

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİĞİN SON DÖNEMİNDE KOYUNLARA UYGULANAN
LEVAMİZOLUN GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ İMMUN VE METABOLİK
DEĞERLER İLE KUZULARINDAKİ PASİF İMMUNİTEYE OLAN
ETKİLERİ**

(DOKTORA TEZİ)

VETERİNER HEKİM
Şemistan KIZILTEPE

Danışman

Prof. Dr. Erdoğan UZLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARS 2018

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kimya Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Şemistan KIZILTEPE tarafından hazırlanmış olan “Gebeliğin Son Döneminde Koyunlara Uygulanan Levamizolun Geçiş Dönemindeki İmmun ve Metabolik Değerler İle Kuzularındaki Pasif İmmuniteye Olan Etkileri ” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek **OY BİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/06/2018

Adı Soyadı

Başkan: Prof. Dr. Erdoğan UZLU

Üye : Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL

Üye : Doç. Dr. Abuzer ACAR

Üye : Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Üye : Doç. Dr. Metin ÖĞÜN

İmza

.....
.....
.....
.....
.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç.Dr. Duygu KAYA
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Son yıllardaki çalışmalarda; ruminantlarda geçiş dönemindeki immunoloji, biyoloji ve metabolizmada meydana gelen değişikliklerin aydınlatılması sıklıkla hedeflenmektedir. Bu dönemde gelişen immunosupresyon, oksidatif stres, yangı, NED ve kolostrogeniz sonucu immun parametrelerde yaşanan değişimlerin araştırılması, neonatal ruminantlarda pasif immun durumun güçlendirilmesi, anne ve yavrularda gelişebilecek hastalıkların engellenmesi, yine bu dönem ve öncesindeki uygulamalar ile bu hedeflerin başarılmaya çalışılması, kullanılabilecek alternatif metotların önemi vurgulanmaktadır.

Sunulan bu çalışmada geçiş dönemindeki annelerde ve onlardan doğan kuzularda neonatal dönemde görülen hastalıkların en önemli hazırlayıcı faktörlerinde olan geçiş dönemindeki immunosupresyon, oksidatif stres ve NED'in levamizol uygulanmasıyla oluşabilecek etkilerinin araştırılması hedeflenmektedir. Bu yönü ile çalışmanın koruyucu veteriner hekimlikte yeni bir uygulama alternatifi geliştirme, koyunlarda geçiş periyodu fizyolojisinde meydana gelen değişikliklerin birbirini etkileyen birçok sistem göz önünden tutularak değerlendirilmesi, bu amaçla ileride yapılacak çalışmalar için temel bazı verilerin elde edilmesi ve ülkemizde yetiştiriciliğin daha bilimsel yöntemlerle yapılmasına zemin hazırlanması gibi birçok faydalı sonucu beraberinde getireceği umulmaktadır.

Bu çalışmanın her aşamasında değerli yardımlarını esirgemeyen danışmanlarım Prof. Dr. Erdoğan UZLU, Doç. Dr. Erhan GÖKÇE, hocalarım Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE, Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL, Dr. Öğr. Ekin Emre ELKILIÇ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim elemanlarına teşekkür ederim. Laboratuvar analizlerindeki değerli desteklerinden dolayı, Doç. Dr. Metin ÖĞÜN, Dr. Öğr. Oğuz MERHAN, araştırma görevlisi Enes AKYÜZ'e, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Pınar AYVAZOĞLU ve Doç. Dr. Erol AYDIN'a, Kars Gıda Tarım İl Müdürlüğü Hayvan Sağlığı Şube Müdürü ve personellerine, sabırlarından dolayı çok kıymetli meslektaşım ve mesai arkadaşlarıma, desteklerini hiç eksik etmeyen annem babam, eşim Dr. Öğr. Üyesi Asuman KIZILTEPE ve oğlum Barış Gün'e, teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER**SAYFA NO**

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1 Koyunlarda Üreme ve Geçiş Dönemi	2
1.1.1 Koyunlarda Üreme	2
1.1.2 Geçiş Dönemi	3
1.1.2.1 Geçiş Dönemi ve Beslenme	3
1.1.2.2 Geçiş Döneminde Metabolik Profil ve Biyokimyasal Belirteçlerdeki Değişiklikler	5
1.1.2.2.1 Metabolik Profil	5
1.1.2.2.2 Karaciğer Fonksiyonları	8
1.1.2.2.2.1 Geçiş Döneminde Serum Enzimlerindeki Değişikler	10
1.1.2.2.3 Geçiş Döneminde Proteinlerin Değerlendirilmesi	11
1.1.2.2.4 Mineral Dengesinin Değerlendirilmesi	12
1.1.2.2.5 Geçiş Döneminde Hormonal (Endokrin) Faktörler (Değişiklikler)	13
1.1.2.3 Geçiş Dönemindeki İmmunosupresyon ve Nedenleri	13

1.1.2.3.1 Yangı ve Yangısal Cevap/Akut Faz Yanıt	16
1.1.2.3.2 Akut Faz Proteinlerinin Değerlendirilmesi	18
1.1.2.4 Oksidatif Stres	19
1.1.2.5 İmmun Sistem ve Desteklenmesi	20
1.2. Kolostrum, Üretimi ve Fizyolojik Fenomen	21
1.3. PASİF İMMUNİTE	24
1.3.1 Kuzularda Pasif İmmunite Transferinin Değerlendirilmesi	27
1.4 LEVAMİZOL	29
1.4.1 Kimyasal Özellik ve Klinik Kullanımı	29
1.4.2 Etki mekanizması	29
1.4.3 Farmakolojik Aktivite	30
2. MATERYAL ve METOT	36
2.1 Hayvan Materyali	36
2.2 Kuzulara Kolostrumun Verilme Yöntemi	37
2.3 Gruplandırma ve Uygulama	37
2.4 Örneklem Prosedürü	37
2.4 Anne ve Kuzu Sağlığının Takibi	38
2.5 Laboratuvar Analizleri	39
2.5.1 İmmunolojik muayeneler	39
2.5.2 Yangısal Panel/Akut Faz Yanıt	39
2.5.3 Metabolik Profil ve Karaciğer Fonksiyonları testleri	39
2.5.4 İstatistiksel Analizler	40

3. BULGULAR	41
3.1. Klinik Muayene Bulguları	41
3.2. Biyokimyasal Bulgular	41
4. TARTISMA VE SONUÇ	79
5. KAYNAKLAR	96
6. ÖZGEÇMİŞ	119



SİMGELER ve KISALTMALAR

NED	: Negatif Enerji Dengesine
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
AFP	: Akut Faz Proteinler
AFY	: Akut Faz Yanıt
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
GLU	: Glukoz
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ Asitleri
BHB	: Beta Hidroksi Bütirik Asit
CHOL	: Kolesterol
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok Düşük Özgül Ağırlığa Sahip Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TP	: Total Protein
UREA	: Üre
UA	: Ürik asit
CREA	: Kreatinin
TBİL	: Total Bilirubin
IgG	: İmmünoglobulin G

ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Aminotrasferaz
GGT	: Gammaglutamil Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
PON	: Paroksanaz
NO	: Nitrik oksit
Ca	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum
P	: Fosfor
Hp	: Haptoglobulin
SAA	: Serum Amyloid A
SRP	: Seruloplazmin
ALB	: Albumin
TNF- α	: Tümör Nekrosis Faktör Alfa
PMN	: Polimorfonükleer
LPS	: Lipopolisakkaridler
AFP	: Akut Faz Proteinleri
Fb	: Fibrinojen
PTİ	: Pasif Transfer İmmünite
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

TABLolar

Tablo1.	: Koyunlarda Metabolik Değerler	72
Tablo 2.	: Koyunlarda Protein Metabolizması Değerleri	73
Tablo 3.	: Koyunlarda Enzim Değerleri	74
Tablo 4.	: Koyunlarda Mineral Madde Değerleri	75
Tablo 5.	: Koyunlarda Akut Faz Protein Değerleri	76
Tablo 6.	: Kuzularda Biyokimyasal Değerleri	77

ŞEKİLLER

Şekil 1.	: Grup I ve Grup II GLU değerleri	42
Şekil 2.	: Grup I ve Grup II NEFA değerleri	43
Şekil 3.	: Grup I ve Grup II BHB değerleri	44
Şekil 4.	: Grup I ve Grup II CHOL değerleri	45
Şekil 5.	: Grup I ve Grup II TG değerleri	46
Şekil 6.	: Grup I ve Grup II HDL değerleri	47
Şekil 7.	: Grup I ve Grup II LDL değerleri	48
Şekil 8.	: Grup I ve Grup II TP değerleri	49
Şekil 9.	: Grup I ve Grup II ÜREA değerleri	50
Şekil 10.	: Grup I ve Grup II UA değerleri	51
Şekil 11.	: Grup I ve Grup II CREA değerleri	52
Şekil 12.	: Grup I ve Grup II TBİL değerleri	53
Şekil 13.	: Grup I ve Grup II GGT değerleri	54
Şekil 14.	: Grup I ve Grup II ALT değerleri	55
Şekil 15.	: Grup I ve Grup II AST değerleri	56
Şekil 16.	: Grup I ve Grup II GGT değerleri	57
Şekil 17.	: Grup I ve Grup II LDH değerleri	58
Şekil 18.	: Grup I ve Grup II PON değerleri	59
Şekil 19.	: Grup I ve Grup II NO değerleri	60

Şekil 20.	: Grup I ve Grup II Ca değerleri	61
Şekil 21.	: Grup I ve Grup II Mg değerleri	62
Şekil 22.	: Grup I ve Grup II P değerleri	63
Şekil 23.	: Grup I ve Grup II Hp değerleri	64
Şekil 24.	: Grup I ve Grup II SAA değerleri	65
Şekil 25.	: Grup I ve Grup II SRP değerleri	66
Şekil 26.	: Grup I ve Grup II ALB değerleri	67
Şekil 27.	: Grup I ve Grup II doğan kuzuların LDL değerleri	68
Şekil 28.	: Grup I ve Grup II doğan kuzuların TP değerleri	69
Şekil 29.	: Grup I ve Grup II doğan kuzuların GGT değerleri	70
Şekil 30.	: Grup I ve Grup II doğan kuzuların IgG değerleri	71

ÖZET

Gebeliğin Son Döneminde Koyunlara Uygulanan Levamizolun Geçiş Dönemindeki İmmun ve Metabolik Değerler İle Kuzularındaki Pasif İmmuniteye Olan Etkileri

Koyunlarda doğum öncesi ve sonrasında ortaya çıkan metabolizma değişikliklerini incelemek, karşılaşılabilecek hastalıkları önceden teşhis etmek işletme kârlılığı açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, gebeliğin son döneminde koyunlara uygulanan levamizolün geçiş dönemindeki immün ve metabolik değerler ile kuzularındaki pasif immuniteye olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla aynı çiftlikten 60 adet Akkaraman melezi koyun 30'arlı 2 gruba ayrıldı. Bunlardan levamizol (Grup I) ve kontrol (Grup II) grupları oluşturuldu. Gebeliğin 15. Haftasından itibaren, Grup I'de yer alan koyunlara 2.5 mg/kg dozda levamizol (SC), Grup II'dekilere ise aynı hacimde plesebo amaçlı serum fizyolojik (SC), haftada bir defa ve doğuma kadar toplam 6 doz olacak biçimde uygulandı. Anılan işlemler öncesinde kan örnekleri toplandı ve bu örnekler uygulama öncesi değerler olarak kaydedildi. Gebeliğin 16, 17, 18. Haftalarında, doğumu izleyen ilk 4 saat içinde ve laktasyonun 3. Haftasında anne koyunlardan kan örnekleri toplandı. Ayrıca doğumu izleyen 24-36. Saatler arasında, her kuzudan bir kez kan örneği alındı. Koyunlarda ve kuzularında GLU, NEFA, BHB, CHOL, TG, HDL, LDL, TP, UREA, UA, CREA, TBİL, IgG, ALT, AST, GGT, LDH, PON, NO, Hp, SAA, SRP, ALB, Ca, Mg, P değerleri incelendi. Koyunlarda bu değerler, grupların kendi içlerinde yapılan istatistiksel incelemede önemli bulundu. Yine koyunlarda, gruplar arasında LDL ve IgG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kuzularda ise LDL, TP, GGT ve IgG istatistiksel açıdan önemli bulundu.

Anahtar Sözcükler: Koyun, gebelik, levamizol, pasif immunité, metabolik profil.

SUMMARY

Effects of levamisol on immune and metabolic parameters during transition period in sheep and their lambs

It is important to examine the metabolic changes that occur before and after birth in sheep and to diagnose the diseases that may be encountered in terms of business profitability. In this study, immunological and metabolic values during the transition period of levamisole applied to sheep during the last period of pregnancy and effects of passive immunity in their lambs were investigated. For the purpose, 60 birds of Akkaraman hybrids were separated from the same farm and 2 groups of 30 birds were separated. Levamisole (Group I) and control (Group II) groups were formed. From the 15th week of pregnancy, levamisole (SC) was administered at 2.5 mg / kg to group I sheep and group 2 was given saline solution (RS) at the same time for once a week and 6 doses until birth. Blood samples were collected at the beginning of the indicated procedures and these samples were recorded as pre-application values. Blood samples were collected from maternal sheep during the 16th, 17th, 18th week of pregnancy, within the first 4 hours after birth and during the 3rd week of lactation. Blood samples were also taken from each of the lambs between 24 and 36 hours after birth. In the sheep and lambs, GLU, NEFA, BHB, CHOL, TG, HDL, LDL, TP, UREA, UA, CREA, TBIL, IgG, ALT, AST, GGT, LDH, PON, NO, Hp, SAA, SRP, Mg, P were investigated. These values in the sheep were important in the statistical study of the groups themselves. Additionally, in the sheep, there was a statistically significant difference in LDL and IgG values among the groups. Again LDL, TP, GGT and IgG were found statistically significant in lambs.

Key Words: Sheep, metabolic profile, pregnancy, levamisole, passive immunity.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Tarım ve hayvancılık sektörü Kars ili ve çevresinde en önemli ekonomik istihdam alanıdır. Bu sektör yöre halkının hem gıda kaynağını hem de en büyük ekonomik girdisini oluşturmaktadır. Dolayısıyla, sektördeki iyileştirmeler üreticinin refahına ve ülke ekonomisine büyük katkı sağlayacaktır. Kayıpların önlenmesi ise ancak hayvancılığın daha bilimsel yöntemlerle yapılması ve yapılan bilimsel araştırma sonuçlarının sahada kullanılması ile mümkündür. Koyun yetiştiriciliğinde temel amaçlardan biri, koyunun özellikle gebelik döneminde sağlığının korunması ile her yıl canlı yavru alınarak bu yavruların yaşamlarını sürdürebilmesidir. Bu anlamda yavrunun kaybedilmesi ile annenin infertil kalması arasında ekonomik açıdan ciddi bir fark yoktur. Bu bağlamda yetiştirme ve üretim sırasında meydana gelen kayıpların önlenmesi zorunludur.

Koyun yetiştiriciliğinde; gebelik, doğum, doğum sonrası sevk ve idaresi, sağlıklı hayata tutunabilen kuzuların doğması sürdürülebilirlik yönünden önemlidir. Koyunlarda doğum öncesi ve doğum sonrası meydana gelen tüm metabolizma değişikliklerini incelemek, karşılaşılabilecek hastalıkları önceden teşhis ve etmek işletme kârlılığı açısından önem taşımaktadır.

Doğum öncesi ve sonrası 3'er hafta sürü sağlığı açısından en kritik dönem olarak gösterilmektedir. Bu periyotta fizyolojik fenomen/kolostrogenezis, metabolik talepler negatif enerji dengesi (NED), oksidatif stres, yangı ve hormonal değişiklikler immunosupresyona yol açarak birçok enfeksiyöz ve metabolik hastalığın insidens ve şiddetini arttırmaktadır. Dolayısıyla koyunlarda geç gebelik döneminde immun durumun yeterli olması veya arttırılması geçiş periyodunda anne sağlığının korunması, kolostrumun kalitesinin arttırılması ve pasif immünitinin güçlendirilmesi ile neonatal hastalıkların önlenmesi ve büyüme performansının arttırılması gibi birçok pozitif etki ile çiftlik verim ve kârlılığını arttırmaktadır. Son yıllarda çeşitli

biomarkırlar ışığında bu dönemdeki immunometabolik durum, yangı, oksidatif stres, karaciğer fonksiyonları incelenerek değışikliklerin aydınlatılması ve yeni doğanların sağlığı üzerine etkisinin belirlenmesi ile birlikte bu periyotta veya öncesinde antioksidan, immunositimülant, NED'i önleme gibi etkileri bulunan ajanlar kullanılarak ilgili problemlerin çözümüne alternatif ve güvenli metotlar geliştirmeye devam edilmektedir.

Günümüzde koruyucu veteriner hekimlikte önemli ilerlemeler sağlanmakla birlikte neonatal dönemdeki kuzu hastalık ve ölüm oranları hala yüksek seyrederek ve sürdürülebilir koyunculuk işletmelerinde büyük ekonomik kayıplara neden olan olmaktadır (Gökçe ve Erdoğan 2009). Neonatal hastalıkların morbidite ve mortalite ile maternal immunité arasında önemli bir ilişki olduğundan kolostrogenезisin gerçekleştiği gebeliğin son 1/3'lük döneminde, kolostrumun kalitesi ve PTİ'nin (pasif transfer immünitesi) takibi yapılmalı ve gereken koruyucu önlemler alınmalıdır. Bu bilgiler ışığında, doğum öncesi periyotta annenin immun durumunun yeterli olması veya güçlendirilmesi ile doğacak yavrunun immunitesinin artırılarak yaşama şansını yükselterek ekonomik kazancın artırılması noktasında önemlidir (Anugu ve ark. 2013, Gökçe ve ark. 2013b ve 2014, Yılmaz ve ark. 2011, Abuelo ve ark. 2014, Hall ve ark. 2014).

1.1 Koyunlarda Üreme ve Geçiş Dönemi

1.1.1 Koyunlarda Üreme

Koyunlar beslenme ve ırk durumuna göre 8-12 aylıkken puberta çağına ulaşır. Gebelik, yumurtanın döllenmesi ile başlayıp fetüsün doğumu ile sonlanan bir zamanı kapsar. Gebeliğin süresini kalıtsal faktörler, hipofiz ve adrenal bez fonksiyonları, çevre sıcaklığı, mevsim, fetüsün cinsiyeti, beslenme, annenin yaşı ve yavru sayısı

gibi çeşitli faktörler etkilemektedir. Koyunlarda gebelik süresi ortalama 150 (145-155) gün olarak bildirilmektedir (Alaçam 1994, Scott 2009).

1.1.2 Geçiş Dönemi

Geçiş dönemi (periparturient dönem) gebeliğin sonları ile erken laktasyon dönemlerini kapsar. Bu dönem genel olarak doğum öncesi ve sonrası 2-3'er haftalık süre olarak tanımlanır. Periparturient dönem fizyolojik olayların çok hızlı değiştiği, gebelikten laktasyona geçişin olduğu oldukça sıkıntılı bir süreç olarak da tanımlanır. Bu dönemde hormonal ve metabolik değişikliklerin etkili olduğu ve bu değişikliklerin kan serumu ve plazmasındaki ilgili değerleri etkilediği bildirilmiştir (Drackley 1999, Fırat 2005, Avcı ve Kızıl 2012).

1.1.2.1 Geçiş Dönemi ve Beslenme

Geçiş periyodunda artan metabolik talepler, laktogenezis, negatif enerji dengesine (NED) rağmen sıklıkla yetersiz veya kalitesiz gıda alımı nedeniyle gelişen kronik enerji ve protein eksikliği kolaylıkla giderilemez. Kuru madde alınmasındaki azalma nedeniyle bu süreçte veya öncesinde immunmodulator besinler olan vitamin A, E, selenyum, bakır ve çinkonun yetersiz alınması, aynı zamanda geçiş döneminin başlangıcı ile doğum arasında geçen süreçte muhtemelen kolostrogenzis nedeniyle yine başta vitamin A ve E olmak üzere (sırasıyla %38 ve %47) Se ve Zn seviyelerinde azalmalar ve ani gıda değişikliklerine bağlı gelişen sindirim bozuklukları immunosupresyona neden olabilmektedir (Spears ve Weiss 2008, Sordillo 2013, Osorio ve ark. 2014). Başlı başına beslenme yetersizliği uterus ve meme bezinin patojenleri elimine etmesini önleyecek boyutta immunosupresyona yol açabilir. Bu durum geçiş dönemindeki metabolik adaptasyonunda lökosit fonksiyonlarını etkilediği de bildirilmiştir (Martinez ve ark. 2014, Simenew ve

Wondu 2013). Gebeliğin son dönemlerinde uygulanan vitamin ve mineraller metritis, mastitis, retensiyon sekundinarum ve metabolik hastalıkların görülme sıklığında azalmaya neden olabilir (Spears ve Weiss 2008, Simenew ve Wondu 2013, Sordillo 2013). Kalsiyum ve vitamin A ile D'nin bağışıklık hücrelerinin işlevselliği üzerinde önemli bir etkisi vardır. Vitamin A sitokin üretimi ve daha güçlü bir fagositozis etki oluşumunu sağlayan T tipi hücrelerini arttırabilmektedir (Simenew ve Wondu 2013). Yine bu dönemde vitamin A ve E'nin dışında selenyum, bakır ve çinko gibi vitamin ve minerallerin ek olarak verilmesi geçiş döneminde immunosupresyon, oksidatif stres ve hastalıkları önlemesi veya şiddetini azaltması ve aynı zamanda kolostrumun 4mmünolojik kalitesini arttırarak yeni doğanlarda hastalık direncini arttırması beslenmenin etkilerindedir (Andrieu 2008, Spears ve Weiss 2008, Linn ve ark. 2013). Özellikle doğumdan önceki bir haftalık periyotta, vitamin seviyelerindeki azalmalara karşılık doğumdan sonraki bir haftalık periyotta retinol ve tokoferol seviyelerinde keskin artışların gerçekleştiği bildirilmiştir (Osorio ve ark. 2014). Başta vitamin E ve Se olmak üzere diyetle alınan antioksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) yangıya yol açmaması veya yangıyı şiddetlendirmemesi için nötralizasyon kapasitesini desteklemede önemlidir. Özetle geçiş dönemindeki immunosupresyon, kolostrogenesis, oksidatif stres gibi fizyolojik fenomenlerden ruminantların etkilenmemesi ve kolostrumda antioksidant kapasitenin ve immunoglobulin seviyesinin yüksek olması, neonatal periyotta yeni doğanların oksidatif strese karşı korunmaları için, başta geçiş dönemi olmak üzere ve öncesinde verilen rasyonlarında yeterince vitamin, mineral ve iz element içermesi veya takviyesinin yapılması gerekmektedir (Sordillo 2013, Mutinati ve ark. 2014, Osorio ve ark, 2014).

1.1.2.2 Geçiş Döneminde Metabolik Profil ve Biyokimyasal Belirteçlerdeki Değişiklikler

1.1.2.2.1 Metabolik Profil

Enerji dengesi beta hidroksi bütirik asit (BHB), esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), glukoz, kolesterol ve trigliserid gibi parametrelerle değerlendirilebilir (LeBlanc S, 2010).

Hayvanın tespit edilen enerji durumu sağlığının bir göstergesidir. Enerji dengesi hayvanın tükettiği yemlerle aldığı enerjiden, her türlü fizyolojik gereksinimler için harcadığı enerjinin farkı olarak tanımlanır. Bu durum yaşama ve verim payları için yeterli olmalıdır. Eğer yemlerle yeterli enerji elde edilmezse, harcanan enerji alındandan fazla olursa negatif enerji dengesi (NED) meydana gelir. Bu durum esas olarak metabolik hastalıkların çıkmasına sebep olabilmektedir. Bu parametreler esas alınarak sürüde koruyucu önlemlerin alınması sürü sağlığı açısından oldukça önemlidir (Kenerman 2011, Trevisi ve ark. 2011,).

Geçiş dönemde verilen rasyonun yavrunun gelişimi ve laktasyon ihtiyacını karşılaması gerektiği gibi spesifik fonksiyonları içeren vitamin, mineral ve iz elementleride içermesi ve bunları dengeli olarak bulundurması gerekmektedir (Hammer ve ark. 2011, Trevisi ve ark. 2011, Linn ve ark.2013, Anugu ve ark. 2013). Ruminanatlarda fetüsün canlı ağırlık artışının %80-85'i gebeliğin son 1/3'lük döneminde gerçekleşir. Laktasyonun başlaması ve kuru madde alınımının azalması (%10-30) gibi nedenlerle enerji ihtiyacının arttığı bu dönemde NED gelişebilmektedir (Esposito ve ark. 2014, Ospina ve ark. 2010). Periparturient dönemde glukozun %80-85'i süt oluşumu için memeye geçer. Bunun sonucunda enerji gereksinimi için karaciğerde glukoneogenetik madde olarak glukozdan sonra kullanılan aminoasitlere ihtiyaç artar ve bundan dolayı iskelet kaslarından protein mobilizasyonu başlar. Aminoasitlerden karşılanamayan enerji açığı ise vücutta depo

yağların mobilizasyonu ile karşılanmaya çalışılır. Lipolizis sonucu NEFA'nın trigliseridlere dönüşümü ile sıklıkla karaciğer yağlanması oluşur. Geçiş döneminin doğum öncesi periyodunda NEFA seviyesi 2-3 katı artarken doğumun tamamlanmasının ardından belirgin bir azalış görülebilir (Chapinal ve ark. 2012, Sordillo ve Raphael 2013, Bertoni 2014, Hailemariam ve ark. 2014, Khan ve ark. 2015).

Doğumdan önce ve sonra subklinik ketozisin teşhis edilmesinde BHB konsantrasyonu önemli bir parametredir. Serum BHB seviyesinin ruminantlarda 0,6 mmol/L'nin altında tespit edilmesinin sürü sağlığı için önemli bir eşik değer olduğu bildirilmektedir. BHB değerinin fazla olduğu zamanda ketozis gelişme ihtimali arttığı bildirilmiştir (Quiroz-Rocha 2009).

Yağlardan mobilize olan uzun zincirli yağ asitleri NEFA şeklinde dolaşımda bulunurlar. Negatif enerji dengesi ile serum NEFA düzeyi arasında doğru bir orantı vardır. Negatif enerji dengesi artıkça serum NEFA düzeyi de artar ve artan miktarı hemen enerjiye çeviremeyince NEFA'da karaciğerde toplanır ve bunun sonucunda yine karaciğer yağlanmasına sebep olur (Quiroz-Rocha 2009).

Postpartum döneminde serum NEFA değeri negatif enerji dengesi karaciğer yağlanması ketozisin teşhisinde önem taşır. Koyunlarda serum NEFA konsantrasyonu 0.42 ile 0,49 mmol/L aralığında olmalıdır. Bu değerlerin değişmesi durumunda sürüde negatif enerji dengesi olabileceğini, karaciğer yağlanması, subklinik ve klinik ketozis gelişebileceği bildirilmektedir (Radostitis ve ark. 2004, Mohammadi ve ark. 2016)

Enerji dengesinin değerlendirilmesinde serum glukoz düzeyi, BHB ve NEFA değerleri kadar güvenilir değildir. Normal glukoz değeri 45-75 mg/dL aralığında seyretmesine rağmen doğum esnasında glukoz seviyesi önemli oranda artış gösterir ve sonrasında azalır. Postpartum dönemde glukoz değerinin düşük olması ise

hayvanların negatif enerji dengesinde olduğu ve hastalık riskine maruz kalabilecekleri bildirilmektedir (Kurşat 2000, Quiroz-Rocha 2009, leBanc 2010).

Kolesterol besinlerle alındığı gibi karaciğerde de sentezlenmektedir. Sağlıklı bir canlıda fazla kolesterol safra aracılığıyla atılır. Koyunlarda normal kolesterol düzeyi 60-80 mg/dL'dir. Ruminantlarda kolesterol değerinin cinsiyet, yaş, mevsim, genetik, rasyon, gebelik, laktasyon, karaciğer ve safra kesesinin hastalıklarında değıştiği bildirilmektedir. Hepatoselüler hastalıklar sonucunda sentezin aksaması, karaciğer yağlanması ve anoreksi durumlarında kolesterol seviyesinde düşüşler görüldüğü bildirilmektedir. Koyunlarda doğumdan önce ve doğum esnasında kolesterol değerinin düştüğü araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Özpmar ve ark. 2003, Toker 2004).

Trigliseridler karaciğerde sentezlenerek şilomikronlar halinde kan içinde taşınırlar. Ruminantlarda yağ dokuda artan lipolizis ve karaciğer yağlanması kanda serbest yağ asitleri konsantrasyonunda da artışa sebep olur. Bu artış karaciğerde trigliserid sentezine sebep olur. Oluşan trigliseridler depolanır veya çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile taşınır. Trigliserid sentezi VLDL ile taşınmasından fazla olunca karaciğerde yağlanma oluşmaktadır (Kenerman 2000, Kurşat 2000, Quiroz-Rocha ve ark. 2009).

Enerji dengesi serum leptin ve adinopectin seviyeleriyle de değeriendirilebilir. Adinopectin, lipit ve glukoz metabolizmalarını düzenleyen bir hormondur. Karaciğer yağlanmasında kandaki seviyesinde yükselme görülür. Fakat ölçümlerinin zorluğu sebebiyle metabolik profil testlerinde sıklıkla kullanılmaz (Kenerman 2011).

1.1.2.2.2 Karaciğer Fonksiyonları

Geçiş döneminde yangının regülasyonu ve artan oksidatif stres karaciğer fonksiyonlarında azalmalara yol açabilir. Son yıllarda geçiş dönemindeki immunometabolik durumun karaciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu ve hatta bazı biyobelirteçler ışığında karaciğer fonksiyonlarının iyi olduğunun tespiti ile yine bu dönemde daha iyi bir immunometabolik durumun olduğunun düşünülebileceği öne sürülmektedir (Trevisi ve ark. 2012, Bertoni ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014, Kirovski ve ark. 2015). Geçiş döneminde karaciğer hücrelerinde lisis ve nekrozis gibi hasarlarda bilirubin ve kolesterol dışında aspartat aminotransferaz (AST), gammaglutamil transferaz (GGT) ve paroksanaz (PON) gibi enzimler karaciğerin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Geçiş döneminde (özellikle doğum esnasında) gelişen yangıyı karaciğerin regüle edememesi sonucu 8mmünol seviyesinde azalma, AST, GGT, PON gibi enzimler ve akut faz proteinlerinin seviyelerinde artışlar görüldüğü bildirilmiştir (Bionaz ve ark. 2012, Bertoni ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014, Jahan ve ark. 2015). Bu dönemde hasta sığırlarda artan lipit mobilizasyonuna bağlı karaciğer hücrelerinde trgliserid depolanması ile ilişkili olarak paroksanaz enzim seviyelerinde artışların olduğu ve bunun karaciğer hasarı ve disfonksiyonu, kanda total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalmaya sebep olabileceği ve PON'daki bu artışın ayrıca oksidatif stresin artması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Turk ve ark. 2005, Esposito ve ark. 2014). Geçiş dönemini kapsayan uygulamalarda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi enerji metabolizması, yangıya verilen cevap ve immun durumun değerlendirilmesinde 8mmünol faydalı veriler sunmaktadır. Özellikle karaciğer fonksiyonları ile ilgili biobelirteçlerde önemli düzeylerde artış olması bu dönemde gelişen yangının şiddetli olduğunu ve regüle edilemediğini bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve bu hayvanlarda aynı zamanda hastalık insidensi ve yangı ile ilgili sitokin seviyelerinde de artış olduğu bildirilmektedir (Trevisi ark. 2012, Esposito ark. 2014, Jahan ve ark. 2015)

Geçiş döneminde lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarında bozulmalar (enfeksiyonlara cevap verme yeteneği, nötrofili, eozinopeni), bağışıklık hücreleri tarafından sitokin üretimi, antikor cevabı gibi savunma sisteminin bileşenlerinde de bir dizi değişiklik meydana gelir ve immun sistem fonksiyonları baskılanabilir (Spears ve Weiss 2008, Bertoni ve ark. 2014, Sordillo ve Mavangira 2014, Ingvarlsen ve Moyes 2015). Doğuma yakın zamanlarda lenfositlerin immunoglobulin üretme kapasitesinin zayıfladığı, laktasyonun ilk haftasındaki ineklerde nötrofillerin bakterileri sindirme, öldürme (fagositik) ve sitostatik yeteneklerinin azaldığı bildirilmiştir (Andrieu ve ark. 2008, Ospina ve ark. 2010, Martinez ve ark. 2014). Doğum veya hemen sonrasında şiddetlenen bu durum belirtilerin doğumdan 2-3 hafta önce başlaması “başlangıç immun cevaptaki” regülasyonun bozulması sebebi ile bu periyodun da öncesiyle ilgili nedenlerden kaynaklanabileceğini göstermektedir (Trevisi ve ark. 2011, 2012). Geçiş döneminde metabolik ve immun sistemdeki değişiklikleri belirlemek bu periyotta büyük oranda immunosupresyonla ilişkili hastalıkların erken belirlenmesinde de önemlidir. Ayrıca bu dönemde stres, immun fonksiyon, yangısal ve enerji metabolizması ilgili problemlerin önceden belirlenmesine yönelik tahminle kortizol, TNF- α , haptoglobulin, NEFA v.b. biobelirteçlerin ölçümüylede yapılabilmektedir (Chapinal ve ark. 2012, Simenew ve Wondu 2013, Bertoni ve ark. 2014, Hailemariam ve ark. 2014, McArt ve ark. 2015).

Geçiş döneminde kolostrogenezis, doğum ve laktasyon başlangıcı ile ilgili birçok fizyolojik, metabolik ve endokrin zorluklar vardır. Geçiş dönemi boyunca hem fetüs hem laktasyona destek hem de metabolik işlev bozukluğunu önlemek için glukoz, yağ asitleri ve mineral metabolizması ilgili yoğun bir metabolik adaptasyon gerçekleşir. Sütçü işletmelerde bu süreç zarfında metabolik bozukluklar ve sağlık sorunları sık ve kolayca gelişir, işletme için tüm kâr potansiyelini ortadan kaldırabilir. Bu süre içinde beslenmede temel pratik hedef, ilgili metabolik adaptasyonları desteklemek olmalıdır. Tüm bunların önlenmesi için geçiş döneminde 4 temel fonksiyonun korunmasına çalışılmalıdır. Bunlar; normokalseminin giderilmesi, immunosupresyon, oksidatif stres ve NED’in engellenmesi veya şiddetinin azaltılması olarak sıralanabilir. Zira bu faktörlerinin bir veya birkaçının

bozulması metabolik veya enfeksiyöz hastalıkların insidensini arttırmaktadır (Overton ve Waldron 2004, Simenew ve Wondu 2013, Hailemariam ve ark. 2014, Ingvarstsen ve Moyes 2015). Geçiş dönemindeki problemlerin, erken laktasyonda vücut kondisyonunun hızla kaybı, süt veriminin en alt düzeylere inmesi, fertilitite oranlarında ciddi azalmalar ve veteriner hekim maliyetleri ve istemsiz kesim sevk oranlarının artması gibi birçok etkisi bulunmaktadır. Geçiş dönemindeki immunosupresyon en önemli etkilerinden birisi de kolostrumun kalitesini etkileyerek ruminantların en önemli problemlerinden olan neonatal hastalık ile ölüm oranlarını arttırması ve büyüme performansını azaltmasıdır. Annelerde geçiş dönemi ve yeni doğarlarda neonatal dönemde karşılaşılan bu problemler veteriner hekim masrafı, ilaç ve ölümlerle bağlı zararlar, süt veriminde azalma, kondisyon kaybı gibi indirekt nedenlerle maliyet artışı veya karlılık oranının düşmesi ile sonuçlanmaktadır. İyi beslenme ve güçlü immun sistem bu sorunların aşılması noktasında kritik öneme sahiptir (Yılmaz ve ark. 2011, Anugu ve ark. 2013, Sordillo 2013, Esposito ve ark. 2014, Moeini ve Jalilian 2014, Osorio ve ark. 2014, Sordillo ve Mavangira 2014, McArt ve ark. 2015).

1.1.2.2.2.1 Geçiş Döneminde Serum Enzimlerindeki Değişikler

Enzimler protein yapısında olup biyokimyasal reaksiyonlarda katalizatör göreve sahiptirler. Enzim aktivitelerindeki artış ve azalışlar katıldıkları fonksiyonların bozulmasının bir göstergesidir. Bundan dolayı enzimlerin aktiviteleri bazı hastalıkların teşhisini, şiddetinin ve prognozunu hakkında bilgi kaynağı durumundadır (Kurşat 2000).

Geçiş döneminde klinik açıdan; Gama-glutamil transferaz (GGT), Aspartat aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH), Alkalen fosfataz (ALP), Sorbitol dehidrogenaz (SDH), Glutamat dehidrogenaz (GLDH), Glutasyon peroksidaz (GP) ve Kreatin kinaz (CK) enzimleri değerlendirilmektedir. Bu enzimlerden AST, LDH ve ALP değerindeki artışlar karaciğer doku hasarının olduğu durumlarda, CK ve AST enzimleri değerindeki artışlar ise kas hasarını şekillendiği

durumlarda tespit edilebilir. Karaciğer ve iskelet kaslarında hasar oluşturan hastalıklarda LDH değeri de artar (Kurşat 2000, Kenerman 2011).

Gama glutamil transferaz karaciğer hastalıkları ve biliar tıkanıklıklarda yükseldiği belirtilmektedir. Yeni doğan kuzular kolostrumda büyük miktarda bulunan GGT'yi almalarını takiben intestinal kanalda pinositoz yoluyla plazmaya geçer. Böylelikle yeni doğanların yeterli kolostrum alıp almadığı serum GGT konsantrasyonlarının ölçülmesi ile değerlendirilebilir (Kurşat 2000, Radostitis 2004, LenBlanc S 2010, Kennerman 2011) Bu sebepten dolayı araştırmacılar buzağılarda serum GGT enzim seviyesinin belirlenmesinin buzağılarda pasif transfer yetmezliği pratik ve güvenli teşhisinde kullanılabileceğini belirtmektedir (Gökçe ve ark. 2013)

1.1.2.2.3 Geçiş Döneminde Proteinlerin Değerlendirilmesi

Total protein (TP), 11mmünol, globülin ve üre seviyeleri protein dengesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Albumin ve 11mmünolo miktarının toplamı total protein oluşturur. Koyunlarda normal serum TP değeri 6,0-7,9 g/dL'dir. Koyunlarda 11mmünoloj fizyolojik normal değeri ise 2,4-3,9 g/dL'dir. Hiperalbuminemi, dehidrasyon durumlarında oluşmaktadır. Hipoalbuminemi ise üretim yetersizliğinde, 11mmünol kaybının fazla olmasında, sindirim ve emilim bozukluklarında ya da yetersiz protein ihtiva eden yemlerle uzun süreli beslenme durumlarında ortaya çıkar. Akut hastalıklarda hipoalbuminemi çoğunlukla 11mmünol kaybıyla ilişkilidir. Kronik karaciğer, gastrointestinal ve böbrek hastalıklarında hipoalbuminemi görülebilmektedir (Kurşat 2000, Godden 200, Radostitis 2004).

Globulinlerin büyük bir kısmını immunoglobulinlerin oluşturur. Hipoglobulinemi daha çok yeni doğanlarda şekillenir. Hipoglobulinemi pasif transfer yetmezliğinin tanısında önemli bir bulgudur (Radostitis 2004, Gökçe 2013).

Protein metabolizmasının son ürünü üredir. Üre nitrojen değerleri protein metabolizmasını ve rasyondaki protein/enerji oranı ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadır. Bundan dolayı işletmelerin beslenmeleri hakkında temel referans

değer olarak kabul edilmektedir. Serum üre (ÜREA) ve kreatinin (CREA) seviyesinin birlikte değerlendirilmesi rasyonun protein yönünden değerlendirilmesine ve üre seviyesini etkileyen renal kaynaklı değişimlerden ayırt edilmesine katkı sağlar (Godden 2001, LeBlanc 2010).

1.1.2.2.4 Mineral Dengesinin Değerlendirilmesi

Mineral dengesinin değerlendirilmesinde kalsiyum, fosfor ve magnezyum kullanılan parametrelerdir. Bunların kandaki konsantrasyonları çoğu zaman rasyonla ilişkilidir. Kalsiyum kas kasılması, kanın pıhtılaşması, enzim aktivitesi, sinirsel uyarım, hormonların salınması, membranların geçirgenliği ve iskelet oluşumunda rol oynamaktadır (Kurşat 2000, Radostitis 2004, LeBlanc 2010). Koyunlarda serum kalsiyumunun normal miktarı 9,3-11,7 mg/dL'dir. Kolostrum sentezinden dolayı serum kalsiyum seviyesi doğumdan önce azalır ve sonrasında normal seviyesine hemen ulaşamaz. Rasyon hatarı ve süt sentezinde önemli oranda kalsiyum kullanıldığından geçiş döneminde hipokalsemi sıklıkla görülebilir (Kurşat 2000, Radostitis 2004, Özyurtlu ve ark. 2007, LeBlanc 2010).

Fosfor organizmanın metabolik, nörolojik ve hücrel fonksiyonda görev alır. Fosfor yüksek enerjili bağların oluşumunda ve parçalanmasında, vücut sıvılarının asit-baz dengesi ile fosfolipit, fosfoprotein ve nükleik asitlerin yapısında katılmaktadır. Ayrıca alınan besinlerden selüloz sindirimi ve mikrobiyal protein sentezi için de gereklidir. Fosfor yetersizliği, rasyonla yeterli miktarda olmaması ve yem alınmasını önleyen hastalıklar nedeniyle oluşabilir. Laktasyon başlangıcında sütle fazla miktarda fosfor kaybının şekillenmesi de önemli bir hipofosfatemi sebebidir. Fosfor yetersizliğinde yem tüketiminde azalma, kilo kaybı, süt veriminde azalma, gelişme geriliği, kaslarda güçsüzlük, osteomalasi, parapleji ve puerperal hemoglobinüri gibi hastalıkların oluşabileceği bildirilmiştir (Radostitis 2004, LeBlanc 2010).

Magnezyum, metabolik olaylarda enzimatik reaksiyonlar için önemlidir. Magnezyum, sinir impulslarının iletiminde, kas fonksiyonlarında ve kemiklerin yapısına katılmaları sebebi ile gereklidir. Yemlerde yeterli magnezyumun olmaması hipomagnezeminin etiyolojisinde önemli rol oynar (Kurşat 2000, Kennerman 2011)

1.1.2.2.5 Geçiş Döneminde Hormonal (Endokrin) Faktörler (Değişiklikler)

Doğum, laktasyona hazırlık ve geçiş döneminde 13mmünol seviyesinin azalması, büyüme hormonu (GH), tiroksin (T₄), progesteron, östrojen, glikokortikoid, prolaktin gibi hormonların seviyelerinde artışlar gibi endokrin sistemde önemli değişiklikler olmaktadır. Özellikle doğum esnasında birkaç gün süreyle kortizol seviyelerinde önemli artışlar görülmektedir (Simenew ve Wondu 2013, Todorovic ve Davidovic 2013, Teama ve Gad 2014).

Periparturient dönemdeki enfeksiyon durumları immun yanıtın oluşmasında glukoz hemostazının sağlanması için kortizol, glukagon ve insülin gibi hormonların salgılandığı ve bu durumun metabolik hastalıklara predispozisyon oluşturabildiği bildirilmiştir (Simenew ve Wondu 2013, Sordillo ve Raphael 2013, Esposito ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014). Periparturient dönemde GH-insulin-IGF-I-glukoz uyarı yollarının stimülasyonu birbirine bağımlı olarak değişebilir. Geç gebelikte artan besin gereksinimi sebebi ile kas ve yağ dokularında insüline direnç gelişebilir. Bu durumda lipolitik ajanlara duyarlılık artar, periferik glukoz tüketimi azalır ve maternal depolarda plasentaya besin akışın kolaylaştırır. Doğumdan sonra daha ileri talepler genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesini azaltır. Karaciğerde GHR regülasyonunun bozulmasına bağlı GH-IGF yolu birbirinden ayrılır ve bu sirkülasyonda IGF-I'in azalması ve GH artması ile ilişkilidir. Bu durum inatçı düşük 13mmünol seviyesi ile birleştiğinde erken laktasyonda lipolizis üzerine GH direk etkisi ve glikoneogenezis geliştirecek bir endokrin ortam sağlanır (Esposito ve ark. 2014).

1.1.2.3 Geçiş Dönemindeki İmmunosupresyon ve Nedenleri

Geçiş döneminde immunosupresyonun nedenleri tam olarak aydınlatılamamakla birlikte beslenme, metabolik ve endokrin sistemlerde başka hiçbir dönemde görülmeyen ve birbiriyle ilişkili meydana gelen birçok değişikliklerin etkili olabileceği belirtilmektedir. Bu faktörlerden bazıları kolostrogenesis, oksidatif stres, NED, NEFA, keton cisimcikleri, kalsiyum seviyesi, glikokortikoidler ve yangı/akut faz yanıt olarak sıralanabilir (Spears ve Weiss 2008, Sordillo ve ark. 2009, Trevisi ve ark. 2012, Linn ve ark. 2013, Esposito ve ark. 2014, Anugu ve ark. 2013).

Hiperketoneminin immün fonksiyonları negatif etkilediği bildirilmiştir (Todorovic ve Davidovic 2013). Ketozisli sığırlarda bu durum nötrofillerin kemataksiz ve proliferasyon yeteneğinde ve ayrıca γ -interferon ve TNF- α seviyelerinde azalmalar, polimorfonükleer (PMN) hücrelerinin canlılık ve oksidatif patlama (bakteri öldürmek veya fagositozis gerçekleştirirken ROS üretmesi) yeteneklerinde düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (Lacetera ve ark. 2004, Scalia ve ark. 2006, Trevisi ve ark. 2011, Todorovic ve Davidovic 2013). Geçiş döneminde görülen NED ve ilgili olayların (yağlı karaciğer sendromu v.b.) periparturient dönemdeki immunosupresyondan kısmen sorumlu olduğuda belirtilmiştir. NED ile immunosupresyon arasında bir neden sonuç ilişkisi olduğu, NED sonucu oluşan keton cisimleri, NEFA gibi metabolitlerin seviyesindeki artışların immunosupresyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Yoğun lipomoblizasyonun bir yansıması olan NEFA poliklonal uyarılara (mitojenlere) karşı lenfositlerin proliferasyonu ya da IgM salgılanması ve interferon- γ salgılanmasını değiştirebilir veya aksatabilir (Lacetera ve ark. 2004, Todorovic ve Davidovic 2013, Sordillo ve Mavangira 2014). Büyüyen fetusun abdominal boşlukta rumene baskısıyla kuru madde alınmasının azalması, NEFA artmasına, bu durumda nötrofillerde (PMN)'lerdeki miyeloperoksidaz aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir (Hammon ve Goff 2006, Sordillo ve Mavangira 2014). Son yıllardaki çalışmalarda plazma NEFA

seviyesinin yüksek olması durumunda geçiş döneminde immunosupresyon ve hastalık riskinin yüksek olduğunu işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (Ospina ve ark. 2010, Esposito ve ark. 2014, Hailemariam ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014, Sordillo ve Mavangira 2014).

Doğumda strese yol açan başta kortizol, glikokortikoid gibi hormonların salgılanması sonucu immunosupresyon gelişebilmektedir. Ayrıca strojen (hücre ilişkili immüniteyi baskılar) ve progesteron direk veya indirek etkili immunosupresif ajanlardır. Bunun dışında ısı, negatif enerji dengesi, transport, doğum, yem kısıtlanması veya yetersizliği ve yabancı hayvanlarla barındırma gibi stres durumlarında kortizol gibi stres hormonlarının salgılanmasına bağlı olarak nötrofil ve T- hücreleri gibi immun hücrelerin fonksiyonları etkilenebilir (Simenew ve Wondu 2013, Ingvarstsen ve Moyes 2015). Düşük IGF-1, proinflatuar cevabın etkisini azaltarak immun sistemi baskıladığı gibi ovulasyonu da geciktirir (Esposito ve ark. 2014).

Kalsiyum hücre içi metabolizma ve lökositleri de içeren birçok hücrenin uyarılmasında önemli olduğundan hipokalsemi de aynı zamanda immunosupresyona yol açabilmektedir (Simenew ve Wondu 2013, Martinez ve ark. 2014, Galvao ve ark. 2014). İmmun hücre fonksiyonlarında önemli bir etkiye sahip Ca ve P periparturient dönemde artan metabolik taleplerle ilişkili olarak seviyelerinde önemli azalmaların olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum kas fonksiyonlarındaki kritik rolü dışında hücre içi uyarımlar da önemli rol oynar. İmmun hücrelerde hücre içi kalsiyum, sitokin üretimi, sitokin reseptör ekspresyonu ve periferal mononükleer gibi hücrelerin çoğalması dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonları düzenler. Vitamin D doğumdan sonra süt üretimi için gerekli Ca hemostazı ile endokrin ve immun hücrelerde DNA gen ekspresyonunu direk olarak etkileyerek immun sistemi etkilemektedir (Simenew ve Wondu 2013, Esposito ve ark. 2014, Galvao ve ark. 2014, Martinez ve ark. 2014).

1.1.2.3.1 Yangı ve Yangısal Cevap/Akut Faz Yanıt

Bu süreçteki panel yangı/yangısal durumlar meme bezinin farklılaşması, uterus ve plasenta etkileşimleri, doğum esnasında fiziksel efor yanı sıra zor doğum sonucu olası travmalar, immunosupresyon sonucu gelişen enfeksiyonlar olarak sıralanabilir. Ayrıca farklı klinik olayların (örneğin ketozis ve/veya karaciğerde yağlanma, metrit, laminitis, mastitis vb) birbirini tetiklemesi, geçiş döneminde klinik problemlerin sekonder veya daha şiddetli formlarının gelişmesine ve buda daha ciddi bir yangısal cevaba neden olabilir (Contreras ve Sordillo 2011, Trevisi ve ark. 2011). Doğumda fizyolojik olarak da bir akut faz yanıt gelişmektedir (Tharwat ve Al-Sobayil 2015). Yangı, geçiş döneminde ortaya çıkan diğer bazı faktörler tarafından tetiklenebilir. Bu aşamada bozukluğun tipi çok şiddetli veya tehlikeli olmayan ajanlardan (örneğin yaygın parazit veya enfeksiyonlar, hafif lezyonlar veya yaralanmalar, küçük diyet hataları, transport, barındırma koşullarının uygun olmaması) kaynaklanması sebebiyle genel hemostatik adaptasyon stratejilerinin yetersiz olması durumunda bütün geçiş dönemini kapsayan daha ciddi etkilere yol açabilir (Trevisi ve ark. 2011, Esposito ve ark. 2014).

Akut faz yanıt, geçiş döneminde çeşitli artan metabolik talepler v.b. nedenlerle gelişen oksidatif strese karşı verilen yanıtın belirlenmesinde önemli bir indikatördür. Periparturient dönemde haptoglobulin, IL-8 ve ROS gibi yangısal mediatörlerde artışlar olduğu bildirilmiştir (Bertoni 2014, Esposito ve ark. 2014, Hailemariam ve ark. 2014, Bertoni ve ark. 2015, Jahan ve ark. 2015). Periparturient dönemde nonspesifik ve değişken şiddeti yangısal bir fenomenin geliştiği, bunun pozitif akut faz proteinleri (haptoglobulin), pro-inflamatuar sitokinler (IL-6, IL-8), lipomobilizasyon (NEFA seviyesinin artması) ve oksidatif stres (örneğin MDA) ile ilgili bazı biobelirteçlerin tespit edilebileceği rapor edilmiştir (Trevisi ve ark. 2011, Esposito ve ark. 2014). Önceki yangısal olayların bir belirtisi olarak negatif akut faz proteinlerinde de (lipoprotein, 16mmünol, retinol bağlı protein v.b.) hafif derecede değişiklikler belirlenebilir (Trevisi ve ark. 2011, Jahan ve ark. 2015). Geçiş döneminde

gelişen yangısal cevapta IL-6'nın oldukça önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Geçiş dönemindeki ineklerde gelişen inflamasyon ve ketozis esnasında IL-6 hepatositlerde önemli hemostatik bir rol oynar. Bu koşullar altında hem akut faz yanıt indüklenirken hemde IL-6 metabolizma ve enerji üretim yolları üzerinde önemli bir etki gösterir (Jahan ve ark. 2015). Periparturient dönemde yangısal mediatörler metabolik birçok bozukluğu tetikleyebilir. Geçiş periyodunda ve doğum sürecinde ateşin arttığı, bunun artan TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi yangı mediatörleri veya regülasyonda rol oynayan sitokin artışlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sitokinler ayrıca karaciğerden haptoglobulin ve seruloplazmin gibi akut faz proteinlerinin salınımını da stimüle eder (Trevisi ve ark. 2011, Esposito ve ark. 2014).

Bazı araştırmacılar geçiş dönemindeki hayvanlarda oluşan hafif yangının doğumun yapılması, plasentanın atılması, glukoz rezervlerinin korunması ve enfeksiyonlarla mücadeleyi desteklemek gibi faydaları bulunduğunu bildirilmektedir. Şiddetli yangı ise yağ asitlerinin mobilizasyonu, laktasyon için besin sağlama gibi metabolik sistem aktivelere zorlaştırıcı etki gösterir. Geçiş periyodunda yangının takibi ve kontrol altında tutulması, bu dönemde görülen bozukluk veya hastalıkları minimize etme noktasında önemlidir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda kolostrumun aynı zamanda yüksek oranda sitokin içerdiğini ve süte dönüşüm periyodunda sitokin seviyelerinde azalma olduğunu da tespit etmişlerdir. Bu durumun kolostrogenzisle anneden meme bezlerine sitokin geçişinin bir göstergesi olduğu, geçiş döneminde gelişen immun yanıt ile yangısal cevabı etkileyebileceği veya bu süreçle ilişkili olabileceğini bildirilmektedir (Yamanaka ve ark. 2003 a,b, Trevisi ve ark. 2011, Simenew ve Wondu 2013, Esposito ve ark. 2014).

Bağışıklık hücrelerinin patojenler ile teması sonrasında, özellikle gram (-) bakterilerden salınan lipopolisakkaridler (LPS) bu bağışıklık hücrelerinin hızla aktivasyonuna neden olur. Aktive olan bağışıklık hücrelerinden ise savunma amaçlı nitrik oksit, prostaglandinler ve sitokinler gibi yangı mediyatörlerini içeren çeşitli

sinyal molekülleri serbest kalır. Bu moleküllerin pek çoğu enfekte dokuya kan akışının kolaylaştırarak lokal yangıyı kısmen stimüle eder. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler ateş ve kalp atışının artması, iştahın azalması gibi sistemik yangısal yanıtın başlatılmasında önemli bir rol oynar. Sitokinlerin diğer bir etkisi de karaciğerden haptoglobulin, SAA ve C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin (AFP) salgılanmasını sağlamasıdır. AFP'ler sistemik yangının önemli belirteçleridir (Contreras ve Sordillo 2011, Trevisi ve ark. 2011, 2012, Sordillo ve Raphael 2013). Akut faz proteinler yangı, travma veya enfeksiyonlara karşı başlangıçtaki immun cevabın değerlendirilmesinde de kullanılan proteinlerdir (Tharwat ve Al-Sobayil 2015). Bu nedenle organizmada herhangi bir yangı durumunda karaciğerden çoğunlukla TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerin stimüsyonu ile salgılanan AFP'ler, gelişen immun sistem aktivasyonunu ve hastalığın klinik şiddetini yansıtır. Güncel gelişmeler geçiş döneminde gelişen hastalıklar, oksidatif stres, immunsupresyon v.b. durumlarla veya tüm bu metabolik değişikliklere karşı karaciğer gibi organların adaptasyonda AFP'lerin ölçülmesinin faydalı olduğunu göstermektedir. Yine güncel çalışmalarda geçiş döneminde oksidatif stresin azaltılması, immun sistemin güçlendirilmesi ve AFP'lerin mutlaka değerlendirilmesi gerektiği ve bunun çalışma sonuçlarının özgünlüğünü arttırdığıda belirtilmiştir (Contreras ve Sordillo 2011, Trevisi ve ark. 2011 ve 2012, Esposito ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014).

Etkileri günümüzde araştırma konusu olmakla birlikte NEFA'nın da yangısal cevapla ilişkili olabileceğine işaret edilmektedir (Sordillo ve ark. 2009, Todorovic ve Davidovic 2013, Sordillo ve Mavangira 2014, Trevisi ve ark. 2011 ve 2014).

1.1.2.3.2 Akut Faz Proteinlerinin Değerlendirilmesi

Akut faz proteinleri doku yaralanması, oluşan yangı, enfeksiyon ve immünolojik bozukluklar sonucunda sentezi ve salgılanması karaciğer tarafından yapılan maddelerdir. Akut faz proteinlerinin seviyeleri yangı mediatörlerinin uyarılarıyla 8 saat içinde artmaya başlar ve 24-48 saat içinde maksimum seviyelerine

ulaşır. Kronik olgularda akut faz proteinleri seviyelerini koruyarak iyileşme ile birlikte 4-7 gün içinde normal düzeylerine düşmektedir. Veteriner Hekimlikte teşhis amaçlı sıklıkla kullanılan akut faz proteinleri arasında haptoglobin (Hp), serum amiyloid A (SAA), fibrinojen (Fb), albümin (Alb), alpha1 asit glikoprotein ve inter alpha trypsin 19mmünoloji 4 (ITIH4) yer almaktadır (LeBlanc 2010, Kennerman 2011)

1.1.2.4 Oksidatif Stres

Özellikle geçiş döneminde, doğum ve laktasyonla birlikte meydana gelen metabolik ve hormonal değişiklikler, artan talepler, ısı gibi çevresel koşullar ve hastalıklara bağlı gelişen oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması ile sonuçlanabilir (Andrieu 2008, Trevisi ve ark. 2011, Anugu ve ark. 2013). ROS lipid peroksidasyonu başlatarak dokularda hücresel hasara yol açabilmektedir. Bu durumda malondialdehit/MDA, nitrik oksit/NO seviyelerinde artış olur ve bu oksidatif stres veya ROS'un arttığını gösteren önemli biobelirteçlerdir. İmmun hücre membranları peroksidasyonu oldukça duyarlı polyunsaturated yağ asitleri içermeleri ve bu yağ asitlerinin uyarılma veya stimülasyonu durumunda fazlaca ROS üretmeleri nedeniyle oksidatif hasara karşı aşırı duyarlıdırlar. Periparturient dönemde biriken ROS/serbest radikallerin uzaklaştırılması için antioksidatif defansın (vit E, A ve selenyum, bakır, çinko, v.b.) yeterli olması gerekmektedir (Abuelo ve ark. 2013, Anugu ve ark. 2013, Sordillo ve Raphael 2013, Mutinati ve ark. 2014).

Geçiş döneminde gelişen şiddetli oksidatif stresle (özellikle lipid peroksidasyon) birlikte antioksidan kapasitenin de yetersiz olması, biriken ROS'un immün hücreleri etkilemesi ve hastalıklara predispozisyonu arttırmaktadır. Geçiş dönemindeki fizyolojik stres çok hızlı farklılaşan parankimal salgılar, yoğun büyüyen meme bezleri, bol miktarda sentez ve sekresyonu gerçekleştirilen süt, yüksek enerji ihtiyacı ve oksijen gereksinimi ile ilgilidir. Artan ROS veya oksidatif stres, immün hücrelerin sitokin üretimi, antikor yanıtları, nötrofil fonksiyonlarını

azaltması ile immunosupresyona yol açarak hem hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırmakta hem de kolostrogenesizde kolostruma yetersiz immun hücre, antioksidan ve immunoglobulin maddelerin transferi ile sonuçlanabilmektedir. Bu durum aynı zamanda doğumla birlikte ekstrauterin hayata adaptasyon noktasında stres yaşayan yeni doğan ruminantların oksidatif stresle mücadelesini zorlaştırılabilir (Anugu ve ark. 2013, Linn ve ark. 2013, Abuelo ve ark. 2014, Esposito ve ark. 2014, Mutinati ve ark. 2014). Erken laktasyonda artan ROS, NEFA ile birlikte lipid peroksit oluşumunda artırır. Lipid peroksitlerin besin metabolizmasını değiştirme etkileri olan (iştahsızlık, gıda alınımının azalması v.b.), yangısal cevabı aktifleştirebilirler. Ayrıca ROS immun hücrelere zararlı etkilerinden dolayı canlının enfeksiyonlara cevap verme yeteneğini de azaltmaktadır (Spears ve Weiss 2008, Sordillo ve ark. 2009, Hall ve ark. 2014).

1.1.2.5 İmmun Sistem ve Desteklenmesi

Günümüz veteriner hekimliğinde hastalıkların tedavi giderlerinin yüksek olması ve bazı hastalıkların kalıcı problemlere yol açması nedeniyle tedavi hekimliğinden çok koruyucu hekimliğin önemsenmesi gerektiği ortak bir görüştür. Antibiyotiklerle sonuç alınmaya çalışılan neonatal ve geçiş dönemindeki enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde her zaman başarılı bir sonuç alınmamaktadır. Antibiyoterapi üzerine yapılan çalışmalar sürekli gelişmesine rağmen, antibiyotiklerin hem antibiyorezistans hem de uzun süreli, özensiz ve sıklıkla kullanılması ile immun sistemi baskılaması sonucu patojenler direnç kazanarak, ilerleyen dönemlerde hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaşmaktadır. Gelişen bu durum hayvanlarda canlı ağırlık artışında azalması, uygulama periyodunda sütün kullanılamaması ve en önemlisi et ve sütte insan sağlığını tehdit eden kalıntı bırakması gibi dezavantajları beraberinde getirmektedir (Berge ve ark. 2005, Trevisi ve ark. 2014). Bu nedenle günümüzde hekimler, koruyucu aşılama programları ve buna alternatif olarak gebeliğin son 1/3'ü veya geçiş döneminde kullanılan, immun sistemi güçlendiren non-spesifik immunostimülantlar ile immun sistemin desteklenmesini, kolostrumun

kalitesi arttırılmasını sağlamaya çalışmaktadırlar. Yapılan bu uygulamalar, geçiş döneminde anne ve neonatal periyotta yavrularının sağlığını koruma yöntemlerinin ekonomik ve uygulanabilirliği açısından günümüzde artan bir sıklıkla tercih edilmeye başlanmıştır. Bu amaçla A ve E vitaminleri, Se, Cu, Zn, Mn gibi iz elementler, mannanoligosakkarit, *Corynebacterium cutis* lysate, *Saccharomyces cerevisiae*, zeolit, levamizol gibi preparatlar sıklıkla tercih edilmektedir (şentürk ve ark. 2003, Boland ve ark. 2005, Andrieu 2008, Sadeghi ve Shawrang 2008, Zarcula ve ark. 2008, Yılmaz ve ark. 2011, Anugu ve ark. 2013, Abuelo ve ark. 2014, Hall ve ark. 2014, Hammer ve ark. 2011, Linneen ve ark. 2014, Moeini ve Jalilian 2014, Mutinati ve ark. 2014, Osorio ve ark. 2014). İmmunostimlan özelliği olan ilaç, vitamin, mineral v.b. maddelerin anneye uygulanmasındaki diğer bir fayda ise geçiş döneminde annede meydana gelebilecek olan immunosupresyonu önleyerek bu dönemde görülen birçok hastalığa karşı koruyucu etki sağlanmasıdır (Ali ve ark. 2004, Rose ve ark. 2007, Enjalbert 2009, Lean ve ark. 2013, Linn ve ark. 2013, Sordillo 2013, Bicalho ve ark. 2014).

2.2. Kolostrum, Üretimi ve Fizyolojik Fenomen

Kolostrum, doğan yavruları beslemeyi ve bağışıklık için gerekli olan maternal antikor sağlayan, doğumdan sonraki ilk 3-6 gün memeden salgılanan, süte göre farklı, daha yoğun bileşenlere sahip sttr. Geçiş döneminde pik yapacak şekilde anneden süte veya memeye başta koruyucu immunoglobulinler olmak üzere birçok besleyici madde (antioksidanlar, vitaminler, mineraller, yağ, protein v.b.) geçerek kolostrumu oluşturur (Herr ve ark. 2011, Gökçe ve Erdoğan 2013).

Kolostrum; %8 yağ, %12-13 ham protein, %4 kazein, %3-4 laktoz ve %25 bileşenindedir ve her ml'sinden kuzular 2 Kcal enerji sağlanmaktadır (Nowak 2006, Aydoğdu ve ark. 2015). Kolostrumda Mg, Ca, Na, P, Cl ve A vitamini ile proteinler süte oranla daha yüksek miktarda bulunur. İmmünoglobulinler proteinlerin önemli

kısmını oluşturmaktadır (Aydoğdu ve ark. 2015). Kolostrum, Ig'lerle beraber lenfositler, sitokinler, nükleotidler, laktoferrin, lizozim, humoral faktörler, insülin, büyüme hormonu, tiroksin (T₄), triiodotironin (T₃) ve prolaktin gibi bileşenleriyle neonatal dönemde immün sistemin gelişimi sağlar ve yeni doğanlar için gerekli olan nerdeyse tüm maddelerin bileşenidir (Nowak 2006, Yılmaz 2013, Aydoğdu ve ark. 2015).

İmmünoglobulinler IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmakla birlikte bu karışım %85-90'nını IgG oluşturur. IgG, IgM ve IgA seviyelerinin özellikle periparturint dönemde düştüğü ve bunun kolostrogenesis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Herr ve ark. 2011). IgG kuzuların virüslere ve bakterilere karşı korunmasında, bakteriyel toksinlerin nötralizasyonunda ve antijenlere bağlanan fagositik hücrelerin etkinliğinin artırılmasında etkilidir. IgM, virüslerin yıkılmasında IgG'den daha etkilidir. IgA, mikroorganizmalara bağlanarak bunların mukozalara bağlanmalarını önler ve ürettikleri toksinlerin de nötrale edilmesini sağlayarak patojenik mikroorganizmaların mukozal memranlardan vücuda girmesini engeller (Gökçe 2013, Aydoğdu ve ark. 2015).

Kolostrum Ig'ler, enerji, yağda eriyen vitaminler (özellikle Vit A) ve iz elementler yönünden zengin bir kaynaktır. Ayrıca kolostrum, 22mmünolojik olarak aktif selüler komponentleri, lizozim, sitokinaz, laktoferrin ve laktoperoksidaz gibi non-spesifik immün faktörleri de içerir. Yalnızca kolostrumdaki immünoglobulin konsantrasyonları yeterli miktarlarda ise polimorfnükleer ve mononükleer lenfositler aktifleşir ve nötrofillerin fagositik aktivitesi artar ayrıca bağırsakların absorpsiyon mekanizması etkinleşerek kuzular birçok infeksiyona karşı direnç kazanır (Albera ve Kankofer 2009, Cortese 2009, Gökçe ve Erdoğan 2013). Koyunlarda anne kanında mevcut olan tüm spesifik ve non-spesifik antikorlar kolostrumda da mevcut olmakla birlikte ilk kolostrumdaki mevcut antikor titresinin anne kan serumundakinden 8-10 kat daha yüksek olduğu araştırmacılarca bildirilmektedir (Loste ve ark. 2008, Cortese 2009).

Kolostrum üretimi esnasında Ig'ler, yoğun olarak plazma proteinlerinden seçici bir transportla ve az miktarlarda meme bezi lenfositlerinin lokal üretiminden sağlanarak, değişmeksizin direkt olarak kolostruma geçerler. Gebelerin kanında fazla antikor bulunması kolostruma da fazla antikor transferi ve yavruya yeterli miktarda aktarım ile sonuçlanır. Anneden kolostruma geçen antikor miktarı, doğumdan sonraki ilk 4-6 saatlerde daha fazladır fakat bu miktar ilerleyen saatlerde giderek azalmaya başlar. (Loste ve ark. 2008, Cortese 2009). Kolostrum kalitesinin belirlenmesinde IgG miktarı en önemli parametredir. Kolostrumdaki IgG seviyesi sağlık durumu, tür, yaş, laktasyon sayısı, beslenme, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilir (Gökçe 2013 b). Kolostrumda IgG miktarı doğumdan sonra 24 saat içerisinde hızla azalmaktadır (Hashemi 2008). Sütçü ırkların etçi ırklara, yetişkin koyunların gençlere göre, hem kolostrum miktarı hem de kolostrumdaki Ig seviyesi daha fazladır. Tabatabaei ve ark.(2013) araştırmalarında ilk doğumunu yapan koyunların ikinci veya daha fazla doğumu yapanlara göre kolostrum miktarı ve kolostral IgG seviyesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Annenin yetersiz beslenmesi, meme sağlığı, kuru dönemin kısa tutulması, kolostrum sızması, uzun süreli kortikosteroid uygulanması kolostral IgG seviyesini olumsuz olarak etkilemektedir (Yılmaz 2013).

Kuzularda ilk 24 saatte rumen, retikulum ve omasum işlevsel değildir. Abomazumdan asit, pepsinojen salgılanmadığı için gastrik sindirimde olmaz ve kolostrumda bulunan Ig'lerin midede sindirime maruz kalmadan barsaklara transit geçişi şekillenir. Kolostrumun ihtiva ettiği antitripsin faktör, Ig'lerin barsaklarda sindirimini önleyerek kolostrumdaki Ig'lerin değişime uğramadan barsak mukozalarından pinositoz şeklinde emilmesine imkan sağlanmış olur. Yenidoğan kuzuların barsaklarında proteinlerin parçalanmadan emilmesi ve antikorların anneden yavruya aktarılması şekliyle pasif bağışıklık sağlanmış olur. Yenidoğanlara maternal immünoglobulinler kolostrum aracılığıyla aktarılmaktadır (Aydoğdu ve ark. 2015).

Meme bezlerine geçen maddelerin kan seviyelerinde belirlenen dramatik azalmalar *fizyolojik fenomen* olarak adlandırılır. Bu durum sonucu ilgili maddelerin kandaki seviyeleri azalır ve annede immunosupresyon ile stres meydana gelir. Ölçülen herhangi bir parametrenin doğumdaki seviyesinin, 15-20 gün öncesine göre önemli oranda azalması annenin fizyolojik fenomenlerden veya bu dönemdeki değişikliklerden etkilendiği gösterir. Bu dönemde annede immun durum ve antioksidan kapasite yetersiz veya güçlü değilse kolostrogenesis ve geçiş dönemi ile birlikte gelişen immunosupresyonun ve stresin şiddeti daha da artmaktadır. Yine bu dönemde annedeki immun durumun yetersiz olmasının bir diğer önemli sonucu da kolostruma yetersiz düzeyde immunoglobulin, antioksidan vb. maddelerin geçişine bağlı kolostrumun 24mmünolojik kalitesinin azalması ve yeni doğanlarda kolostral PTİ'nin yetersiz olması sonucu hastalıklara predizpozisyonun artmasıdır (Anugu ve ark. 2013, Linn ve ark. 2013, Todorovic ve Davidovic 2013, Abuelo ve ark. 2014, Gökçe ve Erdoğan 2014, Hall ve ark. 2014).

1.3. PASİF İMMÜNİTE

Koyunlar syndesmo-chorial plasental sahip olduklarından dolayı kuzular agammaglobulinemik doğarlar ve doğumla birlikte yaşamın ilk günlerinde ahır ortamındaki patojen mikroorganizmalara karşı tek doğal savunma mekanizmaları anneden aldıkları kaliteli kolostrumdur. Pasif immunitenin ana kaynağı da alınan bu kolostrumdur (Christley ve ark. 2003, Khan ve ark. 2006, Andres ve ark. 2007, Scott 2007, Gökçe ve ark. 2013b, Gökçe ve ark. 2014).

Kuzularda pasif immün durumunun belirlenmesinde bazı testler kullanılmaktadır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan serum IgG seviyesinin tespiti için Radial immünodifüzyon (RID) ve ELISA testleri kullanılmaktadır. Bunların dışında serum total protein seviyesinin belirlenmesi ve kuzularda GGT seviyesinin

belirlenmesi, glutraldehid testi, sodyum sülfid türbidite testi ve çinko sülfat türbidite testleride kullanılan yöntemlerdir (Aydoğdu ve ark. 2015, Weaver 2000).

Serum total protein miktarı serum Ig miktarının indirekt ölçümünü olarak kullanılabilir. Kuzu serum total protein belirlenmesi kuzuların kolostrum tüketiminin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. Kolostrum alamamış kuzularda plazma total protein seviyesi <4,5 g/dL ölçülürken, yeterli miktarda kolostrum almış kuzularda protein seviyesinin >6,5 g/dL olduğu bildirilmektedir (Scott 2007, Aydoğdu ve ark. 2015).

Serum GGT aktivitesi kuzularda pasif immüitenin belirlenmesinde kullanılan önemli testlerden biridir. Kolostrumla beslenen kuzu serum GGT aktivitesinin normal yetişkin koyun GGT değerinin 60-160 kat fazlasına çıkabileceği bildirilmektedir (Rodostis ve ark. 2004). Kolostrum alınmasından sonra serum GGT aktivitesinde artışların görüldüğü ve yenidoğan kuzularda serum GGT aktivitesinin pasif immün durumun değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Maden 2003, Aydoğdu ve ark. 2015).

Yeni doğan ruminantlarda ilk 4-6 saat (24 saate kadar giderek azalan seviyede) içerisinde kaliteli kolostrum alınması ile bağışıklıkta etkili olan maddelerin pinositoz mekanizmasıyla sindirim sisteminden dolaşım sirkülasyonuna geçmesi kolostral "*pasif transfer immunitesi (PTİ)*" olarak tanımlanmaktadır. PTİ kavramı, pratikte kuzuların kolostrum alımından sonra 24-48. Saatler arasındaki serum IgG seviyelerinin öncesine göre artmasıyla (0-50 mg/dL'den 500-4000 mg/dL'ye kadar) değerlendirilmektedir. Neonatal ruminantlarda herhangi bir biobelirteçin IgG'ye benzer şekilde artması ve IgG ile korelasyon göstermesi pasif immune durumu belirlemede kullanılabilen yöntemlerdendir. Bu koruyucu sistemin yetersiz olması (IgG seviyesi <600 mg/dL) ise pasif transfer yetmezliği (PTY) olarak bilinmekte ve infeksiyöz hastalıklara, verim kayıplarına ciddi predispozisyon oluşturmaktadır. Bu

durum sonucunda da işletmenin verim ve karlılığı düştüğünden karlılığın en önemli iki ölçütü olan hastalık/ölüm oranları artar ve büyüme performansını azalır. PTY, neonatal ruminantlarda hayatı tehdit edici hastalıklara önemli oranda predispozyon sağlamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda PTY'nin önemine vurgu yapılmış ve immunoglobulinlerin (Ig) annedeki miktarları, kolostruma yeterli aktarımı ile kuzudaki konsantrasyonlarının takibi önerilerek yeterli PTİ sağlanmasında özel önem verilmesi gerektirdiği bildirilmiştir (Christley ve ark. 2003, Nowak ve Poindron 2006, Khan ve ark. 2006, Andres ve ark. 2007, Gökçe ve ark. 2013b, Gökçe ve ark. 2014). Ülkemizde kuzularda yapılan bir araştırmada hasta kuzuların %19,2'sinde pasif transfer yetmezliğinin var olduğu, yapılan farklı bir çalışmada ise maternal immunité/neonatal immunité seviyeleri ile kuzulardaki hastalık/ölüm oranları arasında yakın bir ilişki olduğu, bu durumun geçiş periyodunda önceden tespit edilebileceği ve elde edilebilecek yeterli PTİ ile kuzuların büyüme performansının önemli oranda artırılabilceği bildirmiştir (Gökçe ve Erdoğan 2009, Gökçe ve ark. 2013b). Benzer şekilde yeterli miktarda immunoglobulin almayan kuzularda farklı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, eksik kolostrum alan kuzuların yeterli kolostrum alanlara göre kısa ve uzun dönemde yaşama şanslarının azaldığını ve gelişme geriliği yaşadıkları da araştırmacılarca belirtmektedirler (Christley ve ark. 2003, Massimini ve ark. 2006a, Massimini ve ark. 2006b). Kolostrumun immun transfer kalitesini belirleyen IgG seviyesi süte dönüşüm periyodunda önemli oranda azalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı kolostrumda ölçülen bu parametrenin sütteki seviyesine göre önemli oranda yüksek olması ve zamanında kolostrum alan kuzuların kan serumlarındaki IgG seviyesi ile önemli oranda korelasyon göstermesi kolostrumun immun kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan pratik ve en önemli yöntemdir. Günümüzde farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda IgG dışında laktoferrin, sitokinler, antioksidanlar gibi non-spesifik immun belirteçlerin de kolostrum kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Hagiwara ve ark. 2000, Yamanaka ve ark. 2003b, Albera ve Kankofer 2009, Cortese 2009, Gökçe ve ark. 2014, Mutinati ve ark. 2014). Bazı durumlarda yeni doğanlar yeterince kolostrum almalarına rağmen PTY gelişebilir. Bu durumun, genellikle gebeliğin geç döneminde annenin immun sisteminin yetersiz olmasına bağlı kolostral IgG seviyesinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Khan ve ark. 2006, Andres

ve ark. 2007, Tabatabaei ve ark. 2013, Vatankhah 2013, Gökçe ve ark. 2014). Ruminantlarda bu problemin çözümü için maternal immunitenin artırılması ve yeni doğanların kolostrumu zamanında, yeterli alması ile immun sisteminin güçlendirilmesi gerektiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilen ortak bir görüştür (Yılmaz ve ark. 2011, Anugu ve ark. 2013, Abuelo ve ark. 2014, Hall ve ark. 2014).

1.3.1 Kuzularda Pasif İmmünite Transferinin Değerlendirilmesi

Kuzuların yeterli pasif immüniteye sahip olması için ilk 4 saat içerisinde 50 ml/kg, 18-24 saat aralığında 180-290 ml/kg kolostrum almaları gerekmektedir (Nowak ve ark.2006,Scott 2007).

Kuzularda kolostumda alınan başta IgG gibi büyük moleküllü proteinlerin enterositlerden absorpsiyonu için yaşamsal en kritik zaman ilk 4 saattir. Daha sonra sindirim sisteminin farklılaşmasına bağlı olarak kolostrumda bulunan çoğu maddenin absorpsiyonu azalmakta, 24. Saatte minimum düzeylere inmekte birlikte bu işlem 24-48 saatlere kadar sınırlı olsa da sürmektedir. Bu nedenle herhangi bir parametrenin PTİ'ye bağlı değişiklik gösterip göstermediği kolostrum almadan önceki (doğumdan hemen sonra) seviyesi ile yaşamının 48-72 saatleri arasında ölçülen seviyelerinin karşılaştırılması ile yapılmaktadır (Loste ve ark. 2008, Cortese 2009, Gökçe ve Erdoğan 2013, Gökçe ve ark. 2014).

Kuularda serum GGT seviyesinin tespiti pasif immünitinin ve hayvanın yeterli kolostrum alıp almadığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kolostrum alınmasından sonra serum GGT seviyesinde yükselme belirlendiğinden dolayı yenidoğan kuzularda serum GGT seviyesi pasif immün durumun değerlendirilmesinde yararlanılan parametre olduğu bildirilmiştir (Weaver ve ark. 2000, Maden 2003, Aydoğdu ve ark. 2015).

Kuzularda pasif immun durumun yeterli olması (kan serumunda IgG > 600 mg/dL), özellikle yaşamlarının ilk haftası etkili olmak üzere neonatal dönemde oluşa gelen morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında en önemli gösterge olarak kabul edilmektedir. Diğer bir ifade ile gebeliğin son 1/3'lük döneminde anne kanında humoral immünite ne güçlü ise kuzu ölümleri o oranda az olmaktadır. Nitekim neonatal periyotta ölen kuzuların anne kolostral ve serum IgG konsantrasyonunun yaşayanlara göre düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, geçiş döneminde anne serum ve kolostral IgG konsantrasyonları arasında korelasyonlar olduğu ve dolayısıyla neonatal kuzu hastalıklarının önlenmesinde doğum öncesi periyotta anne immun sisteminin yeterli olması en önemli ve en erken alınabilecek koruyucu önlem olduğu bildirilmiştir (Ahmad ve ark. 2000, Christley ve ark. 2003, Khan ve ark. 2006, Andres ve ark. 2007, Hashemi ve ark. 2008, Tabatabaei ve ark. 2013, Gökçe ve ark. 2014)

Kuzularda pasif immun durumun kan serumunda IgG > 600 mg/dL olması pasif immun durumun oluştuğu olarak kabul edilmektedir. Neonatal periyotta ölen kuzuların anne kolostral ve serum IgG konsantrasyonunun yaşayanlara göre düşük olduğu belirtilmektedir. Geçiş döneminde anne serum ve kolostral IgG konsantrasyonları arasında korelasyonlar olduğu ve dolayısıyla neonatal kuzu hastalıklarının önlenmesinde doğum öncesi periyotta anne immun sisteminin yeterli olması en önemli ve en erken alınabilecek koruyucu önlem olduğu bildirilmiştir (Ahmad ve ark. 2000, Christley ve ark. 2003, Khan ve ark. 2006, Andres ve ark. 2007, Hashemi ve ark. 2008, Tabatabaei ve ark. 2013, Gökçe ve ark. 2014).

1.4 LEVAMİZOL

1.4.1 Kimyasal Özellik ve Klinik Kullanımı

Levamizol, imidazotiyazol grubu antelmintiklerden DL- tetramizolün levo izomeridir ve güvenli bir antelmintik olarak 1970'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Levamizolün antelmintik özellikleri yanında immunstimülasyon ve immunmodülasyon etkisinin olduğu ve immun yetersizlik problemlerinde iyi sonuçlar verdiği de bildirilmektedir. Levamizol'ün immunité üzerine olan olumlu etkisinin hücresel immun yanıtın güçlenmesi esasına dayandığı ispatlanmakla birlikte bu noktada etkili olan mekanizma tam olarak ortaya konamamakta ancak etkilerin doz, uygulama yolu ve sıklığına bağı olduğu rapor edilmektedir. Tüm bu özellikleri sebebi ile Levamizol araştırmacılar tarafından günümüzde yaygın olarak etkili bir immunmodülatör olarak tanımlanmaktadır (Renoux, 1978, Desplenter 1983, Anderson 1984, Blecha 1988, Barrgy 1994).

1.4.2 Etki mekanizması

Levamizol imidazol ve sülfür içeren yapılardan oluşur. İmidazol hücre içi sülfür ise hücre dışı etkinliğini oluşturur. Lenfositlerin levamizolle inkubasyonu sırasında intrasellüler siklik guanosin monofosfat seviyesi artar ve hücre transformasyonu stimule edilir (Biswajit ve ark. 2014).

Levamizol 29mmün kökenli lenfositlerin olgunlaşmasına neden olarak, hücresel immun yanıtı güçlendirir ve lökosit fonksiyonlarının potensiyalizasyonundan sorumlu serum faktörleri üretimini uyarır. Hormon benzeri indirek mekanizma ile levamizol hücre metabolizmasını etkiler. Fagositlerde

kemofilaksi ve kemotaksis özelliklerini iyileştirip, IgG ve C3 membran reseptör aktivitesini ve reseptöre bağlanma özelliklerini düzenleyerek lenfositlerin işlevlerinin etkinliği artırır. Aynı zamanda antijen ve mitojen kaynaklı T-hücre proliferasyonunu artırmaktadır. Bunun sonucu fagositoz mekanizmasının ve supressor hücre aktivitesinin stümüle olduğu bildirilmektedir (Szeto ve ark. 2000, Jin ve ark. 2004, Chen ve ark. 2008, Bilandzic ve ark. 2010, Ali ve ark. 2012, Oladele ve ark. 2012).

1.4.3 Farmakolojik aktivite

Levamisol immun 30mmünolojik30 antelmintik uygulama dozunda değil, 2-3 mg/kg dozda uygulandığında geliştiği belirtilmiştir. Levamisol uygulamasından sonra 48 saatten uzun süre ile hücrel immun yanıtın arttığı ve 3 günde bir ya da haftada bir şeklindeki parenteral (özellikle deraltı) uygulamaların, immun sistem aktivasyonunun daha etkili şekillendirdiği buna karşılık uzun süreli her gün uygulamanın immun sistemi baskıladığı da ortaya konmuştur (Szeto ve ark. 2000, Jin ve ark. 2004, Chen ve ark. 2008, Ali ve ark. 2012, Oladele ve ark. 2012).

Levamisol çeşitli antijen ve mitojenlere yanıt verilmesini stimüle ederek antikor oluşumunun sağlanması, T-lenfositlerin farklılaşması, proliferasyonu veya aktivasyonu, yardımcı lenfositlerin etkinliğini artırarak T hücrel yanıtın güçlendirilmesi, makrofaj ve monositlerin fagositoz fonksiyonlarının güçlendirilmesi, nötrofillerin hareketliliği, kemotaksizi ve adhezyon yeteneğinin artırılması, IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-18 ve IL-1 gibi birçok sitokin üretiminin stimülasyonu ve immunmodülatör özellikleri ile hücrel bağışıklığı teşvik eder. Bağışıklık yanıtının kontrolü veya artırılmasında ilacın dozu, uygulama yeri, saklanma koşulları ve sıklığı önem taşımaktadır (Szeto ve ark. 2000, Jin ve ark. 2004, Chen ve ark. 2008, Bilandzic ve ark. 2010, Ali ve ark. 2012, Oladele ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada levamisol'ün ACTH hormon enjeksiyonu ile stimüle edilen stres sonucunda ve ortaya çıkan kortizol hormonunun seviyelerinin çok daha

hızlı şekilde normale dönmesini, eosinophilia görülmemesini, nötrofil fonksiyonlarının nötrofili görülmeden çok hızlı bir şekilde restore edilmesini sağladığı bildirilmiştir (Bilandzic ve ark. 2010). Bu durum geçiş döneminde, özellikle doğum zamanında kortizol gibi hormonlardan kaynaklanan oksidatif stresin önlenmesinde levamizolün etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Levamizolün kuru dönemde ineklere tek başına veya çeşitli aşı, vitamin ve minareler ile beraber uygulanması sonucu buzağılarda fötal ölüm ve bazı hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu belirlenmiştir (Gürbulak ve Kılıçarslan 2004, Arancı 2006, Biswajit ve ark. 2014). Levamizolün immunostimülant etkisinden yararlanılarak akut ve kronik enfeksiyöz hastalıkların klinik şiddetinin azaltılması, daha güçlü bir immun cevabın gelişmesi sağlanmakta ayrıca primer ve sekonder immunité eksikliği durumları, alerjik bozukluklar, romatizmal hastalıklar, stomatitis, endometritis, mastitis ve papillom vakalarında da kullanılmaktadır (Brunner ve Muscoplat 1980, Wargantiwar ve ark.1997, Cihan ve ark. 2004, Shah ve ark. 2011, Ellison ve Lindsay 2012, Shomali ve ark. 2012, Ganguly 2013). Günümüzde bir çok spesifik enfeksiyona karşı hazırlanan aşılarda birlikte levamizol uygulanarak antikor seviyelerinde artış veya çok daha güçlü bağışıklık oluşturulmasına yönelik sayısız çalışma yapılmakta ve bu uygulama rutin bir uygulama haline getirilmeye çalışılmaktadır. Çok sayıda türde, farklı tipte bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı bu yöntemle selüler ve humoral imünitenin artırılarak korunma sağlandığı bilinmektedir (Ganguly 2013, Biswajit ve ark. 2014). Bunlar arasında Trypanosoma congolense (Bisalla ve ark. 2009), PPR (Intizar ve ark. 2009, Undiandeye ve ark. 2014), mavi dil 31mmüno (Stelletta ve ark. 2004), bovine viral diarrhoea (Sayed-Ahmed ve ark. 2015), newcastle disease (Sun ve ark. 2013) gibi birçok etken bulunmaktadır. Levamizol benzer amaçla insan sağlığında da kullanım alanı bulmaktadır (Niu ve ark. 2013).

Son yıllarda dikkat çeken diğer bir veri de levamizolün aynı zamanda antioksidan kapasiteyi arttırdığının belirlenmiş olmasıdır. Bu durum ilacın

immunostimülant olarak kullanılması ve ekonomik olmasının dışında diğer bir avantaj oluşturmaktadır (İnce ve ark. 2010, Ali ve ark. 2012). Özellikle geçiş döneminde ve doğumda yaşanan oksidatif stres ve buna bağlı hastalıklara karşı duyarlılık artışı, bu dönemde gelişen immunosupresyon dikkate alındığında ilacın bu etkisi önemlidir. Nitekim ruminantlarda özellikle geçiş döneminde ve doğumdaki hastalıklar, stres ve immunosupresyonu önlemek ve kolostrumun kalitesinin arttırmak için gebeliğin son 1/3'lük döneminde antioksidan ve immunomodülatör etkileri olan vitamin, mineral ve iz elementlere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu şekilde sürü sağlığı açısından önemli olan birçok uygulama bir arada gerçekleştirilmektedir (Ali ve ark. 2004, Andrieu 2008, Boland ve ark. 2008, Anugu ve ark. 2013, Sordillo 2013, Hall ve ark. 2014). Levamizolün antioksidan etkisi özellikle hücrel redoks sistem, glutation (GSH/GSSG) üzerinedir (İnce ve ark. 2000). Levamizol hücre içi glutation konsantrasyonunu artırarak karaciğer ve plazmada SH grupları üzerine faydalı ve koruyucu etki gösterir (Chwiecko ve ark. 1991, Ali ve ark. 2012). Yine levamizolün GSH, süperoksit dismutaz/SOD ve katalaz/CAT gibi önemli antioksidan enzimler üzerinde olumlu etkileri olduğu da bildirilmiştir (Chwiecko ve ark. 1991, İnce ve ark. 2010, Ali ve ark. 2012). Ayrıca yakın zamanda levamizolün +4°C'de muhafaza edilerek uygulanmasının oda sıcaklığı veya üstünde muhafaza edilmesine göre non-spesifik humoral immunitiyi daha güçlü geliştirdiği ortaya konulmuştur (Ali ve ark. 2012). Yine aynı çalışmada levamizol enjektabl uygulanmasının oral uygulamaya göre daha güçlü bir antioksidatif etki gösterdiği bildirilen sonuçlar arasındadır. Bu iki bulgu önemli ve dikkat çekicidir. Levamizolün gebeliğin geç döneminde 2,5 mg/kg dozunda kullanılmasının annede immun sistemi stimüle ettiği, kolostral IgG seviyelerinde artışa yol açarak yararlanan yeni doğanlarda başlangıç immünesini güçlendirdiği, hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği ve aynı zamanda büyüme performansına olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Arancı 2006, Krakowski ve ark. 1999, Şentürk ve ark. 2003, Gürbülak ve Kılıçarslan 2004). Buna karşın ruminantlarda levamizolün gebeliğin geç döneminde uygulanması ile geçiş dönemindeki immunosupresyon, metabolik durum, karaciğer fonksiyonları, antioksidan kapasite, anne sağlığı ile birlikte kolostrumun kalitesi, PTİ ve neonatal dönem hastalıkları üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar koyunlarda ve ineklerde rastlanmakla

birlikte ilacın bu alandaki etkileri bilinmemektedir. Levamizolün geçiş döneminde humoral immünite (IgG v.b.) dışındaki immunsitimülant etkileri günümüzde kullanılan özgün immün belirteçlerle etkisi (IFN- γ , IL-4 ve IL-6, TNF α , akut faz proteinleri v.b.) yeterince değerlendirilmemiştir. Levamizolün gebelik döneminde uygulandığı bir çalışmada (Pancarlı ve ark. 2007) erken gebelikte (luteal faz) uygulanan ilacın yalnızca progesteron ve kolesterol parametrelerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Bağışıklık sistemini desteklemek için veteriner hekimlerce tercih edilen önemli ilaçlardan biri antelmintik olarak da kullanılan ancak immunomodülasyon ve immunostimülasyon özelliklerinin fark edilmesi ile insan ve hayvan sağlığında farklı kullanım alanları bulan levamizol'dur. Levamizol farklı hayvan türlerinde, gebeliğin kuru döneminde uygulanmasının anne immün sisteminin stimüle ettiği ve kolostrumun kalitesi ve yeni doğanlarda PTİ ile sirkülasyondaki IgG seviyeleri artırdığı ve sonuçta yeni doğanlarda hem başlangıçtaki immüniteyi güçlendirdiği hem de hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Krakowski ve ark. 1999, şentürk ve ark. 2003, Gürbulak ve Kılıaraslan 2004, Ali ve ark. 2012). Levamizol aynı zamanda immunosupresyonla ilgili birçok hastalıkta iyileştirici etkisi olduğu da ortaya konulmuştur (Cihan ve ark. 2004, Ganguly 2013).

Karaciğerin desteklenmesi ve ilgili metabolizma hastalıklarının önlenmesi, geç gebelik döneminde levamizol uygulanmasının metabolik profil (glukoz, NEFA, BHB gibi enerji, Ca, P gibi makromineraler, kas katabolizması ile ilgili kreatinin, üre) ve bu sistemle ilgili hastalıklar üzerine koruyucu etkisi ve immünite ile ilişkisi belirlenecektir. Levamizol gebeliğin son 1/3'lük döneminde NED'e bağlı gelişen gebelik toksemisi gibi birçok metabolik hastalık üzerine koruyucu etkisi olabileceği ileri sürölmektedir. Enerji yetersizliği immün hücreleri de etkilediğinden bu durumun aynı zamanda immunosupresyonla güçlü ilişkisi olduğu da belirtilmektedir. Ayrıca, fizyolojik olarak koyunlarda geçiş periyodunda immünite ve enerji metabolizması

arasındaki ilişki de yeterince bilinmemektedir. Geçiş döneminde artan enerji ihtiyacı nedeniyle β -oksidasyon artmaktadır.

Levamisol antiparaziter olarak sıklıkla kullanılan ve son yıllarda antioksidan özelliği de belirlenen önemli bir immunmodülatör ajandır. Humoral ve hücrel immüniteyi aktive etme, antioksidan kapasite ve canlı ağırlığı arttırmada etkili olabileceği bildirilmiştir. Koyunlarda levamisolün gebeliğin geç döneminde uygulanması ile kritik olan geçiş döneminde immun durum, oksidatif stres/antioksidan kapasite, yangı, enerji metabolizması, karaciğer fonksiyonları, sağlık ile kolostrumun kalitesi ve kuzularında pasif immun durum, büyüme performansı ve sağlık üzerine etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Aynı zamanda koyunlarda kolostrum kalitesine ile geçiş dönemindeki yangı, oksidatif, stres, karaciğer fonksiyonları, IgG gibi immunometabolik durumla ilgili değişikliklerin ile birlikte değerlendirildiği araştırmalarda günümüzde bulunmamaktadır.

Üretici ve bilim adamları için en zorlu alanlardan biri gebe koyun ve sığırlar için kuru dönem, geçiş dönemi ve laktasyonun ilk iki haftası ve kuzu ve buzağular için neonatal dönemdeki sağlık problemleridir. Son yıllarda bu sorunların çözümü ve anne ve yeni doğanların sağlığının bu periyotlarda korunması noktasında içerisinde özellikle immun durumun güçlendirilmesi veya immunosupresyonun şiddetinin azaltılması, oksidatif stres ve NED'in engellenmesi veya şiddetinin azaltılmasını içeren uygun beslenme programının hazırlanması ve bu yönde çalışmaların yapılarak geçiş dönemine uygun bir hazırlık yapılması yönündedir. Günümüzde özellikle sütçü sığır işletmelerinde hem immunstimülant hem de antioksidan özelliği olan vitamin, mineral uygulamaları ile birlikte çeşitli non-spesifik immunmodülatör ajanlarla geç gebelik döneminde yapılan immunsitimülasyonun; geçiş dönemindeki immunometabolik durum (yangı/akut faz yanıt, oksidatif stres, karaciğer fonksiyonları, NED ve immun durum), kolostrogenesis, kolostrum kalitesi, yeni doğanlarda pasif immun durum ve sürü sağlığı üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarının son 4 yılda ağırlık kazandığı ve

özgün bir araştırma alanı olduğu görülmektedir (Hammer ve ark. 2011, Yılmaz ve ark. 2011, Stewart ve ark. 2013, Hailemariam ve ark. 2014, Moeini ve Jalilian 2014, Osorio ve ark. 2014, Sordillo ve Mavangira 2014, Bertoni ve ark. 2015, Silva ve ark. 2015). Bu alanda özellikle E, A, selenyum, Cu, Zn gibi bazı vitamin, mineral ve iz elementlerin, çeşitli non-spesifik immunostimülant ilaçların antioksidatif veya immun fonksiyonlarına bağlı daha güçlü immun yanıtla geçiş döneminde yangısal hasarların veya immunosupresyonun minimize edilmesi, kolostrumun 35mmünolojik kalitesinin artırılması, neonatal hastalık oranlarının azaltılması gibi faydalı etkileri bulunmakla birlikte dokuların korunması, immun fonksiyonların artırılmasında bu ilave uygulamalarda optimal konsantrasyon ve formları henüz belirsizdir (Lean ve ark. 2013, Abuelo ve ark. 2014, Muntinati ve ark. 2014, Trevisi ve ark. 2014). Koruma ve kontrol programlarının çok daha önemli olduğu koyunculuk işletmelerinde ise bu alanda yapılan çalışmalar çoğunlukla vitamin, mineral ve iz element takviyelerinin etkilerine yöneliktir (Boland ve ark. 2008, Anugu ve ark. 2013, Sordillo 2013, Hall ve ark. 2014).

Bu çalışmada geçiş dönemindeki akkaraman koyunlara immunstimulan dozda uygulanan levamizolün; annelerde bu süreçte meydana gelebilen metabolik değişikliklere olan olası etkisinin tespiti, immunosupresyon ve oksidatif stresin önlenmesine olan etkisi ile beraber annelere uygulanan levamizolün yeni doğanlarda pasif immuniteye olan etkisi ve doğumla birlikte gelişebilen oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1 Hayvan Materyali

Çalışmamızda ulaşılabilirlik, uygulama kolaylığı, ırk standardizasyonu ve sevk-idare uygulamalarının (beslenme, barınma, stres koşulları v.b.) çalışma sonucuna etkisinin en alt seviyede tutulması amaçlanarak çalışma tek bir işletmede yapıldı. Bu amaçla Kars merkez ilçeye bağlı Kümbetli Köyünde faaliyet gösteren bir işletmede barındırılan Akkaraman Melezi 60 adet anaç koyun çalışmanın materyalini oluşturdu. Bahsi geçen işletmede koç katımı 15 gün süreye yayıldığından gebe koyunlar için çalışmaya başlanılacak tahmini zaman (gebeliğin 15. Haftası) benzer belirtileri gösteren koyunlar arasından yapılan rutin muayenelerle (ultrason v.b.) tespit edildi ve gruplar oluşturuldu. Çalışma süresince koyunlara işletmede uygulanması gereken aşı gibi rutin uygulamalar dışında herhangi bir uygulama yapılmadı.

Çalışma grupları oluşturulurken; anaç koyunların ilk doğumları olmaması, grupları oluşturan hayvanların yaşları, yaptığı doğum sayısı ve vücut kondisyon skorlarının benzer olması, yeni doğan kuzuların sağlıklı olması (doğum esnası ve sonrasında; güç doğum, zayıf kuzu sendromu v.b. olguların belirlendiği kuzularda gelişebilen zayıf pasif immün göz önünde tutularak bu kuzular ve anneleri çalışmaya dahil edilmedi) kriterleri göz önünde tutuldu. Ayrıca ikiz doğan kuzular ve anneleri de bu çalışmada kullanılmadı.

2.2 Kuzulara kolostrumun verilme yöntemi

Sunulan bu çalışmalarda, kuzularda yeterli miktarda pasif kolostral immünite gelişmesi için kabul edilen görüşe uygun olarak ilk 24 saat içerisinde 200 ml/kg dozunda kolostrum alınması titizlikle sağlandı (Nowak ve Poindron 2006, Scott 2007, Tsiligianni ve ark. 2012, Aydoğdu ve ark. 2015). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda kuzuların eşit miktarda kolostrum almasının sağlanması için 200 ml/kg dozunda kolostrum biberon yöntemi ile verildi.

2.3 Gruplandırma ve Uygulama

Gebe koyunlar yaş, yaptığı doğum sayısı, vücut kondisyon skoru bilgileri göz önünde tutularak her gruba (n=30) eşit hayvan gelecek şekilde ayrıldı ve tüm hayvanlar işaretlendirilerek levamizol (Grup I) ve kontrol (Grup II) grupları oluşturuldu. Gebeliğin 15. Haftasından itibaren levamizol grubundaki koyunlara 2.5 mg/kg dozda S.C. levamizol (Actipar®, ALKE) ve kontrol grubundaki koyunlara da aynı hacimde plesebo amaçlı serum fizyolojik yine S.C. yolla ve haftada bir olmak üzere doğuma kadar toplam 6 doz uygulandı.

2.4 Örneklem Prosedürü

Tüm gruplardaki koyunlar uygulamalar gebeliğin 15. Haftasında yapılmaya başlandı. Uygulama öncesinde kan örnekleri toplandı ve bu örnekler uygulama öncesi değerler olarak kaydedildi. Ayrıca uygulamanın 4. Haftası (gebeliğin 18. Haftası/doğumdan 3 hafta önce/geçiş periyodunun başlangıcı), 5. Haftası (gebeliğin 19. Haftası/doğumdan 2 hafta önce/fizyolojik fenomen olarak IgG gibi antikor v.b. maddelerin süte geçişinin artarak başladığı dönem), doğum ve laktasyonun 3.

Haftasında (geçiş periyodunun bitimi) anaç koyunlardan kan örnekleri toplandı. Her gruptaki annelerden doğan kuzulardan pasif kolostral immun durumu belirlemek için doğumdan sonraki 24-36. Saatler arasında kan örnekleri alındı. Annelerde beslenme zamanının metabolik parametrelerde değişikliklere yol açabileceğın araştırmacılar tarafından bildirildiğinden tüm örnekler yemlemeden 4-6 saat sonra toplandı. (Amaral-Phillips ve ark. 1993).

Çalışmadaki koyunlardan serum ve plazma elde etmek için Vena jugularisden kan örnekleri alındı. Glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL ve konsantrasyonlarını belirlenmesi için antikoagülant içermeyen vakumlu kan alma tüplerine 10 mL, düzeylerinin belirlenmesi amacıyla da antikoagülanlı (K₂ EDTA vakumlu kan alma tüplerine 9 mL kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri soğuk zincirde laboratuvara getirilmiştir. Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden 3000 devir/dak'da 10 dakika süre ile santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış, antikoagülantsız tüplere alınan kan örnekleri ise oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra 3000 devir/dakikada 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumları ayrılarak analizler yapılmıştır.

2.4 Anne ve Kuzu Sağlığının Takibi

Çalışmanın başladığı gebeliğın 15. Haftasından laktasyon periyodunun 21. Güne kadar tüm koyunlar gebelik toksemisi, mastitis, metritis v.b. hastalıklar yönünden takip edildi. Ayrıca çalışma gruplarını oluşturan bu koyunlarda günlük ateş, vaginal akıntı, davranış ve iştah gibi fizyolojik değerler de kontrol edildi. Kuzular ise doğumdan 1. Aya kadar çiftliğe yapılan günlük ziyaretlerle rutin klinik muayeneye tabi tutuldu ve genel sağlık durumları kaydedildi. Hastalık belirtisi gösteren hayvanların ayrıca Veteriner Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hayvan Hastanesinde hem İç Hastalıkları hem de Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dallarında detaylı laboratuvar (hematoloji ve rutin serum biyokimya) ve klinik

incelemeleri gerçekleştirilerek hastalıkların doğru bir şekilde kayıt altına alınması sağlandı.

2.5 Laboratuvar Analizleri

2.5.1 İmmunolojik muayeneler

Humoral bağışıklık ve kuzulardaki pasif immun durumun tespiti ticari IgG ELISA kiti (Elabscience Sheep IgG) ile değerlendirildi.

2.5.2 Yangısal Panel/Akut Faz Yanıt

Haptoglobin (Skinner ve ark. 1991) ve seruloplazmin düzeyi (Colombo and Richterich 1964) araştırmacıların bildirdiği laboratuvar yöntemleriyle, serum amyloid A değerleri ticari ELISA kiti (Tridelta Development Ltd., Ireland), albümin değerleri ise ticari test kiti (IBL, Türkiye) ile kolorimetrik olarak (Epoch, Biotek, USA) tespit edildi.

2.5.3 Metabolik Profil ve Karaciğer Fonksiyonları testleri

NEFA ve BHB seviyeleri ticari kit (Randox, UK) ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Ca, P, Mg, glukoz, üre, ürik asit, kreatinin, total protein, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL-Kolesterol), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-Kolesterol) ve total kolesterol, total bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transaminaz (GGT), alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrojenez (LDH) seviyeleri daha önce belirtilen prosedürler göre hazırlanmış ticari kitlerle (Randox, TML, DDS, Wako) spektrofotometrik olarak veya tam otomatik otoanalizör (Mindray BS-120 Vet) cihazında ölçüldü. Çalışmada elde edilen Nitrik

oksit analizi Miranda ve ark.'nın (2001), Paraoksonaz aktivitesi ise Eckerson ve ark. (1983), Gülcü ve Gürsu (2003)'nün bildirdikleri metotlara göre laboratuvar analizleri ile tespit edildi.

2.5.4 İstatistiksel Analizler

İstaistiksel analizlerde SPSS programı (One Way Anova, Tukey HSD, Duncan) kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki Pearson veya linear korelasyonlarla belirlendi. Kuzulardan elde edilen değerler arasında bağımsız t testi uygulandı.

Çalışma (Grup I) ve kontrol (Grup II) grubundaki hayvanlardan gebeliğin 15, 16, 17, 18. Haftaları, doğum ve doğumdan sonraki 21. Günde elde edilen serum biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri, standart hataları, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Grup I ve Grup II grubundaki hayvanlardan doğan kuzulardan 24-36 saatler arasında elde edilen serum biyokimyası ortalama değerleri, standart hataları, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Çalışmadan elde edilen tüm değerler "ortalama değer±standart hata olarak gösterildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Muayene Bulguları

Çalışma (Grup I) ve kontrol (Grup II) gruplarındaki anaç koyunlarda gebeliğin 15, 16, 17 ve 18. Haftaları, doğum süreci ve doğum sonrası 21. Günde tüm hayvanlar mastitis, metritis, metabolik hastalıklar yönünden takip edilirken bu hayvanların günlük olarak ateş, vaginal akıntı, davranış ve iştah kontrolü de denetlendi. Çalışma süresince enjeksiyon yapılan bölgelerde kızarıklık, şişkinlik ve uygulanan ilaca karşı genel alerjik reaksiyon veya toksikasyon belirtisi gözlenmediği gibi herhangi bir anaç koyun kaybı da şekillenmemiştir.

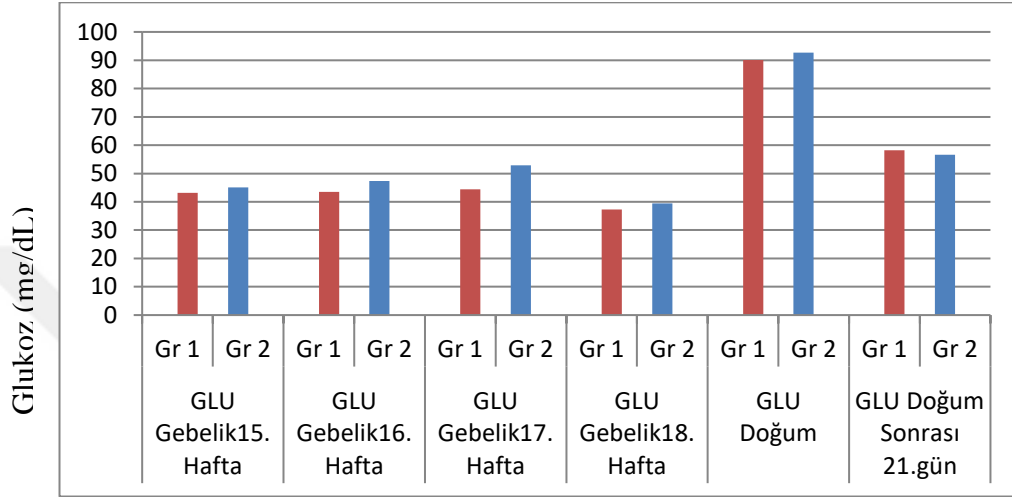
Her iki gruptan doğan kuzuların doğumdan 1 aylık oluncaya kadar çiftliğe yapılan günlük ziyaretlerle rutin klinik muayeneleri yapıldı. Kontrol grubunda bir kuzuda kullanılan hazır ticari kit ile *E.coli*'nin sebep olduğu belirlenen ishal vakası dışında hiçbir hastalık tespit edilmedi.

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmada levamizol uygulanan Grup 1 ve Grup 2'deki koyunlardan elde edilen GLU, NEFA, BHB, CHOL, TG, HDL, LDL, TP, UREA, UA, CREA, TBİL, IgG, ALT, AST, GGT, LDH, PON, NO, Hp, SAA, SRP, ALB, Ca, Mg, P değerleri **Tablo 1, 2, 3, 4** ve **5**'de belirtilmiştir. Çalışma gruplarındaki anaç koyunlardan doğan kuzulara ait biyokimyasal değerleri **Tablo 6**'de sunulmuştur. İstatistiksel farklılık belirlenen tüm değerler ayrıca grafikler eşliğinde gösterilmiştir.

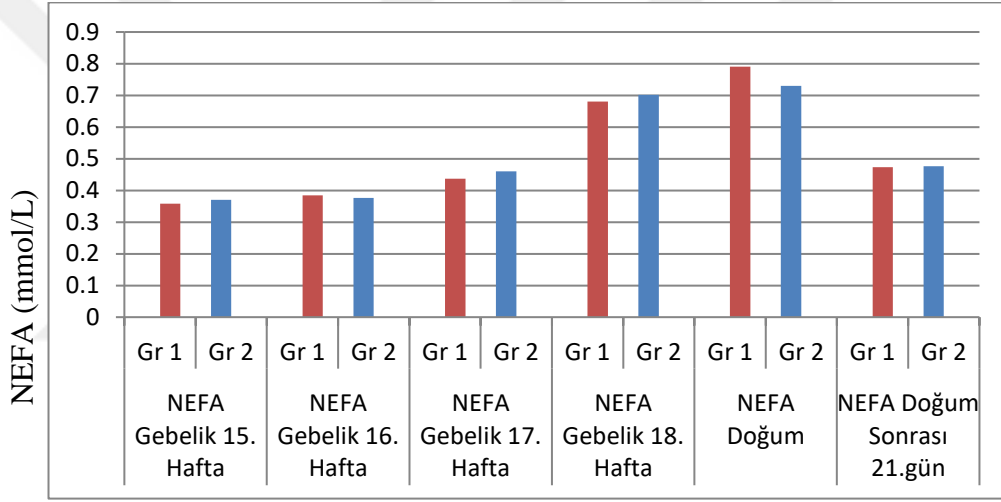
Grup I ve Grup II'deki koyunların serum glukoz konsantrasyonları kendi grupları içinde değerlendirildiğinde; bu değerlerin her iki grupta da çalışmanın başlangıcı olan gebeliğin 15. Haftasından 18. Haftasına kadar referans değerlerin altında yer aldığı ancak bu haftalar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın bulunmadığı, doğum esnasında ölçülen serum glukoz değerlerinin önceki haftalara göre istatistiksel olarak önemli derecede yükseldiği ($P<0.001$), doğumdan sonraki 21. Günde bu değerlerin her iki grupta da doğuma göre istatistiksel olarak önem arz edecek

şekilde düştüğü ($P<0.001$) tespit edildi. Grup I ve Grup II'ye ait serum glukoz değerleri gruplar arasında incelenmeye tabi tutulduğunda çalışma süresince her iki grup arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı belirlendi. Çalışma süresince gruplardan elde edilen veriler *şekil 1*'de gösterilmiştir.



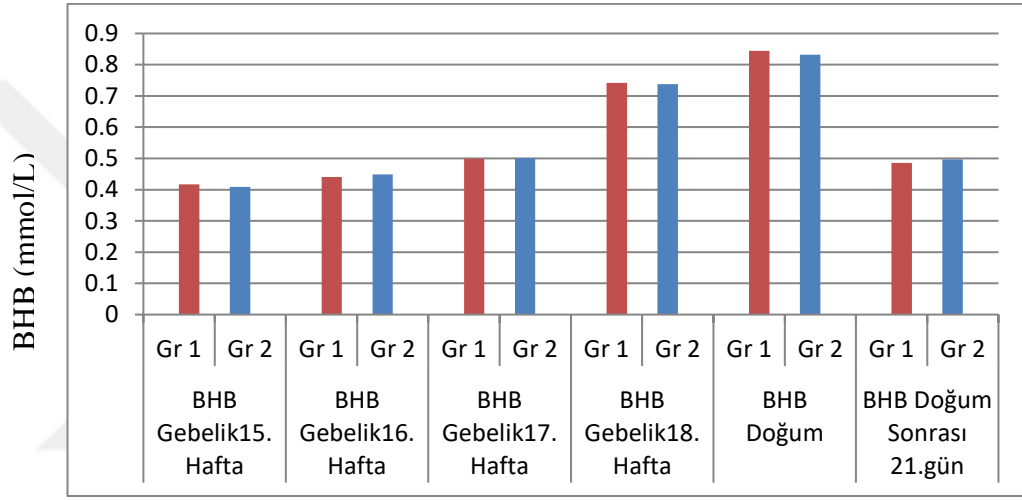
Şekil 1: Grup I ve Grup II Glukoz değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların NEFA değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer in doğuma kadar olan sürede her iki grupta da benzer ve istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yükseldiği, doğumda bu değer in en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğumdaki değere göre düştüğü ($P<0,05$) belirlendi. NEFA değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde ise, her iki grup arasında sadece doğumda elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark ($P<0,05$) belirlenirken çalışmanın diğer haftalarındaki değerler arasında fark tespit edilmedi. NEFA değerinde elde edilen veriler *şekil 2*'de gösterilmiştir.



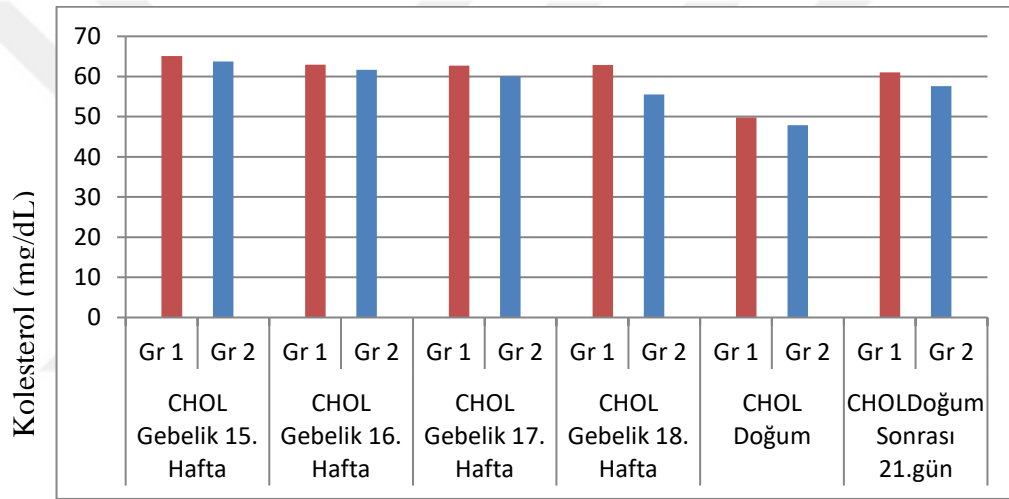
Şekil 2: Grup I ve Grup II NEFA değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların BHB değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer doğuma kadar olan çalışma haftaları boyunca her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yükseldiği, BHB değerinin doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğuma göre benzer bir istatistiksel önem derecesinde doğuma göre düştüğü ($P<0,05$) belirlendi. BHB değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde çalışma haftaları süresince her iki grup arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. BHB değerinde elde edilen veriler *şekil 3*'de gösterilmiştir.



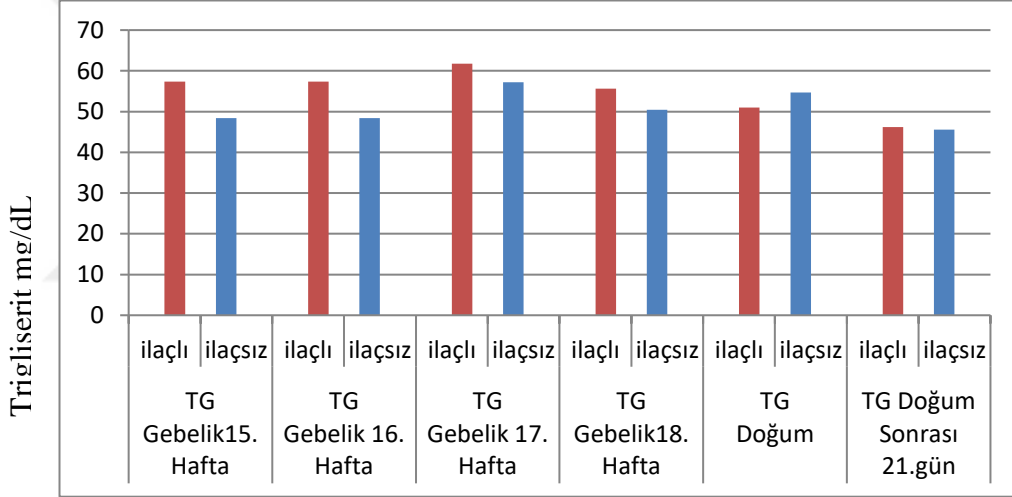
Şekil 3: Grup I ve Grup II BHB değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30),
Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların CHOL değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer doğuma kadar olan çalışma haftalarında her iki grupta da istatistiksel olarak önemli derecede ($P<0,001$) düştüğü, bu değer doğumda en düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde benzer bir istatistiksel önemli derecesinde doğumda elde edilen değerlere göre yükseldiği ($P<0,001$) belirlendi. CHOL değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde çalışmanın 4. Haftasında gruplar arasında ($P<0,001$) istatistiksel olarak önemli fark tespit edildi. CHOL değerinde elde edilen veriler *şekil 4*'de gösterilmiştir.



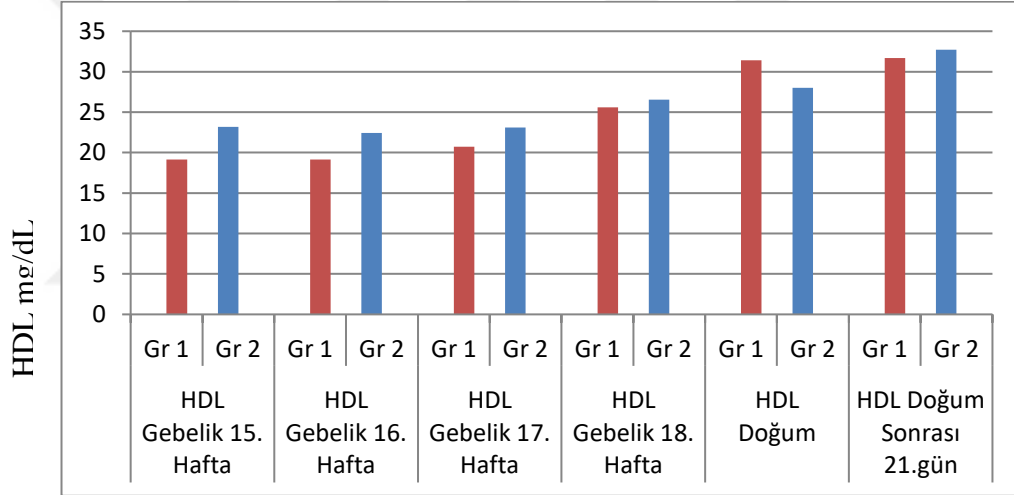
Şekil 4: Grup I ve Grup II Kolesterol değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'den elde edilen TG değerleri grup içinde değerlendirildiğinde; bu değerlerin çalışmanın 2. Haftasında düştüğü, 3. Haftada yükselen bu değerlerin sonraki kontrollerde sürekli düşüşe geçtiği bu değişikliklerin istatistiksel olarak benzer seviyede önemlilik arz ettiği ($P<0,001$) belirlendi. Grup II'den elde edilen TG değerleri incelendiğinde; bu değerlerin çalışmanın 2. Haftasında düştüğü, 3 haftada yeniden yükselen bu değerlerin sonraki kontrolde düşüp doğum haftasında tekrar yükseldiği ve doğum sonrasında yeniden düştüğü tüm bu değişikliklerin istatistiksel olarak benzer seviyede önemlilik arz ettiği ($P<0,001$) tespit edildi. Çalışmamızdan elde edilen TG değerlerinin gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında fark tespit edilmedi. TG değerinde elde edilen tüm veriler *şekil 5*'de gösterilmiştir.



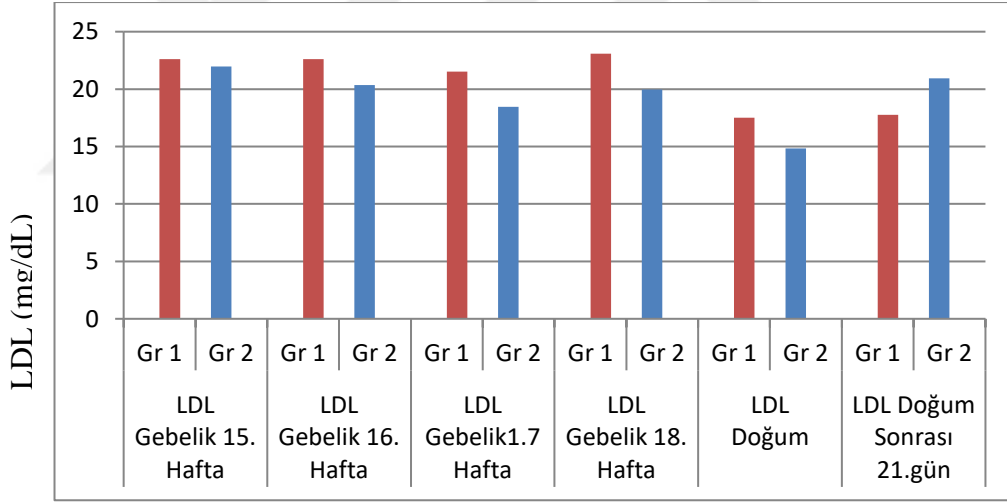
Şekil 5: Grup I ve Grup II Trigliserit değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I 'deki koyunların HDL değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değer doğuma kadar olan çalışma haftalarında istatistiksel önemli derecede ($P<0,001$) yükseldiği, doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde elde edilen değerlerinde doğum öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede ($P<0,001$) düştüğü belirlendi. Grup II'deki koyunların HDL değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değer 16. Haftada 15. Haftaya göre düştüğü ve 17. Haftadan sonra çalışma süresince istatistiksel önemli derecede ($P<0,001$) yükseldiği belirlendi. HDL değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında fark tespit edilmedi. HDL değerinde elde edilen veriler *şekil 6*'de gösterilmiştir.



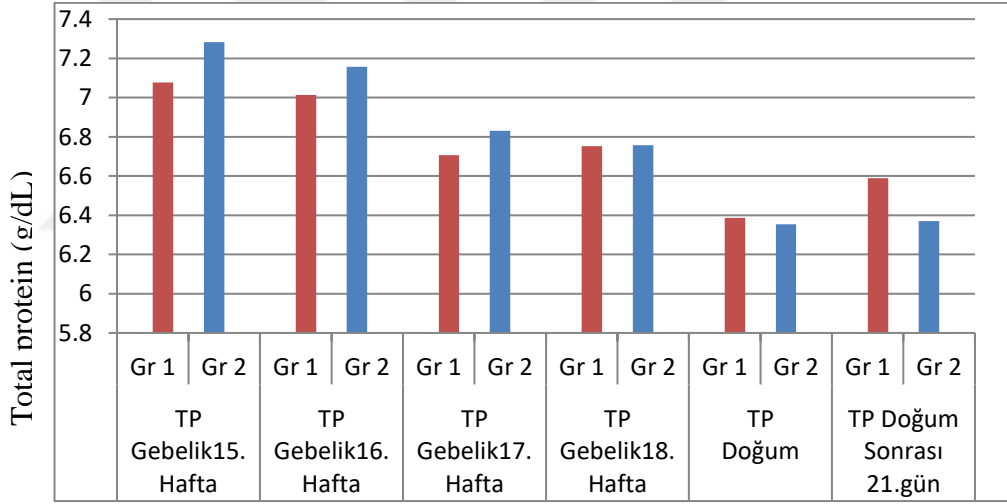
Şekil 6: Grup I ve Grup II HDL değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30),
Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I 'deki koyunların LDL değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin başlangıç haftaya göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ve 18. Haftada yükseldiği belirlendi. Doğumda en düşük seviyeye ulaşan bu değer doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğumdaki değere göre yeniden yükseldiği ve bu değerler arasında istatistiksel olarak ($P<0,001$) önemli fark bulundu. Grup II 'deki koyunların LDL değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin 15. Haftaya göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ve 18. Haftada yükseldiği belirlendi. Doğumda bu değerlerin en düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğumdaki değere göre yükseldiği belirlendi. LDL değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında 1., 2. Ve 6. Ölçümlerde fark tespit edilmedi ve 3., 4. Ve 5. Ölçümlerde istatistiksel olarak önemli ($P<0,001$) fark bulundu. LDL değerinde elde edilen veriler *şekil 7*de gösterilmiştir.



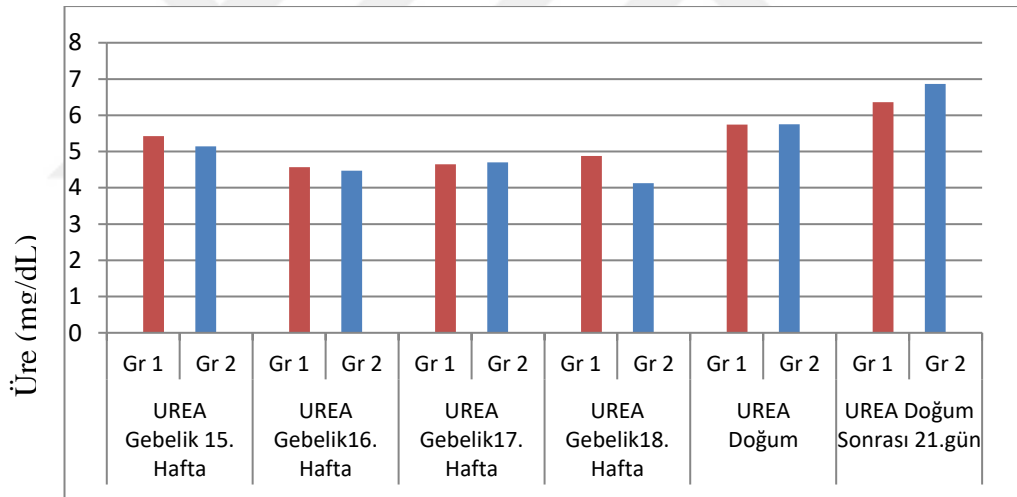
Şekil 7: Grup I ve Grup II LDL değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'deki koyunların TP değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin başlangıç haftasına göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ve 18. Haftada yükseldiği belirlendi. Onsekizinci haftaya göre doğumda düşüş ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğuma göre yükselme belirlendi. Grup I'deki tüm değerler istatistiksel ($P<0,001$) önemli olduğu görüldü. Grup II'deki koyunların TP değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin doğuma kadar olan çalışma süresince istatistiksel olarak önemli derecede ($P<0,001$) düştüğü, bu değerlerin doğumda en düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğumda elde edilen değerlere göre yükseldiği belirlendi. TP değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında fark tespit edilmedi. TP değerinde elde edilen veriler *şekil 8*'de gösterilmiştir.



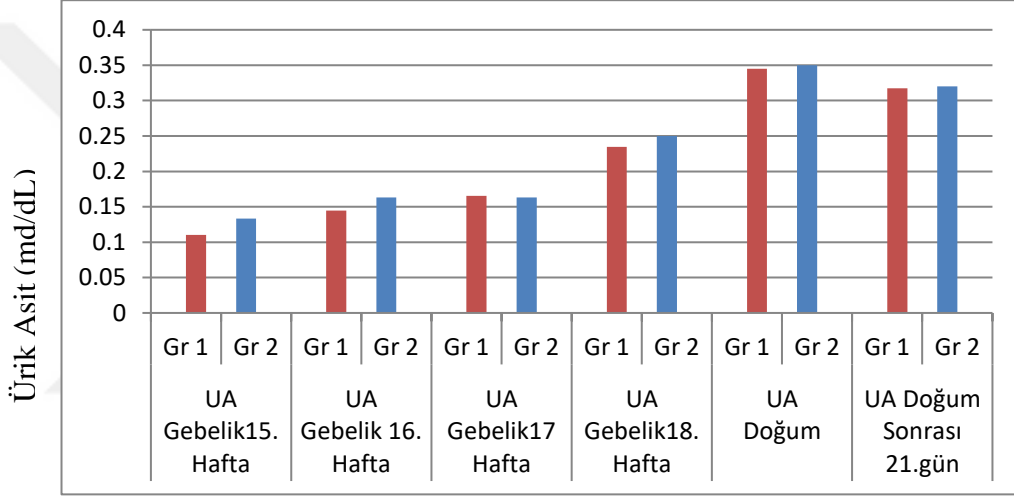
Şekil 8: Grup I ve Grup II Total protein değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'deki koyunların üre değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin 15. Haftaya göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ve 18. Haftadan itibaren bu değerlerin doğumda ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde yükselme belirlendi. Grup I'deki bu değişimler arasında istatistiksel olarak ($P<0,001$) önemli bulunmuştur. Grup II'deki koyunlarda üre değerlerinin 15. Haftaya göre 16. Haftada düştüğü, 16. Haftaya göre 17. Haftada yükseldiği ve 18. Haftada 17. Haftaya göre düştüğü tespit edildi. Doğumda elde edilen değerlerin 18. Haftaya göre yüksek olduğu ve doğum sonrası 21. Gündeki ise ölçümde çalışmada bu değerlerin en yüksek değere ulaştığı belirlendi. Grup II'deki bu değerler arasında istatistiksel olarak ($P<0,05$) önemli farklılık bulundu. Üre değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde sadece 18. Haftada fark tespit edildi. Üre değerinde elde edilen veriler *şekil 9*'da gösterilmiştir.



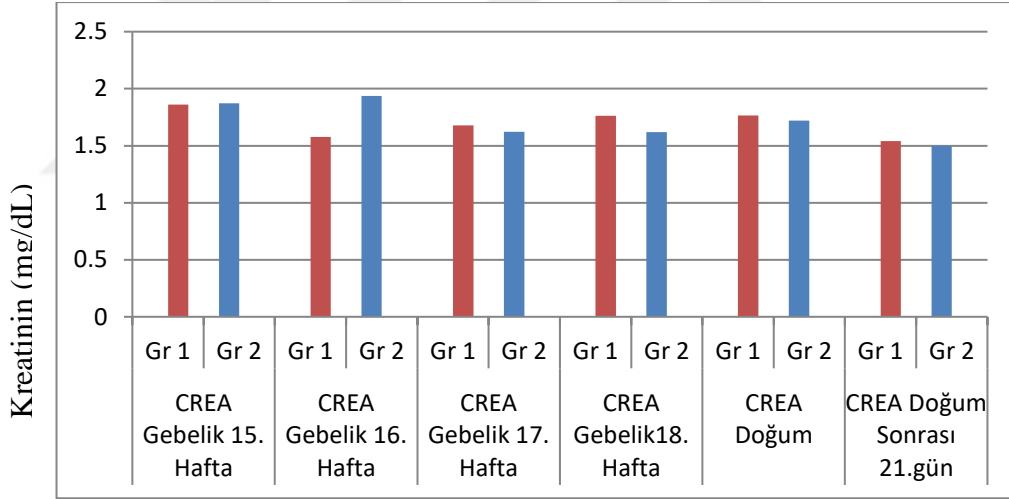
Şekil 9: Grup I ve Grup II Üre değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların ürik asit değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin doğuma kadar olan çalışma haftaları boyunca her iki grupta da istatistiksel önemli derecede ($P<0,001$) yükseldiği, doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde benzer bir istatistiksel önem derecesinde doğuma göre düştüğü ($P<0,001$) belirlendi. Ürik asit değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde çalışma boyunca her iki grup arasında fark tespit edilmedi. Ürik asit değerinde elde edilen veriler *şekil 10*'da gösterilmiştir.



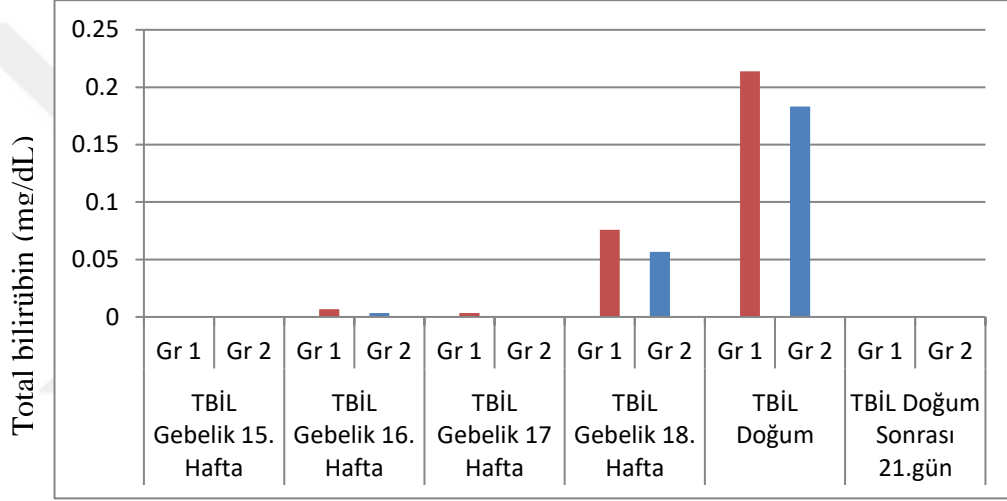
Şekil 10: Grup I ve Grup II Ürik Asit değerleri, Gr I: Levamisol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'deki koyunların kreatinin değerinin 15. Haftaya göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ve 18. Haftada yeniden yükseldiği belirlendi. Bu değer 18. Gebelik haftasında ve doğumda farklılık göstermediği ancak doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde istatistiksel ($P<0,001$) önemli olarak düştüğü belirlendi. Grup II'deki koyunların kreatinin değerlerinde 16. Haftada yükselme belirlendi ve 17 ve 18. Haftada sabit kalan kreatinin değeri doğumda yükselerek doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde yeniden düştüğü görüldü. Bu değer 18. Gebelik haftasında ve doğumda farklılık göstermediği ancak doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde istatistiksel ($P<0,001$) olarak önemli bulundu. Kreatinin değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında sadece 4. Ölçümde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark ($P<0,001$) belirlenirken çalışmanın diğer haftalarındaki değerler arasında fark tespit edilmedi. Kreatinin değerinde elde edilen veriler *şekil 11*'de gösterilmiştir.



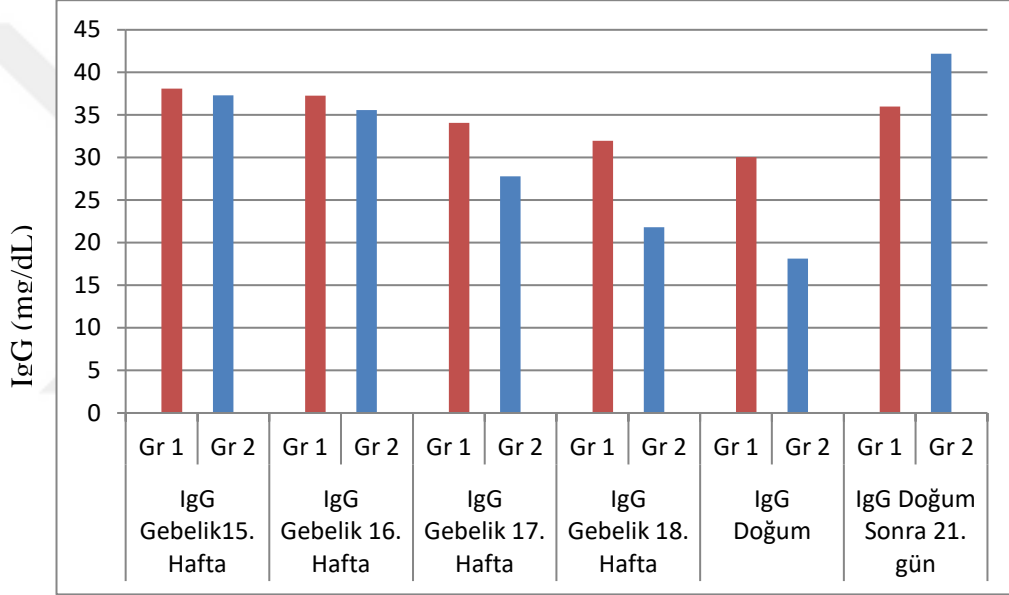
Şekil 11: Grup I ve Grup II Kreatinin değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların total bilirubin değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,001$) haftalar boyunca yükseldiği ancak doğum sonrası 21. Günde doğuma göre benzer bir istatistiksel önem derecesinde düştüğü ($P<0,001$) belirlendi. Total bilirubin değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Total bilirubin değerinde elde edilen veriler *şekil 12*'de gösterilmiştir.



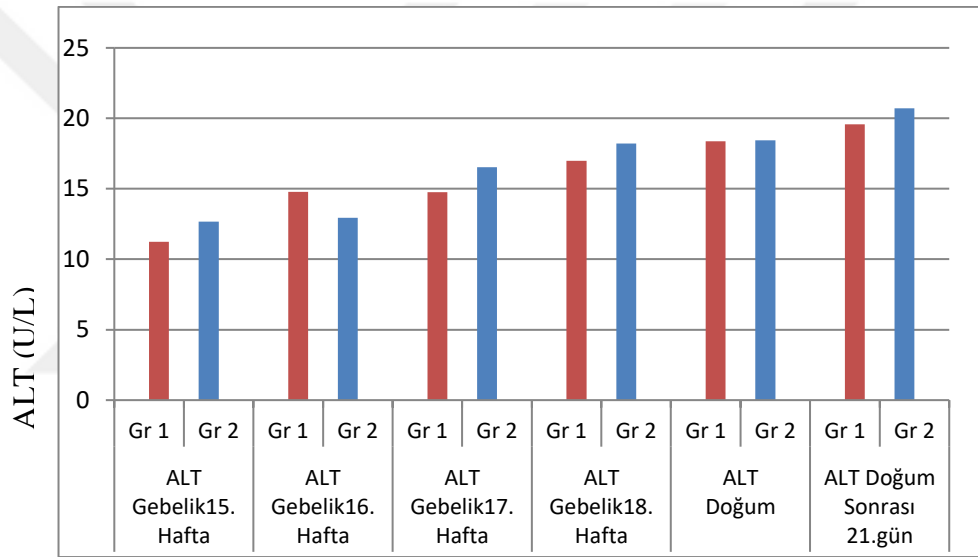
Şekil 12: Grup I ve Grup II T Total bilirubin değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların IgG değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerın doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel önemli derecede ($P<0,05$) düştüğü, bu değerın doğumda en düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğuma göre benzer bir istatistiksel önem derecesinde yükseldiği ($P<0,05$) belirlendi. IgG değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde başlangıç değerleri hariç her iki grup arasında bütün ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark ($P<0,05$) tespit edildi. IgG değerinde elde edilen veriler *şekil 13*'de gösterilmiştir.



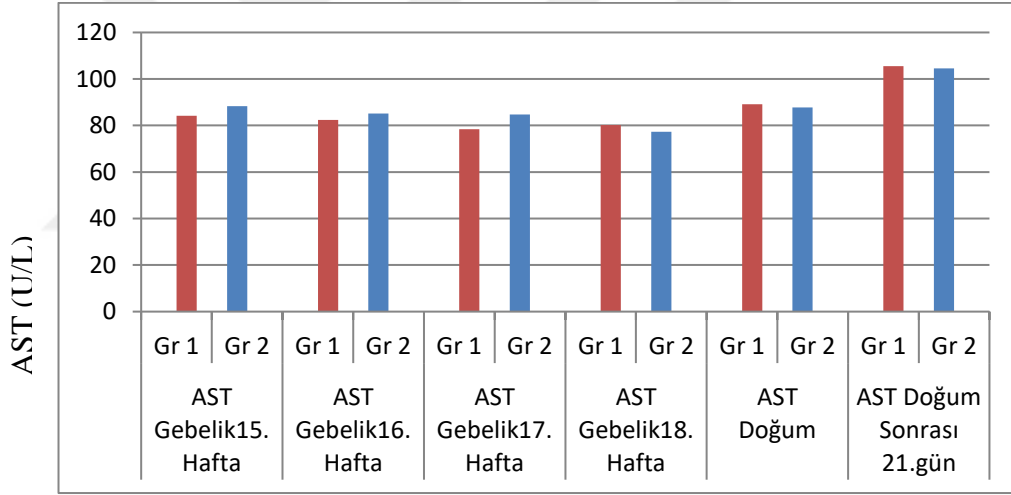
Şekil 13: Grup I ve Grup II GGT değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların ALT değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerler doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P < 0,001$) sürekli olarak yükseldiği, doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde ise bu değerler en yüksek seviyeye ulaştığı belirlendi. ALT değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. ALT değerinde elde edilen veriler *Şekil 14*'de verilmiştir.



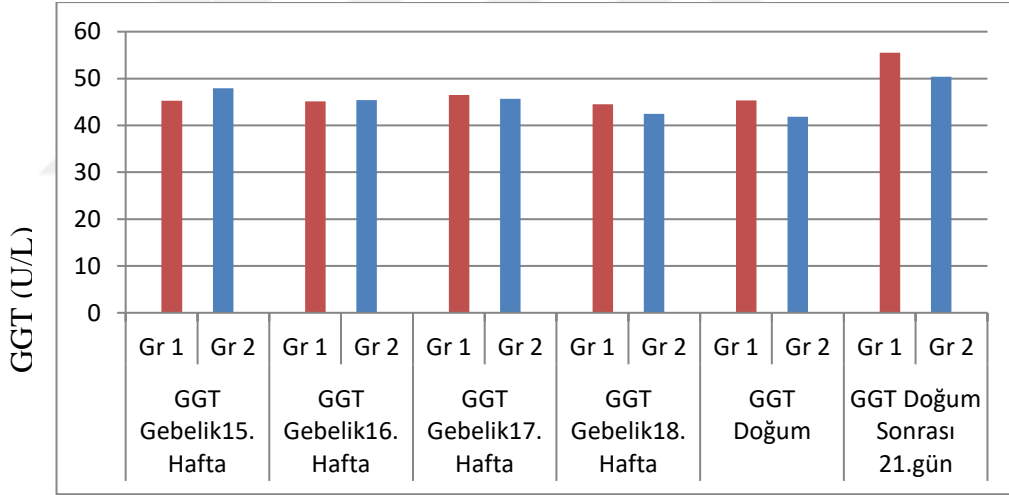
Şekil 14: Grup I ve Grup II ALT değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I 'de AST değerinde başlangıç değeri olan 15. Haftaya göre 16 ve 17. Haftalarda düştüğü ancak 18. Haftada yeniden yükseldiği ve bu yükselmenin doğum ve sonraki 21. Güne kadar sürdüğü görüldü. Grup I 'deki AST değeri haftalar arasındaki tüm değerler istatistiksel olarak ($P<0,001$) doğum öncesine göre önemli görüldü. Grup II' deki koyunların AST değeri 18. Haftaya kadar düştüğü belirlendi. Bu değer Grup II' de doğumda yükselerek ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde en yüksek değere ulaştığı ve istatistiksel önem derecesinde doğuma göre yükseldiği ($P<0,001$) belirlendi. AST değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. AST değerinde elde edilen veriler *şekil 15*'de verilmiştir.



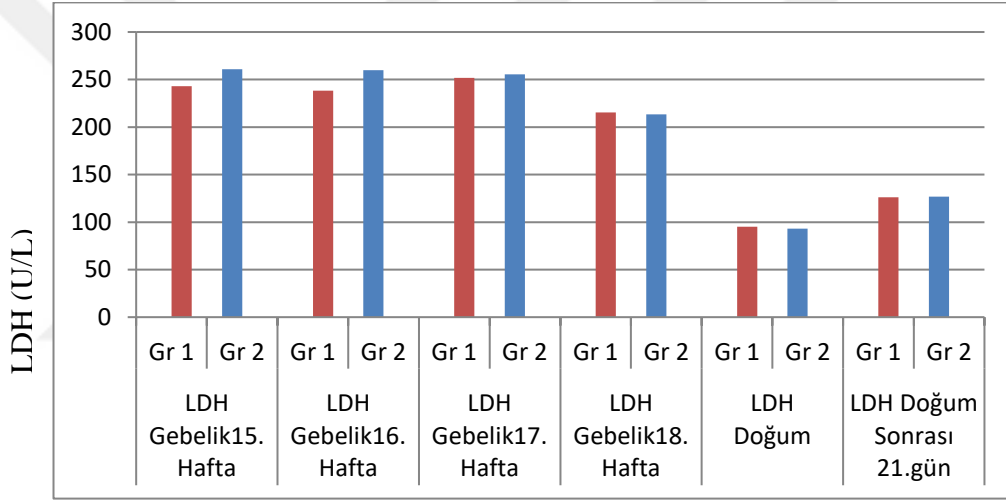
Şekil 15: Grup I ve Grup II AST değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'de koyunların GGT değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerle doğuma kadar olan çalışma döneminde istatistiksel olarak farklılık belirlenmedi. Doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde ise GGT değeri en yüksek seviyeye ulaştığı ve bu artışın istatistiksel önemli olduğu ($P<0,001$) belirlendi. Grup II'deki koyunların GGT değerleri grup içinde değerlendirildiğinde bu değerle doğuma kadar olan çalışma süresince istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,001$) düştüğü, doğumda bu değerle en düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde ise benzer bir istatistiksel önem derecesinde yükseldiği ($P<0,001$) belirlendi. GGT değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün haftalarda elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. GGT değerinde elde edilen veriler *şekil 16*'da verilmiştir.



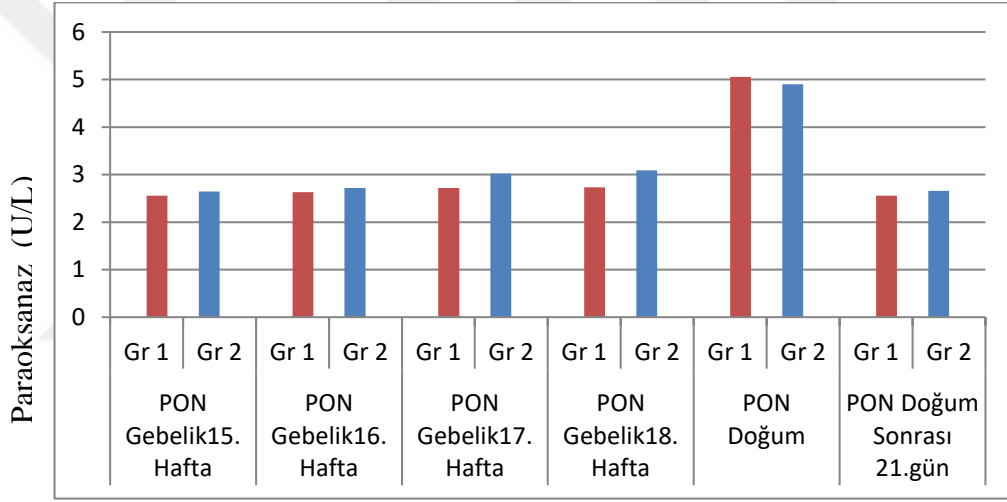
Şekil 16: Grup I ve Grup II GGT değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların LDH değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerın doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemli derecede ($P<0,001$) düştüğü, doğumda en değeri düşük seviyeye ulaşan LDH değerinin doğum sonrası 21. Günde doğum değerine göre yükseldiği görüldü. LDH değerlerindeki tün değerlerin istatistiksel olarak önemli ($P<0,001$) olduğu görüldü. LDH değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. LDH değerinde elde edilen veriler *şekil 17*de verilmiştir.



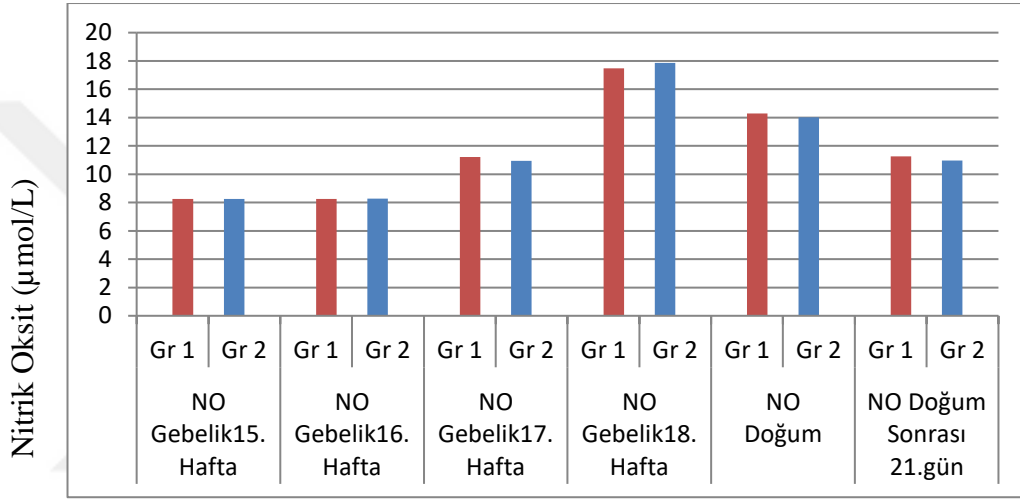
Şekil 17: Grup I ve Grup II LDH değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30),
Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların PON değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer in doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yükseldiği, doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçüm doğuma göre düştüğü görüldü. Grup I ve Grup II'deki PON değerlerinden elde edilen düşüş ve artışların benzer bir istatistiksel öneme sahip olduğu ($P<0,05$) belirlendi. Çalışma boyunca PON değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki gruptan elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. PON değerinde elde edilen veriler *şekil 18*'de verilmiştir.



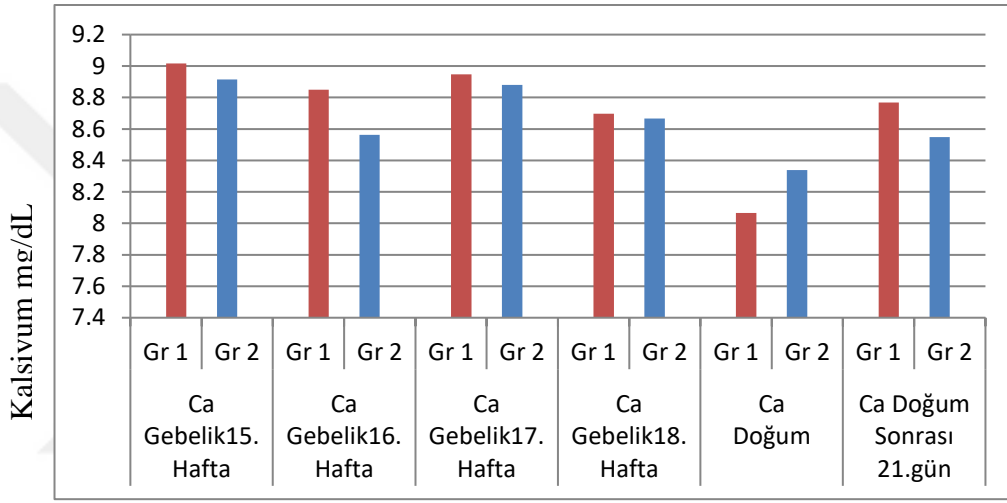
Şekil 18: Grup I ve Grup II Paraoksanaz değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki NO değerleri 17. Haftada 15ve 16. Haftaya göre yükseldiği, bu yükselişin 18. Haftada devam ettiği doğum esnasında düşüşe geçen NO değerinin doğum sonrası 21. Günde de düşüş eğiliminde olduğu ve şekillenen tüm düşüş ve yükselmenin istatikselsnem derecesinde olduğu ($P<0,05$) belirlendi. NO değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatikselsnem olarak anlamlı fark tespit edilemedi. NO değerinde elde edilen veriler *şekil 19*'da verilmiştir.



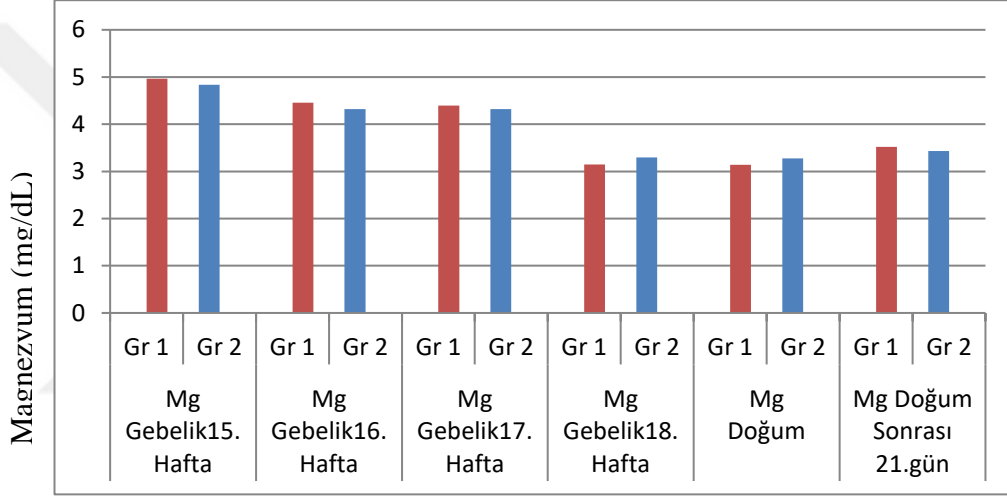
şekil 19: Grup I ve Grup II Nitrik Oksit değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların Ca değerleri değerlendirildiğinde doğuma kadar istatistiksel olarak anlam ifade etmeyen değerler görülmekle birlikte doğum anında elde edilen değerlerin hem doğum öncesi haftalar hem de doğum sonrası 21. Gündeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($P<0,05$) düşük olduğu belirlendi. Ca değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Ca değerinde elde edilen veriler *şekil 20*'de verilmiştir.



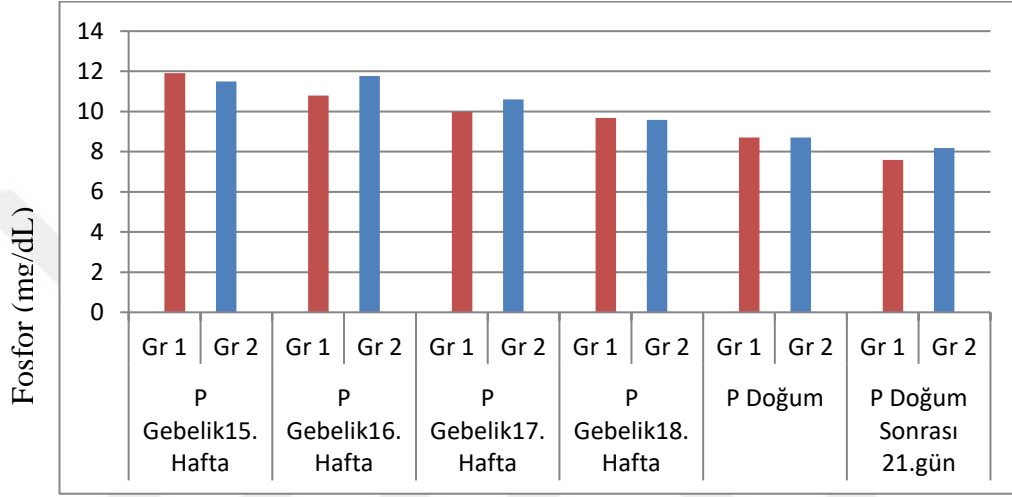
Şekil 20: Grup I ve Grup II Kalsiyum değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların Mg değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerın doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,001$) düştüğü, doğumda en değeri düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde benzer bir istatistiksel önem derecesinde doğuma göre yükseldiği ($P<0,001$) belirlendi. Mg değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Mg değerinde elde edilen veriler **şekil 21**'de verilmiştir.



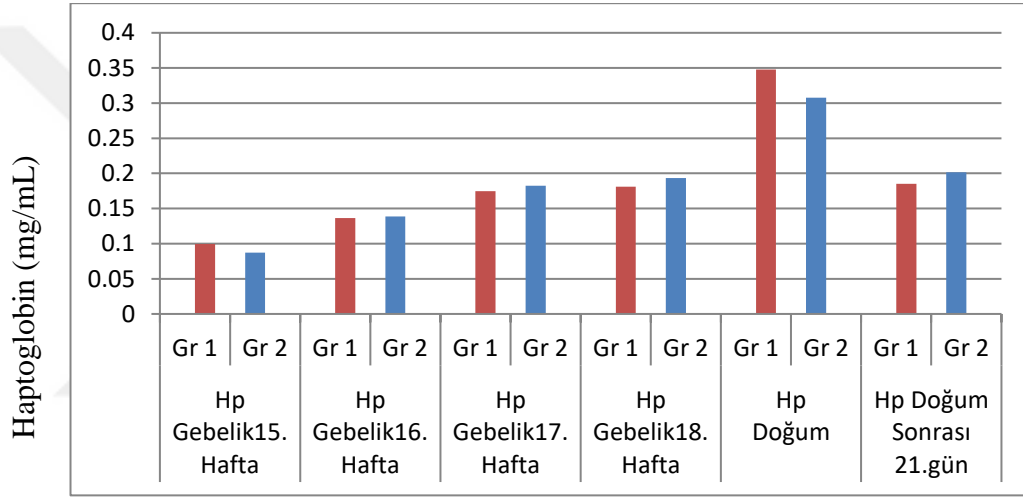
Şekil 21: Grup I ve Grup II Magnezyum değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I'deki koyunların P değerinde grup içlerinde yapılan incelemede gebeliğin 15. Haftasında elde edilen verilere göre tüm çalışma boyunca düştüğü ve bu düşüşlerin ($P < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede çalışma süresince önemli bir değişiklik tespit edilmedi. P değerinde elde edilen veriler *şekil 22*'de verilmiştir.



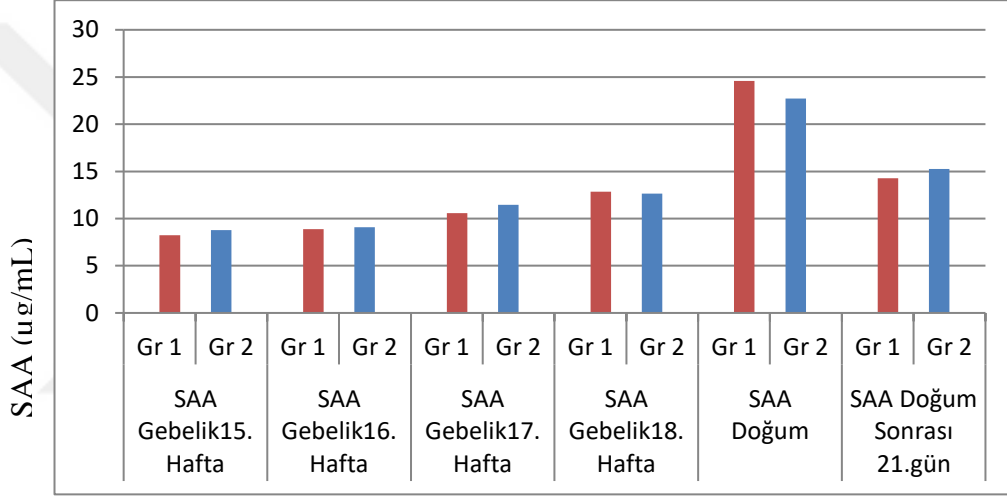
Şekil 22: Grup I ve Grup II Fosfor değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların Hp değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer in doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yükseldiği, doğumda en yüksek seviyeye ulaşan bu değer doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde doğuma göre düştüğü ve bu düşüşün istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0,05$) belirlendi. Hp değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Hp değerinde elde edilen veriler *şekil 23*'de verilmiştir.



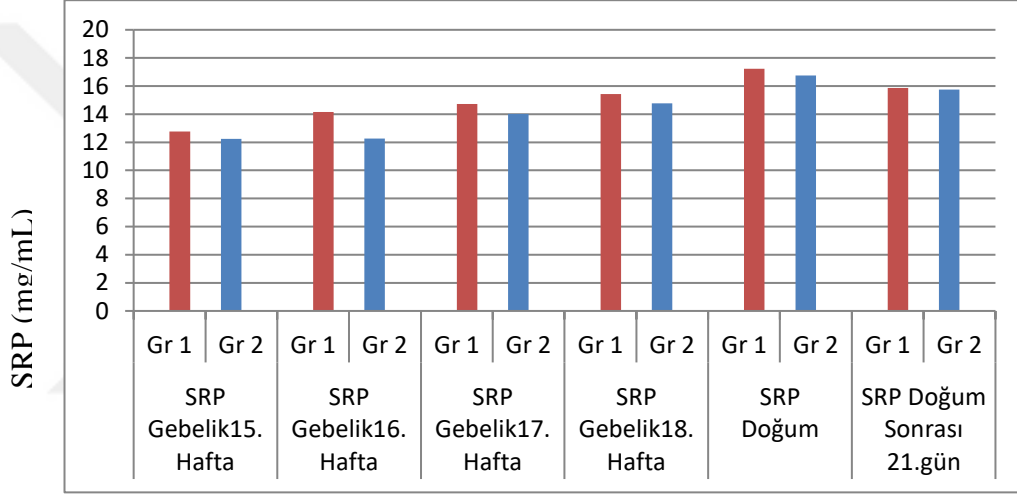
Şekil 23: Grup I ve Grup II Haptoglobin değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların SAA değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerin doğuma kadar olan çalışma suresince her iki grupta da istatistiksel olarak onemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yukseldiği, doğumda en yuksek seviyeye ulaşan bu değer doğum sonrası 21. Gundeki lmde doğuma gore duştuğ ve bu duşuşn istatistiksel olarak onemli olduğu ($P<0,05$) belirlendi. SAA değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. SAA değerinde elde edilen veriler *şekil 24*'de verilmiştir.



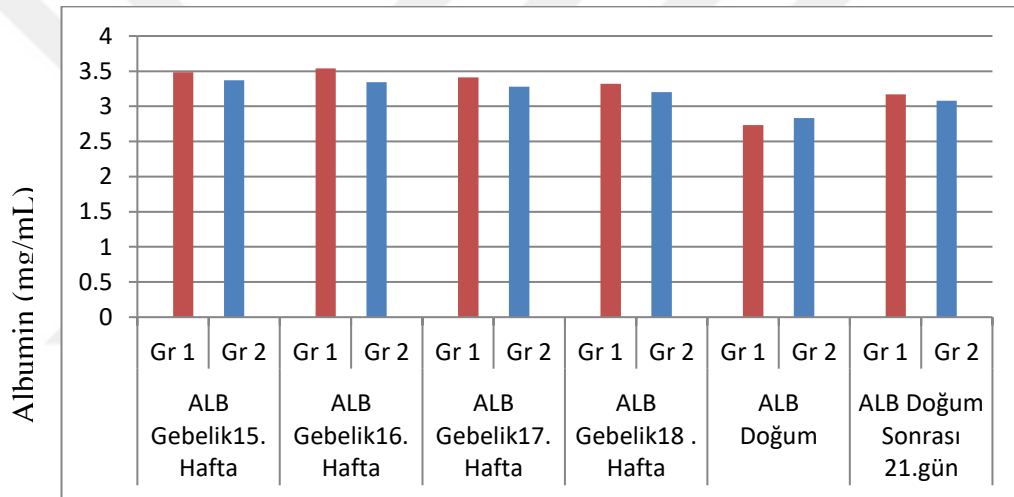
şekil 24: Grup I ve Grup II SAA değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların SRP değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değer in doğuma kadar olan çalışma süresince her iki grupta da istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) yükseldiği, doğumda en değeri yüksek seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde benzer bir istatistiksel önem derecesinde doğuma göre düştüğü ($P<0,05$) belirlendi. SRP değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. SRP değerinde elde edilen veriler *şekil 25*'de verilmiştir.



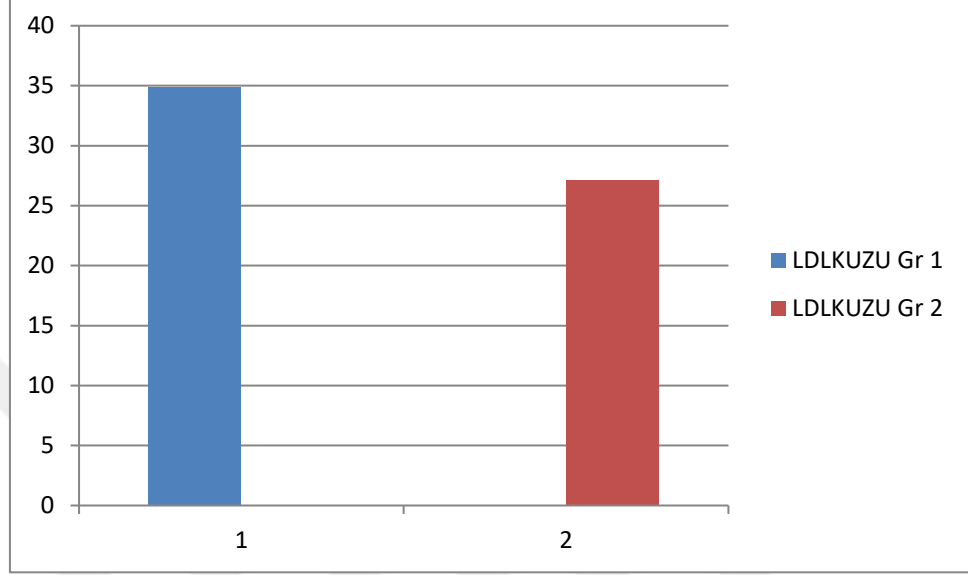
Şekil 25: Grup I ve Grup II SRP değerleri, Gr I: Levamisol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu(n:30)

Grup I ve Grup II'deki koyunların Albumin değerleri kendi grupları içinde değerlendirildiğinde bu değerlerin her iki grupta da doğuma kadar olan çalışma süresince istatistiksel olarak önemlilik arz edecek şekilde ($P<0,05$) düştüğü, doğumda en değeri düşük seviyeye ulaştığı ve doğum sonrası 21. Gündeki ölçümde ise doğuma göre benzer bir istatistiksel önem derecesinde yükseldiği ($P<0,05$) belirlendi. Albumin değeri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde her iki grup arasında bütün ölçümlerde elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Albumin değerinde elde edilen veriler *şekil 26*'de verilmiştir.



Şekil 26: Grup I ve Grup II Albumin değerleri, Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

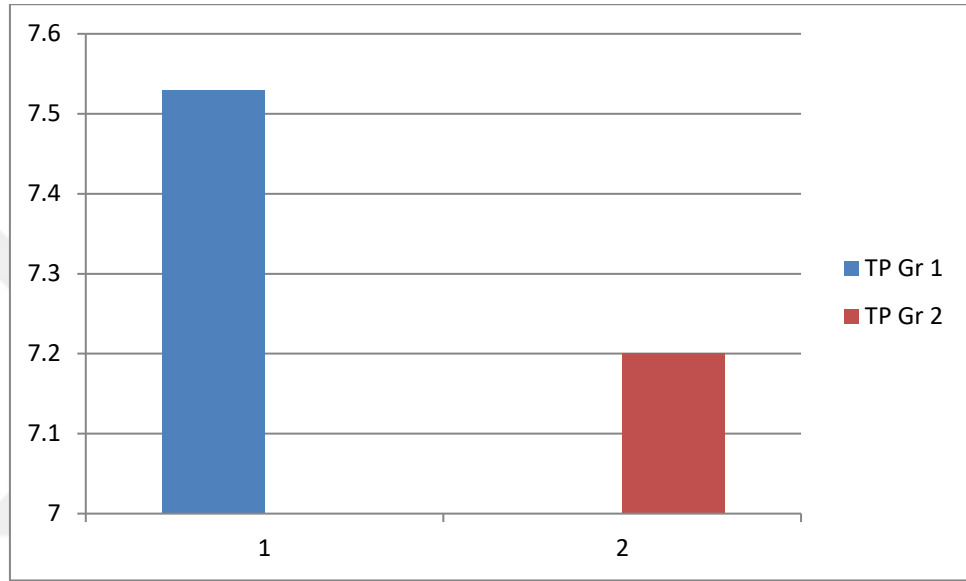
Grup I ve Grup II'den doğan kuzulardan doğumlarından 24-36. Saat sonra elde edilen LDL değerleri arasında istatistiksel olarak önemli ($P<0,05$) fark belirlendi. LDL değerinde elde edilen veriler *şekil 27*'de gösterilmiştir.



Şekil 27: Grup I ve Grup II doğan kuzuların LDL değerleri

Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

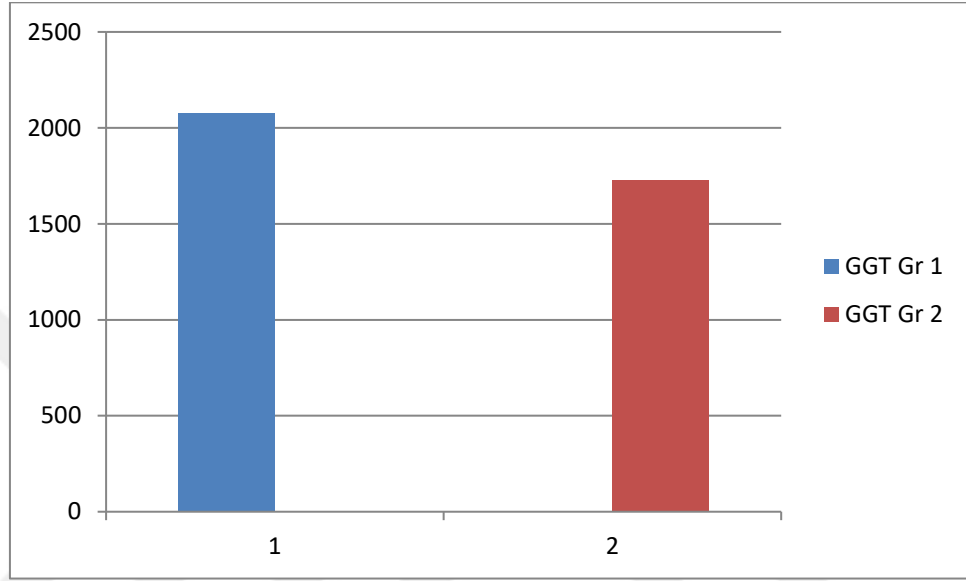
Grup I ve Grup II'den doğan kuzulardan doğumlarından sonraki 24-36. Saatler arasında tek seferde alınan kan örneklerinden elde edilen TP değerleri arasında istatistiksel önemli ($P<0,05$) fark belirlendi. TP değerinde elde edilen veriler *şekil 28*'de gösterilmiştir.



Şekil 28: Grup I ve Grup II doğan kuzuların TP değerleri

Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

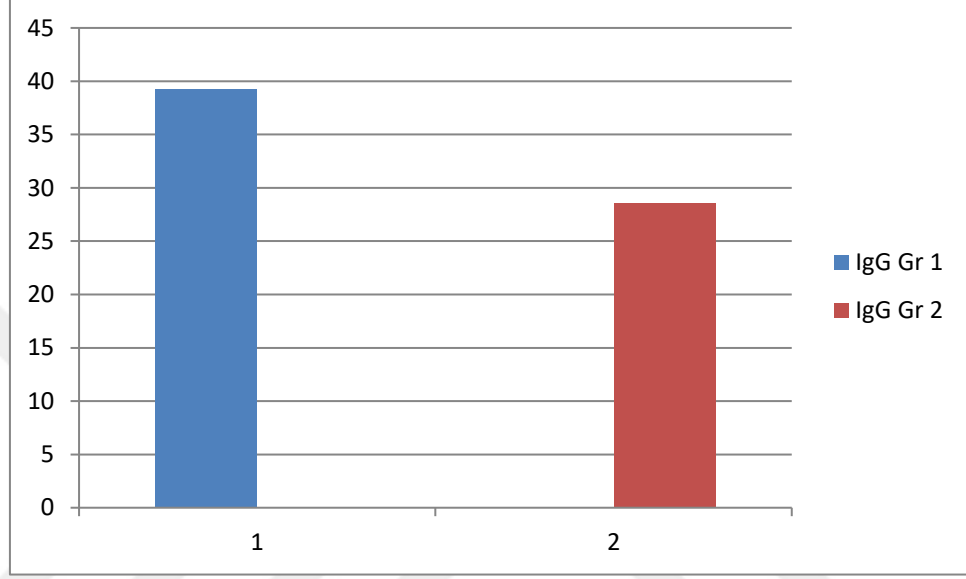
Grup I ve Grup II'den doğan kuzulardan doğumlarından sonraki 24-36. Saatler arasında tek seferde alınan kan örneklerinden elde edilen GGT değerleri arasında istatistiksel önemli ($P<0,05$) fark belirlendi. GGT değerinde elde edilen veriler *şekil 29*'da gösterilmiştir.



Şekil 29: Grup I ve Grup II doğan kuzuların GGT değerleri

Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

Grup I ve Grup II'den doğan kuzulardan doğumlarından sonraki 24-36. Saatler arasında tek seferde alınan kan örneklerinden elde edilen IgG değerleri arasında istatistiksel önemli ($P<0,05$) fark belirlendi. IgG değerinde elde edilen veriler *şekil 30*'da gösterilmiştir.



Şekil 30: Grup I ve Grup II doğan kuzuların IgG değerleri

Gr I: Levamizol uygulanan grup (n:30), Gr II: Kontrol grubu (n:30)

Grup I ve Grup II'den doğan kuzulardan doğum sonrası 24-36. Saatler arasında tek seferde alınan kan örneklerinden elde edilen GLU, NEFA, BHB, CHOL, TG, HDL, UREA, UA, CREA, TBİL, ALT, AST, LDH, PON, NO, Hp, SAA, SRP, ALB, Ca, Mg, P değerlerin istatistiksel olarak incelenmesi sonucunda bu değerlerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo:1 Metabolik Değerler

DEĞER	GRUP	Gebelik 15. Hafta	Gebelik 16. Hafta	Gebelik 17. Hafta	Gebelik 18. Hafta	Doğum	Doğum sonrası 21. Gün	P
GLU (mg/dL)	I	43,21±1,5 ^a	43,56±1,1 ^a	44,44±1,0 ^a	37,29±1,1 ^a	90,07±8,7 ^b	58,24±1,3 ^c	0,001
	II	45,14±1,0 ^a	47,38±0,9 ^a	52,92±4,9 ^a	39,39±1,5 ^a	92,71±7,7 ^b	56,61±2,6 ^c	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
NEFA (mmol/L)	I	0,35±0,01 ^a	0,38±0,01 ^a	0,43±0,01 ^b	0,68±0,01 ^c	0,79±0,01^{dx}	0,47±0,1 ^b	0,05
	II	0,37±0,01 ^a	0,37±0,01 ^a	0,46±0,01 ^b	0,70±0,01 ^c	0,72±0,01^{cy}	0,47±0,1 ^b	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	0,05	NS	
BHB (mmol/L)	I	0,41±0,0 ^a	0,44±0,0 ^b	0,49±0,0 ^c	0,74±0,0 ^d	0,84±0,0 ^e	0,48±0,0 ^b	0,05
	II	0,40±0,0 ^a	0,44±0,0 ^b	0,50±0,0 ^c	0,73±0,0 ^d	0,83±0,0 ^e	0,49±0,0 ^b	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
CHOL (mg/dL)	I	65,07±1,2 ^a	62,92±1,3 ^a	62,72±1,8 ^a	62,86±1,5^{ax}	49,75±1,7 ^b	61,04±1,8 ^a	0,001
	II	63,77±1,1 ^a	61,65±1,7 ^a	59,96±1,5 ^a	55,49±1,4^{ay}	47,88±1,4 ^b	57,56±1,9 ^a	0,001
	P	NS	NS	NS	0,001	NS	NS	
TG (mg/dL)	I	58,65±3,4 ^a	57,33±3,7 ^a	61,74±4,0 ^b	56,5±2,88 ^a	51,00±3,27 ^c	46,24±3,6 ^d	0,001
	II	49,86±2,94 ^a	48,43±2,7 ^a	57,22±3,01 ^b	56,41±2,92 ^a	54,65±2,4 ^c	45,60±3,3 ^d	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
HDL (mg/dL)	I	19,11±0,68 ^a	19,12±0,69 ^a	20,72±1,04 ^a	25,59±1,3 ^b	31,42±2,1 ^c	31,51±2,4 ^b	0,001
	II	23,17±2,27 ^a	22,44±2,41 ^a	23,10±1,27 ^a	26,55±1,4 ^b	27,99±1,6 ^c	32,71±2,7 ^b	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
LDL (mg/dL)	I	22,59±0,52 ^a	21,82±0,42 ^a	21,53±0,82^{ax}	23,08±0,85^{ax}	17,51±0,95^{bx}	17,78±0,62 ^b	0,001
	II	21,97±0,81 ^a	20,34±0,61 ^a	18,46±0,61^{ay}	19,95±0,68^{ay}	14,83±0,63^{by}	20,94±1,4 ^a	0,001
	P	NS	NS	0,001	0,001	0,001	NS	

abc XY Farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır; NS: istatistiksel önem yok

Tablo 2. Protein Metabolizması Değerleri

DEĞER	GRUP	Gebelik 15. Hafta	Gebelik 16. Hafta	Gebelik 17. Hafta	Gebelik 18. Hafta	Doğum	Doğum sonrası 21. Gün	P
TP (g/dL)	I	7,07±0,06 ^a	7,01±0,06 ^a	6,70±0,07 ^b	6,75±0,08 ^b	6,38±0,08 ^c	6,58±0,07 ^b	0,001
	II	7,28±0,07 ^a	7,15±0,07 ^a	6,83±0,06 ^b	6,75±0,08 ^b	6,35±0,08 ^b	6,37±0,11 ^b	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
UREA (mg/dL)	I	5,42±0,19 ^a	4,56±0,23 ^b	4,64±0,12 ^b	4,88±0,31^{aX}	5,73±0,21 ^a	6,36±0,34 ^c	0,001
	II	5,14±0,22 ^a	4,46±0,11 ^a	4,70±0,07 ^a	4,13±0,19^{aY}	5,74±0,41 ^a	6,86±1,3 ^b	0,05
	P	NS	NS	NS	0,05	NS	NS	
UA (mg/dL)	I	0,11±0,01 ^a	0,14±0,01 ^b	0,16±0,01 ^b	0,23±0,01 ^c	0,34±0,01 ^d	0,31±0,01 ^d	0,001
	II	0,13±0,01 ^a	0,16±0,01 ^b	0,16±0,01 ^b	0,25±0,01 ^c	0,35±0,01 ^d	0,32±0,01 ^e	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
CREA (mg/dL)	I	1,85±0,04 ^a	1,75±0,07 ^b	1,67±0,03 ^b	1,76±0,03^{aX}	1,76±0,03 ^a	1,54±0,03 ^b	0,001
	II	1,87±0,02 ^a	1,93±0,02 ^a	1,62±0,02 ^b	1,62±0,02^{bY}	1,72±3,5 ^c	1,50±0,03 ^d	0,001
	P	NS	NS	NS	0,001	NS	NS	
TBİL (mg/dL)	I	0 ^a	0,0069 ^a	0,0034 ^a	0,0759 ^b	0,2138 ^c	0 ^a	0,001
	II	0 ^a	0,0033 ^a	0 ^a	0,0567 ^b	0,1833 ^c	0 ^a	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
IgG (mg/dL)	I	38,96±1,1 ^a	37,27±1,1^{aX}	34,06±0,93^{bX}	31,97±1,1^{cX}	30,05±7,65^{cX}	35,97±1,4^{bX}	0,05
	II	37,30±1,0 ^a	35,58±0,85^{bY}	27,78±1,0^{bY}	21,81±0,7^{cY}	18,11±0,89^{cY}	42,18±10,50^{dY}	0,05
	P	NS	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	

abc XY Farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır; NS: istatistiksel önem yok

Tablo:3 Enzim Değerleri

DEĞER	GRUP	Gebelik 15. Hafta	Gebelik 16. Hafta	Gebelik 17. Hafta	Gebelik 18. Hafta	Doğum	Doğum sonrası 21. Gün	P
ALT(U/L)	I	11,23±3,9 ^a	14,73±5,3 ^b	14,75±3,07 ^b	16,98±3,3 ^c	18,37±5,2 ^d	19,57±3,1 ^e	0,001
	II	12,66±5,2 ^a	12,94±3,8 ^a	16,52±3,9 ^b	18,21±3,3 ^b	18,45±4,4 ^b	20,70±2,8 ^c	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
AST(U/L)	I	84,16±2,0 ^a	82,35±2,0 ^a	78,44±2,5 ^a	80,17±2,2 ^a	89,19±1,9 ^a	105,47±2,3 ^b	0,001
	II	88,27±2,1 ^a	85,14±2,3 ^a	84,70±1,8 ^a	77,37±1,8 ^b	87,71±2,8 ^a	104,55±2,3 ^c	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
GGT(U/L)	I	45,27±1,3 ^a	45,09±1,6 ^a	46,46±1,5 ^a	44,50±1,4 ^a	45,34±1,4 ^a	55,50±1,8 ^b	0,001
	II	47,95±1,7 ^a	45,41±2,0 ^a	45,67±1,1 ^a	42,44±1,8 ^b	41,84±1,1 ^b	50,39±1,8 ^a	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
LDH(U/L)	I	255,00±9,4 ^a	254,44±4,58 ^a	251,70±6,4 ^a	215,43±2,2 ^b	95,21±2,9 ^b	126,04±2,5 ^c	0,001
	II	260,89±6,3 ^a	259,73±6,6 ^a	255,63±7,9 ^a	213,38±6,4 ^b	92,96±2,6 ^c	126,83±4,5 ^d	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
PON(U/L)	I	2,55±0,05 ^a	2,63±0,04 ^a	2,72±0,04^b	2,73±0,09^b	5,05±0,07 ^c	2,55±0,07 ^a	0,05
	II	2,64±0,05 ^a	2,71±0,04 ^a	3,09±0,06^b	3,02±0,09^b	4,89±0,05 ^c	2,65±0,03 ^a	0,05
	P	NS	NS	0,05	0,05	NS	NS	
NO(μmol/L)	I	8,24±0,12 ^a	8,25±0,20 ^a	11,21±0,19 ^b	17,14±0,28 ^c	14,29±0,22 ^d	11,27±0,21 ^b	0,05
	II	8,24±0,14 ^a	8,27±0,14 ^a	10,93±0,17 ^b	17,86±0,29 ^c	14,01±0,23 ^d	10,96±0,17 ^b	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

abc XY Farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır; NS: istatistiksel önem yok

Tablo:4 Mineral Madde Değerleri

DEĞER	GRUP	Gebelik 15. Hafta	Gebelik 16. Hafta	Gebelik 17. Hafta	Gebelik 18. Hafta	Doğum	Doğum sonrası 21. Gün	P
Ca(mg/dL)	I	9,01±0,09 ^a	8,85±0,09 ^a	8,94±0,07 ^a	8,69±0,11 ^a	8,06±0,43 ^b	8,76±0,10 ^a	0,05
	II	8,91±0,2 ^a	8,56±0,2 ^a	8,87±0,07 ^a	8,66±0,10 ^a	8,33±0,31 ^b	8,54±0,14 ^a	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Mg (mg/L)	I	4,96±0,1 ^a	4,45±0,05 ^b	4,39±0,09 ^b	3,14±0,1 ^c	3,14±0,1 ^c	3,51±0,1 ^d	0,001
	II	4,83±0,1 ^a	4,32±0,09 ^b	4,31±0,04 ^b	3,29±0,1 ^c	3,27±0,1 ^c	3,42±0,06 ^d	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
P (mg/dL)	I	11,90±1,3 ^a	10,78±0,8 ^{ab}	9,98±0,7 ^b	9,68±0,7 ^b	8,70±0,7 ^b	7,58±0,4 ^c	0,001
	II	11,49±0,6 ^a	11,76±0,8 ^a	10,59±0,7 ^{ab}	9,583±0,7 ^b	8,70±0,6 ^c	8,17±0,5 ^c	0,001
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

abc XY Farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır; NS: istatistiksel önem yok

Tablo:5 Akut Faz Protein Değerleri

DEĞER	GRUP	Gebelik 15. Hafta	Gebelik 16. Hafta	Gebelik 17. Hafta	Gebelik 18. Hafta	Doğum	Doğum sonrası 21. Gün	P
Hp (mg/mL)	I	0,099±0,004 ^a	0,136±0,006 ^b	0,174±0,012 ^c	0,181±0,013 ^c	0,347±0,012 ^d	0,185±0,014 ^c	0,05
	II	0,087±0,006 ^a	0,138±0,008 ^b	0,182±0,016 ^c	0,193±0,020 ^c	0,307±0,13 ^d	0,201±0,013 ^c	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
SAA (µg/mL)	I	8,23±0,57 ^a	8,89±0,57 ^a	10,56±0,81 ^b	12,83±0,55 ^c	24,57±0,44 ^d	14,28±0,53 ^c	0,05
	II	8,77±0,54 ^a	9,06±0,44 ^a	11,44±0,77 ^b	12,64±0,61 ^b	22,72±0,56 ^d	15,26±0,46 ^c	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
SRP (mg/dL)	I	12,75±0,49 ^a	14,15±0,72 ^b	14,71±0,64 ^b	15,42±0,69 ^c	17,23±0,94 ^d	15,86±0,64 ^c	0,05
	II	12,25±0,56 ^a	12,27±0,49 ^a	14,01±0,60 ^b	14,76±0,66 ^b	16,74±1,08 ^c	15,74±0,51 ^d	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
ALB (g/dL)	I	3,48±0,1 ^a	3,53±0,09 ^a	3,41±0,1 ^a	3,31±0,08 ^a	2,73±0,08 ^b	3,17±0,09 ^c	0,05
	II	3,36±0,1 ^a	3,34±0,1 ^a	3,27±0,07 ^a	3,20±0,56 ^a	2,83±0,08 ^b	3,07±0,07 ^c	0,05
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

abc XY Farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır; NS: istatistiksel önem yok

Tablo:6 Kuzu Biyokimyasal Değerleri

	GRUP	Mean	P
GLU(mg/dL)	Gr 1	98,6755±4,6	p>0,05
	Gr 2	104,5003±6,8	
NEFA (mmol/L)	Gr 1	0,3397±0,009	p>0,05
	Gr 2	0,3153±0,001	
BHB (mmol/L)	Gr 1	0,42±0,0081	p>0,05
	Gr 2	0,44±0,0095	
CHOL (mg/dL)	Gr 1	53,1869±2,04	p>0,05
	Gr 2	52,5103±2,1	
LDL (mg/dL)	Gr 1	34,8938±2,7	P<0,05
	Gr 2	27,156±1,8	
TG (mg/dL)	Gr 1	146,747±7,4	p>0,05
	Gr 2	141,181±6,7	
HDL (mg/dL)	Gr 1	17,5621±1,2	p>0,05
	Gr 2	19,773±1,4	
TP (gr/dL)	Gr 1	7,53±1,13	P<0,05
	Gr 2	7,2±1,26	
UREA (mg/dL)	Gr 1	12,1003±0,3	p>0,05
	Gr 2	12,305±0,3	
UA (mg/dL)	Gr 1	0,31±0,17	p>0,05
	Gr 2	0,31±0,17	
CREA (mg/dL)	Gr 1	0,8552±0,05	p>0,05
	Gr 2	0,98±0,06	
TBİL (mg/dL)	Gr 1	0,98±0,10	p>0,05
	Gr 2	0,95±0,12	
IgG(mg/dL)	Gr 1	39,231±1,4	P<0,05
	Gr 2	28,52±1,2	
ALT (U/L)	Gr 1	21,5931±0,8	p>0,05
	Gr 2	19,6667±0,8	
AST (U/L)	Gr 1	94,49±5,05	p>0,05
	Gr 2	98,78±6,1	
GGT (U/L)	Gr 1	2075,86±134,09	P<0,05
	Gr 2	1726,35±138,52	
LDH (U/L)	Gr 1	131,71±6,8	p>0,05
	Gr 2	147,98±10,0	

Tablo:6 (Devamı)

Kuzu Biyokimyasal Değerleri

PON (U/L)	Gr 1	2,68±0,48	p>0,05
	Gr 2	2,72±0,45	
NO (µmol/dL)	Gr 1	8,17±0,1	p>0,05
	Gr 2	8,23±0,1	
Ca (mg/dL)	Gr 1	10,97±0,34	p>0,05
	Gr 2	11,06±0,16	
Mg (mg/dL)	Gr 1	3,15±0,94	p>0,05
	Gr 2	3,12±0,76	
P (mg/dL)	Gr 1	9,12±0,30	p>0,05
	Gr 2	12,03±2,39	
Hp (mg/mL)	Gr 1	0,05±0,002	p>0,05
	Gr 2	0,06±0,002	
SAA (µg/mL)	Gr 1	4,88±0,2	p>0,05
	Gr 2	4,82±0,1	
SRP (mg/dL)	Gr 1	8,31±0,4	p>0,05
	Gr 2	8,581±0,3	
ALB (g/dL)	Gr 1	3,09±0,08	p>0,05
	Gr 2	3,16±0,1	

4. TARTISMA VE SONUÇ

Canlıların nesillerinin devamlılığı için temel fizyolojik özelliklerinden biri olan üreme, ekonomik bir değer olarak kullanılan canlılarda en önemli verim özelliğidir. Koyun yetiştiriciliğinde karlılığı artırmak, gebe koyunların sağlıklı bir şekilde doğum yapmalarını sağlamak ve bu koyunlardan yaşama gücüne sahip kuzu elde etmek ile mümkündür. Gebelik süresince koyunlar ve anne karnındaki kuzu sağlığının sürekli kılınması koyunculuktan elde edilen kârı artırmanın temel noktasıdır. Gebelik döneminin dikkatli takibi ve bu süreçteki olası hastalıkların engellenmesi için koruyucu önlemlerin alınması da kârlılığı etkileyen ana faktörler arasındadır.

Hayvanların genetik durumu, ırkı, yaşı, cinsiyeti, beslenme şekilleri (rasyon içeriği-mera), çevresel faktörler gibi birçok etken temel fizyolojik parametreleri etkilemektedir. Bu etkileşim sonucunda kan parametrelerindeki değişiklikler canlıdaki metabolik profilin ve biyokimyasal değerlerin belirlenmesinde önemli rol oynar (Irmak ve ark.1998, Özyurtlu ve ark. 2007)

Memeli canlılarda embriyonun oluşumu ile başlayıp anne karnında büyüyen fetüsün doğumu ile tamamlanan gebelikte, annede anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal pek çok önemli değişiklikler oluşmaktadır. Gebelik sürecinde annenin kendi normal gereksinimleri dışında hem fetüsün büyümesiyle ilişkili olarak hem de metabolizma hızı arttığından daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulmaktadır. Koyunların gebelik dönemlerinde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin vücut tarafından dengelenmesi için bu hayvanların metabolik faaliyetlerinde bazı önemli değişiklikler ortaya çıkar.

Gebelik dönemindeki annelerde fetüsün metabolizmaya getirdiği yük nedeniyle öncelikle kardiyovasküler, gastrointestinal, respiratorik, genital ve merkezi sinir sistemi ile bu hayvanların biyokimyasal, fizyolojik (kan değerleri) ve immunolojik fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana gelir. Gebeliğin son döneminde fetüs ağırlığının artması ve büyümesi sonucu rumene olan baskı

nedeniyle annede yem tüketimi azalır. Ortaya çıkan bazı değişiklikler anne tarafından kompanze edilmeye çalışılsa da gebeliğin son 1/3 döneminde, temelde fetusun artan ihtiyaçları sebebi ile anne metabolizmasında meydana gelen metabolik, fizyolojik ve anatomik değişiklikler çok daha belirgin şekilde tespit edilebilmektedir (Özyutlu ve ark. 2007).

Glukoz, hayvanın enerji dengesizliğinin ortaya konulmasında ve gebeliğin son dönemlerinde gebeliğin devamlılığı açısından oldukça önemlidir. Kandaki glukoz konsantrasyonu birçok fizyolojik ve patolojik durum sonucunda belirgin bir değişim gösterebilmektedir. Koyunlarda yaş, beslenme durumu, doğum ve gebelik dönemi gibi birçok faktör kan glukoz seviyesini başlı başına etkilemektedir (Khan ve Ludri 2002, Kaya 2004, Özyutlu ve ark. 2007) .

Föetal dönemin temel enerji kaynağını glukoz oluşturmaktadır. Fetüsün gelişmesi anneden sağlanan glukoz seviyesine bağlıdır. Fötüsün metabolik aktiviteler için gereken enerjisi glukoneogenezle karşılanamadığından anne tarafından karşılanır. Glukoz fetüs tarafından früktoz, glikojen ve yağ oluşumu için kullanılır. Anne ile ve fetüsün serum glukoz konsantrasyonu arasında korelasyon olduğu ve doğumdan birkaç gün öncesine kadar fetüsün günlük glukoz ihtiyacının 8-9 gr/kg olduğu bildirilmektedir (Kaya 2004).

Gebelik süresince elde edilen kan glukoz konsantrasyonu değerleri hayvanın beslenme durumu hakkında bilgi sahibi olmamıza yarayan önemli bir parametredir. Gebeliğin son dönemlerinde glukoz seviyesinin azalmasının sebebini fetüsün artan glukoz ihtiyacı ve hacim olarak büyüyen uterusun rumene oluşturduğu baskı sonucu gıda alımındaki azalmadan kaynaklandığı, doğumdan hemen sonra yapılan ölçümlerde seviyesinin yüksek olmasının doğum stresiyle beraber kortizon seviyesinin yükselmesi sonucu kaynaklandığı bildirilmektedir (Balıkçı ve ark. 2007, Tanrıtanır 2010).

Balıkçı ve ark. (2007) koyunlarda serum glukoz seviyesinin gebeliğin 60 ve laktasyonun 45. gününde, gebeliğin 100 ve 150. günlerine göre yüksek rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada laktasyondaki koyunlarda glukoz seviyesinin doğum

öncesinde elde edilen değerlerden yüksek olduğunu da bildirmişlerdir. Doğum yaklaştıkça artan metabolik ihtiyaçların karşılanması için glukoz tüketimi artmaktadır. Gebe koyunlardaki glukozun %40 'lık bölümü uterus tarafından tüketilmekte ve gebeliğin ilerlemesine paralel olarak bu seviye de artmaktadır. Doğumda strese bağlı olarak en yüksek seviyeye ulaşmakta ve doğum sonrası günlerde normal seviyeye düştüğü bildirilmektedir (Kaya 2004, Todorovic ve Davidovic 2013, Teama ve Gad 2014).

Bazı araştırmacılar da gebeliğin son dönemlerinde koyunlarda kan glukoz seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir (Purohit ve ark. 1999, Balıkçı ve ark. 2007, Tanrıtanır 2007). İvesi ve merinos koyunlarda yapılan benzer bir çalışmada gebeliğin son döneminde kan glukoz seviyesinde düşüş olduğunu belirlemişler (Özyurtlu ve ark. 2007). Bu çalışmaların aksine Al-Dewachi (1999) yaptığı bir çalışmada glukoz seviyesinin yükseldiğini, Yokuş ve ark. (2006) ise koyunlarda gebelik süresince glukoz seviyelerinde farklılık olmadığını bildirmektedirler.

Çalışmamızda kan glukoz seviyesi açısından doğum öncesi dönemde elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı fakat nispi olarak bir düşüş olduğu görüldü. Elde ettiğimiz bu sonuçlar koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde kan glukoz seviyesinin düştüğünü bildiren araştırmacıların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Purohit ve ark. 1999, Balıkçı ve ark. 2007). Çalışmamızda doğumdan hemen sonra elde edilen serum glukoz değerlerinin 90-92 mg/dL civarında ölçülmesi ve doğumdan 21 gün sonra glukoz seviyesinin normale dönmesi araştırmacıların daha önce bildirdikleri ile uyumludur (Todorovic ve Davidovic 2013, Teama ve Gad 2014). Doğumda ölçülen yüksek değer doğum stresinden kaynaklanabileceği bildirilmekte ve bildirilen bu durum çalışmamızla paralellik göstermektedir (Todorovic ve Davidovic 2013, Simenew ve Wondu 2013, Teama ve Gad 2014). Gruplar arasında aynı günlerde alınan örnekler arasında istatistiksel bir farkın olmadığıda kullanılan levamizolun bu değer üzerinde etkisinin olmadığı kanaatindeyiz.

Gebeliğin sonlarına doğru yetersiz gıda alınması, rasyonun karbonhidrattan fakir ve ya ketojenik etkiye sahip olması sonucunda gebe koyunlarda hipogliseme oluşabilmektedir. Hipoglisemi plazma insülin seviyesinin düşmesine ve plazma glukagon seviyesinin yükselmesi sebep olmaktadır (Kaya 2004, Atakişi ve ark. 2009).

Koyunlarda enerji durumunun takibinde Beta hidroksi bütirik asit (BHB) konsantrasyonunun değerlendirilmesi yararlanılan bir yöntemdir. Bu değer 0,80 ile 1,60 mmol/L arasında tespit edilmesi koyunlarda negatif enerji dengesi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sadece doğumdan sonra ilk dört saat içinde elde edilmesi 0,83 ve 0,84 mmol/L BHB değeri çalışmadaki hayvanların bu süreçte negatif enerjinin dengesi sınırında olduğunu göstermektedir (Mohammadi ve ark. 2016).

Gebelik döneminde yetersiz beslenmede kan glukoz konsantrasyonu düşer fakat serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu artar. Gebe koyunlarda glukoz ile BHB konsantrasyonu arasında ters orantı vardır. Bu durumda glukoz konsantrasyonu düşük olduğunda BHB'nin yüksek, glukoz konsantrasyonu yüksek olduğunda ise düşük BHB seviyesi görülür. Gebeliğin son dönemlerinde artan enerji ihtiyacını karşılamak için glukoz yeterli olmayınca enerji ihtiyacının mevcut olan vücut yağ dokusundan karşılanması BHB konsantrasyonunun yükselmesinin temel sebebi olarak bildirilmektedir (Kaya 2004, Atakişi ve ark. 2009, Mohammadi ve ark. 2016).

Koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde yağ asitleri artış göstermektedir. Karaciğerde asetat ve butirattan yağ sentezi yapılmakta ve yağ dokusundan serbest yağ asitleri kana verilmektedir. Geçiş döneminde şekillenen fizyolojik durumdan dolayı beslenme bozuklukları ve enerji ihtiyacındaki artış kandaki serbest yağ asitleri konsantrasyonunun artmasına sebep olmaktadır. Kuru ve gebeliğin ilk döneminde iyi beslenmenin de etkisiyle vücut yağ rezervlerinin artışı ve bu rezervleri gebeliğin son dönemlerinde artan enerji ihtiyacını karşılamak için kullanıldığı bildirilmektedir. Dengeli bir rasyonla beslenen koyunlarda rumende bütirattan oluşan BHB yetersiz

beslenme veya artan enerji ihtiyacında karaciğerde yağ asitlerinden sentezlenmektedir (Kaya 2004).

Çalışmamızda doğum yaklaştıkça BHB değerinin ($P<0,05$) istatistiksel olarak önemli seviyede yükseldiği ve doğumda ulaştığı en yüksek değerden sonra bu değer sonrasinda normal sınırlar içine düşmesi, daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Atakişi ve ark. 2009). Gruplar arasında aynı günlerde alınan örnekler arasında istatistiksel farkın olmadığı görülmesinden dolayı kullanılan levamizolun bu değer üzerinde etkisinin olmadığı kanaatindeyiz.

Geç gebelik döneminde glukoz seviyesinin fetüs için harcanması ve anneye getirdiği yükten dolayı normal seviyenin altına düşmesi sonucunda hayvan gerekli enerjiyi karşılamak için yağ ve protein mobilizasyonunu başlatır. NEFA ve BHB'in değerinin yükselmesi işte bu yağ mobilizasyonunun bir sonucu olarak da değerlendirilebilir (El-Sherif ve Assad 2001, Nazifi ve ark. 2002, Mohammadi 2016).

Gebeliğin geç döneminde NEFA değerinde tespit edilen artış, doğum ve süt üretimi için gerekli enerjinin yağ depolarının mobilizasyonu ile sağlandığının göstergesidir. NEFA değerindeki kademeli artışın ilerleyen gebelikle yem alımının azalmasına sebep olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda NEFA değerleri gebeliğin 18. haftasında, doğumda ve doğum sonrası 21. günde diğer değerlendirme günlerine göre yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışma gruplarımızdaki hayvanlarda yağ depolarında mobilizasyonun olduğunu göstermektedir. Levamizol uygulanan grupta NEFA değerinin kontrol grubundan daha az olması ise bu grupta yağ depolarından mobilizasyonun daha az şekillendiğini göstermektedir (Mohammadi 2016). Çalışmamızda NEFA değeri için elde ettiğimiz bu değerlerin yaptığımız literatür araştırması sonucunda daha önce araştırmacılar tarafından çalışılmadığı tespit edildiğinden çalışmada sunulan bu değerler alanda ilk bulgu olma niteliğindedir.

Levamisol'ün enerji metabolizması üzerine olan direkt etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamakla birlikte, Ehrlich ascites karsinoma hücreleri üzerinde levamisol'ün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, levamisolün kanser hücrelerinde aerobik glikolizisi inhibe ederek yüksek enerji kullanımına ihtiyaç duyan kanser hücrelerinde ilerlemeyi durduğu ve enerji metabolizmasını bu şekilde etkileyebildiği bildirilmiştir (Salem ve ark. 2011). Aerobik glikoliziste şekillenen olaylar hücre içinde ve mitokondriler düzeyinde gerçekleşmektedir. Mitokondriler aynı zamanda yağ asitlerinin de aerobik/oksidatif yakılma yerleridir. NEFA ve BHB gibi maddeler, gebelik ve geçiş döneminde farklı nedenlerle artabilecek olsa da; bu değerlerde levamisol uygulanan grupta elde ettiğimiz değişen derecelerdeki yüksek sonuçların, levamisol uygulamasının mitokondrilere ve orada gerçekleşen aerobik glikozise olabileceği bildirilen negatif etkisinin bir sonucu olabileceğini ve bu durumun çok daha kapsamlı çalışmalarla mutlak bir izaha muhtaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca Levamisol kullanılan gruptan elde edilen nispi de olsa düşük glukoz değerlerinin, bu grupta levamisol kullanımı sonucu mitokondriler üzerinde oluşabilecek ve izaha muhtaç bir etki sebebi ile enerjinin çoğu zaman glikozdan karşılanmaya çalışıldığı gibi bir izlenimi oluşturduğu düşünülebilir.

Gebelik döneminde lipid metabolizmasında değişiklikler olduğu çalışmalarla bildirilmektedir. Gebelik döneminde lipid profilleri, metabolik hastalıkların tanısını ve hayvanların beslenme şartlarının değerlendirmek için kullanılır. Serum lipidleri ve lipoproteinler, sürü geçmişi, klinik belirtiler ve laboratuvar testleri ile birlikte yorumlandığında yararlıdır (Nazifi ve ark. 2002).

Nazifi ve ark. (2002), İran yağlı kuyruklu koyununda yaptıkları bir çalışmada doğumdan bir hafta önce kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL konsantrasyonlarının diğer dönemlere göre daha yüksek olduğunu, doğumdan 2-3 hafta sonra ise bu değerlerin en düşük konsantrasyonlara ulaştığını bildirmişlerdir. Yıldız ve ark. (2005), ineklerde geç gebelik döneminde serum lipid parametrelerini araştırdıkları bir çalışmalarında HDL değerinin gebeliğin 7. ayına göre 8 ve 9. aylarda yükseldiğini, doğumdan 24 saat sonra bu değer düşüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki HDL değerinin her iki grupta da çalışma süresince doğuma kadar

benzer şekilde arttığı, bu değerin doğumda Grup I için en yüksek seviyeye ulaştığı, doğumdan 21 gün sonra ise düştüğünü, buna karşılık Grup II'de HDL değerinin doğumdan sonraki 21. güne kadar yükseldiği belirlenmiş olup elde ettiğimiz bu sonuçlar araştırmacıların bildirdikleri ile uyumluluk göstermektedir (Nazifi ve ark. 2002, Yıldız ve ark. 2005, Karadaş 2008). Çalışmamızda Grup I'den elde edilen HDL değerleri Grup II'ye göre nispi olarak yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Gruplara arasında elde edilen bu nispi farkın çalışmamızda kullandığımız levamizolun etkisinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Sunulan bu çalışmada gruplar arasında LDL değerinde gebeliğin 17. ve 18. haftaları ve doğumda elde edilen verilerin istatistiksel ($P<0,05$) olarak farklı olduğu belirlenmiş olup bu durumun diğer lipid parametrelerinde yapılan çalışmalarda bildirildiği gibi çalışmamızda Grup I'e uygulanan levamizolun etkisinden kaynakladığı düşüncesindeyiz. Sunulan bu çalışmada LDL düzeyinin doğumda en düşük olduğu, ancak doğum öncesine göre bu değerde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmekle birlikte elde edilen bu sonuçların araştırmacıların daha önce çalışmalarında bildirdikleri sonuçlarla uyumluluk gösterdiği belirlenmiştir (Nazifi ve ark. 2002, Yıldız ve ark. 2005, Karadaş 2008).

Koyunlarda kolesterol ve trigliserit düzeylerinin gebeliğin son dönemlerinde yükseldiği farklı araştırmacılar tarafından rapor edilmektedir (Atakişi ve ark. 2009, Hussein ve Azab 1998, Krajnica kova ve ark. 2000, Sandabe ve ark. 2004, Balıkçı ve ark. 2007). Yapılan başka bir çalışmada ise serum trigliserid düzeyinin doğuma kadar sabit kaldığını, doğumda ve laktasyon sürecinde düştüğünü bildirilmiştir (Kaya 2004, Mbassa ve Poulsen 1991b). Sunulan çalışmada her iki grubun kolesterol seviyelerinde doğum öncesi değerler arasında istatistiksel bir fark olmadığı, her iki grupta doğum esnasında en düşük seviye inen bu değerin doğumdan sonraki dönemde arttığı ve bu artışın istatistiksel ($P<,001$) önemli olduğu belirlendi. Çalışmada kolesterol seviyelerine benzer şekilde hareket eden Trigliserit düzeylerinde belirlenen istatistiksel ($P<,001$) olarak önemli düşüşün doğum ve sonrasındaki süreçte salınan kolostrumun oldukça yüksek oranda yağ içermesi ve

serumdan kolostruma ve sonrasında belli bir süre boyunca süte fazla miktarda yağ aktarılmasından kaynaklandığı kanısındayız. Çalışmamızdaki kolesterol ve trigliserit değerlerindeki dalgalanma Karadaş (2008) ve Tanrıtar ve ark. (2010)'nın araştırmalarında bildirdikleri sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Balıkçı ve ark. (2007), total protein düzeylerinin gebe koyunlarda gebe olmayanlara göre daha düşük olduğunu bildirmektedir. Özyurtlu ve ark. (2007), ivesi koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemdeki yaptıkları bir çalışmada önemli farklılık saptamadığını rapor etmişlerdir. Tanrıtar ve ark.'nın (2007) sağlıklı Siirt kıl keçilerinde yaptığı bir çalışmada serum total protein düzeylerinin gebelik süresince doğumdan sonraki döneme göre önemli oranda düşük olduğu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda doğum öncesi serum total protein düzeylerinin doğuma kadar istatistiksel olarak ($P < 0,001$) anlamlı şekilde azaldığı ve doğum sonrası 21. gün yapılan ölçümlerde doğum öncesi son yapılan ölçümlere benzer şekilde ancak kısıtlı bir nispi artış görüldüğü belirlenmiştir. Doğuma kadar geçen sürede belirlenen bu düşme eğiliminin iki grubumuz arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir. Her iki grupta da belirlenen bu düşüşün sebebinin araştırmacıları bildirdiğine uyumlu olarak fötusun gelişimi ve büyümesi için gerekli proteinlerin sağlanması amacı ile gebeliğin son dönemlerinde maksimum seviyede artan ihtiyacı karşılamak için kullanılması sonucu olduğu düşünülmüştür (Tanrıtar ve ark. 2010).

Fırat ve Özpınar (1996), gebe koyunlarda yaptıkları bir çalışmada bilirubin seviyesinin geç gebelik döneminde yüksek olduğunu, Özyurtlu ve ark. (2007) ise yaptıkları çalışmada bilirubin seviyesinde gebelik süresince istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemediği bildirmektedirler. Yaptığımız çalışmada ilaç uygulanan ve uygulanmayan gruplarda çalışma süresince yapılan ölçümlerde doğum öncesi ve doğum esnasındaki ölçümlerin diğer ölçüm yapılan günler ile arasında istatistiksel ($P < 0,001$) olarak önemli farklılık olduğu ve bu değerlerin doğum sonrasında çalışma başlangıcındaki değerlere düştüğü belirlenmiştir. Total bilirubin değerindeki bu değişimler araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarla uyumludur (Balıkçı ve ark. 2007). Gebelik sürecinde belirlenen yüksek plazma üre düzeylerinin,

gebelikte yükselen kan bilirubin değerleri ve fetal hemoglobinin parçalanmasından veya yetersiz glukuronik asit sentezine bağlı olduğu düşünülen ilave bilirubin miktarının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.

Serum üre, ürik asit ve kreatinin konsantrasyonu, rasyon ya da beslenme şekillerinde proteinin kullanılmasının bir göstergesi olarak da kabul edilmektedir. Bu parametrelerdeki değişimler araştırmacılar tarafından üremenin etkisinden değil, mevsimsel bir değişim olarak yorumlanmıştır (Yokuş ve ark. 2007). Çalışmamızda gebelikten doğuma kadar bu parametrelerde istatistiksel olarak önemli azalmalar tespit edilmiştir. Nazifi ve ark. (2002), bu değişimleri protein sentezindeki değişimlere ve yüksek ihtiyaç ile açıklamışlardır. Bu değişimlerin ayrıca geç gebelik döneminde oluşan negatif enerji dengesi ve gelişmekte olan fetüsün ihtiyacı için vücut rezervlerinden kullanılan proteinlerin bir sonucu olarak da düşünülebileceği kanaatindeyiz.

Ruminantlarda, aminoasitler normalde fazla katabolize olmaz ancak dişilerde ileri gebelikte ve süt proteinlerinin sentezinde fazlaca kullanılırsa vücutta üre üretimi düşebilir ve plazma üre konsantrasyonu da azalır. Çalışmamızda değerlendirilen gebe koyunlarda serum üre değerinin bu bilgileri destekler nitelikte doğuma kadar azalma yönünde değişimler gösterdiği saptandı. Balıkçı ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Gebelik döneminde ürenin azalması gebelik stresi ve yem tüketiminin azalmasıyla da ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda doğumda ve doğumdan sonraki 21. günde üre değerlerinde belirlenen yükselme bazı araştırmacıların bildirdikleri (Mohammadi ve ark. 2016), çalışma sonuçları ile farklılık göstermekle birlikte bunun sebebinin iki araştırmadaki farklı beslenme şekillerinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

IgG düzeylerinde, özellikle periparturint dönemde azalmalar şekillenebileceği ve bunun kolostrogenesis ile ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (Herr ve ark. 2011). Çalışmamızda geç gebelik dönemindeki her iki grupta da IgG seviyesinin doğuma kadar istatistiksel olarak önemli derecede ($P < 0,05$) azaldığı fakat levamizol uygulanan grupta kontrol grubuna göre IgG seviyelerinin nispeten yüksek

olduğu belirlenmiştir. Bu durum levamizolun uygulandığı ruminantlarda immunitiyi desteklediğinin açık bir göstergesidir. Çalışmamızda aynı günlerde değerlendirilen gruplar arasında tüm çalışma süresince istatistiksel olarak ($P<0,05$) farkın oluşması ise geç gebelik döneminde immunitenin baskılandığını ve baskılanmış immunitenin levamizolle yükseltilebildiği tartışmasız şekilde göstermektedir. Gürbulak ve Kılıçarslan (2004), sığırlarda yaptığı bir çalışmada çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu sonuçların geç gebelik döneminde baskılanan immün durumun levamizolun pozitif immunostimulant etkisinden kaynaklandığı ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklediği düşüncesindeyiz.

AST ve ALT aktiviteleri gebelik dönemlerindeki implantasyon oluşumunda, embriyonal yaşamının devamı, fötüsün büyümesi, uterusu karbonhidrat metabolizması ve glikojen depolanmasıyla ilişkili olduğu, tüm bu fizyolojik olayların AST ve ALT değerlerinde yükselmelere ve değişimlere neden olabileceği bildirilmektedir (Rao 1981, Khan 2002). Enzim seviyeleri, metabolik aktiviteler ve fizyolojik durumların değerlendirilmesinde belirleyici rol oynar. Enzim aktivitelerinin ölçülmesi dokulardaki patolojik durumun ortaya konulmasında da faydalanılan parametrelerdendir. Doku zedelenmelerinde serumdaki enzimlerin düzeylerinin değiştiği bir çok çalışmada bildirilmektedir (Kenerman 2011, Tanrıtar 2010, Martin ve ark. 1983, Azab ve Abdel-maksoud 1999, Krajnicakova ve ark. 2003, Liesegang ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarda ALT ve AST enzim aktivitelerinin gebeliğin son dönemlerinde değişiklikler gösterdiği çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. İvesi koyunlarında doğum öncesi AST düzeyinin doğum sonrası döneme göre yükseldiği ve bunun sebebinin gebelik dönemi hormonal değişikliklerden kaynaklanabileceği farklı araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Özyurtlu ve ark. 2007, Tanrıtar ve ark. 2010). Yokuş ve ark.'nın (2006) Sakız-İvesi melezi koyunlarında yaptığı çalışmada AST seviyelerinin mevsimsel ve reproduktif döneme göre değiştiğini bildirilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile levamizol uygulanan çalışma grubundaki hayvanlardan yapılan analizlerde ALT ve AST değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir ve araştırmacılar tarafından bildirilen sonuçlara uygun şekilde

Levamisol uygulamasının gebe koyunlarda ALT ve AST değerinde uygulanmayan koyunlara göre farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Karaciğer hasarlarını belirlemek için kullanılan GGT, ALT ve AST'nin her iki grupta da çalışma başlangıcından sonuna kadar yapılan ölçümlerinde özellikle çalışma sonunda istatistiksel ($P<0,001$) olarak yükselme eğilimleri göstermiş olması gebelik sürecine karaciğerde yoğun bir metabolik faaliyetin olduğunu açıkça göstermektedir. Bu değerler arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür. Enzim aktivitelerindeki tüm bu değişikliklerin gebelik, doğum ve laktasyonun karaciğere yaptığı doğal etkiden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

LDH aktivitesi rasyondan protein alımının azalması ve kas mobilizasyonunun artması durumunda yükselmektedir. Çalışmamızda her iki gruptan elde edilen LDH değerlerinde 16 ve 18. haftalardaki ölçümlerde gruplar arasında ($P<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve doğuma kadar bu değer her iki grupta da benzer önemlilik derecesinde düştüğü, doğum sonrası 21. gün LDH değerinin referans değer aralığına yükseldiği ve bu durumu geç gebelik döneminde enerji ihtiyacı için kas katabolizmasında meydana gelen değişikliklerin bir göstergesi olduğu şeklinde yorumlayabiliriz.

Serum PON seviyesinin her iki grupta da 15. haftadan itibaren yükselerek doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı ve doğumdan sonra normal değer aralığında olduğu belirlendi. Geçiş döneminde yapılan bir çalışmada PON aktivitesinin lipit metabolizması ile değiştiğini ve negatif enerji dengesinden açıkça etkilendiğini bildirilmiştir. Turk ve ark. (2013)'nin düvelerde yaptıkları çalışmada doğumda kadar geçen sürede istatistiksel olarak ($P<0,05$) önemli düşüşler bildirmişlerdir ve çalışmamızda elde edilen sonuçlarla araştırmacıların bildirdiği bu sonuçlar uyumluluk göstermemektedir. Yaptığımız literatür araştırmalarında gebelik döneminde PON değeri takibinin ile ilgili farklı bir çalışmaya da rastlanmamıştır. PON, HDL'ye bağlı bir enzim olup LDL oksidasyonunu baskılamaktadır. Dolayısıyla HDL ile doğru orantılı ve LDL ile ters orantılı sonuçlar vermesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda elde ettiğimiz HDL ve LDL değerlerinin

PON için bildirilen klasik biyokimyasal davranışla uyumlu olduğu çalışma sonuçlarımız da tespit edilmiştir.

Nitrik oksitin canlılarda bakteriyel, viral, paraziter veya fungal bir enfeksiyon oluştuğunda üretiminin arttığı, spesifik olmayan savunma mekanizması ile antimikrobiyal, yangı önleyici, hücre koruyucu ve hücre öldürücü fonksiyonel etkiye sahip olduğu ve gebeliğin sonlarına doğru oluşan yangı ile artış gösterdiği belirtilmektedir. Nitrik oksit gebelik döneminde uterusun hareketsizliğini sağlayarak gebeliğin devamı için damar epitelinde üretimi artar. Gebelik süresince uterus damar basıncının düzenlenmesi ve kontrolü, doğumda sancı için gereken kasılmaları sağlayabilmesi için seviyesinin azaldığı da araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Atakişi ve Özcan 2005, Yarım 2006). Çalışmamızda elde ettiğimiz NO değerleri incelendiğinde bu değer her iki grupta çalışma başlangıcından gebeliğin 18. haftasına kadar yükseldiği, doğum ve doğum sonrası 21. gündeki ölçümlerimizde ise düştüğünün belirlenmiş olup elde edilen bu bulgular araştırmacılar tarafından bildirilen sonuçlarla uyum göstermektedir (Karadaş 2008). Çalışma boyunca elde edilen NO verileri için gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede farklılık görülmemesi, çalışma grubumuzda kullandığımız Levamizol'un NO üzerine etki etmediği kanaatini oluşturmuştur.

Akut faz proteinleri (AFP) karaciğer tarafından sentezlenir ve canlıda oluşan doku hasarı, yangı, enfeksiyon ve immünolojik bozukluklara karşı verilen akut faz yanıtın (AFY) belirteçleri olarak bilinir. Canlıdaki fizyolojik dengenin bozulduğu yangısal durumlarda çeşitli hücre ve dokular tarafından salgılanan sitokinlerin uyarımı sonucunda salınan AFP seviyelerindeki değişiklikler, hastalığın teşhisi, prognoz ve tedavinin oluşum ve takibinde faydalanılan kullanışlı parametrelerdir (Merhan ve Özcan 2010, Sevgisunar ve ark. 2014).

Çalışmamızda Akut faz proteinlerden Haptoglobin, Serum amiloid A, seruloplazmin ve albümin değerlerini çalışma süresince değerlendirilmiştir. Bu değerlerin takibinde Haptoglobin, Serum amiloid A, seruloplazmin'in doğuma kadar

arttığı ve doğumda pik yaparak doğum sonrası ölçümleride azaldığı, albümin değerlerinin bunların tam tersi şekilde hareket ettiği tespit edildi.

Haptoglobulin iltihabi hastalıklar, kollojen doku hastalıkları, travma, glomerülonefrit durumlarında artan bir AFP'dir (Gökçe 2009). Haptoglobulinin karaciğer dejenerasyonunda azaldığı, karaciğer yağlanması arttığı ve bundan dolayı hepatik lipidozis tanısında kullanılabileceği de bildirilmektedir (Humblet 2006). Çalışmamızda elde ettiğimiz haptoglobulin değerlerinin araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülürken çalışmamızdaki gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşmaması uygulanan levamisolün bu parametre üzerine etkisinin olmadığı kanaatini oluşturmuştur (Nowroozi-Asl ve ark. 2008, Merhan ve Özcan 2010).

Yaptığımız literatür araştırmalarında koyunlarda gebelik döneminde Serum Amiloid A düzeylerini araştıran bir çalışmaya ulaşamadığından yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlar akut faz proteinlerin genel özellikleri ve benzer durumdaki genel eğilimleri olarak değerlendirilmiştir. Serum Amiloid A değerinin çalışmanın başlangıcından doğuma kadar ($P<0,05$) istatistiksel olarak önemli derecede yükselmesi ve doğum sonrası düşmesi; bu değerlerin gebeliğin geç döneminde oluşan yangı benzeri fizyolojik süreç sebebi ile akut faz proteinlerinin genel eğilimi olarak yükselmesiyle ve gebeliğin sonlanmasıyla birlikte yangısal sürecin sonlanmasına bağlı bir düşüş olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan nispi bir sayısal farklılık olması, çalışmada uygulanan levamisolün gebelik sürecinde bu parametreyi etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda her iki gruptan elde edilen albümin seviyelerinin doğuma kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadan sadece nispi olarak kademeli şekilde gebelik ilerledikçe azaldığı ve doğumda en düşük seviyede olduğu ($P<0,05$) belirlenirken bu değerlerin doğum sonrası 21. günde benzer önemlilik derecesinde yükseldiği, elde ettiğimiz bu sonuçların da araştırmacıların yaptıkları farklı çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi (Irmak ve ark. 1998, Balıkcı ve ark. 2007 Mohammadi ve ark. 2016). Mohammadi ve ark. (2016) çalışmalarında albümin

seviyesindeki bu azalmanın beslenmedeki yetersizlikten kaynaklandığını bildirmekle birlikte diğer araştırmacılar bu değişikliklerin gebelik sürecinde proteinlerin metabolizması ve kolostruma taşınmasından kaynaklanabileceğini bildirmişleridir.

Canlılarda kalsiyum seviyesindeki değişimlerde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörlerden arasında en önemli olanlar beslenme durumu ve gebelik süresince oluşan hormonal değişikliklerdir (Özyurtlu ve ark. 2007). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz her iki grupta da doğum öncesi serum Ca düzeylerinin normal sınırlar içerisinde (9-12 mg/dL) olduğu ancak doğum esnasında ve doğum sonrası yapılan ölçümlerde bu değerde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Çalışma süresince yapılan ölçümlerde serum kalsiyumun değerlerindeki düşüşün fetüsün doğumuna kadar sürekli artan ihtiyacını karşılamak için serum kalsiyumunun fetüse aktarılmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Çalışma başlangıcından doğum anına kadar yapılan ölçümlerde doğum anında en düşük seviye kaydedilmesi kalsiyum ihtiyacının en üst seviyeye çıktığı ve doğumla başlayan süt üretimine fazla miktarda kalsiyum katılmasıyla da açıklanabilir (Irmak 1998). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar klasik literatür bilgileri ile uyumlu olmakla birlikte ve elde ettiğimiz sonuçlara bakarak çalışmamızda uyguladığımız levamizolun serum kalsiyum seviyesine bir etkisinin olmadığı kanaatindeyiz.

Yokuş ve ark. (2004) ile Özyurtlu ve ark. (2007) Sakız-İvesi melezi koyunlarda yaptıkları çalışmalarda Mg konsantrasyonunun fizyolojik değişimlerden genel anlamda etkilenmediği bildirilmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz serum Mg değerlerinde ise özellikle gebeliğin 18. Haftası ve doğum esnasındaki ölçümlerde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ($P < 0,001$) düşüşün görülmesi ve bu değerin doğum sonrası 21. günde her iki grupta da benzer istatistiksel önem seviyesinde artış göstermesi magnezyum değerinde gebeliğin geçiş periyodu diye tanımlanan süreçte önemli değişiklere meydana geldiğini göstermektedir. Bu durum fötusun gelişimde kullanılan kalsiyum değerine benzer şekilde magnezyumunda anne vücudundan aşırı tüketimini bildiren araştırmalarla uyumludur (Irmak ve ark. 1998, Roubies ve ark. 2006).

Çalışmamızda değerlendirilen her iki grupta da serum P konsantrasyonlarının istatistiksel olarak önemli ($P < 0,001$) bir azalma göstermesi bu durumun fetüsün büyümesi ve süt veriminin başlamasından kaynaklandığını bildiren diğer çalışmalarla (Roubies ve ark. 2006, Özyurtlu ve ark. 2007) uyumluluk göstermekle birlikte, çalışma süresince gruplar arasında istatistiksel bir farkın belirlenememesi, levamizolun serum P seviyesi üzerine etkisi olmadığı kanaatini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda Grup I ve Grup II'den doğan kuzular arasında istatistiksel olarak önemlilik oluşturan değerler LDL, TP, GGT ve IgG değerleridir. Bunların dışında doğan tüm kuzularda incelenen GLU, NEFA, BHB, CHOL, TG, HDL, LDL, UREA, UA, CREA, TBİL, ALT, AST, LDH, PON, NO, Hp, SAA, SRP, ALB, Ca, Mg, P değerlerinin tamamının kabul edilen fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu, tüm bu değerlerde gruplar arasında herhangi bir önemlilik seviyesinde istatistiksel farkın oluşmadığı tespit edilmiştir. Değerlerdeki bu normalliğin gebelik süresince koyunlara uygulanan doğru bakım ve kaliteli beslenmeden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Kuzularda beslenme şekilleri, doğumdan sonra ilk 4 saat içerisinde canlı ağırlıklarına göre biberonla 50 ml/kg ve 24 saat içerisinde mutlak 200 ml/kg olacak şekilde oluşturulduğundan birçok parametrenin normal sınırlar içerisinde olduğu düşünülmüştür. Gruplara arasında LDL değerinde oluşan istatistiksel açıdan önemli farklılığın ($P < 0,05$) ise kolostrumda fazla miktarda kolesterol ve suda çözünmeyen lipoproteinlerin miktarından kaynaklandığı düşünülmekle birlikte; temelde yavrulardan elde edilen bu sonucun levamizol uygulanan gruptaki annelerde doğum esnasında total kolesterol ve LDL seviyelerinde belirlenen nispi ve istatistiksel olarak önemli farkın, kolostrum yoluyla yavruya aktarılan bu maddelerin tezahürü olduğu düşüncesindeyiz. Bu değerlerin ve tespit edilen bu değişimlerin araştırmacılar tarafından daha önce araştırılmadığı ve sunulan bu verilerin bir ilk olma özelliği taşıdığı da tarafımızca rapor edilmektedir.

Total proteinin değeri ilk 24 saat içerisinde yeteri kadar kolostrum alan kuzularda 6,5 mg/dl'nin üstünde olduğu bildirilmiştir (Scott P R, 2007). Çalışmamızda her iki gruptan doğan kuzularda bu değer araştırılmadığı tarafından

bildirilen miktarın üstünde olması, kuzuların doğum sonrasında yeterli kolostrum olarak bu kuzularda güçlü bir pasif immunitenin oluştuğu düşünülmüştür. Bununla birlikte levamizol uygulanan gruptan doğan kuzulardan elde edilen TP değerinin diğer gruptan doğan kuzulara göre istatistiksel olarak ($P<0,05$) önemlilik arz edecek şekilde yüksek olduğu da çalışmamızda tespit edilmiştir.

Oluşan pasif bağışıklığın diğer güçlü ve ölçülebilir belirteçlerinden GGT ($P<0,05$) ve IgG ($P<0,05$) değerlerinde gruplar arasında oluşan ve istatistiksel olarak önemli olan farkın, gebelik döneminde baskılanan anne bağışıklık sisteminin anneye uygulanan levamizol ile desteklenmesi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Zira levamizol uygulamasının kolostrumda ve yeni doğan buzağılarda immunglobülin seviyelerinde artışa sebep olduğu bildirilmektedir (Şentürk ve ark 2003). Çalışmamızda kuzulardan elde ettiğimiz GGT ve IgG sonuçları araştırmacıların gebe sığırlara levamizol uygulamasından sonra doğan buzağılarda benzer parametreleri değerlendirdikleri sonuçlarla uyumluluk göstermektedir (Gürbulak ve Kılıçarslan'nın 2004). Bulunan sonuçlarda istatistiksel olarak fark olan GGT, total protein ve IgG'nin arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz Total protein, GGT ve IgG değerleri arasındaki üçlü ilişki, farklı araştırmacılar tarafından yapılan ve total protein ve GGT değerlerinin yüksek olduğu durumlarda IgG'nin de yüksek olduğunun belirlendiği farklı araştırmalar ile de uyumluluk göstermektedir (Krakowski 1999).

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde gerçekçi bilimsel hedefler ve milli hayvancılık politikalarına uygun şekilde yoğunlaşan ve kurgulanan çalışmalarda; besinsel ve stratejik anlamda ticari önemi sebebi ile ruminantlarda verim ve yavru kaybının önemli bir aşaması olan geçiş döneminde immunoloji, biyoloji ve metabolizmada meydana gelen değişikliklerin aydınlatılmaya çalışılması, bu dönemde gelişen immunosupresyon, oksidatif stres, yangı, NED, kolostrogenezise bağlı fizyolojik fenomen sonucu immun parametrelerde yaşanan dramatik düşüşlerin engellenmesi, yüksek yavru verimli bir hayvancılık için kolostrumun kalitesi ve yeni doğanlarda güçlü pasif immunitenin oluşturulması, anne ve yavruda gelişen hastalıkların sıklık ve şiddetinin azaltılması gibi koruyucu ve akılcı, evrensel ve

bilimsel hedeflere yönelim ülkeler için bir zorunluluk halini almıştır. Ülkeler için stratejik ve ticari bir endüstriyel unsur olduğu günümüzde açıkça belli olan başta sığır ve koyun gibi hayvanların üreme dönemlerinde yapılacak uygulamalar ile anne ve doğacak yavrularının yaşama kabiliyetlerinin artırmak için gebelikte ve öncesindeki yapılabilecek akılcı ve ekonomik uygulamaların araştırılması, bu süreç ile ilgili akılcı ve uygulanabilir iyileştirmelerin başarılmaya çalışılmasında alternatif metotların önemi de veteriner hekimlik bilimi alanında vurgulanmaktadır.

Sunulan bu çalışmada düşük doz uygulamaları ile immun sistemi desteklediği bilinen levamizol uygulamasının öncelikle geçiş döneminde koyunlarda şekillenmesi beklenen immunosupresyon, oksidatif stres ve NED'in engellenmesi ile bu uygulamanın kolostrumun kalitesine olan etkisi ve olası bir pozitif etki sebebi ile bu koyunlardan doğan kuzularda neonatal dönemde görülen hastalıkların önlenmesine sunabileceği katkının ortaya konabilmesi amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde geçiş dönemindeki koyunlara uygulanan levamizol'ün koyunlarda metabolik profil üzerine belirgin bir etki yapmadığı halde hayvancılığın temel hedefi olan sürü sağlığı, verimliliği ve karlılığa kolostrum kalitesine belirgin bir pozitif etki yaparak sağlık yavru üretimi şansının bu basit uygulama sonucu artırılacağı, bu koyunlardan elde edilecek kuzuların daha güçlü şekilde hayata başlayabilecekleri, sürdürebilecekleri düşünülmüş olup sürü sağlığı ve verimliliği için levamizol ve/veya diğer immunostimulatörler ile yapılabilecek daha geniş kapsamlı ve detaylı çalışmalar katkı sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

5.KAYNAKLAR

Abuelo A, Hernandez J, Benedito J L, Castillo C: Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period”, *Animal*, 7(8), 1374-8. 2013.

Ahmad R, Khan A, Javed MT, Hussain I: The level of immunoglobulins in relation to neonatal lamb mortality in Pak-Karakul sheep. *Veterinarski Arhiv*, 70(3), 129-139. 2000.

Alaçam E. Gebelik Fizyolojisi: Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Sun’i Tohumlama Doğum ve İnfertilite. Eds; Alaçam E. Dizgievi, Konya, s: 121-126. 1994.

Albera E, Kankofer M: Antioxidants in colostrum and milk of sows and cow: *Reproduction in Domestic Animals*, 44(4), 606-611. 2009.

Al-Dewachi O S: Some biochemical constituents in the blood serum of pregnant Awassi ewes. *Iraqi J Vet Sci*, 12, 275–279. 1999.

Ali S.H, Abdel-Fattah, Y.E.S. and Shaimaa, A.M: Biochemical, immunomodulatory and antioxidant properties of levamisole at different storage conditions and administration routes, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 15(20), 986-991. 2012.

Amaral-Phillips D M, McGilliard A D, Lindberg G L, Veenhuizen J J, Young J W: Effects of decreased availability of glucose for dairy cows, *Journal of Dairy Science*, 76(3), 752-761. 1993.

Anderson J C: Levamisole and bovine mastitis. *Vet Rec*, 114 (6): 138-40, 1984.

Andres S, Jimenez A, Sanchez J, Alonso J M, Gomeza L, Lopez F, Rey J: Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in “La Serena” (Southwest Spain)”: *Small Ruminant Research*, 70(2-3), 272-275. 2007.

Andrieu S: Is there a role for organic trace element supplements in transition cow health, *The Veterinary Journal*, 176(1), 77-83. 2008.

Anugu S, Petersson-Wolfe C S, Combs Jr G F, Petersson K H: Effect of vitamin E on the immune system of ewes during late pregnancy and lactation’’, *Small Ruminant Research*, 111, 83– 89. 2013.

Arancı A: İneklerde parturum döneminde verilen levamisolün buzağılardaki neonatal cerrahi hastalıkların önlenmesindeki etkinliğinin araştırılması, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi. 2008.

Atakışi E. Atakışi O. Merhan O, Ögün M, Maraşlı Ş: Koyunlarda Gebelik Öncesi, Gebelik ve Doğum Sonrası b-hidroksibütirik Asit, Glukoz ve Trigliserid Düzeylerinin Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*; Cilt: 6 Sayı: 1. 37-41. 2009.

Avcı C, Kızıl Ö: Enjektabl İz Elementlerin Geçiş Dönemindeki İneklerde Metabolik Profil Üzerine Etkileri [1]. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 19 (Suppl-A): A73-A78, 2013.

Aydoğdu U, Başbuğ O, Aağaoğlu Z T: Kuzularda Pasif İmmünite. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*. 1(3):36-41. 2015.

Azab M E, Abdel-Maksoud H A: Changes in some hematological and biochemical parameters during prepartum and postpartum periods in female Baladi goats. *Small Rum Res*, 34, 77-85. 1999.

Balıkcı E, Yıldız A, Gürdoğan F: Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. *Small Ruminant Research Volume 67, Issues 2–3, February, Pages 247-251*. 2007.

Barrgy T B: *Veterinary. Drug Therapy*. Lea and Febiger, Philedelphia, 100-102, 1994.

Berge A C B, Lindeque P, Moore D A, Sischo W M: A clinical trial evaluating prophylactic and therapeutic antibiotic use on health and performance of preweaned calves, *Journal of dairy science*, 88(6), 2166-2177. 2005.

Bertoni G: Immune system, inflammation and nutrition, *Proceedings of the 5th Australasian Dairy Science Symposium*, 355-360. 2014.

Bicalho M L S, Lima F S, Ganda E K, Foditsch C, Meira Jr, E B S, Machado V S, Teixeira A G V, Oikonomou G, Gilbert R O. and Bicalho R C: Effect of trace mineral supplementation on selected minerals, energy metabolites, oxidative stress, and immune parameters and its association with uterine diseases in dairy cattle”, *Journal of Dairy Science*, 97(7), 4281–4295. 2014.

Bilandzic N, Mitak M. and Simic B: Levamisole increases leukocyte count and immunoglobulin levels in young boars, *Slovenian Veterinary Research*, 47(1), 13-19. 2010.

Bionaz M, Trevisi E, Calamari L, Librandi F, Ferrari A, Bertoni G: Plasma paraoxonase, health, inflammatory Conditions and liver function in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90, 1740–1750. 2007.

Bionaz M, Loo J J: Ruminant Metabolic Systems Biology: Reconstruction and Integration of Transcriptome Dynamics Underlying Functional Responses of Tissues to Nutrition and Physiological State. *Gene Regulation and Systems Biology*. 6 109–125. 2012.

Biswajit D, Suvakanta D, Chandra CR, Jashabir C: An Overview of Levamisole Hydrochloride with Immuno-Stimulant Activity, *American Journal of Pharmacy and Health Research*. 2(4), 1-9. 2014.

Blecha F: Immunomodulation: a means of disease prevention in stressed livestock. *J Anim Sci*, 66 (8): 2084-90, 1988.

Boland T M, Hayes L, Sweeney T, Callan J J, Baird A W, Keely S, Crosby T F: The effects of cobalt and iodine supplementation of the pregnant ewe diet on immunoglobulin G, vitamin E, T3 and T4 levels in the progeny, *Animal*, 2(2), 197-206. 2008.

Boland T M, Keane N, Nowakowski P, Brophy P O, Crosby T F: High mineral and vitamin E intake by pregnant ewes lowers colostral immunoglobulin G absorption by the lamb. *Journal of Animal Science*, 83(4), 871-8. 2005.

Brunner C J, Muscoplat C C: Immunomodulatory effect of levamisole. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 10(2), 1159-1161. 1980.

Chapinal N, LeBlanc S J, Carson M E, Leslie K E, Godden S, Capel M, Santos J E P, Overton M W. and Duffield T F: Herd-level association of serum metabolites in the transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance, *Journal of Dairy Science*, 95(10), 5676–5682. 2012.

Chen L Y, Lin Y L. and Chiang B L: Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 151(1), 174-181. 2008.

Christley R M, Morgan K L, Parkin T D, French N P: Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK”, *Preventive Veterinary Medicine* , 57(4), 209-226, 2003.

Chwiecko M, Holownia A, Pawlowska D, Farbiszewski R: The effect of immunostimulatory drugs on sulfhydryl compounds in plasma, liver and brain after ethanol-induced liver injury in rats, *Alcohol*, 8(3), 179-181. 1991.

Cihan M, Özaydın İ, Özba B, Baran V: Clinical effects of levamisole in bovine papillomatosis. *Indian Veterinary Journal*, 8, 321-323. 2004.

Contreras G A, Sordillo M L: Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 34 281–289. 2011.

Cortese V S: Neonatal immunology. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*;25(1):221-7. 2009.

Desplanter L: Levamisole as an immunomodulator in the prevention of neonatal disease in newborn calves, 2nd Congr. Eur. Assoc. Vet. Pharmacol. Toxicol., Toulouse, pp. 99±103.1983.

Drackley J K, Dann H M, Douglas G N, Guretzky N A J, Litherland N B, Underwood J P, Loores J J: Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders”, *Italian Journal of Animal Science*, 4(4), 323-344. 2005.

Eckerson H W, Romson J, Wyte C M, La Du BN: The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am. J. Hum. Genet*, 35(2): 214-227, 1983.

El- Sherif M M A, Assad F: Changes in some blood constituents of Barki ewes during pregnancy and lactation under semi arid conditions. *Small Rumin Res. Jun*;40(3):269-277. 2001.

Ellison P S, Lindsay D S: Decoquinat combined with levamisole reduce the clinical signs and serum SAG 1, 5, 6 antibodies in horses with suspected equine protozoal myeloencephalitis. *Intern J Appl Res Vet Med. vol.10,1.2012.*

Enjalbert F: The relationship between trace elements status and health in calves. *Revue de Medecine Veterinaire*, 160(8-9), 429-435. 2009.

Esposito G, Irons P C, Webb E C, Chapwanya A: Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows.” *Animal Reproduction Science* 144(3-4), 60– 71. 2014.

Fırat A, Özpınar A, Serpek B, Haliloğlu S: Comparisons of Serum Somatotropin, 3,5,3 Triiodothyronine, Thyroxine, Total Protein and Free Fatty Acid Levels in Newborn Sakiz Lambs Separated from or Suckling Their Dams. *Ann Nutr Metab* 49:88–94.2005.

Fırat A, Özpınar A: The study of changes in some blood parameters (glucose, urea, billirubin, AST) during and after pregnancy in association with nutritional conditions and litter size in ewes. *Tr J Vet Anim Sci.* 20: 387-393. 1996.

Galvao K N, Taylor- Rodriguez D, Driver J P, Thatcher W W, Santos J E: Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(2), 874-887. 2014.

Ganguly S: Immunostimulatory and growth promoting effects of levamisole, a potential anthelmintic drug”, *Asian Journal of Medical And Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 30-1. 2013.

Godden S M, Kelton D F, Lissemore K D, Walton J S, Leslie K E, Lumsden J H: Milk urea test- ing as a tool to monitor reproductive performance in Ontario dairy herds. *J Dairy Sci* 84(6):1397-406. 2001.

Gökçe E, Atakişi O, Kırmızıgöl A H, Erdoğan H M: Risk Factors Associated with Passive Immunity, Health, Birth Weight and Growth Performance in Lambs: II. Effects of Passive Immunity and Some Risk Factors on Growth Performance During the First 12 Weeks of Life, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19, 619-627. 2013b.

Gökçe E, Erdoğan H M: An epidemiological study on neonatal lamb health”, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(2), 225-236. 2009.

Gökçe E, Kırmızıgül A H, Atakişi O, Erdoğan H M. Risk Factors Associated with Passive Immunity, Health, Birth Weight and Growth Performance in Lambs: III. The Relationship Among Passive Immunity, Birth Weight, Gender, Birth Type, Parity, Dam's Health and Lambing Season, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 19, 741-747. 2013c.

Gökçe E, Kırmızıgül A H, Çitil M, Erdoğan H M: Risk Factors Associated with Passive Immunity, Health, Birth Weight and Growth Performance in Lambs: I. Effect of Parity, Dam's Health, Birth Weight, Gender, Type of Birth and Lambing Season on Morbidity and Mortality, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(Suppl-A), A153-A160. 2013a.

Gökçe E. ve Erdoğan H M: Neonatal Buzagalarda Kolostral İmmunoglobulinlerin Pasif Transferi, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Science, 4, 18-46. 2013.

Gökçe H I, Bozokluhan K: Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. Dicle Üniv Vet Fak Derg.1(1):1-14. 2009.

Graugnard D E, M. Bionaz E, Trevisi K M, Moyes J L, Johnson R L, Wallace J K, Drackley G, Bertoni and J J. Loo. Blood immunometabolic indices and polymorphonuclear neutrophil function in peripartum dairy cows are altered by level of dietary energy prepartum, Journal of Dairy Science, 95(2), 1749–1758. 2012.

Gülcü F, Gürsu M F: Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. Turk J. Biochem, 28(2): 45-49, 2003.

Gürbulak K, Kılıçarslan M R: İmmunostimulant etkili levamizolün sığır mastitis, metritis ve fötal ölüm üzerine etkisi, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 30 (1), 35-46. 2004.

Hagiwara K, Kataoka S, Yamanaka H, Kirisawa R, Iwai H: Detection of cytokines in bovine colostrums, Veterinary Immunology and Immunopathology, 76(3-4), 183–190. 2000.

Hailemariam D, Mandal R, Saleem F, Dunn S M, Wishart D S, Ametaj B N: Identification of predictive biomarkers of disease state in transition dairy cows. Journal Of Dairy Science, 97(5), 2680-93. 2014.

Hall J A, Bobe G, Vorachek V R, Estill C T, Mosher V D, Pirelli G J. and Gamroth M: Effect Of Supranutritional Maternal And Colostral Selenium Supplementatonon Passive Absorption Of Immunoglobulin G In Selenium-Replete Dairy Calves”, Journal of Dairy Science,97(7), 4379-4391. 2014.

Hammer C F, Thorson J F, Meyer A M, Redmer D A, Luther J S, Neville T L, Reed J J, Reynolds L P, Caton J S. and Vonnahme K A: Effects of maternal selenium supply and plane of nutrition during gestation on passive transfer of immunity and health in neonatal lambs, Journal Of Animal Science, 89, 3690-3698. 2011.

Hammon D S. and Goff J P: Immune Function and Energy Status in Holstein Cows Uterine Infections, Mid-South Ruminant Nutrition Conference. Pfizer Animal Health and USDA, National Animal Disease Center. 2006.

Hashemi M, Zamiri M J. and Safdarian M: Effects of nutritional level during late pregnancy on colostrum production and blood immunoglobulin levels of Karakul ewes and their lambs”, Small Ruminant Research. 75(2-3), 204-209. 2008.

Herr M, Bostedt H, Failing K: IgG and IgM levels in dairy cows during the periparturient period. *Theriogenology*. Jan 15:75(2):377-85. 2011.

Humblet M F, Guyot H, Boudry B, Mbayahi F, Hanzen C, Rollin F, Godeau J M: Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet Clin Pathol*, 35(2): 188-193. 2006.

Ince S, Kozan E, Kucukkurt İ. and Bacak E: The effect of levamisole and levamisole + vitamin C on oxidative damage in rats naturally infected with *Syphacia muris*, *Experimental Parasitology* , 124(4),448–452. 2010.

Ingvartsen K L, Moyes K M. Factors contributing to immunosuppression in the dairy cow during the periparturient period, *Japanese Journal of Veterinary Research*, 63 (Supp. 1), 15-24. 2015.

Intizar M, Ahmad M D, Anjum A A, Hanif A: Comparative efficacy of peste des petits ruminants (PPR) vaccines available in Pakistan in sheep and goats. *Pakistan Veterinary Journal*, 29(4), 202-205. 2009.

Irmak K, Şen İ, Ok M, Civelek T, Güzelbektaş H, Akay N: Koyunlarda doğum öncesi ve sonrası metabolik profildeki değişiklikler. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 4(1-2): 1-9. 1998.

Jahan N, Minutia A, Trevisi E: Assessment of immune response in periparturient dairy cows using ex vivo whole blood stimulation assay with lipopolysaccharides and carrageenan skin test. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 165(3-4), 119–126. 2015.

Jahan N, Minutia A, Trevisi E: Assessment of immune response in periparturient dairy cows using ex vivo whole blood stimulation assay with lipopolysaccharides and carrageenan skin test. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 165(3-4),119–126. 2015.

Jin L, Yan S, Shi S, Bao H, Gong H, Guo X, Li j: Effects of vitamin A on the milk performance, antioxidant functions and immune functions of dairy cows, *Animal Feed Science and Technology*, 192, 15–23. 2014.

Karadaş N: Koyunlarda Gebeliğin Değişik Dönemlerinde Kan Lipid, Malondialdehit, Superoksit Dismutaz ve Nitrik Oksit Düzeyler, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2008.

Kaya G: Koyunlarda peripartal dönemde enerji metabolizmasını etkileyen faktörler. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 30(2): 37-49. 2004.

Kenerman E: Süt Sığırlarında Metabolik Profil Test. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*;2(2):96-101. 2011.

Kennerman E: Serum lipoprotein levels in cows with subclinical ketosis. *Veteriner Cerrahi Derg*;6(1-2):52-5. 2000.

Khan A, Bashir M, Ahmad K M, Javed M T, Tayyab K M, Ahmad M: Forecasting neonatal lamb mortality on the basis of haematological and enzymological profiles of Thalli ewes at the pre-lambing stage. *Small Rumin Res*. 43: 149-156. 2002.

Khan A, Sultan M A, Jalvi M A, Hussain, I: Risk factors of lamb mortality in Pakistan. *Animal Research*, 55, 301–311. 2006.

Khan J R, Ludri R S: Changes in blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and insulin in pregnant and non-pregnant goats. *Trop Anim Health Prod*, 34 (1), 81-90. 2002.

Khan M J, Carolina B J, Riboni M V, Trevisi E, Daniel E G, Correa M N, Juan J L: Stress and inflammatory gene networks in bovine liver are altered by plane of dietary energy during late pregnancy. DOI 10.1007/s10142-015-0443-2. 2015.

Kirovski D, Blond B, Katic M, Markovic R. And Sefer D: Milk yield and composition, body condition, rumen characteristics, and blood metabolites of dairy cows fed diet supplemented with palm oil". *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 2, 6. 2015.

Krajnicakova M, Kovac G, Kostecky M, Valocky I, Maracek I, Sutiakova I, Lenhardt L: Selected clinico-biochemical parameters in the puerperal period of goats. *Bull Vet Inst Pulawy*, 47, 177-182. 2003.

Krakowski L, Krzyzanowski J, Wrona Z, Siwicki A K: The effect of nonspecific immunostimulation of pregnant mares with 1,3/1,6 glucan and levamisole on the immunoglobulins levels in colostrum, selected indices of nonspecific cellular and humoral immunity in foals in neonatal and postnatal period", *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 68(1), 1-11. 1999.

Lacetera N, Scalia D, Franci O, Bernabucci U, Ronchi B, Nardone A: Short communication: effects of nonesterified fatty acids on lymphocyte function in dairy heifers, *Journal of dairy science*, 87(4), 1012-1014. 2004.

Lean L J, Saun R V, DeGaris P R: Mineral and antioxidant management of transition dairy cows", *Veterinary Clinic North America Food Animal Practice*, 29(2), 367-386. 2013.

LeBlanc S: Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev* 56(Suppl):29-35. 2010.

Liesegang A, Risteli J, Wanner M: Bone metabolism of milk goats and sheep during second pregnancy and lactation in comparison to first lactation. *J Animal Physiol Anim Nutr*, 91, 217–225. 2007.

Linn J G, Raeth-Knight M L. and Golombeski G L: Trace Minerals in the Dry Period – Boosting Cow and Calf Health.” *WCDS Advances in Dairy Technology* 23, 271-286. 2013.

Linneen S K, Mourer G L, Sparks J D, Jennings J S, Goad C L. and Lalman D L: Effects of mannanoligosaccharide on beef-cow performance and passive immunity transfer to calves, *The Professional Animal Scientist*, 30, 311–317. 2014.

Loste A, Ramos J J, Fernandez A, Ferrer L M, Lacasta D, Verde M T, Marca M C, Ortin A: Effect of colostrum treated by heat on immunological parameters in newborn lambs, *Livestock Science*, 117(2-3), 176–183. 2008.

Maden M, Altunok V, Birdane F M, Aslan V, Nizamlioglu M: Blood and colostrum/milk serum-glutamyltransferase activity as a predictor of passive transfer status in lambs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 50(3):128-31. 2003.

Martinez N, Sinedino L D, Bisinotto R S, Ribeiro E S, Gomes G C, Lima F S, Greco L F, Risco C A, Galvao K N, Taylor- Rodriguez D, Driver J P, Thatcher W W. and Santos J E. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses

and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(2), 874-887. 2014.

Massimini G, Britti D, Peli A, Cinotti S: Effect of passive transfer status on preweaning growth performance in dairy lambs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(1), 111-115. 2006b

Massimini G, Peli A, Boari A, Britti D: Evaluation of assay procedures for prediction of passive transfer status in lambs”, *American Journal of Veterinary Research*, 67(4), 593-598. 2006a.

McArt J A, Nydam D V, Oetzel G R., Overton T R, Ospina P A: Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance, *The Veterinary Journal*, 198(3), 560-570. 2013.

Merhan O, Ozcan A: Peripartum dönemdeki koyunlarda seruloplazmin, haptoglobin, fibrinojen, albümin ve transferrin düzeylerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 7 (1): 13-20. 2010.

Miranda K M, Espey M G, Wink D A: A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5, 62-71. 2001.

Moeini M M. and Jalilian M T: Effect of Selenium and Vitamin E Injection during Late Pregnancy on Immune System and Productive Performances of Sanjabi Ewes and Their Lambs”, *Global Journal of Animal Scientific Research*, 2(3),210-219. 2014.

Mohammadi V, Anassori E, Jafari S: Measure of energy related biochemical metabolites changes during peri-partum period in Makouei breed sheep. *Vet Res Forum*. 2016 Winter:7(1):35-9. Epub Mar 15. 2016.

Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A. and Sciorsci R L: Oxidative Stress in Neonatology, *Reproduction In Domestic Animals*, 49(1), 7–16. 2014.

Nazifi S, Saeb M, and Ghavami S M: Serum lipid profile in Iranian fat-tailed sheep in late pregnancy, at parturition and during the post-parturition period. *J. Vet. Med.* 49, 9–12. 2002.

Nazifi S, Saeb M, Rowghani E, and Kaveh K: The influences of thermal stress on serum biochemical parameters of Iranian fattaile sheep and their correlation with triiodothyronine, thyroxine and cortisol concentrations. *Comp. Clin. Path.* 12, 135–139. 2003.

Niu X, Yang Y. Wang J: Synergistic and additive effects of cimetidine and levamisole on cellular immune responses to hepatitis B virus DNA vaccine in mice. *Scandinavian Journal of Immunology*, 77(2), 84-91. 2013.

Nowak R, Poindron P: From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. *Reprod Nutr Dev.* 46(4):431-46. 2006

Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A: Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. *Iran J Veterinary Re* . 9 (2): 171-3. 2008.

Oladele, O. A., Emikpe, B. O., Adeyefa, C. A. O., Enibe, F. (2012). "Effects of levamisole hydrochloride on cellular immune response and flock performance of commercial broilers". *Revista Brasileira de Ci?ncia Av?cola*, 14(4), 259-265.

Osorio J S, Trevisi E, Ji P, Drackley J K, Luchini D, Bertoni G. and Looor JJ: Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in peripartal cows supplemented with Smartamine m or metaSmart, *Journal of Dairy Science*, (12),7437–7450.2014.

Ospina P A, Nydam D V, Stokol T. and Overton T R: Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern united States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases." *Journal of Dairy Science*, 93(2), 546–554. 2010.

Overton T R, Waldron M R: Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health, *Journal of Dairy Science*, 87, E105-E119. 2004.

Özyurtlu N, Şimşek A, Çelik R, Bademk?ran S, G?rg?ze S Y: İvesi koyunlarda doğum ?ncesi ve sonrası d?nemdeki bazı biyokimyasal parametreler ve mineral madde d?zeylerinin araştırılması. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 21 (1): 33 - 36. 2007.

Pancarlı Ş M, Kaçar C, Öę?n M, G?ng?r Ö, G?rbulak K, Oral H, Karapehlivan M, Çitil M: Effect of L-Carnitine Administration on Energy Metabolism During Periparturient Period in Ewes, *Kafkas ?niversitesi Veteriner Fak?ltesi Dergisi*, 13 (2): 149-154. 2007.

Purohit G N, Singh V K, Bishnoi B L, Kohli I S, Gupta A K: Biochemical variations in blood profile of pregnant Bikaneri sheep. *Ind J Anim Nutr*, 16, 128–130. 1999.

Quiroz-Rocha G F, LeBlanc S J, Duffield T F, Wood D, Leslie K E, Jacobs R M:

Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. *Can Vet J.* 50(4):383-8. 2009.

Radostitis O M, Blood D C, Gay C C, Hinchcliff K W: Metabolic profile test. *Textbook of Veterinary Medicine.* 9th ed. Philadelphia: Saunders, p.1118-20. 2004.

Rao P M, Panda J N: Uterine enzyme changes in thyroidectomized rat at parturition. *J Reprod Fert.* 22: 4251-4255. 1981.

Renoux G: The General Immunopharmacology Of Levamisole. *Drugs,* 20:89-99.1980.

Rose M T, Wolf B T. and Haresign W: Effect of the level of iodine in the diet of pregnant ewes on the concentration of immunoglobulin G in the plasma of neonatal lambs following the consumption of colostrum'' *British Journal of Nutrition,* 97(2), 315–320. 2007.

Roubies N, Panousis N, Fytianou A, Katsoulos P D, Giadinis N, Karatzias H: Effects of age and reproductive stage on certain serum biochemical parameters of Chios sheep under Greek rearing conditions. *Transboundary and Emerging Diseases,* 53(6), 277-281. 2006.

Salem F S 1, Badr M O, Neamat-Allah A N: Biochemical and pathological studies on the effects of levamisole and chlorambucil on Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. *Vet Ital.* Jan-Mar;47(1):89-95. 2011.

Sarp N S, Şahinduran Ş: Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri, Kullanım Amaçları ve Klinik Önemi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2(1): 50-72. 2014.

Sayed-Ahmed M, Atwa S E, Younis A. And Zeidan Z: Effect of Levamisol and Vitamine E/ Selenium on Bovine Cellular and Humeral Immunity after Bovine Viral Diarrhea Vaccination, Journal of Dairy, Veterinary and Animal Research. 2(1),0025. 2015.

Scalia D, Lacetera, N, Bernabucci U, Demeyere K, Duchateau L, Bur-venich C: In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability, Journal of Dairy. 2006.

Scott P R: Neonatal Lamb Diseases. Sheep Medicine. 1st ed. London: Manson Publishing Ltd; p.83-98. 2007.

Şentürk S, Polat Ü, Kennerman E: Kuru dönemde levamizol uygulanan ineklerden doğan buzağların immun düzeyinin belirlenmesi. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 22 (1-2-3), 7-11. 2003.

Sezeto C, Gillespie K M, Mathieson P W: Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance, Immunology, 100(2), 217-224. 2000.

Shah D, Londhe V, Mazumder R, Parikh R: Can levamisole alone maintain the immunity. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3(2), 161-164. 1990.

Shomali T, Mosleh N. and Alaeddini A: Levamisole Enhances Cell-Mediated Immune Responses and Reduces Shedding of H9N2 Avian Influenza Virus in Japanese Quails (Coturnix coturnix japonica)", American Journal of Animal and Veterinary Sciences 7 (1), 16-20. 2012.

Simenew K. and Wondu M: Transition Period and Immunosuppression: Critical Period of Dairy Cattle Reproduction. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(2),44-57, 2013.

Sordillo L M, Aitken S L: Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128(1), 104-109. 2009.

Sordillo L M, G. A. Contreras G A, Aitken S L: Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Animal Health Research Reviews* 10(1); 53–63.2009

Sordillo L M, Raphael W: Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet Clin Food Anim* 29 267–278. 2013.

Sordillo L M. and Mavangira L M: The nexus between nutrient metabolism, oxidative stress and inflammation in transition cows”, *Animal Production Science*, 54, 1204–1214. 2014.

Sordillo L M: Selenium-Dependent Regulation of Oxidative Stress and Immunity in Periparturient Dairy Cattle, *Hindawi Publishing Corporation Veterinary Medicine International*, 154045, 8. 2013.

Spears J W. and Weiss W P: Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows”, *The Veterinary Journal*,176(1),70-76. 2008.

Stewart W C, Bobe G, Vorachek W R, Stang B V, Pirelli G J, Mosher W D, Hall J A: Organic and inorganic selenium: IV. Passive transfer of immunoglobulin from ewe to lamb, *Journal of Animal Science*, 91(4), 1791-1800. 2013.

Sun Y, Xie X, He J, Jiang J, Niu R, Bai Y, Li H: Enhancement of immune response for Newcastle disease vaccine using a combined adjuvant solution of Astragalus polysaccharides, levamisole, and selenoprotein, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 37, 516-522. 2013.

Szeto C, Gillespie M, Mathieson W: Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*. 217-224. 2000.

Tabatabaei S, Nikbakht G, Vatankhah M, Sharifi H, Alidadi N: Variation in colostral immunoglobulin G concentration in fat tailed sheep and evaluation of methods for estimation of colostral immunoglobulin content.” *Acta Veterinaria Brno*, 82, 271–275. 2013.

Tanritanir P, Ceylan E, Dede S: Sağlıklı Siirt Kıl keçilerinde Doğum Öncesi ve Doğum Sonrasında Bazı Kan Parametrelerinin Araştırılması. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21 (2), 103 - 105. 2010.

Teama F E I, Gad A E: Leptin, Thyroxin and Cortisol Hormones and Some Metabolic Products During Pre and Postpartum Periods in Cows in Relations to Their Body Weight of Newborn Calves, *Global Veterinaria* 12 (1): 59-66. 2014.

Tharwat M, Al-Sobayil: Influence of Periparturient Period on the Serum Concentrations of Inflammation Biomarkers in Goats.” *Global Veterinaria*, 14 (1), 97-102. 2015.

Todorovic M J, Davidovic V: Immunosuppression – postpartum diseases of 2013. *Biotechnology in Animal Husbandry*, vol. 29, br. 2, str. 211-222. 2013

Toker N Y: Gebe koyunlarda ve yeni dogan kuzularda kolesterolün kan serumu ve lipoprotein fraksiyonlarına ait dağılımı. İstanbul Üniv Vet Fak Derg, 2004; 30(1): 67-74.

Trevisi E, Amadori E, Cogrossi S, Razzuoli E, Bertoni G: Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows'', Research in Veterinary Science, 93(2), 695–704.2012.

Trevisi E, Amadori M, Archetti I, Lacetera N. and Bertoni G: Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases. Acute Phase Protein/Book 2, pp. 355–380. 2011.

Turk R, Juretic D, Geres D, Turk N, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Robić M. and Svetina A: Serum paraoxonase activity in dairy cows during pregnancy'', Research in Veterinary Science, 79(1), 15–18. 2005.

Turk R, Podpečan O, Mrkun J, Kosec M, Flegar-Mestric Z, Perković S, Staric J, Robić M, Belić M, Zrimšek P: Lipid mobilisation and oxidative stress as metabolic adaptation processes in dairy heifers during transition period. Anim Reprod Sci. Oct;141(3-4):109-15. 2013.

Undiandeye U J, Oderinde B S, El-Yuguda A, Baba S S: Immunostimulatory Effect of Levamisole on the Immune Response of Goats to *Peste des petits ruminants* (PPR), Vaccination World Journal of Vaccines, 4(2), 88-95. 2014.

Vatankhah M: Relationship between Immunoglobulin Concentrations in the Ewe's Serum and Colostrum, and Lamb's Serum in Lori-Bakhtiari Sheep'', Iranian Journal of Applied Animal Science, 3(3),539-544. 2013.

Wargantiwar U W, Shrikhande G B, Sarode D B, Kalorey D R: Immuno-stimulatory effect of levamisole in cow calve, NagpurVeterinaryCollege, Seminary Hills, Nagpur. 1997.

Weaver D M, Tyler J W, VanMetre D C, Hostetler DE, Barrington G M: Passive transfer of colostrum immunoglobulins in calves. J Vet Intern Med;14(6):569-77. 2000.

Yamanaka H, Hagıwara K, Kırısawa R, Iwai H: Proinflammatory Cytokines in Bovine Colostrum Potentiate the Mitogenic Response of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Newborn Calves through IL-2 and CD25 Expression, Microbiology and Immunology, 47(6), 461-468. 2003b.

Yamanaka H, Hagıwara K, Kırısawa R, Iwai H: Transient detection of proinflammatory cytokines in sera of colostrum-fed newborn calves, Journal of veterinary medical science, 65(7), 813-816. 2003a.

Yarım F G, Nisbet C, Çenesiz S, Coşkuner A: Şap Hastalıklı Koyunlarda Serum Nitrik Oksit Düzeyi ve Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Araştırılması. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 53, 161-164, 2006.

Yıldız H, Balıkçı E, Kaygusuzoglu E: İneklerde gebelik sürecinde ve erken postpartum döneminde önemli biyokimyasal ve enzimatik parametrelerin araştırılması. F Ü Sag Bil Derg. 19(2): 137-143. 2005.

Yılmaz Ö T, Kaşıkçı G, Gunduz M C: Benefits of pregnant sheep immunostimulation with *Corynebacterium cutis* on post-partum and early newborn's life IgG levels, stillbirth rate and lamb's weight, *Small Ruminant Research*, 97, 146-151. 2011.

Yılmaz O, Kasikci G: Factors affecting colostrum quality of ewes and immunostimulation. *Turk J Vet Anim Sci*: 37(4):390-4. 2013.

Yokuş B, Çakır D U, Kanay Z: Effects of seasonal and physiological variations on the serum chemistry, vitamins and thyroid hormone concentrations in sheep. *J Vet Med A*, 53, 271-276. 2006.

Zarcula S, Cernescu H, Knop R: Colostral Immunity in Newborn Calf: Methods for Improvement of Immunoglobulins Absorption, *Lucr St Med Vet Timisoara*, XLI: 195-202. 2008.

6. ÖZGEÇMİŞ

Kars'ın ıldır ilçesinde 1978 yılında doğdum. İlkokulu ıldır ilçesinin Aydıngün Köyünde, ortaokulu Susuz İlçesinde, Liseyi Çıldır İlçesinde tamamladım. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinde lisans eğitimimi 1999 tamamladım. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde İç Hastalıkları Anabilim Dalında yüksek lisansımı 2004 yılında yaptım. Serbest Veteriner Hekim olarak 1999- 2010 yılları arasında çalıştım. Halen Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığında Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım. Evli bir çocuk babasıyım.

