

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI HAYVAN TÜRLERİNİN SÜTLERİNDE MEVSİMSEL
DEĞİŞİKLİKLER VE SAĞIM PERİYOTLARINA GÖRE MELATONİN
HORMONU İLE VİTAMİN A,E,D SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Keziban ASLAN
DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Nurhayat ATASOY

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI HAYVAN TÜRLERİNİN SÜTLERİNDE MEVSİMSEL
DEĞİŞİKLİKLER VE SAĞIM PERİYOTLARINA GÖRE MELATONİN
HORMONU İLE VİTAMİN A,E,D SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Keziban ASLAN

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FYL-2017-5785 No' lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Dr.Öğr.Üyesi Nurhayat ATASOY danışmanlığında, Keziban ASLAN tarafından hazırlanan "Farklı Hayvan Türlerinin Sütlerinde Mevsimsel Değişiklikler ve Sağım Periyotlarına göre Melatonin Hormonu ile Vitamin A,E,D Seviyelerinin Belirlenmesi" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 26/03/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK

Üye: Doç.Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Nurhayat ATASOY

İmza

İmza

İmza

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27/04/2018 tarih ve 2018/21-1 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

15/05/2018
İmza
Doç. Dr. Harun AYDIN
Enst. Müdür Yrd.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Keziban ASLAN



ÖZET

FARKLI HAYVAN TÜRLERİNİN SÜTLERİNDE MEVSİMSEL DEĞİŞİKLİKLER VE SAĞIM PERİYOTLARINA GÖRE MELATONİN HORMONU İLE VİTAMİN A,E,D SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

ASLAN, Keziban

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Nurhayat ATASOY

Mart 2018, 68 sayfa

Hormonlar ve Vitaminler, sağlıklı büyüme, gelişme ve metabolizmadaki olayların düzenli yürüyebilmesi için son derece önemli maddelerdir. Çalışmamızda melatonin hormonu ve vitamin A, E, D₃ analizi yapılmıştır. Çalışmamızın materyalini 20 Simental ırkı inek, 20 Akkaraman ırkı koyun ve 20 Yerli Kıl keçisi sütü oluşturmaktadır.

İnek sütü melatonin seviyelerinde en yüksek değer, kış sabahında (akşam sütü) elde edilmiştir. Genel olarak sabah numunelerindeki (akşam sütü) melatonin düzeyleri akşam numunelerindekinden (gündüz sütü) yüksek bulunmuştur. Keçilerde ortalama melatonin mevsimsel değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). En yüksek melatonin değeri yaz sabahında (akşam sütü) elde edilmiştir. Koyunlarda ortalama melatonin mevsimsel değişim göstermektedir ($p<0,001$). En yüksek melatonin değeri ilkbahar sabahında (akşam sütü) elde edilmiştir.

Vitamin sonuçları ineklerde; retinol en yüksek yaz; α -tokoferol en yüksek kış; vitamin D₃ en yüksek değeri yazın bulunmuştur. Keçilerde vitamin sonuçları her üç vitamin içinde ilkbahar değerleri daha yüksek bulunmuştur. Koyunlarda vitamin sonuçları retinol ilkbahar daha yüksek; α -tokoferol ilkbahar daha yüksek; vitamin D₃ değeri yazın daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda gece, gündüz ve mevsimsel faktörleri dikkate aldık. Ayrıca hormon ve vitamin seviyeleri türe, mevsimlere ve sağım zamanına göre değişkenlik göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Akşam, Gündüz, Işık, İnek, Keçi, Koyun, Melatonin, Vitamin



ABSTRACT

DETERMINATION OF VITAMIN A, E, D LEVELS WITH MELATONIN HORMONES ACCORDING TO SEASONAL CHANGES AND MILKING PERIODS IN DIFFERENT ANIMALS

ASLAN, Keziban

M. Sc. Thesis, Chemistry Department

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Nurhayat ATASOY

March 2018, 68 pages

Hormones and vitamins are extremely important ingredients for healthy growth, development and regularity of events in metabolism. In our study, melatonin hormone and vitamins A, E, D₃ were analyzed. The material of our work consisted of 20 Simental Breed Cows, 20 Akkaraman Breeds Sheep and 20 Native Breeder Goat.

The highest value of cow milk melatonin levels was obtained on winter morning (evening milk). In general, melatonin levels in morning samples (evening milk) were higher than in evening samples (day milk). Seasonal change in average melatonin in the goats was statistically significant ($p < 0.001$). The highest melatonin value was obtained on summer morning (evening milk). Seasonal variation of mean melatonin demonstrate in sheep ($p < 0.001$). The highest value of melatonin was obtained in the spring morning (evening milk).

Vitamin results; retinol highest summer; α -tocopherol highest winter; the highest value of vitamin D₃ is found in cows. The vitamin results spring values in goats were found to be higher than summer values in all three vitamins. Vitamin results; retinol was higher in spring than summer; α -tocopherol was higher in spring; The vitamin D₃ value was found to be higher in summer in sheep.

In our work, we took into consideration the night, day and seasonal factors. In addition, levels of hormones and vitamins varied according to species, seasons and milking time.

Keywords: Cow, Day, Goat, Light, Melatonin, Night, Sheep, Vitamin



ÖN SÖZ

İnek, Koyun ve Keçi sütlerinde farklı mevsimlerde alınan süt numunelerinde melatonin ve vitamin A, E, D analizi yapıldı. İnek türünde 4 mevsim koyun ve keçilerde ise ilkbahar ve yaz mevsimi olmak üzere iki kez süt numuneleri toplandı.

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her türlü yardımcı esirgemeyen Danışman Hocam Dr. Öğretim Üyesi Nurhayat ATASOY'a, çalışmanın vitamin analizleri için Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK'e ve çalışmanın istatistiksel analizi için Prof. Dr. Suat EKİN'e, çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen aileme özellikle süt numune toplanma aşamasında yardımcı için annem Hasret Aslan'a çok teşekkür ederim.

Tezimi, FYL-2017-5785 proje numarası ile destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne çok teşekkür ederim.

2018

Keziban ASLAN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Pineal Bez	1
1.1.1. Melatonin sentezi, salıverilmesi ve metabolizması	5
1.1.2. Etki mekanizması	8
1.1.3. Melatonin sentezini etkileyen faktörler	8
1.1.4. Melatoninin fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri.....	9
1.1.4.1. Melatoninin üreme sistemine etkisi	9
1.1.4.2. Melatoninin immun sistem üzerine etkisi.....	10
1.1.4.3. Melatoninin yaşlanma üzerine etkisi	12
1.1.4.4. Melatoninin uyku üzerine etkisi	12
1.1.4.5. Melatoninin kanser üzerine etkisi.....	14
1.1.4.6. Melatoninin kardiovasküler sisteme etkisi	14
1.1.4.7. Melatoninin beslenme davranışı üzerine etkileri.....	15
1.2. Süt.....	15
1.2.1. Sütün önemi ve özellikleri.....	16
1.2.2. Sütün minör bileşenleri.....	18
1.2.2.1. Tuzlar ve Mineraller	19
1.2.2.2. Vitaminler	19
1.2.2.3. Bağışıklık bileşenleri	20
1.2.2.4. Biyoaktif peptidler	20
1.2.2.5. Poliaminler	21
1.2.2.6. Hormonlar.....	21
1.2.3. İnek sütü	22
1.2.4. Koyun sütü.....	23

	Sayfa
1.2.5. Keçi sütü.....	24
1.3. Vitamin	25
1.3.1. A vitamini	27
1.3.2. D ₃ Vitamini.....	28
1.3.3. E Vitamini	30
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	33
3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Materyal.....	39
3.1.1. Melatonin tayininde kullanılan alet ve malzemeler.....	39
3.1.2. Vitamin A,E,D tayininde kullanılan alet ve malzemeler.....	39
3.1.2.1 Kimyasal Maddeler	40
3.1.2.2 Süt Numunelerinin Ekstraksiyonları	40
3.1.2.3. Sıvı kromatografisi	40
3.2 Yöntem	41
3.3 İstatistik Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1.İneklerde (n=20) melatonin hormonu değişiminin karşılaştırılması	43
Çizelge 4.2.Keçilerde (n=20) melatonin hormonu değişiminin karşılaştırılması.....	44
Çizelge 4.3. Koyunlarda (n=20) melatonin hormonu değişiminin karşılaştırılması	45
Çizelge 4.4.İneklerde (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması ...	46
Çizelge 4.5.Keçilerde (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması..	47
Çizelge4.6.Koyunlarda (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Pineal bezin insandaki lokalizasyonun şematik gösterimi	5
Şekil 1.2. Melatonin sentezi, ara kademeleri ve görev alan enzimler	6
Şekil 1.3. İnek sütü içeriği	22
Şekil 4.1. İneklerde ortalama melatoninin mevsimsel değişimi	43
Şekil 4.2. Keçilerde ortalama melatoninin mevsimsel değişimi	44
Şekil 4.3. Koyunlarda ortalama melatoninin mevsimsel değişimi	45



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
ROS	Reaktif oksijen türleri
FSH	Folikül Stimüle Hormon
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
LH	Luteinizan Hormon
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
NAT	N-asetil transferaz
SCN	Suprakiazmatik Nükleus
ML1	Melatonin–1 reseptörü
ML2	Melatonin–2 reseptörü
ML3	Melatonin–3 reseptörü
HIOMT	Hidroksiindol-0-metil transferaz
NK	Naturel Killer
RDA	Recommended Dietary Allowances
FAO	Food and Agriculture Organization.
WHO	World Health Organization.
(NIFP)	Non image forming photoreceptors
(SWL)	Short Wavelength illumination
DNA	Deoksiribonükleik asit
UHT	Ultra High Temperature
UV	Ultraviole
t-RNA	Taşıyıcı Ribo Nükleik Asit
IU	İnternasyonal Ünite
ml	Mililitre

kg	Kilogram
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
g	Gram
°C	Santigrat Derece
mg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
DAD	Diode-array detector)
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund



1.GİRİŞ

1.1. Pineal Bez

İnsanda 120-150 mg, sıçanda 0,9-1,56 mg ağırlığındadır. Pineal bez önemli derecede damarlaşma göstermekte olup, kan akımı yönünden, 4/ml7dak/gr'lık değerle, endokrin organlar içinde böbreklerden sonra ikinci sırada gelmektedir (Ölmez ve ark., 2000). Dominant olan ve melatonin sentezinin yapıldığı yer pinealositlerdir. Ayrıca; melanin, hemosiderin ve lipofuksin gibi pigment maddeleri vardır (Reiter, 1981).

Çok eski zamanlardan beri varlığı bilinmesine rağmen pineal bezden salgılanan temel hormon olan melatoninin biyosentezi ve kimyasal yapısı ancak 1958'de Lerner tarafından ortaya konulabilmiştir (Beyer ve ark., 1998).

Pineal bezden iki grup endojen madde salgılanmaktadır. Bunlar indolaminler ve peptidlerdir. İndolaminlerin en önemlisi 232 molekül ağırlıklı melatonin olarak bilinen N-asetil-5metoksitriptamindir (Erlich ve ark., 1985). Melatonin, karanlık dönemlerde üretilen ve sığırlarda dahil olmak üzere birçok hayvan türünde fotoperiyodik bilginin bir transdüktörünü üreten pineal bir hormondur (Arendt ve ark., 1988). Melatonin gece boyunca en yüksek konsantrasyonda organizmada karşılaşılan sirkadiyen düzenleme ve uyku kontrolünden sorumludur (Tamura ve ark., 2009). Yaşlanmayla birlikte yaşlılar arasında melatonin üretiminde uyku kalitesini düşürebilecek belirgin bir azalma vardır (Kennaway ve ark., 2002). İnsanlarda, diğer memelilerde olduğu gibi, pineal melatonin gece hormonudur. Kanda sirkadiyen bir ritim gösterir, gece değerleri ise gündüz seviyelerinden oldukça yüksektir (Waldhuser ve ark., 1984; IIInerova, 1988). Melatoninin çekici etkisi, memelilerin sirkadiyen saatinin (Moore ve ark., 1972; Rusak ve ark., 1979) yerini oluşturan insan hipotalamik üst kiyazmatik çekirdeğinde (Reppert ve ark., 1988) melatonin reseptörlerinin varlığı ile uyumludur. Fetal üst kiyazmatik çekirdeklerde melatonin bağlanma alanları bildirilmiştir (Reppert ve ark., 1988). Bu bulgu, insan prenatal yaşamında maternal melatoninin rolünü ileri sürmektedir. Suriyeli hamsterlarda, plasentayı aşan maternal melatonin, gelişmekte olan biyolojik saati tutan gereksiz sinyallere neden olabilir (Davis ve Mornion, 1988). Melatonin insan sütünün içinde bulunuyorsa, postnatal gelişimde de rol oynayabilir, yani günlük dalgalanmaları yeni doğanlara zaman bilgisi iletebilir (IIInerova ve ark., 1993).

Çalışmalar, insan sütünün melatonini, belirgin bir sirkadiyen ritmi sergilediğini, gece yüksek seviyelere ulaştığını, ancak gün içinde saptanamayan miktarlarda olduğunu bildirdi. Bu, emzirilen bebeklerin melatonin dalgalanmalarını geçirdiğini göstermektedir (IIInerova ve ark., 1993). Yeni doğanlarda melatonin üretimi sirkadiyen ritmi göstermemekte ve çevre aydınlatması tarafından yönlendirilmemektedir (Ogasawara ve ark., 1991). Doğumda, aslında yeni doğanların sirkadyeni yoktur, muhtemelen giriş/çıkış yolları gelişmediğinden, yani olgunlaşmamış geçici kontrolle, hormonal ve vücut sıcaklığı değişimlerinde (Swaab ve ark., 1990) sağlam uyku ve ritim eksiliğinden ortaya çıkmaktadır. Süt içeriğindeki dalgalanmalar postpartum üçüncü aya kadar kademeli olarak artmakta ve yetişkinlerin geri kalan aktivite döngüsü gibi diğer kontrol mekanizmaları tam olarak gelişmemekle birlikte yeni doğanın sirkadyen sistemini stabilize ettiği düşünülen bir ritim üretmektedir (Attanasio ve ark., 1986). Sütun kronolojik değişimleri postpartum ilk ayda zaten gözlemlenmekte ve insanlarda biyolojik ritimlerin kurulmasını teşvik eden endojen bir güç olan, yeni doğan çevre koşullarına adaptasyonu iyileştirmek için ilave bir emzik mekanizması oluşturmaktadır (França ve ark., 2010).

Triptofan, uykuyu iyileştirmede stres ve antioksidan etkileri azaltmada rol alan, pineal bezin melatonin sentezinin bir öncüsü olan esansiyel bir amino asittir. Triptofan esansiyel bir aminoasit olup, besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir (Ölmez ve ark., 2000). Tormo ve ark.,(2004) ve Sanchez ve ark.,(2008) triptofan uygulamasıyla plazma melatonin konsantrasyonunu artırmanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, literatürdeki hiçbir çalışmada, süte triptofan ilavesi nedeniyle plazma melatonin konsantrasyonunda bir artış bildirilmemiştir. Ayrıca, sütteki melatonin konsantrasyonunun cins, beslenme, hayvanların stres seviyesine ve ortam sıcaklığına göre değiştiği bilinmektedir (Harauchi ve ark., 2006).

İnek sütü kabaca 5pg/ml melatonin içerir ve çalışmalar farklı sağım teknikleri kullanarak melatonin konsantrasyonunu doğal olarak artırmaya odaklanmıştır. Valtonen ve ark., (2001), ineklerin ışık periyodundaki değişikliklerle diğer bir deyişle hayvanların karanlıkta kalma süresini 17 saate çıkararak melatonin konsantrasyonunu 56.4 pg/ml'ye yükseltmenin mümkün olduğunu göstermiştir. 50 lüks'lük maksimum bir aydınlatmayla gece sağım yoluyla sütteki melatonin konsantrasyonunu 35 pg/ml'ye yükseltti (Haigh,

2003); gece ve gündüz farklı dalga boylarında ışığa maruz kalan hayvanların gece sağımında gece sütünle melatonini doğal olarak artırmak için bir yöntem geliştirmiştir (Gnann, 2009).

Melatonin, pineal bez içerisinde üretilen ve depolanan küçük bir lipofilik indolamindir (Kumar ve ark., 2007). Uyarıyı azaltan ve uyku eğilimini artırarak uykuyu düzenleyen bir hormondur (Asher ve ark., 2015). Serotonin, pineal bezin içinde melatonin üretimi için nc olarak hizmet eder (Asher ve ark., 2015). Gün boyunca, pineal bez serotonin üretir ve ışık yokluğunda serotonin melatonine dönüştürülür (Asher ve ark., 2015). Pineal bezin içindeki melatonin üretimi karanlık tarafından uyarılır ve kısa dalga boyunda aydınlatma ile inhibe edilir (Asher ve ark., 2015). Melatonin korunmuş bir molekdr ve prokaryotlardan insanlara kadar tüm organizmalarda bulunur (Kumar ve ark., 2007).

Melatoninin diğer önemli fonksiyonunun son derece güçlü serbest bir radikal temizleyici olduğu düşünülmektedir (Kumar ve ark., 2007). Melatonin hem reaktif oksijen türlerini hem de reaktif azot türlerini söndürebilir (Kumar ve ark., 2007). Reaktif oksijen türleri (ROS) oositlerin olgunlaşması için zararlı olduğu bilinmekte ve oosit kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Tamura ve ark., 2009). ROS lipidlerin parçalanmasına neden olur. DNA'ya zarar verir, apoptozu hızlandırır. İki hücreli bloğu uyarır ve döllenmeyi engeller (Tamura ve ark., 2009). Açıklanamayan infertiliteye sahip kadınlarda, foliküler sıvıda düşük antioksidan enzim düzeyleri bildirilmiştir (Tamura ve ark., 2009). Melatonin gibi ROS ve antioksidanların dengelenmesi ,oosit olgunlaşması ve dllenmesinde önemli bir faktördür (Tamura ve ark., 2009). Melatonin reme, nöroendokrin, immünolojik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde de etkili olduğu bulunmuştur.

Serbest radikaller, folliküler sıvıda bulunduğu mikrooosit ortamlarını, oositlerin mikro ortamlarını etkileyebilir (Tamura ve ark., 2009). Bu ortamlarda meydana gelen değişiklikler, foliküler gelişim, yumurtlama, oosit kalitesi, sperm ve oositler arasındaki etkileşim, implantasyon ve erken embriyonik gelişimi etkileyebilir (Tamura ve ark., 2009). Foliküler sıvıdaki melatonin seviyeleri, serumda bulunan konsantrasyonun neredeyse üç katıdır (Tamura ve ark., 2009). Foto periyodik hayvanlarda, melatonin tarafından dikte edilen sirkadiyen ritim üreme davranışının uygun çevresel koşullarla

senkronizasyonundan sorumludur (Tamura ve ark., 2009). Üreme organlarındaki reseptörlerin varlığı üreme sistemi içerisinde melatoninin rolünü ve geviş getiren hayvanlarda spesifik olarak keçi ve koyun gibi hayvanlarda mevsimlik yumurtalık döngüsünü tetiklemek için rolü araştırılmıştır (Chemineau ve ark., 1992).

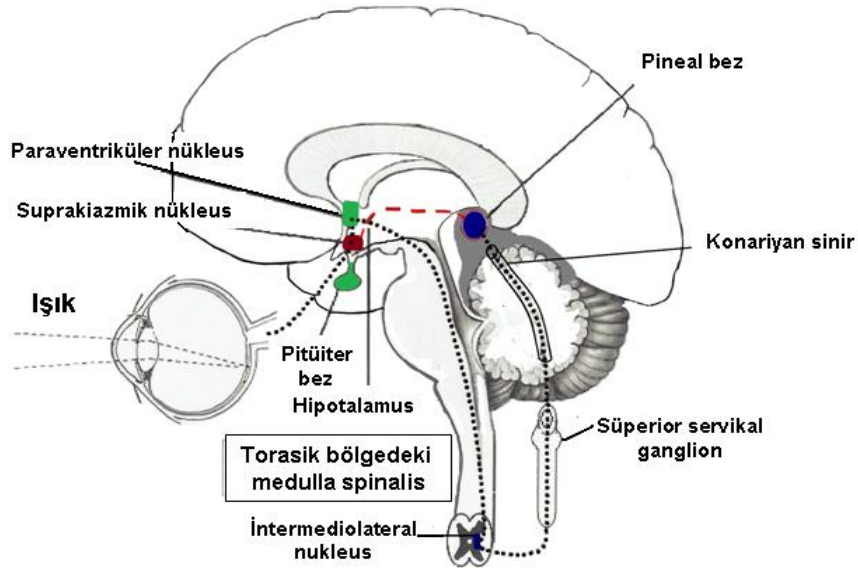
Melatonin, yumurtalık fonksiyonu üzerinde direkt bir etkiye sahiptir tavukta (Murayama ve ark., 1997), hamsterda (Tamura ve ark., 2008) ve insanlarda (Woo ve ark., 2001) granülosa hücre steroidegenezi ve folliküler fonksiyonu değiştirir. Folikülogenez, oosit salınması için ovulasyon oluşmadan önce, primer, preantral ve antral evrelerde büyümek için gereken sınırlı miktarda primordial folikül ile başlar (Tamura ve ark., 2009). Gelişmekte olan folikül, granülosa hücreleri tarafından üretilen foliküler sıvıdaki hormonların yanı sıra dolaşımdaki FSH düzeylerine de bağlıdır. Daha öncede tartışıldığı gibi folikül sıvısında yüksek melatonin bulunmuştur (Tamura ve ark., 2009). Bu, yumurtalığın doğal durumunda melatoninin sentezleyebildiğini gösterebilir ancak genellikle folliküler sıvıda melatoninin çoğunun dolaşımdan geldiğine inanılmaktadır (Tamura ve ark., 2009). Daha önce de belirtildiği gibi büyüyen foliküllerin büyümelerinin daha önceki bölümlerinde FSH'a bağlı olduğu ve daha sonra LH bağımlılığına geçtiği bildirilmiştir (Tamura ve ark., 2009). Melatonin ile tedavi, granülosa hücrelerinde LH reseptörleri için mRNA ekspresyonunu artırır ancak FSH reseptörlerini artırmaz (Tamura ve ark., 2009).

DNA hasarının bir biyobelirteçi olan intrafollikül konsantrasyonları, oosit kalitesi düşük kadınlarda belirgin olarak daha yüksek seviyelerde görülmüştür (Tamura ve ark., 2008). İlk IVF sikluslarında döllenme oranları %50'nin altındaki kadınlarda melatonin tedavisi, bir sonraki döngüde tedaviden sonra döllenme oranlarını iyileştirmiştir.

1.1.1. Melatonin sentezi, salıverilmesi ve metabolizması

Melatoninin salgılanması pinealosit hücrelerinin ışığa duyarlı olmasına bağlıdır. Bu duyarlılık sayesinde ışıkla ortaya çıkan engellenme, karanlıkta ortadan kalkar ve melanositlerin melatonin salgılaması tekrar artar. Özellikle gece saat 23:00–05:00 sıralarında melatonin salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar. Melatonin salınımı özel bir sirkadiyen ritime sahiptir. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar; 02.00-04.00 saatlerinde en üst seviyeye ulaşır. Sabah 05.00-07.00'de azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken, gece saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenir (Claustrat ve ark., 2005; Çam ve Erdoğan., 2003; Mollaoğlu , 2005).

Melatonin'in sentez edilip dolaşıma salındığı yer olan pineal bez (Şekil 1);

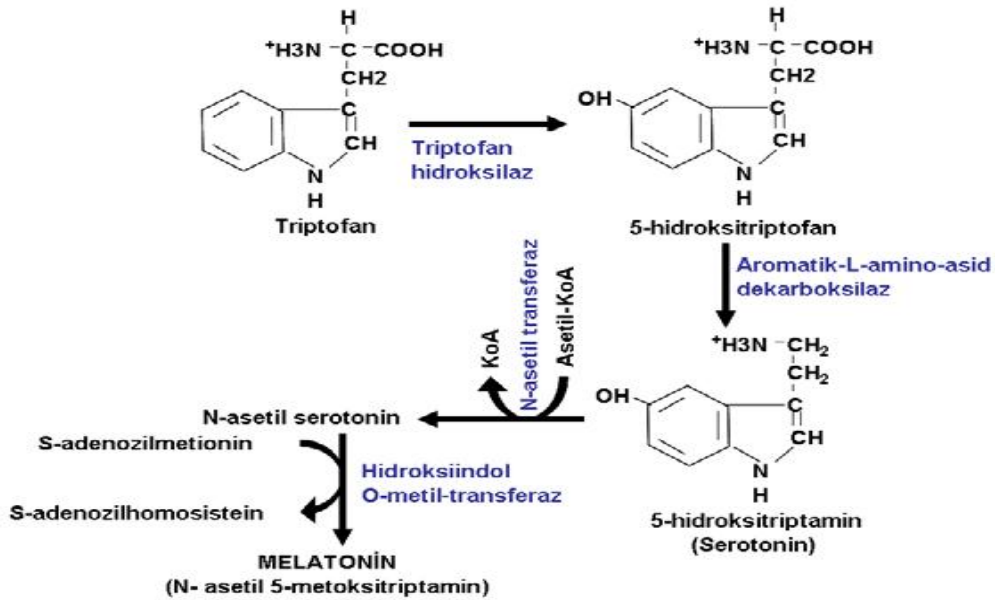


Şekil 1.1: Pineal bezin insandaki lokalizasyonunun şematik olarak gösterilmesi (Özçelik ve ark., 2013).

Pineal bez sürüngenlerde; gözlerinin arka tarafında, şeffaf bir kıkırdak ile çevrelenmiş ışığa duyarlı küçük bir organ olup 'üçüncü göz' olarak tanımlanmıştır. Pineal bezin fonksiyonlarından birisi, aydınlık ve karanlık değişimlerine yanıt oluşturmaktır. Birçok canlıda bulunan bu bezin, aktivitelerimizi doğa ile senkronize

yapmamıza yardımcı olan bir çeşit doğal saat olduğuna inanılmaktadır. Pineal bez, uyku-uyanıklık siklusu gibi sirkadiyen ritimlerin oluşmasına yardım etmesinin yanı sıra; bazı hayvanların baharda çiftleşmeleri, sonbaharda göç etmeleri, kış uykusuna yatmaları gibi mevsimsel ritimlerin düzenlenmesinde rol oynar (Klatz ve Goldman, 1997).

Pineal bez, elektriksel sinyalleri hormonal sinyale çeviren nöroendokrin bir transdüsr olarak görev yapar. Melatonin salgılanma hızını belirleyen en önemli faktör, çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Genel olarak, ışık melatonin yapımını azaltır, karanlık ise artırır. Pineal bezin endokrin aktivitesi, çoğu endokrin organdan farklı olarak, önemli derecede sinirsel innervasyona bağlıdır. Retinohipotalamik pineal sistem, retinanın fotoreseptörlerinden başlar ve retinal sinir ile retinohipotalamik yolaktan suprakiazmatik nükleusa, oradan da servikal ganglion ve postganglionik sempatik lifler ile pineal beze ulaşır (Reiter, 1981). Buradaki sempatik sinir uçlarında salgılanan nörorepinefrin, melatonin sentezini artırır. Propranolol ise, melatonin sentezini azaltır. Bu nöronal sistem, ışığa maruz kalındığında inhibe, karanlıkta ise aktive olur. Melatonin sentezinin günlük ritmi ise suprakiazmatik nükleustaki “pacemaker”lar ile sağlanmaktadır (Brzezinski, 1997). Melatonin sentezi Şekil 1.2’de gösterilmiştir.



Şekil 1.2: Melatonin Sentezi, Ara Kademeleri ve Görev alan enzimler (Özçelik ve ark., 2013).

Melatonin sentezinde başlangıç maddesi, pineal bez tarafından plazmadan alınan ve bir indol aminoasit olan triptofandır. Triptofan, esansiyel bir aminoasit olup, besinlerle dışardan alınması gerekmektedir. Dışarıdan triptofan verilmesi, dolaşımdaki melatonin düzeyini artırır. Triptofan, pinealositlerde, triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofanla hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz ile 5- hidroksitriptamin (serotonin)'e dekarboksitlenir. Serotonin, N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile N-asetil serotonin'e ve bu da, hidroksiindol-o-metil transferaz etkisi ile melatonin N-asetil-5 metolsitriptamin'e dönüşür (Brzezinski, 1997). Melatonin sentezi için gerekli enzimlerin, pinealositler dışında, suprakivazmatik nükleus, retina ve ince barsaktada bulunduğu, immuno histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Pineal bez çıkarıldığında, dolaşımdaki melatonin tam olarak yok olmamaktadır (Manev ve ark., 1996).

Melatonin, pineal bezde, depolanmadan hızlı bir şekilde komşu kapiller damarlara geçer. Lipofilikliğin çok yüksek olmasından dolayı, tüm biyolojik doku ve sıvılara dağılır. Plazmada yaklaşık %70'i albümine bağlı olarak taşınır. Çoğu karaciğerde olmak üzere, böbrekte de metabolize edilir. Karaciğerde 6-hidroksimelatonin'e dönüşür: bu da, böbrekte sülfat ve glükuronik aside bağlanarak idrarla atılır. Başlıca metaboliti, 6-sülfatoksimelatonin'dir (Brzezinski, 1997).

Karanlık başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar, gece yarısından sonra (02:00-04:00) pik seviyesine ulaşır. Sabahları erken ışığa maruz kalındığında, melatonin gece sekresyonunun başlaması erken olur. Akşam saatlerinde verilen melatonin de endojen melatonin salınımının erken başlatır (Waldhauser ve Dietzel, 1985).

Serum melatonin konsantrasyonu, yaşa göre de anlamlı olarak değişir. Üç aydan daha küçüklerde çok azdır. 1-3 yaş arası pik seviyesine ulaşır. Bu esnada, geceleri melatonin serum pik seviyeleri, 325 pg/ml (1400 p/mol/l) gibi yüksek değerlere kadar ulaşır. Cinsel olgunlaşma süresinde giderek azalan plazma melatonin düzeyi, 500 pmol/l'nin altına düştüğünde, GnRH salgılaması artar ve puberte başlar. Yetişkin gençlerdeki değeri 40-260 pmol/l'dir (Waldhauser ve Dietzel ,1985).

1.1.2. Etki mekanizması

Melatonin farmakolojik olarak olarak tanımlanmış iki membran reseptörü bulunmaktadır. ML_1 , yüksek afiniteli (pikomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yeri olup, a ve b alt tipleri gösterilmiştir. ML_2 ise, düşük afiniteli (nanomolar konsantrasyonlarda) bağlama yerleri olarak tanımlanmıştır. ML_1 reseptörlerinin aktivasyonu; G proteini üzerinden adenilat siklaz'ı inhibe ederek, hedef hücrelerde sAMP düzeyini düşürür. Bu reseptörler; muhtemelen retinal fonksiyonların, sirkadiyen ritimlerin ve üremenin regülasyonunda rol oynamaktadır. ML_2 reseptörlerinin aktivasyonu, fosfoinozid hidrolizini stimule eder, ancak bunların dağılımı henüz tanımlanmamıştır. Melatonin hücre içine geçerek buradaki yapısal proteinlerle de etkileşebilir; direkt olarak sitozolik kalmodülüne bağlanarak kalsiyum sinyalini bu yolla da etkileyebilir. Ayrıca, melatonin nükleer retinoid Z reseptörlerinin (alfa ve beta) de bir ligandı olduğu gösterilmiştir. Bu bağlanma, düşük nanomolar konsantrasyonlarda olup, nükleusa hormon tarafından gönderilen sinyale aracılık edebilir (Becker ve ark., 1994).

Hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmalarda, melatonin güçlü bir serbest radikal yakalayıcı ajan olduğu gösterilmiştir. Oldukça toksik olan hidroksil radikalleri başta olmak üzere, diğer serbest oksijen radikallerininin neden olduğu oksidatif hasardan makro molekülleri (özellikle DNA'yı) koruyabilir. Bu etkisini, reseptörden bağımsız bir şekilde, direkt olarak oluşturur. Serbest radikal yakalayıcı etkisi bakımından, bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutatyan ve vitamin E gibi) daha potenttir. Dahası, melatonin, oksidanların büyük çoğunluğunun aksine; hem suda hem de yağda çözünebildiğinden; hücrenin tüm komponentlerine etki eder. Ayrıca indirek olarak, spesifik melatonin reseptörleri aracılığı ile, antioksidan enzim seviyelerini artırarak da doku koruyucu etki gösterir (Reiter ve ark., 1998).

1.1.3. Melatonin sentezini etkileyen faktörler

Melatonin sentezinin baskılanmasında anahtar unsur ışıktır. Işık, retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve sonra paraventriküler nükleusa iletilir. Paraventriküler nükleustaki sinirler

aracılığıyla çıkan impuls, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek bir sempatik ganglion olan süperior servikal gangliona ulaşır (Cardinali ve Pévet, 1998). Daha sonra süperior servikal gangliondan çıkan postganglionik sinirler aracılığıyla koronarian sinirler ile pineal beze ulaşır. Bu süperior servikal gangliondan çıkan sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır (Cardinali ve Pévet, 1998).

Melatonin düzeyleri; ısı, gel-git ve β -blokör ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. β -blokör ilaçların, β 1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin sentez ve salınımını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca β -blokörlerin nokturnal melatonin seviyelerini azaltarak, oral melatonin kullanımı ile önlenebileceği söylenen uyku düzensizliklerine neden olabileceği bildirilmektedir (Claustrat ve ark., 2005; Touitou, 2001; Özgüner ve ark., 1995; Stoschitzky ve ark., 1999).

Beyin işlevlerinin sürdürülmesinde melatoninin oldukça önemli rolü vardır. Pineal bezin ve melatoninin beyindeki kan dolaşımı üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sürekli ağrı kesici ilaç kullananlara melatonin verilmesinin analjezik kullanımını azalttığı bildirilmiştir. Buradaki etkinin opioid reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Çam, 2003).

1.1.4. Melatoninin fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri

1.1.4.1. Melatoninin üreme sistemine etkisi

Melatonin salınımının, üreme sistemini etkilediği, çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (Öztekin ve ark., 2006; Öztürk ve ark., 2003). Eksojen melatonin; türe, yaşa, doza ve uygulama zamanına göre değişkenlik göstermekle beraber, üremeyi modifiye eder (Turgut ve ark., 2002).

Mevsimsel üreme gösteren hamsterlerde uzun dönem karanlık daha fazla melatonin salgılanmasından dolayı üremeyi inhibe eder, erkeklerde testiküler regresyon, dişilerde anöstrus meydana getirir. İnsan mevsimsel üreme göstermemesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalar değişik coğrafi alanlarda, gebelik ve doğum oranının mevsimsel dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Kışları uzun olan bölgelerde,

hipotalamo-gonadal sistem aktivasyonu ve gebelik yaza oranla düşüktür (Ölmez ve ark., 2000).

Pineal bez, organizmadaki endokrinolojik aktiviteyi hipofiz, tiroit, adrenal bez ve gonadlar üzerinden düzenleyen bir üst merkez konumundadır. Bu nedenle endokrin organlardaki fonksiyon bozukluklarına bağlı olaylarla yakın ilişki gösterir (Turgut ve ark., 2002).

Melatonin seviyesi düştüğünde, hipotalamogonadol sistem aktive olur. Çocukluk ve ergenlik çağı boyunca melatonin sentezi giderek düşüş gösterir. Hipotalamik amonerede, serum melatonin konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Hızlı ve sürekli (uzun süreli ise) egzersizde, serum melatonin konsantrasyonu yükselir ve buda amonereye neden olabilir. Melatonin; deney hayvanlarında gonadotropin saliverici hormon (GnRH) inhibe eder. İnsanda benzer veriler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Brzezinski, 1997). Genç kadınlara, 4ay boyunca, 300 mg oral melatonin verildiğinde, LH salınımını ve ovulasyonu inhibe ettiği, projestin uygulamasının bu etkiyi artırdığı gösterilmiştir (Kılıç ve ark., 1999). Overlerin fonksiyonları direkt olarak da etkileyebilir. Granüloza hücre membranında melatonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (Voordouw ve ark., 1992).

Farelerde yapılan bir çalışmada, melatonin uygulanan farelerin, seksüel ilgi ve performanslarını, çok daha genç farelere benzer şekilde devam ettirebildiklerini; hem erkek hem de dişi farelerin cinsiyet organlarında rejenerasyon gösterildiği bildirilmiştir (Klatz ve ark., 1997).

1.1.4.2. Melatoninin immun sistem üzerine etkisi

Melatoninin immünolojik rolüne ait ilk bulgu Maestroni ve arkadaşlarına aittir (1987). Wichmann ve arkadaşları farelerde yumuşak doku travması ve hemorajik şok sonucu immun fonksiyonlardaki baskılanmanın melatonin ile geri çevrildiği, ayrıca kronik melatonin tedavisinin insanda lökosit naturel killer (NK) aktivitesini artırdığını bildirmişlerdir (Wichmann ve ark., 1996).

Melatonin immun cevabı artırır. İmmun yetmezlik durumlarında uygulandığında, belirgin immun aktivasyona yol açmaktadır. İmmun parametreler

üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen akut stres ve immunsupresif farmakolojik ajanların uygulanmasıyla oluşan immun yetmezlik tabloları, melatonin ile kontrol altına alınabilmektedir (Ölmez ve ark., 2000).

Doğal immunité dışardan melatonin verilmesi ile module edilebilir. NK hücre aktivitesi farelerde pinealektomiye takiben azalır. Melatoninin, kemik iliğinde de bulunması NK hücrelerinin ve monositlerin gelişmesi üzerine module edici etkisine işaret eder. Genç erkek farelere eksojen melatonin verildikten 7-14 gün sonra hem NK hücrelerinde, hem de monosit sayılarında artış gözlenmiştir. İlâveten melatonin makrofaj üretimi ve fonksiyonuna aracılık eder. Makrofaj olarak bilinen TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin üretimi dışardan melatonin verilmesi ile değiştirilebilir (Hotchkiss ve ark., 2002).

Melatonin immunonodüler etkisi, T-helper lenfositlerden kaynaklanan opioid peptidler, lenfokinler ve hipofizer hormonlar aracılığıyla olmaktadır. Ayrıca, interlökin-2 (özellikle vücudun kansere karşı mücadelesinde önemli rol oynayan T-lenfositlerin yapımını artırır.) ve γ -interferon düzeylerinde de belirgin bir artışa neden olur.

Melatonin, in vivo antikor cevabın (IgM ve IgG'yi) da artırır (Lissoni ve ark., 1994). Yanık hasarı, sepsis, iskemi reperfüzyon hasarı gibi inflamasyon modellerinde nötrofil aktivasyonunun dokularda neden olduğu oksidan hasarı da engellediği bildirilmiştir. Melatoninin immün yanıt üzerindeki inhibitör etkisi molekülün antioksidan özelliği ile ilişkili olması dolayısıyla organ transplantasyonunda yararlı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Toksisitesinin olmaması da bu ajanın transplantasyonda güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir (Reiter ve ark., 1999).

Melatoninin bağışıklık sistemine olan etkilerinden bir diğeri de antienflamatuvar etkisidir. Bazı çalışmalar melatoninin HIV, bakteriyal enfeksiyonlar ve kanser gibi virüs içerebilen ve bulaşıcı olabilen hastalıklara etki edebileceğini öne sürmektedir (Maestroni, 1999).

1.1.4.3. Melatonin yaşlanma üzerine etkisi

Pineal bezin, güçlü serbest radikal yakalayıcı ve antioksidan bir ajan olan melatonin sentez etmesi ve yaşlanma ile birlikte fonksiyonların azalması; yaşlanma ile uğraşan araştırmacıların bu bezin ilgisinin artmasına neden olmuştur (Reiter ve ark., 1998).

Yaşlanma sürecinde organlarda ortaya çıkan anatomik ve işlevsel dejenerasyonun sebepleri arasında antioksidan kapasitenin azalması ve serbest radikallerin oluşturduğu hasardan da bahsedilmekte ve nedeninin yaşla birlikte azalan melatonin olduğu bildirilmektedir (Mollaoğlu ve ark., 2005). Çünkü melatonin antioksidan enzimleri uyarıcı, lipid peroksidasyonunu azaltıcı ve beyin dokusunu oksidatif hasardan koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Beyinde ortaya çıkan nörodejeneratif hasarların birçoğunda azalan melatonin nedeniyle artan serbest radikaller suçlanmıştır (Kerman ve ark., 2005).

Birçok bilimsel makale insanlarda plazma melatonin konsantrasyonunun yaş ile düştüğünü rapor etmektedir (Touitou, 2001; Turgut ve ark., 2002). Yaşlanma ile melatonin sentez ve salınımında azalma olmaktadır. Buna paralel olarak da melatoninin sirkadiyan ritmi bozulmaktadır. Touitou (2001)'nin bildirdiğine göre yaşlı insanlarda ölçülen plazma melatonin konsantrasyonu normal değerinden yaklaşık %40-50 daha düşük bulunmaktadır. Deney hayvanlarında da hayvan yaşlandıkça sirkadiyan ritmin bozulduğu, gündüz ve geceye ait serum melatonin düzeylerinin hemen hemen eşit bir hale geldiği saptanmıştır (Turgut ve ark., 2002).

1.1.4.4. Melatoninin uyku üzerine etkisi

Uyku, insanlar için vazgeçilmezdir. Uygunun düzenlenmesinde anahtar mekanizma, aydınlık- karanlık döngüsü olup ışığa maruziyet, retinadan beyindeki hipotalamik alana kadar uzanan bir sinir yolunun uyarılmasına yol açar. Hipotalamik alanda bulunan suprakiazmatik çekirdek, beynin diğer alanlarına giden hormonları, vücut ısısını, uyku veya uyanıklılık hissini kontrol eden sinyalleri başlatarak (Macchi ve Bruce, 2004) tüm vücudu etkileyen aktivitelerin düzenlenmesinden sorumlu "biyolojik saat" gibi çalışır. Karanlık saatler gelinceye kadar uyku ile ilişkili melatonin benzeri

hormonların salınımı pineal bezin inaktif olması dolayısıyla baskılanır. Güneş ışınları kaybolunca suprakiazmatik çekirdek tarafından oluşturulan melatonin salınımı engelleyen baskılayıcı sinyaller ortadan kalktığından pineal bez uyarılır ve melatonin üretimi başlar. Melatonin düzeyleri arttıkça daha az uyarı algılanmaya başlanır ve uyku hissi artar (Arendt, 2000).

Garfinkel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; melatonin eksikliğinin yaşlı kişilerdeki uyku bozukluğu sıklığında önemli bir role sahip olduğu, 2 mg/gece dozda kontrollü-salınımlı melatonin verilmesiyle total uyku zamanında değişme olmadığı ve uyku bozukluğu yaşayan bu hastalarda etkili bir şekilde uyku kalitesinin arttığı bildirilmiştir (Garfunkel ve ark., 1990). Yapılan diğer bir çalışmada ise melatonin eksikliği olan uyku bozukluğu bulunan hastalara verilen melatonin takviyesinin uykuya dalma aşamasında (uykuya başlama) ve uykunun korunmasında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Haimov ve ark., 1995).

Riemann ve ark., (2002); uykusuzluk problemi olan hastalarda nokturnal melatonin konsantrasyonunun düştüğünü göstermişlerdir. MacFarlane ve ark., (1991); kronik uykusuzluğun tedavisinde yüksek dozda melatonin (75 mg) kullanımının etkisini araştırmışlar ve melatonin verilen grupta toplam uyku sürelerinin arttığını bulmuşlardır. Düşük dozda melatoninin de aynı zamanda uykusuzluğun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Gönüllü hastalara 0,3 mg ve 1 mg dozlarında melatonin verilmiş ve her iki doz seviyesinde de melatoninin uykuya dalmak için gereken zamanı azalttığı gösterilmiştir (Birdsall, 1996).

Jet lag, deniz aşırı uçak seyahatleri sonrasında vücut ritminin bozulmasına bağlı olarak gelişen uykusuzluk ve grip benzeri semptomlarla kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Beraberinde konsantrasyon ve oryantasyon bozukluğu, kan basıncında, kan şekeri düzeyinde düşme, enerji, uyanıklık ve hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenebilir (Rohr ve Herold, 2002; Ölmez ve ark., 2002). Melatonin verilmesinin deniz aşırı yolculuk yapanlarda jet lag etkilerini minimuma indirdiği bildirilmiştir (Birdsall,1996).

1.1.4.5. Melatonin kanser üzerine etkisi

Melatoninin kanserli dokularda hücre proliferasyonunu durdurduğu, mitotik aktiviteyi engellediği ve meme dokusunda antiöstrojen etki gösterdiği saptanmıştır (Macchi ve Bruce, 2004). Bu etkileri kemoterapotik ajanlara benzetilmektedir. Dolayısıyla melatonin; kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. Ayrıca prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur (Macchi ve Bruce, 2004; Özgüner ve ark., 1995)

Yapılan bazı araştırmalarda, pinealektominin tümör oluşumunu arttırdığı, melatoninin ise azalttığı bildirilmiştir (Özgüner ve ark., 1995). Benzer şekilde melatoninin hayvanlarda kimyasal kaynaklı tümör sıklığını azalttığı saptanmıştır. Pinealektominin; melanom, lösemi, akciğer, karaciğer, over, hipofiz bezi, prostatın deneysel kanser büyümesini ve metastazını artırırken, yüksek melatonin miktarının ise bu dokulardaki kanser büyümesini baskıladığı saptanmıştır (Regelson ve Pierpaoli ,1987; Karasket ve Fraschini ,1991).

İmmunoterapi ve kemoterapi alan hastalarda, tedaviye melatonin eklenmesiyle yapılan bir çalışmada; tümördeki gerilemenin yanı sıra, yan tesir şiddetinde azalma ve yaşam süresinde uzama bildirilmiştir (Lissoni ve ark., 1996).

Görme özürlü kişilerde kanser olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir (Coleman ve Reiter ,1992; Bartsch ve ark.,1993). Bunu açıklamada; melatoninin görme engelli kişilerde daha çok salgılanması olası bir mekanizma olarak gösterilmiştir. Bu kapsamda Feychting ve arkadaşlarının İsveç'te, Verkasalo ve arkadaşları ise Finlandiya'da yaptıkları çalışmalarda, tamamen kör olan kadınların, genel kadın popülasyonuna oranla daha düşük meme kanseri riskine sahip oldukları belirlenmiştir (Feychting ve ark.,1998; Verkasalo ve ark.,1999).

1.1.4.6. Melatoninin kardiovasküler sisteme etkisi

Son yıllarda elde edilen bulgular melatoninin kalp-damar sistemine etkilerinin reseptör ve non-reseptör aracılığı olduğunu göstermiştir. Melatonin serebral arterlerde vazokonstrüksiyona ve periferdeki damar yataklarında ise vazodilatasyona neden

olmaktadır. Myokard infarktüs riski ve ani ölüm riski olan koroner kalp hastalarında melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur (Sewerynek, 2002; Dubocovich ve Markowska, 2005). Benzer şekilde LDL kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda ve ayrıca hipertansif hastalarda melatonin düzeyi düşüktür ve melatonin uygulamasının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Paulis ve Simko, 2007).

1.1.4.7. Melatoninin beslenme davranışı üzerine etkileri

Melatoninin gıda alımı üzerine etkisi ile ilgili farklı türlerde çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar melatoninin ratlarda, tavuklarda, hamsterlerde ve balıklarda gıda alımını azalttığını gösterirken, bazıları da melatoninin ratlarda gıda alımı üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Fakat kemirgenlerde yapılan çalışmalarda gıda alımının dışardan melatonin veya agonistlerinin verilmesine cevap olarak arttığı rapor edilmiştir (Angers ve ark., 2003).

Intravenöz glikoz uygulamasından sonra yükselen kan glikoz düzeyinin uyku döneminde tekrar azaldığı gözlenmiştir. Melatoninin kan glikoz düzeyindeki bu azalmada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Rohr ve Herold, 2002).

1.2. Süt

Süt tarihi, insanların göçebe avcılıktan yerleşik topluluğa geçiş yaptıkları Neolitik Çağ'da başlar. Sabit bir konutun kurulmasıyla, iş ve gıda için hayvan toplamak ve evcilleştirmek, böylece tarımsal uygulamaları geliştirmek mümkün olmuştur. Evcilleştirilecek ilk hayvanlar, büyüklüğü, sağlamlığı, adaptasyonu, davranışları ve sosyal doğası nedeniyle insanların yönetimini kolaylaştıran Orta Doğu'daki keçi ve koyunlardı. Uzun bir süre, keçi ve koyunlar bir besin kaynağı (et ve süt) ve giyecek (yün) idi. Süt, yüzyıllar boyu, istenen ve değerli besin kaynağı haline geldi; böylece sürüler oluşturuldu ve süt ırkları seçildi (Yildiz, 2010; Barłowska ve ark., 2011). MÖ 26. yüzyıla ait Babil kabartmalarında süt ve süt keşiği temalarının işlendiği görülmektedir. Yine MÖ 8. yüzyılda Homer'in yazılarında süt, süt keşiği ve peynirle ilgili anlatımlara rastlanmaktadır (Jain, 1998).

İnsanlar doğayla yakın teması geliştirdiler ve doğumdan sonra süt 1. gıda kaynağı oldu. Anne sütü her zaman çocuklar için tek gıda kaynağı olmuştur. Süt, sadece yaklaşık 13000 yıl önce (Haenlein, 2007; Yıldız, 2010) keçi ve koyunlardan başlayarak hayvanların evcilleştirilmesinden sonra emzirildikten sonra tanıtıldı ve ardından yaklaşık 4000 yıl sonra ineklerin evcilleştirilmesi izledi (Yıldız, 2010). O halde süt, insan hayatında vazgeçilmez bir besin haline geldi.

Süt diğer gıdalara oranla daha fazla yaşamsal besin öğelerini içermektedir. Bir gıdanın besin değeri, vücudun normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gereksinim duyduğu besin öğeleri içeriği ile ölçülmektedir. Sütte vücudun gereksinimi olan besin öğelerinin hemen hemen tamamı yeterli ve dengeli şekilde toplanmıştır. Bu nedenle de üstün özelliklere sahip bir gıda maddesidir (Gehardt ve Thomas, 2006).

1.2.1. Sütün önemi ve özellikleri

Süt derideki ter bezlerinin şekil değiştirmesinden oluşan memenin bir salgısıdır. Memenin bir kesiti alınır incelenirse; fonksiyon yönünden ayrı ve müstakil olan her meme haznesine, çap ve sayıları tür ve ırka göre değişen çok sayıda kanalların geldiği görülür (Demirci, 2001). Süt, fiziksel özellikleri ve bileşimi türler arasında değişen memeli bezinin bir salgısıdır. Süt yağ, protein, laktoz, mineraller, enzimler, hücreler, hormonlar, immüno globülinler ve vitaminler içeren karışık bir yağ/su emülsiyonudur. (Selvaggi ve ark., 2014b).

Memedeki kan damarlarının sütü oluşturan hücrelere ve dokulara yeterli miktarda kan temin etmelidir. Çünkü 1 litre sütün oluşumu için ortalama 350-500 litre kan gerekmektedir. Süt alveol hücrelerinde sentezlenir. Sütün bazı bileşenleri direkt olarak kandan geçerken, büyük kısmı da kandaki temel taşlarıyla yeniden sentezlenmektedir (Metin, 2005).

Dünya genelinde, inek sütü, 2013 yılında 782 milyon ton ile dünya süt üretimine hakim olan en çok tüketilen süttür. Bu nedenle, dünya süt üretiminin % 85'i sığırdan, bunu manda (% 11), keçi (% 2.3), koyun (% 1.4) ve deve (% 0.2) gibi diğer türlerden gelen sütlerden temin etmektedir (FAO, 2015). Bununla birlikte koyun sütü üreten çiftlikler, özellikle Akdeniz ve Ortadoğu'ya komşu ülkeler olmak üzere pek çok ülkede

tarım ekonomilerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Dünyanın en büyük koyun sütü üreticisi Çin (% 12.2) ve Avrupa'da önde gelen üreticiler Yunanistan (% 8.7) onu Romanya (% 7.2) ve İtalya (% 6.1) izliyor (Barłowska ve ark., 2011). Koyun sütü, Yakın Doğu ve Kuzey Afrika'da % 7.5 üretimle ve Sahra altı Afrika'da (% 5.6) ve Doğu ve Güneydoğu Asya'da (% 3.9) biraz daha az önemli. Koyun ve keçi gibi küçük geviş getirenlerin süt üretimi yıllar geçtikçe artmış ve şimdi yeni tüketici pazarları aranmaktadır (Selvaggi ve ark., 2014a).

Süt kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, çinko gibi mineraller için iyi bir kaynaktır. Ancak demir içeriği ve demir biyo yararlılığı düşük olan süt, çocukluk döneminde demir gereksinimine önemli bir katkı sağlayamamaktadır. Sütün mineral içeriği hayvanın fizyolojik durumu, laktasyon durumu, çevresel faktörler ve genetik faktörler, süte uygulanan bazı işlemler gibi birçok durumdan etkilenmektedir (Baysal, 2004).

Sütün normal koşullarda hafif kıvamlı, homojen bir akıcılığı vardır. Ancak bazı durumlarda bu görünüş değişebilir; sünen, bulaşan, yapışkan bir yapı oluşabilmektedir. Çok koyu bir kıvam gösteriyorsa, süte kolostrum karıştırılmış veya laktasyon sonu sütü olabileceğini göstermektedir. Sütün laktoz, yağ ve minerallerin sağladığı hafif tatlımsı, hoş bir lezzeti vardır. Kuru maddesi yüksek olan sütlerin tat ve kokusu daha güçlü algılanmaktadır. Sütteki tat ve koku, bazı aroma maddelerinin etkisi ile açığa çıkmaktadır. Taze süt içerisinde eser miktarda aseton, asetaldehit, bütirik asit ve diğer serbest asitler gibi lezzet maddeleri varlığı bilinmektedir. Meme hastalıklarında klor iyonlarının artması ve laktozun azalması sonucunda süt hafif tuzlumsu tat da olmaktadır. Kolostrumda globülin ve mineral madde fazlalığı, laktasyon sonunda da görüldüğü gibi süte acı, tuzlu bir tat vermektedir (Metin, 2001).

Sütün normal durumlarda beyaz veya kremsi rengi vardır. Sütün doğal rengini süt hayvanının cinsi ve beslenme şekli etkilemektedir. Süt, ışığı geçirmeyen kalsiyum kazeinat gibi kolloidal maddeler ile ışığı yansıtan süt yağının etkisiyle porselen beyazı renginde algılanmaktadır. Kazein ayrıldıktan sonra kalan peynir altı suyu yeşilimsi sarı renkte görüldüğü gibi, yağı alınmış sütte hafif maviye dönük beyaz renkte görünmektedir (Kırdar,2001).

İnsan için elzem vitaminlerin neredeyse hepsi sütte bulunmaktadır. A, D, E ve K vitaminleri süt yağı ile ilişkili olarak yer almaktadır. Süt yağına sarımsı rengi veren içerisindeki karotenoidler ve floresan rengini veren riboflavindir. Süt yağı azaldıkça yağda eriyen vitamin içeriği de azalmaktadır. Zenginleştirilmemiş sütte D ve K vitamini oldukça azdır. Süt, suda eriyen vitaminleri de içermektedir. Emilimi artıran folat bağlayıcı proteinler ve whey proteini içermesinden dolayı folat açısından iyi bir kaynak kabul edilmektedir (Miller ve ark., 2000).

Süt yağı, sütün görünüm, tat, lezzet ve dayanıklılığını etkilemektedir. Ayrıca elzem yağ asitleri, yağda eriyen vitaminler ve enerji için kaynak oluşturmaktadır. Yağ, su emülsiyonu içerisinde mikroskobik globüller halinde bulunmaktadır. Süt, trigliseritler (% 97–98), fosfolipitler (% 0,2–1,0), serbest steroller (% 0,22-0,41), serbest yağ asitleri, yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K), 400'den fazla farklı yağ asidi ve yağ asit türevi içermektedir (Miller ve ark., 2000).

İnek sütünün özgül ağırlığı 1,028-1,037 g/cm³ olup suyunkinden biraz daha fazladır. Bu farklılığın nedeni; sütün içinde bulunan ve özgül ağırlıkları 1,6-3,0 g/cm³ arasında değişen temel olarak laktoz, protein ve minerallerdir (Kırdar, 2001).

Süt bileşiminde gerçek çözelti halinde bulunan laktoz ve minerallerden dolayı, damıtık suya kıyasla daha düşük derecede, yaklaşık -0,55°C'de donmaktadır (Oysun, 1991).

Sütün yapısında yer alan ve gerçek çözelti oluşturan laktoz ve çözünür mineraller kaynama noktasını arttırmaktadır. Bu maddeler nedeniyle kaynama noktası 100,16 °C'dir (Besler ve Ünal, 2006).

1.2.2. Sütün minör bileşenleri

Süt sıklıkla emülsiyonlaştırılmış yağ kürecikleri, heterojen bir ana ve küçük protein ailesi, karbonhidrat laktoz, mineraller, vitaminler, enzimler (Huppertz ve Kelly, 2009) ve önemli fizyolojik ve metabolik özelliklere sahip pek çok minör bileşeni içeren bir koloidal süspansiyon olarak tanımlanır. Hormonlar; büyüme faktörleri, sitokinler, nükleotidler, peptidler, poliaminler, enzimler ve diğer biyoaktif peptitler gibi teknolojik rolleri (Haug ve ark., 2007) içerir.

Sütteki doymuş yağ asitlerinin yüksek içeriği, kalp hastalıklarına, kilo alımına ve obeziteye katkıda bulunan olumsuz etkilerden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Insel ve ark., 2004). Bununla birlikte, oleik asit, konjuge linoleik asit, omega-3 yağ asitleri, proteinler, vitaminler, mineraller ve biyoaktif bileşikler ve çeşitli süt proteinleri ve bunların peptidleri de dahil olmak üzere sağlık yararlarını destekleyen birçok süt bileşeni olduğu için bu konu tartışmalıdır ve onların peptidlerinin anti-kanser aktivitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür (Duarte ve ark., 2011; Rodrigues ve ark., 2009).

1.2.2.1. Tuzlar ve Mineraller

Süt tuzları esasen fosfatlar, sitratlar, klorürler, sülfatlar, karbonatlar ve sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum biyokarbonatlarıdır. Süt organik ve inorganik tuzlar içerdiğinden, tuz seviyesi hiçbir şekilde kül içeriğine eşdeğer değildir (Huppertz ve Kelly, 2009).

Bazı elementler süte besinlerden girerler, ancak sağım gereçleri ve ekipmanları bakır, demir, nikel ve çinko gibi elementlerin önemli kaynaklarıdır. Keçi ve koyun sütünün mineral ve vitamin içerikleri çoğunlukla inek sütüne kıyasla daha yüksektir (Park ve ark., 2007).

1.2.2.2. Vitaminler

Sütün yağda eriyen vitaminleri A,D,E,K sütün yağ oranı ile ilişkiyken suda çözünür B vitamini kompleksi ve C vitamini su fazı ile ilişkilidir. Vitaminler değişkendir ve bu yüzden işleme tabi tutmaları sütteki etkin vitamin içeriğini azaltabilir. İşleme sırasında, yağda çözünen vitaminler kaymak tarafından tutulurken, suda çözünen vitaminler yağsız süt veya peynir altı suyunda kalır (Michaelidou ve Steijns, 2006).

1.2.2.3. Bağışıklık bileşenleri

Süt, memeli konağın savunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Stelwagen ve ark., 2009). Tüm emziren türlerin kolostrumlarında ve sütlerinde bulunan immünoglobülinler (Ig), yavruların mikrobik patojenlere ve toksinlere karşı immünolojik korumasını sağlar. Türlerle bağlı olarak, farklı immünoglobülinler ve konsantrasyonlar bulabilir. Kolostrumda, geviş getirenlerin sütünde önemli immünoglobulin sınıfı olan IgG ile insan sütünde bulunan ana immünoglobülin IgA'nın aksine, immünoglobulinlerin konsantrasyonu özellikle yüksektir. İmmünoglobülinler özel reseptörler vasıtasıyla meme sekresyonlarına taşınırlar. Bağışıklık globüllerine ek olarak, hem kolostrum hem de süte bağışıklık ile ilişkili bileşenlerin bir bölümünü salgılayan nötrofiller ve makrofajlar da dahil olmak üzere canlı hücreler içerir. Bunlara sitokinler ve antimikrobiyal proteinler ve peptitler, örneğin laktoferrin, defensinler ve katalisidiner dahildir. Memeli epitel hücreleri kendileri, bir dizi doğuştan bağışıklık efektör molekülünü salgılayarak konakçı savunmasına katkıda bulunurlar. Bu proteinlerin ve peptitlerin detaylı bir şekilde anlaşılması, süt endüstrisine değer katmak için büyük bir potansiyel sunmaktadır. Bu, sığır sütünden izole edilmiş laktoferrin'in yaygın ticari uygulamaları tarafından gösterilmektedir (Rodrigues ve diğerleri, 2009).

1.2.2.4. Biyoaktif peptidler

Biyoaktif peptidler mikroorganizmalardan veya bitkilerden türetilmiş sindirim enzimleriyle enzimatik hidroliz yoluyla veya proteinolitik başlatıcı kültürler ile süt fermantasyonu yoluyla öncü proteinlerden elde edilebilir (Korhonen ve Pihlanto-Leppala, 2006).

Sütten biyoaktif peptidler arasında kan basıncını düşürücü etkilere sahip olanlar özel ilgi görüyor (FitzGerald ve ark., 2004). Klinik olarak ispatlanmış sağlık yararları ile süt peptidlerine dayanan bazı antihipertansif ürünler piyasada mevcuttur (Lopez-Fandino ve ark., 2006). Koyun ve keçi sütü proteinleri, biyoaktif ACE-inhibe edici peptidlerin ve antihipertansif peptidlerin önemli kaynaklarıdır (Park ve ark., 2007). Keçi sütü, sığır sütünden daha az araştırıldığından, ayrıca keçi sütü hidrolizatlarında yeni

peptid anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri bulunduğu için, çekici bir araştırma alanı olarak görülüyor (Geerlings ve ark., 2006).

1.2.2.5. Poliaminler

Poliaminler, fizyolojik pH koşulları altında tamamen şarj edilmiş esnek polikasyonlardan oluşur. Hücre metabolizmasında bir takım rolleri yerine getirmekte ve hücre büyümesi ve çoğalması için gereklidir (Löser, 2000; Eliassen ve ark., 2002; Gugliucci, 2004; Larqué ve ark., 2007). DNA, RNA ve protein sentezine katılmanın yanı sıra, poliaminlerin en önemli fonksiyonu, bilinen tüm hormon ve büyüme faktörlerinin etkileşiminin arabuluculuğudur.

Biyosentezle karşılanamayan poliamin gereklilikleri, yiyeceklerden tüketilen ekzojen poliaminlerle karşılanmalıdır (Jeevanandam ve ark., 1997). Bağırsağın olgunlaşmasının diyetteki poliaminlerle sürdürüldüğü ileri sürülmüştür; dolayısıyla, mama ile beslenen bebeklerde takviyesi faydalı olabilir.

Dahası; poliaminler, enfeksiyona yanıt olarak ve doku onarımı sırasında, cerrahiden sonra bağırsak büyümesi sırasında ve bağırsak bariyer işlevlerinde ortaya çıkan gelişmiş DNA transkripsiyonunun ve RNA translasyonunun güvenilirliği için önemlidir (Grimble ve Grimble, 1998).

1.2.2.6. Hormonlar

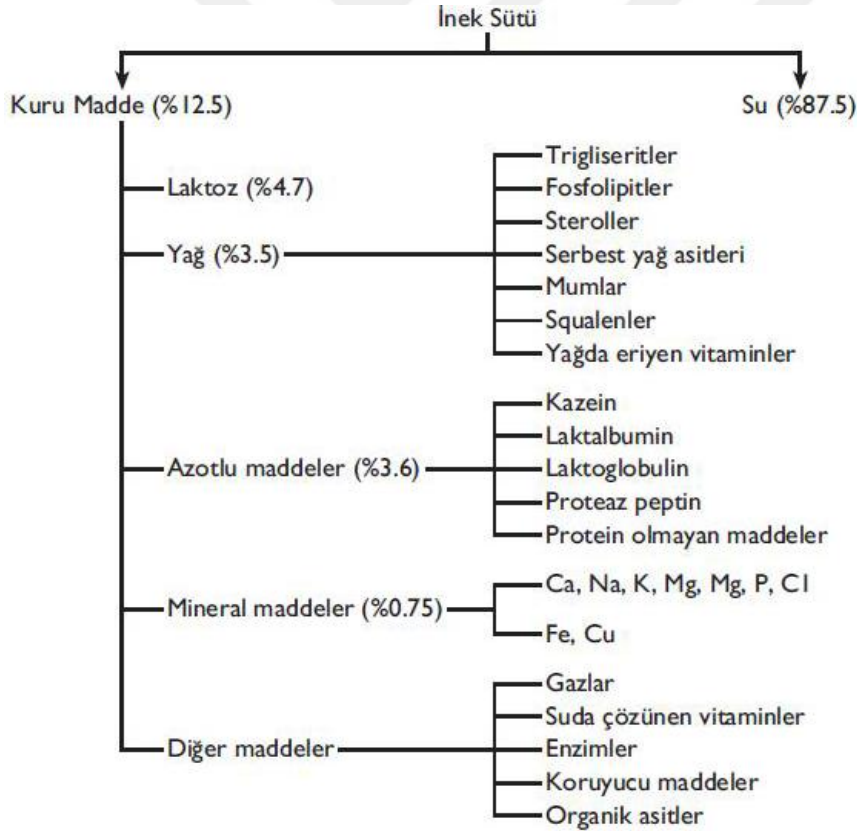
Süt, besleyici veya teşhis edici değeri sınırlı olan çeşitli düzeylerde hormonlar içerir. Bununla birlikte, insan ve sığır sütünün hormonların fizyolojik rolleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (Koldovsky ve Thornburg, 1987; Grosvenor ve ark., 1993).

Östrojen konsantrasyonları, yani süt ve birkaç süt ürününde 17 β -östradiol, estron ve estriol konsantrasyonları rapor edilmiştir (Wolford ve Argoudelis, 1979). İnek sütü yağ oranı % 65 oranında 17 β -östradiol ve % 80 oranında estron içeriyordu. Hem tereyağında hem de yağsız sütte östrojen oluşması, bu steroidlerin süt yağ fazı ile serum safhaları arasında dağılımını gösterir. Estron sütte baskın östrojen olarak bulunur ve östrojen konsantrasyonlarının gebelik ve üreme döngüsü ile ilişkili olduğu iyi

bilinmektedir. Sütteki progesteron düzeyleri ile ilgili olarak, gebelik ve doğum ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Comin ve ark., 2005).

1.2.3. İnek sütü

Süt deyince şüphesiz ilk akla gelen inek sütüdür. Veriminin fazlalığı ve laktasyon döneminin uzunluğu nedeniyle bugün birçok ülkede süt hayvanı olarak yalnız inekler kullanılmaktadır. İçme sütü ve birçok süt ürününün işlenmesine uygun olan inek sütünün bileşimine ait ortalama değerler Şekil 1.3 'de verilmiştir. İnek sütünün bileşimi başta ırk olmak üzere çeşitli faktörlerin etkisi altında değişiklik göstermektedir (Kırdar, 2010).



Şekil 1.3 : İnek sütü içeriği (Bilgin, 2014).

Çoğu inek, ilkbahardan hemen önce doğar ve kış aylarında 8-10 hafta boyunca kurutulur (laktasyon durur). Bu üretim sistemi hem miktar hem de bileşim bakımından

işletmeciye süt tedarikinde düzensizliklerle karakterizedir ve süt üretim potansiyelinde mevsimsel değişiklikler eşlik eder (Auldıst ve ark., 1998). Özellikle, retim sezonunun geç saatlerinden (sonbahar ve kış) gelen süt, erken ve orta sezonluk sütten farklı üretim özelliklerine sahip olabilir, ve bu esnada bazı ürünler hiç yapılamamaktadır (Lucey, 1996).

1.2.4. Koyun sütü

Koyun sütünün besin deęeri, insan saęlıęı için önemli proteinler, lipidler, mineraller ve vitaminler ve 5932 kJ/kg'a karřılık gelen kalori deęeri ile keçi ve inek sütlerinden daha yüksektir (Haenlein, 2001; Kaminarides ve ark., 2007; Park ve ark., 2007; Barłowska ve ark., 2011).

Bileşimindeki proteinli maddelerin yaklaşık % 80'i kazeinden oluştuğu için, kazeinli sütler grubuna dahildir. Kuru maddesinin yüksek olması nedeniyle sahip olduğu kalori değeri de yüksektir. Rengi inek sütüne oranla daha beyazdır. Koyunların laktasyon süresi ortalama 7 aydır ve süt verimleri ırklara göre değişmek üzere bir laktasyon döneminde 400-700 litre arasında olmaktadır (Akçapınar, 2000).

Koyun sütü zengin bir mineral kaynağıdır. Koyunlarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko, manganez ve bakır seviyeleri inek sütüne kıyasla daha yüksek iken, tersinin de potasyum ve sodyum için olduğu görülmektedir (Park ve ark., 2007; Wijesinha-Bettoni ve Burlingame, 2013). Büyüme ve kemik bakımının temel ve yenidoğanlar için gerekli elementler olan kalsiyum ve fosfat koyun sütünde bol miktarda bulunur (Al-Wabel, 2008). Bu minerallerin biyo yararlanımı koyun sütünü bu elementlerin değerli bir kaynağı yapar. Hem organik hem de mineral formda kazeine bağlı olan kalsiyum, süt sindirim işlemi sırasında önemli derecede kullanılabilirlik sergilemektedir (Gueguen ve Pointillart, 2000); bu nedenle, koyun sütünün kalsiyum biyo yararlanımı, yüksek kazein seviyeleri ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (Gaucheron, 2005).

Koyun sütünün vitamin içeriği, düşük konsantrasyonlarda olan karoten ve folat ile inek sütüne eşit konsantrasyonlarda olan pantotenik asit ve D vitamini hariç, çoğunlukla inek ve keçi sütlerinden daha yüksektir (Park ve ark., 2007; Wijesinha-

Bettoni ve Burlingame, 2013). Koyun sütü riboflavin açısından yüksekken, inek, keçi ve manda sütleri, riboflavinin yeterli kaynaklarıdır. Referans olarak riboflavin (0.5 mg/d) besin maddesi alımları, 2 fincan koyun sütü ile sağlanabilir (300 mL). Koyun sütü, ortalama 4.6 mg/100 g (Wijesinha-Bettoni ve Barbara Burlingame 2013) içeren bir C vitamini kaynağı olarak da düşünülebilir. Koyun sütünü içmek yaygın olmadığından, muhtemelen iki bardak koyun sütü yoğurdu veya 90 g koyun peynirindeki süt eődeęeri günlük gereksinimleri karőılayacaktır (Recio ve ark., 2009). Ayrıca koyun sütü, A vitamini ve E vitamini için iyi bir diyet kaynağıdır. A vitamini koyun stnda yalnızca retinol olarak bulunur, çünkü diyet β -karoten tamamen bu forma dönüşür (Raynal-Ljutovac ve ark., 2008);bununla birlikte, E vitamini, en bol form olan α -tokoferol ile (α -, β - ve γ -tokoferoller) 3 formda bulunur (Revilla ve ark., 2017).

1.2.5. Keçi sütü

Bileşim açısından inek sütüne yakın değerlere sahiptir. Bileşimindeki proteinli maddelerin yaklaşık % 75'i kazeinden oluőtuęu için, kazeinli sütler grubuna dahildir. Karoten miktarı az olduğu için keçi sütü inek sütüne oranla daha beyazdır ve inek sütünden bu Şekilde ayırt edilmektedir. Keçi sütünün kuru maddesi % 13–14 arasında değişir. Protein olmayan azotlu maddelerin miktarı inek sütlerinde ortalama % 0,19, kadın sütlerinde % 0,12 iken, keçi sütlerinde % 0,44 gibi yüksek orandadır (Uysal ve Kılıç, 2005).

Keçi sütü yağında kapronik, kaprilik ve kaprinik yağ asitlerinin oranı fazladır. Keçi sütleri A vitamini bakımından diğer sütlere oranla 2-3 kat daha zengindir. Bunun nedeni keçilerin kiő aylarında daha fazla yeőil yem yemeleri ve karotenin A vitaminine çevrilmesinde rol oynayan tiroid bezlerinin keçilerde daha büyük ve daha aktif olmasındır (Veral, 2005).

Süt keçilerinin laktasyon süreleri 6–10 ay arasında deęiőmektedir. Kültür ırklarının yıllık süt verimleri 1.000 litre civarındadır. Özel olarak beslenen keçilerde bu miktar 1.500–2.000 litreye kadar çıkmaktadır. Keçiler, vücut ağırlıklarına oranla en fazla süt veren hayvan olarak kabul edilmekte, kültür ırkı keçiler bir laktasyon

döneminde, vücut ağırlığının yaklaşık 10 katı süt vermektedirler. Verim arttıkça süt yağı ve protein oranında ise düşmeler olmaktadır (Dellal, 2005).

Keçi sütü fazla miktarda fosfat içermektedir. Et ve balık yeme alışkanlığı olmayan kimselerde görülen fosfat eksikliğinin giderilmesinde keçi sütü iyi bir kaynaktır. Mide asitliğini kontrol altında tutması nedeniyle, mide rahatsızlığı olan kimselerin keçi sütü içmeleri önerilmektedir. Keçi sütü başta B₁₂ vitamini olmak üzere bazı vitaminler ile mangan ve demir bakımından fakirdir. Bu nedenle uzun süre keçi sütü ile beslenenlerde kansızlık görülebilmektedir (Haenlein, 2007).

1.3. Vitamin

Çözünürlüğüne göre iki gruba ayrılmış bilinen 13 vitamin vardır; sekiz B vitamini ve C vitamini (askorbik asit) suda çözünürken, A vitamini (retinol), D₃ vitamini (kalsiferoller), E vitamini (tokoferoller) ve K vitamini (phyllo ve menaquinones) yağda çözünür. Vitaminler, ilk önce, çok düşük konsantrasyonlarda gerekli biyolojik özelliklere sahip faktörler olarak karakterize edildi. İnsanlar tarafından sentezlenemezler ve dolayısıyla diyet tarafından sağlanmalıdır. Vitamin eksiklikleri spesifik hastalıklara neden olur; örneğin, C vitamini eksikliği ve skorbit hastalığı. Vitaminler başlangıçta, moleküler özelliklerinden (Graulet ve ark., 2013), spesifik biyolojik aktivitelerden veya etki tarzlarından ziyade bu özelliklere göre sınıflandırılmıştır. Etki biçimleri açısından üç ana eğilim ortaya çıkmaktadır. Vitaminler A ve D, spesifik nükleer reseptörler (steroid veya tiroid hormonları gibi) aracılığıyla birçok genin ekspresyonunu düzenleyen hormon benzeri aktiviteye sahiptir.

İnsan vitamin gereksinimlerini karşılamak, dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yiyeceklerde vitamin takviyesi veya ek provitamin A (karotenoidler) sağlamak için altın pirinç gibi katma değerli yeni yiyeceklerin geliştirilmesi gibi çeşitli çözümler önerilmiştir. Yeterli beslenme yoğunluğuna sahip çeşitlendirilmiş bir diyet de vitamin sağlamak için iyi bir yoldur, ancak coğrafi konuma, mevsime, ekonomik faktörlere, sosyo-kültürel davranışlara ve yaşa bağlı olarak yeterli beslenme kalitesine sahip bir diyete girmek her zaman mümkün değildir.

Süt ve süt ürünleri 13 vitamin içerdikleri için güvenilir bir vitamin kaynağı olarak düşünülebilir. Süt özellikle doğumdan sonra ve çocukluğunda insanın diyetinde önemli bir bileşeni oluşturmaktadır. Yetişkinlerde bile, süt tüketimi ve süt ürünleri tüketimi İzlanda'da veya Finlandiya'da yılda kişi başına tüketilen 180 kg'dan Çin veya Japonya'da 50 kg'a kadar önemli kalmaktadır (Haug ve ark., 2007). Süt ve süt ürünlerinde doymuş yağ asitlerinin varlığına ilişkin olumsuz imaja rağmen, Fransa'daki gıda bileşenlerinde ve beslenme alışkanlıklarında (Coudray, 2011), Hollanda'daki (Vissers ve ark., 2011) veya Birleşik Devletler (Drewnowski, 2011) mikrobese konsantrasyonlarına bakan birkaç yeni araştırma süt ve süt ürünlerinin iyi kaynaklar olduğunu ve insan beslenmesinde A, D₃, B₂, B₅, B₉ ve B₁₂ vitaminlerinin birincil katkıda bulunduğu konusunda hemfikirdir. Üstelik süt ve süt ürünlerinin iyi beslenme değeri ve nispeten düşük maliyeti, onları "besleyici maddeleri en az para karşılığında tedarik ettikleri" gerekçesiyle, Batı toplumlarında ya da gelişmekte olan ülkelerdeki ekonomik açıdan dezavantajlı nüfus için, vitaminler de dahil olmak üzere çok cazip besin kaynakları haline getirmektedir (Drewnowski, 2011).

Süt inekleri, keçileri ve koyunları, dünyadaki süt ürünlerinin % 87'sini üretirken, diğer süt ürünleri kurak ve yarı kurak bölgelerdeki develer gibi bazı coğrafi bölgelerde önemli olabilir (Medhammar ve ark., 2012). Literatüre ait bir derlemede, süt vitamin konsantrasyonlarının genel deseninin, bu türlerin hepsi için ,farklılıklar bazı vitaminler arasında mevcut olsa da süt türlerinde (Graulet ve ark., 2013) benzer olacağı belirtildi (vitamin C'nin en yoğun olduğu konsantrasyondan en düşük B vitamini konsantrasyonuna ve D vitamininin konsantrasyonuna kadar).

Vitaminlerin çoğunda Tavsiye Edilen Günlük Alınması Gereken Besin Miktarı (RDA; Ulusal Araştırma Konseyi, 1997, 1998, 2000, 2001) popülasyonun% 97 ila % 98'inin (yaş, cinsiyet ve kadınlara göre fizyolojik durum) göre önerilir. Öneriler yaşla değişir ve genellikle boy dengede olma eğilimi gösterdiğinde pubertasyondan sonra maksimum değere ulaşır. Yine de, vücut ağırlığına göre rapor edildiğinde, bebekler, çocuklar ve gençlerde gereksinimler yetişkinlerden çok daha fazladır.

1.3.1. A vitamini

Yağda çözünen bir fare büyüme destekleyici faktör olarak Hopkins (1912) ve Osborne ve Mendel tarafından 1900'lerin başında (1914) tanımlanmıştır. Aktif A vitamini Fuson ve Christ (1936) ve Kuhn ve Morris (1937) tarafından sentezlendi. A vitamini, kritik biyolojik fonksiyonlarda bulunan yağda çözünen bir vitamindir. Üç ana formda oluşur: retinol, retinal ve retinoik asit. Sütteki retinol içeriği yemlerde β -karoten seviyesinden etkilenir (Sharma ve ark.,1993; Goyal ve ark., 1984). Diyetteki β -karoten, bağırsak epitelinde ve karaciğerde β -karoten-15-15'-dioksigenaz enzimi tarafından retinala dönüştürülür. İneklerin aksine, keçi ve koyun sütleri sadece retinol içerir ve genellikle tamamen retinolden dönüştürülmüş bir β -karoten içermez (Raynal-Ljutovacnet ve ark., 2008) böylece sığır ve daha küçük geviş getirenin süt ürünleri arasındaki rengin gözlenen farklarının nedenini açıklamaktadır (Park ve ark., 2007).

A vitamininin aldehit formu olan retinen, karanlık uyarlanmış gözlerin retinasından izole edilmiştir ve loş ışıkta görme ile ilgilidir. A₁ vitamini tuzlu su balığında bulunurken, A₂ vitamini tatlı su balıklarında daha fazla bulunur. Balık yağları, serbest alkoller veya esterler olarak A vitamini içerir. A vitamini alkolü, ısıya kararsız olan ve hava oksidasyonuna maruz bırakılan açık renkli bir yapışkan yağ olarak bulunur. A vitamini, suda çözünmez ancak yağda ve organik çözücüde çözünebilir (Dam ve Sondergaard, 1964).

Vitamin A, epitelyal hücrelerin korunmasında önemlidir. A vitamini, yeni hücre büyümesi için uyarıcıdır ve enfeksiyona karşı dirençli olmaya yardımcı olur. Memelilerdeki çeşitli yaşlılık koşulları altında uzun ömürlülüğü artırır. Vitamin A ve retinen normal görme için gereklidir (Dam ve Sondergaard, 1964; West ve ark., 1966). Retinadaki ışığa duyarlı rhodopsin'in yenilenmesi için omurgalılarda A vitamini gerekir (Blomhoff ve ark., 1992).

UNICEF programlarına rağmen, A vitamini eksikliği büyük bir sorun olarak kalmaktadır. Eksikliği en yaygın olanı; kan ölçümleriyle saptanan alt klinik eksiklikler göz önüne alındığında, 3 milyon çocuğun yılda bir kseroftalmi geliştirdiği, tahminlerin ise 250 milyona yükseldiği tahmin edildi (FAO/ WHO, 2001). Risk altındaki konular üç yaşın altındaki çocuklardır, çünkü bu hızlı bir büyüme dönemidir, emzirmeden diğer

gıdalara, vitamin A'nın iyi kaynakları olmayabilecek beslenme geçişine ve ciddi enfeksiyonlara sahiptir. Koyun ve keçi sütü, A vitamini bakımından inek sütüne göre daha zengin; koyun sütü, diğer geviş getirenlerin (özellikle de ineklerin) vitaminlerinden daha zengin görünüyor. Cod karaciğer yağı, nispeten az miktarda A vitamini içeren tipik bir standart referans yağdır, oysa siyah levrek, kılıçbalığı ve ling cod yağları 100 kat daha fazlasını içerir.

Hipovitaminoz A; kötü büyüme, zayıf görme, epitel dokusunun keratinizasyonu, kseroftalmi, gece körlüğü, gözün ön bölmesinde kanama, yüzgeç tabanındaki kanama ve anormal kemik oluşumu ile karakterizedir (Dam ve Sondergaard, 1964; Aoe ve ark., 1968; Kitamura ve ark., 1967; Dupree, 1966; Poston ve ark., 1966). Domuzlarda, tavuklarda, sıçanlarda, tavşanlarda ve ördeklerde sinir dejenerasyonu bildirilmiştir, ancak uzun süre yetersizliklerin ardından balıklarda bazen gözlemlenmektedir. Hypervitaminoosis A, balıklarda (Burrows ve ark., 1952; Halver, 1970) ve diğer hayvanlarda; karaciğer ve dalak büyümesi, anormal büyüme, deri lezyonları, epitelyal keratinizasyon, baş kıkırdağının hiperplazisi ve olağandışı kemik oluşumu, ankiloz ve omurların füzyonuyla sonuçlanmasıyla tarif edilmiştir.

1.3.2. D₃ Vitamini

Steenbock ve Black (1924), ultraviyole ışığın antirakitik fonksiyonda yer aldığını ve provitamin D'nin Windaus ve Hess (1927) ve Rosenheim ve Webster (1927) tarafından ergosterol olarak tanımlandığını göstermiştir. D₃ vitamini (kolekalsiferol) deride ultraviyole radyasyona maruz bırakıldığında 7-dehidrokolesterolün halka bağlarından birinin koparılmasıyla çoğu hayvan dokusunda oluşur. Kolekalsiferol, yağ ve organik çözücüler içinde çözünen beyaz ve kristalin bir bileşiktir ve hafif alkali veya asit solüsyonlarında ısınmaya ve oksidasyona karşı kararlıdır (Dam ve Sondergaard, 1964). Halkalarda ya da yan zincirdeki fonksiyonel gruplarda ikame edilen birkaç türev, vitaminin öncüllerinin ya da izotellerinin izomerleri olup, farklı hayvanlarda değişken biyolojik aktiviteye sahiptir.

D vitamini, yalnızca mineral homeostazı (kemiklerde, bağırsaklarda ve böbreklerde) değil, etki mekanizmaları hakkında yeni bilgilerle de yönlendirilir, aynı

zamanda tüm dokularında bulunan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla etki gösteren bir endokrin sistem aracılığıyla etkisini gösterir. "D vitamini" terimi, ana öncüsü olarak ergokalsiferol (D₂-alt ailesini) ve kolekalsiferolü (D₃-alt ailesini) içeren 30'dan fazla kalsiferol ailesinin bileşiklerini içerir. Bunların her ikisi de, ergokalsiferol için bazı bitkiler veya mantarlar, mayalar ve güneş kolesterolü için hayvan derisinde güneş ışınlanması etkisi altında üretilmektedir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol, önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye (serumdaki konsantrasyonu D vitamini statüsünün göstergesi olarak düşünülür) hidroksilasyon yoluyla dönüştürülmesi gereken pro-hormonlardır ve daha sonra böbreklerdeki gibi tamamen 1,25-dihidroksivitamin D olarak aktif hale gelirler (Tripkovic ve ark., 2012). Aktif formlar, bir nükleer transkripsiyon faktörü olan VDR vasıtasıyla çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler (DeLuca, 2004). D vitamininin iyi bilinen görevi genleri bağırsak emilimi, kemik mineralizasyonu ve renal reabsorpsiyon seviyelerinde kalsiyum (fosfor) homeostazını etkilemesidir. Bununla birlikte, şu anda VDR'nin bağışıklık, metabolizma, kardiyovasküler fonksiyon, çoğalma ve kas-iskelet mukavemeti gibi pek çok önemli fonksiyonda yer alan hemen hemen her hücrede ve organda ekspres edildiği kabul edilmektedir (Pludowski ve ark., 2013).

D vitamini, kalsiyumun bağırsaktan emilimini harekete geçiren 1.25-dihidrokokalekalsiferolün bir öncüsü olarak işlev görür. D vitamini, kalsiyum ve inorganik fosfat homeostazını sürdürmek için gereklidir. D vitamini, alkalik fosfataz aktivitesinde bulunur, bağırsakta kalsiyumun emilimini artırır ve paratiroid hormonunun kemiğe etkisini etkiler (Dam ve Sondergaard, 1964; West ve ark., 1966).

Düşük kalsiyum sularındaki düşük D vitaminleriyle beslenen balıklarda hayvanlar için ayrıntılı olarak tarif edilen raşitizm ve anormal kemik oluşumu gözlenmektedir. Beyaz kas da tetani ve kas liflerinde yapısal değişiklikler bulunan bozulmuş kalsiyum homeostazı bildirilmiştir (George ve ark., 1979). Poston (1969), büyük miktarda D vitamini besleyen alabalıkların bozulmuş büyüme, uyuşukluk ve koyu renklenme gösterdiğini göstermiştir. Yüksek D vitamini alımı, kemik ve dokulardan fosfor ve kalsiyumu harekete geçirir ve kırılabilir kemikler, yetersiz büyüme ve hipervitaminoz D'ye maruz kalmış insanlarda tarif edilen bulantıya bağlı kötü iştah ile sonuçlanabilir (Dam ve Sondergaard, 1964; West ve ark., 1966).

Birçok hayvanın D vitamini gereksinimleri, cildin güneş ışığına maruz kalmasıyla karşılanabilir ve bu da kolesterol türevlerini halka yapısı kopması ile harekete geçirir. Vitamin, yağda çözünebilir ve lipid depolarında biriktiği için, balık karaciğeri yağı malzemenin zengin bir kaynağıdır.

1.3.3. E Vitamini

Antisterility (E vitaminin etkilerini anlatmak için kullanılan bir deyim, kısırlığın önlenmesi, tedavi edilmesi) bir vitaminin varlığı Evans and Bishop (1922) tarafından öne sürülmüştür. Bu faktör, Sure (1924) tarafından "vitamin E" olarak adlandırıldı. Aktif tokoferol, Karrer ve ark., (1938), tarafından izole edildi, karakterize edildi ve sentezlendi.

E vitamerleri, tokoferoller olarak bilinen bileşiklerdir ve doymuş bir yan zincire sahip olan tokol türevleri veya yan zincirde üç doymamış karbon-karbon bağ ihtiva eden tokotriol türevleridir. En önemli tokoferollerden biri; α -tokoferol (5,7,8-trimetiltokol)dir. Saf tokoferoller, kristalin bileşiklerin oluşturulması için esterleşme yapabilen yağda çözünür yağlardır. Tokoferoller, oksijen olmadan ısınmaya ve asitlere kararlıdır, ancak oksijen, peroksitler veya diğer oksitleyici ajanlar yokluğunda hızla oksitlenirler (Dam ve Sondergaard, 1964). Tokoferoller ultraviyole ışığa duyarlıdır ve serbest formda mükemmel antioksidanlardır, oysa tokoferol esterleri, in vitro antioksidanlarda zayıf olurlar.

Tokoferoller hücre içi ve doku plazmasında kararsız metabolitlerin homeostazını korumak için inter ve intraselüler antioksidanlar gibi davranırlar. Fizyolojik antioksidanlar olarak, bunlar genellikle oksitlenebilir vitaminleri ve labil doymamış yağ asitlerini korurlar. Vitamin E, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını durdurmak için glutatyon peroksidaz enziminde selenyum ve askorbik asit ile birlikte çalışır (Lehninger, 1977).

Vitaminler C ve E, radikalleri tutma veya elektronları veya hidrojen atomlarını değiştirme yetenekleri nedeniyle, ilgili matrislerinde büyük doğal antioksidandır. Böylece yaşayan hücrelerdeki veya biyolojik sıvıların diğer bileşenlerini oksidasyon ve peroksidasyon süreçlerinden korurlar. Oksidatif riskler, mitokondriyum, peroksizomlar,

sitokrom P450 ve oksidasyon süreçlerinde kantitatif olarak önemli bir fonksiyona sahip fagositler tarafından doğal olarak üretilen oksidanlardan ve radikallerden gelmektedir (Bramley ve ark., 2000). Hayvanlardaki en aktif E vitamini α -tokoferoldür (Traber, 2013). Yağda çözünen bir bileşen olarak, α -tokoferol hücre membranlarında bulunur ve lipoprotein zarfları çevreleyen çoklu-doymamış yağ asitlerini (PUFA) oksidatif hasardan korumaya imkân tanır. Vitamin E, antioksidan özelliklerini, lipid radikali temizleyerek ve/veya oksidatif zincir reaksiyonlarını sona erdirerek uygular. Bunu yaparken, vücut hücrelerinin ve lipoproteinlerin, özellikle çok sayıda biyolojik süreçlerde membranöz sinyal iletimi için önemli olan membran akışkanlığına etki eden uygun fonksiyonlarını desteklemektedir (Bramley ve ark., 2000).



2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Reiter (1993) Pineal bez hücreleri hafif çalışma saatlerinde serotonin üretirken, gece karanlık koşullar altında serotonin, işlevleri zamanlaması açısından çevre, vücut organları, dokular ve hücreler arasında bir arabulucu olarak görev yapan melatonine (MLT) metabolize edildiğini göstermiştir. Dawson ve ark. (1993), Melatonin ritmi: Hem bir saat hem de bir takvim adlı çalışmalarında melatonin uyarılmayı ve uyku eğilimini azaltarak uykunun düzenleyici süreçlerinde yer alan bir nöro-hormon olduğunu çalışmalarıyla ortaya koymuşlardır.

Valtonen ve ark. (2001) ineklerin tutulduğu karanlık fazı 17 saate yükseltmek gece sütündeki MLT konsantrasyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Doğal olarak eksprese edilen melatonin içeriğine sahip süt üretmek için yöntem adlı çalışmalarında Haigh, ve ark (2003) 50 lux'lik düşük ışık yoğunluğuna maruz kalan ineklerin daha yüksek yoğunluklara nispeten gece süt Melatonin konsantrasyonunu arttırdığı belirmişlerdir.

Asher ve ark. (2015) "Krono-fonksiyonel süt": Farklı gece aydınlatma koşullarında gece sütündeki melatonin konsantrasyonları ile gündüz sütü arasındaki farkı adlı çalışmalarında; Farklı gece aydınlatma koşullarına sahip olan iki süt çiftliğinden gündüz ile gece arasındaki süt örneklerini karşılaştırarak melatonin konsantrasyonundaki farklılıkları değerlendirdiler : (1) doğal karanlık (Koyu-Gece); (2) Gece kısa mesafeli Yapay Işık (ALAN, Gece Aydınlatmalı). Her ticari süt çiftliğinden 14 İsrail Holstein ineğinden 04:30'da "Gece sütü" saat 12:30'da "Günlük süt" numuneler toplandı ve melatonin konsantrasyonu açısından analiz edildi. Gece aydınlatma koşullarının inek sirkadyen ritimleri üzerindeki etkilerini incelemek için, Kalp Ritminin (HR) günlük ritimleri kaydedildi. Gece-süt örneklerinin melatonin konsantrasyonları karanlık gece grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Gece-Aydınlatılmış koşullardan (sırasıyla 30.70 ± 1.79 ve 17.81 ± 0.33 pg / ml) daha yüksekti. İlginçtir, gece aydınlatma koşulları, gece-aydınlık koşullardan (sırasıyla 5.36 ± 0.33 ve 3.30 ± 0.18 pg/ml) Karanlık-Gece koşulları değerlerinin önemli ölçüde ($p < 0.001$) yüksek olduğu gündüz melatonin konsantrasyonlarını da etkiliyordu. Karanlık Gece grubunda Gece-Aydınlatılmış grubuna kıyasla süt verimi ve süt bileşiminde somatik hücre sayımı

(SCC) hariç diğer iki tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.02$). Karanlık gece koşullarında süt kalitesinin, gece ve gündüz arasındaki ayrımın melatoninden doğal olarak zengin olan krono işlevsel süt üreteceğini çiftçilere bildirmişlerdir.

Martin ve ark. (2007), Melatoninin Yeni Zelanda'da otlayan süt ineklerin verim ve kompozisyon üzerindeki etkileri adlı çalışmalarında amaçları, melatoninin uygulanmasıyla, yaz aylarında otlayan süt ineklerinin süt verimini ve kompozisyonunu değiştirip değiştirmeyeceğini belirlemektir. Denemede 12 dizi ilkbahar buzağılayan özdeş ikiz Hollanda ineği kullanılmıştır. Kasım ayının sonlarında (geç ilkbaharda), her kümeden birer ikiz ineğin kulağına (108 mg melatonin/inek) yavaş salınan melatonin implantları verildi. 12 hafta süreyle artan dolaşımdaki melatonin konsantrasyonunu korumak için 4 haftalık aralıklarla iki implant daha gerçekleştirildi. Diğer ikizler kontrol görevini üstlendi. Süt verimi ve bileşimi, tedavi öncesi iki kez ve daha sonra 12 hafta boyunca dört kez ölçülmüştür. Melatonin, prolaktin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonları daha sonra deney sırasında iki kez ve daha sonra (melatonin ve prolaktin) yedi veya üç defa (IGF-1) kan plazması içinde ölçülmüştür. Tüm ineklerin yönetim prosedürleri benzerdi ve inekler, kendi beslenme kaynağı olarak yaklaşık 30 kg DM/inek günlük bir mera izniyle otlatıldı. Melatonin ile tedavi edilen ineklerde, plazmada ortalama prolaktin konsantrasyonlarının da bir azalma vardı, ancak IGF-1 konsantrasyonları değişmedi. Melatonin, süt verimi tedaviden 6 hafta sonra azaltıldı ve 12 haftalık deney periyodunun sonunda melatonin ile tedavi edilen ineklerin süt verimi % 23 oranında düştü. Melatonin aynı zamanda sütteki laktoz konsantrasyonunu azalttı, ancak yağ, protein ve kazein konsantrasyonlarının arttırdı, mevsimlik süt ineklerinin geç laktasyon döneminde görülen değişiklikler büyük ölçüde benzerdi. Sonuçlar, Yeni Zelanda süt sistemlerinde sezon boyunca süt hacminde ve kalitede farklılıkların bazılarının, plazma prolaktin konsantrasyonlarının azaltılmış konsantrasyonları ile bağlantılı olarak plazma melatoninin artan konsantrasyonlarının aracılık ettiği fotoperiyottan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Edyta ve ark. (2013), Mevsimlik Olarak Yetiştirilen Koyunlarda Melatoninin Çeşitlendirilmiş Sinyalinin Süt Verimine Etkisi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaların amacı, yüksek gebelik etkilerinde melatoninin ortaya çıkışının mevsimlik koyunlarda süt salınımını etkileyip etkilemediğini belirlemektir. Araştırmalar 60 tane

Uzun Yünlü Polonya koyunu üzerinde gerçekleştirildi. Koyunlar üç gruba ayrıldı: Grup I (n = 20 - kontrol grubu, Şubat ayında kuzulandı), Grup II (n = 20 - Haziran ayında kuzulanmış ve doğal gün boyu şartlar altında tutulan bir grup koyun), Grup III (n = 20 - melatonin implantları yavrulamadan altı hafta önce enjekte edilen bir grup koyun, Haziran ayında koyun yavruladı). Kuzular, anneleriyle hayatlarının 56. gününe kadar yetiştirildi. Kuzular süttten kesildikten sonra koyunlar günde iki defa kurak olana kadar mekanik olarak sağıldılar. Ayda bir kez melatoninin konsantrasyonunu belirlemek için her gruptan altı koyundan toplu süt örnekleri alındı. Verimleri her 10 günde bir ayrı kontrollere tabi tutulmuştur. Yapılan araştırmalar, Şubat ayında kuzulama yapan koyunların (Grup I) sağım döneminde (37.8 ± 8.1 l) en yüksek süt verimleri sergilediğini göstermiştir. Diğer iki grubun süt performansı daha düşüktü ve Haziran ayında kuzulayan koyunlarında 30.2 ± 9.4 litre, melatonin implantları olan koyunda 29.2 ± 7.6 litreye ulaştı. Koyunlarda yüksek gebelik durumunda kısa süreli bir durum yaratmak için melatonin sinyalinin girişi hem kuzuların yetiştirilmesi sırasında hem de sağım döneminde süt verimlerinin düşmesine neden olmuştur.

Aino ve ark. (2008); Keçilerde Melatonin, Kortizol, Leptin, Serbest Yağ Asitleri ve Gliserolün Günlük ve Mevsimsel Ritimleri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Finlandiyalı yerel dişi keçilerinin melatonin, kortizol ve leptin düzeyleri ile lipid metabolizması içindeki günlük ve yıllık değişimleri araştırmışlardır. Deney hayvanları, yedi yetişkin dişi yerel Finlandiya keçi içermektedir. İki yıl süren deneylerin başlangıcındaki hayvanların ortalama yaşı 9 yıldır, 5-13 yaş aralığındadır. Ortalama ağırlık 50 kg, aralık 46-54 kg idi. Bütün keçiler klinik olarak sağlıklı, gebe kalmamış ve emzirmiyorlardı. Deneyler Helsinki, Finlandiya'da (60° N) gerçekleştirildi. Hayvanlar doğal ışık periyodlarında taklit eden yıllık değişiklikleri aşağı yukarı yapay ışık koşullarında muhafaza ettiler. Ortam sıcaklığı ve besleme rejimi sabit tutuldu. Çalışma değişkenleri, ilk olarak hafif/karanlık (LD) koşullarda ve daha sonra da sürekli karanlıkta (DD) 2 saat aralıklarla 24 saatlik periyotlar boyunca farklı mevsimlerde toplanan kan örneklerinden elde edilmiştir. Sonuçlar, melatonin sinyalinin keçilerdeki fotoperiyodun mevsimsel değişiklikleri hakkında güvenilir bilgi taşıdığını göstermektedir. Hafif-Karanlık'daki melatonin salınımı süresi, kış mevsiminde süre önemli ölçüde kısaltıldığı durumlar hariç karanlık fazın uzunluğunu yakından takip eder

. Karanlıkta, keçiler iki tür endojen melatonin kalıbı sergiler: kış, erken ilkbahar, erken sonbahar ve geç sonbaharda bir "kış örüntüsü" ve geç bahar ve yaz aylarında bir "yaz örneği." Geç " ilkbaharda ve erken sonbaharda (LD 14/10) eşit sürekli Hafif-Karanlık koşullarında, geç bahar dönemi yaz mevsiminde olduğu gibi, ve kışdaki erken sonbahar deseni Sürekli karanlıkta bir gün sonra endojen melatonin ritimleri biraz farklı bulundu. Ancak, sürekli karanlıkta 3 gün sonra, bahar ve sonbahar aylarında eşit sayıda ışık periyodu altındaki desenler farklı değildi. Endojen melatonin salgısı, periyodik saat mekanizmaları ve / veya uzun süreli fotoperiyodik öykü ile modüle edilebilir.

Çalışma melatonin ve serbest yağ asidi günlük ve yıllık ritimleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hafif/karanlık koşullarda hem melatonin hem de serbest yağ asidi sabit ritmiktir. Melatonin salgısı, kışın hariç ışıklandırma kapalı ve ışıklandırma açık süreleri tarafından sürüklendi. İki ritim arasında genel bir paralellik vardı, önemli bir istisna dışında: Kışın hafif/karanlık koşullarda, serbest yağ asidi seviyelerinin sabah yükselmesi, melatoninin azalma evresi ile değil, ışıklarla çakıştı; oysa sürekli karanlık koşullarda, serbest yağ asit pik birkaç saat ilerledi ve melatonin azalan fazı ile çakıştı.

Minghui ve ark., (2017), Ekzojen melatonin, Holstein ineklerinde somatik hücre sayısını azaltır adında bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarında, ineklerde melatoninin süt somatik hücre sayısı (SCC) üzerindeki yararlı etkilerini değerlendirmişlerdir. Araştırmalar, Pekin Çin'deki bir ticari süt sürüsünde gerçekleştirildi. Denemeye, yüz kırk adet Holstein süt ineği dahil edildi. Bu çalışma süresince, yaklaşık yıllık süt üretimi, sürüdeki her inek için 9.102 ila 11.020 kg olmuştur. İnekler günde üç kez sağıldı. Emziren inekler kabin ve beslenme alanlarında yetiştirildi. Beslenme alanında, ineklerin dinlenme yerine bakan su fiskiyeleri sıcaklık yaklaşık 25 °C'ye ulaştığında otomatik olarak etkinleştirildi. Melatonin etanol içinde eritildi ve karanlık bir odada iken normal tuzlu su ile seyreltildi. Her hayvana parenteral bir solüsyonda 4.64 mg melatonin verildi. İneklere melatonin ard arda dört gün boyunca sabah 08: 00'de boyun kısmında deri altına enjekte edildi. Her bir ineğin koksigeal kan damarından ilk numuneler 8:00'de melatonin enjeksiyonundan hemen önce alındı. Bundan sonra, son melatonin enjeksiyonundan bir ve üçüncü günlerde saat 08.00'de kan numuneleri toplandı. Süt numuneleri her gün melatonin tedavisinden önce üç gün

boyunca toplandı ve son melatonin enjeksiyonundan sonra 18 gün boyunca numuneler toplandı. Süt örnekleri, somatik hücre sayımının analizi için kullanılmıştır. Tüm örnekler sabah sağımdan sonra toplandı. Melatoninin somatik hücre sayımı üzerindeki etkilerini incelemek için, yüz yirmi inek süt somatik hücre sayımına dayalı olarak dört gruba ayrıldı. Her grupta, ineklerin yarısı melatonin ile tedavi edildi. Melatonin tedavisi süt somatik hücre sayımını önemli ölçüde azalttı. Potansiyel mekanizmayı araştırmak için, nispeten yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 inek, melatonin tedavisinden sonra kanlarının biyokimyasal ve immünolojik profillerini değerlendirmek üzere seçildi. Melatonin ile yapılan tedavi sütteki somatik hücre sayımını önemli ölçüde azalttı, serum kortizol konsantrasyonlarını düşürdü ve albumin, alanin transaminaz ve laktat dehidrojenaz düzeylerini artırdı. Melatonin ile tedaviden sonra, IgG ve IgM konsantrasyonu geçici olarak yükseldi, daha sonra beyaz kan hücreleri ve lenfositler için gözlemlenen değişikliklere benzer şekilde önemli ölçüde azaldı. Sonuç olarak, melatonin tedavisi somatik hücre sayısını azaltarak süt kalitesini geliştirmiştir. Bunun nedeni ineklerde melatoninin bağışıklık aktivitesini arttırması olabilir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışmamızın materyalini, dört mevsimde sağmak üzere 20 Simental İrki İnek, 20 Akkaraman İrki Koyun ve 20 Yerli Kıl Keçisi oluşturdu. İnek grubu dört mevsimde aktif olarak sağıldı. Keçi ve koyun ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sağılmaya başlandı. Süt numuneleri her mevsim için belirlenen bir günde sabah akşam sütü olmak üzere ayrı olarak alınmıştır. Denek grubunu oluşturan ineklerin süt numuneleri Van Erciş yolu üzerinde kişiye ait bir çiftlikte alınmıştır. Diğer grubu oluşturan Keçi ve Koyun süt numuneleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'ne ait çiftlikte alınmıştır.

3.1.1. Melatonin tayininde kullanılan alet ve malzemeler

Eliza Plate Reader (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep, Turkey)

Eliza washer (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep, Turkey)

Sheep Melatonin (E0059Sh-MT) Elisa Kit (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep, Turkey)

Bovine Melatonin (E0302Bo-MT) Elisa Kit (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep, Turkey)

Goat Melatonin (E0004Go-MT) Elisa Kit (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep, Turkey)

Ependorf tüp,

3.1.2. Vitamin A,E,D tayininde kullanılan alet ve malzemeler

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Thermo Sentific Pinligan Surveyor)

HPLC kolonu (C-18, 250x4,6 mm, Supelco),

Vorteks (Mixer VM20)

Hassas terazi (Sartrorius),

Derin dondurucu (Arçelik),

Ayarlanabilir otomatik pipetler (Socorex, Swiss, Brand)

Vial HPLC(Agilent)
Ependorf tüp,
Santrüfuj (SED 6),
Azot gazı tüpü,
Serum saklama tüpleri,
Plastik santrüfuj tüpleri

3.1.2.1 Kimyasal Maddeler

Retinol standardı (vitamin A) (Sigma)
 α -tokoferol standardı (vitamin E) (Sigma)
Cholecalciferol standardı (vitamin D₃) (Fluka)
Etanol (Merck)
Metanol (HPLC Grade, Merck)
n-Hekzan (Merck)

3.1.2.2 Süt Numunelerinin Ekstraksiyonları

Vitamin A, D ve E analizleri için 200 μ l süt plastik tüplere alındı. Üzerlerine 200 μ l etanol eklenip 1 dakika vorteksle karıştırıldı. Bunların üzerlerine 800 μ l n-hekzan ilave edilip tekrar 1 dakika vortekslenip, 2000 RPM'de 10 dakika santrüfuj edildi. Oluşan hekzan fazından 600 μ l alınarak azot gazı altında kurutuldu. Kalıntı 500 μ l metanolde çözüldürüldü ve HPLC kolonuna enjekte edildi (Kenneth ve ark., 1985, Stewart ve ark.,1984).

3.1.2.3. Sıvı kromatografisi

Vitamin A, D ve E standartları kullanılarak düzenek analizler için hazır hale getirildi. Daha sonra, hazırlanan ekstraktlardan 20 μ l alınarak sıvı kromatografisi kolonuna enjekte edildi. Vitamin A, D ve E'lerin tanınması DAD (diode-array detector) dedektörü kullanılarak 325, 265 ve 290 nm dalga boylarında yapıldı. Mobil faz olarak

metenol-su (98:2) 1.5 ml/dak akış hızında kullanıldı. Vitaminlerin ayrılmasında C18 kolonundan (4.6 mm x 25 cm) faydalanıp, hesaplamalar vitamin A ve E standartlarının pik alan ve konsantrasyonlarına göre yapıldı. (Henry ve ark.,(1998); Steward ve Hiller (1984).

3.2 Yöntem

Çalışmanın materyalini 20 Simental Irkı İnek, 20 Akkaraman Irkı Koyun ve 20 Yerli Kıl Keçisi oluşturdu. Süt numuneleri inekler için dört mevsim olacak 23 Ekim 2016 (Sonbahar), 10 Aralık 2016 (Kış), 28 Mayıs 2017 (İlkbahar),4 Haziran 2017 (Yaz) olmak üzere sabah, akşam dört kez toplandı. Keçi ve koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlar olup, üreme faaliyetleri gün ışığının uzaması ya da kısılması ile ilişkilidir. Günlerin kısaltmaya başlamasıyla ışık alma süresi azalır ve pineal bezden melatonin salgılanması artar. Koyun Sütü numuneleri için; iki mevsim olacak şekilde 25 Mayıs 2017 (İlkbahar), 4 Haziran 2017 (Yaz) tarihlerinde sabah ve akşam toplandı. Aynı şekilde Keçi Sütü numuneleri 26 Mayıs 2017 (İlkbahar), 4 Haziran 2017 (Yaz) tarihlerinde sabah, akşam numuneleri olarak alınmıştır. Çalışmamızdaki koyun ve keçilerin yaş grubu 4; yaş ineklerin yaş grubu ise 3 yaşdı. Mevsimsel değişimler ve günlük sağım periyotlarına göre örnekler Akşam Sütü: 06:00, Sabah Sütü:17:00'de alınıp, soğukta muhafaza edilip fazla beklemeden melatonin hormon düzeyleri her hayvan türü için ayrı 50 µl süt alınarak ve Rel Assay marka kit kullanılarak, Enzim Plate Reader ile 450 nm'de ölçüm yapılmıştır. Elde edilen optik dansite verileri testle birlikte içeriği yani konsantrasyonları bilinen numunelerin çalışılmasıyla elde edilen optik dansiteleri baz alınarak grafik eldesi sağlanmış ve konsantrasyon değeri bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları grafikten elde edilmiştir. Melatonin seviyelerini okuma işlemleri, Özel bir şirket (Mega Tıp Rel Assay marka Gaziantep,Turkey) tarafından ve kitteki prosedürler izlenerek yapılmıştır (Kollmann ve ark.,2006).

3.3 İstatistik Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ile incelendi. Hayvan türlerine göre değerlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler varyans analizi yöntemi ile eşli örnek t testi yöntemi kullanıldı. Vitamin değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



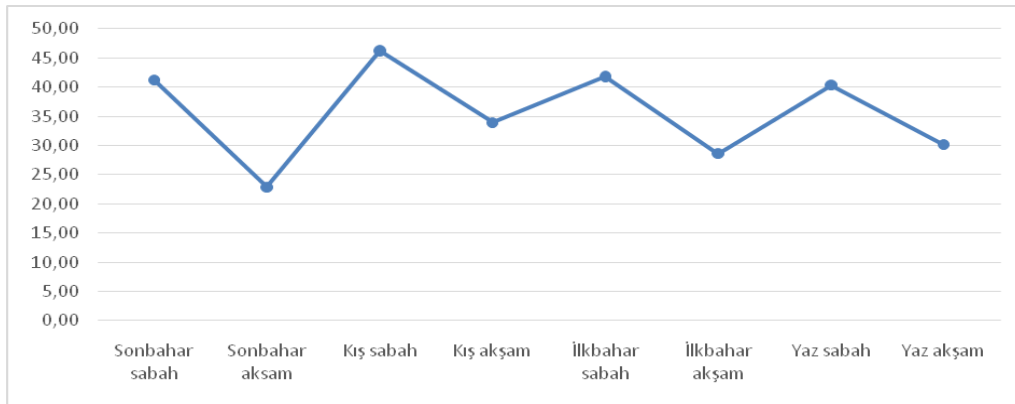
4. BULGULAR

İneklerin melatonin ortalama değerlerinin mevsimsel değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Sonbahar sabahında ortalama değer 41,3 ng/L iken sonbahar akşamında 22,9 ng/L, kış sabahında 46,3 ng/L, kış akşamında 34,0 ng/L, ilkbahar sabahında 41,8 ng/L, ilkbahar akşamında 28,6 ng/L, yaz sabahında 40,4 ng/L ve yaz akşamında da 30,1 ng/L olarak elde edilmiştir. Kış sabahı (akşam sütü) numunelerinde melatonin değeri en yüksek bulunmuştur. Akşam numunelerinde (gündüz sütü) en yüksek değer yine kış akşam numunelerinde bulunmuştur. Sonuçlar Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1’ de ayrıntılı gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. İneklerde (n=20) melatonin değişiminin karşılaştırılması

Zaman	Ortalama \pm S.Sapma (ng/L)	p
Sonbahar sabah	41,3 \pm 8,8a	<0,001
Sonbahar akşam	22,9 \pm 4,3c	
Kış sabah	46,3 \pm 8,8a	
Kış akşam	34,0 \pm 6,9ab	
İlkbahar sabah	41,8 \pm 10,1ab	
İlkbahar akşam	28,6 \pm 7,5bc	
Yaz sabah	40,4 \pm 11,7a	
Yaz akşam	30,1 \pm 7,6bc	

a,b,c: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur.



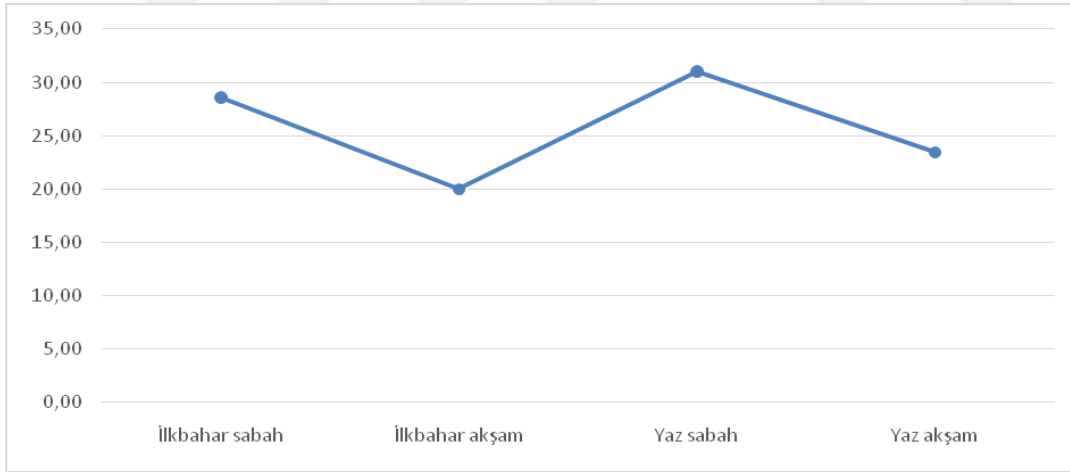
Şekil 4.1. İneklerde ortalama melatonin mevsimsel değerleri.

Keçilerde ortalama melatonin mevsimsel değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). İlkbahar sabahında ortalama değer 28,6 ng/L iken ilkbahar akşamında 20 ng/L, yaz sabahında 31 ng/L ve yaz akşamında da 23,5 ng/L olarak elde edilmiştir. İlkbahar sabahı ortalama değeri ilkbahar akşamı ve yaz akşamı ortalama değerinden daha yüksek elde edilmiştir. İlkbahar akşamı ortalama değeri en düşük ortalama melatonin değerine sahiptir ve diğer zamanlardan farklıdır. Keçilerin melatonin sonuç değerleri ayrıntılı olarak Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Keçilerde (n=20) melatonin değişiminin karşılaştırılması

Zaman	Ortalama \pm S.Sapma (ng/L)	p
İlkbahar sabah	28,6 \pm 4,4a	<0,001
İlkbahar akşam	20,0 \pm 3,2c	
Yaz sabah	31,0 \pm 6,9a	
Yaz akşam	23,5 \pm 2,6b	

a,b,c: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur



Şekil 4.2. Keçilerde ortalama melatonin mevsimsel değerleri.

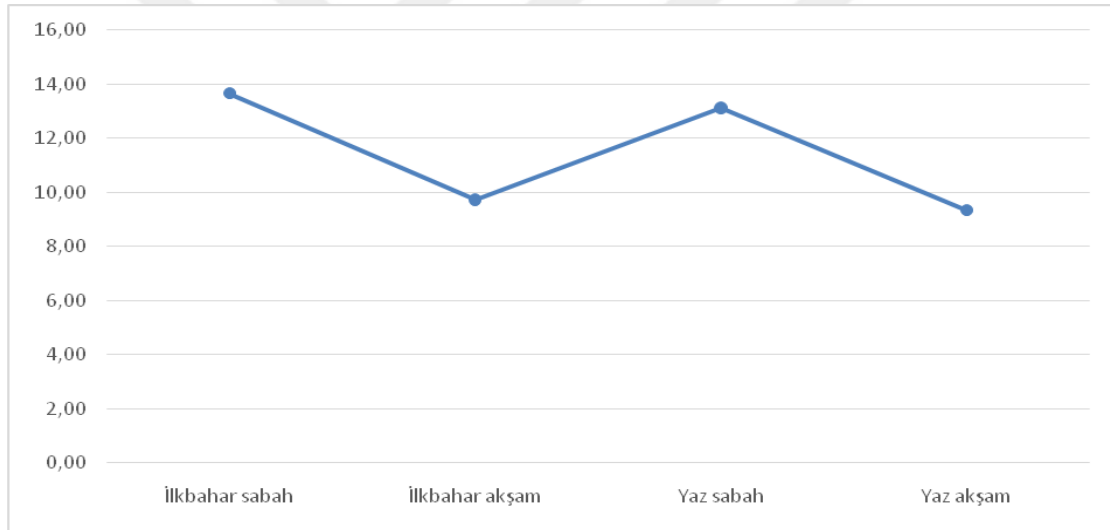
Koyunlarda ortalama melatonin mevsimsel değişim göstermektedir ($p<0,001$). İlkbahar sabahı elde edilen ortalama değer 13,7 ng/L iken ilkbahar akşamında elde edilen ortalama değer 9,7 ng/L, yaz sabahında 13,1 ng/L ve yaz akşamında da 9,3 ng/L olarak elde edilmiştir. En yüksek melatonin değeri ilkbahar sabahı (akşam sütü) numunelerinde ölçülmüştür. Ardından yaz sabahı, ilkbahar akşamı ve yaz akşamı

izlemiştir. Koyunların melatonin sonuçlarını Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Koyunlarda (n=20) melatonin değişiminin karşılaştırılması

Zaman	Ortalama \pm S.Sapma (ng/L)	p
İlkbahar sabah	13,7 \pm 2,0a	<0,001
İlkbahar akşam	9,7 \pm 2,0b	
Yaz sabah	13,1 \pm 3,2a	
Yaz akşam	9,3 \pm 2,4b	

a,b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur



Şekil 4.3. Koyunlarda ortalama melatoninin mevsimsel değerleri.

İneklerde ortalama retinol değerleri zamanla farklılık göstermemektedir ($p=0,099$). Sonbaharda ortalama değer 0,140 $\mu\text{g/ml}$ iken kışın ortalama değer 0,168 $\mu\text{g/ml}$, ilkbaharda 0,155 $\mu\text{g/ml}$ ve yazında 0,170 $\mu\text{g/ml}$ olarak elde edilmiştir. α -Tokoferol ortalama değerleri zamanla farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Sonbaharda ortalama değer 0,980 $\mu\text{g/ml}$, kışın 2,055 $\mu\text{g/ml}$, ilkbaharda 1,417 $\mu\text{g/ml}$ ve yazın da 1,898 $\mu\text{g/ml}$ olarak elde edilmiştir. Sonbaharda α -Tokoferol ortalama değeri en düşük elde edilmiştir. Kış, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde α -Tokoferol ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardır.

Vitamin D₃ ortalama değeri zamanla farklılık göstermektedir (p<0,001). Sonbaharda ortalama değer 0,006 µg/ml, kışın 0,007 µg/ml, ilkbaharda 0,007 µg/ml ve yazın da 0,017 µg/ml olarak elde edilmiştir. Yazın elde edilen ortalama değer diğer mevsimlere göre daha yüksek elde edilmiştir. Sonbahar, kış ve ilkbaharda ortalama vitamin D₃ değerleri farklılık göstermemektedir. İneklerde ki A,E,D₃ vitamin analiz sonuçlarının ortalama değerleri Çizelge 4.4’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. İneklerde (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması

Vitaminler	Zaman	Ortalama ± S.Sapma (µg/ml)	p
Retinol	Sonbahar	0,140 ± 0,017	<0,001
	Kış	0,168 ± 0,015	
	İlkbahar	0,155 ± 0,019	
	Yaz	0,170 ± 0,024	
α-Tokoferol	Sonbahar	0,980 ± 0,055a	<0,001
	Kış	2,055 ± 0,181b	
	İlkbahar	1,417 ± 0,269b	
	Yaz	1,898 ± 0,105b	
Vitamin D ₃	Sonbahar	0,006 ± 0,002a	<0,001
	Kış	0,007 ± 0,002a	
	İlkbahar	0,007 ± 0,001a	
	Yaz	0,017 ± 0,001b	

a,b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur

Keçi sütünde Vitamin A (Retinol) değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ilkbahar ve yaz aylarında p<0.01 düzeyinde anlamlı bulundu. Vitamin E (α-tokoferol) ilkbahar ve yaz aylarında p<0.001 düzeyinde anlamlı bulundu. Vitamin D₃ ilkbahar ve yaz aylarında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Keçi sütündeki vitamin analiz sonuçları Çizelge 4.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Keçilerde (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması

Vitaminler	Zaman	Ortalama \pm S.Sapma ($\mu\text{g/ml}$)	p
Retinol	İlkbahar	0,153 \pm 0,023	<0,001
	Yaz	0,093 \pm 0,048	
α -Tokoferol	İlkbahar	2,377 \pm 0,135	<0,001
	Yaz	2,080 \pm 0,203	
Vitamin D ₃	İlkbahar	0,011 \pm 0,002	<0,001
	Yaz	0,010 \pm 0,002	

Koyun sütünde Vitamin A (Retinol) değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ilkbahar ve yaz aylarında, istatistiksel olarak fark bulunamadı. Vitamin E (α -tokoferol) ilkbahar ve yaz aylarında $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Vitamin D₃ ilkbahar ve yaz aylarında $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bulundu. Koyun sütündeki vitamin analiz sonuçları Çizelge 4.6'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Koyunlarda (n=6) ortalama vitamin değerleri değişiminin karşılaştırılması

Vitaminler	Zaman	Ortalama \pm S.Sapma ($\mu\text{g/ml}$)	p
Retinol	İlkbahar	0,173 \pm 0,016	<0,001
	Yaz	0,1467 \pm 0,010	
α -Tokoferol	İlkbahar	2,022 \pm 0,178	<0,001
	Yaz	1,785 \pm 0,117	
Vitamin D ₃	İlkbahar	0,010 \pm 0,002	<0,001
	Yaz	0,016 \pm 0,001	

a,b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hormonlar ve Vitaminler, sağlıklı büyüme, gelişme ve metabolizmadaki olayların düzenli yürüyebilmesi için son derece önemli maddelerdir. Hormonlar belirli hücreler tarafından yapılan ve aktivitesini etkilediği uzak yerdeki hücrelere, kanla taşınan bir fizyolojik organik bileşiktir. En önemli hormonlardan biri olan melatonin beyinde bulunan epifiz bezinden özellikle geceleri (karanlıkta) salgılanan bir hormondur. Aynı zamanda vitaminler de vücudun sağlıklı gelişimi, sindirim fonksiyonları, enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazanması açısından oldukça gereklidir. Ayrıca vücudumuzun karbonhidrat, yağ ve proteini kullanmasını da sağlarlar. Sağlıklı bireylerin yeterli ve dengeli beslenmesi için tüketilmesi önerilen süt miktarı yaş, cinsiyet ve fizyolojik duruma (büyüme ve gelişme dönemi, gebelik, emzicilik, yaşlılık) göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, ölçüm yapılacak olan sütlerde melatonin ve A, E, D vitamin seviyelerini; hem gece ve gündüz hem de mevsimsel farklılığı tespit etmektir. Çalışmanın metaryalini 20 Simental ırkı inek, 20 Akkaraman ırkı koyun ve 20 Yerli Kıl keçisi sütü oluşturacaktır. Mevsimsel değişimler ve günlük sağım periyotlarına göre alınacak örnekler öncelikle soğukta muhafaza edilip fazla beklemeyen melatonin ve vitamin düzeylerine bakıldı.

Yapılan çalışmada elde edilen melatonin değerleri, keçilerde ortalama melatonin mevsimsel değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İlkbahar sabahında ortalama değer 28,6 ng/L iken ilkbahar akşamında 20 ng/L, yaz sabahında 31 ng/L ve yaz akşamında da 23,5 ng/L olarak elde edilmiştir. Yaz sabahı (akşam sütü) ortalama değeri ilkbahar sabahı, ilkbahar akşamı ve yaz akşamı ortalama değerinden daha yüksek elde edilmiştir. İlkbahar akşamı ortalama değeri en düşük ortalama melatonin değerine sahiptir ve diğer zamanlardan farklıdır.

Koyunlarda ortalama melatonin mevsimsel değişim göstermektedir ($p<0,001$). İlkbahar sabahı elde edilen ortalama değer 13,7 ng/L iken ilkbahar akşamında elde edilen ortalama değer 9,7 ng/L, yaz sabahında 13,1 ng/L ve yaz akşamında da 9,3 ng/L olarak elde edilmiştir. İlkbahar sabahı (akşam sütü) melatonin değeri en yüksek bulunmuştur. Ardından yaz sabahı (akşam sütü), ilkbahar akşamı ve yaz akşamı değerleri izlemiştir.

İnek sütü için, melatonin ortalama değerlerinin zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sonbahar sabahında ortalama değer 41,3 ng/L iken sonbahar akşamında 22,9 ng/L, kış sabahında 46,3 ng/L, kış akşamında 34,0 ng/L, ilkbahar sabahında 41,8 ng/L, ilkbahar akşamında 28,6 ng/L, yaz sabahında 40,4 ng/L ve yaz akşamında da 30,1 ng/L olarak elde edilmiştir. Kış sabahında (akşam sütü) elde edilen ortalama melatonin değeri en yüksek bulunmuştur. Dört mevsim için de melatonin değerleri en yüksek sabah numunelerinde (akşam sütü) ölçülmüştür. En yüksek akşam numunelerinde (gündüz sütü) kış akşamında ölçülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmada, ineklerde ortalama retinol değerleri zamanla farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Sonbaharda ortalama değer 0,140 ilen kışın ortalama değer 0,168, ilkbaharda 0,155 ve yazında 0,170 olarak elde edilmiştir. İneklerde en yüksek değer yaz olarak kabul edilmiştir.

α -Tokoferol ortalama değerleri zamanla farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Sonbaharda ortalama değer 0,980 $\mu\text{g/ml}$, kışın 2,055 $\mu\text{g/ml}$, ilkbaharda 1,417 $\mu\text{g/ml}$ ve yazın da 1,898 $\mu\text{g/ml}$ olarak elde edilmiştir. Sonbaharda α -Tokoferol ortalama değeri en düşük elde edilmiştir. Kış, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde α -Tokoferol ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardır.

Vitamin D₃ ortalama değeri zamanla farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Sonbaharda ortalama değer 0,006 $\mu\text{g/ml}$, kışın 0,007 $\mu\text{g/ml}$, ilkbaharda 0,007 $\mu\text{g/ml}$ ve yazın da 0,017 $\mu\text{g/ml}$ olarak elde edilmiştir. Yazın elde edilen ortalama değer diğer mevsimlere göre daha yüksek elde edilmiştir. Sonbahar, kış ve ilkbaharda ortalama vitamin D₃ değerleri farklılık göstermemektedir.

Koyunlarda ortalama melatonin mevsimsel değişim göstermektedir ($p<0,001$). İlkbahar sabahı elde edilen ortalama değer 13,7 ng/L iken ilkbahar akşamında elde edilen ortalama değer 9,7 ng/L, yaz sabahında 13,1 ng/L ve yaz akşamında da 9,3 ng/L olarak elde edilmiştir. İlkbahar sabahı (akşam sütü) melatonin değeri en yüksek bulunmuştur. Ardından yaz sabahı (akşam sütü), ilkbahar akşamı ve yaz akşamı değerleri izlemiştir.

Keçilerde retinol ortalama değer ilkbahar ve yaz mevsimlerine göre farklılık göstermektedir ($<0,001$). İlkbaharda ortalama değer 0,153 iken yazın ortalama değer 0,093 olarak elde edilmiştir. α -Tokoferol ortalama değeri de mevsimlere göre farklılık

göstermektedir ($p<0,001$). İlkbaharda ortalama değer 2,377 iken yazın ortalama değer 2,080 olarak elde edilmiştir. Vitamin D3 ortalama değerleri ise mevsime göre farklılık göstermemektedir ($p<0,001$). İlkbaharda ortalama değer 0,011 iken yazın ortalama değer 0,010 olarak elde edilmiştir.

Süt kalitesini belirleyen en önemli unsurlardan biri olan somatik hücre sayısı, meme bezlerindeki hücresel bağışıklık fonksiyonları ve oksidatif metabolizma ile ilişki içerisinde. Melatonin, hücresel yapıların oksidatif zarardan korunmasını sağlayarak süt kalitesi üzerinde pozitif etkiye sahip olabilmektedir. Suda ve lipidlerde kolayca çözünebilir yapıda olan melatonin, kan-beyin bariyerini ve hücre membranlarını kolaylıkla geçer. Bu nedenle serbest radikallerin olduğu hücre içi alanlarda hazır bulunur. Böylece hücre DNA'sını serbest radikal saldırılarından koruyabilmektedir. Serbest radikalleri nötralize etme ve antioksidan özelliğinin yanı sıra melatonin, nükleer reseptör yolu ile serbest radikallerin oluşumunu indirgeyen çok sayıda antioksidan savunma enzimlerinin sentezini de uyarır (Yazıcı ve ark., (2004).

Arendt ve Skene göre gece 20.00-23.00 arası yükselen melatonin düzeyi 01.00-05.00 arası doruk değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin üretilir.

Sütteki melatonin düzeyi gece yarısı maksimuma ulaşmakta, öğle vakti ise minimuma düşmektedir. Gece saatlerinde (saat 24 arasında) sağılan sütlerin gündüz sağılanlara kıyasla daha yüksek düzeyde melatonin içerdiği bildirilmektedir (Anlı, ve ark.,2012). Almanya'nın Münih kentinde bir firma üretmiş olduğu özel gece sütü kristalleri ile uykusuzluk sorununa çare bulduğunu öne sürmektedir. Patentli bu ürün olan Nacht Milchkrystalle' nin normal süttten 100 kat daha fazla melatonin içerdiği belirtilmektedir. Ürünün Avrupa da gıda grubunda, reçetesiz olarak sunulduğunu belirtmektedir. Yüksek biyoyararlılığa sahip gece sütü kristallerinin doğal melatonin yönünden zengin özel bir prosesle üretildiği belirtilmektedir. Düşük fizyolojik dozların bile vücut tarafından hızla absorbe olabileceği bildirilmektedir. Gece yatmadan önce bu kristallerin süte ilave edilerek tüketilmesi gerektiği bildirilmektedir. Firma yetkilileri: İneklerin gündüz ışığa gece ise karanlığa ihtiyaçları olduğunu, ancak ahırların gece de

aydınlık olduğunu bunun sonucunda da ineklerin kanında ve sütlerinde melatonin düzeyinin düşük olduğunu belirtmektedir (Anli, ve ark., 2012).

Asher ve ark. (2015) Farklı gece aydınlatma koşullarında gece sütündeki melatonin konsantrasyonları ile gündüz sütü arasındaki farkı adlı çalışmalarında; Farklı gece aydınlatma koşullarına sahip olan iki süt çiftliğinden gündüz ile gece arasındaki süt örneklerini karşılaştırarak melatonin konsantrasyonundaki farklılıkları değerlendirdiler. Gece-süt örneklerinin melatonin konsantrasyonları karanlık gece grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Gece-Aydınlatılmış koşullardan (sırasıyla 30.70 ± 1.79 ve 17.81 ± 0.33 pg/ml) daha yüksekti. İlginçtir, gece aydınlatma koşulları, gece-aydınlık koşullardan (sırasıyla 5.36 ± 0.33 ve 3.30 ± 0.18 pg/ml), Karanlık-Gece koşulları değerlerinin önemli ölçüde ($p < 0.001$) yüksek olduğu gündüz melatonin konsantrasyonlarını da etkiliyordu.

Schaper ve ark., (2015b)'te yaptığı çalışmada, 37 Holstein-Friesian ineğin süt melatonin konsantrasyonları mevsimsel olarak tayin etmek için, iki ayda bir ELISA ile konsantrasyon tayini yapıldı. Ortalama melatonin konsantrasyonları şubat ayında 5.4 pg/ml, ağustos ayında 11.8 pg/ml, Ağustos ve Haziran ayında istatistiksel olarak en yüksek değerlere ve şubat ayında en düşük konsantrasyonlara kadar değiştiğini bulmuşlardır.

Koyunlar yaz aylarında anoströs sergilerler ve günler kısalmaya başladığında östrozuna devam eder (Chemineau ve ark., 1992). Mevsimlik hayvanlarda melatoninin değişen fotoperiyot etkisine aracılık ettiği bilinirken, koyunlarda melatonin verilmesinin etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır (Chemineau ve ark., 1992). Melatonin ritmini değiştirmenin üremeyi nasıl etkilediğini anlamak için bu çalışmalar pinealektomi uygulanmış koyunlarda yapılmıştır (Chemineau ve ark., 1992). Bu hayvanlarda melatoninin uzun ve kısa gün profillerini taklit ederek, fotoperiyodun üremeye etkilerini çoğaltır (Abecia ve ark., 2012). Melatoninin koyun yetiştirme mevsimlerinde uygulanması, üreme mevsiminin ekonomik yükünü hafifletmek için faydalı olmuştur (Abecia ve ark., 2012).

Schaper ve ark., (2015a) Ultra yüksek sıcaklıkta işlenmiş süt (UHT), uzun raf ömrüne sahip ultra pastörize süt (ESL-HE), uzun raf ömrü olan mikro filtrelenmiş süt (ESL-MF), yüksek sıcaklıkta kısa süre pastörize süt (HTST), çiğ süt (RAW) ve

melatonin açısından zengin (gece zamanlı süt tozu, NTMP) olduğunu iddia eden bir ticari süt tozunda ELİZA ile melatonin konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Çiğ süt ve gece süt tozu en yüksek melatonin konsantrasyonlarına sahipken, UHT sütü en düşük seviyedeydi. Çiğ sütün ortalama melatonin konsantrasyonu 13.6 pg/ml idi, ancak düzeyler bireysel inekler arasında kuvvetli bir şekilde değişti (1.3-25 pg/ml). Son olarak, işlenmiş bütün inek sütü, NTMP ve çiğ süttten istatistiksel olarak daha az melatonin içerse de yine aynı boyutta (pg/ml) idi.

Yapmış olduğumuz bu çalışma da herhangi bir değişken kullanılmamıştır. Çalışma doğal olarak gelişen olaylara göre yapılmıştır. İneklerin melatonin ortalama değeri en yüksek kış sabahında (akşam sütü) elde edilmiştir. Üç tür arasında en yüksek melatonin değeri genel olarak inek türünde bulunmuştur. Çalışmamızda hiçbir değişkeni sabit tutmamakla beraber herhangi bir değişkene müdahalemiz de olmamıştır. Yalnız melatoninin bu derece yüksekliğini ineklerin muhafaza edildiği yere ve karanlıkta kalma süreleri olduğunu düşündük. İnekler tamamen kapalı yüksek bir ahırda tutulmaktaydı. Ve akşamları herhangi bir yapay ışıklandırmaya maruz kalmıyorlardı akşam saat 19:00 dan sabah 06:00'a ya kadar tamamen karanlıktaydılar. Yalnız kış değerinin diğer mevsimlerden yüksek oluşu kış akşamlarının uzun olmasına bağlanmıştır. Kışın akşam numuneleri bir saat daha erken saatte toplanmıştır. Bu da ineklerin karanlıkta kalma sürelerini artırmıştır. Bu yüzden kış değerinin yüksek olduğu düşünülmüştür. Genel olarak üç tür içinde sabah numunelerindeki (akşam sütü) melatonin değeri akşam numunelerinden (gündüz sütü) daha yüksek bulunmuştur. Koyun ve keçilerin aldığı yer açısından ineklere kıyasla farklılık vardı. Zaten iki hayvan türünde sadece iki mevsim değerlendirmeye alınmıştır. Gündüz vaktinde otlatılan koyun ve keçi mevsimlerin elverişliliğinden ötürü üstü yarı kapalı fakat yanlardan açık etrafı kısa duvarlarla örülü bir mekanda tutulmaktaydılar. Ve geceleri çiftliğin dışardaki yapay ışıklandırmasına maruz kalmışlardır. Bunun da melatonin üretimine etkisi olduğu düşünülmüştür. Melatonin sentezinin baskılanmasında anahtar unsur ışıktır. Melatonin düzeyleri ısı, gergit ve β -blokör ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlarda biz gece ve gündüz faktörlerini dikkate aldık ve gece sütlerinde melatonin miktarı, gündüz sütüne göre daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca hormon seviyeleri hayvanlara ve mevsimlere göre değişkenlik göstermiştir.

Anli ve ark., (2012) yaptığı çalışmada Gece saatlerinde (saat 24 arasında) sağılan sütlerin gündüz sağılanlara kıyasla daha yüksek düzeyde melatonin içerdiği bildirilmekte. Bu çalışma değerler farklılık göstereceği gece ve gündüz farklılık göstermesi yönünden bizim çalışma bu çalışmayla uyum içersindedir. Asher ve ark. (2015), Schaper ve ark., (2015b)'da aynı şekilde gece sütlerinde hormon miktarını yüksek bulmuşlardır. Yapılan çalışmalar bizim çalışmamızla bu açıdan benzerlik gösterse de değerler farklılık göstermektedir.

Melatonin ritmini değiştirmenin üremeyi nasıl etkilediğini anlamak için bu çalışmalar pinealektomi uygulanmış koyunlarda yapılmıştır (Chemineau ve ark., 1992). Bu hayvanlarda melatoninin uzun ve kısa gün profillerini taklit ederek, fotoperiyodun üremeye etkilerini çoğaltır (Abecia ve ark., 2012). Melatoninin koyun yetiştirme mevsimlerinde uygulanması, üreme mevsiminin ekonomik yükünü hafifletmek için faydalı olmuştur (Abecia ve ark., 2012). Koyunlarda ve keçilerde yapılan çalışmalar bizim çalışmayla uyum göstermemektedir. Çünkü koyunlarda ve keçilerde yapılan çalışmaların çoğu üreme periyodu üzerinedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızla uyum sağlanmamaktadır. Bizim çalışmamızla tam olarak uyum sağlayan böyle bir çalışma yoktur. Bu yönüyle bizim çalışmamız orjinallik göstermektedir.

Sağlıklı bireylerin yeterli ve dengeli beslenmesi için tüketilmesi önerilen süt miktarı yaş, cinsiyet ve fizyolojik duruma (büyüme ve gelişme dönemi, gebelik, emzicilik, yaşlılık) göre değişiklik göstermektedir. Sütün bileşiminde yer alan başta vitaminler olmak üzere besin öğeleri, hayati fonksiyonlarda önemli görevlere sahip olup, ısı ve ışık gibi birçok fiziksel ve kimyasal etkiye karşı son derece duyarlıdır (Miller ve ark., 2000).

Vitamin A konsantrasyonu da mevsimlere göre önemli ölçüde değişti ve en yüksek vitamin A seviyesi (264.5 IU/100 g) Ağustos ayında kaydedildi ve Aralık ayında en düşük seviyede (94.33 IU/100 g) kaydedildi. Farklı bölgelerden alınan vitamin A konsantrasyonundaki değişim, inek/manda oranındaki farklılığa ve besleme mevcudiyetinin farklılığına bağlı olabilir. Sütteki A vitamininin içeriğindeki değişim de ırkların farkına atıfta bulunmaktadır. Cinslerin karşılaştırılması, Holstein ırklarının en yüksek A vitamini aktivitesini gösterdiğini ve Guernesy'nin en düşük A vitamini içeriğini içerdiğini göstermiştir. Sonuçlar, Visser ve ark.'nın bulgularına uygundur.

(1991), bütün sütün A vitamininin içeriği kışın daha düşük, yaz aylarında daha yüksekti. Benzer şekilde, bütün sütteki A vitamininin içeriğinin kış sezonunda düştüğü ve Güney Afrika'nın yaz aylarında yükseldiği bildirilmektedir (Smit ve ark., 2000).

En fazla E vitamini (0.226 mg/100 g) Haziran ayında bulundu ve Kasım ayında minimum (0.041 mg/100 g) miktar kaydedildi. Tüm bölgelerin sütündeki vitamin E konsantrasyonundaki değişimi temsil eden grafik eğilimi, Nisan-Ağustos ayları arasında başlayan tüm bölgelerdeki süt E vitamini seviyesindeki artışı açıkça göstermektedir ve Ekim-Şubat ayları arasında, tüm bölgeler için E vitamini konsantrasyonunda kalıcı bir düşüş var. Yem, çiğ sütte E vitamini konsantrasyonunda belirgin değişiklikler üreten en önemli ve en kayda değer faktördür. Yem türü, mevsimsel değişimle birlikte değişir ve nihayetinde sütteki vitamin içeriğini etkiler. Givens ve ark., (2003) tarafından, sütteki vitamin E konsantrasyonunun, kolza tohumlarının Holstein ineğinin diyetine eklenmesiyle arttırıldığı bildirildi. Sütteki E vitamini içeriği için kaydedilen sonuçlar, Focant ve ark., (1998) çalışması ile uyumlu olduğunu sütteki vitamin E konsantrasyonunun yaz aylarında yüksek, kışın düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Brendon D.Gili ve ark., (2016) çalışmalarında sığır sütünde D₃ vitamini ve 25-hidroksivitamin D₃ tayini için erken emzirme örneklerini, doğumdan sonraki ilk 30 gün boyunca tek bir Jersey ineğinden aralıklarla elde edilen çiğ kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt (orta akış) kullanmışlardır. Laktasyonun erken döneminde ve tam sağım mevsimi boyunca elde edilen sığır sütünün D₃ ve 25OH-D₃ vitaminlerinin tayininde yüksek performanslı bir sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi yöntemi uygulanmışlardır. Sığır sütünün bu mevsimlik çalışmada D₃ vitamini seviyeleri kışın 167 ng L⁻¹'den yaz aylarında 615 ng L⁻¹'e, sığır sütünün 25OH-D₃'ün içeriği <50 ng L⁻¹ iken az miktarda değişme göstermiştir. Bu çalışma, imalatçılara sığır-süt bazlı pediatrik ürünlerin üretimi ile ilgili formülasyon kabiliyetini arttıracak olan endojen D vitamini içeriği ile ilgili veriler sağlayacaktır.

Bununla birlikte, bazı bölgelerde E vitamini içeriği kış aylarında yaz aylarından daha fazla artmıştır (Lindmark-Mansson ve ark., 2003). Süt bileşimindeki mevsimsel değişim, küresel ölçekte süt ürünlerinin tutarlı kalitesi için temel dikkati sağlamıştır. Adeela ve ark., (2012)' de yaptığı bir çalışmada, Ağustos ve Haziran aylarında vitamin A (264.5 IU/100) ve E vitamini (0.226 mg/100 g) elde edilmiştir. A vitamini ve E

içeriklerinin Ağustos ayında yüksek olduğu ve daha sonra Mart ayına kadar azaldığı kaydedildi. Keçi ve koyun sütü, inek sütünden daha fazla miktarda A vitamini içerir. Adeela ve ark., (2012)'de yaptığı başka bir çalışmada, keçilerde Vitamin185 A (IU), koyunda 146 A (IU) inek 126 A (IU) . Keçiler tüm β -karotenleri sütte A vitamini içerisine dönüştürdüğünden, süt sığırı inek sütünden daha beyazdır. Vitamin D keçi 2.3(IU), koyun 0.18 μg , inek 2.0 D (IU) arasında bulunmuştur.

Keçi sütünün, bir bebek için yeterli miktarda A vitamini, niasin, tiamin, riboflavin ve pantotenat sağladığı bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Ford ve ark., 1972; Parkash ve Jenness, 1968).

Jandal'ın (1996)'da yaptığı bir çalışmada keçi sütünde vitamin A; 39.00 (IU), koyun sütünde 25.00 (IU), inek sütünde 21.00 (IU), vitamin D 0.70 (IU); koyun sütünde ND, inek sütünde 0.70 (IU) olarak bulmuştur.

Baltazar ve ark., 2017'de yaptıkları çalışmada, Retinol miktarını; inek sütünde 35.0 ± 8.0 ($\mu\text{g}/100$ g), keçi sütünde 0.04 ± 0.0 ($\mu\text{g}/100$ g), koyun sütünde 64.0 ± 19.5 ($\mu\text{g}/100$ g); vitamin E; inek sütünde 0.08 ± 0.01 (mg/100 g), keçi sütünde 0.04 ± 0.0 (mg/100 g.), koyun sütünde 0.11 ± 0.01 (mg/100 g); vitamin D miktarını; inek sütünde 0.2 ± 0.1 ($\mu\text{g}/100\text{g}$), keçi sütünde 0.15 ± 0.1 ($\mu\text{g}/100\text{g}$), koyun sütünde 0.2 ± 0.0 ($\mu\text{g}/100\text{g}$) olarak bulmuşlardır.

Posati ve ark., (1976); IDF, 1986; Saini ve Gill, 1991'de yaptıkları çalışmada, çalışma için alınan örneklerin genellikle yüksek rakımlı meralarda bulunan, hazır yemlerden ve kış mevsiminde de oldukça sınırlı bir şekilde depo edilmiş hazır yemlerle beslenen hayvanlardan alınması, vitamin tayinlerinde mevsimsel farklılıkların olduğunu veya istatistiksel olarak fark gözlenememiştir (Posati ve Orr (1976); IDF (1986); Saini ve Gill (1991)). Bu yapılan çalışma sonraki çalışmalara ve literatüre katkı sağlayacağı umulmaktadır.

Literatürde verilen çalışmalarla bizim çalışmalarımız aşağı yukarı uyum sağlamaktadır ancak yapılan deneysel çalışma sonuçları yönünden farklılık göstermektedir. Yaptığımız çalışmadaki farklılıkların nedeni; Sütün A, E, D vitamini içeriğindeki varyasyon da, farklı türlerdeki hayvan oluşları, inek ile keçi ve koyun türündeki farklılık ve yemdeki veya meralardaki besin öğelerinin miktarlarının değişiklik göstermesi olarak izah edilebilir. Bizim çalışmamızın da yapılacak olan

alışmalara, referans olarak gösterilmesi ve süt kompozisyonundaki mevsimsel değişimleri analiz etmede yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmanın sonraki çalışmalara ve literatüre katkı sağlayacağı ve bölge halkının bu konuda bilinleneceğinin izlenimini vermektedir.





KAYNAKLAR

- Abecia, L., Toral, P.G., Martín-García, A.I., Martínez, G., Tomkins, N.W., Molina Alcaide, E., 2012. Effect of bromochloromethane on methane emission, rumen fermentation pattern, milk yield, and fatty acid profile in lactating dairy goats. *J. Dairy Sci*, **95**: 2027–2036.
- Adeela, Y., Nuzhat, H., Masood S.B., Tahir, Z., Muhammad, Y., 2012. Seasonal variation in milk vitamin contents available for processing in Punjab, *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 99-105.
- Aino, Alila-Johansson., 2008. *Daily and Seasonal Rhythms of Melatonin, Cortisol, Leptin, Free Fatty Acids and Glycerol in Goats* 8:15
- Akçapınar, H., 2000. *Koyun Yetiştiriciliği Ders Kitabı*, İsmat Matbaacılık, Ankara.51-59.
- Angers K., Haddad N., Selmaoui B., Thibault L., 2003. Effect of melatonin on total food intake and macronutrient choice in rats, *Physiology&Behavior*; **80**:9-18.
- Al-Wabel, N., 2008. Mineral contents of milk of cattle, camels, goats, and sheep in the central region of Saudi Arabia. *Asian J Biochem* **3**:373–5.
- Anli, E.A., Gursel, A., Gursoy, A., 2012. *Sütün Biyoaktif Bir Hormonu: melatonin. Türkiye 11. Gıda Kongresi*. 10-12 Ekim 2012, Hatay, Kongre Kitabı .32.
- Aoe, H., Masuda, L., Mimura, T., Saito, T., Komo, A., 1968. *Fish*. Bulletin of the Japanese Society for the Science of Fish, **34**: 959.
- Arendt, J., 1988. Melatonin. *Clinical Endocrinol*, 29:205-229.
- Arendt, J., 2000. Melatonin, circadian rhythms and sleep. *New Engl J Med* ; **343**: 1114-1116
- Arendt, J., Skene, DJ., 2005. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*, **9**:25-39.
- Asher, A., Shabtay, A., Brosh, A., Eitam, H., Agmon, R., Cohen-Zinder, M., Zubidat, A.E. Haim, A., 2015. Chrono-functional milk The difference between melatonin concentrations in night-milk versus day-milk under different night illumination conditions. *Chronobiology international*, **32** (10):1409-1416.
- Attanasio, A., Rager, K., Gupta, D., 1986. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res*, **3**: 251–256.
- Auldish, MJ., Walsh, BJ., Thomson, NA., 1998. Seasonal and lactational influences on bovine milk composition in New Zealand. *Journal of Dairy Research*, **65**: 401–411 256.
- Balthazar, C.F., Pimentel, T.C., Ferrão, L.L., Almada, C.N., Santillo, A., Albenzio, M., Mollakhalili, N., Mortazavian, A.M., Nascimento, J.S., Silva, M.C., Freitas, M.Q., Sant’Ana, A.S., Granato, D., Cruz A.G., 2017. Sheep Milk: Physicochemical Characteristics and Relevance for Functional Food Development. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*.,**2**, 247-262.
- Barłowska, J., Szwajkowska, M., Litwinczuk, Z., Król, J., 2011. Nutritional value and technological suitability of milk from various animal species used for dairy production. *Compr Rev Food Sci Food Safety*, **10**:291–302.
- Bartsch, C., Bartsch, H., Fluchter, StH., Lippert, T.H., 1993. Depleted pineal melatonin production in primary breast and prostate cancer is connected with circadian

- disturbances; possible role of melatonin for synchronization of circadian rhythmicity. *In: Melatonin and the Pineal Gland–From Basic Science to Clinical Application*, New York, Elsevier, 311-316.
- Baysal , A., 2004. *Beslenme*. Bölüm II Besinler, Süt. 10.baskı. Hatiboğlu Yayınları, Ankara, 268-275.
- Becker-Andre, M., Wiesenburg, I., Schaeren-Wiemers, N., 1994. Pineal gland hormone melatonin binds and activate an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem*, **269**:28531-4.
- Beyer, CE., Steketee, J.D., Saphier, D., 1998. Antioxidant properties of melatonin-An emerging mystery. *Biochemical Pharmacology*, **56**: 1265-1272.
- Besler, H., Ünal, S., 2006. Ankara’da satılan sokak sütlerinin bazı vitaminler açısından değerlendirilmesi ve ev koşullarında uygulanan kaynatmanın süreye bağlı olarak vitaminlere olan etkisi. *IV Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi Bildiri Kitabı*. Ankara.
- Bilgin, Ö., 2014. *İnek, Koyun ve Keçi Sütlerinde Yaz ve Kış Mevsimlerinde Aflatokin M1 Düzeyinin Belirlenmesi* (Yüksek Lisans tezi). ADÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın ;s:8-9.
- Birdsall, T.C., 1996. The biological effects and clinical uses of the pineal hormone melatonin, *Alternative Medicine Review*, Number 2: 94-102.
- Blomhoff, R., Green, M.H., and Norum, K.R., 1992. Vitamin A: Physiological and Biochemical Processing. *Annu. Rev. Nutr.* **12**: 37-57.
- Bramley, P., Elmadfa, B., Kafatos, B., Kelly, F.J., Manios, Y., Roxborough, H.E., Schuch, W., Sheehy, P.J.A., and K., Wagner, K.H., 2000. Vitamin E. *J. Sci. Food Agric.* **80**:913–938.
- Brendon, D.G., Xiangjun, Z., Harvey, E. Indyk. The determination of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in early lactation and seasonal bovine milk 2016,. *International Dairy Journal*, **63**: 29–34
- Brzezinski, A., 1997. Mechanisms of disease. Melatonin in humans. *England Med*, **336**(3):186-95.
- Burrows, R.E., Palmer, D.D., Newman, H.W., Azevedo, R., 1952. *Fish Wildl. Serv. Spec. Sci. Rep. U.S.* 86, 1.
- Cardinali, D.P., Pévet, P., 1998. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev*, **2**:175-190.
- Chemineau, P., Malpoux, B., Delgadillo, J.A., Guerin, Y., Ravault, J.P., Thimonier, J., Pelletier, J., 1992. Control of sheep and goat reproduction: Use of light and melatonin. *Animal Reproduction Science*, **30**(1-3): 157–184.
- Claustrat, B., Brun, J., Chazot, G., 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*, **9**:11-24.
- Coleman, M.P., Reiter, R.J., 1992. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer Clin Oncol*, **28**:501-503.
- Comin, A., Renaville, E., Marchini, E., Maiero, S., Cairoli, F., Prandi, A., 2005. Direct enzyme immunoassay of progesterone in bovine milk whey. *J Dairy Sci* ,**88**: 4239–4242.
- Coudray, B., 2011. The contribution of dairy products to micronutrient intakes in France. *J. Am. Coll. Nutr*, **30**:410–414.
- Çam, A., Erdoğan, M.F., 2003. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **56**:103-112.

- Dam, H., Sondergaard, E., Beaton C.W., McHecty, E.W., 1964. In "Nutrition" *Academic Press*, 11, 60.
- Davis, F.C., Mannion, J., 1988. Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections. *Am J Physiol*, **255**:R439- R48
- Dawson, D., Encel, N., 1993. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res*, **15**:1–12.
- Dellal, I., Dellal, G., 2005. *Türkiye Keçi Yetiştiriciliğinin Ekonomisi, Süt Keçiciliği Ulusal Kongresi Bildirisi*. 26-27 Mayıs 2005 , İzmir, 39-48
- DeLuca, H.F., 2004. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**:1689S–1696S.
- Demirci, M., 2001. Süt Teknolojisine Giriş. *Trakya Üniversitesi Tekirdağ Ziraat Fakültesi Yayın No*: 105, Tekirdağ.
- Drewnowski, A., 2011. The contribution of milk and dairy products to micronutrient density and affordability of the U.S. diet. *J. Am. Coll. Nutr.* **30**:422–428.
- Duarte, D.C., Nicolau, A., Teixeira, J.A., Rodrigues, L.R., 2011. The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines. *J Dairy Sci* , **94**: 66-76.
- Dubocovich, M.L., Markowska, M., 2005. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, **27**: 101-110.
- Dupree, H.K., 1966. Sport Fish. *Science* **96**, 455.
- Edyta, M., Marta, P., Michal, B., Tomasz, M., Katarzyna, R., Dorota, Z., 2013. The effect of the diversified signal of melatonin on milk yields in seasonally breeding sheep. *Original study*, **93**: 924-932.
- Eliassen, K.A., Reistad, R., Risoen, U., Ronning, H.F., 2002. Dietary polyamines. *Food Chem*, **78**: 273–280.
- Eriksson, L., Valtonen, M., Laitinen, J.T., Paananen, M., Kaikkonen, M., 1998. Diurnal rhythm of melatonin in bovine milk: pharmacokinetics of exogenous melatonin in lactating cows and goats. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **39**: 301-310.
- Erlich, S.S., Apuzzo, M.L., 1985. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg*, **63**:321-41.
- FAO/WHO. 2001. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint, FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand. *FAO*, Rome.
- Fechner, H., Schlamet, M., Guthmann, F., Paul, A. Rüstow, S., Rüstow, B., 1998. α - and δ - Tocopherol Induce Expression of Hepatic α -Tocopherol Transfer-Protein mRNA. *Biochem J*, **331**: 577-581.
- Feychting, M., Osterlund, B., Ahlbom, A., 1998. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology*, **9**: 490-494.
- FitzGerald, R.J., Murray, B.A., Walsh, G.J. 2004. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr*, **134**: 980–988.
- Focant, M., Mignolet, E., Marique, M., Clabots, F., Breyne, T., Dalemans, D., Larondelle, Y., 1998. The effect of vitamin E supplementation of cow diets containing rapeseed and linseed on the prevention of milk fat oxidation. *J. Dairy Sci.* **81**, 1095-1101
- Ford, JE., Zechalko, A., Murphy, J., Brooke, OG., 1983. *Comparison of the B vitamin composition of milk from mothers of preterm and term babies*. Arch Dis Child, **58**(5):367-72.
- França, E.L, Nicomedes, T.R., Calderon, I.M.P., Honorio- França, A.C., 2010. Time dependent alterations of soluble and cellular components in human milk. *Biol Rhythm Res*, **41**: 333–347.

- Garfunkel, D., Laundon, M., Nof, D., Zisapel, N., 1990. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled release of melatonin. *Lancet*, **346**:541-543.
- Gaucheron, F., 2005. The minerals of milk. *Reprod Nutr Dev* **45**:473–83.
- Geerlings, A., Villar, I.C., Hidalgo Zarco, F., Sánchez, M., Vera, R., Zafra Gomez, A., Boza, J., Duarte, J., 2006. Identification and characterization of novel angiotensin-converting enzyme inhibitors obtained from goat milk. *J Dairy Sci*, **89**:3326–3335.
- George, J.C., Burnett, C.Y., Cho, C.Y., Slinger, S.L., 1979. *J. Nutr.* **109**.
- Gehardt, SE., Thomas, RG., 2006. Nutritive Value of Foods. United States Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service. *Home and Garden Bulletin. Number 72*.
- Givens, DI, Allison, R., Blake, JS., 2003. Enhancement of oleic acid and vitamin E concentrations of bovine milk using dietary supplements of whole rapeseed and vitamin E. *Animal Research* **52**, 531–542.
- Gnann ,T., 2009. Method for the production of milk or milk products with a high proportion of melatonin. *United States Patent* 8003130
- Graulet, B., 2014. *Ruminant milk: A source of vitamins in human nutrition*.24–30.
- Graulet, B., Martin, B., Agabriel, C., Girard, C.L., Park, Y.W., Haenlein, G.F.W., 2013. Vitamins in milk, Milk and dairy products in human nutrition: Production, composition, and health. *John Wiley & Sons*, United Kingdom. 200–219.
- Goyal, K.C., Sharma, Y.K., Mishra, U.K., 1984. Enrichment of milk with vitamin A using provitamin A carotenoids in the diet of goats. *Nutrition Report International*, **29**: 397–404.
- Grimble, R.F., Grimble, G.K., 1998. Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition*, **14**:605–610.
- Grosvenor, C.E., Picciano, M.F., Baumrucker, C.R., 1993. Hormones and growth factors in milk. *Endocr Rev*, **14**:710–728.
- Gueguen,L., Pointillart, A., 2000. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr*,**19**:119S–136S.
- Gugliucci, A.,2004. Polyamines as clinical laboratory tools. *Clin Chim Acta*, 344:23-35.
- Haenlein, GFW., 2007. About evolution of goat and sheep milk production. *Small Ruminant Res*, **68**:3–6.
- Haenlein, GFW., 2001. Past, present and future perspectives of small ruminant dairy research. *J Dairy Sci*,**84**:2097–115.
- Halver, J.E., 1970. In “*Marine Aquaculture*” W. J. McNeil, ed., Oregon State University Press, Corvallis p. 75.
- Haigh, BS., 2003. Method for producing milk with an enhanced content of naturally expressed melatonin. UK Patent 2 387 009 A
- Haimov, I., Lavie, P., Laudon, M., Herer, P., Vigder, C., Zisapel, N., 1995. *Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs*. *Sleep*, **18**:598-603.
- Haraguchi, F.K., Abreu, W.C., Paula, H., 2006. Proteínas do soro do leite: composic, ~ao propriedades nutricionais, aplicac, ~oes no esporte e benef́cios para a sa ´ude humana. *Rev Nutr* **19**:479–488.
- Haug, A., Hostmark, A.T., Harstad, O.M., 2007. Bovine milk in human nutrition – a review. *Lipids Health Dis*,**6**:25.
- Henry, F., Michael, S., Florian, G., Paul, A., Stevens ve Bernd R., 1998. α - and δ -

- Tocopherol Induce Expression of Hepatic α -Tocopherol Transfer-Protein mRNA. *Biochem.J.* **331**, 577-581.
- Hotchkiss, A.K., Nelson, R.J., 2002. Melatonin and immune function: Hype or Hypothesis? *Clinical Reviews in Immunology*, **22**:(5&6):351-371.
- Huppertz, T., Kelly, A.L., 2009. Properties and constituents of cow's milk. In: Milk Processing and Quality Management (eds A.Y. Tamime), 24-47.
- IDF, 1986. *The Manufacture and Characteristics of Ewe and Goat Milk. Bulletin of the International Dairy Federation*. 202:222.
- IIInerovi, H., 1988. Entrainment of mammalian circadian rhythms in melatonin production by light. *Pineal Res Rev*, **6**:173-217.
- IIInerovi, H., Buresova, M., Presl, J., 1993. *Melatonin rhythm in human milk*. 838
- Insel, P., Turner, R.E., Ross, D., 2004. Nutrition (2nd ed). *American Dietetic Association*, Jones and Bartlett Publishers, USA.
- Jandal, J.M., 1996. Comparative aspects of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, **22** :177-185.
- Jain, M., 1998. Dairy foods, dairy fats, and cancer: A review of epidemiological evidence. *Nutrition Research*, **18**(5):905-937.
- Jeevanandam, M., Holaday, N.J., Begay, C.K., Petersen, S.R., 1997. Nutritional efficacy of a spermidine supplemented diet. *Nutrition*, **13**: 788–794.
- Kaminarides, S., Stamou, P., Massouras, T., 2007. Comparison of the characteristics of set-type yoghurt made from ovine milk of different fat contents. *Int J Food Sci Tech*, **42**:1019–28.
- Karasket, M., Fraschini, F., 1991. *Is there a role for pineal gland in neoplastic growth? In Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation* s.243-251.
- Kenneth, W., Yang, M., Yang C.S., 1985. An Isocratic High-Performance Liquid Chromatography Method for the Simultaneous Analysis of Plasma Retinol α -tocopherol and Various Carotenoids. *Analytical Biochemistry*, **145**:21-26.
- Kennaway, D.J., Wright, H., 2002. Melatonin and circadian rhythms. *Curr TopMed Chem*, **2**:199–209.
- Kerman, M., Cirak, B., Özgüner, M.F., Dağtekin, A., 2005. *Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stres?* Exp Brain Res, **163**:406-410.
- Kılıç, E., Özdemir, YG., Bolay, H., Keleştimur, H., Dalkara, T., 1999. Pinelectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *J Cereb Blood Flow*, **19**(5): 511-6.
- Kırdar, S., 2001. *Süt ve ürünleri analiz metodları* -. Ankara, Süleyman Demirel Üniversitesi, Süt Yayınları. Uygulama Klavuzu. 5-7. Bölüm.
- Kırdar, S., 2010. *Süt teknolojisine giriş ders notları*.
- Kitamura, S., Suwa, T., Ohara, S., Nakagawa, K., 1967. Bull. Jpn. Soc. Sci. *Fish.* **33**, 1126.
- Klatz, R., Goldman, R., 1997. *Stopping the clock*. 2nd Ed, New York: BantamBooks. 27-47.
- Koldovsky, O., Thornburg, W., 1987. Hormones in milk. *J Ped Gastroenterol Nutr*, **6**: 172–196.
- Kollmann, MT., Locher, M., Hirche, F., Eder, K., Meyer, H.H.D., Bruckmaier, R.M., 2006. Effects of tryptophan supplementation on plasma tryptophan and related

- hormone levels in 413 heifers and dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*, **34**: 14-24.
- Korhonen, H., Pihlanto-Leppala, A., 2006. Bioactive peptides: production and functionality. *Int Dairy J*, **16**:945–960.
- Kumar, S., Nagarajan, M., Sandhu, J.S., Kumar, N., Behl, V., Nishanth, G., 2007. Mitochondrial DNA analyses of Indian water buffalo support a distinct genetic origin of river and swamp buffalo. *Animal Genetics*, **38**(3): 227–232.
- Larqué, E., Sabater-Molina, M., Zamora, S., 2007. *Biological significance of dietary polyamines*. *Nutrition*, **23**: 87–95.
- Lehninger, A. L., 1977. *Biochemistry*, 347, 357 .
- Lindmark- Mansson, H., Fondén, R., Pettersson, H.E., 2003. Composition of Swedish dairy milk *Int. Dairy J*, **13** : 409-425.
- Lissoni, P., Meregalli, S., Barni, S., Frigerio, F., 1994. A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin vs. chemotherapy with Cisplatin and Etoposide as first-line therapy for advanced non-small cell , lung cancer. *Tumori*, **80**:464 7.
- Lissoni, P., Meregalli, S., Nosetto, L., 1996. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*, **53**:43-6.
- Lopez-Fandino, R., Otte, J., Van-Camp, J., 2006. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. *Int Dairy J*, **16**:1277–1293.
- Loser, C., 2000. Polyamines in human and animal milk. *Br J Nutr*, **84**: s 55–S58.
- Lucey, J., 1996. Cheesemaking from grass based seasonal milk and problems associated with late-lactation milk. *Journal of the Society of Dairy Technology*, **49**: 59–64.
- Macchi, MM., Bruce, JN., 2004. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*, **25**:177-195.
- MacFarlane, JG., Cleghorn, JM., Brown, GM., Streiner, DL., 1991. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, **30**:371-376.
- Maestroni, GJ., 1999. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv. Exp. Med. Biol. Advances in Experimental Medicine and Biology*, **467**: 217-26
- Manev, HT., Kharlamov, A., Joo J.Y., 1996. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin deficient rats. *FASEB*, **10**(13):1546-51.
- Martin, J.A., Sally-Anne, T., Chris, D.M., Colin G.P., 2007. *Effects of melatonin on the yield and composition of milk from grazing dairy cows in New Zealand*. S.74 52–57.
- Medhammar, E., Wijesinha-Bettoni, R., Stadlmayr, B., Nilsson, E., Charrondiere, U.R., Burlingame, B., 2012. Composition of milk from minor dairy animals and buffalo breeds: A biodiversity perspective. *J. Sci. Food Agric*, **92**:445 474.
- Metin, M., 2005. *Süt Teknolojisi*, Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yayınları No: 33, 6. Baskı, İzmir.
- Metin, M., 2001. *Süt teknolojisi; Sütün bileşimi ve işlenmesi*. 4. Baskı, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.;1-21.

- Michaelidou, A., Steijns, J., 2006. Nutritional and technological aspects of minor bioactive components in milk and whey: Growth factors, vitamins and nucleotides. *Int Dairy J*, **16**:1421–1426.
- Miller, GD., Jarvis, KJ., McBean, LD., 2000. Handbook of Dairy Foods and Nutrition. The Importance of Milk and Milk Products in the Diet. *CRC Press*, New York. 364-373.
- Minghui, Y., Jianmin, S., Jianhua, T., Jingli, T., Menglong, C., Jing, W., Zhiyuan, X., Yukun S., Kuanfeng, Z., Pengyun, J., Guoshi, L., 2017. *Exogenous melatonin reduces somatic cell count of milk in Holstein cows* . 1-2.
- Mollaoğlu, H., Özgüner, MF., 2005. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi. *Tıp Fakültesi Dergisi*, **12**:52-56.
- Moore, RJ., Eichler, V.B., 1972. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, **42**:201-206.
- Murayama, T., Kawashima, M., Takahashi, T., Yasuoka, T., Kuwayama, T., Tanaka, K. 1997. Direct action of melatonin on hen ovarian granulosa cells to lower responsiveness to luteinizing hormone. *Experimental Biology and Medicine*, **215**(4): 386-392.
- Ogasawara, T., Adachi, N., Nishijima, M., 1991. Melatonin levels in maternal plasma before and during delivery, and in fetal and neonatal plasma. *Nip Sanka Fuj Gak Zass.*, **43**: 335–341.
- Oysun, G., 1991. *Süt Ürünlerinde Analiz Yöntemleri*. Ege Üniversitesi Yayınları, İzmir, 112.
- Ölmez, E., Şahna, E., Ağkadir, M., Acet, A., 2000. Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* , **7**(2):177-187.
- Özcelik, F., Erdem, M., Bolu, A., Gülsün, M., 2013. *Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders, Current Approaches in Psychiatry*; **5**(2):179-203.
- Özgüner, F., Özçankaya, R., Delibaş. N., Koyu, A., Çalışkan, S., 1995. Melatonin ve klinik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* , **2**:1-6.
- Öztekin, E., Mogulkoc, R., Baltacı, A.K., Tiftik, A.M., 2006. The influence of estradiol and progesterone and melatonin supplementation on TNF-alpha levels in ovariectomized and pinealectomized rats. *Acta Biol Hung*, **57**(3): 275-81.
- Öztürk, A., Baltacı, A.K., Bediz, C.S., Mogulkoc, R., Gungor, S., 2003. Effects of Zinc and Melatonin on Testicular Tissue of Rats. *Biol Trace Elem Res*, **96**(1-3): 255-262.
- Park, Y.W., Juarez, M., Ramos, M., Haenlein, G.F.W., 2007. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Res*, **68**: 88–113.
- Parkash, S., Jenness, R., 1968. The composition and characteristics of goat's milk: A review *Dairy Sci. Abstr*, **30**: 67-87.
- Paulis, L., Simko, F., 2007. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res*, **56**: 671-684.
- Pludowski, P., Holick, M.F., Pilz, S., Wagner, C.L., Hollis, B.W., Grant, W.B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D.J., Kienreich, K., Soni, M., 2013. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun. Rev*, **12**:976–989.

- Posati, L.P., and Orr, M.L., 1976. **Composition of foods. Dairy and egg products: Raw, processed, prepared.** Agriculture Handbook No. 8-I.U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC.28-34
- Poston, H.A., Livingston, D.L., Pyle, E.A., Phillips, A.M., 1966. **Fish.**, Res.Bull.
- Poston, H.A., 1969. **Fish.** Res. Bull. 32, 41.
- Raynal-Ljutovac, K., Lagriffoul, G., Paccard, P., Guillet, I., Chilliard, Y., 2008. Composition of goat and sheep milk products: an update. **Small Rum Res** ,79:57–72.
- Recio, I., Fuente, A, Ju´arez, M., Ramos, M., 2009. **Bioactive compounds in sheep milk. Bioactive compounds in milk and dairy products.** p 83–104, Chapter 4.
- Regelson, W., Pierpaoli, MD., 1987. Melatonin A rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors, sex steroid metabolism, immunologic response, and chronologic factors in tumor growth & therapy. **Cancer Invest**; 5:379-385.
- Reiter,RJ., 1981. The mammalian pineal gland: Structure and Function. **Am J Anat**,162:287-313.
- Reiter, R.J., 1993. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. **Experientia**, 49: 654-664.
- Reiter, R.J., Tan, D.X., Kim, S.J., Wenbo, Q.I., 1998. Melatonin as a pharmacological agent aganist oxidative damage to lipids and DNA. **Proc West Pharmacol Soc**, 41:229-36.
- Reiter, RJ., Maestroni, J.M., 1999. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. **J Mol Med**, 77:36-39.
- Reiter, R.J., Guerrero, J.M.Í., Garda, J.J., Castroviejo, D.A., 1998. Reactive oxygen intermediates molecular damage and aging:Relation to melatonin. **Ann NY Acad Sci**, 854:410-24.
- Reppert, S.M., Weaver, D.R, Rivkees, S.A., Stopa, E.G., 1988 Putative melatonin receptors, in a human biological clock. **Science**, 242:78-81.
- Revilla, I., Escuredo, O., Gonz´alez-Mart´in M.I., Palacios, C., 2017. Fatty acids and fat-soluble vitamins in ewe’s milk predicted by near infrared reflectance spectroscopy. **Determination of seasonality. Food Chem**, 214:468-77.
- Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., Feige, B., Horny, A., Hummel, R., Weske, G., Al-Shajlawi, A., Vonderholzer, U., 2002. Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. **Psychiatry Research**; 113:17-27.
- Rodrigues, L.R., Teixeira, J.A., Schmitt, F., Paulsson, M., Lindmark-Masson, H.,2009 . Lactoferrin and cancer disease prevention. **Critical Reviews in food Science and Nutrition**, 49:203-217.
- Rohr, U.D., Herold, J., 2002. Melatonin deficiencies in women. **Maturitas** 41, 1: S85-104.
- Rusak, B., Zucker, J., 1979. Neural regulation of circadian rhythms. **Physiol Rev** , 59 :449-526.
- Saini, A.L., Gill, R.S., 1991. Goat milk: An attractive alternate. **Indian Dairyman**, 42: 562-564.
- S´anchez, S., S´anchez, C.L., Paredes, S.D., Rodrigues, A.B., Barriga, C., 2008. The effect of tryptophan administration on the circadian rhythms of melatonin in plasma and the pineal gland of rats. **J Appl Biomed**, 6:177–186.

- Schaper, C., Koethe, M., Braun, P.G., 2015. Comparison of melatonin concentrations in raw and processed cow's milk. *Journal Of Food Safety And Food Quality-Archiv Fur Lebensmittelhygiene*. **66** :149-153.
- Schaper, C., Koethe, M., Braun, P.G., 2015. Melatonin levels in Holstein-Friesian dairy cow milk. *Journal Of Food Safety And Food Quality-Archiv Fur Lebensmittelhygiene*. **66**: 172-176.
- Selvaggi, M., Laudadio, V., Dario, C., Tufarelli, V., 2014a. Investigating the genetic polymorphism of sheep milk proteins: an useful tool for dairy production. *J Sci Food Agric* , **94**:3090–9.
- Selvaggi, M., Laudadio, V., Dario, C., Tufarelli, V., 2014b. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability. *Mol Biol Rep*, **41**:1035–48.
- Sewerynek, E., 2002. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett*, **1**:79-83
- Sharma, Y.K., Goyal, K.C., Mishra, U.K., 1983. Vitamin A and RBP contents of milk of goats given a single massive dose of vitamin A orally. *Nutrition Report International*, **28**: 593–596.
- Stelwagen, K., Carpenter, E., Haigh, B., Hodgkinson, A., Wheeler, T.T., 2009. Immune components of bovine colostrum and milk. *J Anim Sci*, **87**: 3–9.
- Stewart, L.R., Hillar, J.J., 1984. Rapid Procedure for the Determination of Vitamins A and D in Fortified Skimmed Milk Powder Using High-Performance Liquid Chromatography. *Analyst, April*, **109**: 489-492.
- Stoschitzky, K., Sakotnik, A., Lercher, P., Zweiker, R., Maier, R., Liebmann, P., 1999. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* ; **55**:111-115.
- Swaab, D.F., Hofman, M.A., Honnebier, M.B., 1990. Development of vasopressin neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth. *Dev Brain Res*, **52**: 289–293.
- Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., Manchester, L.C., Tan, D.X., Sugino, N., Reiter, R.J., 2009. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*, **92**(1): 328–343.
- Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., Taketani, T., Matsuoka, A., Yamagata, Y., Shimamura, K., Morioka, H., 2008. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of pineal research*, **44**(3): pp.280-287.
- Tormo, M.A., Tejada, A.R., Morales, I., Paredes, S., Sanchez, S., Barriga, C., 2004. Orally administered tryptophan and experimental type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*, **261**:57–61.
- Touitou, Y., 2001. Human aging and melatonin: clinical relevance. *Exp Gerontol*, **36**:1083-1100.
- Traber, M.G., 2013. Mechanisms for the prevention of vitamin E excess. *J. Lipid Res*, **54**: 2295–2306.
- Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C.P., Bucca, G., Penson, S., Chope, G., Hyppönen, E., Berry, J., Vieth, R., Lanham, S., 2012. Comparison of vitamin D₂ and D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr*, **95**:1357– 1364.

- Turgut, M., Baka, M., Yurtseven, M., 2002. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. *Arşiv*, **11**:453-470.
- Uysal, H., Kılıç S., 2005. *Türkiye'de Keçi Sütü Üretimi ve Değerlendirme Olanakları, Süt Keçiciliği Ulusal Kongresi Bildirisi*, İzmir.
- Valtonen, M., Kangas, A.P., Voutilainen, M., 2001. Method for producing melatonin rich milk. *Patent Cooperation Treaty* WO 01/01784 A1.
- Veral, S., 2005. *Keçi sütünün değerlendirilmesi, keçi sütünden beyaz peynir üretim teknolojisi, Süt Keçiciliği Ulusal Kongresi Bildirisi*, İzmir.
- Verkasalo, P.K., Pukkala, E., Stevens, R.G., Ojamo, M., Rudanko, S.L., 1999. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer*; **80**:1459-1460.
- Visser, P., Streppel, M., Feskens, E., Groot, L., 2011. The contribution of dairy products to micronutrient intake in The Netherlands. *J. Am. Coll. Nutr*, **30**: 415–421.
- Voordouw, B.C.G., Euser, R., Verdank, R.E.R., 1992. Melatonin and melatonin progesterin combinations alter pituitary ovarian function in women and inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab*, **74**:108-17.
- Waldhauser, F., Lynch, H.J., Wurtman, R.J., 1984. Melatonin in human body fluids: clinical significance. The pineal gland. *Raven Press*, 345-370.
- Waldhauser, F., Dietzel, M., 1985. Daily and annual rhythms in human melatonin secretion: role in puberty control. *Ann NY Acad Sci*, **453**:205-44.
- West, E.S., Todd, W.R., Mason, H.S., Van-Bruggen, J.T., 1966. *Textbook of Biochemistry*. Macmillan, New York, 734, 749, 760, 765, 778, 787, 798, 810, 816, 820, 823, 959, 1185, 1252.
- Wichmann, M.W., Zelleneger, R., DeMaso, C.M., Ayala, A., Chaudry, I.H., 1996. Melatonin administration attenuates depressed immune functions after trauma-hemorrhage. *J Surg- Res*, **63**: 256-262.
- Wijesinha-Bettoni, R., Burlingame B., 2013. *Milk and dairy product composition Food and Agriculture Organization of the United Nations*. Rome, Italy Crit Rev Food Sci Nutr **49**, 203-217.
- Wolford, S., Argoudelis, C., 1979. Measurement of estrogen in cow's milk, human milk and dietary products. *J Dairy Sci* ,**62**: 1458–1463.
- Woo, M.M., Tai, C.J., Kang, S.K., Nathwani, P.S., Pang, S.F., Leung, P.C., 2001. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86** (10): 4789-4797.
- Yazıcı, C., Köse, K., 2004. Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, **13** (2) :56-65.
- Yildiz, F., 2010. *Advances in Food Biochemistry*. CRC Press, 51.
- Zarazaga, L.A., Celi, I., Guzmána, J.L., Malpauxb, B., 2010. Melatonin concentrations in the two jugular veins, and relationship with the seasonal reproductive activity in goats. *Theriogenology*, **74**: 221–228.

ÖZGEÇMİŞ

Keziban ASLAN 1990 yılında Van 'da doğdu. İlk ve Orta Öğretimini Hürriyet İlköğretim Okulu'nda okudu. Lise öğrenimini Kazım Karabekir Lisesi'nde (Yabancı Dil Ağırlıklı) okudu. 2009 yılında Marmara Üniversitesi Ebelik Bölümünü kazandı. 4 yıllık lisans eğitimini bu üniversite de tamamladı. 2013 yılında mezun olduktan sonra Van Edremit Toplum Sağlığına Ebe olarak atandı. Bir yıl boyunca Edremit Çiçekli beldesinde Çiçekli Aile Sağlığı Merkezinde Aile Sağlığı Hemşiresi olarak görev yaptı. Koruyucu sağlık hizmetlerini aktif olarak bir yıl boyunca bu yerde sürdürdü. 2014 yılından beri Edremit 07 nolu Aile Sağlığı Merkezinde çalışmaya başladı. 2015 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek lisans öğrenimine başladı.

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 05/03/2018

Tez Başlığı / Konusu:

Farklı Hayvan Türlerinin Sütlerinde Mevsimsel Değişiklikler ve Sağım Periyotlarına Göre Melatonin Hormonu ile Vitamin A,E,D Seviyelerinin Belirlenmesi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 69 sayfalık kısmına ilişkin, 05/03/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından %10 intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 10 (On) dır.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza

S.İ.B. KAL

Adı Soyadı: Keziban ASLAN

Öğrenci No:159102112

Anabilim Dalı:Kimya Anabilim Dalı

Programı:

Statüsü: Y. Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

N. Kuru
Dr. Öğr. Ü. Nurhayat ATASOY
(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Harun Aydın
Doç. Dr. Harun AYDIN
Enst. Müdür Yrd.
(Unvan, Ad Soyad, İmza)