 100-2200 mg/kg tespit edilmiştir (161). Ciddi potasyum eksikliği olan ratların diyetlerine 100-1000 mg/kg Bor ilave edilmesinin hayatta kalma, vücut yağını koruma ve karaciğer glikojen oranının artırılmasına pozitif etkisinin olduğu rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda diyetteki Bor oranında farklılıklar bulunması, kullanılan Bor kaynaklarının farklı olması, emilim oranlarının ölçülmemiş olması, insan ve hayvanların şu an tükettikleri diyetlerinde bulunan Bor'un bazal diyet belirlemelerinde farklı olması araştırmaların yorumlanmasında zorluk teşkil etmektedir. Mısır, pirinç, buğday ve çavdar ağırlıklı diyetlerin düşük Bor (<0.2 mg/kg), meyvelerin sebzelerin ve fındığın fazla miktarda Bor içerdiği (170,171) bildirilmektedir. Düşük Bor içerikli diyetle yapılan araştırmalarda kullanılan bazal diyetlerin asitte yıkanmış mısır, süt kazeini, mısır yağı, glisinine ilave arjinin, methionin, kolin, kalsiyum karbonat ve demir ilavelerinden oluşmuş olması ve sadece bu şekilde beslemenin tavuk ve ratlarda normal bir uygulama olmadığı da unutulmamalıdır. Besinlerdeki Bor'un farklı yapılarda olup olmadığı her besin için ortaya konmuş değildir. Keza bitki ve hayvanlarda farklı yapıdaki Bor'ların hayvanlarda bire bir kullanılamayacağını bildiren yayınlar da mevcuttur (172). Bor'un bitkilerde polihidroksil bağlarıyla güçlü ilişkisi olduğu, bu bağlantının pH, ısı ve düşük moleküler ağırlıklı polihidroksi gruplarını ilavesiyle kolayca çözüldüğü (173) bildirilmekle beraber, deneysel çalışmalarda Bor'un inorganik formu olan ve gastrointestinal sistemden kolayca emildiği iddia edilen orthoborikasit kullanılmaktadır (174).

Bor'un ölçümü sırasında camdan yapılmış malzemeler ve Bor içerebilecek yapıdaki malzeme reagentlerden kaçınılması gerektiği gibi prosedürün içinde kurutma veya kül prosedürleri bulunan metotlarda çoğu Bor bileşiğinin uçucu olmasından dolayı yanlış sonuçlar vermektedir. Bor'la yapılan invitro çalışmalarda birçok enzimle etkileştiği bilinmektedir. Örneğin 2 sınıf enzimi kompetitif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunlardan birisi pridin ve flavin nükleotidleri ile ilişkili oksidoredüktez (aldehit dehidro genaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 reduktaz) enzimleridir ki Borat nikotinamid aminodehidrogenaz'ı (NAD) etkileyerek inhibe eder (175-177). Aynı zamanda NAD'nin hidroksil gruplarıyla Borat'ın komplekxler oluşturduğu bildirilmektedir (178). Diğer enzim sınıfı ise Bor ve Boronik asit çeşitleri ile transforme olanlardır. Normal yangı mekanizmasında anahtar rol oynayan serin proteazlar buna örnek olarak verilebilir. Serin proteazlar aynı zamanda yangı prosesi ve pıhtılaşmanın bir komponent olan trombinin yapısında da bulunmaktadır. En az üç tip Boronik asitin trombin üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (179). Bu her iki enzim sınıfı içinde bulunan ve enerji substrat mekanizmasıyla ilişkili bazı enzimlerde Bor tarafından inhibe edilmektedir. Glikolitik yolda Gliseraldehit 3 Fosfat Dehidrogenaz (G3-PD), D-gliseraldehit-3-fosfat'ın 1.3-difosfogliserat'a çevrilmesinden sorumludur. Adenozin trifosfat (ATP) ve NAD GPD'nin aktivitesini düzenler (177). ATP enzimi disosiyasyon ederken NAD reassosiyasyondan sorumludur (180,181). Bor'un enzimin spesifik bölgelerine bağlanarak yapısal değişikliğe uğrattığı ve teramerlerinin dissosiyasyonuna yol açtığı bildirilmektedir (182). Buna ilaveten Bor'un direk NAD'la ilişkili olduğu da söylenebilir çünkü glikolitik yolda yine NAD'a bağımlı olan laktat dehidrogenaz enziminin de Bor'un inhibitör etkisi gözlenmiştir. Yağ asit sentezinde de gerekli olan Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) büyük bir bölümü karaciğerinde pentoz fosfat yoluyla oluşturulur (183). Yine lökositlerde aynı yolla oluşturulan NADPH, lökositlerin malignant hücrelere, lökosit içine alınmış büyük organizmaların ve bazı çözünbilir medyatörlerin etkisizleştirilmesinde (respiratory burst) kullanılır. NADPH aynı zamanda pentoz fosfat yolağındaki glikoz 6 fosfat oksidasyonunda katılır. Bitkilerde 6-fosfoglukonat Bor'la güçlü bir kompleks oluşturduğu ve bu yüzden 6-fosfoglukonat dehidrogenazı inhibe ettiği bildirilmektedir(150). Bor eksikliği bulunan bitkilerde pentoz fosfat yoluyla

metabolize olan substratların miktarında artış ve krebs siklusuyla yoluyla metabolize olanlarda ise bir azalma olabileceği bildirilmektedir (184). İnvitro çalışmalarda enerji substrat metabolizma yollarındaki belli başlı enzimlerin Bor tarafından inhibe edildiği veya düzenlendiği bildirilmiştir (149).

Fonksiyonel vitamin D yetmezliğinin tanımında plazma kalsiyum konsantrasyonlarıyla yeterince disosiye olamaması, vitamin D metabolitlerinde eksiklik ve kemik patolojisi (185) bildirilmekle beraber bu hastalıklardaki fonksiyonları oldukça komplekstir. Mineral metabolizması kadar enerji substrat değerlendirmesinde de vitamin D₃ etkili olabilmektedir. Raşitik tavukların kemikleri invitro ortamda daha fazla glukoz tüketmekte ve daha fazla laktat üretmektedir. Bu ortama 48 saat boyunca vitamin D₃ eklendiğinde ise glikolizis oranı normale dönmektedir (186). Vitamin D₃'ün glikolizise, etkisi kalsiyumun fosfofruktokinazların (glikolitik yollardaki sınırlandırıcı enzim) başlıca inhibitörü olmasından dolayı kalsiyumla da ilişkili olabilir (187). Raşitik ratların kıkırdaklarında glikolizisin normalden iki misli olduğu, fosfofruktokinaz, aldolaz, piruvat kinaz ve laktat dehidrogenazı arttığı belirlenmiştir (188). Benzer şekilde kronik böbrek yetmezliğinde glikoz toleransı ve hiperlipoproteinemi geliştiği, sentetik vitamin D₃ tedavisi başladıktan sonra ise açlık kan glukozunun ve TG'lerin düştüğü, glukoz toleransının azaldığı bilinmektedir (189). İnsülin sekresyonu için vitamin D₃'ün esansiyel olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (190,191). Diyetteki vitamin D₃ yetersizliği ratlarda hepatik glikojeni azaltmaktadır (192). Memeli karaciğerlerinde lipid-karbonhidrat dönüştürülmesi bulunmamaktadır hipotezinin aksine vitamin D₃ ilave edilen ratların karaciğer kesitlerinin palmitat ile inkübasyonundan sonra glikojen içeriğinin %35 arttığı iddia edilmektedir (192). Her ne kadar Vitamin D₃ eksikliğinde diyetle Bor ilave edilmesinin glukoz üzerine etkili olduğunu söyleyen araştırmalar varsa da sonuç çıkarmak için yeterli değildir (149).

İki farklı Bor kaynağı kullanılan bir çalışmada ratların LDL kolesterol ve TG seviyelerinin 14 gün sonra düştüğü (193). Bu azlamanın LDL bağlanmasını ve karaciğer hücrelerine, fibroblastlara, aort hücrelerine LDL girişini inhibe ettiği, HDL bağlanmasını ve karaciğer hücrelerindeki yıkımlanmasını artırdığı bildirilmektedir. Bu durum dokulardan kolesterol uzaklaştırılmasına ve lipid akumülasyonunun

azalmasına yol açacağından aterosklerozda faydalı olabileceği de iddia edilmektedir (194). Naghii ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ratlara 2 mg/gün iki hafta boyunca Borik asit verilmesinin total kolesterol, HDL₃, TG ve total HDL'yi azalttığı bildirilmiştir (195,196). Benzer şekilde insanlarda yapılan çalışmalarda ise 4 hafta sonunda plazma lipid konsantrasyonları, okside olma oranı, LDL ve HDL fraksiyonlarındaki dağılımda herhangi bir fark bulunmamıştır (197).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali ve Kan Örneklerinin Toplanması:

Çalışmada 3-5 yaşlı, sağlıklı, gebe, holştayn ırkı 24 sütçü sığır kullanıldı. Tüm Gruplar; süt verim özellikleri (29.5 ± 3.7 lt/gün), canlı ağırlıkları (702 ± 49.5 kg CA) ve vücut kondüsyon skorları (BCS; 3.29 ± 0.3) birbirine benzer sığırlardan oluşturuldu. Sığırlar altışarlı dört gruba ayrıldı. Kontrol (K), Methionin (M), Propilen Glikol (PG) ve Sodyum Borat (B) verilen gruplar periparturient dönem boyunca 30 gün süreyle (doğum öncesi 15 ve doğum sonrası 15 gün) günlük olarak takip edildi. Grup M'ye; 15 gr/gün SmartamineM (10.5 gr Methionin'e eşdeğer, Adisseo), grup PG'ye 500 gr/gün Propilen Glikol, (Polyenergy, Sinerji Tarım) ve grup B'ye ise 30 gr/gün Sodyum Borat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (Etibank Kırka Bor İşletmesi) oral olarak uygulandı. Uygulama öncesi ve sonrasında haftalık olarak V. Jugularis'ten serum kuru biyokimya tüpüne, plazma ve hematolojik ölçümler için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı.

Tüm gruplara aynı rasyon verildi (Tablo 3.1). Yem maddeleri uygun yöntemle örneklendi. Örneklerin laboratuvar muayenesi Wendee metodu (Ham Protein, Kuru Madde) AOAC (198) ve Acid Detergent Fiber (ADF), Neutral Detergent Fiber (NDF) analizleri ise Georing ve Van Soest'in (199) bildirdikleri metod doğrultusunda yapıldı. Elde edilen verilerden yararlanılarak, Metabolik Enerji ve Net Enerji düzeyleri hesaplandı (6).

Tablo 3.1. Mevcut rasyon içeriği

Yemler (% KM)	Prepartum (Doğum öncesi)	Postpartum (Erken Laktasyon)
Mısır Silajı	30.1	26
Bira posası	4.9	5.2
Yonca	14	18.2
Arpa Samanı	18.5	10.3
Kepek	2.9	9.2
Arpa	13.4	6.8
Mısır	8.4	11
PTK (%32)	2.2	7.9
SFK (%48)	4.3	2.6
By_pass Yağ ¹	1	0.6
By_pass Protein ²		0.6
TUZ	0.14	0.3
PREMIX 302-FM ³	0.16	0.04
SODYUM BİKARBONAT ⁴		0.5
MAYA ⁵		0.004
MERMERTOZU		0.7
Rasyonun Kimyasal Kompozisyonu		
KM	60	60
HP (% KM)	12.7	17
RUM.YIKILABİLİR PROT (% KM)	7.7	11.8
By pass Protein (% KM)	5	5.2
NEL (mcal/kg)	1.47	1.58
NDF (% KM)	45.94	39.89
ADF (% KM)	27.28	23.42
Ca (% KM)	0.46	0.72
P (% KM)	0.27	0.42

¹Megalac (Church & Dwight Co., Inc., Rinceton. NJ)

²Soy Pass (Borregaard LignoTech)

³Rovimix 302-FM/20:Her i kg'ında 15.000.000 IU vitamin A, 3.000.000 IU vitamin B3, 20.000 mg vitamin E, 10.000 mg manganez, 10.000 mg demir, 10.000 mg çinko, 5.000 mg bakır, 100 mg kobalt, 100 mg iyot bulunmaktadır

⁴ Sodyum Bikarbonat, NaHCO₃ (%99,10, min – Şişecam Kimyasallar Grubu)

⁵Maya (Beta Tarım, Yüreğir/Adana)

3.2. Klinik ve Hematolojik Muayeneler

Çalışma öncesi sığırların klinik sistemik (beden ısısı, kalp ve solunum sayısı, mukozaların muayenesi, akciğer oskultasyonu) ve hematolojik muayeneleri yapıldı.

3.3. Biyokimyasal Muayeneler

Biyokimyasal parametreler için alınan antikoagulantsız kan örnekleri 5000 rpm ve oda ısısında santrifüj edildi. Serumlar ölçüm zamanına kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Elde edilen serumlarda; Glukoz (Kat.No: 04657527), T Chol. (Kat.No:04718917), TG (Kat.No:04657594), HDL (Kat.No:04657560), TP (Kat.No:04657586), ALB (Kat.No:04657357), T Bil. (Kat.No:04774256), AST (Kat.No:04657543), GGT (Kat.No:04657519), ALT (Kat.No:04718569), BUN (Kat.No:4657616) ve LDL (No:04657578) ölçümleri ticari kitler (Roche Diagnostics Germany) kullanılarak otoanalizörde (Roche Cobas C111 Germany) yapıldı.

VLDL değeri; Trigliserit/5 formülü ile belirlendi (Stein and Myers 1994). İnsülin (Bovine insulin, DRG Diagnostic, Germany Kat.No: EIA 4748) ve Glukagon (Glukagon, Bachem Group, UK, Kat No: S-1211) ölçümleri ELISA (Trinity Biotech Captia Reader) kullanılarak gerçekleştirildi.

BHBA (Randox Laboratories Ltd, United Kingdom Kat.No: RB 1008) ve NEFA (Randox Laboratories Ltd, United Kingdom Kat.No: FA 115) ölçümleri spektrofotometrik (Shimadzu UV-1601) olarak yapıldı.

3.4. İstatistik analizler

Bilgisayar ortamında SPSS 10.0 (SPSS Inc, for Windows) programı kullanılarak ANOVA uygulandıktan sonra istatistiki farkın önemi Tukey ve gruplar arası farkın önemi Duncan testleri ile belirlendi.

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada TP konsantrasyonu tüm gruplarda prepartum ikinci haftadan doğuma kadar azalma ve doğumla birlikte, PG grubunun birinci haftası hariç, postpartum ikinci haftaya kadar artış gösterdi. Sadece M grubunda istatistiksel önem belirlendi (Tablo 4.1). En düşük total protein konsantrasyonu; M (6.76 ± 0.63 g/dl) ve B (7.13 ± 0.58 g/dl) grubunda doğum günü gözlenirken, K grubunda en düşük değer prepartum birinci (6.99 ± 0.38 g/dl) , PG grubunda ise postpartum birinci (6.76 ± 0.79 g/dl) haftada tespit edildi. Methionin uygulanan grupta prepartum ikinci haftadan doğuma kadar ciddi bir azalma ($p < 0.05$) ve doğumdan postpartum ikinci haftaya kadar ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.05$) gözlemlendi. TP değeri postpartum birinci hafta PG grubunda azalmaya devam edip, diğer gruplarda artarken PG grubunda postpartum birinci haftadan sonra yükseldi (Grafik 4.1).

ALB konsantrasyonundaki değişim prepartum ikinci hafta ile doğum günü arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemekle beraber (Tablo 4.2) PG, K ve B grubunda ALB' nin arttığı, M grubunda ise azaldığı belirlendi. En düşük ALB konsantrasyonu tüm gruplarda postpartum birinci hafta ölçüldü. Yine tüm gruplarda postpartum ikinci haftada ALB'nin arttığı belirlendi (Grafik 4.2). Yaptığımız çalışmada ALB konsantrasyonu çalışma boyunca tüm gruplarda referans aralıkta ölçüldü ($3.0-3.6$ g/dl (200), $2.8-3.9$ (201)).

Tüm gruplarda BUN değerleri referans değerler arasındaydı. ($7.8-25$ mg/dl (201)). BUN konsantrasyon değişimi istatistiksel açıdan sadece K grubunda önemli ($p < 0.05$) bulundu (Tablo 4.3) ve bu değer prepartum ikinci haftaya göre doğum günü tüm gruplarda yüksekti (Grafik 4.3). Gruplar arasında istatistiksel fark oluşturacak şekilde ($p < 0.05$) postpartum birinci hafta en düşük değer K (11.20 ± 2.01 mg/dl) grubunda, en yüksek değer ise M (15.76 ± 3.72 mg/dl) grubunda belirlendi.

TBil konsantrasyonları prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar M, PG, B ($p < 0.05$) ve K ($p > 0.05$) gruplarında yükseldiği, çalışma sonunda ise prepartum birinci haftaya göre yüksek kaldığı belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilememekle beraber B grubunda (Tablo 4.4) doğum günü

TBil konsantrasyonu diğer gruplardan daha yüksekti. B grubu TBil konsantrasyonlarında postpartum ikinci haftaya kadar ciddi düşüşler görüldü. Buna karşılık PG ve M gruplarında postpartum ikinci haftaya kadar TBil konsantrasyonu benzer seviyede seyretti (Grafik 4.4).

ALT konsantrasyonunda tüm gruplararası istatistiksel olarak herhangi bir fark belirlenmedi (Tablo 4.5) (Grafik 4.5). Serum ALT değerleri çalışma boyunca referans aralıkta (14-38 (200), 6,9-35 IU/L (201) ölçüldü.

Sunulan çalışmada AST konsantrasyonunun önceki örnekleme günlerine göre postpartum birinci haftada bütün gruplarda (Grafik 4.6) istatistiksel derecede önemli olacak şekilde arttığı ($p < 0.05$) belirlendi. Tüm değerlerin referans aralığında olduğu tespit edildi. En düşük değerler K (54.43 ± 10.33 U/L), M (57.86 ± 5.46 U/L) ve B (63.43 ± 7.18 U/L) gruplarında prepartum birinci hafta da belirlerken PG grubunda (59.86 ± 22.06 U/L) doğum günü ölçüldü. K grubunda en yüksek değer postpartum birinci haftada (104.33 ± 29.28 U/L) belirlenmiş olup, M (109.29 ± 40.94 U/L), PG (83.29 ± 18.75 U/L) ve B (98.86 ± 19.69 U/L) gruplarında postpartum ikinci haftada ölçüldü (Tablo 4.6).

Tüm gruplarda GGT konsantrasyonlarındaki değişim istatistiksel olarak herhangi bir önem arz etmemekle beraber (Tablo 4.7) prepartum ikinci haftadan postpartum ikinci haftaya kadar istatistiksel olarak önemi olmayan hafif bir artış belirlendi (Grafik 4.7) .

Yaptığımız çalışmada TChol konsantrasyonunda B grubu hariç ($p=0.05$), M, PG ve K gruplarında örnekleme günlerine göre istatistiksel olarak önemli bir fark ($p < 0.05$) belirlendi. TChol konsantrasyonu B ve M grubunda prepartum ikinci haftadan başlayarak postpartum birinci hafta dahil azaldığı, K grubu dahil tüm gruplarda postpartum birinci haftadan postpartum ikinci haftaya kadar yükseldiği ($p < 0.05$) belirlendi (Tablo 4.8). Bu artışın PG ve M grubunda doğum gününden itibaren başladığı belirlendi (Grafik 4.8). Postpartum ikinci haftada en yüksek TChol değeri K grubunda (142.83 ± 24.93 mg/dl) belirlendi. Çalışma boyunca gruplar arası istatistiksel bir fark tespit edilmedi. PG grubunda TChol konsantrasyonu, prepartum

ikinci (114.43 ± 19.16 mg/dl) hafta ve postpartum ikinci hafta (133.14 ± 28.86 mg/dl) doğum gününe (75.57 ± 32.55 mg/dl) göre yüksek ($p < 0.05$) bulundu.

Sunulan çalışmada TG konsantrasyonlarında tüm gruplarda örnekleme günlerine göre istatistiksel olarak önemli bir fark ($p < 0.01$) tespit edildi (Tablo 4.9). TG konsantrasyonu tüm gruplarda doğum günü, prepartum ikinci haftaya göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşüktü. Prepartum birinci haftada K (26.71 ± 6.63 mg/dl), M (26.71 ± 4.82 mg/dl), PG (25.43 ± 5.68 mg/dl) ve B (26.14 ± 4.88 mg/dl) gruplarında yüksek olan TG konsantrasyonunda doğuma kadar ciddi düşüşler tespit edildi. Bu azalmanın postpartum birinci haftaya kadar (7.00 ± 1.41 ; 8.57 ± 3.46 ; 8.57 ± 3.55 ; 8.14 ± 2.54 mg/dl) devam ettiği belirlendi (Tablo 4.9). Postpartum birinci haftadan ikinci haftaya kadar K, M ve PG grubunda hafif artış (Grafik 4.9) olmasına rağmen, B grubunda istatistiksel önem arz eden ($p < 0.01$) bir azalma (5.86 ± 2.04 mg/dl) tespit edildi.

HDL serum konsantrasyonunda M grubu hariç ($p > 0.05$) tüm gruplarda örnekleme günlerine göre istatistiksel fark belirlendi. Bununla birlikte örnekleme günlerine göre gruplar arasında bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.10). HDL serum konsantrasyonlarının prepartum ikinci hafta K (92.70 ± 16.70 mg/dl), M (100.46 ± 26.39 mg/dl), PG (96.46 ± 15.92 mg/dl) ve B (98.76 ± 19.31 mg/dl) gruplarında, doğum günü ise B grubu hariç azaldığı tespit edildi (Tablo 4.10). Doğum günü K (79.03 ± 16.84 mg/dl) ve PG grubu değerlerinin (84.16 ± 17.96 mg/dl) postpartum birinci hafta arttığı (87.23 ± 22.35 mg/dl ve 86.66 ± 19.62 mg/dl) belirlendi. Postpartum ikinci hafta M grubunda (98.11 ± 18.89 mg/dl) istatistiksel açıdan önemi olmayan, K (123.30 ± 19.27 mg/dl), PG (119.47 ± 28.81 mg/dl) ve B gruplarında (118.10 ± 18.74 mg/dl) ise istatistiksel açıdan önemli artışlar tespit edildi (Grafik 4.10). Sunulan çalışmada istatistiksel fark tespit edilmemekle beraber sadece M grubunda postpartum ikinci hafta değeri prepartum ikinci hafta değerinden daha düşük belirlendi.

Yaptığımız çalışmada LDL serum konsantrasyonunun tüm gruplarda prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.01$) derecede azaldığı, bu durumun M ve B gruplarında postpartum birinci haftaya kadar devam ettiği (Tablo 4.11) belirlendi. M ve B grupları LDL konsantrasyonunun

postpartum birinci haftada en düşük değerlerine ulaştığı (8.06 ± 2.21 ve 11.69 ± 3.41 mg/dl), postpartum ikinci haftada ise sırasıyla 12.21 ± 4.01 ve 18.20 ± 5.35 mg/dl değerlerine yükseldiği tespit edildi. Tüm gruplarda postpartum birinci hafta LDL serum konsantrasyonları postpartum ikinci haftada yükseldi. Postpartum ikinci hafta ve prepartum ikinci hafta değerleri benzer olup, M grubunda daha düşüktü. Postpartum ikinci haftada LDL serum konsantrasyonlarında gruplar arasında istatistiksel fark ($p < 0,05$) tespit edilmiş olup, en düşük değer M (12.21 ± 4.01) ve B (18.20 ± 5.35) gruplarında, en yüksek değer ise K (21.35 ± 3.87) grubunda ölçüldü (Grafik 4.11).

VLDL serum konsantrasyonu tüm gruplarda prepartum ikinci haftada en yüksek değerde tespit edildi. VLDL konsantrasyonu postpartum birinci haftaya kadar istatistiksel önem arz edecek şekilde azaldı (Tablo 4.12). Postpartum birinci hafta B grubunda 1.63 ± 0.51 mg/dl tespit edilen VLDL konsantrasyonu, postpartum ikinci hafta 1.17 ± 0.41 mg/dl'ye gerilemiştir. K, M ve PG gruplarında postpartum birinci hafta 1.40 ± 0.28 ; 1.71 ± 0.69 ; 1.71 ± 0.71 mg/dl olarak ölçülen VLDL serum konsantrasyonları postpartum ikinci hafta artarak 2.37 ± 1.59 ; 1.80 ± 0.66 ; 1.89 ± 0.93 mg/dl değerlerine ulaştı (Grafik 4.12). VLDL kolesterol konsantrasyonunda tüm gruplarda istatistiksel açıdan önem arz eden bir fark ($p < 0.01$) belirlendi. Bununla birlikte gruplar arası fark tespit edilmedi (Tablo 4.12). En yüksek VLDL değerleri tüm gruplarda prepartum ikinci haftada ölçüldü. VLDL serum konsantrasyonu postpartum birinci haftaya kadar istatistiksel önem ($p < 0.01$) arz edecek şekilde azaldı (Grafik 4.12). Postpartum birinci hafta K, M ve PG gruplarında sırasıyla $1.40\pm 0,28$; 1.71 ± 0.69 ; 1.71 ± 0.71 mg/dl olan VLDL konsantrasyonları hafif artarak postpartum ikinci hafta 2.37 ± 1.59 ; 1.80 ± 0.66 ; 1.89 ± 0.93 mg/dl değerlerine ulaştı. Postpartum birinci hafta B grubunda 1.63 ± 0.51 mg/dl olan VLDL konsantrasyonu postpartum ikinci hafta 1.17 ± 0.41 mg/dl'ye düştü (Tablo 4.12).

Glukoz serum konsantrasyonlarında tüm gruplarda örnekleme günlerine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark ($p < 0.01$) tespit edildi. Bununla birlikte örnekleme günlerine göre gruplar arası fark ($p < 0.05$) sadece prepartum birinci haftada belirlendi (Tablo 4.13). Yaptığımız çalışmada en yüksek glukoz değerleri K (68.29 ± 19.30 mg/dl), M (67.00 ± 18.64 mg/dl), PG (67.14 ± 29.85 mg/dl) ve B

(67.14±21.04 mg/dl) gruplarında doğum günü ölçüldü (Grafik 4.13). Tüm gruplarda postpartum birinci haftaya kadar düşen glukoz ($p < 0.01$) serum konsantrasyonu PG ve B grubunda ($p > 0.05$) postpartum ikinci haftaya kadar azaldı. M ve K grubunda ise yükseldiği belirlendi (Tablo 4.13).

Sunulan çalışmada, insülin serum konsantrasyonu tüm gruplarda prepartum ikinci haftaya göre doğum günü düşük olarak belirlendi. İnsülin konsantrasyonundaki azalmanın istatistiki açıdan önemli olduğu tek grup B grubudur ($p=0.001$). PG ve M gruplarında prepartum birinci hafta ile doğum zamanı arasında düşüş belirlenmesine rağmen istatistiki olarak önemli bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.14). Doğum sonrası sadece M grubunda postpartum birinci haftaya kadar bir artış ($0.44±0.47\mu\text{g/L}$) gözlemlendi. İnsülin konsantrasyonları postpartum ikinci hafta ($0.22±0.15\mu\text{g/L}$) düşerek doğum günündeki ($0.21±0.13 \mu\text{g/L}$) değerlerine ulaştı (Grafik 4.14). Doğumdan sonra K ve B grubunda postpartum birinci hafta azaldığı tespit edilen insülin, PG grubunda değişmemiştir. B grubunda en düşük değer postpartum birinci hafta $0.20±0.14 \mu\text{g/L}$ olarak ölçüldü. Bununla birlikte postpartum birinci hafta PG grubunda $0.27±0.24 \mu\text{g/L}$ ve K grubunda $0.33±0.15 \mu\text{g/L}$ olarak ölçülen insülin değerlerinin, istatistiki açıdan önemli olmamakla birlikte, postpartum ikinci hafta sırasıyla $0.54±0.73$ ile $0.56±0.57 \mu\text{g/L}$ ' ye yükseldiği tespit edildi.

Yaptığımız çalışmada glukagon konsantrasyonunun K ($0.91±0.35 \text{ ng/ml}$) ve PG ($1.50±0.37 \text{ ng/ml}$) grubunda prepartum ikinci haftadan itibaren doğuma ($0.72±0.37$, $1.02±0.24 \text{ ng/ml}$) kadar azaldığı ($p > 0.05$) (Grafik 4.15), doğumdan sonra ise her iki grupta da postpartum ikinci haftaya ($0.88±0.36$ ve $1.08±0.07 \text{ ng/ml}$) kadar hafif yükseldiği ($p > 0.05$) belirlendi. B ve M gruplarında prepartum ikinci hafta sırasıyla $0.79±0.23$ ve $1.51±0.89 \text{ ng/ml}$ olarak ölçülen glukagon değerleri, doğum günü ($0.85±0.39$ ve $1.75±1.30 \text{ ng/ml}$) ve postpartum birinci haftaya ($1.08±0.37$ ve $1.98±1.09 \text{ ng/ml}$) kadar yükselişe devam etmiştir. Postpartum ikinci haftada M grubunda bir azalma ($1.41±0.42 \text{ ng/ml}$) tespit edilirken glukagon konsantrasyonu B grubunda yükselmeye devam ederek ($1.43±0.58 \text{ ng/ml}$) istatistiki önem ($p=0.012$) arz edecek şekilde en yüksek değerine ulaşmıştır (Tablo 4.15).

İnsülin/glukagon (İ/G) oranındaki değişim sadece B grubunda istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) bulunmuştur. İ/G prepartum dönemde postpartuma döneme

göre daha yüksek belirlendi (Tablo 4.16). İstatistiki önem arzetmemekle beraber K grubunda İ/G ortalamasının 0.5'in altına düşmediği tespit edildi (Grafik 4.16). Her ne kadar gruplar arası, başlangıç günü hariç, istatistiki fark belirlenmese de, en yüksek ortalamalar kontrol grubunda elde edildi.

NEFA konsantrasyonlarında tüm gruplarda örnekleme günlerine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark ($p < 0.01$) belirlendi. Ancak örnekleme günlerine göre gruplar arasında fark ($p < 0.05$) sadece prepartum birinci haftada tespit edilmiştir (Tablo 4.17). M grubu hariç tüm gruplarda en düşük değerler prepartum ikinci hafta ölçüldü ($\sim 0.16-0.21$ mmol/L). K grubunda doğum gününden (0.76 ± 0.26 mmol/L) sonraki hafta (0.58 ± 0.16 mmol/L) azalan NEFA konsantrasyonları, PG grubunda doğum gününden (0.68 ± 0.19 mmol/L) postpartum ikinci haftaya kadar (0.71 ± 0.26 mmol/L) geçen süreçte değişim gözlenmedi. Doğum günü B ve M gruplarında sırasıyla 0.69 ± 0.39 ve 0.83 ± 0.33 mmol/L olarak belirlenen NEFA değerleri, postpartum birinci hafta en yüksek değerine (0.78 ± 0.41 ve 0.94 ± 0.51 mmol/L) ulaştı. Bununla birlikte, postpartum ikinci haftada tekrar azaldığı (0.55 ± 0.30 ve 0.81 ± 0.45 mmol/L) belirlendi (Grafik 4.17).

Sunulan çalışmada BHBA konsantrasyonlarında sadece B grubunda istatistiki fark ($p=0,039$) tespit edildi (Tablo 4.18). BHBA konsantrasyonları B grubunda postpartum ikinci haftaya kadar artış belirlenirken, PG uygulanan grupta anlamlı bir değişim gözlenmedi ($\sim 0,05-0,07$ mmol/L). K grubunda ise prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar anlamlı bir değişim tespit edilmiş ($\sim 0,05$ mmol/L) olup, postpartum birinci haftada hafif bir artış ve postpartum ikinci haftada ise hafif bir düşüş belirlendi (Grafik 4.18). M grubu dışındaki diğer gruplarda BHBA konsantrasyonu doğum günü artmaya başlarken, M grubunda postpartum birinci haftada en yüksek seviyesine ulaştı.

Tablo 4.1: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TP konsantrasyonları (g/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	7.99 \pm 0.58	6.99 \pm 0.38	7.04 \pm 1.43	7.85 \pm 0.77	7.90 \pm 1.31	0.17
M	7.84 \pm 0.77 ^a	7.20 \pm 0.40 ^{ab}	6.76 \pm 0.63 ^b	7.19 \pm 0.72 ^{ab}	7.80 \pm 0.65 ^a	0.02
PG	7.79 \pm 0.93	7.09 \pm 0.87	7.03 \pm 1.27	6.76 \pm 0.79	7.50 \pm 0.86	0.3
B	7.87 \pm 0.68	7.53 \pm 0.50	7.13 \pm 0.58	7.31 \pm 0.81	7.91 \pm 0.71	0.14
<i>p</i>	0.966	0.338	0.919	0.115	0.814	

Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları ALB konsantrasyonları (g/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	3.41 \pm 0.24	3.57 \pm 0.24	3.43 \pm 0.52	3.23 \pm 0.39	3.50 \pm 0.41	0.59
M	3.56 \pm 0.25	3.46 \pm 0.22	3.46 \pm 0.22	3.23 \pm 0.19	3.27 \pm 0.27	0.06
PG	3.27 \pm 0.26	3.33 \pm 0.27	3.46 \pm 0.33	3.21 \pm 0.24	3.30 \pm 0.26	0.56
B	3.54 \pm 0.21	3.60 \pm 0.27	3.61 \pm 0.23	3.31 \pm 0.16	3.47 \pm 0.23	0.1
<i>p</i>	0.122	0.192	0.745	0.883	0.385	

Tablo 4.3: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları BUN konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	11.41 \pm 2.00 ^b	10.89 \pm 1.16 ^b	14.57 \pm 3.33 ^a	11.20 \pm 2.01 ^{bY}	12.75 \pm 2.02 ^{ab}	0.03*
M	11.30 \pm 1.40	12.24 \pm 2.92	12.03 \pm 3.68	15.76 \pm 3.72 ^X	11.84 \pm 1.98	0.05
PG	9.74 \pm 2.17	11.39 \pm 4.06	11.56 \pm 7.53	11.71 \pm 2.32 ^Y	11.04 \pm 2.22	0.91
B	13.20 \pm 2.91	12.07 \pm 2.13	15.36 \pm 3.70	14.16 \pm 3.18 ^{XY}	14.00 \pm 2.19	0.31
<i>p</i>	0.054	0.785	0.397	0.030*	0.083	

Tablo 4.4: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TBil konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	0.13 \pm 0,04	0.12 \pm 0,03	0.42 \pm 0.37	0.37 \pm 0.30	0.19 \pm 0.09	0.056
M	0.11 \pm 0.05 ^b	0.13 \pm 0.04 ^b	0.56 \pm 0.24 ^a	0.57 \pm 0.31 ^a	0.57 \pm 0.54 ^a	0.005**
PG	0.11 \pm 0.06 ^b	0.12 \pm 0.08 ^{ab}	0.27 \pm 0.07 ^{ab}	0.28 \pm 0.13 ^a	0.28 \pm 0.16 ^a	0.004**
B	0.10 \pm 0.31 ^b	0.19 \pm 0.14 ^{ab}	0.73 \pm 0.74 ^a	0.58 \pm 0.44 ^{ab}	0.33 \pm 0.17 ^{ab}	0.031*
<i>p</i>	0.598	0.358	0.253	0.245	0.231	

Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları ALT konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	26.57 \pm 6.13	22.14 \pm 6.52	21.14 \pm 5.11	22.17 \pm 3.87	26.83 \pm 5.91 ^X	0.222
M	21.57 \pm 4.35	20.29 \pm 4.39	18.00 \pm 3.83	18.57 \pm 3.36	19.57 \pm 4.12 ^Y	0.499
PG	24.86 \pm 4.71	25.14 \pm 5.46	22.14 \pm 7.13	20.57 \pm 4.69	21.14 \pm 4.38 ^Y	0.381
B	25.57 \pm 6.37	24.86 \pm 4.26	21.29 \pm 4.35	22.57 \pm 3.41	24.43 \pm 3.78 ^{XY}	0.397
<i>p</i>	0.368	0.276	0.487	0.238	0.037*	

Tablo 4.6: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları AST konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	62.29 \pm 10.39 ^c	54.43 \pm 10.33 ^c	66.57 \pm 16.91 ^{bc}	104.33 \pm 29.28 ^a	94.83 \pm 13.95 ^{ab}	0.001**
M	58.86 \pm 3.44 ^b	57.86 \pm 5.46 ^b	63.14 \pm 8.55 ^b	98.86 \pm 19.39 ^a	109.29 \pm 40.94 ^a	0.0001***
PG	62.57 \pm 8.96 ^b	63.57 \pm 11.93 ^b	59.86 \pm 22.06 ^b	82.71 \pm 20.19 ^a	83.29 \pm 18.75 ^a	0.027*
B	63.86 \pm 12.01 ^b	63.43 \pm 7.18 ^b	76.29 \pm 19.15 ^a	96.86 \pm 18.22 ^a	98.86 \pm 19.69 ^a	0.001**
<i>p</i>	0.774	0.195	0.344	0.336	0.332	

Tablo 4. 7: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları GGT konsantrasyonları (U/L) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	22.86 \pm 3.39 ^X	22.71 \pm 3.77	25.57 \pm 9.11	29.33 \pm 9.61	38.17 \pm 21.21	0.099
M	16.29 \pm 2.63 ^Y	16.57 \pm 2.30	18.00 \pm 2.58	19.71 \pm 7.27	22.71 \pm 5.28	0.067
PG	17.29 \pm 5.44 ^Y	18.57 \pm 5.74	19.71 \pm 6.95	21.00 \pm 9.59	23.86 \pm 7.27	0.495
B	21.57 \pm 3.21 ^X	21.14 \pm 4.56	23.57 \pm 3.51	27.14 \pm 8.71	27.00 \pm 3.70	0.095
p	0.008**	0.060	0.109	0.166	0.080	

Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TChol konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	108.86 \pm 17.41 ^{ab}	104.29 \pm 16.89 ^b	83.14 \pm 18.57 ^b	95.83 \pm 26.24 ^b	142.83 \pm 24.93 ^a	0.001**
M	122.29 \pm 34.32 ^a	111.86 \pm 24.24 ^{ab}	91.86 \pm 22.45 ^b	84.71 \pm 15.6 ^b	107.57 \pm 21.54 ^{ab}	0.048*
PG	114.43 \pm 19.16 ^a	103.14 \pm 16.85 ^{ab}	75.57 \pm 32.55 ^c	95.86 \pm 20.86 ^{ab}	133.14 \pm 28.86 ^a	0.002**
B	116.86 \pm 22.43 ^{ab}	118.71 \pm 25.88 ^{ab}	103.00 \pm 18.86 ^{ab}	92.43 \pm 18.69 ^b	128.43 \pm 26.96 ^a	0.05
p	0.776	0.502	0.189	0.720	0.113	

Tablo 4.9: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları TG konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	26.57 \pm 4.31 ^a	26.71 \pm 6.63 ^a	8.86 \pm 2.04 ^b	7.00 \pm 1.41 ^b	11.83 \pm 7.99 ^b	0.0001***
M	28.57 \pm 5.97 ^a	26.71 \pm 4.82 ^a	11.86 \pm 3.85 ^b	8.57 \pm 3.46 ^b	9.00 \pm 3.32 ^b	0.001**
PG	27.14 \pm 7.97 ^a	25.43 \pm 5.68 ^a	10.14 \pm 4.22 ^b	8.57 \pm 3.55 ^b	9.43 \pm 4.65 ^b	0.001**
B	21.57 \pm 4.39 ^a	26.14 \pm 4.88 ^a	11.43 \pm 7.61 ^b	8.14 \pm 2.54 ^{bc}	5.86 \pm 2.04 ^c	0.0001***
p	0.157	0.968	0.658	0.750	0.198	

Tablo 4.10: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları HDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	92.70 \pm 16.70 ^b	90.14 \pm 14.85 ^b	79.03 \pm 16.84 ^b	87.23 \pm 22.35 ^b	124.52 \pm 20.21 ^a	0.002**
M	100.46 \pm 26.39	95.79 \pm 19.69	86.60 \pm 20.51	78.26 \pm 11.89	98.11 \pm 18.89	0.23
PG	96.46 \pm 15.92 ^{ab}	91.00 \pm 15.52 ^{ab}	84.16 \pm 17.96 ^b	86.66 \pm 19.62 ^b	119.47 \pm 28.81 ^a	0.019*
B	98.76 \pm 19.31 ^b	102.23 \pm 21.52 ^{ab}	98.29 \pm 16.67 ^{ab}	85.49 \pm 15.52 ^{ab}	118.10 \pm 18.74 ^a	0.044*
p	0.897	0.587	0.260	0.765	0.167	

Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol grupları LDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	20.07 \pm 3.55 ^a	15.97 \pm 3.82 ^{ab}	9.70 \pm 3.03 ^c	11.53 \pm 5.20 ^{bc}	21.35 \pm 3.87 ^{aX}	0.0001***
M	21.30 \pm 7.39 ^a	16.59 \pm 5.51 ^{ab}	11.21 \pm 5.31 ^{bc}	8.06 \pm 2.21 ^c	12.21 \pm 4.01 ^{bcY}	0.001**
PG	21.59 \pm 5.24 ^a	14.56 \pm 3.54 ^{bc}	9.73 \pm 2.56 ^c	11.21 \pm 2.75 ^c	18.87 \pm 5.81 ^{abX}	0.001**
B	22.39 \pm 4.94 ^a	18.83 \pm 5.44 ^{bc}	14.80 \pm 3.95 ^b	11.69 \pm 3.41 ^c	18.20 \pm 5.35 ^{bcX}	0.002**
p	0.884	0.403	0.068	0.200	0.016*	

Tablo 4.12: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) Kontrol (K) grupları VLDL konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	5.31 \pm 0.86 ^a	5.34 \pm 1.32 ^a	1.77 \pm 0.41 ^b	1.40 \pm 0.28 ^b	2.37 \pm 1.59 ^b	0.0001***
M	5.71 \pm 1.19 ^a	5.34 \pm 0.96 ^a	2.37 \pm 0.77 ^b	1.71 \pm 0.69 ^b	1.80 \pm 0.66 ^b	0.001**
PG	5.43 \pm 1.59 ^a	5.09 \pm 1.14 ^a	2.03 \pm 0.84 ^b	1.71 \pm 0.71 ^b	1.89 \pm 0.93 ^b	0.001**
B	4.31 \pm 0.88 ^a	5.23 \pm 0.98 ^a	2.29 \pm 1.52 ^b	1.63 \pm 0.51 ^b	1.17 \pm 0.41 ^b	0.001**
p	0.157	0.968	0.658	0.750	0.198	

Tablo 4.13: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları glukoz konsantrasyonları (mg/dl) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	47.86 \pm 8.55 ^{ab}	43.43 \pm 8.56 ^{abcY}	68.29 \pm 19.30 ^a	27.83 \pm 10.49 ^c	28.00 \pm 11.66 ^{bc}	0.0001***
M	51.57 \pm 5.32 ^a	51.71 \pm 3.64 ^{aX}	67.00 \pm 18.64 ^a	22.00 \pm 14.18 ^b	23.43 \pm 9.20 ^b	0.0001***
PG	48.86 \pm 5.21 ^{ab}	52.71 \pm 3.15 ^{abX}	67.14 \pm 29.85 ^a	34.43 \pm 10.01 ^b	29.14 \pm 15.14 ^b	0.0001***
B	51.00 \pm 6.38 ^a	49.00 \pm 6.22 ^{aXY}	67.14 \pm 21.04 ^a	27.86 \pm 11.74 ^b	21.29 \pm 10.03 ^b	0.0001***
p	0.679	0.028*	0.990	0.296	0.568	

Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.14:Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları insülin konsantrasyonları (μ g/L) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	0.43 \pm 0.13	0.46 \pm 0.23	0.42 \pm 0.27	0.33 \pm 0,14	0.56 \pm 0.57	0.764
M	0.38 \pm 0.09	0.46 \pm 0.15	0.21 \pm 0.13	0.44 \pm 0.47	0.22 \pm 0.15	0.154
PG	0.36 \pm 0.09	0.67 \pm 0.42	0.27 \pm 0.13	0.27 \pm 0.24	0.54 \pm 0.73	0.265
B	0.52 \pm 0.15 ^a	0.62 \pm 0.33 ^a	0.29 \pm 0.15 ^b	0.20 \pm 0.14 ^b	0.24 \pm 0.16 ^b	0.001**
p	0.087	0.452	0.176	0.462	0.406	

Tablo 4.15: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları glukagon konsantrasyonları (ng/ml) (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	p
Kontrol	0.91 \pm 0.35 ^{XY}	0.73 \pm 0.28 ^Y	0.72 \pm 0.29	0.88 \pm 0.31 ^Y	0.88 \pm 0.36	0.689
M	1.51 \pm 0.89 ^X	1.59 \pm 0.68 ^X	1.75 \pm 1.30	1.98 \pm 1.09 ^X	1.41 \pm 0.41	0.808
PG	1.50 \pm 0.37 ^X	1.23 \pm 0.76 ^{XY}	1.02 \pm 0.24	1.09 \pm 0.10 ^Y	1.08 \pm 0.07	0.183
B	0.79 \pm 0.23 ^{bY}	0.76 \pm 0.20 ^{bY}	0.85 \pm 0.39 ^{ab}	1.08 \pm 0.37 ^{abY}	1.43 \pm 0.58 ^a	0.012*
p	0.025*	0.018*	0.051	0.019*	0.059	

Tablo 4.16: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları İnsülin/Glukagon (İ/G) oranları ortalaması (Mean \pm StdDev)

	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	0.56 \pm 0.32 ^{XY}	0.98 \pm 1.29	0.81 \pm 1.02	0.53 \pm 0.57	0.68 \pm 0.56	0.851
M	0.35 \pm 0.23 ^Y	0.36 \pm 0.26	0.16 \pm 0.13	0.29 \pm 0.37	0.13 \pm 0.09	0.299
PG	0.26 \pm 0.11 ^Y	0.74 \pm 0.71	0.27 \pm 0.12	0.26 \pm 0.28	0.50 \pm 0.66	0.213
B	0.76 \pm ^{047abX}	0.97 \pm 0.86 ^a	0.37 \pm .24 ^{ab}	0.20 \pm 0.17 ^b	0.23 \pm 0.24 ^b	0.015*
<i>p</i>	0.028*	0.508	0.143	0.433	0.151	

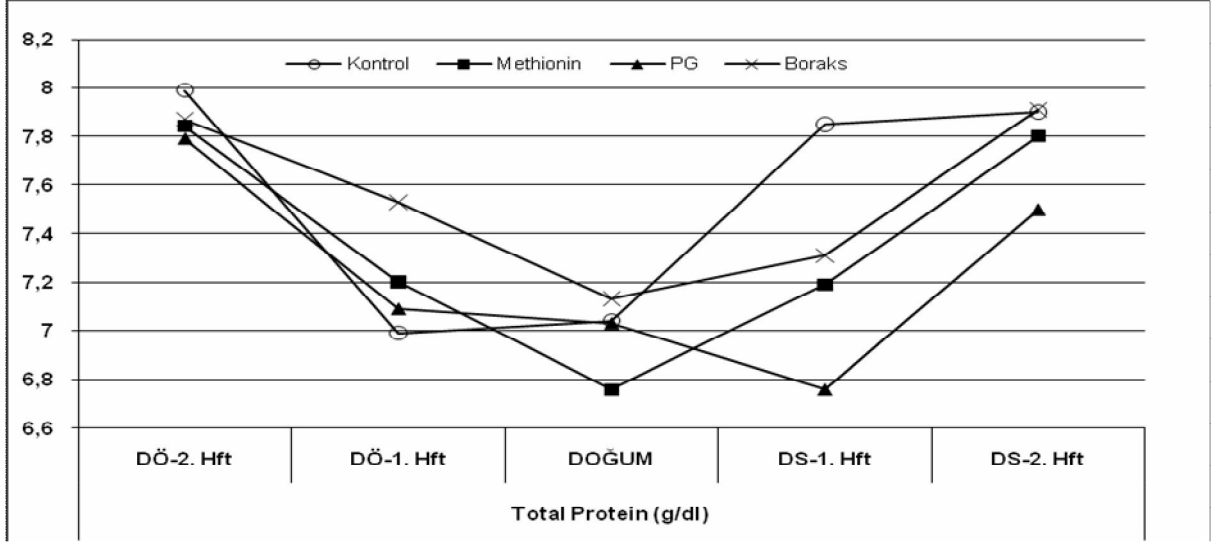
Takip edilen günlerdeki (grup içi) farklar küçük harf (a,b,c,d..) örnekleme günündeki fark (gruplar arası) büyük harf (X,Y,Z..) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.17: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları NEFA konsantrasyonları (mmol/L) (Mean \pm StdDev)

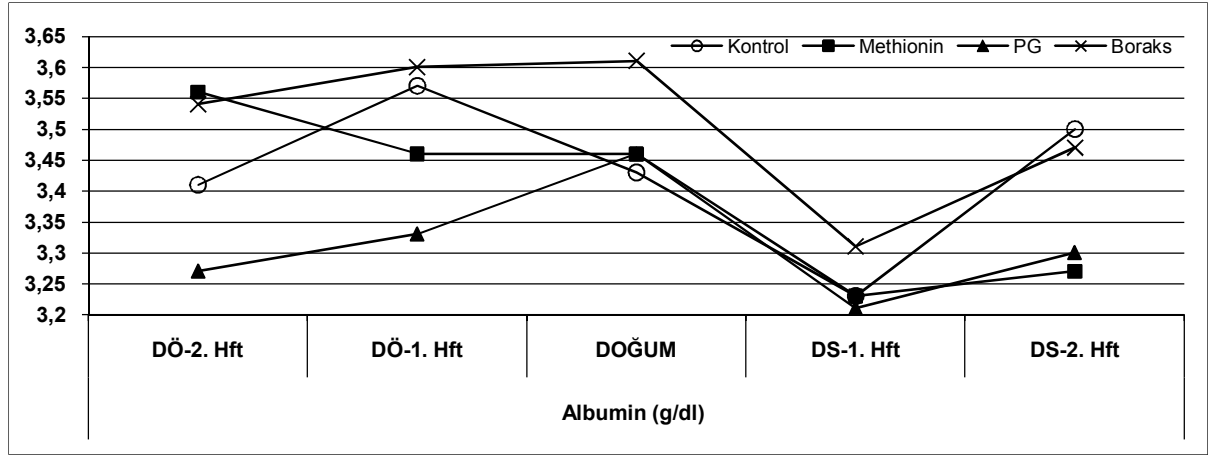
	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	0.21 \pm 0.06 ^c	0.34 \pm 0.09b ^c	0.76 \pm 0.26 ^a	0.58 \pm 0.16 ^{ab}	0.59 \pm 0.31 ^{abc}	0.0001***
M	0.19 \pm 0.07 ^b	0.18 \pm 0.05 ^b	0.83 \pm 0.33 ^a	0.94 \pm 0.51 ^a	0.81 \pm 0.45 ^a	0.0001***
PG	0.16 \pm 0.03 ^c	0.33 \pm 0.15 ^{bc}	0.68 \pm 0.19 ^{ab}	0.68 \pm 0.40 ^{ab}	0.71 \pm 0.26 ^a	0.0001***
B	0.17 \pm 0.10 ^b	0.29 \pm 0.30 ^{ab}	0.69 \pm 0.39 ^a	0.78 \pm 0.41 ^a	0.55 \pm 0.30 ^{ab}	0.005**
<i>p</i>	0.565	0.353	0.786	0.440	0.482	

Tablo 4.18: Methionin (M), Propilen Glikol (PG), Boraks (B) ve Kontrol (K) grupları BHBA konsantrasyonları (mmol/L) (Mean \pm StdDev)

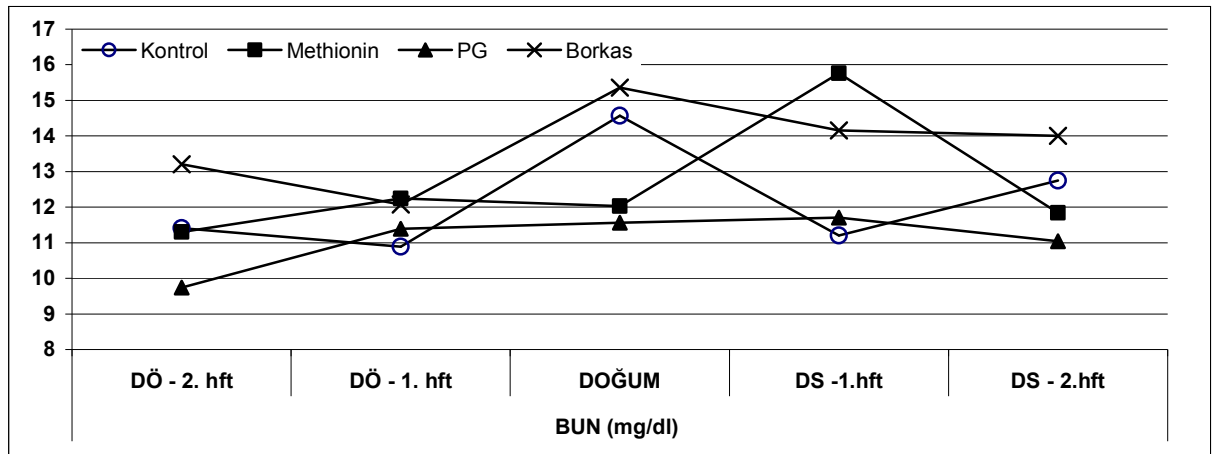
	DÖ - 2. Hft	DÖ - 1. Hft	DOĞUM	DS -1.Hft	DS - 2.Hft	<i>p</i>
Kontrol	0.045 \pm 0.02	0.05 \pm 0,02	0.05 \pm 0.02	0.07 \pm 0.04	0.05 \pm 0.04	0.503
M	0.06 \pm 0.01	0.08 \pm 0.07	0.05 \pm 0.01	0.18 \pm 0.15	0.15 \pm 0.12	0.054
PG	0.05 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	0.07 \pm 0.06	0.06 \pm 0.03	0.06 \pm 0.07	0.974
B	0.04 \pm 0.02 ^b	0.06 \pm 0.01 ^b	0.07 \pm 0.05 ^b	0.09 \pm 0.08 ^{ab}	0.15 \pm 0.11 ^a	0.039*
<i>p</i>	0.128	0.401	0.683	0.068	0.093	



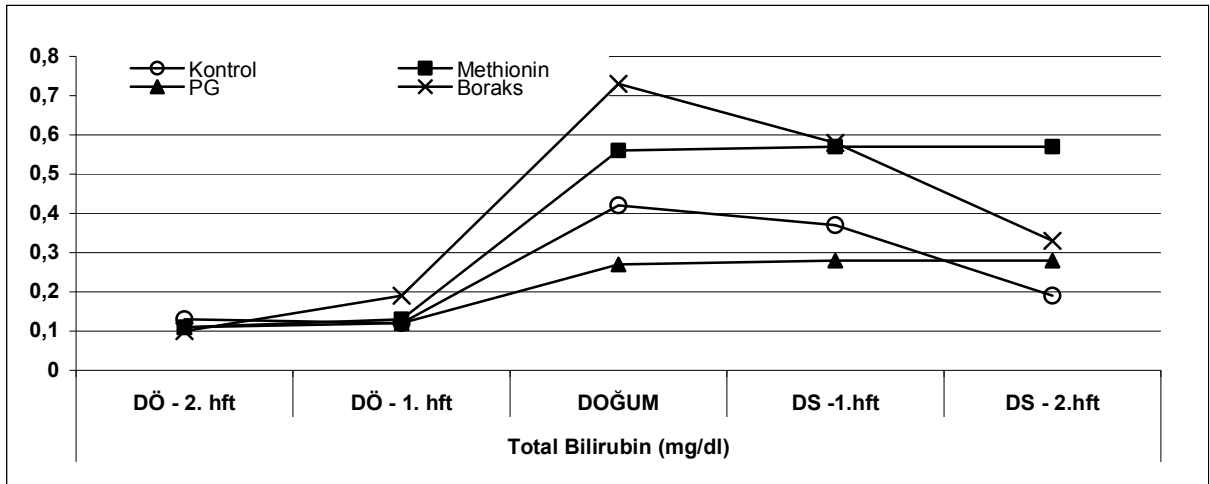
Grafik 4.1. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TP konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



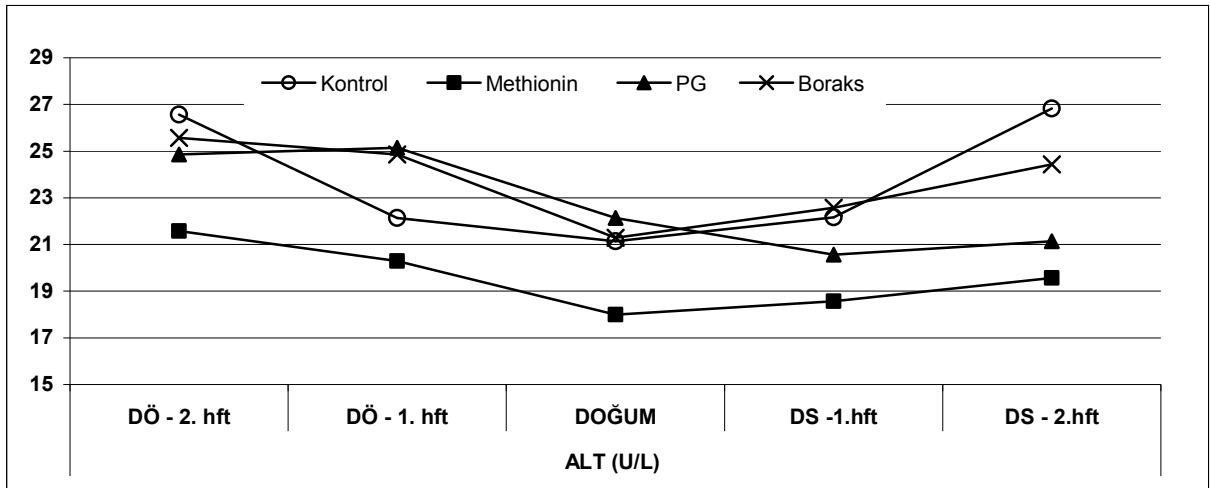
Grafik 4.2. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının ALB konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



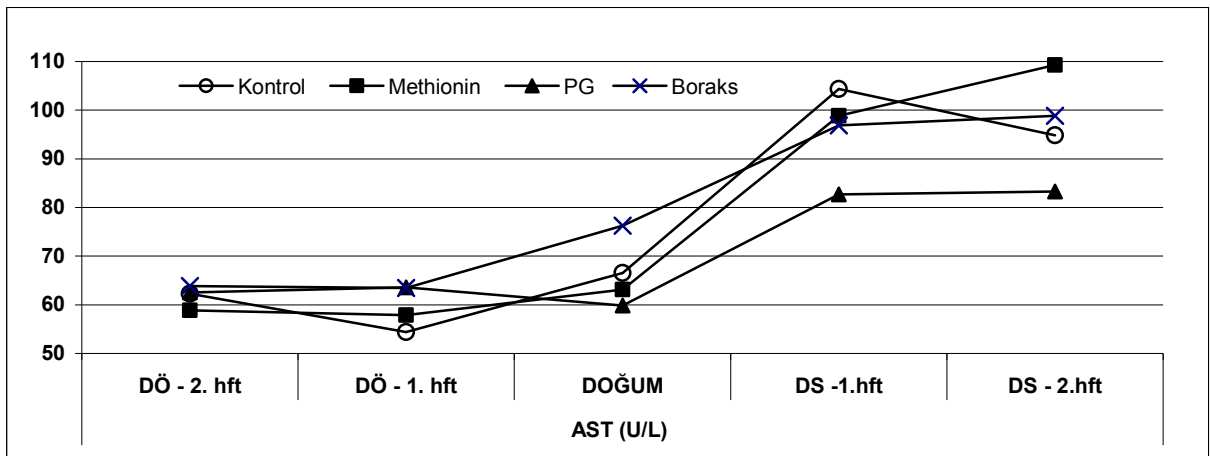
Grafik 4.3. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının BUN konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



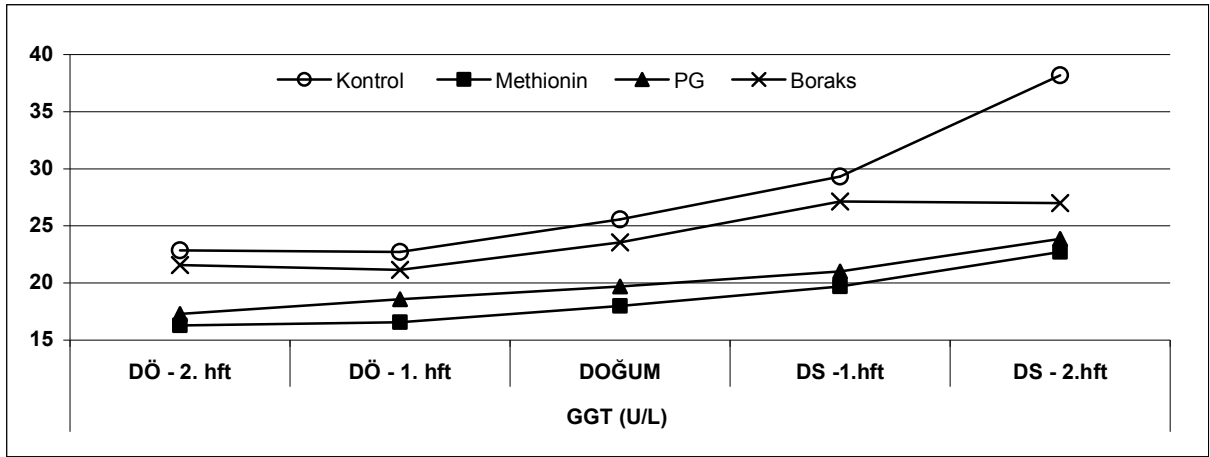
Grafik 4.4. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TBil. konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



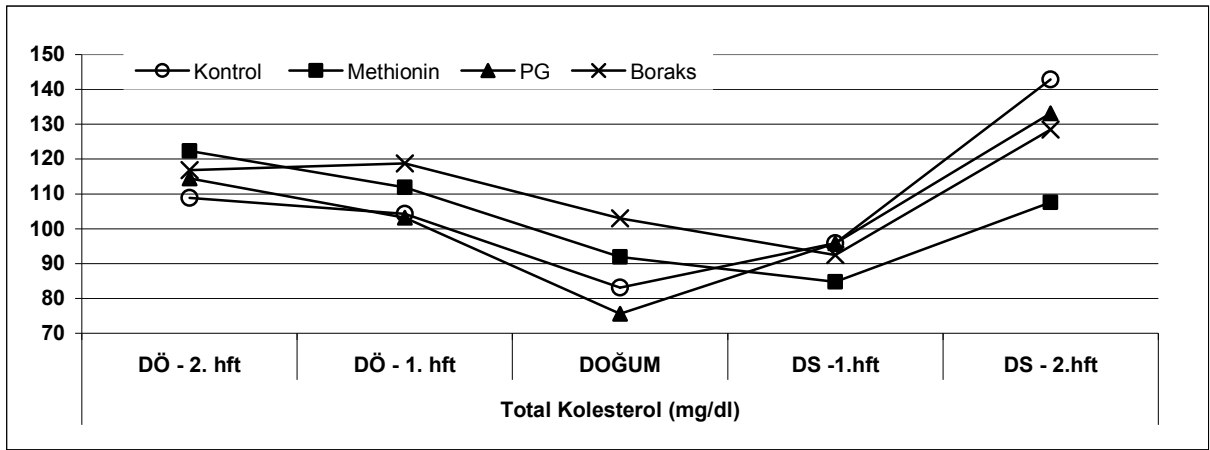
Grafik 4.5. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının ALT konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



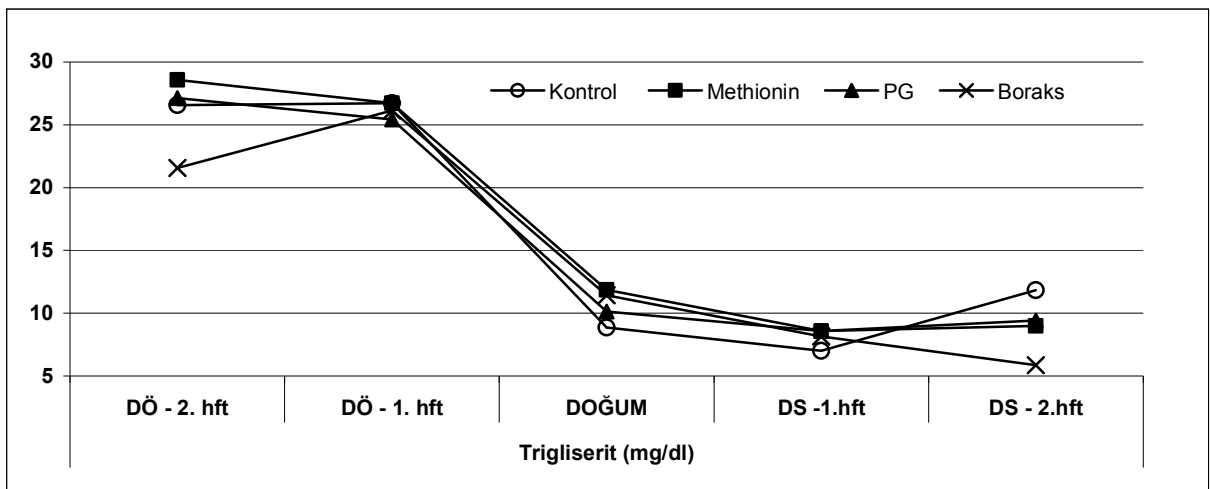
Grafik 4.6. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının AST konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



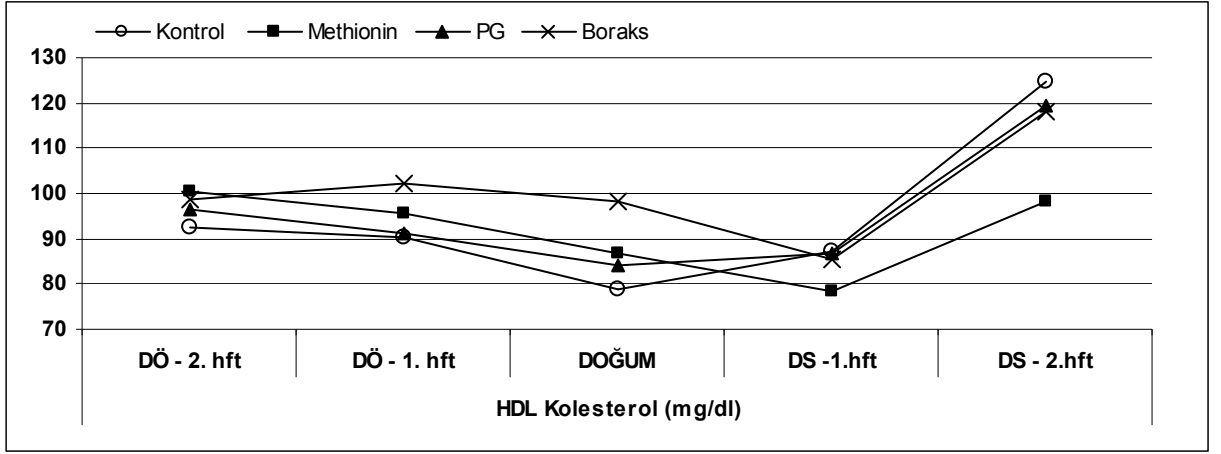
Grafik 4.7. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının GGT konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



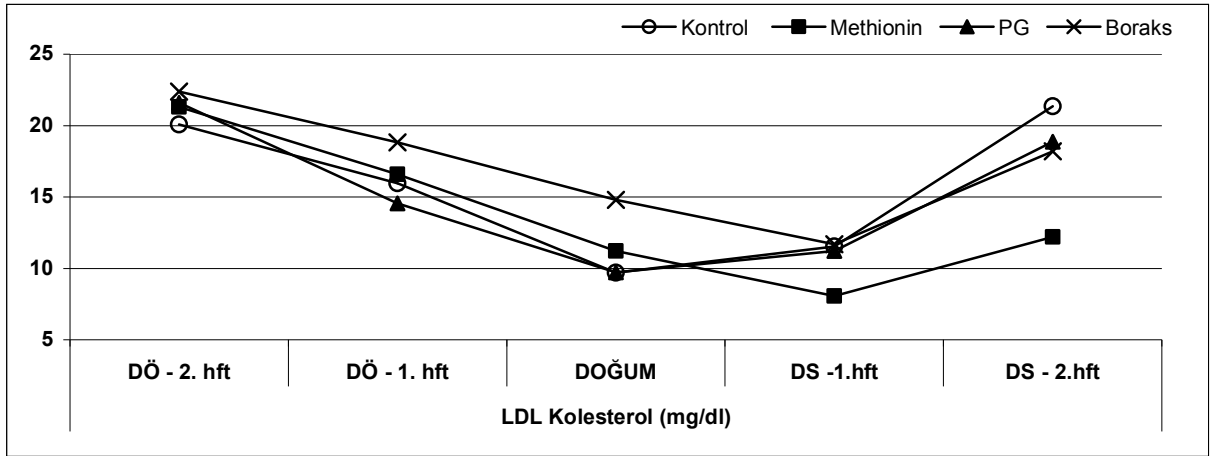
Grafik 4.8. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TChol. konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



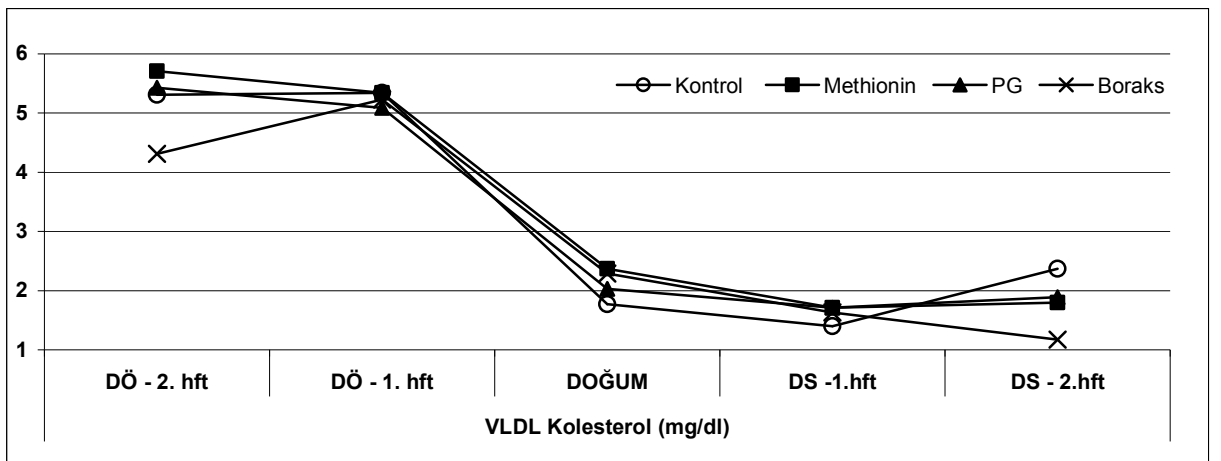
Grafik 4.9. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının TG konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



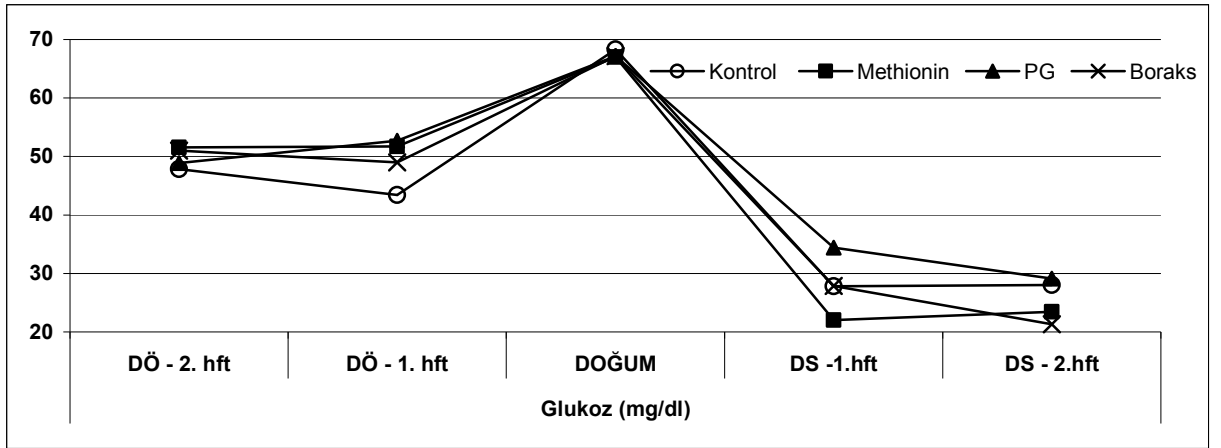
Grafik 4.10. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının HDL kolesterol konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



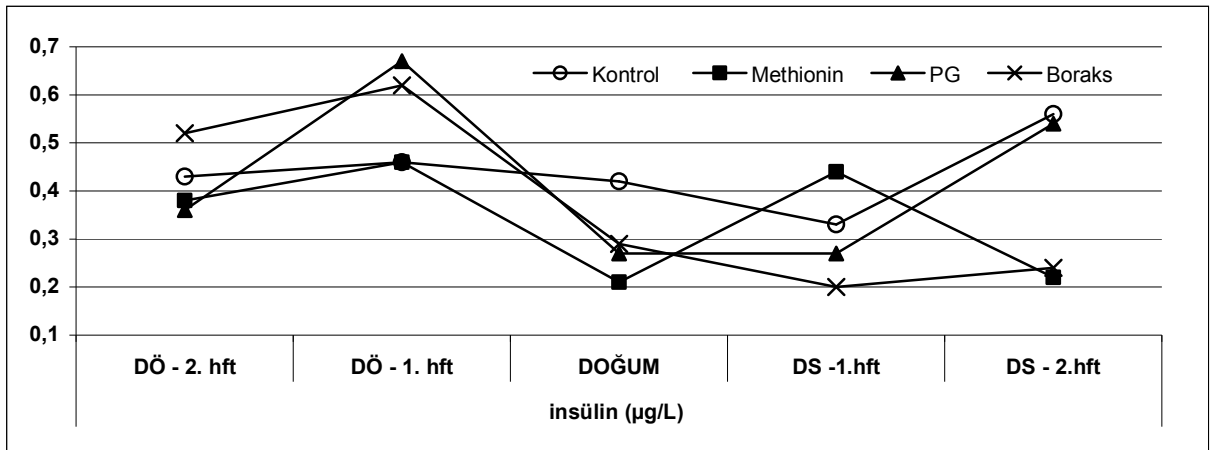
Grafik 4.11. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının LDL kolesterol konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



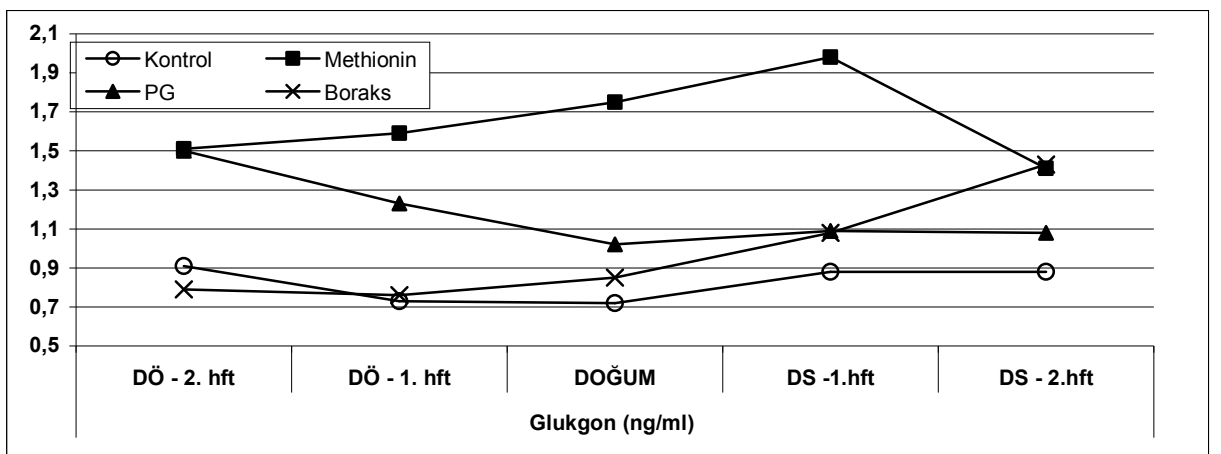
Grafik 4.12. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının VLDL kolesterol konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



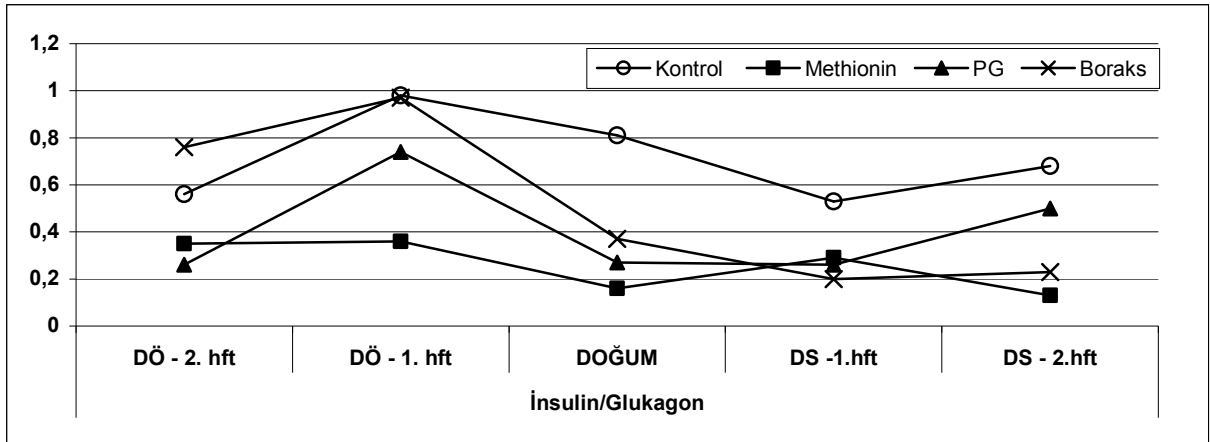
Grafik 4.13. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının glukoz konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



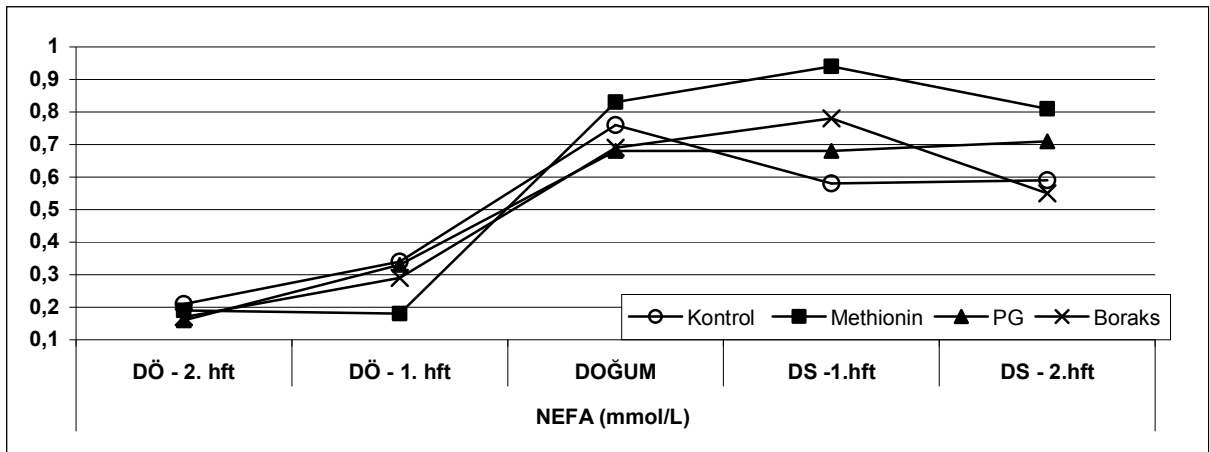
Grafik 4.14. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının insülin konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



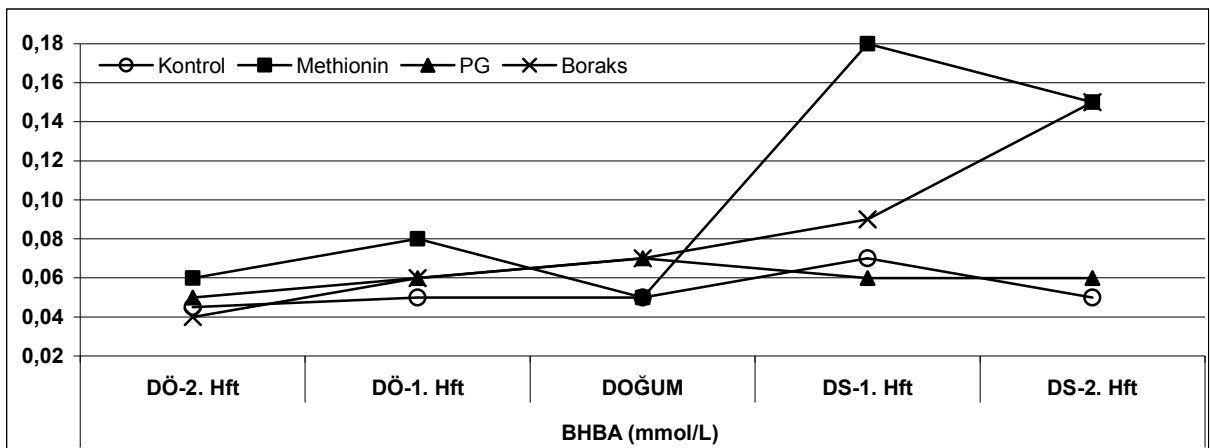
Grafik 4.15. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının glukagon konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



Grafik 4.16. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının İnsülin/Glukagon oranının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



Grafik 4.17. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının NEFA konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması



Grafik 4.18. M (■), PG (▲), B(X) ve K(o) gruplarının BHBA konsantrasyonlarının (Mean± StdDev) karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Sütçü sığırlarda periparturient dönemin optimal başarısı için metabolik profil ve karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi genellikle safra asitleri ölçümü, total bilirubin, glukoz, AST, GGT, total protein, albumin, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL gibi biyokimyasal parametrelerin belirlenmesini kapsamaktadır (17). Periparturient dönem metabolik profil üzerine B, PG ve M'nin etkileri hakkında yapılmış çalışmalar (21,23,77,93,99,100,114,115,116,133,134) bulunmakla beraber, B, PG ve M'nin geçiş periyodu üzerine etkileri hakkında karşılaştırmalı bir çalışma sonucuna rastlanmamıştır (Pubmed, Web of Science).

Yapılan çalışmada TP konsantrasyonu tüm gruplarda prepartum ikinci haftadan doğuma kadar düşüş ve doğumla birlikte PG grubunun birinci haftası hariç postpartum ikinci haftaya kadar artış eğilimi göstermiştir. Bununla birlikte sadece M grubunda istatistiki önem belirlendi. Bütün deneme gruplarında total protein konsantrasyonu normal referans aralıkta kaldı (6.7-7.5 g/dl) (200) (6.2 -8.2 g/dl) (201).

Bazı araştırmacılar prepartum ve postpartum dönemde TP konsantrasyonunda önemli değişiklikler olmadığını bildirmekle beraber, (94,202) postpartum dönemde bir artış olduğu (9,90) ve doğum günü TP düşük olduğu da rapor edilmiştir (23,203). Besi sığırlarında 94 gün boyunca rasyona ilave edilen methionin (19gr/gün); TP, ALB, TAG, kreatinin, AST ve GGT aktivitelerini etkilememiş, plazma glukoz, kolesterol ve ALT'nin artışına, plazma üre'nin ise azalmasına neden olmuştur (204).

Pre ve postpartum diyetlere PG ilavesi ile erken laktasyon döneminde vücut protein kaybının önlenebileceği hipotezinin aksine Chibisea ve ark. (94) PG uyguladığı sığırlarda protein konsantrasyonu ve azot atılımında bir fark belirleyememiştir. Çalışmamızda gruplar arasında herhangi bir farkın belirlenmemiş

olması; M, PG ve B uygulamalarının serum TP'yi istatistiki ölçüde etkilemediğini ortaya koydu.

Yaptığımız çalışmada ALB konsantrasyonu çalışma boyunca tüm gruplarda referans aralıkta tespit edildi (3.0-3.6 g/dl) (202), (2.8-3.9 g/dl) (201). Buna rağmen postpartum birinci haftada tüm gruplarda istatistiki olmayan bir düşüş belirlendi. Bu bulgu Bionaz ve ark. (205) yaptıkları çalışmayla uyumludur. Seifi ve ark. (82) bulgularına benzer şekilde de en düşük ALB konsantrasyonları postpartum sekizinci gün tespit edildi. Yıldız ve ark. (203) yaptıkları çalışmada ALB konsantrasyonunda gebeliğin altıncı ayından doğum gününe kadar önemsiz derecede azaldığını bildirmekle beraber, prepartum dönemde postpartum döneme göre daha yüksek olduğu (81,206) da bildirilmektedir. Cavestany ve ark. (81) doğumdan sonra ALB konsantrasyonu artışının negatif protein balansını gösterebileceğini iddia etmektedir. ALB konsantrasyonunun doğum günü ve laktasyonun ilk ayında normal değerlerin altında bulunduğunu ve nedenlerinin; hipoalbuminemi, albuminin hepatik üretiminin azalması veya tüketiminin artması (9), kan volümündeki artış ve buna bağlı albuminin dilüe olması veya süt dahil ekstravasküler sıvılara albumin kaybıyla ilişkili olabileceği (82) rapor edilmiştir. Yaptığımız çalışmada tüm gruplarda albumin, TP'nin aksine doğum günü değil postpartum birinci hafta azaldı. Bununla birlikte, çalışmamızda ALB konsantrasyonundaki düşüş nedeni; TP ve BUN konsantrasyonları dikkate alındığında kan volümündeki artış ve buna bağlı dilüasyon değil muhtemelen karaciğerde ALB sentezinin azalması ve süt dahil ekstravasküler sıvıya kayıp olabilir.

Sunulan çalışmada tüm gruplarda BUN değerleri, referans aralıkta belirlendi (7.8-25 mg/dl) (201). Gruplar arasında postpartum birinci hafta istatistiki fark vardı ve en düşük değer K grubunda, en yüksek değer ise M grubunda ölçüldü. BUN'un pik değerlerine K (p=0.004) ve B grubunda doğum günü, PG ve M grubunda ise postpartum birinci haftada ulaştığı belirlendi. B grubunda gözlenmemekle beraber, K grubunda postpartum birinci hafta bir düşüş gözlemlendi. Tüm gruplarda doğum günü BUN konsantrasyonları prepartum ikinci haftaya göre daha yüksekti. Seifi ve ark.

(82) ise yaptıkları çalışmada en yüksek BUN konsantrasyonlarını postpartum 21. günde rapor etmektedir.

Sevinç ve ark. (9) yaptıkları çalışmada doğum günü total ürenin istatistiki olarak arttığını bildirmekle beraber, Bauchart ve ark. (72) TP, globulin ve ürenin doğumdan bir gün önce düştüğünü bildirmektedir. Doğum günü artışlar doğum stresinin glomerular filtrasyon oranı (GFR) üzerindeki hemodinamik etkisine bağlanmaktadır (9). Düşüşlerin nedeni ise besin alımındaki azalma veya kolostrum üretimi ile ilişkilendirilerek besin alımının artması ile artacağı iddia edilmektedir (72). Yemle alınan kuru madde miktarındaki artışın, protein, globulin ve ürenin kan seviyelerinin iyileşmesine katkı sağlayabileceği (81) üre konsantrasyonunun, diyet protein parçalanabilirliği, non-protein nitrojen ve enerji miktarı (207) ve doğum sayısı ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (81,208).

Blum ve ark. (136) laktasyonda beş gün SmartaminM uyguladıkları sığırlarda (60 gr/gün) uygulama sonrası serum üre konsantrasyonlarında hafif bir artış belirlemekle beraber istatistiki fark bulamamışlardır. Methioninle ilgili pek çok araştırma yapılmış olmakla beraber (91,131,135,209) bu araştırmalarda total ve spesifik amino asitler konu edilmiştir. Pisulewski ve ark. (91) postpartum 4-6. haftadaki sığırlara lizinle beraber (10 gr. L-lizin) methionin uygulamış (0,6,12,18 ve 24 gr DL-methionin) ve en düşük değer 24 gr/gün uygulanan sığırlarda (34.6 mg/dl) olmasına rağmen süt laktoz ve üre düzeylerini etkilenmediğini rapor etmiştir. Bununla beraber Berthiaume ve ark. (209) ise laktasyondaki sığırlara 36 ve 72 gr/gün methionin uygulamışlar ve portal ven, hepatic ven ve kaudal aortaya kateter yerleştirilmiş olan bu sığırlarda ürede istatistiki bir fark belirlememişlerdir. Socha ve ark. (131) ise serum üre değerlerinin %16 proteinli diyetle (13.3 mg/dl) methionin (12.4 mg/dl) ilavesi ile azaldığını, ancak methionin+lizin grubunda değişmediğini (13.1 mg/dl) bildirmektedir. Chibisa ve ark. (94) PG uyguladıkları sığırlarda plazma üre nitrojeninin doğum günü, prepartum 14. ve postpartum 38. günlerde değişmediğini tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada da PG grubunda BUN konsantrasyonunda herhangi bir istatistiki fark belirlenmedi.

Başoğlu ve ark. (23) yürüttükleri çalışma sonucuna benzer olarak, doğum öncesi boraksın üre üzerinde etkili olduğunu, bununla birlikte doğum günü kan üre

konsantrasyonlarının arttığını, doğum sonrası ise değişmediğini rapor etmiştir. K grubunda postpartum birinci hafta BUN değeri doğum gününe göre düşükken M grubunda arttığı belirlendi. Postpartum birinci hafta gruplar arası en yüksek BUN değeri M grubunda belirlendi.

Sunulan çalışmada serum TBil değerlerinde prepartum dönemle karşılaştırıldığında tüm gruplarda doğum günü alınan örneklerde bir artış tespit edildi. Doğumla beraber artan TBil'in çalışma sonunda da prepartum birinci haftaya göre yüksek kaldığı belirlendi. Gruplar arasında istatistiki fark belirlenmemekle beraber B grubunda doğum günü TBil konsantrasyonu diğer gruplardan daha yüksekti (Tablo 4.4). Ancak postpartum ikinci haftaya kadar ciddi düşüşler görüldü. Buna karşılık PG ve M gruplarında postpartum ikinci haftaya kadar TBil konsantrasyonu neredeyse aynı seviyede seyretti (Grafik 4.4). Sağlıklı sığırlarda TBil konsantrasyonunu 0.1-0.5 mg/dl (200) veya 0-0.8 mg/dl (201) olarak bildirilmektedir. Sunulan çalışmada serum TBil değerlerinin referans aralıkta olduğu belirlenmiştir (0-0.8 mg/dl). Doğum günü sığırlarda ve diğer memelilerde bilirubineminin tipik bir bulgu olduğu bildirilmektedir (205). Van den top ve ark. (14) doğum günü TBil konsantrasyonlarının arttığını, postpartum ilk hafta değerleri ile prepartum ikinci hafta değerleri arasında 1.7 kat fark bulunduğunu bildirmektedir. Yaptığımız çalışmada bu katsayı daha büyük olup, en düşük PG grubunda (2.54), sonra sırasıyla K grubu (2.85), M (5.18) ve B (5.8) gruplarında tespit edildi. Total bilirubin doğum günü arttığını ifade eden Sevinç ve ark. (9) (0.22 mg/dl)'nin araştırmalarında verilen değerlere en yakın değer sadece PG grubunda (0.27 ±0.07) tespit edildi. K (0.42 ±0.37), M (0.56 ±0.24) ve B (0.73 ±0.74) gruplarında ise daha yüksek değerler tespit edilmiştir. Doğum günü gözlenen artışların doğum stresine bağlı olarak karaciğerin metabolik gücündeki değişikliklerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (9).

Sunulan çalışmada tüm gruplar için serum ALT değerinde prepartum ikinci hafta ile postpartum ikinci hafta arası süreçte istatistiki açıdan önemli bir değişiklik belirlenmedi. Serum ALT konsantrasyonları referans aralıkta tespit edildi (14-38 IU/L) (200), (6,9-35 IU/L) (201). Gruplar arasında postpartum ikinci haftada sırasıyla en düşük konsantrasyonlar M, PG, B gruplarında ve en yüksek değer ise K grubunda

belirlendi. Sevinç ve ark. (9) yaptıkları çalışmada laktasyonun ilk iki ayında kuru dönemin son ayı ve doğum gününe göre ALT aktivitesinin arttığını bildirmektedir. Benzer şekilde kuru dönem, doğum ve postpartum dönemde ALT aktivitelerinin değiştiğini bildirmektedir (202). En düşük ALT aktivitesi erken laktasyon döneminde tespit edilmiş, laktasyonun ikinci ve üçüncü periyotlarında ise artışların olduğu ancak kuru dönem enzim aktivitesindeki düşüşün laktasyonun ilk periyoduna göre daha çok olduğu bildirilmiştir (210). Stojević ve ark. (210) kuru dönem ve laktasyon periyodu boyunca (100 gün süreyle) takip ettikleri sığırlarda en düşük ve en yüksek ALT seviyelerini 5-30 IU/L aralığında tespit etmiştir. ALT serum konsantrasyonları Kaneko ve ark. (211) tarafından 27 ± 14 IU/L ve Kauppinen ve ark. (212) tarafından ise 17.82 ± 11.51 IU/L olarak rapor edilmektedir. Sunulan çalışmada postpartum ikinci hafta M ve PG grubunun ALT değerlerinin K grubuna göre istatistiki derecede önemli olacak şekilde düşük kaldığı belirlendi.

At, domuz ve ruminant karaciğer hücrelerinde yüksek ALT aktivitesi bulunmadığından nekroz bile gelişse ALT aktivitesindeki artışların önemsiz olduğu bildirilmektedir (213). Yapılan birçok çalışmada (202,214,215) serum hepatoselüler enzimlerinin karaciğer yağlanması için duyarlı indikatörler olmadığı, karaciğer için non-spesifik olduğu, bununla birlikte diğer enzimler içerisinde karaciğer yağlanması ve ilişkili hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir en iyi parametre olduğu vurgulanmıştır (212).

Sunulan çalışmada serum AST konsantrasyonlarının bütün gruplarda prepartum dönem ve doğum günü ile karşılaştırıldığında postpartum birinci haftadan itibaren istatistiki açıdan önemli derecede arttığı tespit edildi. Tüm gruplarda serum AST konsantrasyonları referans aralıkta ölçüldü (45 -110 IU) (201). Shibano ve ark. (25) yaptıkları çalışmada serum AST değerinin prepartum dönem boyunca değişmediğini ancak postpartum birinci hafta artışlar olduğunu bildirmektedir. Bazı araştırmacılar da postpartum dönemde artışlar olduğunu tespit etmişlerdir. (9,81,82)

Hoedemaker ve ark. (99) PG uyguladıkları hayvanlarda AST serum konsantrasyonunda prepartum ve postpartum dönemde kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında bir farklılık bulamamışlardır. Seifi ve ark. (82) AST aktivitesinin en düşük değerini (46.41 IU/L) doğumdan önceki 22. gün ve en yüksek değerini ise doğum sonrası 7. gün (72.58 IU/L) tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada da en düşük AST değerleri K (54.43±10.33 U/L), M (57.86±5.46 U/L) ve B (63.43±7.18 U/L) gruplarında prepartum birinci hafta da belirlenirken, PG grubunda (59.86±22.06 U/L) doğum günü tespit edildi. K grubunda en yüksek değer doğumdan sonra birinci haftada (104.33±29.28 U/L) ölçülürken, M (109.29±40.94 U/L), PG (83.29±18.75 U/L) ve B (98.86±19.69 U/L) gruplarında postpartum ikinci haftada belirlendi.

Karaciğer hasarı subklinik düzeyde bile olsa AST artabilir (212,216). Akut veya kronik karaciğer hastalıklarından şüphelenildiği durumlarda sıklıkla karaciğerde ALT, AST ve GGT'nin yüksek aktiviteleri belirlenebilir. Karaciğer fonksiyonlarını belirlemede AST ve GGT'nin kullanılabilmesi (89), AST haricindeki enzimlerin hepatik triasilgliserol ile zayıf korelasyonunun olduğu bildirilmektedir (217).

Postpartum dönemde gözlenen serum AST konsantrasyonlarındaki artış karaciğerde artan hücre yenilenmesi veya postpartum dönem karaciğer metabolizmasıyla ilişkili olabilir. AST'nin karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilen faydalı bir enzim olduğunu bildirmektedir. Postpartum dönem metabolizma ve bununla ilişkili karaciğer yağ akümüülasyonu ve fatty liver ile AST enzim aktivitesi arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon birçok araştırmacı tarafından da rapor edilmiştir (8,210,212,218-225). Bununla birlikte; bazı araştırmacılar (226) ise AST'deki değişimin spesifik olmadığını ve karaciğer yağlanması ile AST enzim aktivitesi arasında önemli bir korelasyonun bulunmadığını bildirmiştir. Seifi ve ark. (82) AST'nin trigliserit, BHBA, NEFA, kolesterol ve glukozla önemli ölçüde korelasyonunun olduğunu, Cavestany ve ark. (81) ise kolesterol ve albuminle korelasyonunun olduğunu BHBA, NEFA ve üre ile bir korelasyonunun olmadığını bildirmektedir.

Stojević ve ark. (210) erken laktasyonda AST aktivitesinin en yüksek düzeyde olduğunu, laktasyonun başlamasıyla aktivitesinin azaldığını

bildirmektedirler. Doğumdan altı hafta önce AST enzim aktivitesinin en yüksek değerine ulaştığı rapor edilmekle beraber (227), en düşük aktivite ise kuru dönemde (210) rapor edilmiştir. Ancak benzer çalışmalara bakıldığında elde edilen ortalamaların da farklı olduğu görülmektedir (228). Her ne kadar laktasyon ve gebelik esnasında AST’de küçük değişiklikler olsa da, bu değişikliklerin istatistiksel önem arz etmeyeceği de rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda; Kaneko ve ark. (211) AST aktivitesini sığırlarda 105 ± 27 IU/L, Stojević (210) 45.35 ± 13.56 IU/L, Kauppinen ve ark. (212) ise 65.05 ± 31.31 IU/L belirlemiştir. Postpartum dönem AST artışı karaciğerde artan hücre yenilenmesi, doğum günü aşırı kas aktivitesi ve postpartum dönem karaciğerin metabolizmasıyla ilişkili olabilir (82).

Sunulan çalışmada tüm gruplarda GGT serum konsantrasyonlarında prepartum dönemle karşılaştırıldığında doğum günü ve sonrasında istatistiki önem arz etmeyen numerik bir artış tespit edildi. Kontrol grubunda GGT serum konsantrasyonlarının postpartum dönemde referans (4.9-26 U/L) (201) aralığın üzerinde olduğu belirlendi. AST gibi GGT’de karaciğer fonksiyonu (224,229,230) yağlı karaciğer sendromu (223,224) ve karaciğer hasarında (221) sığırların değerlendirilmesinde faydalı bir parametredir. Bununla birlikte, yağlanma şiddetli bile olsa serum GGT konsantrasyonlarındaki artışların önemsiz olabileceği de rapor edilmiştir (222,231). Doğum ve postpartum dönem karaciğerin metabolik aktivite artışı ve karaciğer yağ infiltrasyonu GGT serum konsantrasyonlarındaki numerik artışın nedeni olabilir. Gebeliğin son dönemlerinde GGT’de önemli düşüşler gözlenebilir (210). Doğal olarak kandaki aktivitede değişiklikler karaciğer başta olmak üzere hücrelerde fizyolojik aktivite artışını veya hücre hasarını gösterecektir. Karar vermedeki en büyük zorluk da buradan kaynaklanmaktadır (232).

GGT aktivitesinin kuru dönemde laktasyonun ilk günlerine göre biraz fazla olduğu ancak laktasyonun 45. gününden sonra azaldığı bildirilmekle beraber (210), postpartum birinci haftada gebeliğin son dönemine göre daha yüksek olduğu ve altıncı haftaya kadar artışına devam ettiği (227) rapor edilmiştir. Van den top ve ark. (14) doğumdan sonra GGT’nin artmaya başladığını, postpartum dördüncü haftada ise

kan konsantrasyonunun doğum öncesine göre 1.8 kat daha fazla olduğunu bildirmektedir.

Örneklerin alındığı mevsim, hayvanın yaşı, enerji durumu başta olmak üzere bu tip testlere etki eden birçok faktör bulunabilir. Yaptığımız çalışmada aynı mevsimde, kilo olarak birbirlerine benzer, aynı şekilde beslenen, klinik verilerine ve serum değerlerine göre sağlıklı, üretim kapasiteleri iyi olan hayvanlarda aynı zamanda örnekleme yapılarak bu faktörler minimize edilmeye çalışılmıştır. GGT enziminin amino asitlerin hücre içine taşınmasından sorumlu olan gamma glutamil siklusunda anahtar bir rol oynadığı zannedilmektedir (200). Sevinç ve ark. (9) prepartum ikinci ay ve post partum ikinci ay arasında GGT seviyesinde istatistiki bir değişiklik tespit etmemiştir. Başoğlu ve ark. (23) ise yaptıkları çalışmada prepartum birinci aydan postpartum birinci aya kadar sığırlara sodyum borat içirmişler, GGT enzim seviyeleri bu aralıklarda referans değerler arasında kalmıştır.

Yaptığımız çalışmada TChol konsantrasyonunun B ve M grubunda prepartum ikinci haftadan başlayarak postpartum birinci hafta dahil düştüğü, K grubu dahil tüm gruplarda postpartum birinci haftadan postpartum ikinci haftaya kadar arttığı belirlendi (Tablo 4.8). Ancak bu artışın PG ve M grubunda doğum gününden itibaren başladığı tespit edilmiştir (Grafik 4.8).

Bazı çalışmalarda (81,90,205,237) total kolesterolün doğum günü düştüğünü doğumdan sonra yükseldiği bildirilmekle beraber, en düşük kolesterol düzeylerinin doğum günü (81,205,237) belirlendiği, giderek arttığı (81,205,237) ve postpartum 10. günden sonra prepartum değerlerinin üzerine çıktığı (90), postpartum 90-120. günlerde en yüksek seviyesine ulaştığı bildirilmektedir (205,237). Sunulan çalışmada da K grubunda benzer eğilim tespit edilmekle beraber (Tablo 4.8) en düşük değerler K ve PG grubunda doğum günü, M ve B grubunda ise postpartum birinci haftada tespit edildi. Margolles ve ark. (235) laktasyon dönemindeki sığırlarda hiperkolesteroleminin fizyolojik olduğunu, kolesterol seviyelerindeki artışın lipoprotein sentez artışı veya glukagonla ilişkili lipid mobilizasyonunun bir sonucu olabileceğini bildirmektedir. Sunulan çalışmada da, en yüksek TChol

değerleri postpartum ikinci haftada ve K grubunda (142.83 ± 24.93 mg/dl) tespit edildi. Bunu sırasıyla PG (133.14 ± 28.86 mg/dl), B (128.43 ± 26.96 mg/dl) ve M (107.57 ± 21.54 mg/dl) grubunun takip ettiği belirlendi. Çalışma boyunca tüm gruplarda gruplar arası istatistiki bir fark tespit edilmedi. Serum kolesterolün ölçülen değerleri referans aralıkta belirlendi. Karaciğer yağlanması olan sığırlarda serum kolesterol konsantrasyonlarının düştüğü rapor edilmiştir (25, 219). Kolesterol kan lipoproteinlerinden etkilendiğinden karaciğer tarafından VLDL'nin veya reesterifiye edilen mobilize lipidlerin miktarına bağlı olarak kan konsantrasyonları değişebilir (205). Geçiş periyodu NEB'le ilişkili olarak serum kolesterol konsantrasyonlarının artabileceği (234) bildirilmekle beraber, yüksek enerjinin de serum kolesterol seviyesini yükseltebileceğini iddia edilmektedir (81).

Gao ve ark. (236) laktasyondaki süt sığırlarına methionin uygulamış ve bunun total kolesterol üzerine bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Davidson ve ark. (137) betain ve kolin ile beslenen laktasyondaki sığırlarda TChol'un methioninle beslenenlerden (20gr/gün) daha yüksek olduğunu, ancak kontrol grubu ile arasında bir fark bulamadığını bildirmiştir.

Yapılan çalışmalarda PG'nin kolesterol ve TG üzerine etkisi olmadığı bildirilmektedir (100,116,223). Rukkwamsuk ve ark. (100) kontrol ve PG grupları arasında prepartum iki, postpartum iki ve dördüncü haftalar arasında total kolesterolde fark bulamamıştır. Serum kolesterol seviyeleri postpartum dördüncü hafta en yüksek değerlerinde belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada da, PG grubunda TChol konsantrasyonu referans aralık içinde olmakla beraber, prepartum ikinci (114.43 ± 19.16) hafta ve postpartum ikinci haftada (133.14 ± 28.86) doğum gününe (75.57 ± 32.55) göre istatistiki açıdan önemli derecede yüksek bulundu. Seifi ve ark. (82) TChol seviyesini; prepartum 22. günde; 3.34 mmol/L ($=128.95$ mg/dl), prepartum 8. günde; 2.39 mmol/L ($=92.27$ mg/dl), postpartum 7. günde; 1.89 mmol/L ($=72.67$ mg/dl) ve postpartum 21. günde; 3.20 mmol/L ($=123.55$ mg/dl), olarak belirlemiştir. Doğum günü örnekleme yapılmamıştır. Bununla birlikte; PG verilen grupta doğum günü (75.57 ± 32.55) ile postpartum ikinci hafta arasındaki ciddi

fark tespit edilirken, diğer gruplarda da artışların olmasından dolayı, PG'nin enerji metabolizmasını direk etkiliyor olmasının bir farklılığa yol açmadığını söyleyebiliriz.

Başoğlu ve ark. (23) boraks içirdikleri sığırlarda, kontrol gruplarına benzer olarak, prepartum birinci ayda (Kontrol: 115 mg/dl, Boraks: 131 mg/dl) yüksek olan TChol'un doğum günü (Kontrol: 96.5 mg/dl, Boraks: 112 mg/dl) düştüğünü, ancak postpartum birinci ayda (Kontrol: 125 mg/dl Boraks: 151 mg/dl) tekrar arttığını tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada, serum TChol konsantrasyonu boraks içirilen hayvanlarda prepartum ikinci haftada (16.86 ± 22.43 mg/dl) doğum gününe (118.71 ± 25.88 mg/dl) göre numerik bir artış tespit edildi. Serum TChol konsantrasyonları B grubunda postpartum ikinci haftada (128.43 ± 26.96 mg/dl) arttı ($p=0.05$).

Sunulan çalışmada tüm gruplarda TG konsantrasyonunun istatistiksel önem arz edecek derecede doğum günü, prepartum ikinci haftaya göre azaldığı, K grubu hariç postpartum ikinci haftaya kadar bu azalışın devam ettiği belirlendi (Tablo 4.9, Grafik 4.9).

Sığırlarda serum TG'nin referans aralığı 0-14 mg/dl olarak bildirilmektedir (200). TG konsantrasyonunun prepartum dönemde postpartum dönemden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (82, 238, 90, 241). Sunulan çalışmada tüm gruplarda prepartum ikinci hafta TG değerleri doğum gününe göre daha yüksek belirlendi. Prepartum dönem yüksek serum TG seviyelerinin sebebi katabolizmadaki azalma ya da aşırı üretim veya laktasyon sürecinde triglisertilerin ve asetatın kullanımı ile ilgili olabilir (82, 239). Laktasyonda TG meme dokusu tarafından süt yağı sentezinde kullanılır (77). Laktasyon sırasında meme bezi tarafından kullanılan asetat, kuru dönemde karaciğer TG sentezine katılır (82). Laktasyondaki sığırlarda TG konsantrasyonu kuru dönemle karşılaştırıldığında yaklaşık %70 oranında daha azdır (240).

Phillips ve ark. prepartum methionin uyguladıkları (20 gr/gün) sığırlarda 14. gün serum TG konsantrasyonunun postpartum birinci haftada düştüğünü tespit etmiştir. Buna karşın, sadece erken laktasyonda methionin uygulanan çalışmalarda TG konsantrasyonlarında değişiklik belirlenmemiştir (137,236). Başoğlu ve ark. (23)

boraks uygulanan sığırlarda prepartum, doğum ve postpartum dönemde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TG konsantrasyonunda herhangi bir fark bulamamışlardır. Periparturient dönem PG uygulanan sığırlarda postpartum dönem TG seviyesinin prepartum dönemden düşük olduğu bildirilmektedir (115,242). Toghdory ve ark. (116) da sığırlarda erken laktasyon döneminde PG uygulamasının TG konsantrasyonuna etki etmediğini rapor etmektedir.

Sunulan çalışmada HDL serum konsantrasyonlarının K (92.70 ± 16.70 mg/dl), M (100.46 ± 26.39 mg/dl) ve PG (96.46 ± 15.92 mg/dl) gruplarında doğum günü, B (98.29 ± 16.67 mg/dl) grubu hariç, azaldığı tespit edildi. (Tablo 4.10). M (86.60 ± 20.51 mg/dl) ve B grubunda postpartum birinci hafta düştüğü (78.26 ± 11.89 mg/dl ve 85.49 ± 15.52 mg/dl), bununla birlikte K ve PG grubunda postpartum birinci haftada arttığı (87.23 ± 22.35 mg/dl ve 86.66 ± 19.62 mg/dl) tespit edildi. Postpartum ikinci hafta M grubunda (98.11 ± 18.89 mg/dl) istatistiki açıdan önemi olmayan, K (123.3 ± 19.27 mg/dl), PG (119.47 ± 28.81 mg/dl) ve B gruplarında (118.10 ± 18.74 mg/dl) ise istatistiki açıdan önem arz eden artışlar tespit edildi (Grafik 4.10).

Başoğlu ve ark. (241) HDL kolesterol seviyesinin geç laktasyon döneminde, erken laktasyon ve kuru döneme göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yıldız ve ark. (203) ise HDL kolesterol konsantrasyonunun gebeliğin son ayında doğuma göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da tüm gruplarda elde edilen prepartum ve doğum günü verileri ilgili rapor sonuçlarına benzerdir. Van Den Top ve ark. (14) prepartum ikinci haftada HDL kolesterol seviyesini postpartum ilk haftaya göre yüksek belirlemişler ve postpartum dördüncü haftaya kadar sürekli bir artış rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da postpartum ikinci haftada tüm gruplarda HDL kolesterol konsantrasyonlarında artış gözlemlendi. Başoğlu ve ark. (23) boraks uyguladıkları sığırlarda HDL konsantrasyonunu prepartum birinci ayda 62 mg/dl, doğum günü 69 mg/dl ve postpartum birinci ayda 68 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Davidson ve ark. (137) erken laktasyondaki sığırlara methionin uygulamışlar ve serum HDL kolesterol düzeylerinde methionin verilen gruba (93.2 mg/dl) kontrol grubu (103.7 mg/dl) arasında herhangi bir istatistiki fark tespit edememişlerdir. Chiofalo ve ark. (242) koyunlarda yaptıkları bir çalışmada PG uygulamışlar ve HDL kolesterol konsantrasyonunu prepartum dönemde, postpartum

döneme göre düşük tespit etmişlerdir. Başoğlu ve ark. (243) köpekler üzerinde yaptıkları boraks çalışmasında köpeklerin HDL kolesterol seviyelerinde başlangıç (128.81 ± 7.67 mg/dl) değerlerine göre birinci (145.4 ± 8.01 mg/dl) ve üçüncü haftada (165.3 ± 17.89 mg/dl) numerik bir artış belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada, istatistiki bir fark tespit edilmemekle beraber, sadece M grubunda postpartum ikinci hafta değeri prepartum ikinci hafta değerinden daha düşük belirlendi.

HDL karaciğer dışı dokulardan serbest kolesterolü alır ve lesitin kolesterol asil transferaz tarafından kolesteril esterlerine dönüştürülür. Kolesteril esterleri ise kolesteril ester transfer protein tarafından LDL'ye transfer edilir. LDL karaciğer ya da diğer steroidojenik (korpus luteum, meme) dokular tarafından tutulur. LDL'deki kolesterol esterleri lizozomal asit lipaz tarafından serbest kolesterol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Serbest kolesterol karaciğerde safra asitlerinin ve korpus luteumda progesteron sentezi için kaynak olarak kullanılır. Karaciğer yağlanması karaciğerde TAG sentezi ile VLDL sekresyonu arasındaki dengesizlikle ilgilidir. Bu dengesizliğe genetik, hormonal ve beslenmeye ait faktörlerin etkili olabileceği bilinmekle beraber sığırlarda bu mekanizma net değildir. Aşırı miktarda ve uzun süreli glukoz infüzyonu hiperinsülinemiye ve dolayısıyla VLDL sekresyonunun inhibe edilmesine neden olabilir (5).

Yaptığımız çalışmada LDL serum konsantrasyonunda, tüm gruplarda prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar istatistiki açıdan önem (Tablo 4.11) arz eden bir azalma gözlemlendi. Bu durumun B ve M grubunda postpartum birinci haftaya kadar devam ettiği belirlendi. Tüm gruplarda LDL serum konsantrasyonlarının postpartum ikinci hafta da istatistiksel açıdan önemli ölçüde arttığı tespit edildi (Tablo 4.11) M (12.21 ± 4.01 mg/dl), B (18.20 ± 5.35 mg/dl), PG (18.87 ± 5.81 mg/dl) K (21.35 ± 3.87 mg/dl) (Grafik 4.11).

Başoğlu ve ark. (241) LDL kolesterol seviyelerinin, geç laktasyon dönemi sığırlarla karşılaştırıldığında, periparturient dönemde yüksek olduğunu rapor etmektedir. Sunulan çalışmada LDL serum konsantrasyonları, prepartum dönemle karşılaştırıldığında, tüm gruplarda doğum günü en düşük değerlerinde ölçüldü. Sunulan çalışma sonuçlarına benzer olarak, Yıldız ve ark. (203)'da doğum günü LDL konsantrasyonlarının prepartum birinci aya göre azaldığını tespit etmiştir. Sütçü

sığırlarda erken laktasyon döneminde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla methionin verilen gurup arasında LDL serum konsantrasyonları açısından bir fark bulunmamıştır (137). Bu durum sunulan çalışma sonuçlarına, postpartum ikinci hafta hariç, uyumludur. Koyunlarda yapılan bir çalışmada PG uygulanan grupta LDL kolesterol konsantrasyonları postpartum dönemle karşılaştırıldığında prepartum dönemde kontrol ve PG gruplarında en az %20 oranında yüksek tespit edilmiştir (242). Bu durum PG grubu baz alındığında sunulan çalışma sonuçları ile benzerdir. Boraks uygulanan köpeklerde serum başlangıç ve dördüncü hafta LDL değerleri arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır (243).

Sunulan çalışmada VLDL kolesterol konsantrasyonları tüm gruplarda prepartum dönemde en yüksek değerlerinde belirlendi. Serum VLDL konsantrasyonlarının doğum anı ve postpartum dönemde, prepartum dönemle karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan önem arz edecek şekilde azaldığı tespit edildi (Tablo 4.12) (Grafik 4.12). Postpartum birinci haftada B grubunda 1.63 ± 0.51 mg/dl olan VLDL konsantrasyonu, postpartum ikinci haftada 1.17 ± 0.41 mg/dl' ye düşmüştür. Ancak postpartum birinci haftada K, M ve PG gruplarında sırasıyla 1.40 ± 0.28 ; 1.71 ± 0.69 ; 1.71 ± 0.71 mg/dl olan VLDL konsantrasyonlarının, artarak postpartum ikinci haftada sırasıyla 2.37 ± 1.59 ; 1.80 ± 0.66 ; 1.89 ± 0.93 mg/dl değerlerine ulaştığı tespit edildi (Tablo 4.12).

Prepartum VLDL seviyesi postpartum ilk haftaya göre yüksek olduğu (14, 241) bildirilmektedir. Bu durum postpartum dönemde meme bezleri VLDL katabolizması artışı (14) ve karaciğere aşırı yağ akümüasyonu ile ilişkilendirilmektedir (5,242).

Davidson ve ark. (137) yürüttükleri çalışmada erken laktasyondaki sığırlara methionin uygulamış ve VLDL konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik tespit etmemiştir. Sunulan çalışmada da gruplar arasında herhangi bir fark belirlenmedi. Bununla birlikte karaciğer hücrelerine yağ akümüasyonunun ve karaciğer yağlanmasıyla VLDL sentezinin azalmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14,23,244). Başoğlu ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada doğumdan sonra %7- 62 (ortalama %29) yağlanma tespit ettikleri sığırlarda VLDL değerinin doğum öncesi 3 mg/dl, doğumdan sonra ise 3.2 mg/dl olarak tespit etmiştir.

Başoğlu ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, boraks uygulanan grupta prepartum dönemle karşılaştırıldığında serum VLDL konsantrasyonlarının doğum günü (3 mg/dl) düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada postpartum ve prepartum dönem VLDL konsantrasyonlarının benzer olduğu bildirilmektedir (23). Bununla birlikte yaptığımız çalışmada, B grubunda prepartum ikinci hafta VLDL değerleri ile (4.31±0.88 mg/dl) doğum günü (2.29±1.52 mg/dl) ve postpartum ikinci hafta (1.17±0.41 mg/dl) değerleri arasında istatistiki derecede önemli bir fark belirlendi. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada boraks uygulamasını takiben ikinci haftada VLDL konsantrasyonunun önemli derecede düştüğü tespit edilmiştir (243).

Sunulan çalışmada glukoz konsantrasyonlarının serum glukoz konsantrasyonlarının tüm gruplarda en yüksek değerine doğum günü ulaştığı belirlendi (Grafik 4.13). Tüm gruplarda serum glukoz konsantrasyonu postpartum birinci haftaya kadar istatistiki açıdan önemli derecede azaldı. B grubunda bu azalma postpartum ikinci haftaya kadar devam ederken, M ve K grubunda glukozun arttığı tespit edildi (Tablo 4.13).

Prepartum, doğum ve postpartum dönem serum glukoz konsantrasyonları ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır (14,25,78,82,241). Shibano ve ark. (25) yaşları farklı gruplarla yaptıkları çalışmalarda hepatik lipidozis (HL) olan ve olmayan (nonHL) sığırlarda prepartum 30. gün (HL:67 ±3, non HL: 65±4 mg/dl), doğum günü (HL: 60±13, non HL: 62±22 mg/dl) ve postpartum 60. günlerde (HL: 58±4 nonHL:63±1 mg/dl) serum glukoz düzeyinin değişmediğini bildirmektedir. Seifi ve ark. (82) ise prepartum 22. gün 3.21±0.08 mmol/L (=57.84 mg/dl), prepartum 8. gün 3.44±0.09 mmol/L (=61.98 mg/dl), postpartum 7. gün 2.66±0.1 mmol (L (=47.93 mg/dl) ve postpartum 21. gün 2.97±0.1 mmol/L (=53.51 mg/dl) arasında istatistiki fark bulunduğunu bildirmiştir. Elde edilen farklı sonuçlar sığırlarda doğum öncesi ve sonrası gelişen negatif enerji balansı ile ilişkili olabilir (94).

Van Den Top ve ark. (14) sığırlarda serum glukoz düzeylerinde prepartum ikinci hafta (66.67 mg/dl = 3.7 mmol) ve doğum günü arasında istatistiki açıdan önemli bir farkın olduğunu ve glukoz değerlerinin postpartum ikinci haftada en

düşük değerine ulaştığını (52.28 mg/dl = 2.9 mmol) bildirmektedirler. Vazquez-Anon ve ark. (78) prepartum 20. günde 80 mg/dl civarında olan glukozun prepartum birinci haftada düştüğünü, doğum günü tekrar arttığını, postpartum sekizinci güne kadar 60 mg/dl'ye kadar azaldığını ve bundan sonra postpartum 30. güne kadar tedricen 75 mg/dl seviyesine kadar yükseldiğini bildirmektedir. Erken laktasyon döneminde yem alımının azalması ve buna bağlı süt laktozu sentezinde gerekli glukoneogenik prekürsörlerin yerine glukozun kullanılması (129), doğuma yakın dönemde fetus ve meme bezinin glukoz kullanımının artması serum glukoz konsantrasyonundaki azalma ile ilişkili olabilir. Doğumdan bir gün önce katoşolamin ve glukokortikoidlerin de dahil olduğu glukoneogenesis ve glukogenolizisi uyaran hormonal değişimlerin ise serum glukoz seviyesini hızla yükselttiği bildirilmektedir (78). Laktasyonun birinci haftasında gözlenen plazma glukoz konsantrasyonlarındaki düşüş, daha sonraki haftalarda rasyon enerji dengesinin sağlanması ile ilişkili olarak azalır (78,86,87,88). Başoğlu ve ark (241) periparturient dönem sığırlarda glukoz konsantrasyonlarını erken ve geç laktasyon dönemi sığırlara göre yüksek tespit etmişlerdir. Plazma glukoz seviyelerinin doğumdan önce 36.4 mg/dl ve doğumdan sonra 45.5mg/dl'den düşük olması hipoglisemi olarak kabul edilir. (10,83,245). Cheng ve ark. (83) yaptıkları çalışma da hipoglisemik ve normoglisemik hayvanlarda doğum günü glukozunu, prepartum 28. ve 14. günlere göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Doğum öncesi karaciğer yağ oranını %1-17 ve doğum sonrası %7-62 olan sütçü sığırlarda doğum günü glukoz konsantrasyonunun (46.5 mg/dl) prepartum birinci ay (65 mg/dl) ve postpartum birinci aya (52 mg/dl) göre düşük olduğu rapor edilmektedir. Buna karşın boraks uygulanan ve doğum öncesi karaciğer yağ oranı %1-20 ve doğum sonrası %1-18 olan sığırlarda ise doğum günü glukoz konsantrasyonu (70 mg/dl) prepartum birinci ay (59 mg/dl) ve postpartum birinci aydan (62 mg/dl) daha yüksek belirlenmiştir (23). Araştırmacıların verilerinden boraksın sığırlarda glukoz konsantrasyonunu etkilediği görülmekle beraber, bunun mekanizması bilinmemektedir. Sunulan çalışmada ise kontrol grubu dahil M, PG ve B gruplarında doğum günü glukoz konsantrasyonları prepartum ikinci haftaya göre yüksek tespit edildi. Prepartum birinci haftada K grubu diğer gruplardan daha düşük serum glukoz konsantrasyonuna sahipti. Yürütülen çalışmada boraksın glukoz

üzerine bir etkisi tespit edilmedi. Başka bir çalışmada ise, yedi ay süresince yüksek enerjili diyetle beslenen, 10 veya 50 mg/kg dozunda boraks uygulanan tavşanların aylık glukoz değerlerinde değişiklik olmadığı, çalışmadaki düşük ve yüksek enerjili kontrol gruplarında ise glukoz konsantrasyonunda farklılık bulunduğu tespit edilmiştir (147). Yine boraks uygulanan köpeklerde uygulama başlangıcından sonraki birinci ve ikinci haftalarda glukoz seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir (243). Boraks için çoğunlukla lipid metabolizmasına etkisinden bahsedilmekle beraber, enerji metabolizmasına üzerine de etkili olabileceği bildirilmiştir (246).

Yaptığımız çalışmada K (68.29 ± 19.30 mg/dl), M (67.00 ± 18.64 mg/dl), PG (67.14 ± 29.85 mg/dl) ve B (67.14 ± 21.04 mg/dl) gruplarında en yüksek glukoz değerleri doğum günü tespit edildi. Bu değerler referans aralıkta olup, bütün gruplarda benzerdi. PG glukoz prokürsörü olmasına rağmen glukozda herhangi bir farklılığa sebep olmamıştır. Sunulan çalışmada sadece kontrol grubunda prepartum birinci haftada hafif düşen glukozun diğer gruplarda aynı kaldığı veya yükseldiği belirlendi. Doğum günü tüm gruplarda glukozun en yüksek değerlerine ulaşması ve yine tüm gruplarda postpartum birinci haftada azalması, bazı araştırmalar hariç (14,23,25) diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (14,90). Doğum günü artan glukoz konsantrasyon artışı doğum anı stresi ile ilişkili olabilir (88,215,220). Postpartum dönemde glukoz konsantrasyonunun arttığı bildirilmekle beraber (78,82) sunulan çalışma sonuçlarına benzer olarak doğum sonu glukozun düşük seyrettiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (88,90,215,241). Studer ve ark. (88) yaptığı çalışmada sığırların postpartum dönemde kuru madde alımlarında üçüncü günden sonra çok fazla bir değişikliğin olmadığını ve hatta ilave PG içirilmesinin buna katkı sağlamadığını bildirmiştir. Vazquez anon ve ark. (78) da benzer şekilde üçüncü günden sonra kuru madde alımının arttığını ifade etmektedir. Serum glukoz konsantrasyonunun diğer enerji metabolitleri ile güçlü bir korelasyonu bulunmadığı, vital organ fonksiyonları, fetal gelişme ve süt üretiminde ana metabolik yakıt olmasına rağmen, hemostatik regulasyondaki konumu itibariyle enerji durumunun ortaya konması yönüyle serum glukozunun hassas bir gösterge olmadığı bildirilmektedir (10,82,247).

Methionin uygulanan laktasyondaki sığırlarda, serum glukoz konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (132,136,209). Benzer şekilde, Pisulewski ve ark. (91) postpartum 4-6 haftadaki sığırlarda farklı dozlarda methionin (0,6,12,18 ve 24 gr DL-methionin) uygulamışlar ve glukozun etkilenmediğini bildirmişlerdir. Berthiaume ve ark. (209) laktasyondaki sığırlarda 36 ve 72 gr/gün methionin uygulamışlar ve glukoz konsantrasyonunun etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, methionin uygulanan sığırlarda prepartum dönemde glukoz konsantrasyonunun postpartuma göre yüksek tespit edildiği çalışmalarda mevcuttur (134). Sunulan çalışmada da benzer bulgular tespit edildi. Sığırlara prepartum 21. günden postpartum 120. güne kadar methionin uygulanan bir çalışmada serum glukoz konsantrasyonunda postpartum 7 ve 14. günlerde hafif bir azalma tespit edilmiştir (85). Başka bir çalışmada methionin uygulanan laktasyondaki sığırlarda serum glukoz konsantrasyonunda kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli derecede bir azalma rapor edilmiştir (236). Bunun aksini bildiren çalışmalar da vardır (135).

Socha ve ark. (131) %16 proteinli diyetle methionin ilavesi ile postpartum birinci ve üçüncü haftalarda glukozun düşmeye devam ettiğini methionin ve bazal diyetle bu düşüşün birbirine yakın olmakla beraber methionin ve lizin grubunda çok daha hızlı olduğunu bildirmektedir. Glukoz konsantrasyonlarındaki doğumdan sonra artışların %18.5 diyetle %16 proteinliye göre daha hızlı olduğunu ancak bireysel süt üretiminde farkların da buna etkimiş olabileceğini bildirmiştir.

Studer ve ark. (88) prepartum 20. günden prepartum birinci haftaya kadar PG uygulanan grupta glukoz konsantrasyonunda artış tespit ederken, kontrol grubunda düşüş belirlemiştir. Prepartum birinci haftada her iki grupta doğum gününe kadar glukoz seviyesinin azaldığı, doğum gününden postpartum üçüncü güne kadar her iki grupta ciddi artışların olduğu ve postpartum üçüncü haftaya kadar düşük seyrettiği tespit edilmiştir. Serum glukoz konsantrasyonları PG uyguladığımız grupta prepartum ikinci hafta ile birinci hafta arasında çok hafif artmasına rağmen, istatistiki bir fark tespit edilmedi. Sığırlara PG uygulanan bir çalışmada prepartum glukoz (68.6 mg/dl) konsantrasyonu postpartum dönemle karşılaştırıldığında (63.6 mg/dl) yüksek tespit edilmiştir (97). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar

bildirilmektedir (98,100,115,122) Chibisa ark. (94) prepartum 7. günden postpartum 45. güne kadar sığırlara PG uygulamış fakat serum glukoz seviyesinde farklılık olmadığını bildirmiştir. PG glukojenik bir prekürsördür ve propiyonata metabolize edildikten sonra ise rumen tarafından emilerek glukozla dönüştürülür (114). Bu sayede insülin ve glukoz konsantrasyonu artarken NEFA konsantrasyonu azalmaktadır (88,119,122). Gebe sığırlarda yapılan çalışmalarda PG'nin glukoz konsantrasyonunu artırdığı (21, 119) ve doğum günü glukoz konsantrasyonunun kontrol grubunda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21). Aksini iddia eden ve PG'nin glukozla etkili olmadığı bildiren çalışmalar da vardır (102) Pickett ve ark. (103). Doğum günü ve takip eden iki gün sığırlara PG uygulamış ve glukoz konsantrasyonu kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Laktasyonun 5, 7, 15, 25, 35 ve 42. günlerinde (104, 118) PG uygulanan sığırlarda, 30. ve 90. dakikalar arasında serum glukoz konsantrasyonunun yükseldiği rapor edilmiştir. (104,118).

Yaptığımız çalışmada tüm gruplarda doğum günü insülin konsantrasyonu prepartum ikinci haftaya göre düşük belirlenmesine rağmen bu düşüş sadece B grubunda istatistiksel olarak önemlilik göstermiştir ($p=0,001$). PG ve M gruplarında da prepartum birinci hafta ile doğum zamanı arasında düşüş belirlenmekle birlikte istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilememiştir (Tablo 4.14). Doğumdan sonra postpartum birinci haftaya kadar sadece M grubunda gözlenen artışın ($0.44\pm 0.47 \mu\text{g/L}$) postpartum ikinci hafta azalarak ($0.22\pm 0.15 \mu\text{g/L}$) doğum günündeki ($0.21\pm 0.13 \mu\text{g/L}$) değerlerine ulaştığı belirlendi (Grafik 4.14). K ve B grubunda postpartum birinci hafta azaldığı tespit edilen insülin değeri PG grubunda değişmemiştir. Postpartum birinci hafta B grubunda $0.20\pm 0.14 \mu\text{g/L}$ ile B grubunun en düşük değeri olan insülin, postpartum ikinci hafta da neredeyse aynı değerlerde kalmıştır ($0.24\pm 0.16 \mu\text{g/L}$). Ancak postpartum birinci hafta PG grubunda $0.27\pm 0.24 \mu\text{g/L}$ ve K grubunda $0.33\pm 0.15 \mu\text{g/L}$ olan insülin değerlerinin istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte, postpartum ikinci hafta, prepartum ikinci haftadaki değerlerini de geçerek sırasıyla 0.54 ± 0.73 ile $0,56\pm 0.57 \mu\text{g/L}$ gibi seviyelere yükseldiği tespit edildi.

Sevinç ve ark. (9) doğum öncesi ve doğum sonrası takip ettikleri hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada en düşük insülin konsantrasyonunu doğum günü

tespit etmişken farklı araştırmacılar da plazma insülin konsantrasyonlarının doğum gününe doğru giderek azaldığı bildirilmişlerdir (53,97). Yaptığımız çalışmada benzer şekilde tüm gruplarda doğum günü insülin konsantrasyonları prepartum birinci haftaya göre daha düşük bulunmuştur. Mollem ve ark. (97) en düşük insülin konsantrasyonunu doğumdan sonra dördüncü gün tespit etmişlerdir. Van Den Top ve ark. (14) ise sığırlarda bu değer doğumdan 2-3 gün önce ($\sim 5\mu\text{U/ml}$) ve prepartum ikinci haftadaki ($\sim 15\mu\text{U/ml}$) insülin konsantrasyonunun yaklaşık 1/3 düzeyine düştüğünü ve postpartum dördüncü hafta ($\sim 6\mu\text{U/ml}$) süresine dek düşük kaldığını bildirmektedir. Yaptığımız çalışmada ise doğum günü düşük olan insülin değerinin B grubu hariç, postpartum ikinci haftaya kadar arttığı tespit edilmiştir. Cheng ve ark. (83) da hipoglisemik (L) ve normoglisemik (N) olan hayvanları karşılaştırdıkları çalışmalarında insülin konsantrasyonunda prepartum ikinci hafta (L: 9.73 ± 5.77 , N: 11.26 ± 8.75 IU/L) postpartum birinci gün (L: 9.27 ± 5.60 , N: 10.06 ± 5.34 IU/L) ve postpartum ikinci hafta (L: 9.54 ± 3.77 N: 10.40 ± 5.03 IU/L) arasında birbirlerine yakın bulmuştur ve istatistiksel bir fark belirlememişlerdir. Postpartum insülin değerlerinin prepartum ikinci haftadaki değerlere göre daha düşük olduğu (95), bu değer doğum sonrası toparlanma döneminde (yaklaşık 6 haftadan sonra) arttığını ve bunun da muhtemelen diyet ve enerji değişikliği ile ilgili olabileceğini (248) araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. İnsülin konsantrasyonları yem alımından sonraki 1-5 saatlerde fizyolojik olarak değişebildiği de bilinmekle birlikte (249), kuru dönemdeki ineklerde beslenme ve insülin arasındaki ilişki laktasyondaki inekler kadar bilinmemektedir (95). Assorci ve ark. (250) yaptıkları çalışmada prepartum 30. gün insülin konsantrasyonunun önemli derecede düştüğünü ve bu azalmanın postpartum 10. güne kadar devam ettiğini daha sonra postpartum 7. aya kadar yavaş yavaş yükseldiğini bildirmişlerdir. Hepatik yağ asitlerinin aktive edilmesinde insülinin önemi vurgulanmakla beraber (251) bazı çalışmalarda doğum sonrası 4 hafta boyunca düşük insülin tespit edildiğinden bu kontrol mekanizmasının etki düzeyinin de sorgulanması gerektiği bildirilmiştir (14).

İnsülinin besin alımında etkili olabilmesi için uzun süreli infuzyonların gerektiğini bildiren çalışmaların yanı sıra (57), akut enjeksiyonların da etkili olduğunu belirten araştırmalar mevcuttur (252). Akut insülin uygulamaları monogastrik ve ruminatlarda besin alımını azaltmakla birlikte (64,65) besin

alımındaki azalmanın muhtemelen hipoglisemiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Çünkü ruminantlarda da glukoz infüzyonu insüline bağlı hipoglisemi önlemektedir (66). Sütçü sığırlarda uzun süreli insülin infüzyonu (4 günlük) besin alımı azaltırken kısa süreli infüzyonlarda (4 saat) araştırmacılar tarafından besin alımında değişiklik belirlenmemiştir (53,68). Sığırlarda insülin besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili gibi görülmekle beraber (68,70) erken laktasyon döneminde çoğu araştırmacılar insülin değerinin düşük olarak belirlediklerinden besin alımında muhtemelen önemli bir etkisi bulunmamaktadır (53).

Yaptığımız çalışmada methionin verilen grupta insülin konsantrasyonunda prepartum ikinci hafta, doğum günü ve postpartum ikinci haftalar arasında istatistiksel bir fark belirlenmemiştir. Blum ve ark. (136) laktasyondaki sığırlara farklı kaynaktan (SmartaminM ve Mepron85) elde edilen methionin uygulamış SmartaminM öncesi, üçüncü gün ve uygulamadan beş gün sonra insülin konsantrasyonunun biraz arttığını NEFA'nın ise azaldığını belirlemekle beraber istatistiki fark bulamamışlardır. Buna karşın Mepron85 uygulanan sığırlarda istatistiksel önemi olacak şekilde uygulama öncesi, üçüncü gün ve sonrası beşinci günler de insülinin arttığını NEFA'nın azaldığını belirlemişlerdir. Methionin uygulamanın insülin konsantrasyonuna etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (91,209). Pisulewski ve ark. (91) postpartum 4-6 haftadaki lizinle beraber (10 gr. L-lizin) methionin (0,6,12,18 ve 24 gr DL-methionin) uyguladıkları sığırlarda serum insülin konsantrasyonunda değişiklik tespit etmemişlerdir. Berthiaume ve ark. (209) 36,72 gr/gün methionin uygulamasından insülinin etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Moallem ve ark. (97) pre-postpartum 21 gün boyunca isoeneregetic diyetle ilave PG uyguladıkları grupta (336.1 pg/ml) kontrol grubuna (395.8 pg/ml) göre daha düşük insülin konsantrasyonları belirlemişlerdir. Aynı çalışmada postpartum 30. gün PG (273.4 pg/ml) ilave edilen grup ile kontrol grubu arasında (273.2 pg/ml) insülin konsantrasyonunda bir değişiklik bulunmadığını bildirmektedir. Yem alımının azalmasının insülini düşürdüğü bildirilmekle beraber (123,124,125) besin alımının azalması ile insülin konsantrasyonunu azalmadığını tespit eden çalışmalarda bulunmaktadır (126). Ruminantlarda yapılan çalışmalar periparturient dönemdeki

düşük insülini yem alımındaki azalmayla ilişkilendirmektedir (53). Periparturient dönemde NEFA artışının insülin miktarını azaltabileceği de varsayılabilir ancak NEFA ve insülin arasındaki bu ilişki periparturient dönemdeki sığırlarda henüz ortaya konmamıştır (97).

Postpartum ilk haftalarda NEB'in gelişmesiyle sığırlarda hipoglisemi ve hipoinsülinemi şekillendiğini; bu durumun PG uygulaması ile artırılacak propianatın pankreastan insülin sentezini uyarmasıyla (88,102,104,118,119) veya glukoz konsantrasyonlarının artmasıyla (21,98) değiştirebileceğini ve lipolizisin ise azalacağı (98) varsayılmaktadır. Ancak, Butler ve ark. (122) PG'nin prepartum 10. ve postpartum 25. günler arasında PG uygulamasının plazma insülinin arttığını fakat postpartum dönemde böyle bir etkisinin olmadığı da bildirmektedir. Grummer ve ark. (119) gebe sığırlarda yaptıkları çalışmada PG uygulamış ve insülin konsantrasyonunu geçici yükseldiğini (30-100 dk) tespit etmişlerdir. Benzer şekilde laktasyondaki (104,118) sığırlara PG uyguladıktan sonra, 30. ve 90. dakikalar arasında serum insülin konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmektedir. Laktasyonun 80. gününden sonra 14 gün PG uygulamasının (250,500 ve 750 gr) insülin değerlerini etkilemediğini glukoz değerlerinin ise uygulanmayan sığırlarda (58.25 mg/dl) 750 gr PG uygulananlardan (66.37 mg/dl) daha düşük olduğunu bildirmektedir (116). PG'nin glukozu artırıcı etkisinin NEB'deki hayvanlardan pozitif enerji balansında olanlara göre daha yüksek olduğu (122) bildirilmektedir. Erken laktasyonda düşük konsantrasyonlardaki insülin NEB'le ilişkilendirilmektedir ve postpartum dönemde yağ mobilizasyonunun artmasına neden olacağı iddia edilmektedir (130).

Yaptığımız çalışmada insülin, insülin/glukagon oranı, glukoz (prepartum birinci hafta hariç), NEFA ve BHBA konsantrasyonları PG ve K gruplarında birbirlerinden farklı tespit edilemedi, ayrıca NEFA'nın tüm gruplarda doğuma kadar yükselmesi ve doğumdan sonra yüksek seyretmesine karşın insülin de dalgalı bir seyirle doğuma kadar azalmış B grubu hariç yine dalgalı bir şekilde seyretmeye devam ederek postpartum ikinci hafta PG grubunda ve K grubunda prepartum ikinci haftaya göre yüksek B ve M grubunda ise düşük olduğu belirlendi. Bu yüzden NEFA artışının her zaman insülin artışıyla seyredebileceğini söylemek mümkün değildir.

Nielsen ve Ingvarthsen (114) PG'nin plazmada glukoz ve insüline etki ettiğini bildirmekle beraber örneklerin yem alımından hemen sonra, bizim ise oral uygulamadan 24 saat sonra almış olmamız çalışmalar arasındaki farkın nedeni olabilir. İnsülinin prepartum konsantrasyonlarının (0.41 ng/ml) (98), doğum gününe (21) veya postpartuma (0.27 ng/ml) (98) göre yüksek (94,98,115,122,129) olduğunu ancak bu duruma PG'nin katkısının olmadığını savunan (94) çalışmalar da bulunmaktadır.

Sığırlarda boraks uygulamasının insülin konsantrasyonuna etkisi hakkında literatüre rastlanmamıştır. Tavşanlarda boraks ilave edilen deneme gruplarında kilo artışına rağmen visceral yağ miktarında ve 10 mg B/kg ve 30 mg B/kg boraks uygulanan deneme gruplarında insülin konsantrasyonunda azalma eğilimi Bor'un metabolik sendroma olumlu yönde etkili olabileceği olarak kabul edilmiştir (147). Başoğlu ve ark. (146) köpeklere boraks uygulamış ve birinci haftadan itibaren insülin değerlerinde azalma tespit etmiştir. Yaptığımız çalışmada B grubunda prepartum dönemdeki insülin konsantrasyonunun doğum günü azaldığı ve bu durumun postpartum ikinci haftaya kadar devam ettiği belirlenmiştir. Her ne kadar K, M ve PG gruplarında da doğum günü prepartuma göre azalma belirlenmiş ise de istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ayrıca K ve PG grubunda postpartum ikinci hafta B grubundan farklı olarak artışlar tespit edilmiştir. Boraks hariç methionin ve PG uygulamasının insülin konsantrasyonu üzerine bir etkisi belirlenmemiştir.

Yaptığımız çalışmada glukagon konsantrasyonu K (0.91±0.35 ng/ml) ve PG (1.50±0.37 ng/ml) grubunda prepartum ikinci haftadan itibaren doğuma (0.72±0.37, 1.02±0.24 ng/ml) kadar azaldığı ($p>0.005$) (Grafik 4.15), doğumdan sonra ise her iki grupta da postpartum ikinci haftaya (0.88±0.36 ve 1.08±0.07 ng/ml) kadar hafif yükseldiği ($p>0.005$) gözlemlendi. B ve M gruplarında ise prepartum ikinci hafta sırasıyla 0.79±0.23 ve 1.51±0.89 ng/ml olan glukagon değerleri doğum gününe (0.85±0.39 ve 1.75±1.30 ng/ml) ve postpartum birinci haftaya (1.08±0.37 ve 1.98±1.09 ng/ml) kadar yükselişe devam etmiş bundan sonra postpartum ikinci hafta M grubunda düşük (1.41±0.42 ng/ml) tespit edilmişken B grubunda yükselmeye devam ederek (1.43±0.58 ng/ml) B grubunda istatistiksel olarak önem ($p=0,012$) arz edecek şekilde en yüksek değerine ulaşmıştır (Tablo 4.15).

Glukagonun insanlarda (46) ve ratlarda (47) besin alımını azalttığı belirlenmiştir. Koyunlarda fizyolojik konsantrasyonlarda intravenöz glukagon uygulamasının besin alımını azalttığı (51) ve laktasyondaki koyunlarda kuru dönemdekilere göre GLP1 in önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (52). Laktasyonlardaki konsantrasyon artışının muhtemelen bu dönemde artmış olan besin alımının sekresyonu artırması ile ilgili olabileceği iddia edilmektedir (53). Yaptığımız çalışmada bu değer postpartum dönemde (laktasyonda) B grubu hariç tüm gruplarda prepartuma (kuru dönem) göre daha düşük bulunmuştur.

De Boer ve ark. (95) sığırlarda glukagon konsantrasyonunu prepartum ikinci haftaya (155 pg/ml) göre postpartum üçüncü hafta (187 pg/ml) yüksek tespit etmişler ve daha sonra postpartum altıncı haftada tekrar azaldığını (144 pg/ml) belirlemişlerdir. Postpartum altıncı haftadaki düşüş sebebi olarak, artan keton cisimcikleri veya serbest yağ asitleri sebebiyle glukagon sekresyonunun düşmesi ya da pankreasın glukagon sentezinde azalmadan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Cheng ve ark. (83)'da glukagon konsantrasyonunun prepartum 28. (L: 37±30, N: 35±16 pg/ml) günden postpartum 14. (L: 136±46, N: 127±32 pg/ml) güne kadar arttığını belirlemişlerdir.

Koyunlarda methionin ilavesinin glukagonu önemli derecede artırdığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen (253) sığırlara methionin uygulaması yapılan bir çalışmada, glukagon konsantrasyonunun etkilenmediği araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir (209). Yaptığımız çalışmada da methioninin glukagon üzerine herhangi bir etkisi belirlenmemiştir. Kan VFA konsantrasyonlarının pankreastan glukagon salınımını direkt olarak etkilediği (254), glukagonun postpartum dönemdeki artışlarının glukoz ve insülindeki azalmayla da ilişkili olabileceği bildirilmekle beraber (88) glukozun, glukagon sekresyonunu inhibe ettiği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (255). Yaptığımız çalışmada M grubundaki glukagon konsantrasyonu, doğum günü ve postpartum birinci hafta diğer gruplara göre yüksek olarak belirlenmiş, doğum günü diğer gruplara göre daha düşük olan insülin değerinin ise doğum sonrası birinci hafta diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. M grubunda glukoz değerlerinin doğumdan sonra, bir ve ikinci haftalarda doğum günü değerinin oldukça aşağısında olduğu belirlenirken, kontrol grubunda da

glukagonun postpartum birinci hafta doğum gününe göre yüksek olduğu, insülinin ise azaldığı ve doğum sonrası ikinci hafta arttığı belirlenmiştir. Methionin ile yapılan son çalışmalarda diyetlere methionin ilave edilmesi sırasında diyetteki diğer aminoasit miktarlarının da (stein,glisin,lizin) dikkate alınması gerektiği, methionin D ve L izomerlerinin karaciğer tarafından farklı yollarla metabolize edildiği bildirilmektedir (209). Bu durum dikkate alındığında uygulanacak methionin miktarları için diyetteki diğer aminoasit miktarlarının da bilinmesini gerektirebilir.

Studer ve ark. (88) periparturient PG uygulamasında prepartum dönemde glukagon konsantrasyonunda değişiklik bulamamış fakat postpartumda artış tespit etmişlerdir. Propionat ve butiratın ruminantlar da insülin ve glukagon için sekresyon artırıcı olduğunu bildiren (256) çalışmalar bulunmakla beraber bunu aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (257). Yaptığımız çalışmada PG'nin prepartum veya postpartum dönemde glukagon üzerine herhangi bir etkisi belirlenmemiştir.

Yaptığımız çalışmada glukagon'un sadece B grubunda ve prepartum 14. gün ile doğum günü arasında ve doğum günü ile postpartum 14. gün arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. B ve M gruplarında da diğer araştırmacıların bulgularına benzer şekilde (95) postpartum dönemde artışlar tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada insülin/glukagon (İ/G) oranının sadece B grubunda istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiş olup bu oran prepartum dönemde postpartuma göre daha yüksek belirlenmiştir (Grafik 4.16). İstatistiki önemi olmamakla beraber K grubunda bu oranın ortalaması 0.5'in altına inmemiş, M grubunda ise 0.4'ün üzerine çıkmamıştır (Tablo 4.16). Her ne kadar gruplar arasında başlangıç günü hariç istatistiksel fark belirlenmese de en yüksek ortalamaların kontrol grubunda olduğu tespit edilmiştir. İnsülin ve glukagonun karaciğer tarafından metabolize edilmesi ve jugular ven, karotit arter ve portal hepatik venlerdeki miktarlarının değişik olması sebebi ile jugular venden alınan örneklerine bakılarak karaciğer glukoz metabolizması veya insülin durumunun yorumlanmasının zor olduğu bildirilmektedir (258). Koyunlarda arteriyel plazma insülinin gerçek insülin üretimiyle yüksek korelasyon gösterdiği (259) ve karaciğer glukoz metabolizmasının

belirlenmesinde güvenilir bir değer olduğu bildirilmiştir (260). Bununla birlikte insülin ve glukagonun portal ven konsantrasyonlarının, karaciğer glukoz metabolizmasını yorumlamada insülin/glukagon oranından daha değerli olacağı da aynı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (260). Sığırlarda bu tablo tam olarak bilinmemekle beraber insülin ve glukagonun karaciğer ekstraksiyon oranları alınan besinden etkilenebilir. Ratlarda ise insülininin ekstraksiyon oranı yüksek konsantre diyetinde %13, yüksek protein diyetinde %42 iken, glukagon için bu oranlar %11 ve %22 olarak bildirilmiştir (261). Doğumdan önce fetüs ve meme gelişimi için gerekli enerjii sağlamak üzere oluşan yağ doku mobilizasyonu ve glikoneogenezis, prepartum hormon konsantrasyonlarıyla ilişkili olabilir (2,78,79,80-83). İnsülin/glukagonun oranının düşük olmasının glikoneogenezis ve lipolizisi gösterebildiği, prepartum plasental laktojen ve prolaktinin artmasının ise lipolizisi tetikleyebileceği araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (84).

Yaptığımız çalışmada NEFA konsantrasyonlarının M grubu hariç tüm gruplarda prepartum ikinci haftada en düşük değerlerde olduğu tespit edilmiştir (~ 0,16-0,21 mmol/L). Prepartum ikinci hafta ile doğum günü arasında tüm gruplarda istatistiksel açıdan önemli artışlar olduğu da belirlenmiştir (Tablo 4.17). K grubunda, doğum gününden (0.76±0.26 mmol/L) sonraki hafta (0.58±0.16 mmol/L) düşüş eğilimine geçen NEFA değerleri, PG grubunda doğum gününden (0.68±0.19 mmol/L) postpartum ikinci haftaya kadar (0.71±0.26 mmol/L) istatistiksel olarak fark göstermemiştir. Doğum günü, B ve M gruplarında sırasıyla 0.69±0.39 ve 0.83±0.33 mmol/L olarak belirlenen NEFA değerleri postpartum birinci hafta en yüksek değerlere (0.78±0.41 ve 0.94±0.51 mmol/L) ulaştığı ve postpartum ikinci hafta tekrar düşüş eğilimi (0.55±0.30 ve 0.81±0.45 mmol/L) gösterdiği belirlenmiştir (Garfik 4.17). Örnekleme zamanlarına göre gruplar arasında istatistiksel fark belirlenmemiştir.

Prepartum dönemdeki NEFA konsantrasyonlarının doğum günü (78,83,82,90) veya bir gün sonrasında kadar en az dört katı arttığı ve sonra tekrar azalmaya başladığı (78,83) veya postpartum birinci hafta en yüksek konsantrasyonlara (14,82) ulaşıldığı ve daha sonra düşmeye başladığı bildirilmektedir. Bu durum Cheng ve ark. (83) tarafından normoglisemik ve

hipoglisemik hayvanlarda da aynı şekilde tespit edilmiş ancak doğumun birinci günü hipoglisemik hayvanlardaki NEFA düzeyleri normoglisemiklerden istatistiksel olarak önemli şekilde daha yüksek bulmuştur. Buna karşın pik konsantrasyonların postpartum ikinci hafta olduğunu bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (81).

Doğumdan önceki son haftalarda adipoz doku mobilizasyonu da NEFA konsantrasyonlarını etkileyebilir (86). Vanquez anon ve ark. (78) prepartum ve doğum öncesi besin alımındaki depresyonun (yaklaşık %25) doğumdan sonraki dönemde karaciğer yağlanması önemli bir etken olabileceğini buna karşın, besin alımının doğum öncesi üçüncü güne kadar olmadığını bundan iki gün önce NEFA artışının başladığını NEFA konsantrasyonunu doğumun birinci günü (1014 μ M) en yüksek seviye ulaştığını ve postpartum üçüncü haftaya kadar düştüğünü bildirmişlerdir. Bu durum prepartum adipoz doku mobilizasyonunda kuru madde tüketiminin tek başına bir faktör olmadığını gösterebilir.

Bertics ve ark. (86) doğumdan önce zorla besledikleri sığırlarda zorla beslenmeyenlere göre karaciğer TG'sini düşük belirlemişlerdir. Doğumdan hemen önce plazma NEFA'daki artışlar karaciğer TG'nin artışıyla ilişkilendirilmese de doğumdaki akut NEFA artışları hepatik TG'nin infiltrasyonunun başladığı şeklinde yorumlanmaktadır. NEFA artışlarının başlangıçları ve düzeyleri (14,83,85) ile karaciğer TG düzeyinin doğum sonrası konsantrasyonları bir çok araştırmada farklılık arz etmektedir (86,87,88,217). Bu farklılıkların araştırma esnasında besin alımı depresyonunun süresiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür (14). Doğum öncesi NEFA konsantrasyonundaki artış ile kuru madde alımıyla negatif korelasyon (83), NEFA konsantrasyonu ile NEB arasında ise pozitif korelasyon olduğu (14,83) bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. NEFA'daki düşüşler vücutta yağ mobilizasyonunun azalması veya karaciğerde VLDL sentezi için NEFA'nın kullanıldığının bir göstergesi olarak değerlendirilir (86). Yeterli glukoz bulunduğu durumlarda ise vücut yağ depolarının mobilizasyonuna ihtiyaç olmadığı iddia edilmektedir (94).

Doğum öncesi ve sonrası sığırlarda methionin uygulamasının NEFA konsantrasyonuna prepartum dönemde etkisinin olmadığı (85,134) ancak postpartum dönemde bu değeri düşürdüğü (134,136) veya artırdığı (85) ya da hiç etki etmediği

(131) bildirilmektedir. Laktasyon dönemindeki sığırlarda methioninin uygulamanın NEFA konsantrasyonuna etkisinin olmadığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (132,236). Berttices ve ark. (86) prepartum sığırlarda methionin uygulamasını takiben 4 saat sonra NEFA değerinin düştüğünü (1080 $\mu\text{eq/L}$ den 613 $\mu\text{eq/L}$ ye) tespit etmişlerdir. Laktasyondaki sığırlarda metiyoninin NEFA konsantrasyonlarını etkilemediği de bildirilmiştir (137). Ancak Rulquin ve ark.'nın (135) doğumdan sekiz hafta sonra uyguladığı methioninin düşük ve normal enerjili rasyonla beslenen sığırlarda NEFA'yı her iki grupta da düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Pisulewski ve ark. (91) postpartum 4-6 haftadaki sığırlarda lizine (10 gr. L-lizin) ilave methionin (0,6,12,18 ve 24 gr DL-methionin) uygulamasında NEFA'da en düşük değeri 24 gr/gün ($59.7 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$), sonrasında 18 ve 12 gr/gün en yüksek değeri ise 6 gr/gün ($108.7 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$) ilave edilen gruplarda belirlemişler ve methionin uygulamadıkları lizinli grup ile diğer guruplar arasında ($95.1 \pm 11.40 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel fark belirlemişlerdir.

Periparturient dönemde PG uygulanan sığırlarda NEFA'nın prepartum dönemde hafif yüksek (Kontrol: $232.4 \mu\text{eq/L}$, PG: $233.3 \mu\text{eq/L}$) (97) veya hafif düşük (K: 0.31 mmol/L , PG: 0.26 mmol/L) (94) olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmekle beraber istatistiksel etkisi tespit edilememiş (94,97,98), bu durumun postpartum dönemde de gözlenmediği bildirilmiştir (94,97,98). Ancak Hoedemaker ve ark. (99) PG uygulanan sığırlarda prepartum üçüncü gün, birinci hafta ve doğum günü NEFA konsantrasyonunu kontrol grubuna göre düşük tespit etmişler, PG ve kontrol grubunda doğumla beraber NEFA konsantrasyonu arttığını daha sonra düşme eğilimine girdiğini bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada PG uygulanan sığırlarda NEFA konsantrasyonu prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar yükselmeye devam etmiş ve daha sonra aynı seviyelerde kalmıştır. Ancak tüm gruplarda doğum gününe kadar benzer durum olduğundan ve gruplar arası istatistiksel fark bulunmadığından bu farkların PG'den kaynaklandığı söylenemez. Rukkamsuk ve ark. (100) peripartum PG uyguladıkları ($0.24 \pm 0.07 \text{ mEq/L}$) sığırlarda prepartum ikinci haftada kontrol ($0.26 \pm 0.06 \text{ mEq/L}$) grubuyla farklılık tespit etmemişler ancak postpartum ikinci haftada kontrol grubundaki değer ($0.91 \pm 0.12 \text{ mEq/L}$) PG grubuna (0.53 ± 0.06

mEq/L) göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Butler ve ark. (122) NEFA'da PG uygulamasına bağlı prepartumda değişiklik olmadığını ancak postpartum dönemde NEFA konsantrasyonunun düştüğünü belirtmişlerdir. Pickett ve ark. (103) doğumu takiben 3 gün boyunca sığırlara PG uygulamışlar 2 ila 7. günler arası ve 2 ila 21. günler arasında NEFA konsantrasyonunu PG grubunda kontrol grubuna göre düşük tespit etmişlerdir. Benzer şekilde geçiş periyodunda PG' nin NEFA'yı düşürdüğüne dair çalışmalar da bulunmaktadır (2,88,102,117,120). Mikula ve ark (115) yaptığı bir çalışmada periparturient dönemde PG uygulamasının NEFA konsantrasyonuna etkisinin olmadığını bildirmiş ve prepartum 7. gün (0.29 mmol/L) ve postpartum 14. gün (0.36 mmol/L) arasında istatistiksel fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak, prepartum PG uygulanan çalışmalarda NEFA konsantrasyonunun PG grubunda kontrol grubundan daha düşük seyrettiği, doğum günü ise her iki grupta da yükselişler olduğu da bildirilmiştir (21,102,119). Bazı araştırmacılar sığırlara laktasyonun 7. ve 42. günlerinde PG uyguladıktan sonra, 90. dakika da NEFA konsantrasyonunun düşük olduğunu tespit etmişlerdir (104,118). Cheng ve ark. (83) prepartum 28. ve postpartum 28. güne kadar takip ettikleri normoglisemik ve hipoglisemik hayvanlarda doğum gününe kadar NEFA, BHBA, insülin, glukagon, leptin ve nöropeptit Y konsantrasyonlarında herhangi bir farklılık belirlememişlerdir. Postpartum dönemde ise sadece doğum günü NEFA da, postpartum 14. gün BHBA da postpartum 1, 14 ve 28. günlerde nöropeptit Y'de farklılıklar bulmuştur. Buttler ve ark. (122) prepartum 10-postpartum 25. günler arasında PG uygulamasının postpartum 2. ve 25. günlerde NEFA'yı azalttığını belirlemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada doğum günü NEFA konsantrasyonunun tüm gruplarda prepartum birinci haftaya göre istatistiksel olarak önemli ölçüde arttığı belirlenmekle beraber pik NEFA değerleri K grubunda doğum günü, M ve B grubunda postpartum birinci hafta, PG'de ise postpartum ikinci hafta belirlenmiştir. Gruplara arasında ise istatistiksel fark belirlenmemiştir.

Sunulan çalışmada BHBA konsantrasyonlarında sadece B grubunda istatistiksel fark tespit edildi ($p=0,039$) (Tablo14.8). Buna rağmen prepartum ikinci hafta tüm gruplarda hemen hemen aynı değerde (0.04-0.06 mmol/L) olan BHBA'nın, M grubunda doğum günü düşmekle birlikte postpartum birinci hafta (0.18 ± 0.15

mmol/L) ve postpartum ikinci haftada diğer gruplara göre yüksek (0.15 ± 0.12 mmol/L) değerlere ulaştığı belirlenmiştir. B grubunda ise postpartum ikinci haftaya kadar devamlı artış belirlenirken PG uygulanan grupta da benzer değerler tespit edilmiştir ($\sim 0,05-0,07$ mmol/L). K grubunda ise prepartum ikinci haftadan doğum gününe kadar yakın değerler tespit edilmiş ($\sim 0,05$ mmol/L), postpartum birinci hafta hafif bir yükseliş ve postpartum ikinci haftada hafif bir düşüş gözlenmiştir (Grafik 4.18).

De Boer ve ark. (95) prepartum ikinci hafta BHBA konsantrasyonunu 5.2 mg/dl, postpartum üçüncü hafta ise 10.0 mg/dl tespit etmişlerdir. Postpartum dönemde BHBA konsantrasyonlarının arttığı (53,82), Leroy ve ark. (90) hipoglisemik sığırlarda ise bu artışın daha fazla olduğu bildirilmektedir. NEFA ile BHBA arasında ise istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunduğunu bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda, doğum günü NEFA konsantrasyonlarında artışlar gözlenirken, BHBA'daki artışlar PG grubu hariç postpartum birinci ve ikinci hafta belirlenmiştir. Benzer şekilde Cheng ve ark. (83)'da en yüksek plazma NEFA konsantrasyonlarını postpartum birinci gün, en yüksek BHBA konsantrasyonlarını ise postpartum ikinci hafta belirlemiştir. Bu zaman farklılığının NEFA'nın BHBA sentezinde kullanılabilirliğiyle açıklanabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (83). Muhtemelen NEFA'nın okside veya esterifiye olması ile ilgili ve hepatik kapasitenin aşılması oranında lipolizis gelişerek BHBA konsantrasyonları da bundan sonra arttığı düşünülmüştür. Bununla birlikte yaptığımız çalışmada M grubu dışındaki diğer gruplarda BHBA konsantrasyonu doğum günü artmaya başlarken M grubunda postpartum birinci haftada en yüksek seviyesine ulaşmıştır.

Shibano ve ark. (25) hepatik lipidozisli (HL) ve non hepatik lipidozisli hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada prepartum 30. günden postpartum 30. güne kadar BHBA konsantrasyonunun her iki grupta yükseldiğini fakat HL grubunda bu artışın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise istatistiksel fark sadece B grubunda belirlenmiş olmakla beraber diğer araştırmacılara benzer olarak (86,87,88) postpartum dönemde prepartum döneme göre BHBA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumun doğumun

başlamasıyla artan enerji ihtiyacından kaynaklanabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (78). Ancak prepartum üç ve beşinci günlerde BHBA konsantrasyonlarının yaklaşık %24 azaldığını bildiren bir çalışmanın aksine (78) kontrol grubu dahil hiçbir grubumuzda azalma tespit edilmemiştir. Cavestany ve ark. (81) doğum günü (<0.3 mmol) düşük olan BHBA konstrayonunun pospartum 10. gün (>0.6 mmol) aniden arttığını ve pospartum 60. güne (>0.5 mmol) kadar prepartumdaki seviyelerinden daha yüksek olarak seyrettiğini bildirmiştir. Her ne kadar yüksek BHBA konsantrasyonları NEB dolayısıyla vücut depolarından yağ mobilizasyonu ile ilgili olabilirse de (53,81,262) laktasyonun kendisinin de etkisi olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (78,206).

Farklı dozlarda methionin uygulamalarının prepartum dönemde 4. saat sonrası dahil (133) sığırlarda pre ve postpartum dönemde BHBA konsantrasyonunda (91) değişikliğe neden olmadığı (91,132,133,134,137) bildirilmekle beraber ikiden fazla doğum ($585\pm 33\mu\text{mol/L}$) yapmış sığırlarda, ilk doğumunu yapanlardan ($452\pm 40\mu\text{mol/L}$) yüksek tespit edilmiştir (137). Rulquin ve ark. (135) düşük ve normal enerjili rasyonla beslenen sığırlar da yaptıkları bir çalışmada methionin uygulamasının BHBA konsantrasyonunu her iki grupta da değiştirdiğini tespit etmişlerdir. Laktasyon döneminde methionin+lizin uygulamalarının BHBA oranlarına etki etmediğini bildiren araştırmalar mevcut olmakla birlikte (263,264,265) laktasyonun 50 (91,266) ve 150. günlerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ancak methionin uygulamalarının 200. günde BHBA konsantrasyonunu artırdığı da bildirilmektedir (266). Bu çalışmalar arasındaki farklılıkların, konsantrasyonlardaki değişikliklerin geçici olması ve çalışmaların iki haftadan daha kısa sürmesiyle ilgili olabileceği de bildirilmiştir (131).

Moallem ve ark. (97) pre (PG: 3.1, Kontrol: 3.1 mg/dl) ve postpartum (PG: 4.4, K: 4.5 mg/dl) BHBA konsantrasyonunda, PG uygulanan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Chibisa ve ark. (94) PG uyguladıkları bir çalışmada PG'nin BHBA konsantrasyonuna etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Gutiérrez ve ark. (98) ise yaptıkları bir çalışmada kontrol grubunda postpartum 15. ve 18. günlerde BHBA konsantrasyonunun da artış tespit ederken PG grubunda artış olmadığını bildirmiştir. Ancak, Hoedemaker ve ark. (99)

prepartum birinci hafta, doğum günü ve postpartum 1, 5 ila 7 haftalarda BHBA konsantrasyonunda istatistiksel olarak önemli farklar belirlemişlerdir. BHBA konsantrasyonundaki hafif artışlar PG grubunda postpartum birinci hafta başlarken bu artışın kontrol grubunda doğumdan üç gün önce başladığı, postpartum üçüncü haftadan sonra ise her iki grupta azalma eğilimi gösterdiği tespit etmişlerdir. Hoedemaker ve ark. (99)'nın aksine Rukkwamsuk ve ark. (100) PG grubunda BHBA konsantrasyonunun prepartum iki (kontrol: 0.51 ± 0.05 , PG: 0.40 ± 0.04 mmol/L), postpartum iki (kontrol: 1.61 ± 0.21 , PG: 0.63 ± 0.09 mmol/L) ve postpartum dördüncü haftada (kontrol: 0.90 ± 0.17 , PG: 0.69 ± 0.14) daha düşük seyrettiğini, sadece postpartum ikinci haftada gruplar arasında istatistiksel fark olduğunu bildirmişlerdir. PG uygulamasından sonra BHBA konsantrasyonunun düştüğü, (101) bu durumun da postpartum dönemde ketozisi tedavi etmekte faydalı olabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (100). Prepartum dönemdeki sığıra PG uygulamasının serum glukoz konsantrasyonunu artırırken NEFA ve BHBA konsantrasyonunu düşürdüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (21,119). Juchem ve ark. (21) prepartum PG uyguladıkları grupla kontrol grubunda doğum günü BHBA konsantrasyonunun yükseldiğini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda prepartum PG uygulamasının postpartum dönemde BHBA konsantrasyonunda değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (88,102). Benzer şekilde doğumu takiben üç gün PG uygulamalarının doğum sonu yedinci gün BHBA konsantrasyonlarını azalttığı bununla beraber 21. gün kontrol grubuyla aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir (103).

6. SONUÇ

Tüm gruplarda TP ve HDL konsantrasyonlarında doğum gününe kadar azalma, BUN ve NEFA konsantrasyonlarında ise artış tespit edildi. Doğum günü insülin konsantrasyonu K, PG, M ($p > 0.05$) ve B ($p < 0.05$) gruplarında azalırken, Glukagon ve İ/G oranının B ($p < 0.05$) ve M ($p > 0.05$) gruplarında arttığı belirlendi. Glukagon ve İ/G oranının; K ve PG gruplarında azaldığı ($p > 0.05$), glukoz serum konsantrasyonunun ise tüm gruplarda arttığı ($p < 0.05$) tespit edildi. Doğum günü ve sonrası TG, LDL ve VLDL konsantrasyonları ($P < 0.05$) azalmıştı.

Sunulan çalışma sonuçları; methionin, propilen glikol ve sodyum borat'ın periparturient dönemde kullanılabileceğini ve bakım-besleme problemleri minimize edilmiş, enerji ve protein ihtiyacı yönünden dengeli rasyonla beslenen sütçü sığırlarda, kullanılan bileşiklerin ölçülen bazı parametrelerde istatistiki önem arz eden bireysel farklılıklara neden olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte, kullanılan bileşiklerin net faydasını ortaya koyabilecek bir bulgu elde edilmedi. Enerji ve protein yönünden yetersiz rasyonla beslenen sütçü sığırlarda yapılacak karşılaştırmalı benzer bir çalışma, bileşiklerin etkinliğinin ortaya konmasında faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Nachreiner R. F., Ginther O. J., (1972) Gestational and periparturient periods of sows: Serum chemical and hematologic changes during gestation. Amer. J. Vet. Res. 33,2215-2219.
2. Grummer R.R. (1995) Impact of Changes in Organic Nutrient Metabolism on Feeding the Transition Dairy Cow.J.Dairy Sci. 73,2820-2833.
3. Drackley J.K. (1999) Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? J Dairy Sci 82, 2259-2273.
4. Katoh N. (2002) Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver related peripartum diseases in dairy cows. J Vet Med Sci 64,(4) 293-307.
5. Başoğlu A., Sevinç M. (2004) Evcil hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıklar. Pozitif Matbaacılık. ISBN : 975-6652-23-3,Konya.
6. Tuncer Ş. D. (2006) Süt sığırlarının beslenmesi (3. baskı). In : Ergün A., Tuncer Ş. D., Çolpan İ., Yalçın S., Yıldız G., Küçükersan M. K., Küçükersan S., Şehu A. (eds). Hayvan besleme ve beslenme hastalıkları. Pozitif matbaacılık ISBN : 975-97808-2-8.
7. Overton T. R., Waldron M. R. (2004) Nutritional management of transition dairy cows: Strategies to optimize metabolic health. J. Dairy Sci. 87,E105-E119.
8. Gilbert O.R., Gyles C.L., Perry T.W.,et al (1998) Metabolic disorders. In : The Veterinary Merck Manual 8th Edition. Ed Aiello S.E., Mays A., Merck&Co Inc, USA.
9. Sevinç M., Başoğlu A., Birdane F., Gökçen M., Küçükfindık M. (1999) Sütçü sığırlarda kuru dönem doğum ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler. Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences 23,(3) 475 – 478.
10. Herdt T.H. (2000) Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. Veterinary Clinic North America, 16, 215-230.
11. Dann H. M., Morin D. E., Bollero G. A., et al. (2005) Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. J. Dairy Sci. 88,3249–3264.
12. Horst R. L., Goff J. P., Reinhardt T. A., et al. (1997) Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. J. Dairy Sci. 80,1269–1280.
13. Lucy M.C., Beck J., Staples C.R., Head H.H., De La Sota R.L.,Thatcher W.W. (1992) Follicular Dynamics,plasma metabolites,hormones and insulin-like growth factor I (IGF-I) in lactating cows with positive or negative energy balance during the preovulatory period.Reprod. Nutr. Dev. 32,331-341.
14. Van Den Top A. M., Wensing T., Gelen M. J. H., Wentink G. H., Van't Klooster A. T., Beynen A. C. (1995) Time trends of plasma lipids and enzymes synthesizing hepatic trlacylglycerol postpartum development of fatty liver in dairy cows. J. Dairy Sci. 78,2208-2220.

15. Cameron R.E.B., Dyk P.B., Herdt T.H., Kaneene J.B., Miller R., Bucholtz H.F., Liesman J.S., Vandehaar M.J. Emery R.S. (1998) Dry cow diet, management and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *J Dairy Sci*, 81, 132-139.
16. Jorritsma R., Wensing T., Kruip T.A.M., Vos P.L.A.M., Noordhuizen J.P.T.M. (2003) Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet. Res.* 34,11-26.
17. Civelek T (2002) Sütçü sığırların periparturient dönem hastalıklarında serum apolipoprotein B-100 konsantrasyonları. Doktora Tezi, SÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
18. Civelek T., Çelik H.A., Birdane F.M., Yağcı A., Pancarcı Ş.M. and M. Kabu (2006a) Serum apolipoprotein B100 concentrations in obese Holstein heifers. *The Revue de Médecine Vétérinaire.* 157,(2) 72-75.
19. Civelek T., Sevinc M., Boydak M. and Basoglu A. (2006b) Serum apolipoprotein B100 concentrations in dairy cows with left sided displaced abomasum. *The Revue de Médecine Vétérinaire.* 157,(7) 361-365.
20. Mandebvu P., Ballard C. S., Sniffen C. J., et al. (2003) Effect of feeding an energysupplement prepartum and postpartum on milk yield and composition, and incidence of ketosis in dairy cows. *Anim. Feed Sci. Tech.* 105,81-93.
21. Juchem S.O., Santos F.A.P., Imaizumi H., Pires A.V., and Barnabe E.C. (2004) Production and blood parameters of holstein cows treated prepartum with sodium monensin or propylene glycol. *J. Dairy Sci.* 87,680-689.
22. Bobe G., Young J.W., Beitz D.C. (2004) Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87,3105-3124.
23. Başoğlu A, Sevinç M, Birdane F.M., Boydak M. (2002) Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med*, 16,732-735.
24. Overton T. R., (2003) Managing the metabolism of transition cows. The 6. Western Dairy Management Conference, Reno.
25. Shibano K., Kawamura S. (2006) Serum free amino acid concentration in hepatic lipidosis of dairy cows in the periparturient period. *J. Vet. Med. Sci.* 68,(4) 393-396.
26. Adewuyi A. A., Gruys E., Van Eerdenburg F. J. C. M. (2005) Non esterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle. *Veterinary Quarterly* 27,(3) 117-126.
27. 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 (E Suppl.)*, 84, 100-112.
28. Oikawa S., Katoh N. (1997) Reduced concentrations of apolipoproteins B-100 and A-I in serum from cows with retained placenta. *Can J Vet Res.* 61,312-314.
29. Mulligan F.J., Doherty M.L. (2008) Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal* 176,3-9.

30. Rukkamsuk T., Kruip T.A.M., Wensing T. (1999) Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. *Vet Quart*, 21, 71-77.
31. McDougall S. (2001) Effects of periparturient diseases and conditions on the reproductive performance of New Zealand dairy cows. *New Zealand Veterinary Journal*, 49,(2) 60-67.
32. Houe H., Ostergaard S., Thilsing-Hansen T., Jorgensen R.J., et al. (2001) Milk fever and subclinical hypocalcaemia-an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. *Acta Veterinaria Scandinavica* 42,1-29.
33. Ducusin R.J., Uzuka Y., Satoh E., et al. (2003) Effects of extracellular Ca^{+2} on phagocytosis and intracellular Ca^{+2} concentrations in polymorphonuclear leukocytes of postpartum dairy cows. *Research in Veterinary Science* 75,27-32.
34. De Garis P.J., Lean I.J. (2008) Milk fever in dairy cows- a review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal* 176,(1) 58-69.
35. LeBlanc S.J. (2008) Post-partum uterine disease and dairy herd reproductive performance-a review. *The Veterinary Journal* 176,(1) 102-114.
36. Grummer R. R. (2008) Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *The Veterinary Journal* 176,(1) 10–20.
37. Curtis C.R., Erb H.N., Sniffen C.J., Smith R.D., et al. (1983) Association of parturient hypocalcaemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183,559-561.
38. Buckley F., O'Sullivan K., Mee J.F., Evans R.D., Dillon P. (2003) Relationships among milk yield, body condition, cow weight and reproduction in Spring-Calved Holstein-Friesians. *Journal of Dairy Science* 86,2308-2319.
39. Ingvarsten K.L., Dewhurst R.J., Friggens N.C. (2003) On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock Production Science* 83,277-308.
40. Le Blanc S. J., Leslie K. E., Duffield T. F. (2005) Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88,159 – 170.
41. Enemark J.M.D. (2008) The monitoring, prevention and treatment of subacute ruminal acidosis (SARA) –a review. *The Veterinary Journal* 176,(1) 32-43.
42. Erb H.N., Grohn Y.T. (1988) Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *J Dairy Sci.* 71,2557-2571.
43. Seal, C. J., and C. K. Reynolds. (1993) Nutritional implications of gastrointestinal and liver metabolism in ruminants. *Nutr. Res. Rev.* 6,185-208.
44. Reynolds C.K., Aikman P. C., Lupoli B., Humphries D.J., Beaver D.E. (2003) Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of dairy science* 86,(4) 1201-1217.

45. Overton T.R., Drackley J.K., Ottemann-Abbamonte C.J., Beaulieu A.D., Clark J.H. (1998) Metabolic adaptation to experimentally increased glucose demand in ruminants. *Journal of animal science* 76,(11) 2938-2946.
46. Schulman J.L., Carleton J.L., Whitney G., Whitehorn J.C.(1957) Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J. Appl. Physiol.* 11,419–421.
47. Geary N.W., Smith G.P. (1982) Pancreatic glucagon and postprandial satiety in the rat. *Physiol. Behav.* 28, 313–322.
48. Geary N., Smith G.P. (1983) Selective hepatic vagotomy blocks pancreatic glucagon's satiety effect. *Physiol. Behav.* 31,391–394.
49. Martin J.R., Novin D., Vanderweele D.A. (1978) Loss of glucagon suppression of feeding following vagotomy in rats. *Am. J. Physiol.* 234, E314–E318.
50. Geary N., Le-Sauter J., Noh U. (1993) Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am. J. Physiol.* 264, R116–R122.
51. Deetz L.E., Wangsness P.J. (1981) Influence of intrajugular administration of insulin, glucagon and propionate on voluntary feed intake of sheep. *J. Anim. Sci.* 53, 427–433.
52. Faulkner A., Martin P.A. (1997) The concentrations of some gut polypeptides are elevated during lactation in ruminants. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 118, 563–568.
53. Ingvarsten K.L. and Anderson J.B. (2000) Integration of Metabolism and Intake Regulation: A Review Focusing on Periparturient Animals. *J Dairy Sci* 83,1573–1597.
54. Baskin D.G., Figlewicz D.P., Woods S.C., Porte D., Jr., and D. M. Dorsa. (1987) Insulin in the brain. *Annu. Rev. Physiol.* 49, 335–347.
55. Baskin D.G., Wilcox B.J., Figlewicz D.P., and Dorsa D.M. (1988) Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci.* 11, 107–111.
56. Porte D., Jr., and S. C. Woods. (1981) Regulation of food intake and body weight by insulin. *Diabetologia* 20, 274–280.
57. Plata-Salaman C.R., Oomura Y., and Shimizu H. (1986) Dependence of food intake on acute and chronic ventricular administration of insulin. *Physiol. Behav.* 37, 735–739.
58. Forbes J.M. (1995) Voluntary food intake and diet selection in farm animals. CAB International, Wallingford. 532 pp.
59. Strubbe J.H., and Mein C.G. (1977) Increased feeding in response to bilateral injections of insulin antibodies in the VMH. *Physiol. Behav.* 19,309–313.
60. Brief D.J., and Davis J.D. (1984) Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res. Bull.* 12,571–575.
61. Chavez M., Kaiyala K., Madden L.J., Schwartz M.W., Woods S.C. (1995) Intraventricular insulin and the level of maintained body weight in rats. *Behav. Neurosci.* 109,528–531.
62. Chavez M., Riedy C.A., Van Dijk G., Woods.S.C. (1997) Central insulin and macronutrient intake in the rat. *Am. J. Physiol.* 271,R727–R731.
63. Foster L.A., Ames N. K., and Emery R.S. (1991) Food intake and serum insulin responses to intraventricular infusions of insulin and IGF-I. *Physiol. Behav.* 50,745–749.

64. Anil M. H., Forbes J.M. (1980) Feeding in sheep during intraportal infusions of short-chain fatty acids and the effect of liver denervation. *J. Physiol.* 298,407–414.
65. Deetz, L. E., and P. J. Wangsness. 1980. Effect of intrajugular administration of insulin on feed intake, plasma glucose and plasma insulin of sheep. *J. Nutr.* 110,1976–1982.
66. Houpt T. R. (1974) Stimulation of food intake in ruminants by 2-deoxy-D-glucose and insulin. *Am. J. Physiol.* 227,161–167.
67. Vanderweele D.A., Xavier P.F., Novin D., Bush M. J. (1980). Chronic insulin infusion suppresses food ingestion and body weight gain in rats. *Brain Res. Bull.* 5,7–11.
68. Bareille N., Faverdin P. (1996) Modulation of the feeding response of lactating dairy cows to peripheral insulin administration with or without a glucose supply. *Reprod. Nutr. Dev.* 36:83–93.
69. Vandermeersch-Doize F., Bouchat J.C., Bouckoms- Vandermeir M.-A., Paquay R. (1983) Effects of long-term ad libitum feeding on plasma lipid components and blood glucose, bhydroxybutyrate and insulin concentrations in lean adult sheep. *Reprod. Nutr. Dev.* 23,51–63.
70. McCann, J. P., Bergman E. N., Beermann D. H. (1992) Dynamic and static phases of severe dietary obesity in sheep: food intakes, endocrinology and carcass and organ chemical composition. *J. Nutr.* 122,496–505.
71. Ochoa M.F., Marchello J.A. (1991) Bovine lipoprotein and apolipoprotein profiles as influenced by sex and growth. *J Anim Sci.* 69, 4030-4038.
72. Bauchart D. (1993) Lipid absorption and transport in ruminants. *J. Dairy Sci.* 76, 3864–3881.
73. Holtenius P. (1989) Plasma lipids in normal cows around partus and in cows with metabolic disorders with and without fatty liver. *Acta Vet Scand.* 30,441-445.
74. Grum D.E., Drackley J.K., Clark J.H. (2002) Fatty acid metabolism in liver of dairy cows fed supplemental fat and nicotinic acid during an entire lactation. *J Dairy Sci.* 85,(11) 3026-34.
75. Overton T.R. (2001) Healthy livers make for healthy cows. *Advances in Dairy Technology* 13, 169-180
76. Osman M.A., Allen P.S., Mehyar N.A., et al. (2008) Acute metabolic responses of postpartal dairy cows to subcutaneous glucagon injections, oral glycerol, or both. *J Dairy Sci.* 91,(9) 3311-3322.
77. Grummer R.R. (1993) Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76,3882–3896.
78. Vazquez-Anon M., Bertics S., Luck M., Grummer R. R., Pinheiro J. (1994) Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *J.Dairy Sci* 77,1521-1528.
79. Lanna D.P.D, Bauman D.E. (1999) Effect of somatotropin, insulin, and glucocorticoid on lipolysis in chronic cultures of adipose tissue from lactating cows. *Journal of Dairy Science,* 82,60- 68.
80. Hayirli A., Bertics S.J, Grummer R.R. (2002) Effects of slowrelease insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of Holsteins in early lactation. *Journal of Dairy Science.* 85,2180-2191.

81. Cavestany D., Blanc J. E., Kulcsar M., et al. (2005) Studies of the transition cow under a pasture-based milk production system: Metabolic profiles. *J. Vet. Med.* 52, 1-7.
82. Seifi H. A., Gorji-Dooz M., Mohri M., Dalir-Naghadeh B., Farzaneh N. (2007) Variations of energy-related biochemical metabolites during transition period in dairy cows. *Comp Clin Pathol* 16,253–258.
83. Cheng X., Zhe W., Yan-fei LI., Shu-ling N., Chuang X., Cai Z. Hong-you Z. (2007) Effect of Hypoglycemia on Performances, Metabolites, and Hormones in Periparturient Dairy Cows. *Agricultural Sciences in China* 6(4), 505-512
84. Herdt T.H. (1988) Fatty liver in dairy cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 4:269–287
85. 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.
86. Bertics J.S., Grummer R.R., Cadorniga-Valifio C., and Stoddard E.E. (1992) Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation. *J. Dairy Sci.* 75, 1914-22
87. Skaar T.C., Grummer R.R., Dentine M.R., and Stauffacher R.H. (1989) Seasonal effects of prepartum and postpartum fat and niacin feeding on lactation performance and lipid metabolism. *J. Dairy Sci.* 72, 2028-38
88. Studer V. A., Grummer R. R., Bertics S. J., Reynolds C. K. (1993) Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci* 76,2931-2939.
89. Reid, I. M., Robert C. J., and Manston R. (1979) Fatty liver and infertility in high-yielding dairy cows. *Vet. Rec.* 104, 75–76.
90. Leroy J.L.M.R., Vanholder T., Delanghe J.R. et al (2004) Metabolic changes in follicular fluid of the dominant follicle in high-yielding dairy cows early post partum *Theriogenology* 62, 1131-1143.
91. Pisulewski P.M., Rulquin H., Peyraud J.L., Verite R. (1996) Lactational and systemic responses of dairy cows to postprandial infusions of increasing amounts of methionine. *J. Dairy Sci.* 79,1781–1791.
92. Nachtom E., Halevi A., Bruckental I., Amir S. (1991) Energy-protein intake and its effects on blood metabolites of high-producing dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.* 71:401.
93. Durand D., Chilliard Y. and Bauchart D. (1992) Effects of lysine and methionine on in vivo hepatic secretion of VLDL in the high yielding dairy cow. *J. Dairy Sci.* 75 (Suppl. 1), 279.
94. Chibisa G.E., Gozho G.N., Van Kessel A.G., Olkowski A. and Mutsvangwa T. (2008) Effects of peripartum propylene glycol supplementation on nitrogen metabolism body composition and gene expression for the major protein degradation pathways in skeletal muscle in dairy cows. *Journal of Dairy science* 91, (9) 3512-3527.

95. De Boer G., Trenkle A., Young J.W. (1985) Glucagon, Insulin, Growth Hormone, and Some Blood Metabolites During Energy Restriction Ketonemia of Lactating Cows *J Dairy Sci* 68,326--337
96. Reist M., Erdin D., Von Euw D. et. all. (2002) Estimation of energy balance at the individual and herd level using blood and milk traits in highyielding dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85, 3314–3327.
97. Moallem U., Katz M., Arieli A., Lehrer H. (2007) Effects of peripartum propylene glycol or fats differing in fatty acid profiles on feed intake, production, and plasma metabolites in dairy cows. *J Dairy Sci.* 90, 3846–56.
98. Castañeda-Gutiérrez E. , Pelton S.H. , Gilbert R.O.,Butler W.R., (2009) Effect of peripartum dietary energy supplementation of dairy cows on metabolites, liver function and reproductive variables. *Animal Reproduction Science* 112,(3-4) 301-315.
99. Hoedemaker M., Prange D., Zerbe H., Frank J., Daxenberger A., and Meyer H. H. D. (2004) Peripartal propylene glycol supplementation and metabolism, animal health, fertility, and production in dairy cows *J. Dairy Sci.* 87, 2136–2145
100. Rukkwamsuk T., Rungruang S., Choothesa A., Wensing T. (2005) Effect of propylene glycol on fatty liver development and hepatic fructose 1,6 bisphosphatase activity in periparturient dairy cows *Livestock Production Science* 95, 95–102
101. Shingfield K.J., Jaakkola S., Huhtanen P. (2002) Effect of forage conservation method, concentrate level and propylene glycol on diet digestibility, rumen fermentation, blood metabolite concentrations and nutrient utilization of dairy cows. *Anim. Feed Sci. Technol.* 97, 1 – 21.
102. Christensen J.O., Grummer R.R., Rasmussen F.E., and Bertics S. J. (1997) Effect of method of delivery of propylene glycol on plasma metabolites of feed-restricted cattle. *J. Dairy. Sci.* 80, 563–568
103. Pickett M.M., Piepenbrink M.S. and Overton T.R. (2003) Effects of propylene glycol or fat drench on plasma metabolites, liver composition, and production of dairy cows during the periparturient period *J. Dairy Sci.* 86, 2113–2121.
104. Rizos D., Kenny D.A., Griffin W., et al. (2008) The effect of feeding propylene glycol to dairy cows during the early postpartum period on follicular dynamics and on metabolic parameters related to fertility. *Theriogenology* 69,688–699.
105. Beam S.W., Butler W.R. (1999) Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J. Reprod.Fertil.Suppl.* 54,411-424.
106. Butler W.R., Everett R.W., Coppock C.E. (1981) The relationships between energy balance, milk production and ovulation in postpartum Holstein cows. *J. Anim. Sci.* 53,742-748.
107. Butler W.R., Smith R.D. (1989) Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72,767-783.
108. Canfield R.W., Butler W.R. (1990) Energy balance and pulsatile LH secretion in early postpartum dairy cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 7,323-330.

109. Butler W.R. (2003) Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science* 83,211-218.
110. Holtenius P. (1993) Hormonal regulation related to the development of fatty liver and ketosis. *Acta Vet Scand Suppl.* 89, 55-60.
111. Bruinenberg M.H., Van Der Honing Y., Agnew R.E., Yan T., Van Vuuren A.M., Valk H. (2002) Energy metabolism of dairy cows fed on grass. *Livest. Prod. Sci.* 75,117-128.
112. Rukkwamsuk T., Wensing T., Geelen J.H. (1999c) Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 82,500-505.
113. Andrews A.H., Laven R., Maisey I. (1991) Treatment and control of an outbreak of fat cow syndrome in a large dairy herd. *Veterinary Record.* 129,216-219.
114. Nielsen N.I., Ingvarsen K.L. (2004) Propylene glycol for dairy cows a review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology* 115,191–213.
115. Mikula R., Nowak W., Jaskowski J.M., Mackowiak P., Pruszyńska E., and Włodarek J. (2008) Effects of propylene glycol supplementation on blood biochemical parameters in dairy cows *J. Bull. Vet. Inst. Pulawy* 52, 461-466
116. Toghdory A., Torbatinejad N., Mohajer M., Chamani M. (2009) Effects of propylene glycol powder on productive performance of lactating cows. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 12,(12) 924-928.
117. Stokes S.R., and Goff J.P. (2001) Evaluation of calcium propionate and propylene glycol administered into the esophagus at calving. *Prof. Anim. Sci.* 17,115–122.
118. Miyoshi S., Pate J.L., Palmquist D.L. (2001) Effects of propylene glycol drenching on energy balance, plasma glucose, plasma insulin, ovarian function and conception in dairy cows. *Animal Reproduction Science* 68, 29–43.
119. Grummer R.R., Winkler J.C., Bertics S.J., Studer V.A., (1994) Effect of propylene glycol dosage during feed restriction on metabolites in blood of peripartum Holstein heifers. *J. Dairy Sci.* 77, 3618–3623.
120. Formigoni A., Cornil A.M.C., Prandi A., et al (1996) Effect of propylene glycol supplementation around parturition on milk yield, reproduction performance and some hormonal and metabolic characteristics in dairy cows. *J. Dairy Res.* 63, 11–24
121. Laranja da Fonseca L.F., Lucci C.S., Rodrigues P.H.M., Santos M.V. and Lima A. P. (1998) Supplementation of propylene glycol to dairy cows in periparturient period: effects on plasma concentration of BHBA, NEFA, and glucose. *J. Anim. Sci.* 76(Suppl.1) , 320.
122. Butler S.T, Pelton S.H. and Butler W.B. (2006) Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol *J. Dairy Sci.* 89, 2938-2951
123. Grum D.E., Drackley J.K., Younker R.S., LaCount D.W., Veenhuizen J. J. (1996) Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79,1850–1864.

124. Benson J.A., Reynolds C.K. (2001) Effects of abomasal infusion of long-chain fatty acids on splanchnic metabolism of pancreatic and gut hormones in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 84, 1488–1500.
125. Choi B.R., Palmquist D.L. (1996) High fat diets increase plasma cholecystokinin and pancreatic polypeptide, and decrease plasma insulin and feed intake in lactating cows. *J. Nutr.* 126, 2913–2919.
126. Gaynor P.J., Erdman R.A., Teter B.B., Sampugna J., Capuco A.V., Waldo D.R., Hamosh M. (1994) Milk fat yield and composition during abomasal infusion of cis or trans octadecenoates in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 77:157–165.
127. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.D., Woods S.C., Porte Jr. D. (1992) Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocrinol. Rev.* 13,387–414.
128. Steneberg P., Rubins N., Bartoov-Shifman R., Walker M. D., Edlund H. (2005) The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse. *Cell Metab.* 1, 245–258.
129. Doepel L., Lapierre H. Kennelly J.J. (2002) Peripartum performance and metabolism of dairy cows in response to prepartum energy and protein intake. *J. Dairy Sci.* 85, 2315-2334
130. Bauman D.E., Currie W.B.. (1980) Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63, 1514–1529.
131. Socha M.T., Putnam D.E., Garthwaite B.D., et al. (2005) Improving intestinal amino acid supply of pre- and postpartum dairy cows with rumen-protected methionine and lysine. *J. Dairy Sci.* 88:1113-1126
132. Rulquin H., Graulet B., Delaby L., Robert J. C. (2006) Effect of different forms of methionine on lactational performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 89,4387–4394.
133. Bertics S.J., and Grummer R.R. (1999) Effects of fat and methionine hydroxy analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction. *J. Dairy Sci.* 82:2731–2736.
134. Piepenbrink M.S., Marr A. L., Waldron M. R., et al. (2004) Feeding 2-hydroxy-4-(methylthio) butanoic acid to periparturient dairy cows improves milk production but not hepatic metabolism. *J. Dairy Sci.* 87,1071–1084.
135. Rulquin H., Delaby L. (1997) Effects of the energy balance of dairy cows on lactational responses to rumen-protected methionine. *J Dairy Sci* 80,2513–2522.
136. Blum J.W., Bruckmaier R.M., Jans F. (1999) Rumen-protected methionine fed to dairy cows: Bioavailability and effects on plasma amino acid pattern and plasma metabolite and insulin concentrations. *J. Dairy Sci.* 82, 1991–1998.
137. Davidson S., Hopkins B. A., Odle J., Brownie C., Fellner V., Whitlow L. W. (2008) Supplementing limited methionine diets with rumen-protected methionine, betaine, and choline in early lactation holstein cows. *Journal of Dairy Science* 91, 1552-1559.
138. Helvacı C. Türkiye borat yatakları: jeolojik konumu, ekonomik önemi ve bor politikası, 5. Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu, 11–27. Mayıs 2004 İzmir.

139. Sabuncuoglu BT, Kocaturk PA, Yaman Ö, Kavaz GO, Tekelioglu M. (2006) Effects of subacute boric acid administration on rat kidney tissue. *Clin Toxicol (Phila)* 44 (3), 249-53.
140. WHO. (World Health Organization) (1998) Environmental health criteria 204: Boron. International Programme on Chemical Safety, Geneva Switzerland. ISBN 92 4 157204 3, Pp: 105-106,
141. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. (2004) Why boron?. *Plant Physiology and Biochemistry*; 42, 907–912.
142. Aiello SE. (2005) *The Merck Veterinary Manual*. 9th ed. Merck &Co, Inc. White house Station. NJ, USA; p:824-826.
143. EPA. (2001) Toxicological Review of Boron Compounds. 7440-42-8 U.S.
144. Smallwood C. (1998) World Health Organization Geneva Boron: Environmental Health Criteria 204, Bibliotheek Universiteit Utrecht s:53 Geneva.
145. Pawa S. and Ali S. (2006) Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chem Biol Interact.* 160 (2), 89-98.
146. Basoglu A, Sevinc M, Guzelbektas H, Civelek T. (2000) Effect of borax on lipid profile in dogs. *Online J Vet Res.* 4(6), 153-156.
147. Öztürk A.S. (2008) Boraks'ın Karaciğer Yağlanması Yol Açan Patolojik Mekanizmalara Etkileri. SÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
148. Dugger W. (1983) Boron in plant metabolism. In: *Encyclopedia of Plant Physiology, Inorganic Plant Nutrition*, (Lauchli A, Bielek R, eds). Berlin: Springer-Verlag, 15, 626-650.
149. Hunt C.D. (1994) The Biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environmental Health Perspectives* 102 (7), 35-42
150. Lovatt, C.J. and Dugger W.M. (1984) Boron. In: *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements* (Frieden, E., ed.), pp. Plenum Press, New York, NY. 389–421.
151. Goldbach H. E. (1997) A critical review on current hypotheses concerning the role of boron in higher plants: suggestions for further research and methodological requirements. *J. Trace Microprobe Tech.* 15, 51–91.
152. Fort D.J., Stover E.L., Strong P.L., Murray F.J. and Keen C.L. (1999) Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *J. Nutr.* 129, 2055–2060.
153. Eckhert, C.D. (1998) Boron stimulates embryonic trout growth. *J.Nutr.* 128, 2488–2493.
154. Nielsen, F., Shuler, T. R., Zimmerman, T. J. & Uthus, E. O. (1988) Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation. *Biol. Trace Elem. Res.* 17, 91–107.
155. Hunt, C.D. (1989) Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol. Trace Elem. Res.* 22, 201–220.
156. Hegsted, M., Keenan, M. J., Siver F., Wozniak P. (1991) Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 28, 243–256.

157. Hunt, C. D. & Herbel, J. L. (1991–1992) Boron affects energy metabolism in the streptozotocin-injected, vitamin D₃-deprived rat. *Magnesium Trace Elem.* 10, 374–386.
158. Hunt, C. D. & Herbel, J. L. (1993) Physiological amounts of dietary boron improve growth and indicators of physiological status over a 20-fold range in the vitamin D₃-deficient chick. In: *Trace Element Metabolism in Man and Animals-8*, (Anke, M., Meissner, D. & Mills, C., eds.), pp. 714–718. Verlag Media Touristik, Gersdorf, Germany.
159. Bai, Y. and Hunt, C.D. (1996) Dietary boron enhances efficacy of cholecalciferol in broiler chicks. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 9, 117–132.
160. Armstrong T.A., Spears J.W., Crenshaw, T.D., Nielsen, F.H. (2000) Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J. Nutr.* 130, 2575–2581.
161. Hunt C.D. (1998) Regulation of enzymatic activity. One possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol. Trace Elem. Res.* 66, 205–225.
162. Simon J. and Rosselin G. (1978) Effect of fasting, glucose, amino acids and food intake on in vivo insulin release in the chicken. *Horm. Metab. Res.* 10, 93–98.
163. Nielsen F.H. (1989) Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In: *6th International Trace Element Symposium 1989*, vol. 4 (Anke, M., Baumann, W., Braäunlich, H., Brückner, C., Groppe, B. & Grün, M., eds.), pp. 1106–1111. Karl Marx-Universität, Leipzig and Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Germany.
164. Bakken N.A. and Hunt C.D. (2003) Dietary Boron Decreases Peak Pancreatic In Situ Insulin Release in Chicks and Plasma Insulin Concentrations in Rats
165. Reaven G.M. (1999) Insulin resistance: a chicken that has come to roost. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892, 45–57.
166. Zammit V.A. (2002) Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion in the insulin-replete state: implications for the etiology of peripheral insulin resistance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 967, 52–65.
167. Hunt C., Nielsen F. (1981) Interaction between boron and cholecalciferol in the chick. In: *Trace Element Metabolism in Man and Animals-vol 4*. (Gawthorne J, White C, eds). Canberra: Australian Academy of Science. pp,597-600.
168. Hunt C., Shuler T., Nielsen F. (1983) Effect of boron on growth and mineral metabolism. In: *4 Spurenelement-Symposium* (Anke M, Baluman W, Braunlich H, Bruckner C, eds). Jena, Germany: Friedrich-Schiller University, pp, 149-155.
169. Hunt C, Halas E., Eberhardt M. (1988) Long-term effects of lactational zinc deficiency on bone mineral composition in rats fed a commercially modified Luecke diet. *Biol Trace Elem Res* 16,97-113.
170. Hunt C., Shuler T., Mullen L. (1991) Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. *J Am Diet Assoc* 91,558-568.
171. Loomis W., Durst R. (1992) Chemistry and biology of boron. *BioFactors* 3,229-239.

172. Gupta U., James Y., Campbell C., Leyshon A., Nicholaichuk W. (1985) Boron toxicity and deficiency: a review. *Can J Soil Sci* 65, 381-409.
173. Zittle C. (1951) Reaction of borate with substances of biological interest. In: *Advances in Enzymology*, vol 12 (Ford F, ed). New York: Interscience Publishers pp, 493-527.
174. Pfeiffer C., Jenney E. (1950) The pharmacology of boric acid and boron compounds. *Bull Natl Formulary Comm* 18, 57-74.
175. Deitrich R. (1967) Diphosphopyridine nucleotide-linked aldehyde dehydrogenase. III. Sulfhydryl characteristics of the enzyme. *Arch Biochem Biophys* 119:253-263.
176. Roush A, Norris E. (1950) The inhibition of xanthine oxidase by borates. *Arch Biochem Biophys* 29:344-347.
177. Strittmatter P. (1964) Reversible direct hydrogen transfer from reduced pyridine nucleotides to cytochrome b5 reductase. *J. Biol Chem* 239:3043-3050.
178. Johnson S, Smith K. (1976) The interaction of borate and sulfite with pyridine nucleotides. *Biochemistry* 15:553-559
179. Kettner C., Mersinger L., Knabb R. (1990) The selective inhibition of thrombin by peptides of boroarginine. *J Biol Chem* 265:18289-18297.
180. Constantinides S., Deal W.J., (1969) Reversible dissociation of tetrameric rabbit muscle glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase into dimers or monomers by adenosine triphosphate. *J Biol Chem* 244,5695-5702.
181. Deal W.J. (1969) Metabolic control and structure of glycolytic enzymes IV. Nicotinamide-adenine dinucleotide dependent in vitro reversal of dissociation and possible in vivo control of yeast glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase synthesis. *Biochemistry* 8, 2795-2805.
182. Suzuki K., Hibino K., Imahori K. (1976) Hybridization of glyceraldehyde- 3-phosphate dehydrogenase in borate. *J Biochem* 79,1287-1295.
183. Zubay G. (1988) *Biochemistry*. New York: Macmillan pp, 670-673.
184. Lovatt C., Dugger W. (1984) Boron. In: *Biochemistry of the Essential Trace Elements* (Frieden E, ed). New York: Plenum Press, 389-421.
185. Walters M., Kollenkirchen U., Fox J. (1992) What is vitamin D deficiency? *Proc Soc Exp Biol Med* 199,385-393.
186. Schneider L., Schedl H. (1972) Diabetes and intestinal calcium absorption in the rat. *Am J Physiol* 223,1319-1323.
187. Auffermann W., Wagner S., Wu S., Buser P., Parmley W., Wikman-Coffelt J. (1990) Calcium inhibition of glycolysis contributes to ischaemic injury *Cardiovasc Res* 24,5 10-520.
188. Meyer W., Kunin A. (1969) The inductive effect of rickets on glycolytic enzymes of rat epiphyseal cartilage and its reversal by vitamin D and phosphate. *Arch Biochem Biophys* 129, 438-446.
189. Lind L., Lithell H., Wengle B., Wrege U., Ljunghall S. (1988) A pilot study of metabolic effects of intravenously given alpha-calcidol in patients with chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 22, 219-222.

190. Norman A., Heldt A., Grodsky G. (1980) Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 209, 823-825.
191. Gedik O., Akalin S. (1986) Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 29,142-145.
192. Davis W., Matthews J., Goodman D. (1989) Glyoxylate cycle in the rat liver: effect of vitamin D3 treatment. *FASEB J* 3,1651-1655.
193. Hall L.H., Spielvogal B.F., Griffin T.S., et al. (1989) The effects of boron hyperlipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 65, 297–317.
194. Devirian T.A., Volpe S.L. (2003) The Physiological Effects of Dietary Boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2),219–231.
195. Naghii M.R., Samman S., (1997) The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol. Tr. Elem. Res.* 56, 273–286.
196. Naghii, M.R., Samman S. (1997) The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats, *Nutr. Research.* 17, 523–531.
197. Green N.R., Ferrando A.A. (1994) Plasma boron and the effects of boron supplementation in males, *Environ. Health Perspect.* 102, 73–77.
198. Association of Official Analytical Chemistry - AOAC. (1990), Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 15. ed. Washington D.C. USA. ISBN: 0-935584-42-0.
199. Georing H.K. and Van Soest P.J. (1970). Forage Fiber Analysis Agric. Handbook No: 379. (Agricultural Research Service) U.S.Dep. Agric. Washington, D.C..
200. Turgut K.(2000) Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis (2.baskı) Bahçıvanlar basım sanayi a.ş ISBN: 975-94595-1-5
201. Gilbert O.R., Gyles C.L., Perry T.W. and et all (1998) The Veterinary Merck Manual 8th Edition” Ed Aiello SE and Mays A, Merck&Co Inc, USA.
202. Aslan V., Eren Ü., Sevinç M., Öztok I. ve Işık K. (1994) Yüksek süt verimli ineklerde kuru dönem ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler ve bunların karaciğer yağlanması ile ilgisi, *Doğa-Tr. J. of Veterinary and Animal Science* 18, 93-99.
203. Yıldız H., Balıkcı E., Kaygusuzoğlu E. (2005) İneklerde gebelik sürecinde ve erken postpartum döneminde önemli biyokimyasal ve enzimatik parametrelerin araştırılması. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 19,(2) 137 – 143.
204. Liker B., Vranešić N., Grbeša D.(2006) Blood metabolites and haematological indices of beef cattle fed rumen-protected methionine. *Acta Veterinaria (Beograd)* 56 (1), 3-15
205. Bionaz M., Trevisi E., Calamari L., Librandi F., Ferrari A., Bertoni G. (2007) Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions and liver function in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 90,1740–1750
206. Whitaker D. A., Goodger W. J., Garcia M., Perera B. M. A. O., and Wittwer F. (1999) Use of

- metabolic profiles in dairy cattle in tropical and subtropical countries on smallholder dairy farms. *Prev. Vet. Med.* 38, 119–131.
207. Park, A. F., Shirley J. E., Titgemeyer E. C., Meyer M. J., VanBaale M. J., and VandeHaar M. J. (2002) Effect of protein level in prepartum diets on metabolism and performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85, 1815–1828.
 208. Shaffer L., J. D. Roussel, and K. L. Koonce, 1981: Effects of age, temperature, season, and breed on blood characteristics of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 64, 62–70.
 209. Berthiaume R., Thivierge M. C., Patton R. A., Dubreuil P., Stevenson M.,B., McBride W. and Lapierre H. (2006) Methionine Availability in Plasma of Dairy Cows Supplemented with Methionine Hydroxy Analog Isopropyl Ester. *J. Dairy Sci.* 89:1621–1634.
 210. Stojević Z., Piršljini J., Milinković-Tur S., Zdelar-Tuk M., Beer Ljubić B., (2005) Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period. *Veterinarski Arhiv* 75 (1), 67-73.
 211. Kaneko J.J., Harvey W., Bruss M.L. (1997) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th edition Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto. Appendix VIII: Blood analyse reference values in large animals. pp. 890-894.
 212. Kauppinen K. (1984) ALAT, AP, ASAT, GGT, OCT activities and urea and total bilirubin concentrations in plasma of normal and ketotic dairy cows. *Zbl Vet Med A*, 31, 567-576.
 213. Forenbacher S. (1993): *Klinička patologija probave i mijene tvari domaćih životinja*. Svezak II Jetra. Školska knjiga, Zagreb. pp. 101-112.
 214. Roberts C.J., and Reid I.M. (1986) *Fat Cow Syndrome and Subclinical Fatty Liver*. Current Veterinary Therapy Animal Practice. WB Saunders Company, Philadelphia
 215. Sevinç M (1994) *Sütçü ineklerde doğum felcinin karaciğer yağlanması ile ilgisi*. Doktora Tezi, SÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
 216. Meyer, D.J., Harvey J.W. (1998) Evaluation of hepatobiliary system and skeletal muscle and lipid disorders. In: *Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and Diagnosis*. (Meyer, D.J., Harvey J.W., Eds.) 2nd ed., W.B. Saunders company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. pp. 157-187.
 217. Reid I.M., Rowlands G.J., Dew A.M., Collins R.A., Roberts C.J., Manston R. (1983) The relationship between post-partum fatty liver and blood compositions in dairy cows. *J Agric Sci* 101, 473–480.
 218. Veenhuizen J.J., Drackley J.K., Richard M.J., Saderson T.P., Miller L.D. and Young J.W. (1991) Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci* 74, 4238-4253.
 219. Steen A., Gronstol H., Torjesen P.A. (1997) Glucose and insulin responses to glucagons injection in dairy cows with ketosis and fatty liver. *Zentralbl Veterinarmed A* 44:521–530
 220. Herdt T.H. (1988) Fatty liver in dairy cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 4:269–287
 221. Steen A (2001) Field study of dairy cows with reduced appetite in early lactation: Clinical examinations, blood and rumen fluid analyses. *Acta Vet Scand*, 42, 219-228.

222. Cebra C.K., Garry F.B., Getzy D.M. and Fettman J. (1997) Hepatic lipidosis in anorectic, lactating holstein cattle: A retrospective study of serum biochemical abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (4), 231-237.
223. West H.J. (1990) Effect on liver function of acetonaemia and the fat cow syndrome in cattle. *Research in Veterinary Science*, 48, 221-227.
224. Sevinç M., Başoğlu A., Birdane F.M. and Boydak M. (2001) Liver function in dairy cows with fatty liver. *Revue Méd Vét*, 152 (4), 297-300.
225. Bogin E., Avidar Y., Merom M., Soback S. and Brenner G. (1988) Biochemical changes associated with the fatty liver syndrome in cows. *J Comp Path*, 98, 338-347.
226. Avidar Y, Bogin E and Soback S (1986) Fatty Liver Syndrome in Farm Animals-Biochemical and Pharmacological Aspects. *Isr J Vet Med*, 42, 4, 318-323.
227. El-Ghoul W., Hofmann W., Khamis Y., Hassanem A. (2000): Beziehungen zwischen Klauenerkrankungen und peripartalen Zeitraum bei Milchrindern. *Prakt. Tierarzt* 82, 862-868.
228. Tamturier D.J., Braun P., Rico A.G., Thouvenot J.P. (1984) Variation in blood composition in dairy cows during pregnancy and after calving. *Res. Vet. Sci.* 37, 129-131.
229. Roussel AJ, Whitney MS and Cole DJ (1997a) Interpreting a bovine serum chemistry profile: Part 1. *Veterinary Medicine*, 6, 553-558.
230. Roussel AJ, Whitney MS and Cole DJ (1997b) Interpreting a bovine serum chemistry profile: Part 2. *Veterinary Medicine*, 6, 559-566.
231. Sevinç M, Başoğlu A, Öztok İ, Sandıkçı M ve Birdane F (1998c) The clinical-chemical parameters, serum lipoproteins and fatty infiltration of the liver in ketotic cows. *Tr J of Veterinary and Animal Sciences*, 22, 443-447.
232. Tenant B.C. (1997): Hepatic function. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (Kaneko, J. J., W. Harvey, M. L. Bruss, Eds.). 5th ed. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto. pp. 327-349.
233. Cozzi G.P., Berzaghi F., Gottardo F., Gabia G., Andrighetto I. (1996) Effects of feeding propylene glycol to mid-lactating dairy cows. *Anim. Feed Sci. Technol.* 64, 43-51
234. Bruss M.L. (1997) Lipids and Ketones: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5nd ed). In: Kaneko J.J. (eds), Harvey J.W.(eds), Bruss M.L.(eds) San Diego London Boston New York Tokyo Toronto Academic Press.
235. Margolles E. (1983) Metabolitos sanguíneos en vacas altas productoras durante la gestación-lactancia en las condiciones de Cuba y su relación con trastornos del metabolismo. *Rev. Cub. Cienc. Vet.* 10, 228-235.
236. Gao Y., LI J., Jia W., LI Q., Cao Y. (2008) Response of lactating cows to supplemental rumen protected methionine and niacin. *Front. Agric. China* 2,(1) 121-124.
237. Bertoni G., M. Maianti G., Cappa V. (1984) Variazioni nel metabolismo lipidico e glucidico nelle fasi terminali della gravidanza ed iniziali della lattazione nelle bovine. Pages 223-236 in *Proc. Societa' Italiana di Buiatria*, Modena, Italy. Emilio Bono, Torino, Italy.

238. Yomamoto O., Oikawa S., Katoh N., (1995) Enzyme-linked immunosorbent assay for apolipoprotein B-100, a major triglycerid-transport protein in dairy cows *Am.J.Vet.Res.* 56, 1413-1417.
239. Marcos E., Mazur A., Cardot P., Rayssigvier Y. (1990) Serum apolipoprotein B and A-1 and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids* 25:575
240. Turk R., Juretic D., Geres D., Turk N., et al (2005) Serum paraoxonase activity in dairy cows during pregnancy. *Res Vet Sci* 79:15–18
241. Başoğlu A., Sevinç M., Ok M., Gökçen M. (1998) Peri and postparturient concentrations of lipid lipoprotein insulin and glucose in normal dairy cows. *Tr. J. Of Veterinary and Animal Sciences* 22,141-144
242. Chiofalo V., Todaro M., Liotta L., Margiotta S., Manzoc T., Leto G. (2005) Effect of propylene glycol on pre- and postpartum performance by dairy ewes. *Small Ruminant Research* 58,107-114.
243. Başoğlu A., Sevinç M., Güzelbektaş H., Civelek T. (2000) Effect of borax on lipid profile in dogs online *J vet. Res.*4:153-156.
244. Gruffat D., Durand D., Graulet B. Et.all.(1996) Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod. Nutr. Dev.* 36, 375-389
245. Smith T.R., Hippen A.R., Beitz D.C., Young J.W. (1997) Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 80, 1569-1581
246. Hunt C.D., (1997) Dietary boron and vitamin D affect hepatic glycolytic metabolite concentrations in the chick. In: Fischer PWF, L' Abbé MR. Cockell KA, Gibson RS, eds *Trace Elementes in Man and Animals*. Ottawa, Canada: NRC Research Press: 1997, 599-601.
247. LeBlanc S. (2006) Monitoring programs for transition dairy cows. *World Buiatrics Congress*. Nice, France
248. Jenny B.F., Polan C.E., Tbye F.W. (1974) Effects of high grain feeding and stage of lactation on serum insulin, glucose and milk fat percentage in lactating cows. *J. Nutr.* 104, 379-85
249. De Boer G. (1984) Glucagon, insulin, and growth hormone in the regulation of metabolism in dairy cows during lactation and ketosis. Ph.D. diss., Univ. Microfilms, Ann Arbor, MI.
250. Accorsi P.A., Govoni N., Gaiani R., Pezzi C., Seren E., Tamanini C. (2005) Leptin, GH, PRL, Insulin and Metabolic Parameters Throughout the Dry Period and Lactation in Dairy Cows. *Reprod Dom Anim* 40, 217–223
251. Gelen M.J.H., Harris R.A., Beynen A.C., McCune S.A (1980) short-term hormonal control of hepatic lipogenesis. *Diabetes* 29, 1006-1022
252. Hatfield J. S., Millard J., Smith C.J.V. (1974) Short term influence of intra-ventromedial hypothalamic administration of insulin on feeding in normal and diabetic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2,223–330.
253. Kuhara T., Ikeda S., Ohneda A., Sasaki Y. (1991) Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of GH, glucagon, and insulin in sheep. *Am. J. Physiol.* 260:E21–E26.

254. Harmon D.L. (1992) Impact of nutrition on pancreatic exocrine and endocrine secretion in ruminants: a review. *J. Anim. Sci.* 70, 1290-1301
255. Pipeleers D.G., Schuit F.C., Van Schravendijk C., Van De Wdel M. (1985) Interplay of nutrients and hormones in the control of glucagon release. *Endocrinology* 117,824-833.
256. DeJong A. (1982) Patterns of plasma concentrations of insulin and glucagon after intravascular and intraruminal administration of volatile fatty acids in the goat. *J. Endocrinol.* 92:357-370.
257. Stern J.S., Baile C.A., Mayer J. (1970) Are propionate and butyrate physiological regulators of plasma insulin in ruminants? *Am. J. Physiol.* 219, 8-91.
258. Reynolds C.K., Huntington G.B., Elsasser T. H., Tyrrell H. F. Reynolds P.J. (1989) Net metabolism of hormones by portal-drained viscera and liver of lactating holstein cows *Journal of Dairy Science* Vol. 72 (6), 1459-1468
259. Brockman R.P., Bergman E.N. (1975) Quantitative aspects of insulin secretion and its hepatic and renal removal in sheep. *Am. J. Physiol.* 229:1338.
260. Ishida T., Rjndmark S., G. Bloom M.C.Y., Chou and J. B. Field. (1980) The effect of somatostatin on the hepatic extraction of insulin and glucagon in the anesthetized dog. *Endocrinology* 106:220-230.
261. Demigne C., Fafaounoux P., Remesy C. (1985) Enhanced uptake of insulin and glucagon by liver in rats adapted to a high protein diet. *J. Nutr.* 115, 1065.
262. Moorby J. M., Dewhurst R. J., Tweed J.K.S., Dhanoa M. S., Beck N.F.G., 2000 Effects of altering the energy and protein supply on dairy cows during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *J. Dairy Sci.* 83, 1795–1805.
263. Chow J.M., DePeters E.J., Baldwin R.L. (1990) Effect of rumenprotected methionine and lysine on casein in milk when diets high in fat or concentrate are fed. *J. Dairy Sci.* 73,1051–1061.
264. Chapoutot P., Schmidely P., Sauvant D., Robert J.C., Sloan B. (1992) Influence of a ruminally protected blend of methionine and lysine (ML) on the dairy cow nutrition and production. *J. Dairy Sci.* 75(Suppl. 1):199.
265. Xu S., Harrison J.H., Chalupa W. et.all. (1998) The effect of ruminal bypass lysine and methionine on milk yield and composition of lactating cows. *J. Dairy Sci.* 81,1062–1077
266. Socha M. T. (1994) Determining the methionine requirements of lactating dairy cows. Ph.D. thesis, University of New Hampshire, Durham.