



**SAĞLIKLI SÜTÇÜ SIĞIRLARDA FARKLI
DOZLARDA UYGULANAN PROPİLEN GLİKOLÜN
KLİNİK BULGULAR, OKSİDATİF STRES,
HEMATOLOJİK VE BAZI METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Adem ŞAHAN

Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Başak HANEDAN

Doktora Tezi-2022

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAĞLIKLI SÜTÇÜ SIĞIRLARDA FARKLI DOZLARDA
UYGULANAN PROPİLEN GLİKOLÜN KLİNİK
BULGULAR, OKSİDATİF STRES, HEMATOLOJİK VE
BAZI METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Adem ŞAHAN

**Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Başak HANEDAN**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Propilen Glikol.....	2
2.2. Geçiş Dönemi	3
2.3. Geçiş Döneminde PG Kullanımı	4
2.3.1. PG'nin Rumendeki Metabolizması.....	6
2.3.2. PG' nin Uçucu Yağ Asitleri Üzerine Olan Etkisi	7
2.3.3. PG'nin Rumen pH'sına Etkisi	9
2.3.4. PG'nin Karaciğerdeki Metabolizması	9
2.4. PG'nin Toksisitesi.....	11
2.5. Sitokinler.....	16
2.5.1. Tümör Nekroz Faktör- α	17
2.5.2. İnterlökin-6	17
2.6. Akut Faz Yanıtı.....	18
2.6.1. Haptoglobin	20
2.7. Toplam Antioksidan Kapasite-Toplam Oksidan Kapasite	20
2.8. Çalışmanın Amacı.....	22

3. MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Hayvan Materyali	23
3.2. Gruplar	24
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması	24
3.4. Serum Biyokimya Analizleri	25
3.5. Hematolojik Analiz.....	26
3.6. Biyobelirteç Analizleri.....	26
3.7. Klinik Bulguların Kaydedilmesi.....	29
3.8. İstatistik Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Klinik Bulgular	30
4.1.1. Kalp Frekansı	30
4.1.2. Rumen Hareketi	31
4.1.3. Vücut Sıcaklığı	31
4.2. Hematolojik Bulgular	33
4.2.1. Toplam Lökosit Sayısı	33
4.2.2. Eritrosit Sayısı.....	34
4.2.3. Ortalama Hücre Hacmi	35
4.2.4. Hematokrit	36
4.2.5. Hemogloblin Düzeyi	37
4.2.6. Trombosit.....	38
4.3. Biyokimyasal Bulgular	41
4.3.1. Beta Hidroksi Bütirik Asit	41
4.3.2. Glikoz.....	42
4.3.3. Esterleşmemiş Yağ Asitleri	43

4.3.4. Üre	43
4.3.5. Kreatinin	45
4.3.6. Aspartat Aminotransferaz	46
4.3.7. Glutamat Dehidrogenaz	47
4.3.8. Toplam Protein	48
4.3.9. Toplam Bilirubin.....	49
4.3.10. Toplam Kolesterol	50
4.3.11. Trigliserit	51
4.3.12. Sodyum	51
4.3.13. Potasyum.....	52
4.3.14. Klor	53
4.4. Biyobelirteç Bulguları.....	59
4.4.1. Tümör Nekroz Faktör	59
4.4.2. Haptoglobin	60
4.4.3. İnterlökin.....	61
4.4.4. Toplam Antioksidan Kapasite	61
4.4.5. Toplam Oksidan Kapasite.....	62
4.4.6. Oksidatif Stres İndeksi.....	63
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR	83
EKLER	102
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	102
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	103
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	104

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Başak HANEDAN'a ve yardım ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ, Arş. Gör. Dr. Ömer AYDIN, Arş. Gör. Dr. Kerim Emre YANAR, Arş. Gör. Sertaç EROĞLU, Arş. Gör. Emre EREN, Doktora Öğrencisi Veteriner Hekim Ramazan KAMAN'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Prof. Dr. Armağan HAYIRLI, Dr. Öğr. Üyesi Aycan Mutlu YAĞANOĞLU, Doç. Dr. Serap KILIÇ ALTUN, Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Erdem GÜLERSOY, Arş. Gör. Ayfer GÜLLÜ YÜCETEPE, Arş. Gör. Mehmet Emin AYDEMİR, Arş. Gör. Egemen Erdem ÖZTÜRK, Arş. Gör. İsmail GÜNAL'a yardım ve desteklerinden dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen eğitim hayatımda en büyük destekçilerimden olan ve yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Adem ŞAHAN

ÖZET

Sağlıklı Sütçü Sığırlarda Farklı Dozlarda Uygulanan Propilen Glikolün Klinik Bulgular, Oksidatif Stres, Hematolojik ve Bazı Metabolik Parametreler Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı sütçü sığırlarda farklı dozlarda uygulanan propilen glikolün (PG) klinik bulgular, oksidatif stres, hematolojik ve bazı metabolik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya laktasyonun 60-190. günlerinde olan Simental ırkı 24 adet sığır dahil edildi. Sabah yemlemesinden 3 saat sonra PG 300 mL (8 adet sığır) ve 500 mL (8 adet sığır) dozlarında günde 1 kez olmak üzere 3 gün süresince içirildi. Kontrol grubunda 8 tane sığır bulunduruldu. PG içirilmeden önce 1 kez, PG içirildikten 3 saat sonra günlük ve son olarak 4. gün kanlar alındı. Klinik bulgular, hematolojik, metabolik ve yangı parametreleri belirlendi.

Bulgular: 500 mL PG grubunun 3. gününde kalp frekansında önemli artış ve diğer klinik bulguların ise normal olduğu belirlendi. Tam kan sayımı parametrelerinden sadece toplam lökosit sayısının 500 mL PG uygulanan grupta 3. gün değerinde önemli artış olduğu belirlendi. Serum biyokimyasal parametrelerinden sadece glikoz yoğunluğunun 500 mL PG grubunda kontrol grubuna kıyasla 3. günde önemli düzeyde arttığı belirlendi. Toplam oksidan ve antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi, TNF- α ve IL-6 parametrelerinin kontrole kıyasla PG uygulanan gruplarda farklı olmadığı, ancak haptoglobin düzeylerinde geçici artışların olduğu belirlendi.

Sonuç: 300 mL ve 500 mL PG uygulamalarının sığırlarda kan glikoz artışları üzerine olumlu etkilerinin olduğu, oksidatif strese neden olmadığı ve geçici yangısal yanıtlara neden olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Akut faz yanıtı, hematolojik parametreler, klinik bulgular, metabolik parametreler, oksidatif stres, propilen glikol, sığır

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Propylene Glycol Applied in Different Doses in Healthy Dairy Cattle on Clinical signs, Oxidative Stress, Hematological and Some Metabolic Parameters

Aim: In the study, investigation of effects of propylene glycol (PG) drenched in different doses in healthy dairy cows was aimed on clinical signs, oxidative stress, hematologic and metabolic parameters.

Material and Method: 24 Simmental cattle on 60-190 days of lactation period were included to this study. PG was drenched 3 h after morning feeding, at a doses of 300 mL (8 cattle) and 500 mL (8 cattle), once a day, for 3 days. Eight cattle were included for control group. Blood samples were collected once before PG drenching, daily after drenching of PG, and finally on day 4. Clinical signs, hematologic, metabolic and inflammatory parameters were determined.

Results: It was determined that significant increase was in heart rate on day 3 of 500 mL PG group and other clinical signs were normal. Only total leukocyte count from parameters of complete blood counts was determined to significantly increase in the value on day 3 of 500 mL PG administration group. Only glucose concentration from sera biochemical parameters was determined to significantly increase on day 3 in 500 mL PG group compared to control group. It was determined that total oxidant, antioxidant, oxidative stress index, TNF- α and IL-6 parameters were not different in PG drenching groups compared to control group, but transient increases were present in haptoglobin levels.

Conclusion: It was determined that 300 mL and 500 mL PG drenching was positive effects on blood glucose increase in cattle, did not cause oxidative stress, and caused transient inflammatory responses.

Key Words: Acute phase response, cattle, clinical signs, hematological parameters, metabolic parameters, oxidative stress, propylene glycol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APP	: Akut Faz Proteini
Ark	: Arkadaşları
APR	: Akut Faz Yanıtı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BHBA	: Betahidroksi Bütirik Asit
CRP	: C-reaktif protein
Cl⁻	: Klor
dk	: Dakika
FFA	: Serbest Yağ Asidi
G	: Gliserol
GDH/GLDH	: Glutamat Dehidrogenaz
HP	: Ham Protein
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
Hpt	: Haptoglobin
IL-6	: İnterlökin-6
K⁺	: Potasyum
LD₅₀	: Lethal doz
MCV	: Ortalama Hücre Hacmi
Na⁺	: Sodyum
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ Asitleri
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PG	: Propilen Glikol

RBC	: Eritrosit
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
TAK	: Toplam Antioksidan Kapasite
TD₅₀	: Toksik doz
THR	: Trombosit
TMR	: Toplam Karma Rasyon
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOK	: Toplam Oksidan Kapasite
VFA	: Uçucu Yağ Asitleri
WBC	: Toplam Lökosit Sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. PG metabolizması ve sığır karaciğerindeki ketogenez ile etkileşimi.....	10
Şekil 3.1. Hemogram analiz cihazı.....	26
Şekil 3.2. TAK, TOK ve TNF- α , Hpt, IL-6, GLDH, NEFA ELISA kitleri	27
Şekil 3.3. TAK ve TOK ELISA kitleri	28
Şekil 3.4. TOK analizinde ELISA pleytindeki görünümü.....	28
Şekil 4.1. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda kalp atım sayısının zamana göre ortalama değerleri.....	30
Şekil 4.2. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda rumen hareketi sayısının zamana göre ortalama değerleri.....	31
Şekil 4.3. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubu vücut sıcaklığının zamana göre ortalama değerleri	32
Şekil 4.4. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda toplam lökosit sayısının zamana göre ortalama değerleri.....	34
Şekil 4.5. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda eritrosit sayısının zamana göre ortalama değerleri	35
Şekil 4.6. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda ortalama hücre hacminin zamana göre ortalama değerleri	36
Şekil 4.7. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda hematokrit seviyesinin zamana göre ortalama değerleri.....	37
Şekil 4.8. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda hemoglobin düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	38
Şekil 4.9. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda trombosit sayısının zamana göre ortalama değerleri.....	39

Şekil 4.10. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
BHBA yoğunluklarının zamana göre ortalama değerleri	41
Şekil 4.11. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
glikoz düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	42
Şekil 4.12. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
NEFA düzeyinin zamana göre ortalama değerleri.....	43
Şekil 4.13. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda üre	
düzeinin zamana göre ortalama değerleri	44
Şekil 4.14. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
kreatinin düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	46
Şekil 4.15. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda AST	
aktivitesinin zamana göre ortalama değerleri	47
Şekil 4.16. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
GLDH düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	48
Şekil 4.17. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
toplam protein düzeyinin zamana göre ortalama değerleri.....	49
Şekil 4.18. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
toplam bilirubin seviyesinin zamana göre ortalama değerleri	50
Şekil 4.19. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
toplam kolesterol seviyesinin zamana göre ortalama değerleri	51
Şekil.4.20. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
sodyum seviyesinin zamana göre ortalama değerleri.	52
Şekil 4.21. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
Potasyum seviyelerinin zamana göre ortalama değerleri.....	53

Şekil 4.22. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda klor	
seviyelerinin zamana göre ortalama değerleri	54
Şekil 4.23. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
TNF- α düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	59
Şekil 4.24. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda Hpt	
düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	60
Şekil 4.25. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda IL-6	
düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	61
Şekil 4.26. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda	
TAK düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	62
Şekil 4.27. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda TOK	
düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	63
Şekil 4.28. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda OSI	
düzeyinin zamana göre ortalama değerleri	64

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Hayvanların rasyon oranları.....	23
Tablo 4.1. Kontrol ve PG uygulanan gruplarda sığırlara ait klinik bulguların ortalama (minimum-maksimum) değerleri	32
Tablo 4.2. Kontrol ve PG uygulanan gruplarda sığırlara ait hematolojik bulguların ortalama (minimum-maksimum) değerleri	39
Tablo 4.3. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum biyokimyasal parametrelerin ortalama (minimum-maksimum) ve ortalama±standart hata değerleri	55
Tablo 4.4. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum trigliserit değerleri ve gruplar arası istatistik karşılaştırmaları.	58
Tablo 4.5. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum trigliserit değerleri ve grup içi istatistik karşılaştırmaları.....	58
Tablo 4.6. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum yangı parametrelerinin ortalama (minimum-maksimum) değerleri.....	65

1. GİRİŞ

Sığırlarda Propilen Glikol (PG) erken laktasyon döneminde karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine yararlı etkilere sahip glukojenik bir substrattır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada sığırlara geçiş periyodu sırasında uzun süre PG içirilmesinin subklinik ketozis insidensini azaltabileceği ve nihai olarak süt verimini iyileştirebileceği bildirilmiştir.¹ PG ketozis ve karaciğer yağlanması riskini azaltabilir.² Propilen glikol süt üretimini artırma ve süt yağ miktarını azaltma eğilimindedir.³ Ketozis tedavisinde yüksek doz PG (800-1800 g günlük) uygulamasının salivasyon ve ataksi gibi klinik bulgulara neden olduğu bildirilmiştir.⁴ Yine bazı çiftçi ve Veteriner Hekimler bazı sığırlarda PG alımına bağlı olarak yüzeysel solunum, ataksi, salivasyon, uyuşukluk, depresyon gibi klinik bulguların geliştiğini açıklamışlardır. Hiperventilasyon PG tüketimine bağlı olarak eritrositlerde meydana gelen tahribata bağlanmıştır.⁵ Yapılan bir çalışmada PG verilen 3 sığırdan sadece 1'inde PG toksikozisi geliştiği bildirilmiştir.⁶ Sığırlarda maksimum PG dozu 500 mL ile sınırlandırılmıştır.⁷ PG uygulamalarında zehirlenme bulgularının gelişme ihtimali bakımından dikkatli olunması gerekmektedir.⁷ Glikoneojenik prekürsör olarak PG ketozisin tedavisinde tavsiye edilmektedir.⁸ Ancak PG'nin kullanım dozu potansiyel toksik etkilerinden dolayı sınırlı tutulmaktadır.^{3,4} Bu durum PG'nin rumende fermentasyonu ile açığa çıkan sülfür içeren gazların üretimi ile kısmen ilişkilendirilmiş⁹ ancak PG'nin yan etkileri özellikle hematolojik, oksidatif, yangısal parametreler üzerine olan yan etkileri bilimsel kaynaklarda incelenmemiştir.⁷

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Propilen Glikol

Propilen Glikol (1,2-propandiol, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$), görünüş olarak mineral yağa benzeyen¹⁰ renksiz, kokusuz, tatsız, hafif viskoz yapıda bir sıvıdır.¹¹ PG'nin kaynama noktası 189 °C'dir, buhar basıncı 25 °C'de 0.13 mmHg¹², nispi yoğunluğu 1.036 g/mL ve katılma noktası -60 °C' olup tüm alkol ve su oranlarında karışabilir.¹³ PG oda sıcaklığında düşük buhar basıncına sahip olduğu için inhalasyona maruz kalma ihtimali düşük olup¹⁴, ağızdan, damar içi ve topikal farmasötik preparatlar için yaygın olarak kullanılan bir çözücüdür.¹⁵ PG, glikoller içerisinde en az toksik etkiye sahip olanlardan biridir.¹⁶

1,2 - Propan diol (E 1520), 1333/2008 sayılı Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği uyarınca Avrupa Birliği'nde bir gıda katkı maddesi olarak tescillenmiş olup özel saflık kriterleri komisyon yönetmeliğinde tanımlanmıştır (No 231/2012).¹⁷ Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi, PG'yi genel olarak güvenli katkı maddesi olarak sınıflandırmıştır.¹⁴

Otomotiv sektöründe antifriz, endüstriyel ve farmasötik bir çözücü, kozmetikte ve insan ve hayvan tüketiminde işlenmiş gıdalarda katkı maddesi olarak geniş yelpazede kullanım alanı bulmaktadır.¹⁶ PG pek çok paketlenmiş gıdada (önceden paketlenmiş kahve, kremler, içecek karışımları, kahvaltılık gıdalar, tatlılar, atıştırmalıklar, hazır yemek, karışımlar, deniz ürünleri, et, önceden marine edilmiş jambon/hindi dahil, kurutulmuş çorba/bulyon, hazır yemekler, ayrıca bazı ekmeklerde (ekmek, simit, galeta unu, ekmek karışımları), konserve fasulye, domuz pastırması, süt ürünleri (krem peynir, yoğurt, ekşi krema, sos, peynir, krem şanti), birçok çeşnide ve bazı dondurulmuş sebzelerde bulunmaktadır. PG birçok yapay aroma özünde ve yapay gıda boyası ürünlerinde kullanım alanı da bulmaktadır.¹⁸

Etomidat, fenitoin, diazepam, lorazepam, fenobarbital, nitrogliserin, digoksin, hidralazin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçların içinde de bulunmaktadır.¹⁹ PG, Tekstil endüstrisinde polyester elyaf üretiminde ara ürün olarak önemli ölçüde kullanılan¹⁴ PG'nin güvenli bir madde olduğu kabul edilse de damar içi yüksek dozda uygulanması kısa bir süre içinde toksik etkilere neden olabilmektedir.²⁰

PG, hayvancılık alanında ise özellikle süt sığırlarının geçiş döneminde meydana gelen ketozisin tedavisi ve önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.²¹

2.2. Geçiş Dönemi

Geçiş dönemi olarak kabul edilen doğumdan önceki 3 hafta ve doğumdan sonraki 3 haftalık dönem, sığırların sağlığı, üretimi ve ekonomik karlılığı açısından kritik öneme sahiptir ve sütçü sığırlarda birçok sağlık problemi bu dönemde ortaya çıkmaktadır.²²

Geçiş döneminin doğumdan önceki 3 haftalık kısmı buzağılama öncesi, geçiş dönemi ya da kuru dönemin son periyodu olarak adlandırılır. Doğumdan sonraki 3 haftalık kısmı da erken laktasyon periyodu olarak adlandırılır.²³

Süt sığırlarında meydana gelen metabolik hastalıkların yaklaşık %75'i doğumdan sonraki ilk aylarda meydana gelir.²⁴ Doğum döneminde yağlı karaciğer sendromu, ketozis, oksidatif stres, topallık, meme yangısı, süt humması, yavru zararlarının atılamaması, uterus enfeksiyonu ve infertilite bozukluğu gibi birçok hastalık ortaya çıkmaktadır.^{25,26}

Süt verimi yüksek olan sığırlarda geçiş döneminde beslenmeye bağlı meydana gelen hastalıkların önlenmesi için bu sığırların besin madde ihtiyaçlarının ve serum biyokimyasal parametrelerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.²³ Geçiş döneminde en dikkat çekici husus süt sığırlarının besin madde alımının azalması ve enerji ihtiyacının artmasıdır. Bunun sonucunda süt sığırlarında negatif enerji dengesi gelişir.^{23,27}

Laktasyon dönemlerinin diğer aşamalarıyla karşılaştırıldığında, geçiş dönemindeki temel biyolojik süreçler hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Yağ dokusu, karaciğer, bağırsak ve meme bezi arasındaki lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve koordinasyonu, laktasyona adaptasyonun temel bileşenleridir.²² Bu kritik dönemdeki hayvanların sağlığını takip etmek ve korunma tedbirlerini almak için metabolik profil değerlendirmesi önemli bir yöntemdir.^{15,28}

Genetik ilerlemeler ve seleksiyon çalışmaları sonucu yüksek verimli sığırlar elde edilmiştir.²³ Süt sığırlarının çoğunda doğumu takiben, süt üretiminde artan enerji talepleri ve besin alımındaki azalmalar nedeniyle bir süre sonra enerji açığı yaşar. Bu döneme adaptasyon sağlayamadığında ketozis gibi metabolik hastalıklar gelişir.²⁹ Yüksek verimli süt sığırlarının geçiş döneminde görülen beslenme hastalıklarının en önemli sebeplerinden birisi bu dönemde yapılan beslenme hatalarıdır.²³ Süt sığırlarında doğum sonrası dönemde yüksek verimlilik ve üreme performansı için gebelikten laktasyona sorunsuz geçiş önemlidir. Öte yandan bu geçiş döneminin problemlili olması verim ve performans kaybına bağlı olarak süt işletmecileri için önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır.³⁰ Süt sığırlarında peripartum dönemde ketozis ve yağlı karaciğer sendromu meydana gelir. Bu dönemde yangı artışı ve oksidatif stres ile birlikte karaciğer fonksiyonlarında azalma meydana gelir.³¹

2.3. Geçiş Döneminde PG Kullanımı

Süt sığırlarında klinik ketozisin görülme sıklığının doğumdan sonra 1 ay boyunca %2-15 oranlarında meydana geldiği bildirilmiştir.³² Ketozis gelişmesi durumunda tedavi masrafları, süt üretiminde azalma, reproduktif bozukluklar, sürüden çıkarma ve diğer hastalıkların gelişme riskinde artışlar meydana gelir.^{33,34} Sığırlarda geçiş döneminde lipomobilizasyonu azaltma ve ketozisin tedavisinde glukoneojenik prekürsörlerin diyeteye ilavesi önerilmektedir.³⁵ PG ve gliserol (G), glukoneojenik öncü maddeler olarak

kullanılır.³⁶ PG'ye göre G infüzyonu plazma glikoz yoğunluğunu daha hızlı artırırken, PG ise G'ye göre yüksek plazma glikoz yoğunluğunu daha uzun süre boyunca sürdürür.^{1,36} Ayrıca yakın zamana kadar G'nin maliyeti PG'ye göre daha yüksekti.¹

Laktasyondaki süt sığırlarında PG süt yağının yüzde miktarında azalmaya neden olmaktadır. Bu durumun nedeni rumende asetat üretim miktarındaki azalma ve meme bezinde yağ asidi sentezi için asetat miktarındaki azalmadır. Süt sığırlarının erken laktasyon döneminde PG almaları süt protein miktarını etkilememektedir.³

Bir glikoz öncüsü olan PG'nin ağızdan içirilmesi ve/veya dekstrozun damar içi yolla uygulanması ketozisin temel sağaltım seçeneklerini oluşturmaktadır.²⁹ Son yıllarda rasyonda PG'nin kullanımına olan eğilim artmıştır.³⁷ PG, süt sığırlarında ketozisin önlenmesi ve sağaltımında etkin bir şekilde kullanılsa da yüksek dozlar (> 500 g/gün) sığırlar için zararlı etkilere yol açabilmektedir.³

Ketozis, doğumdan sonra 1 ila 6. haftalar arasında laktasyonun erken dönemindeki süt sığırlarında meydana gelen kan glikoz düzeylerinde azalma, serum serbest yağ asidi (FFA) yoğunluğunda ve keton cisimciklerinde artma ve iştahta azalma ile karakterize metabolik bir bozukluk olup³⁸, vücuttaki keton veya aseton cisimlerin anormal miktarda yükselmesi olarak tanımlanmaktadır.³⁹ Keton cisimcikleri organik kimyasal bileşiklerdir ve aseton, asetoasetik asit ve beta hidroksi bütirik asiti içerir.³⁹ 1990'ların sonlarına doğru Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki süt sığırları sürülerinde ketozisin en önemli metabolik hastalık olarak ortaya çıktığı ve rumen asidozu ve süt humması olgularına göre daha sık geliştiği bildirilmiştir.⁴⁰ Ketozisin bulguları iştahta azalma, süt veriminde azalma, kilo kaybı, kan glikoz düzeylerinde azalma ve kan keton düzeylerinde artmadır.⁴¹ Ketoziste tanısal bulgulardan süt veya idrardaki keton cisimlerinin pozitifliği önemli bir belirteçtir.³⁸

Kan glikozu ve kan insülini esasına göre tip I veya tip II olarak kategorize edilir. Tip I ketozis, klasik primer veya spontan olup, kan ve karaciğerdeki glikozun azalmasına (glikojenin azalması) ve yağın mobilizasyonuna neden olur. Dolayısıyla erken laktasyon sırasında negatif enerji dengesine bağlı olarak keton cisimciklerinin birikiminde artma meydana gelir.⁴²

Klinik ketozisin prevalans oranlarının %13,1 (laktasyona bağlı olarak %3-%22) ve subklinik ketozisin %33,8 (%31-%41) oranlarında olduğu bildirilmiştir.⁴² Ülkemizde Akdeniz, Ege ve Marmara bölgelerini kapsayan bir prevalans çalışmasına göre subklinik ketozisin %14,8 ile %22,3 oranlarında olduğu bildirilmiştir.⁴³

Ketozisin sağaltımında genellikle damar içi glikoz, ağızdan PG, kortikosteroidler ve insülin kullanılmaktadır.⁴²

Ketozisin sağaltımı amacıyla 5 gün boyunca 300 mL/gün ağızdan PG verilmesi glukoneogenezi artırır.⁴⁴ Sığırlarda geleneksel olarak PG uygulama dozu günde iki kez, 2 gün boyunca 225 mL ve devamında günlük olarak 2 gün boyunca 110 mL'dir, ancak daha büyük ağırlıktaki sığırlar için daha yüksek miktarlarda da kullanılır.⁴⁵ Sığırlarda ketozisin sağaltımında PG'nin farklı kullanım dozları (%100) örneğin 300 mL ağızdan^{1,46}, 300 g 3-5 gün ağızdan⁴⁷, 300 mL 3 gün ağızdan^{1,48} ve 500 mL ağızdan¹⁵ olarak bildirilmiştir.

2.3.1. PG'nin Rumendeki Metabolizması

Propilen Glikol'ün metabolizmasına ilişkin koyun ve sığırlarda deneysel olarak yapılan çalışmalarda,^{37,49,50} (100-910 g) doz aralığında rumen içerisine infüze edilen PG'nin yarısının 1-2 saat içinde rumenden kaybolduğu gösterilmiştir. PG'nin rumenden emilerek, fermentasyonla veya doğrudan bağırsağa geçerek hızla kaybolduğu bildirilmiştir.^{49,50}

Süt sığırlarında uygulanan PG'nin 1/1000'den daha az bir oranı (günde 200–2200 g aralığında) dışkıda tespit edildiğinden dolayı PG'nin yüksek oranda veya tamamen sindirilebilir olduğu varsayılmaktadır.^{49,51} Bu nedenle rumenden tamamen kaybolmasın en önemli nedeni emilim ve fermentasyon yoludur.³

Çeşitli rasyonla beslenen hayvanlardan alınan rumen içeriği örnekleriyle yapılan deneyler, PG'nin en hızlı metabolize olduğu yem maddesinin melaslı şeker pancarı küspesi olduğu göstermiştir.⁵²

Sığırlarda PG içirildikten sonra rumen ortamında ya doğrudan emilir ya da propiyonata dönüştürülür. Rumende propiyonata metabolize edilen PG karaciğerde glukoneogenez aralığıyla glukozla dönüştürülür.³ Doğrudan emilen PG asetil CoA'nın oksidasyonunu artırmak için TCA döngüsüne katılır ve glukoneogenezi stimüle eder. Rumen ortamında oluşan propiyonat da glukoneogenez için kullanılabilir ve insülin salınımını stimüle etmeye yardım eder.⁵³ PG'nin bir kısmı sığırlarda doğrudan rumenden emilir ve mitokondriyal sitrat konsantrasyonlarını artırarak ketogenezi azaltır.⁵⁴ Propilen glikol insülin ve glikoz düzeylerini artırıp esterleşmemiş yağ asitlerini (NEFA) ve betahidroksi bütirik asit (BHBA) düzeylerini azaltır. Dolayısıyla sığırlarda laktasyonun erken döneminde karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine yararlı etkilere sahip glukojenik bir substrat olup ketozis ve karaciğer yağlanması riskini azaltabilir.²

2.3.2. PG' nin Uçucu Yağ Asitleri Üzerine Olan Etkisi

PG ile ilgili koyunlarda yapılan invitro bir çalışmada PG'nin fermentasyonun ürünü olarak propanol ve propiyonat oluştuğu⁵⁵ koyun ve sığırlarda PG'nin laktik asit konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir.⁵⁰

İki koyunda deneysel yapılan bir çalışmada⁵⁰ PG'nin sığırdaki metabolizmasına benzer şekilde büyük çoğunluğunun metabolize edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalardaki hayvan sayısı sınırlıdır ve bu nedenle sonuçlar dikkate alınmalıdır.³

Normalde uçucu yağ asitleri 7:3:1 gibi belirli bir oranda bulunurlar ve diyet değiştirildiğinde konsantrasyonlarında da bir değişiklik meydana gelir. PG, rumenin fermentasyon modeli üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Rumen VFA cevaplarını, tüketilen diyet bileşenleriyle ilişkilendirmenin çok zor olduğunu bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır⁵⁵ fakat in vitro analizlerde PG'nin laktata doğrudan dönüşümü gözlemlenirken, fermente edildiğinde karaciğerde propiyonata metabolize edildiği bildirilmiştir.⁵⁶

Koyunlardan elde edilen rumen sıvısı ile yapılan bir in vitro çalışmada, yüksek kaba yem/konsantre oranına sahip yemlerin, düşük kaba yem/konsantre oranına sahip yemlere kıyasla PG'nin propiyonata daha az oranda dönüştüğü gösterilmiştir.^{52,55} PG büyük oranda rumende herhangi bir değişikliğe uğramadan absorbe edilmektedir.^{52,55} Normal rumen koşulları altında PG'nin ağırlıklı olarak karaciğerde değil rumende metabolize olduğu gösterilmiştir.^{37,57} PG verilen sığır ve düvelerde rumen VFA önemli ölçüde daha yüksek propiyonat oranına sahip oldukları bilinmektedir; bu durum PG'nin rumen içi metabolizasyonunun göstergesidir.³⁷

Czerkowski ve Breckenridge⁵⁵ özellikle melaslı şeker pancarı küspesinin içeriğinde bulunan yüksek oranda sindirilebilir lif bulunduğundan dolayı rumende bulunan mikroorganizmaların etkinliğini artırdığı ve PG'nin propiyonata dönüşümüne katkı sağladığını öne sürmüştür. Ayrıca ağızdan uygulanan PG ile yem katkı maddesi olarak kullanılan PG nin asetat/propiyonat oranı karşılaştırıldığında ağızdan içirilmenin etkinliğinin daha fazla olduğu belirlenmiştir⁵⁸, bu durum muhtemelen, PG'nin toplam karma rasyonun (TMR) bir parçası olarak yeme katılarak sığırlar beslendiği zaman ağızdan içirilme ya da konsantre halinde uygulanan PG'ye kıyasla, PG'nin daha uzun bir süre boyunca alınmasıyla ilişkilendirilmiştir.³

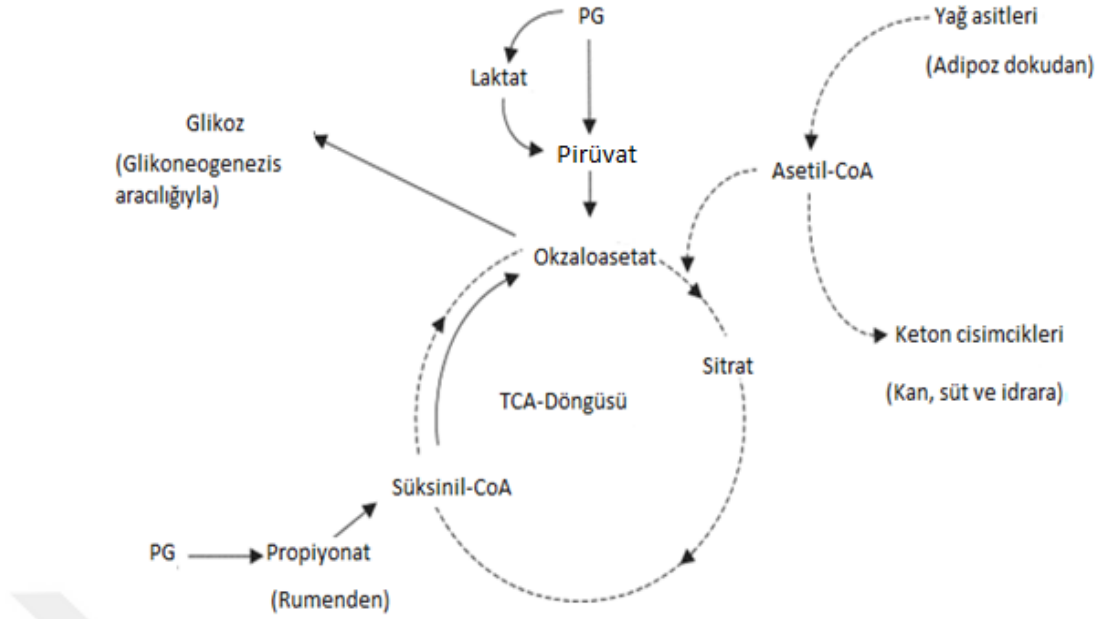
PG'nin bütirat üzerinde tutarsız etkileri vardır çünkü bazı denemeler bütirat miktarında önemli bir düşüş bildirirken bazıları ise rumen VFA'sındaki bütirat oranının değişmediğini göstermiştir.^{58,59}

2.3.3. PG'nin Rumen pH'sına Etkisi

Erken laktasyondaki sığırlarda PG'nin rumen pH'sı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır ancak PG'nin günde 200 ila 688 g dozlarda uygulanmasının orta laktasyondaki süt sığırlarında rumen pH'sı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirlenmiştir.⁶⁰ Rumende propiyonat oranındaki artış nedeniyle, PG takviyesine yanıt olarak rumen pH'sında bir düşüş beklenmiştir. Bununla birlikte rumen pH'sında azalma olmaması PG'nin toplam VFA konsantrasyonları üzerindeki etkisinin olmaması ile ilişkili olabilir.^{21,59,60}

2.3.4. PG'nin Karaciğerdeki Metabolizması

PG içirilen sığırlarda PG'nin 463g 0,1'lik bir oranının laktata dönüştürüldüğü ayrıca PG'nin tavşanların karaciğerinde laktaldehite ve bununda laktata dönüştürüldüğü gösterilmiştir.⁶¹ Diğer hayvan türleri ile yapılan farklı deneylerde PG'nin esas olarak laktat ve piruvata oksitlendiği gösterilmiştir.⁶² Ayrıca rumende propiyonata metabolize olan propilen glikol de karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukozu dönüştürülebilir (Şekil.2.1).³⁷



Şekil 2.1. PG metabolizması ve sığır karaciğerindeki ketogenez ile etkileşimi (Nielsen, 2004).

Süt sığırlarında PG'nin radyoaktif karbon 14 (C^{14}) metodu ile yapılan bir deney piruvatın oksaloasetata karboksilasyonu yoluyla glikoza metabolize edildiğini göstermiştir.⁵¹

Laktat, geniş getiren hayvanlarda glukoneogenezde yaygın şekilde kullanılan substrattır ve önce piruvat sonra oksaloasetata dönüştürülür.⁶² Diğer hayvan türleri ile yapılan farklı deneylerde PG'nin esas olarak laktat ve pirüvata oksitlendiği gösterilmiştir.⁶² Ayrıca rumende propiyonata metabolize olan PG, karaciğerde glikoneogenez yoluyla glikoza da dönüştürülebilir. Oksaloasetatın hepatik konsantrasyonu ketotik sığırlarda düşüktür ve asetil-CoA'nın (koenzim A) trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne mi yoksa ketogeneze mi girdiğini belirlemede anahtar metabolit olduğuna inanılır.^{50,63,64}

PG'nin ketozisi önleyebilme biçimi sığır için kısmen glikoz teminini artırma ve kısmen TCA döngüsünde asetil-CoA'nın oksidasyonunu artırma şeklindedir. Böylece artan glikoz üretimi, pankreastan insülin salgılanmasını uyarır, bu da yağ asitlerinin

adipoz dokulardan mobilizasyonunu ve dolayısıyla hepatik ketogenez için substratı azaltır.^{65,66}

2.4. PG'nin Toksisitesi

PG genellikle düzenlenmiş konsantrasyonlarda güvenli olarak kabul edilsede PG toksik dozlarda alındığında merkezi sinir sistemi depresyonu, sinir hasarı ve laktik asidoza neden olabilir.⁶⁷ Sığırlarda sağaltım amacıyla yüksek dozlarda ağızdan verilen PG, rumende fermentasyonu sonucu açığa çıkan kükürt içeren gazlar nedeniyle toksik etkilere neden olabilir.⁹

Sığırlar üzerinde yapılan bir araştırmada⁵¹ rumen içine 0,9 kg PG verilerek uygulamadan 2 saat sonra perifer kanda 57 mg/100 mL PG oluşturduğunu göstermiştir.⁴⁹ Bu yoğunluk rumen yoğunluğunun %11'lik kısmını oluşturur ancak ruminantlar dışındaki hayvanlarda PG mide ve ven içi uygulama dozlarında uygulamanın 2 saati içinde perifer kanda eşit düzeyde bulunduğu belirlenmiştir.⁴⁹

PG'nin %20'lik sulu çözeltisinin damar içi enjeksiyonu koyunlarda hemoglobinemi ve hemoglobinüriye neden olduğu, aynı koşullar altında uygulanan distile su veya %20 G'nin bu etkileri meydana getirmediği belirtilmiştir.⁵ Koyunlarda damar içi olarak kullanılan farmasötik preparatlarda çözücü olarak kullanılan PG hemolize bağlı olarak meydana gelen yan etkilerden kaçınılması için kullanılmaması önerilmiştir.⁵

Sığırlarda PG'ye bağlı eritrosit hasarı sonucu solunum sayısında artma ve oksijen yetersizliği meydana gelebileceği bildirilmiştir. Koyunlarda 39 mL PG içeren sulu bir solüsyonun enjeksiyonunun eritrosit tahribatına neden olduğu gösterilmiştir.^{5,37}

Sığırlarda PG uygulanması sırasında meydana gelen doz aşımında, sindirimin 2 ila 4 saati içinde kas koordinasyon bozukluğu geliştiği ancak kas koordinasyon bozukluğunun 24 saat içinde düzeldiği belirtilmiştir.⁶⁸ Depresyon ve geçici olarak yere

yatıp uzanma meydana geldiği belirtilmiştir.⁶⁸ PG'nin toksik dozu ile ilgili sığırlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada toksik doz (TD₅₀) 2,6 g/kg olarak hesaplanmıştır.⁶⁸ Altı yüz kg canlı ağırlıktaki bir sığırdaki PG'nin öldürücü dozunun (LD₅₀) dozunun 2,2 kg olduğu³⁷ ve yetişkin sığırlarda ise PG'nin toksik dozunun TD₅₀ 2,6 g/kg olduğu bildirilmiştir.⁶⁸

Tavşan, köpek ve tavuklarda yapılan bir çalışmada çalışmada %33,3'lük PG çözeltisinin serum fizyolojik içerisinde damar içi uygulamasının hemoglobüriye yol açtığı ve bu durumun nedeni olarak PG'nin kan hücrelerinde ozmotik olarak hasara neden olduğunu bildirmiştir.⁵ PG toksisitesi esas olarak metabolitlerine değil, ana bileşiğe bağlıdır. Yine kedilerde yem katkı maddesi olarak kullanılan PG'nin bazı kedilerde eritrosit (RBC) sayısında azalma, retikülosit sayısı ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunda artmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Yüksek dozda PG kullanımı mevcut bir böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olması durumunda toksisite riskini artırır. Toksik etkiler arasında hiperosmolarite, artmış anyon açığı, metabolik asidoz (laktik asidozdan dolayı), akut böbrek hasarı ve sepsis benzeri hastalık belirtileri görülür.²⁰ Küçük hayvanlarda akut PG zehirlenmesinin klinik belirtileri, narkotik etkiler ve laktik asidoz ile ilişkilidir.⁷⁰ Yüksek dozda PG'ye ağızdan maruziyetin akut toksisitesinin semptomları arasında merkezi sinir sistemi depresyonu veya uyuşukluk bulunur. Sıçanlarda ve farelerde PG kas koordinasyon bozukluğu, üst göz kapağının kornea üzerine düşmesi, spontan motor aktivitesinde azalma, vücut/ekstremiteler tonusu ve solunum problemlerine neden olur.¹³ PG zehirlenmesi durumunda sorunların ana nedeni, ortaya çıkan yüksek D-laktat konsantrasyonudur. Klinik olarak bu durum öncelikle merkezi sinir sisteminin depresyonu ve metabolik asidoz ile sonuçlanır. Ayrıca kolik, ishal ve solunum problemleri gibi sorunlar ortaya çıkabilir.⁷¹

Atlarda PG'nin kazara ağızdan 3,8 L içirilmesinden 15 dakika sonra tükürük salgısında artma, terleme, kas koordinasyon bozukluğu ve sancı geliştiği, 24 saat sonra kas koordinasyon bozukluğunun ilerlediği, anormal bir solunum kokusu olduğu, hızlı sığ solunum ve mukozalarda mavileşme ve 28 saat sonra solunum durmasından dolayı ölüm geliştiği bildirilmiştir.¹⁰ Yine başka bir kısrak olgusunda kazara 6,0 mL/kg PG içirilmesinden sonra şiddetli depresyon, kas koordinasyon bozukluğu, solunum ve dışkıda kötü koku olduğu bildirilmiştir.⁷² Solunum havasındaki soğan ya da sarımsak benzeri koku sülfür kaynaklı olduğunu göstermektedir.⁹

Güvenli bir solvent olduğu kabul edilen ve farmakolojik ve toksikolojik araştırmalarda taşıt olarak yaygın şekilde kullanılan PG albino fare ve ratlarda çeşitli nöropsikofarmakolojik etki göstermiştir. Düşük yoğunluklarda (%10-20), düşük dozda (10 mL/kg) PG'nin ya periton içi ya da ağızdan uygulanması önemli herhangi bir nöropsikofarmakolojik etki göstermemiştir. Fakat yüksek yoğunluklarda (%50-100), aynı dozda, periton içi yolla PG uygulanmasının orta düzeyde ya da belirgin düzeyde etkisi olduğu bulunmuştur. Hareket aktivitesi, vücut ve ekstremitelerinde tonusunda azalma, solunum ve beden ısısında azalma belirlenmiştir.⁷³

Deney hayvanlarında ve insanlarda PG, sindirim sisteminden kolayca emilir emilimden sonra hızlı bir şekilde tüm vücutta organlara ve dokulara dağılır, emilimden sonra hızlı bir şekilde tüm vücutta doku ve organlara dağılır.^{12,73} PG'nin sütle atılımı, uygulanan dozun %0,1'inden daha azdır (saptama sınırlarının altında).⁴⁹

Bauer ve ark.⁷⁴ tarafından kediler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada PG içeren kedi mamasının, kedi eritrositlerinde Heinz cisimciği oluşumuna neden olduğu bulunmuştur. Bu olumsuz etkilerinden dolayı kedi mamalarında katkı maddesi olarak kullanılmamaktadır.⁷⁰ PG ile Heinz cisimciği oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Diğer türlere kıyasla, kedi dalağının pulpa venüllerinde büyük

gözenekleri olduğundan dolayı eritrositler deforme olmadan geçebilir. Sonuç olarak Heinz cisimciklerini içeren eritrositler, diğer türlerde olduğu gibi kedilerde dalak tarafından tutulmazlar.⁷⁵ Kediler dışında memelilerde PG uygulama dozunun bir kısmı böbrekler tarafından değişmeden atılır ve bir kısmı karaciğer tarafından laktik aside (metabolik asidozdan sorumlu) metabolize edilir ve ayrıca pirüvik aside metabolize edilir, kalanı glukuronik asitle konjuge edilir ve idrarla atılır.¹⁶ Kedilerde doza bağlı olarak ağızdan PG uygulaması D-laktat yoğunluklarında artmaya neden olur ve anyon açığıyla pozitif olarak korelasyon gösterir. Kedilere yüksek dozda ağızdan PG uygulanması D-laktat yoğunluklarında önemli düzeyde artışlara neden olur. Bu kedilerde depresyon, kas koordinasyon bozukluğu gelişmiş olup, bu bulgular D-laktat kaynaklı zehirlenmeyle uyumludur. Bu bulgular hem hayvanlarda hem de insanlarda önemlidir.¹² PG kedi, köpek, tavşan ve ratlarda sindirim sisteminden hızlı bir şekilde emilir.¹² PG'ye özellikle kediler duyarlıdır çünkü hemoglobinleri 8 adet sülfhidril grubu içerir ve diğer evcil türlere göre PG'yi glukuronide konjuge edebilmeleri daha düşük düzeydedir.⁷⁶

Köpeklerde sindirim sisteminden emilim üzerine yapılan 4 köpeğin kullanıldığı bir çalışmada, 2, 8 ve 12 mg/kg dozda %50 su ile karıştırılarak mide tüpü ile uygulanarak 2 mL/kg kandaki maksimum konsantrasyona 30 dakika içerisinde ulaşırken, 8-12 mL/kg dozda olan ise 2-4 saat içerisinde ulaşmıştır. İnsanlardaki emilim hızı köpeklerden daha yavaş olduğu bildirilmiştir. Kandaki PG miktarı bireysel farklılıklara göre değişiklik göstermiştir.¹²

Sıçanlarda ve köpeklerde ağızdan PG uygulaması sonrası sırasıyla %33 ve %45 oranlarında PG'nin hiç değişmeden böbrekle atıldığı bulunmuştur.¹² Köpeklere enjeksiyondan sonra PG'nin %50'sinin idrarla atıldığı tespit edilmiştir. İnsanlarda PG'nin %20-25'i idrar yoluyla 10 saat içinde atılmaktadır. PG ağızdan uygulandıktan sonra atılımda ortalama terminal yarılanma ömrü 0,10 L/kg $3,8 \pm 0,8$ saat olarak

bulunurken damar içi uygulamada terminal eliminasyon yarılanma ömrü $2,3 \pm 0,7$ saat olarak belirlenmiştir.¹²

Bazı türlerde PG'nin LD₅₀ g/kg dozları tavşanlarda damar içi 5 g/kg, kas içi 7 g/kg, ağızdan 19,3 g/kg⁷⁷, ratlarda damar içi 16 g/kg, kas içi 14 g/kg, ağızdan 33,5 g/kg⁷⁷, köpeklerde ağızdan 9 mL/kg (8,7 g/kg)⁴⁵, farelerde ağızdan 24,8 g/kg¹³, kobaylarda ise ağızdan 18,35 g/kg¹³ olarak bildirilmiştir.

Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan erişkin insanlarda PG'nin terminal yarı ömrünün 1,4 ila 3,3 saat arasında değiştiği bildirilmiştir.²⁰ Kontrollü gözlemsel bir çalışmada PG'nin toksik düzeyde uygulanması halinde serum kreatinin yoğunluğu ile değerlendirme esasına göre böbrek fonksiyonlarında azalma olmadığı belirlenmiştir.^{19,78}

PG'nin sindirim kanalından hızlı bir şekilde emilim olması nedeniyle çoğu durumda PG'yi sindirim yoluyla uzaklaştırmak mümkün değildir.⁷⁰ Laboratuvar bulguları arasında metabolik asidoz, anyon açığında artış, plazmada ozmolarite artışı, kediler ve atlarda Heinz cisimciği bulunmaktadır. Teşhis genellikle maruz kalma geçmişine dayanır ve idrar ve serumdaki PG konsantrasyonlarının gaz kromatografisi ile ölçülmesi ile doğrulanabilir. Tedavi tüm türler için destekleyici olup hidrasyon ve asit-baz anormalliklerinin düzeltilmesi gibi uygulamaları içerir. Çoğu hayvan türünde destekleyici tedavi ile 24-27 saat içinde iyileşme görülmektedir. Toksik metabolitlerin üretimini yavaşlatmak için 4-metilpirazol verilebilir. Yüksek oranda maruziyet yaşayan köpeklerde diyaliz tedavisi yapılabilir.¹⁶ PG toksisitesinin sağaltımında serum PG düzeyini düşürmek için hemodiyaliz uygulanmaktadır.²⁰

PG toksisitesinde prognoz, maruz kalma dozuna ve maruz kalma ile tedavinin başlatılması arasındaki zaman aralığına bağlı olarak oldukça değişkendir.⁷⁰

2.5. Sitokinler

Sitokinler, yangı ve bağışıklık sistemi üzerinde karmaşık bir düzenleyici etkiye sahip, düşük moleküler ağırlıklı, yapısal olmayan proteinlerdir.⁷⁹ Sitokinler enfeksiyon, immün yanıt, yangı ve travmaya karşı konak savunmasının düzenleyicisidir. Bazı sitokinler hastalığı daha da kötüleştirirken (proinflamatuvar), bazıları ise yangıyı azaltmaya ve iyileşmeye (anti-inflamatuvar) katkıda bulunmaya yarar.⁸⁰

Uzun zamandır immün ve yangısal yanıtın gelişiminin hematopoietik hücreler, lenfoid hücreler ve çeşitli proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar hücreleri içerdiği ve bu hücrelerin karmaşık etkileşimlerine sitokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir.⁷⁹

Proinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-17 tarafından C-reaktif protein (CRP) üretimi uyarılır.⁸¹ Genellikle sitokinler, belirli reseptörler aracılığıyla hücre dışından gelen sinyalleri hücrelere iletir.⁸¹

Tümör nekroz faktörü (TNF), IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi yangısal sitokinler, bir hastalık veya yaralanma sürecinde erken dönemde hızla üretilir. Bu sitokinler çok sayıda iyileşme süreçlerine aracılık ederler ancak aşırı düzeyde üretilmeleri halinde hastalık durumlarının şiddetlenmesine neden olabilirler.⁸² Sitokinler doğal ve adaptif bağışıklığın ötesinde immün hücre farklılaşması, yangı, anjiyogenez, tümörijeniz, nörobiyoloji, viral patogenez olmak üzere birçok farklı fonksiyonda önemli role sahiptir.⁷⁹ Bu nedenle sitokinler, sağlık ve hastalık için yararlı biyolojik belirteçler olabilir ve tanı, prognoz ve terapötik maddeler olarak işlevleri bulunmaktadır.⁷⁹ Laktasyonun ilk dönemlerinde metabolik hastalıkların patojenlere karşı bağışıklık sistemini olumsuz etkilediği bilinmektedir.⁸³ Ketozisli sığırlarda haptoglobin seviyesinde ortalama 6 kat artış olduğu,⁸⁴ yine serum proinflamatuvar sitokinlerden IL-18, TNF- α ve IL-1B konsantrasyonlarında yükselme olduğu belirlenmiştir.⁸⁵

2.5.1. Tümör Nekroz Faktör- α

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α); enfeksiyon, yanık, travma ya da hemorajik şok ve pankreatitise bağlı sistemik yangısal sendromlarda önemli rol oynamaktadır.⁸⁶ TNF- α doku greftinin reddi, iskemi-Reperfüzyon hasarı, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve granülom gelişimi dahil diğer enfeksiyöz süreçlerin sonucunu etkiler.⁸⁶ Anti-TNF- α antikorları, çözünür TNF reseptörleri ve ilgili füzyon proteinlerinin uygulanması organ hasarını sınırlandırabilir ve ölüm oranını azaltabilir.⁸⁶

Makrofajlar tarafından uyarıldıktan sonra üretilen bir protein olan TNF- α , kronik enfeksiyöz hastalıklarda yangı süreçlerinin ve klinik belirtilerin önemli bir aracısı olarak gösterilmektedir.⁸⁷ TNF- α , sitokin üst ailesinin bir üyesidir. Diğer aile üyeleri ile ortak olarak TNF- α , bağışıklık sisteminin onarımı, homeostaz, yangı ve konakçının savunması ile yakından ilişkilidir.⁸⁸ TNF- α , yangı aracılı biyolojik savunma fonksiyonlarına katılımı nedeniyle bir sitokin olarak kabul edilir.⁸⁹ Diğer sitokinlerle kombinasyon halinde TNF- α , mastitis ve endotoksik şok gibi immün yangısal yanıtlara aracılık ederek sığırlarda klinik olarak önemli rol oynar.⁸⁹ TNF- α ayrıca iştah, ateş, enerji metabolizması ve endokrin aktivite de dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik fonksiyonu düzenler.⁸⁹ TNF- α gibi bazı sitokinlerin asidoz vb. metabolik hastalıklarda yer aldığı bildirilmiştir.⁸⁹ Ayrıca insanlarda ve sıçanlarda aşırı TNF- α üretimi ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.⁹⁰

2.5.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6); proinflamatuvar, anti-inflamatuvar ve endokrin fonksiyonlar olarak farklı etkiler oluşturan bir sitokindir.⁸¹ Yaygın şekilde lokal doku bölgelerinde üretilir ve homeostaz bozukluğu durumlarında örneğin travma ve akut enfeksiyonlarda kan dolaşımına salınır.⁸¹ IL-6, immün yanıt, akut faz reaksiyonu ve kanın hücresel öğelerinin üretilmesini düzenleyen bir sitokindir.⁹¹ IL-6, çeşitli hastalık durumlarında

proenflamatuar sitokinler (TNF- α ve IL-1) ile birlikte genellikle indüklenir ve dolaşımdaki IL-6, akut faz reaksiyonlarının başlamasında önemli bir rol oynar.⁹²

Akut faz yanıtının önemli uyarıcısı olarak IL-6 üretilir.⁹³ Endojen substratlardan IL-6, karaciğerdeki yangıda rol oynayan önemli bir sitokindir.⁹⁴ Birçok sitokin, özellikle IL-6, çeşitli uyaranlara yanıt olarak akut faz proteinlerinin üretimini uyarır.⁹⁵ Bu sonuçlar fareleri sınırlı alanda tutmaya bağlı stresin plazma IL-6 düzeylerini artırabildiğini ve karaciğerin stres sırasında yüksek plazma IL-6'dan sorumlu ana kaynaklardan birisi olduğu göstermiştir.⁹⁶ Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ven içi endotoksin uygulaması sonrası serum IL-6 seviyesinin 1.5 saatte, TNF- α düzeyinin ise 1 saat içinde arttığı belirlenmiştir.⁹⁷ Bu sitokinlerin salınımının endotoksinin dozuna bağlı olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir.⁹⁷

2.6. Akut Faz Yanıtı

"Akut faz yanıtı" (APR) terimi, enfeksiyon, travma, neoplazi, iltihaplanma ve stres gibi herhangi bir doku hasarından kısa bir süre sonra meydana gelen bir organizmanın spesifik olmayan kompleks reaksiyonunu gösterir.⁹⁸ Akut faz proteinlerinin yoğunluğundaki değişiklikler hepatositler tarafından üretimlerindeki değişikliklere bağlıdır.⁹⁵

Akut faz proteinleri (APP); enfeksiyon, yangı, cerrahi travma veya strese maruz kalan hayvanlarda homeostazı geri kazanmaya ve antikordan bağımsız bir şekilde mikrobiyal üremeyi sınırlandırmaya katkıda bulunan bir grup kan proteindir.⁹⁹ APR makrofajlar ve monositler tarafından çok sayıda yangısal mediyatörün - (IL-1, IL-6 ve TNF- α) salındığı yangı bölgelerinde başlar.¹⁰⁰ Akut faz değişiklikleri, yangının varlığını ve yoğunluğunu yansıtır ve uzun süredir tanı ve prognoz amacıyla klinik bir rehber olarak kullanılmaktadır.⁹⁵ Spesifik olmamasına rağmen, doğrudan bağışıklık sisteminin bir parçası olarak görev alır. Bu da fiziksel ve moleküler bariyerlerin oluşumuyla

enfeksiyonlara karşı korunma, yangı sürecinin başlaması, potansiyel patojenlerin uzaklaştırılması ve iyileşme sürecinin tamamlanması şeklinde meydana gelir.¹⁰¹

Pozitif akut faz proteinleri mikroorganizmaların ve ürünlerinin fagositozu, komplementi aktive etme, hücrel artıkları bağlama, enzimleri nötralize etme, serbest hemoglobin ve radikalleri temizleme ve konağın immün yanıtını düzenleme fonksiyonlarına sahiptir.¹⁰²

Akut faz proteinleri mastitis, sığırların solunum sinsityal virüsü, leptospirosis, babesiosis, bronkopnömoni, üreme sistemi enfeksiyonu gibi birçok hastalıklarda tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, APP'ler hayvanın sağlık durumunun bir göstergesi olarak kullanılır.¹⁰³ Metabolik ve endokrin fonksiyonlar sitokinlerin aracılık ettiği bağışıklık fonksiyonları ile yakından bağlantılıdır.¹⁰⁴ Akut faz proteinlerinin yoğunluklarındaki değişiklikler büyük ölçüde karaciğer hücreleri tarafından üretimlerindeki değişikliklerden kaynaklanır.⁹⁵ APP'nin dolaşımdaki yoğunlukları hastalığın şiddeti ve etkilenen hayvandaki doku hasarının derecesi ile ilgilidir. APP yoğunluklarının nicelleştirilmesi, örneklemenin uygun zamanlaması sağlanırsa teşhis ve prognozda bilgi sağlayabilir.⁹⁹ APP'ler insan hekimliğinde onlarca yıldır yangı, enfeksiyon ve travmanın biyobelirteçleri olarak kullanılmıştır ancak Veteriner Hekimliğinde nispeten daha az kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda çiftlik hayvanı hekimliğinde biyobelirteçler olarak APP'lerin ölçülmesinde önemli ölçüde ilerlemeler kaydedilmiştir.¹⁰⁵ Geviş getiren hayvanlarda tanısal amaçla değerlendirilen en önemli APP'ler haptoglobin (Hpt) ve serum amiloid A olarak bilinmektedir.¹⁰⁵

Evcil hayvanlarda APP araştırılmasına yönelik gelecekteki araştırmalar Veteriner Hekimliğinde kullanılan ilaçların farmakokinetikleri üzerine ve kronik hastalıklar ve proteinlerin subklinik düzeyleri arasındaki bağlantı üzerine etkilerinin değerlendirilmesini hedeflemektedir.¹⁰⁶

2.6.1. Haptoglobin

Haptoglobin (Hpt) hemoglobin bağlayıcı ve oksidatif hasarı önleyici bir protein olarak ilk kez 1938 yılında tanımlandı.¹⁰⁷ Hpt, karaciğerde sentezlenen ve plazmaya salgılanan bir glikoproteindir.¹⁰⁸ Hpt, patolojik olarak damar içi ya da damar dışı eritrosit yıkımlanması ya da fizyolojik olarak eritrosit yıkımlanması durumunda dolaşıma salınan hemoglobini (Hb) bağlayabilen, demir kaybı ve böbrek hasarını önleyebilen¹⁰⁹⁻¹¹¹ bir akut faz proteinidir. Dokuları ve hücreleri Hb'nin neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyan antioksidan bir akut faz proteinidir.¹¹² Ayrıca granüllü lökositlerin yangı alanına göçü, fagositoz ve bakterisidal aktiviteleri engelleyici etkilere sahiptir ve akut faz yanıtının birçok özelliğini de modüle eder.^{109,113}

Haptoglobin, serum amiloid A ve CRP gibi akut faz proteinlerinin, enfeksiyon, yangı ya da travmayı takiben kandaki yoğunlukları artar.^{106,114} Akut faz proteinleri çiftlik hayvanlarının deneysel ya da klinik enfeksiyöz hastalıklarında yaygın olarak ölçülen kan parametrelerindendir. Akut faz proteinlerinin plazma ya da serumda yoğunluklarının belirlenmesi hastalıkların saptanması, prognozu ve izlenmesinde yararlı bilgiler sağlar.^{106,115}

Orta ve yüksek düzeyde önemli akut faz proteinlerinin yoğunlukları proinflatuvar sitokinlerin sistemik fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirmede de kullanılır.¹⁰⁶

2.7. Toplam Antioksidan Kapasite-Toplam Oksidan Kapasite

Oksidanlar ve antioksidanlar arasında potansiyel olarak hasara yol açabilecek oksidanlar lehine dengesizlik, 'oksidatif stres' olarak adlandırılır. Oksidanlar, aerobik metabolizmanın normal bir ürünü olarak oluşur ancak patofizyolojik koşullar altında yüksek oranlarda üretilebilir. Antioksidan savunma hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan sistemleri içerir.¹¹⁶ Canlı organizmaların reaktif oksijen türevlerine

(ROS) sürekli maruziyeti, ROS'un zararlı etkilerine karşı hücreleri ve dokuları koruyan antioksidan savunma sistemlerinin gelişmesiyle sonuçlanır.¹¹⁷

Oksidatif stres, prooksidan/serbest radikal üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik olarak kabul edilebilir.¹¹⁸ Veteriner Hekimliğinde çeşitli metabolik hastalıkların etiyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığına ve organizma üzerine olumsuz etkiler oluşturduğuna dair veriler artmaktadır.¹¹⁸

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki denge birçok hastalıkta bozulur. Bu bozulma hücrelerin yeterli miktarda antioksidan üretememesi, mineral veya vitaminler bakımından yetersiz beslenme ve reaktif oksijen türevlerinin aşırı üretilmesi gibi bir dizi faktöre bağlanabilir.¹¹⁹

Son yıllarda domuz, sığır ve at gibi çiftlik hayvanlarının çeşitli hastalıklarının seyri sırasında önemli düzeyde oksidatif stres geliştiği bildirilmiştir.¹²⁰ Özellikle geviş getiren hayvanlarda sepsis, mastitis, asidoz, ketozis, enteritis, pnömoni, eklem hastalıklarında ve sığırların geçiş döneminde oksidatif stres geliştiği belirlenmiştir.^{121,122}

Antioksidan kapasitenin ölçülmesi plazma ya da vücut sıvılarında mevcut bütün antioksidanların toplam etkisini değerlendirir.¹¹⁷ Dolayısıyla bilinen ve bilinmeyen antioksidanların kapasitesi ve sinerjik etkileşimleri değerlendirilir ve oksidanlar ve antioksidanlar arasında hassas denge üzerine fikir verir.¹²³

Toplam antioksidan kapasite (TAK) testlerinin en büyük avantajlarından birisi tanımı gereği, bir numunenin antioksidan bileşenlerini toplu şekilde değerlendirebilmesidir.¹²⁴ Her bir antioksidan bileşeni ayrı ayrı ölçmek zahmetli, zaman alıcı, karmaşık ve maliyetli teknikler gerektirir.¹²⁵ TAK analizini tercih edilmesinin diğer avantajları arasında analiz tekniğinin basitliği, numune başına düşen maliyetin az olması, reaksiyonların hızı, otomatik, yarı otomatik veya manuel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmesi gibi avantajlar yer alır.¹²⁵

2.8. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada doğumdan sonra sütçü sığırlarda farklı tedavi dozlarında uygulanan PG'nin klinik bulgular, oksidatif stres, hematolojik ve bazı metabolik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini doğumundan sonra laktasyonun 60 ile 190. günleri arasındaki negatif enerji balansında olmayan, gönüllü idrar alma yönetmi ile idrar alınıp idrar muayenesinde (Laboquick Urine Strips, Türkiye) anormal bulgular saptanmayan, kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve rumen kontraksiyonu referans aralıklarda, lenf yumruları ve konjunktiva muayenesi normal, mastitis ve ayak hastalıklarından arı olan, tüm gruplara aynı rasyonun verildiği, Simental ırkı sütçü sığırlar oluşturdu. Hayvanlar ortalama süt verimi 17,2 litre ve benzer yaş ortalamasında (3-4 yaş) olup çalışmanın hayvan materyalini 24 adet Simental ırkı sığır oluşturdu.

Bu çalışma T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Erzurum İl sınırlarında bulunan Bakanlık veri tabanında TR2500001027418 numarası ile kayıtlı Nail Cinisli Tarım ve Hayvancılık Gıda San. ve A.Ş. işletmesinde 1-4 Haziran 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Veteriner Fakültesi Birim Etik Kurulu tarafından 2020/2000065686 sayılı karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylandı ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklendi (TDK-2021-9002).

Tablo 3.1. Hayvanların rasyon oranları

Yem	KM Bazda %	Kg/Hayvan/Gün
Hasıl Kuru Otu	% 29,14	7
Mısır Silajı	%37,47	27
Yem	%33,38	8,2
TMR, kg	% 100	42,2
TMR KM%	% 51,22	
Kaba Yem, %, KM Bazda	% 67	
Konsantre Yem %, KM Bazda	% 33	
HP %, KM Bazda	% 13,01	
ME kcal/kg, KM Bazda	% 2413	

TMR: Toplam karma rasyon, KM: Kuru madde, HP: Ham protein

3.2. Gruplar

300 mL PG grubu; klinik muayenelerden sonra bu hayvanlarda BHBA değerleri ölçölerek 1,0 mmol/L'nin altında olan sığırlar çalışma grubuna dahil edildi. Bu gruptaki sığırların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedildi. 3 gün süresince sabah yemlemesinden 3 saat sonra 10:00'da 300 mL^{1,46,48} PG (Royal Propilen Glikol %99) sulandırılmadan ağızdan içirildi.

500 mL PG grubu; klinik muayenelerden sonra bu hayvanlarda BHBA değerleri ölçölerek 1,0 mmol/L'nin altında olan sığırlar çalışma grubuna dahil edildi. Bu gruptaki sığırların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedildi. 3 gün süresince sabah yemlemesinden 3 saat sonra 10:00'da 500 mL¹⁵ PG (Royal Ppropilen Glikol %99) sulandırılmadan ağızdan içirildi.

Kontrol grubu; klinik muayenelerden sonra bu hayvanlarda BHBA değerleri ölçölerek 1,0 mmol/L'nin altında olan sığırlar kontrol grubuna dahil edildi. Bu gruptaki sığırların (n=8) kulak küpe numaraları/işletme numaraları kaydedildi. 3 gün süresince sabah yemlemesinden 3 saat sonra 10:00'da plasebo amaçlı olarak 500 mL içme suyu içirildi.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma materyalinde sığırlar 8'erli 3 gruptan oluştu ve toplam 24 adet Simental ırkı sığır kullanıldı. Bu sığırlardan 16 tanesine sabah yemlemesinden 3 saat sonra 10:00'da ağızdan PG 300 mL ve 500 mL tedavi dozlarında günde 1 kez olmak üzere 3 gün süresince içirildi. Kontrol grubunda 8 tane sığır bulunduruldu. PG içirilmeden önce 1 kez, her PG uygulamasından 3 saat sonra 13:00'da günlük ve son olarak da 4. gün 13:00'da kanlar alındı.

Serum biyokimya tüpüne, plazma ve hematolojik ölçümler için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Biyokimyasal ölçümler için jelli serum tüplerine aktarılan kanlar +4

°C’de 30 dk bekletildikten sonra Heraeus sepatec, Labofuge 200, Almanya santrifüj cihazında 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve serum örnekleri ependorf tüplerine aktarılarak analizlerin yapılacağı güne kadar -20 °C de muhafaza altına alındı.

3.4. Serum Biyokimya Analizleri

Serum biyokimya analizlerinden trigliserit, toplam kolesterol, toplam protein, toplam bilirubin, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), sodyum, potasyum ve klor yoğunlukları Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda bulunan (Siemens Atellica Solution, Almanya) marka biyokimya cihazı kullanılarak ölçüldü.

Beta hidroksi bütirik asit (BHBA) ölçümü manuel olarak kullanılan (CentriVet™ ACON Laboratories, ABD) marka cihaz kullanılarak *vena jugularis*’ten alınan kandan ölçüldü.

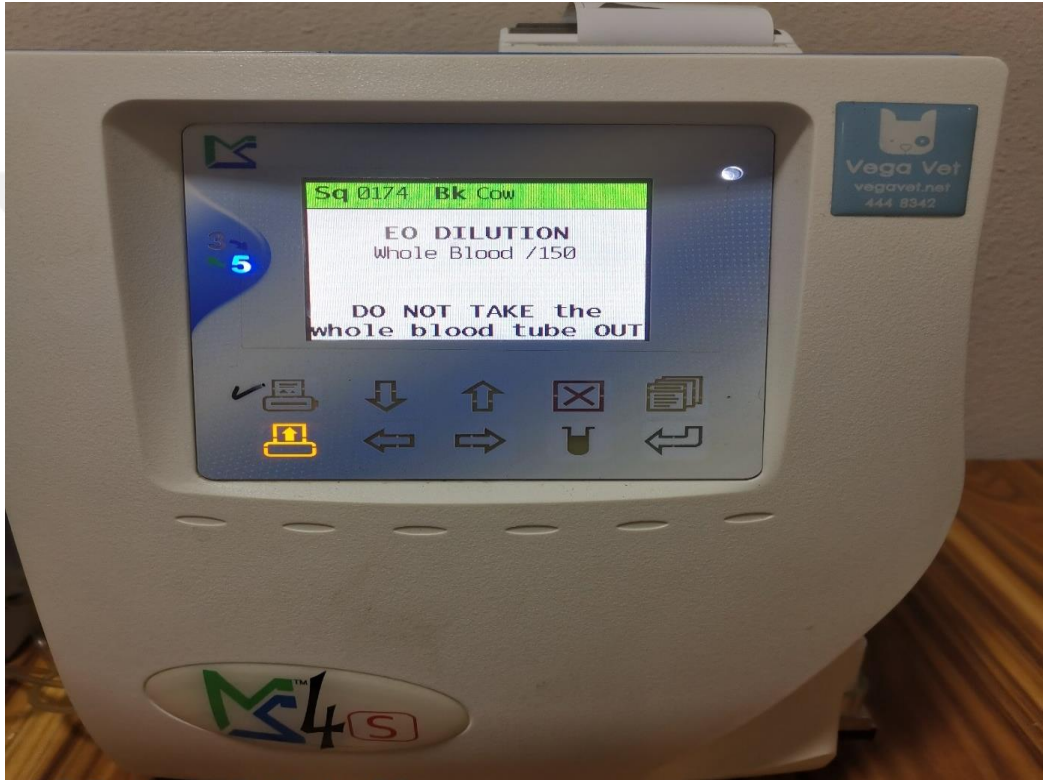
Glikoz analizi manuel olarak kullanılan glikoz ölçüm cihazı (On-call plus, ABD) ile *vena jugularis*’ten alınan kandan ölçüldü.

Serum NEFA üretici firmanın talimatları doğrultusunda sığır spesifik ticari ELISA kitleri (Cat. No: E0021Bo Bioassay Technology Laboratory, Çin) (Şekil 3.2) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı’na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmax, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Serum GDH/GLDH üretici firmanın talimatları doğrultusunda sığır spesifik ticari ELISA kitleri (Cat. No: E2262Bo Bioassay Technology Laboratory, Çin) (Şekil 3.2) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı’na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmax, ABD) kullanılarak ölçüldü.

3.5. Hematolojik Analiz

Tam kan sayımı için *vena jugularis*'ten alınan kanlar EDTA'lı tüplere alınarak günlük olarak (MS4s, Melet Schloesing Laboratoires, Fransa) cihazı (Şekil 3.1) kullanılarak kan alımından sonraki 30 dk içerisinde gerçekleştirildi. Kan sayımı analizinde Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Ortalama eritrosit hacmi (MCV), Hematokrit (HCT), Hb ve Trombosit (THR) düzeyleri kaydedildi.



Şekil 3.1. Hemogram analiz cihazı

3.6. Biyobelirteç Analizleri

Serum Hpt düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda sığır spesifik ticari ELISA kitleri (Cat. No: E2263Bo Bioassay Technology Laboratory, Shanga-China (Şekil 3.2) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmx, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Serum TNF- α düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda sığır spesifik ticari ELISA kitleri (Şekil 3.2) (Cat. No: E0019Bo Bioassay Technology Laboratory, Çin) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmax, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Serum IL-6 düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda sığır spesifik ticari ELISA kitleri (Şekil 3.2) (Cat. No: E0001Bo Bioassay Technology Laboratory, Çin) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı'na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmax, ABD) kullanılarak ölçüldü.



Şekil 3.2. TAK, TOK ve TNF- α , Hpt, IL-6, GLDH, NEFA ELISA kitleri

Toplam antioksidan kapasite, ELISA kitleri, (Rel Assay Diagnostics Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi/Gaziantep/Türkiye) (Şekil 3.3) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmax, ABD) kullanılarak ölçüldü.



Şekil 3.3. TAK ve TOK ELISA kitleri

Toplam oksidan kapasite (TOK), ELISA kitleri (Şekil 3.3) (Rel Assay Diagnostics Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi/Gaziantep/Türkiye) kullanılarak Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'na ait laboratuvarında bulunan otomatik ELISA okuyucusu (VERSAmix, ABD) kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. TOK analizinde ELISA pleytindeki görünümü

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) TOK/ TAK'ye şeklinde bölünerek oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

3.7. Klinik Bulguların Kaydedilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm sığırların klinik muayeneleri aynı personel/hekim tarafından gerçekleştirildi.

Kalp frekansının (atım/dk) belirlenmesi: Çalışma kapsamında kullanılan tüm sığırlarda her kan alımından önce kalp atım sayısı (Hauptner Geniş Tamburlu 65 mm Veteriner Steteskop, Almanya) cihaz ile 1 dk boyunca sayılarak kaydedildi.

Rumen hareketinin (kontraksiyon/5 dk) belirlenmesi: Çalışma kapsamında kullanılan tüm sığırlarda her kan alımından önce rumen hareketinin kaydedilmesi için hayvanın sol karın boşluğundan (Hauptner Geniş Tamburlu 65mm Veteriner Steteskop, Almanya) cihaz kullanılarak 5dk boyunca sayılarak kaydedildi.

Vücut sıcaklığının (°C) belirlenmesi: Çalışma kapsamında kullanılan tüm sığırlarda her kan alımından önce vücut sıcaklık muayenesi için (Kruuse, Almanya) marka rektal dijital derece kullanarak sinyal sesi gelinceye kadar beklenip kaydedildi.

3.8. İstatistik Analiz

Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.00 (Windows, IBM, ABD) istatistiksel yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin parametrik olup olmadığı belirlendi. Parametrik veriler ortalama $\pm$ SE olarak verildi. Parametrik olmayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik olan parametreler zamana göre One-Way ANOVA testi ile parametrik olmayan parametreler ise Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Trigliserit parametresinin analizi Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Tüm veriler için istatistiksel anlamlılık $P<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

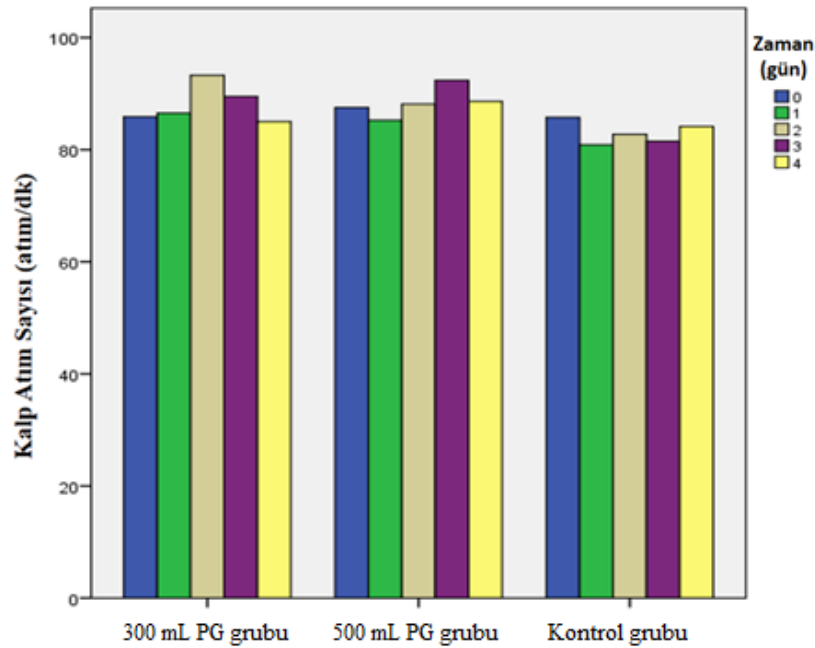
4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Kalp Frekansı

Tablo 4.1 incelendiğinde kalp frekansı 300 mL PG grubunda 0. gün 88 (80-91), 1. gün 86,50 (79-97), 2. gün 91,50 (78-120), 3. gün 88,5 (83-99) ve 4. gün 85 (74-96); 500 mL PG grubunda 0. gün 80 (78-120), 1. gün 87 (74-96), 2. gün 93,50 (60-97), 3. gün 93,50 (80-101) ve 4. gün 86 (75-112); kontrol grubunda ise 0. gün 87 (76-92), 1. gün 84,50 (54-90), 2. gün 87 (54-98), 3. gün 82 (78-84) ve 4. gün 84,50 (71-97) olarak belirlenmiştir.

Kalp frekansı gruplar arası ve zamana bağlı olarak karşılaştırıldığında kontrol grubuna kıyasla 300 mL ve 500 mL PG gruplarında 3. günde kalp frekansının önemli düzeyde yüksek ve anlamlı olduğu belirlendi ($P<0,05$) ancak kalp frekansı değerleri diğer günlerde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık göstermedi ($P>0,05$).

Grup içi karşılaştırmada kalp frekansı bulgularında önemli düzeyde farklılık bulunmadı ($P>0,05$) (Şekil 4.1).

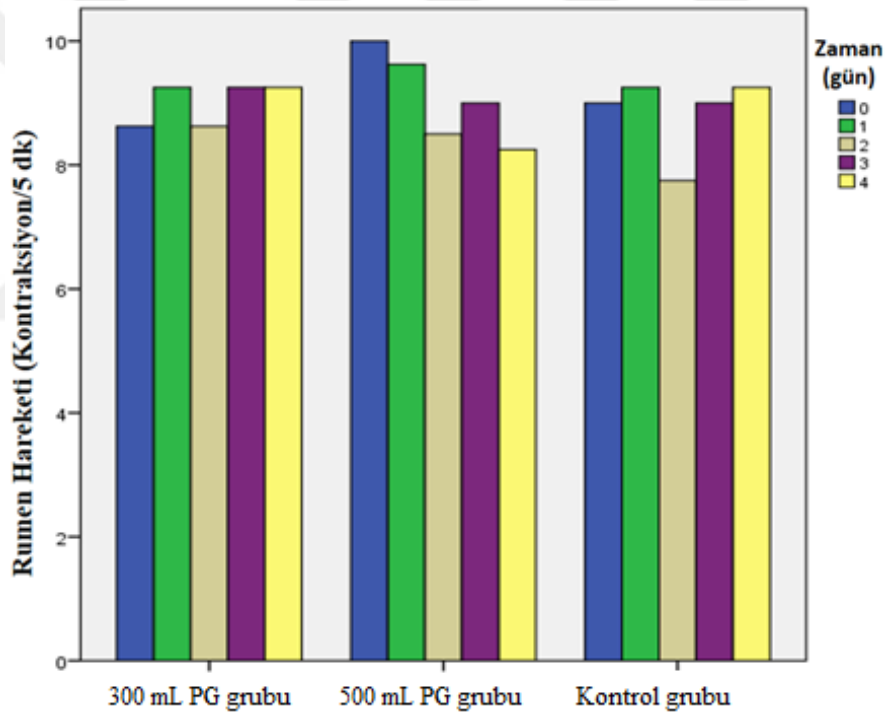


Şekil 4.1. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda kalp atım sayısının zamana göre ortalama değerleri

4.1.2. Rumen Hareketi

Tablo 4.1 incelendiğinde rumen hareketleri 300 mL PG grubunda 0. gün 8,50 (7-10), 1. gün 9,50 (7-12), 2. gün 9 (6-12), 3. gün 9,50 (7-11) ve 4. gün 9,50 (7-12); 500 mL PG grubunda 0. gün 10 (7-12), 1. gün 10 (8-12), 2. gün 8 (7-10), 3. gün 8 (7-12) ve 4. gün 8 (6-11); kontrol grubunda ise 0. gün 9 (8-11), 1. gün 8,50 (8-12), 2. gün 8 (7-9), 3. gün 10 (6-10) ve 4. gün 10 (7-11) olarak belirlenmiştir.

Rumen hareketleri 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana bağlı karşılaştırılmasında rumen hareketi değerlerinde önemli düzeyde farklılık izlenmedi ($P>0,05$) (Şekil 4.2).



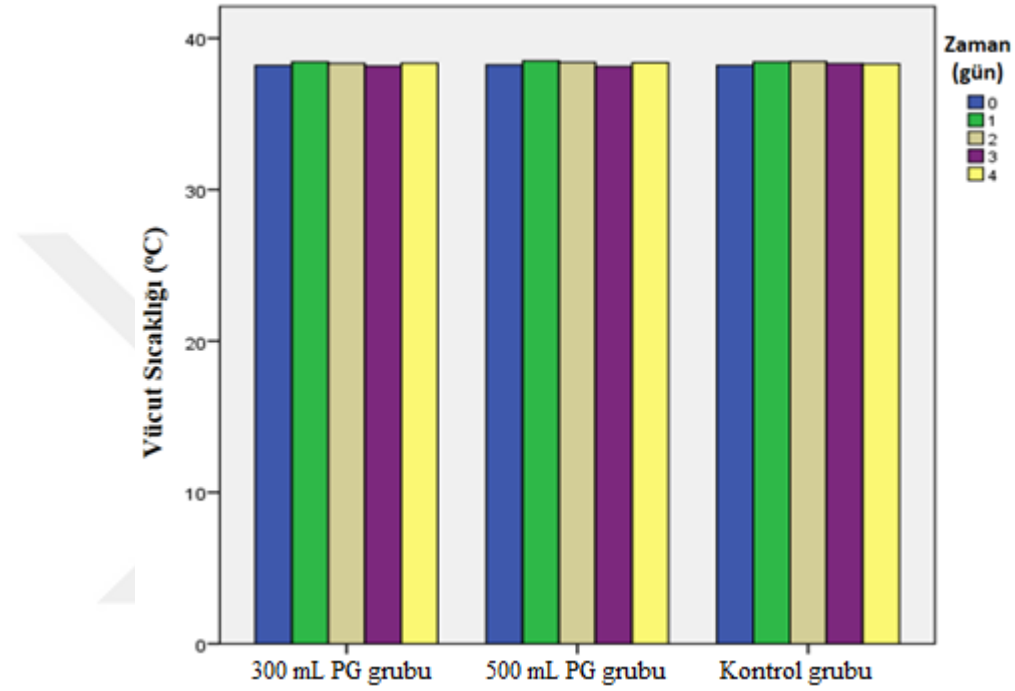
Şekil 4.2. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda rumen hareketi sayısının zamana göre ortalama değerleri

4.1.3. Vücut Sıcaklığı

Tablo 4.1 incelendiğinde vücut sıcaklığı 300 mL PG grubunda 0. gün 38,15 (38-38,60), 1. gün 38,45 (38-38,70), 2. gün 38,20 (38-39), 3. gün 38,20 (38-38,40), 4. gün 38,35 (38-38,80); 500 mL PG grubunda 0. gün 38,20 (38-38,60), 1. gün 38,50 (38,30-38,80), 2. gün 38,40 (37,80-39), 3. gün 38 (37,80-38,60), 4. gün 38,35 (38-38,90); kontrol

grubunda ise 0. gün 38,20 (38-38,60), 1. gün 38,40 (38,10-38,90), 2. gün 38,50 (38-38,90), 3. gün 38,30 (38-38,90), 4. gün 38,30 (38-38,90) olarak belirlendi.

Vücut sıcaklığı 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre vücut sıcaklık değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($P>0,05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubu vücut sıcaklığının zamana göre ortalama değerleri

Tablo 4.1. Kontrol ve PG uygulanan gruplarda sığırlara ait klinik bulguların ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Klinik Bulgular	Zaman (gün)	300 mL PG Grubu	500 mL PG Grubu	Kontrol Grubu
Kalp atım sayısı (atım/dk)	0	88 (80-91)	80 (78-120)	87 (76-92)
	1	86,50 (79-97)	87 (74-96)	84,50 (54-90)
	2	91,50 (78-120)	93,50 (60-97)	87 (54-98)
	3	88,50 (83-99) ^a	93,50 (80-101) ^a	82 (78-84) ^b
	4	85 (74-96)	86 (75-112)	84,50 (71-97)

Tablo 4.1. (Devamı)

Rumen Hareketi (kontraksiyon/5 dk)	0	8,50 (7-10)	10,00 (7-12)	9,00 (8-11)
	1	9,50 (7-12)	10,00 (8-12)	8,50 (8-12)
	2	9,00 (6-12)	8,00 (7-10)	8,00 (7-9)
	3	9,50 (7-11)	8,00 (7-12)	10 (6-10)
	4	9,50 (7-12)	8,00 (6-11)	10,00 (7-11)
Vücut Sıcaklığı (°C)	0	38,15 (38-38,60)	38,20 (38-38,60)	38,20 (38-38,60)
	1	38,45 (38-38,70)	38,50 (38,30-8,80)	38,40 (38,10-38,90)
	2	38,20 (38-39)	38,40 (37,80-39)	38,50 (38-38,90)
	3	38,20 (38-38,40)	38 (37,80-38,60)	38,30 (38-38,90)
	4	38,35 (38-38,80)	38,35 (38-38,90)	38,30 (38-38,90)

^{a,b}: Aynı satırdaki küçük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

4.2. Hematolojik Bulgular

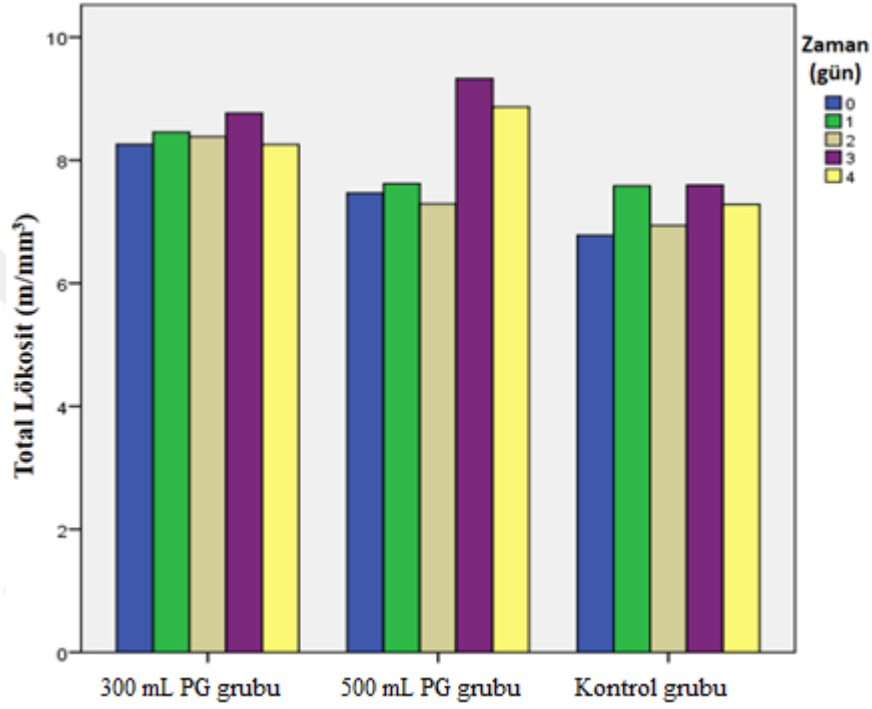
4.2.1. Toplam Lökosit Sayısı

Tablo 4.2 incelendiğinde toplam WBC düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 8,50 (6-11), 1. gün 8,50 (6-10), 2. gün 9 (7-10), 3. gün 7,50 (7-13) ve 4. gün 8 (7-10); 500 mL PG grubunda 0. gün 7,50 (6-10), 1. gün 8 (7-8), 2. gün 7 (7-8), 3. gün 9 (7-12) ve 4. gün 8,50 (7-11); kontrol grubunda 0. gün 7 (5-8), 1. gün 7 (6-11), 2. gün 7 (6-9), 3. gün 8 (5-8) ve 4. gün 7 (6-9) olarak ölçümü yapıldı.

Toplam WBC düzeyinde 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda gruplar arası zamana bağlı karşılaştırmada önemli düzeyde farklılık olmadığı (P>0,05) ancak 500 mL PG grubunda önemli düzeyde farklılıklar olduğu belirlendi (P<0,05).

300 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içi karşılaştırmada zamana göre WBC değerinde anlamlı düzeyde değişiklik belirlenmedi ($P>0,05$).

500 mL PG grubunda WBC düzeyinde 0. güne kıyasla 3. günde artış olduğu ve bu artışın anlamlı düzeyde olduğu ($P<0,05$), 1. güne kıyasla 3. günde önemli düzeyde arttığı ($P<0,05$), 2. güne kıyasla 3. ve 4.günlerde artış olduğu belirlendi ($P<0,05$) (Şekil 4.4).

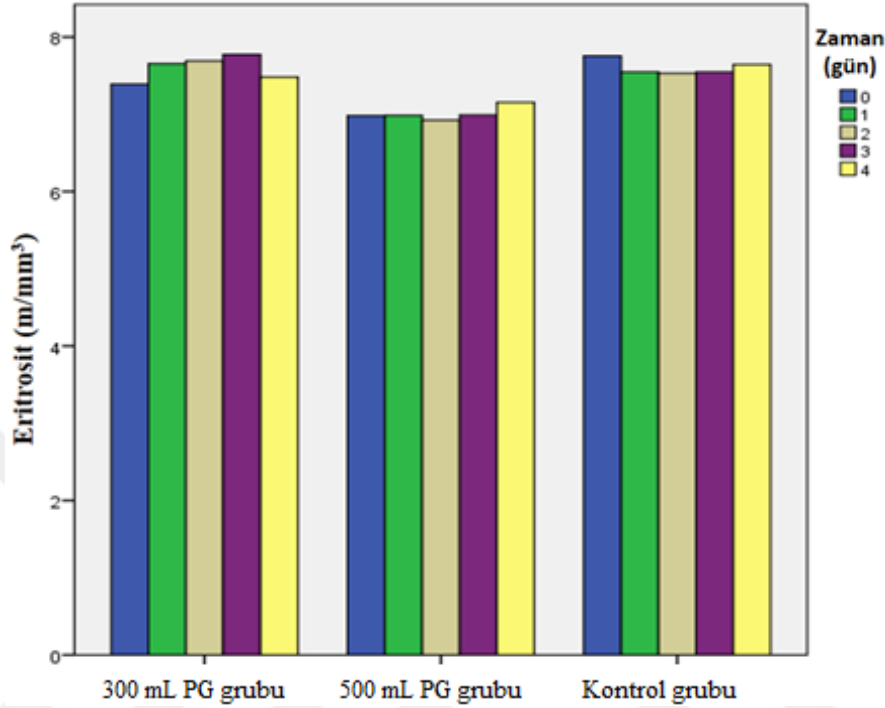


Şekil 4.4. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda toplam lökosit sayısının zamana göre ortalama değerleri

4.2.2. Eritrosit Sayısı

Tablo 4.2 incelendiğinde toplam eritrosit sayıları 300 mL PG grubunda 0. gün 7,5 (5-9), 1. gün 8 (7-8), 2. gün 8 (6-8), 3. gün 8 (7-9), 4. gün 7 (7-8); 500 mL PG grubunda 0. gün 7 (6-8), 1. gün 7 (6-8), 2. gün 7 (6-8), 3. gün 7 (6-8), 4. gün 7 (6-8); kontrol grubunda 0. gün 7,5 (6-9), 1. gün 8 (6-9), 2. gün 7,5 (6-9), 3. gün 7,5 (6-9), 4. gün 8 (6-9) olarak belirlendi.

Eritrosit sayıları 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre RBC değerlerinin karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık olmadığı belirlendi ($P>0,05$) (Şekil 4.5).



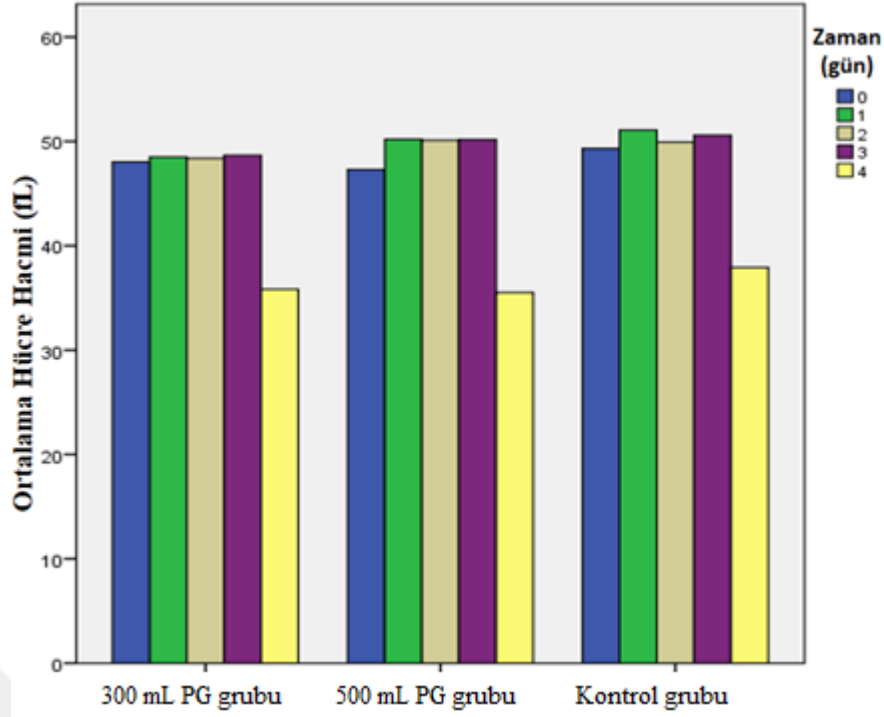
Şekil 4.5. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda eritrosit sayısının zamana göre ortalama değerleri

4.2.3. Ortalama Hücre Hacmi

Tablo 4.2 incelendiğinde MCV sayıları 300 mL PG grubunda 0. gün 48,5 (41-54), 1.gün 50 (41-54), 2. gün 49 (41-54), 3. gün 50 (41-54), 4. gün 36,5 (31-38); 500 mL PG grubunda 0. gün 49 (32-56), 1. gün 51 (42-58), 2. gün 51 (42-58), 3. gün 51 (42-58), 4. gün 35 (33-39); kontrol grubunda 0. gün 50 (43-57), 1. gün 52 (44-58), 2. gün 51 (44-57), 3. gün 51.50 (45-58), 4. gün 37,5 (35-43) olarak belirlendi.

MCV'nin gruplar arası zamana bağlı karşılaştırılmasında grup içi karşılaştırılmasında önemlilik belirlenmedi ($P>0,05$).

MCV değerinin grup içi karşılaştırılmasında ise her grupta (300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubu) 4. gün MCV değerleri 0, 1, 2. ve 3. gün değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı ve daha düşük olduğu belirlendi ($P<0,05$) (Şekil 4.6).



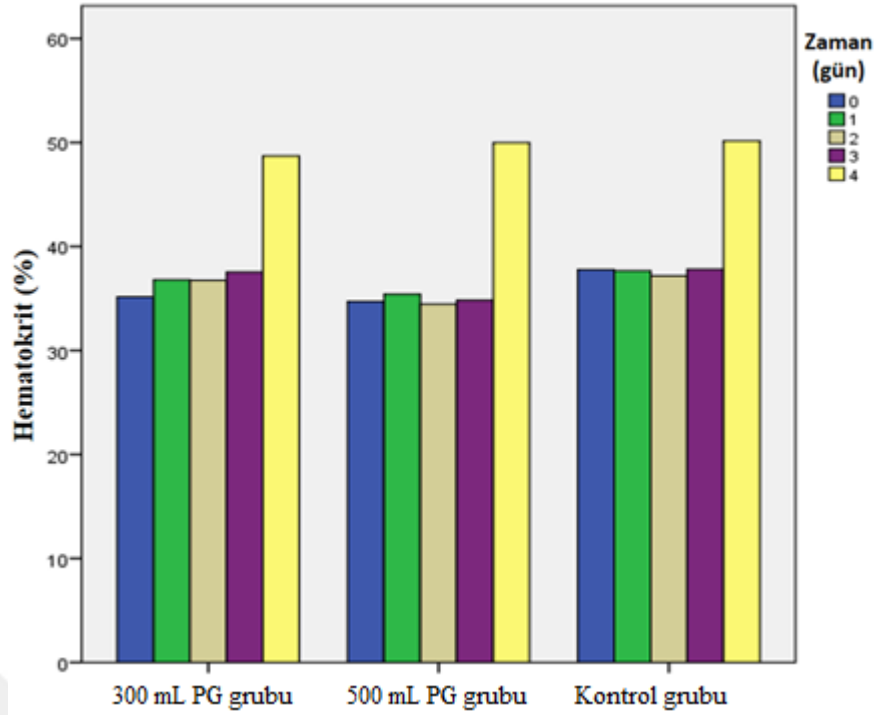
Şekil 4.6. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda ortalama hücre hacminin zamana göre ortalama değerleri

4.2.4. Hematokrit

Tablo 4.2 incelendiğinde Hct değeri 300 mL PG grubunda 0. gün 37 (24-39), 1. gün 36,5 (34-40), 2. gün 37 (34-40), 3. gün 38,50 (34-40), 4. gün 49,5 (44-54); 500 mL PG grubunda 0. gün 34,5 (31-40), 1. gün 35 (33-40), 2. gün 34 (32-39), 3. gün 34,50 (31-39), 4. gün 51 (42-57); kontrol grubunda 0. gün 37 (35-42), 1. gün 38 (34-42), 2. gün 36,5 (34-42), 3. gün 38 (34-41), 4. gün 51,5 (44-57) olarak belirlendi.

Hct'nin gruplar arası zamana bağlı karşılaştırılmasında 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubu arasında önemli düzeyde farklılık olmadığı bulundu ($P>0,05$).

Hct değerinin grup içi analizinde her grupta (kontrol, 300 mL PG ve 500 mL PG) 4. gün değerleri, 0, 1, 2. ve 3. gün Hct değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli ve daha yüksek olduğu bulundu ($P<0,05$) (Şekil 4.7).



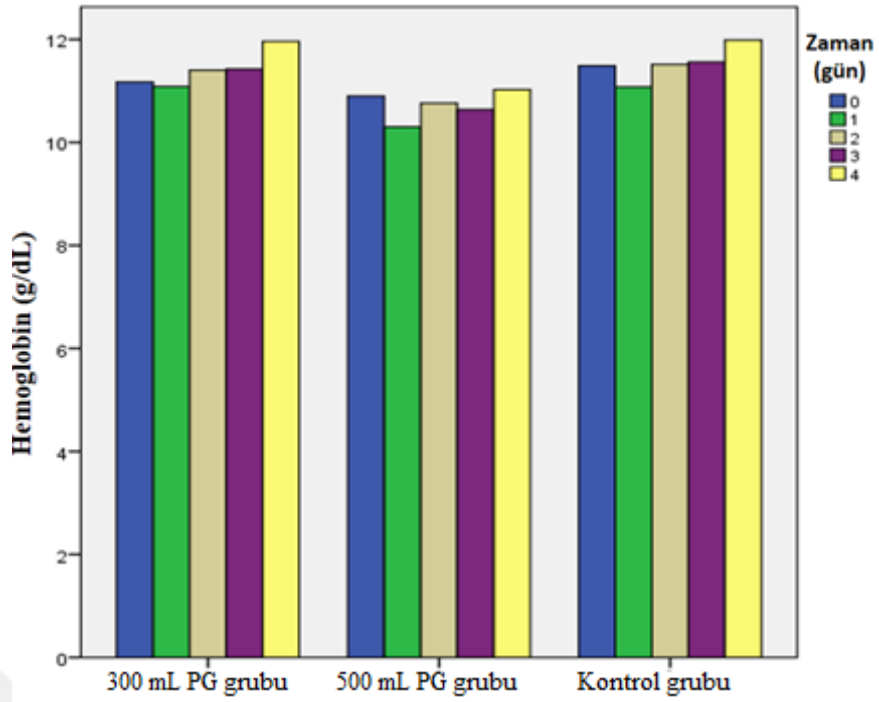
Şekil 4.7. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda hematokrit seviyesinin zamana göre ortalama değerleri

4.2.5. Hemoglobin Düzeyi

Tablo 4.2 incelendiğinde Hemoglobin düzeyi 300 mL PG 0. gün 11 (10-12), 1. gün 11 (10-12), 2. gün 11 (11-12), 3. gün 12 (11-12), 4. gün 12 (11-14); 500 mL PG 0. gün 11 (10-12), 1. gün 10 (9-12), 2. gün 11 (10-12), 3. gün 10 (10-12), 4. gün 11 (11-12); kontrol grubu 0. gün 11.5 (10-13), 1. gün 11 (9-13), 2. gün 11.5 (10-13), 3. gün 11.5 (10-13), 4. gün 12 (11-13) olarak belirlendi.

Hemoglobin düzeyi gruplar arası zamana bağlı karşılaştırmasında 0, 1. ve 2. günlerde önemli düzeyde fark bulunmazken ($P>0,05$), 3. ve 4. gün her iki (300 mL PG, kontrol) grup Hb düzeyi 500 mL PG grubuna göre yüksek ve anlamlı bulundu ($P<0,05$).

300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grupları içerisinde önemli bir fark olmadığı belirlendi ($P>0,05$) (Şekil 4.8).

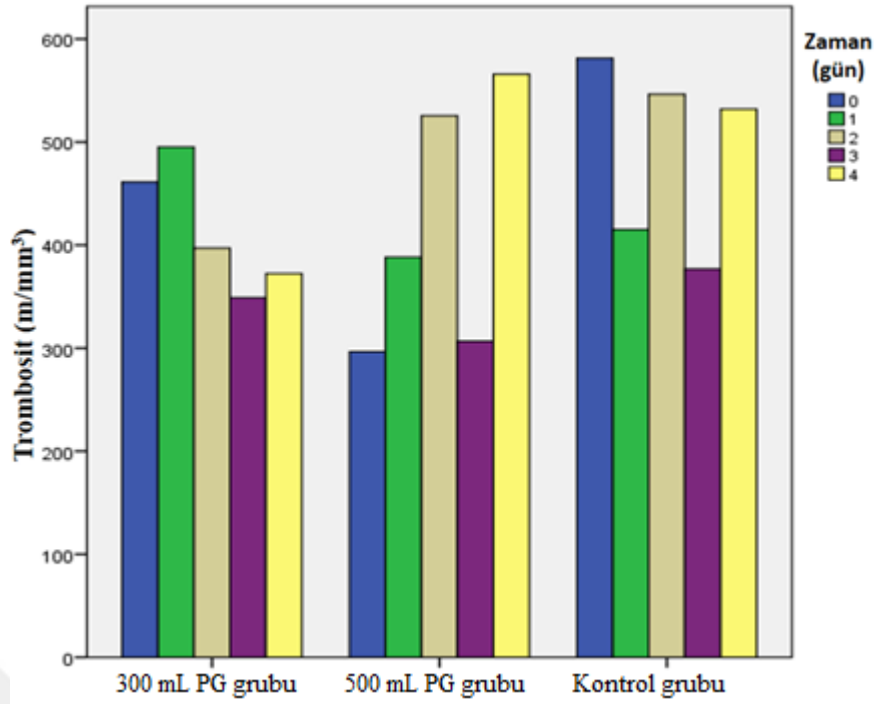


Şekil 4.8. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda hemoglobin düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.2.6. Trombosit

Tablo 4.2 incelendiğinde Trombosit düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 388,50 (109-806), 1. gün 429 (181-1008), 2. gün 371 (283-525), 3. gün 308 (244-523), 4. gün 369 (276-498); 500 mL PG grubunda 0. gün 293,5 (72-434), 1. gün 382,5 (112-810), 2. gün 462 (297-890), 3. gün 286,5 (194-498), 4. gün 410,50 (270-1226); kontrol grubunda 0. gün 582,5 (109-974), 1. gün 274 (209-1056), 2. gün 520 (239-1065), 3. gün 312,5 (242-673), 4. gün 408,50 (282-1017) olarak belirlendi.

Trombosit düzeyi 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırılmasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($P>0,05$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda trombosit sayısının zamana göre ortalama değerleri

Tablo 4.2. Kontrol ve PG uygulanan gruplarda sığırlara ait hematolojik bulguların ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Hematolojik Bulgular	Zaman (gün)	300 mL PG Grubu	500 mL PG Grubu	Kontrol Grubu
WBC (m/mm ³)	0	8,50 (6-11)	7,50 (6-10) ^{BC}	7,00 (5-8)
	1	8,50 (6-10)	8,00 (7-8) ^{BC}	7,00 (6-11)
	2	9,00 (7-10)	7,00 (7-8) ^C	7,00 (6-9)
	3	7,50 (7-13)	9,00 (7-12) ^A	8,00 (5-8)
	4	8,00 (7-10)	8,50 (7-11) ^{AB}	7,00 (6-9)
RBC (M/mm ³)	0	7,5 (5-9)	7,00 (6-8)	7,5 (6-9)
	1	8,00 (7-8)	7,00 (6-8)	8,00 (6-9)
	2	8,00 (6-8)	7,00 (6-8)	7,5 (6-9)
	3	8,00 (7-9)	7,00 (6-8)	7,5 (6-9)
	4	7,00 (7-8)	7,00 (6-8)	8,00 (6-9)

Tablo 4.2. (Devamı)

MCV(fL)	0	48,5 (41-54) ^A	49 (32-56) ^A	50 (43-57) ^A
	1	50 (41-54) ^A	51 (42-58) ^A	52 (44-58) ^A
	2	49 (41-54) ^A	51 (42-58) ^A	51 (44-57) ^A
	3	50 (41-54) ^A	51 (42-58) ^A	51,50 (45-58) ^A
	4	36,5 (31-38) ^B	35 (33-39) ^B	37,5 (35-43) ^B
HCT (%)	0	37 (24-39) ^B	34,5 (31-40) ^B	37 (35-42) ^B
	1	36,5 (34-40) ^B	35 (33-40) ^B	38 (34-42) ^B
	2	37 (34-40) ^B	34 (32-39) ^B	36,5 (34-42) ^B
	3	38,50 (34-40) ^B	34,50 (31-39) ^B	38 (34-41) ^B
	4	49,5 (44-54) ^A	51 (42-57) ^A	51,5 (44-57) ^A
Hb (g/dl)	0	11,00 (10-12)	11,00 (10-12)	11,5 (10-13)
	1	11,00 (10-12)	10,00 (9-12)	11,00 (9-13)
	2	11,00 (11-12)	11,00 (10-12)	11,5 (10-13)
	3	12,00 (11-12) ^a	10,00 (10-12) ^b	11,5 (10-13) ^a
	4	12,00 (11-14) ^a	11,00 (11-12) ^b	12,00 (11-13) ^a
THR (m/mm ³)	0	388,50 (109-806)	293,5 (72-434)	582,5 (109-974)
	1	429 (181-1008)	382,5 (112-810)	274 (209-1056)
	2	371 (283-525)	462 (297-890)	520 (239-1065)
	3	308 (244-523)	286,5 (194-498)	312,5 (242-673)
	4	369 (276-498)	410,50 (270-1226)	408,50 (282-1017)

^{a, b}: Aynı satırdaki küçük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

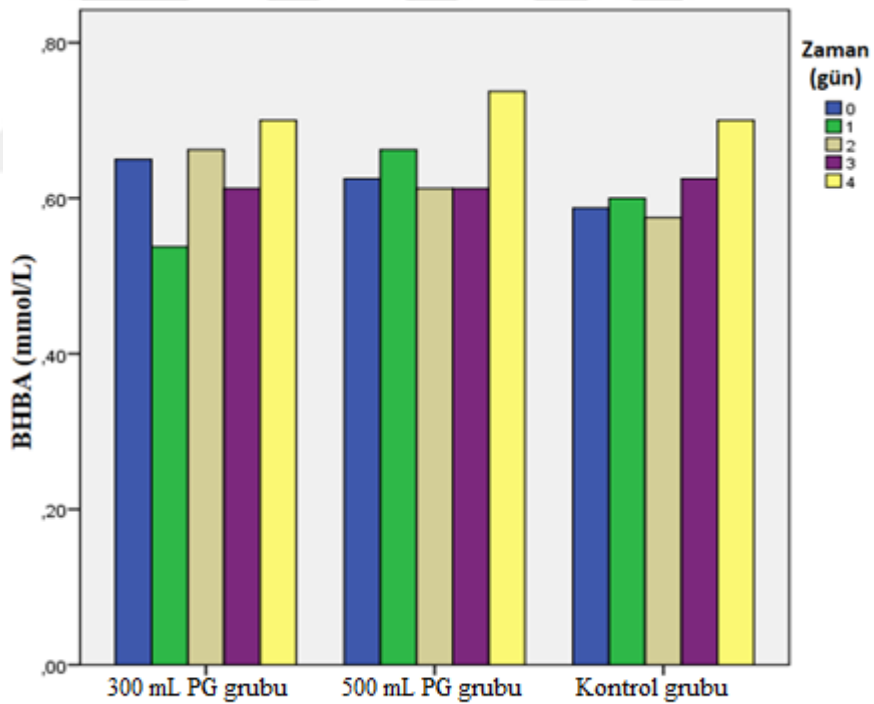
^{A, B}: Aynı sütundaki büyük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

4.3. Biyokimyasal Bulgular

4.3.1. Beta Hidroksi Bütirik Asit

Tablo 4.3 incelendiğinde BHBA düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 0,60 (0,50-0,90), 1. gün 0,50 (0,40-0,70), 2. gün 0,70 (0,50-0,80), 3. gün 0,60 (0,50-0,70), 4. gün 0,70 (0,50-0,90); 500 mL PG grubunda 0. gün 0,65 (0,50-0,80), 1. gün 0,65 (0,50-0,90), 2. gün 0,70 (0,40-0,70), 3. gün 0,60 (0,50-0,80), 4. gün 0,70 (0,60-0,90); kontrol grubunda 0. gün 0,55 (0,40-0,90), 1. gün 0,60 (0,50-0,80), 2. gün 0,65 (0,00-0,80), 3. gün 0,60 (0,50-0,80), 4. gün 0,65 (0,60-0,90) olarak belirlendi.

300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol gruplarında grup içi ve gruplar arası zamana bağlı olarak BHBA değerlerinin karşılaştırılmasında farklılık bulunmadı ($P>0,05$) (Şekil 4.10).



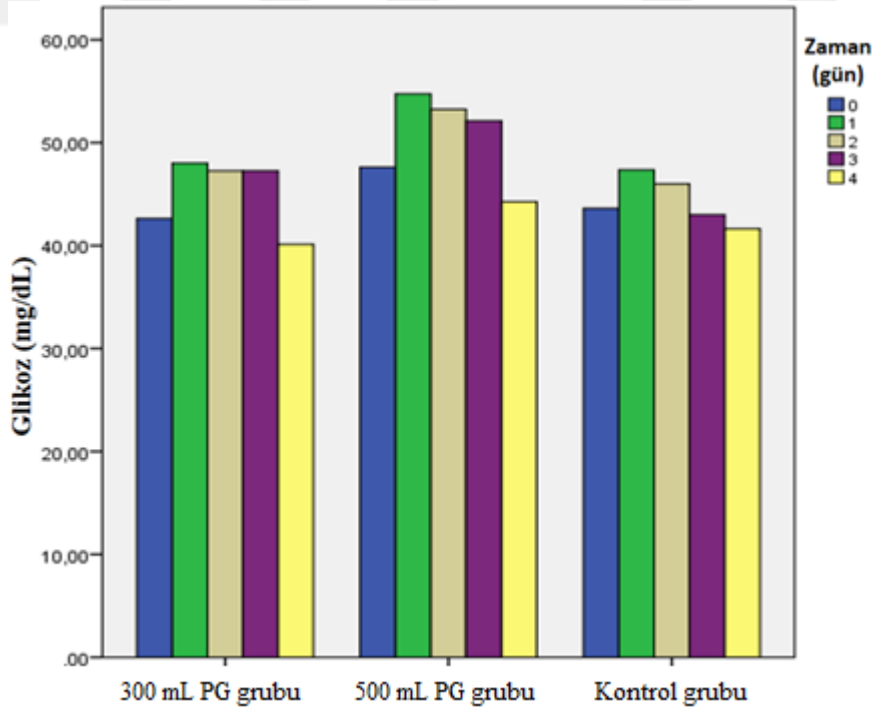
Şekil 4.10. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda BHBA yoğunluklarının zamana göre ortalama değerleri

4.3.2. Glikoz

Tablo 4.3 incelendiğinde glikoz düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 41 (32-56), 1. gün 48 (35-62), 2. gün 47 (40-54), 3. gün 47 (37-56), 4. gün 39,50 (31-55); 500 mL PG grubunda 0. gün 43,50 (35-78), 1. gün 54,50 (40-75), 2. gün 51,50 (44-62), 3. gün 52 (48-58), 4. gün 41,50 (36,68); kontrol grubunda 0. gün 42 (33-56), 1. gün 44,50 (32-63), 2. gün 45 (36-63), 3. gün 43 (36-52), 4. gün 41,50 (33-56) olarak belirlendi.

Glikoz düzeyi için gruplar arası karşılaştırmasında 0, 1, 2 ve 4. günlerde anlamlı düzeyde fark belirlenmezken ($P>0,05$), 3. zaman noktasında kontrol grubu ile 300 mL PG grubu karşılaştırıldığında 300 mL PG grubunun daha yüksek olduğu ancak bu değer anlamlı düzeyde olmadığı ($P>0,05$), 500 mL PG ile kontrol grubu kıyaslandığında 500 mL PG grubunun anlamlı ve daha yüksek olduğu bulundu ($P<0,05$).

Glikoz düzeyinin grup içi karşılaştırmasında önemli farklılık bulunmadı ($P>0,05$) (Şekil 4.11).

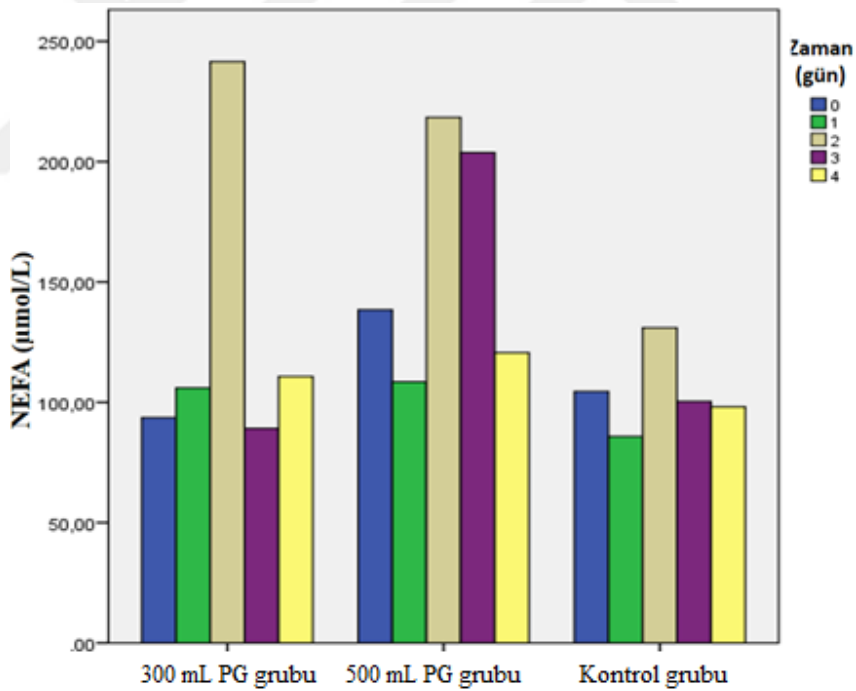


Şekil 4.11. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda glikoz düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.3. Esterleşmemiş Yağ Asitleri

Tablo 4.3 incelendiğinde NEFA düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 77,82 (60,48-199,85), 1. gün 97,57 (40,00-219,43), 2. gün 129,84 (62,31-933,13), 3. gün 76,78 (53,86-134,90), 4. gün 94,32 (62,29-196,06); 500 mL PG grubunda 0. gün 147,98 (53,54-226,95), 1. gün 83,07 (46,49-297,40), 2. gün 124,12 (47,49-724,61), 3. gün 87,59 (54,84-775,00), 4. gün 105,50 (71,00-194,00); kontrol grubunda 0. gün 94,81 (72,30-160,66), 1. gün 71,22 (52,90-203,09), 2. gün 88,54 (57,44-337,02), 3. gün 103,06 (76,51-125,58), 4. gün 92,50 (75,00-139,00) olarak belirlendi.

300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içi ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırmada NEFA düzeylerinde anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($P>0,05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda NEFA düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.4. Üre

Tablo 4.3 incelendiğinde üre düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 18,00 (16-23), 1. gün 17,00 (15-19), 2. gün 17,50 (15-21), 3. gün 17,00 (10-21), 4. gün 19,50 (18-24); 500 mL PG

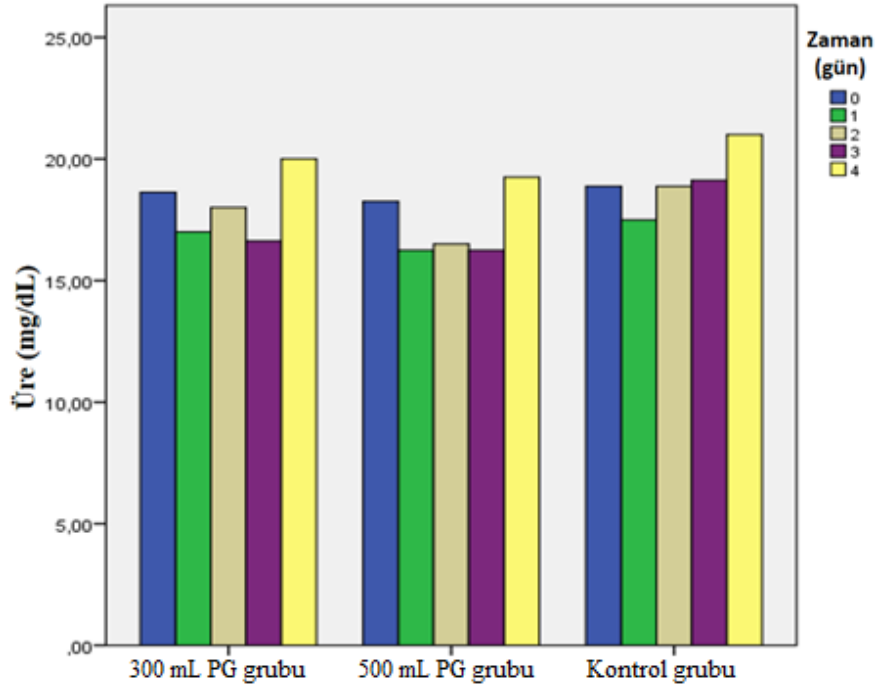
grubunda 0. gün 18,00 (16-20), 1. gün 16,00 (14-18), 2. gün 16,50 (15-18), 3. gün 16,00 (14-18), 4. gün 19,00 (18-21); kontrol grubunda 0. gün 18,50 (15-24), 1. gün 17,00 (14-22), 2. gün 19,00 (16-21), 3. gün 19,50 (16-22), 4. gün 21,00 (18-24) olarak belirlendi.

Üre düzeyi için gruplar arası zamana bağlı karşılaştırmada 0, 1, 2 ve 4. günlerde önemli farklılık belirlenmedi ($P>0,05$), ancak 3. zaman noktasında 500 mL PG grubu üre değeri kontrol grubuna göre daha düşük ($P<0,05$) belirlenirken, 500 mL PG grubu ile 300 mL PG grubu arasında önemli farklılık belirlenmedi ($P>0,05$).

Grup içi karşılaştırılmasında 300 mL PG grubunda 1. gün üre düzeyi 4. gün üre düzeyine göre düşük düzeyde belirlendi ($P<0,05$).

500 mL PG grubu üre düzeyi grup içi karşılaştırılmasında 0. güne göre 1. ve 3. günlerde azaldı ($P<0,05$), 4. günde ise arttı ($P<0,05$). Ayrıca 4. gün üre düzeyi 1 ve 3. güne kıyasla yükselme gösterdi ($P<0,05$).

Kontrol grubu grup içi karşılaştırılmasında 4. gün üre düzeyi 1. gün üre düzeyine göre yükselme gösterdi ($P<0,05$) (Şekil 4.13).



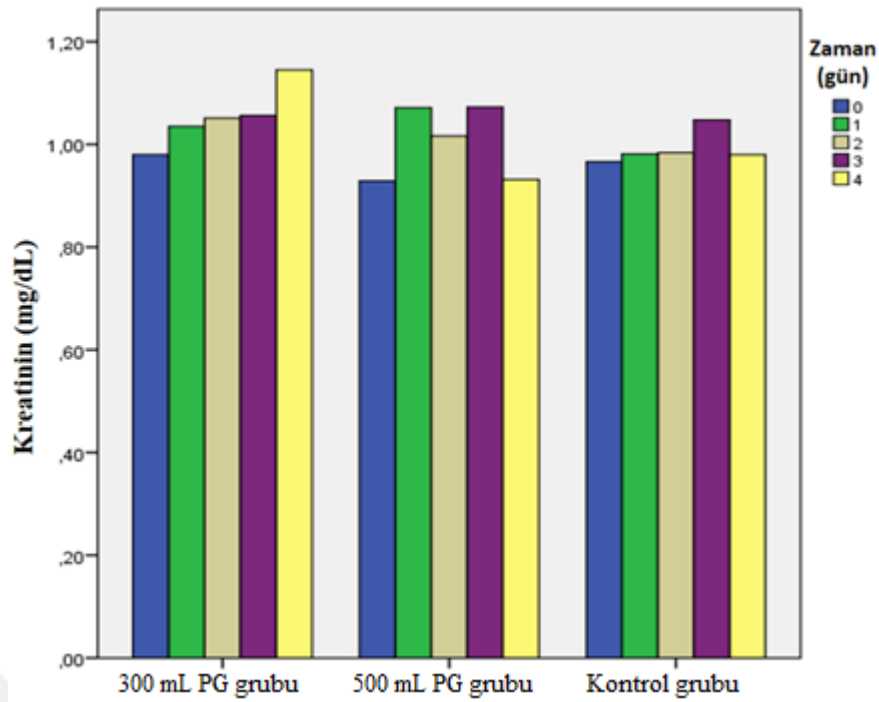
Şekil 4.13. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda üre düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.5. Kreatinin

Tablo 4.3 incelendiğinde kreatinin düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 1,01 (0,82-1,08), 1. gün 1,07 (0,81-1,14), 2. gün 1,08 (0,91-1,14), 3. gün 1,08 (0,91-1,16), 4. gün 1,05 (0,92-1,11); 500 mL PG grubunda 0. gün 0,93 (0,76-1,02), 1. gün 1,07 (1,01-1,12), 2. gün 1,01 (0,92-1,11), 3. gün 1,08 (0,99-1,15), 4. gün 0,94 (0,82-1,03); kontrol grubunda 0. gün 0,94 (0,82-1,18), 1. gün 0,94 (0,88-1,15), 2. gün 0,94 (0,86-1,21), 3. gün 0,99 (0,91-1,25), 4. gün 0,92 (0,90-1,20) olarak belirlendi.

Kreatinin düzeyinin gruplar arası karşılaştırılmasında 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grupları arasında 0, 1, 2 ve 3. günlerde önemli düzeyde fark bulunmazken ($P>0,05$), 4. gün kreatinin düzeyinin 300 mL PG grubuna kıyasla 500 mL PG grubunda anlamlı ve daha düşük olduğu ($P<0,05$), 300 mL PG ve 500 mL PG grubunun ise kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde bir fark olmadığı bulundu ($P>0,05$).

500 mL PG grubu kreatinin düzeyinin grup içi karşılaştırılmasında 0. güne kıyasla 1 ve 3. günlerde önemli düzeyde yükseldiği tespit edildi ($P<0,05$). 500 mL PG grup içinde 3. gün ile 4. gün arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve 4. gün kreatinin düzeyinin 3. güne kıyasla önemli düzeyde düştüğü ($P<0,05$) belirlendi. Kontrol grubunda grup içi karşılaştırmada ise anlamlılık yoktu ($P>0,05$) (Şekil 4.14).



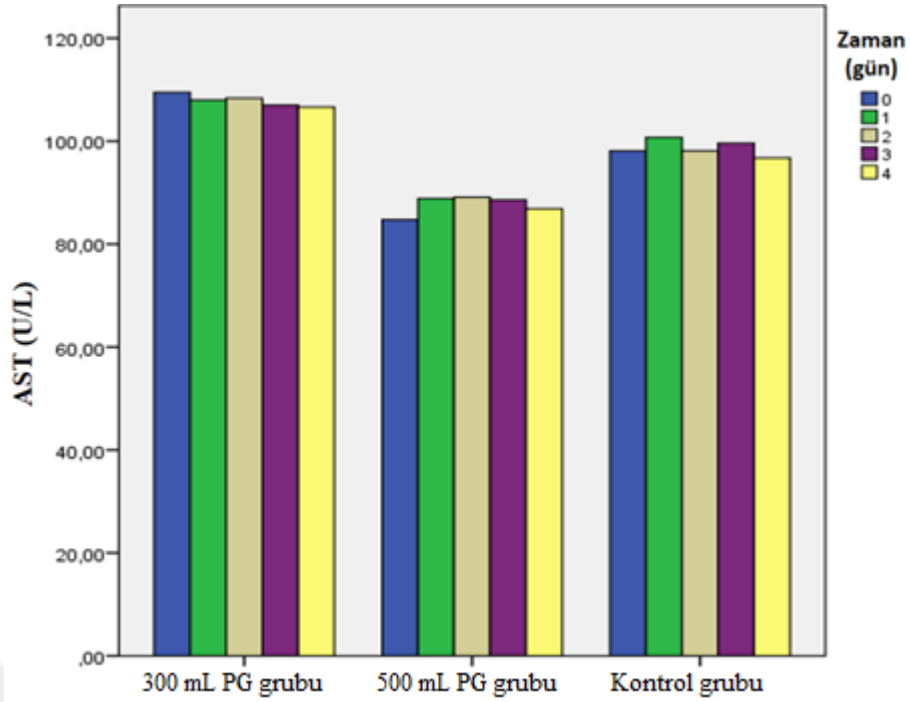
Şekil 4.14. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda kreatinin düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.6. Aspartat Aminotransferaz

Tablo 4.3 incelendiğinde AST aktivitelerinin 300 mL PG grubunda 0. gün 109,50 (89-122), 1. gün 109 (87-120), 2. gün 109,50 (84-121), 3. gün 110 (86-119), 4. gün 109 (76-118); 500 mL PG grubunda 0. gün 83,50 (72-102), 1. gün 87 (80-102), 2. gün 86,50 (77-107), 3. gün 90 (78-104), 4. gün 88 (76-98); kontrol grubunda 0. gün 101 (72-125), 1. gün 101,50 (79-130), 2. gün 99 (75-123), 3. gün 102 (78-114), 4. gün 100,50 (70-120) olarak belirlendi.

Aspartat Aminotransferaz aktivitelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında 0, 1, 2, 3 ve 4. günlerde 300 mL PG ve 500 mL PG gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklı olmadığı ($P < 0,05$) belirlendi. 300 mL ve 500 mL PG grupları arası AST değeri kıyaslandığında 300 mL PG grubunda tüm günlerde (0, 1, 2, 3 ve 4) yüksek bulundu ($P < 0,05$).

Grup içi karşılaştırmalarda AST aktiviteleri 0, 1, 2, 3 ve 4. günlerde önemli farklılık göstermedi ($P > 0,05$) (Şekil 4.15).

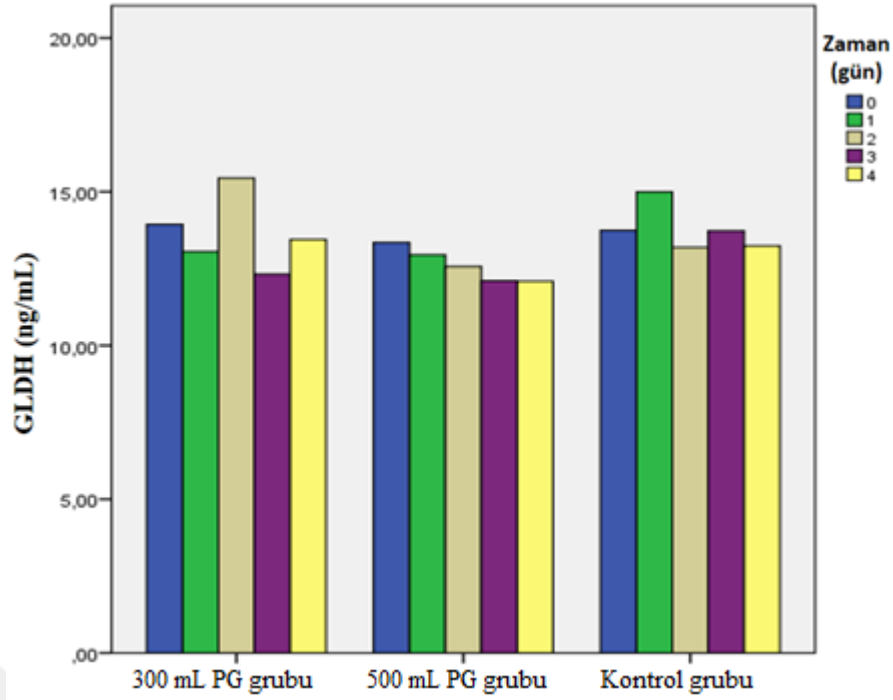


Şekil 4.15. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda AST aktivitesinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.7. Glutamat Dehidrogenaz

Tablo 4.3 incelendiğinde GLDH düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 13,21 (9,30-19,52), 1. gün 13,09 (8,61-18,41), 2. gün 15,75 (11,32-19), 3. gün 11,79 (9,28-15,64), 4. gün 12,80 (11,48-15,79); 500 mL PG grubunda 0. gün 12,87 (8,77-22,00), 1. gün 11,12 (8,53-21), 2. gün 12,88 (8,17-17,46), 3. gün 10,77 (7,93-18,94), 4. gün 12,17 (9,67-16,28); kontrol grubunda 0. gün 13,71 (10,36-17,95), 1. gün 14,49 (9,77-20,00), 2. gün 12,09 (8,78-24), 3. gün 12,59 (10,51-21), 4. gün 12,91(11,01-16,42) olarak belirlendi.

Glutamat Dehidrogenaz düzeyi 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içi ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırmada GLDH düzeylerinin önemli düzeyde farklılık belirlenmedi ($P>0,05$) (Şekil 4.16,).



Şekil 4.16. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda GLDH düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

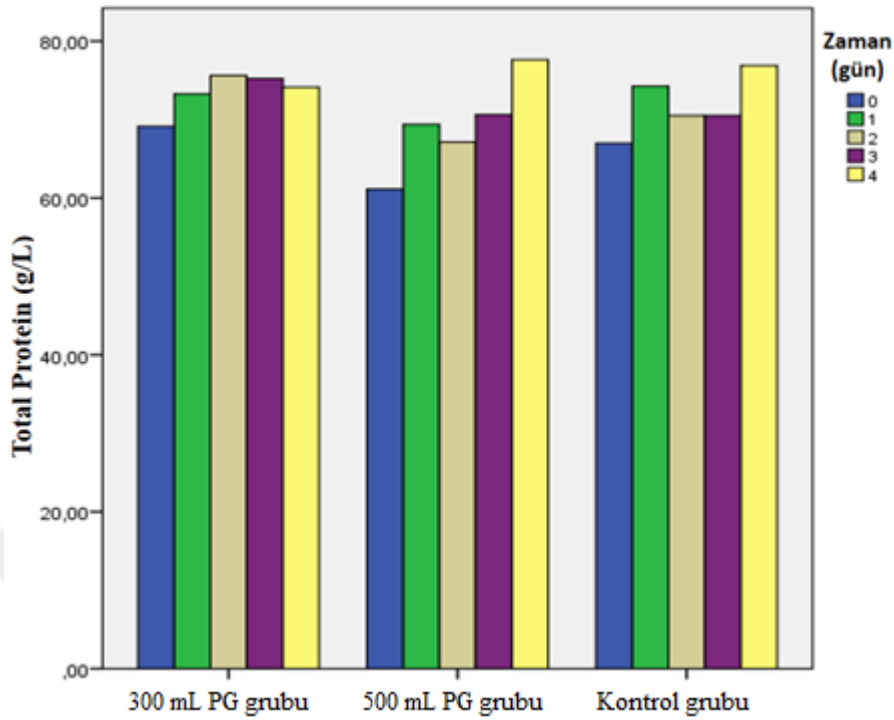
4.3.8. Toplam Protein

Tablo 4.3 incelenecek olursa Toplam protein düzeyi 300 mL PG grubunda 0 gün 70,00 (59-76), 1. gün 71,50 (60-88), 2. gün 76 (58-89), 3. gün 73,50 (63-88), 4. gün 69,50 (55-91); 500 mL PG grubunda 0. gün 62,50 (55-66), 1. gün 67,00 (62-80), 2. gün 65,50 (60-78), 3.gün 70,00 (60-82), 4. gün 77,50 (72-85); kontrol grubunda 0. gün 69,00 (60-71), 1. gün 73,00 (61-88), 2. gün 70,00 (63-87), 3. gün 70,00 (63-85), 4. gün 83,50 (61-86) olarak belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda toplam protein düzeyinin 0. gün 500 mL PG grubunda kontrol ve 300 mL PG gruplarına kıyasla daha düşük ve anlamlı olduğu belirlendi ($P<0,05$), diğer günlerde ise herhangi bir fark belirlenmedi ($P>0,05$).

Toplam protein düzeyi grup içi karşılaştırılmasında 300 mL PG grubu ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı değildi ($P>0,05$). 500 mL PG grubunda ise 3. ve 4. gün toplam protein düzeyleri 0. güne göre yüksek bulundu ($P<0,05$), ayrıca 2. gün toplam

protein düzeyinin 4. gün toplam protein düzeyiyle karşılaştırıldığında 4. gündeki düzey daha yüksek ve anlamlı bulundu ($P<0,05$) (Şekil 4.17).



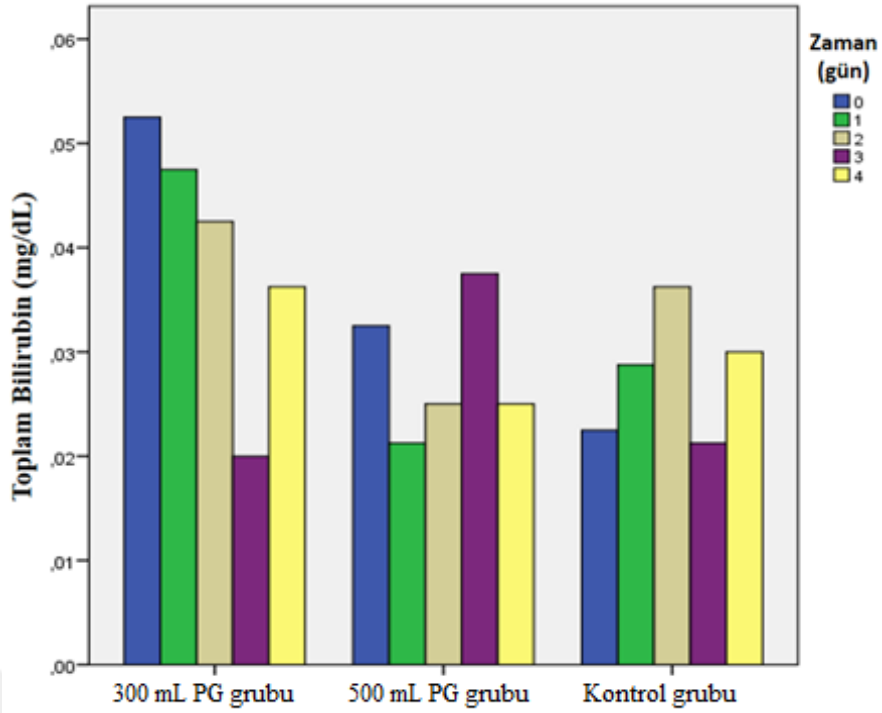
Şekil 4.17. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda toplam protein düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.9. Toplam Bilirubin

Tablo 4.3 incelendiğinde toplam bilirubin düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 0,04 (0,02-0,09), 1. gün 0,04 (0,01-0,09), 2. gün 0,05 (0,01-0,07), 3. gün 0,01 (0,01-0,04), 4. gün 0,04 (0,01-0,06); 500 mL PG grubunda 0. gün 0,03 (0,01-0,05), 1. gün 0,01 (0,01-0,04), 2. gün 0,02 (0,01-0,04), 3. gün 0,02 (0,01-0,015), 4. gün 0,02 (0,01-0,06); kontrol grubunda 0. gün 0,01 (0,01-0,05), 1. gün 0,03 (0,00-0,06), 2. gün 0,03 (0,01-0,08), 3. gün 0,01 (0,01-0,06), 4. gün 0,02 (0,01-0,06) olarak belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda toplam bilirubinin 0. gün düzeylerinde kontrol grubuna göre 300 mL PG grubunda daha yüksek olduğu belirlenirken ($P<0,05$), 500 mL PG grubuna kıyasla farklılık bulunmadı ($P>0,05$).

Toplam bilirubinin zamana bağlı grup içi karşılaştırılmasında anlamlı düzeyde bir farklılık belirlenmedi ($P>0,05$) (Şekil 4.18).

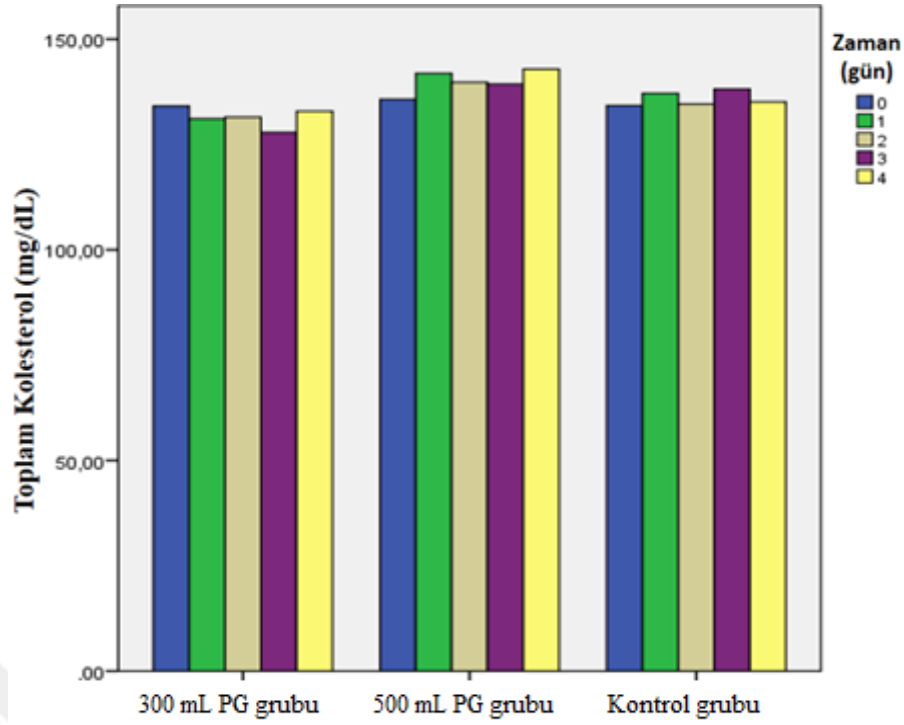


Şekil 4.18. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda toplam bilirubin seviyesinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.10. Toplam Kolesterol

Tablo 4.3 incelendiğinde Toplam kolesterol düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 135 (94-166), 1. gün 133,50 (93-163), 2. gün 131,50 (91-166), 3. gün 128 (96-161), 4. gün 136 (90-161); 500 mL PG grubunda 0. gün 136,50 (126-149), 1. gün 143 (125-159), 2. gün 140,50 (120-156), 3. gün 139 (122-163), 4. gün 143 (133-160); kontrol grubunda 0. gün 132,50 (79-188), 1. gün 136 (82-200), 2. gün 130,50 (79-192), 3. gün 137,50 (80-188), 4. gün 130 (87-188) olarak belirlendi.

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırmalarda toplam kolesterol düzeylerinin önemli düzeyde farklı olmadığı bulundu ($P>0,05$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda toplam kolesterol seviyesinin zamana göre ortalama değerleri

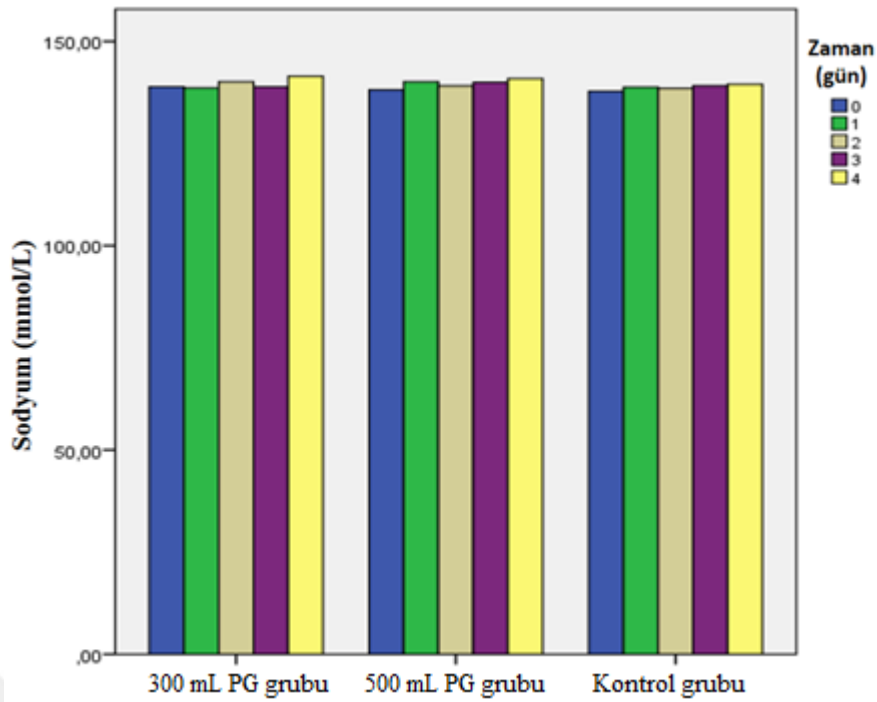
4.3.11. Trigliserit

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içi ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırmada trigliserit düzeylerinin önemli düzeyde farklı olmadığı belirlendi ($P>0,05$) (Tablo 4.4. ve Tablo 4.5).

4.3.12. Sodyum

Tablo 4.3 incelendiğinde Na^+ düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 139 (137-140), 1. gün 138 (136-144), 2. gün 139 (139-144), 3. gün 139 (137-141), 4. gün 141 (138-146); 500 mL PG grubunda 0. gün 138 (134-142), 1. gün 140 (137-144), 2. gün 139 (136-142), 3. gün 140 (137-143), 4. gün 140,50 (137-147); kontrol grubunda 0. gün 138 (137-139), 1. gün 138 (136-142), 2. gün 138 (136-144), 3. gün 139 (137-142), 4. gün 140 (135-144) olarak belirlendi.

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içi ve gruplar arasında zamana göre karşılaştırmada Na^+ seviyelerinin önemli düzeyde farklı olmadığı bulundu ($P>0,05$) (Şekil 4.20).



Şekil.4.20. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda sodyum seviyesinin zamana göre ortalama değerleri.

4.3.13. Potasyum

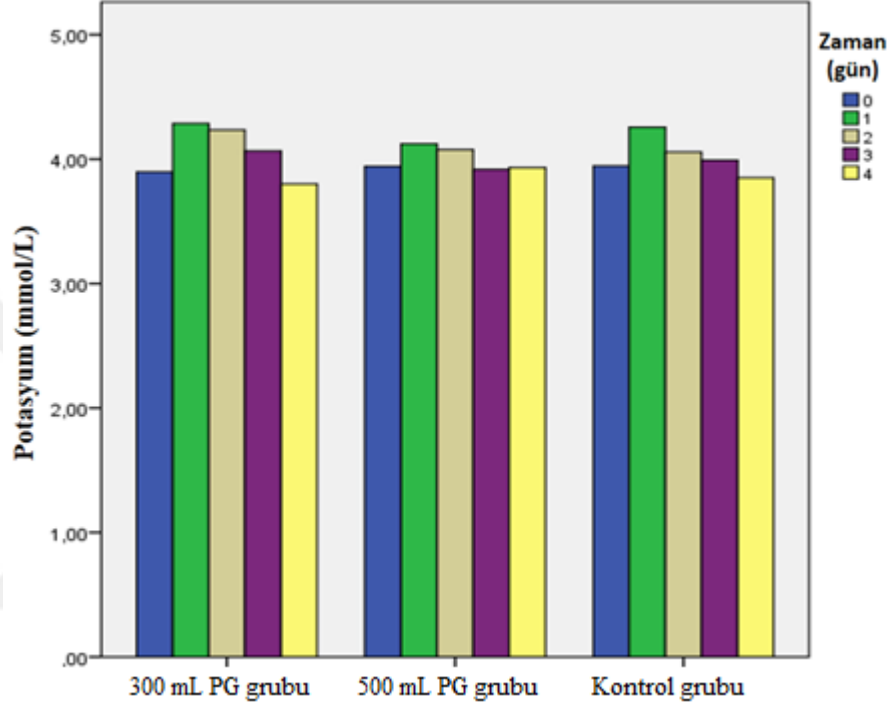
Tablo 4.3 incelendiğinde K^+ düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 3,84 (3,54-4,36), 1. gün 4,22 (4,01-4,65), 2. gün 4,19 (3,99-4,49), 3. gün 4,04 (3,79-4,40), 4. gün 3,86 (3,35-4,02); 500 mL PG grubunda 0. gün 4 (3,69-4,09), 1. gün 4,15 (3,78-4,56), 2. gün 4,05 (3,88-4,41), 3. gün 3,88 (3,29-4,28), 4. gün 3,93 (3,37-4,44); kontrol grubunda 0. gün 4 (3,67-4,19), 1. gün 4,21 (3,92-4,65), 2. gün 3,99 (3,69-4,45), 3. gün 3,94 (3,72-4,55), 4. gün 3,86 (3,42-4,45) olarak belirlendi,

300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grupları arasında zamana bağlı karşılaştırmalarda K^+ seviyelerinin önemli düzeyde farklı olmadığı belirlendi ($P>0,05$).

300 mL PG grubunun zamana göre grup içi karşılaştırmalarında 0. güne kıyasla 1 ve 2. günde arttığı belirlendi ($P<0,05$), 0. güne kıyasla 3. günde artış olduğu ancak bu artışın önemli olmadığı bulundu ($P>0,05$). 300 mL PG grubunda 4. gün K^+ değeri 1 ve 2. gün ile kıyaslandığında azaldığı belirlendi ($P<0,05$).

500 mL PG grubu K^+ seviyelerinin zamana bağlı grup içi karşılaştırmasında önemli düzeyde farklılık belirlenmedi ($P>0,05$).

Kontrol grubu K^+ seviyelerinin zamana bağlı grup içi karşılaştırılmasında 4. gün K^+ seviyesi 1. gün değerine göre anlamlı ve daha düşük olduğu belirlendi ($P<0,05$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda Potasyum seviyelerinin zamana göre ortalama değerleri

4.3.14. Klor

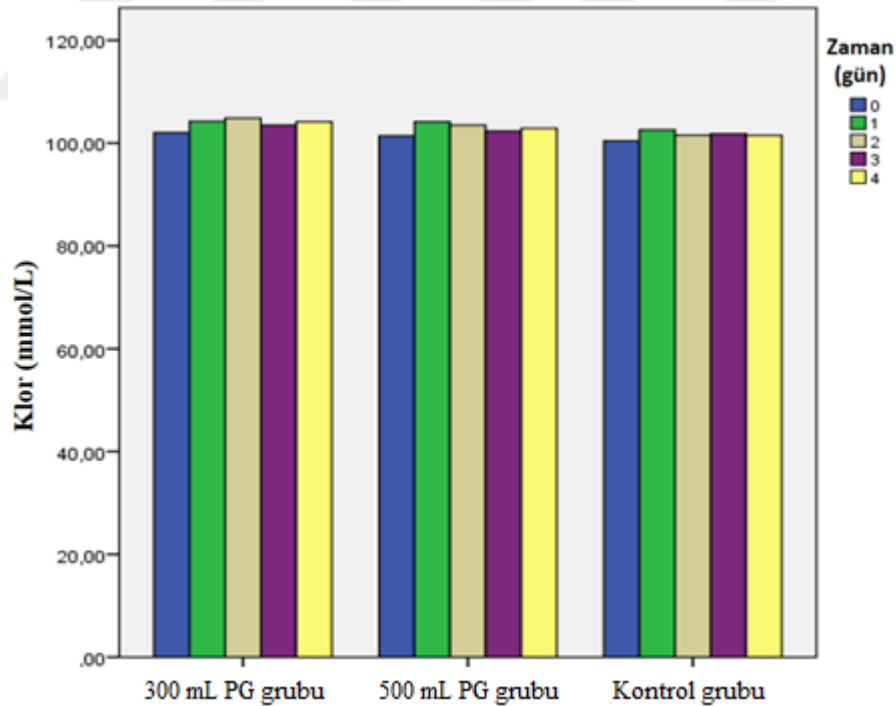
Tablo 4.3 incelendiğinde Cl⁻ düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 102 (99,20-105), 1. gün 104 (103-106), 2. gün 105 (103-106), 3. gün 103 (101-106), 4. gün 104,50 (102-106); 500 mL PG grubunda 0. gün 102 (98,20-104), 1. gün 104 (102-107), 2. gün 103,50 (101-106), 3. gün 102,50 (99,50-105), 4. gün 102,50 (101-105); kontrol grubunda 0. gün 101 (97,70-103), 1. gün 102,50 (99,80-106), 2. gün 101,50 (98,20-106), 3. gün 101,50 (98,20-105), 4. gün 101,50 (98,50-104) olarak belirlendi.

Cl⁻ düzeyi 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalarda 0, 1 ve 3. günlerde istatistiksel olarak farklı olmadığı ($P>0,05$)

belirlendi. 2. ve 4. günlerde Cl^- değeri kontrol grubuna kıyasla 300 mL PG grubunda önemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0,05$), ayrıca 2. ve 4. günlerde 300 mL PG ve 500 mL PG grupları arasında karşılaştırmada Cl^- seviyelerinin farklı olmadığı ($P>0,05$) ve yine 2. ve 4. günlerde kontrol grubu ile 500 mL PG grubu arasında karşılaştırmalarda Cl^- seviyelerinde farklılık belirlenmedi ($P>0,05$).

Cl^- seviyelerinin grup içi karşılaştırılmasında ise kontrol grubunda istatistiksel fark belirlenmezken ($P>0,05$), 300 mL PG grubu ve 500 mL PG grubu içerisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($P<0,05$).

Cl^- düzeyi 300 mL PG grubunda 0. güne kıyasla 1, 2 ve 4. günlerde arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P<0,05$). 500 mL PG grubunda ise 0. güne kıyasla 1. gün Cl^- seviyesinin arttığı ve bu artışın anlamlı olduğu belirlendi ($P<0,05$), diğer günlerde anlamlı olmadığı bulundu ($P>0,05$) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda klor seviyelerinin zamana göre ortalama değerleri

Tablo 4.3. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum biyokimyasal parametrelerin ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama±standart hata değerleri

Biyokimyasal Bulgular	Zaman (gün)	300 mL PG Grubu	500 mL PG Grubu	Kontrol Grubu
BHBA(mmol/L)	0	0,60 (0,50-0,90)	0,65 (0,50-0,80)	0,55 (0,40-0,90)
	1	0,50 (0,40-0,70)	0,65 (0,50-0,90)	0,60 (0,50-0,80)
	2	0,70 (0,50-0,80)	0,70 (0,40-0,70)	0,65 (0,00-0,80)
	3	0,60 (0,50-0,70)	0,60 (0,50-0,80)	0,60 (0,50-0,80)
	4	0,70 (0,50-0,90)	0,70 (0,60-0,90)	0,65 (0,60-0,90)
Glikoz (mg/dl)	0	41 (32-56)	43,50 (35-78)	42 (33-56)
	1	48 (35-62)	54,50 (40-75)	44,50 (32-63)
	2	47 (40-54)	51,50 (44-62)	45 (36-63)
	3	47 (37-56) ^{ab}	52 (48-58) ^a	43 (36-52) ^b
	4	39,50 (31-55)	41,50 (36-68)	41,50 (33-56)
NEFA(μmol/L)	0	77,82 (60,48-199,85)	147,98 (53,54-226,95)	94,81 (72,30-160,66)
	1	97,57 (40,00-219,43)	83,07 (46,49-297,40)	71,22 (52,90-203,09)
	2	129,84 (62,31-933,13)	124,12 (47,49-724,61)	88,54 (57,44-337,02)
	3	76,78 (53,86-134,90)	87,59 (54,84-775,00)	103,06 (76,51-125,58)
	4	94,32 (62,29-196,06)	105,50 (71,00-194,00)	92,50 (75,00-139,00)
Üre (mg/dl)	0	18,62±0,80 18,00 (16-23) ^{AB}	18,25±0,55 ^B 18,00 (16-20)	18,87±0,98 ^{AB} 18,50 (15-24)
	1	17,00±0,56 17,00 (15-19) ^B	16,25±0,49 ^C 16,00 (14-18)	17,50±0,90 ^B 17,00 (14-22)
	2	18,00±0,77 17,50 (15-21) ^{AB}	16,50±0,42 ^{BC} 16,50 (15-18)	18,87±0,63 ^{AB} 19,00 (16-21)
	3	16,62±1,11 17,00 (10-21) ^{Bab}	16,25±0,49 ^C 16,00 (14-18) ^a	19,12±0,63 ^{AB} 19,50 (16-22) ^b
	4	20,00±0,70 19,50 (18-24) ^A	19,25±0,45 ^A 19,00 (18-21)	21,00±0,73 ^A 21,00 (18-24)

Tablo 4.3. (Devamı)

Kreatinin (mg/dl)	0	0,98±0,03 1,01 (0,82-1,08)	0,92±0,03 ^{BC} 0,93 (0,76-1,02)	0,96±0,04 0,94 (0,82-1,18)
	1	1,03±0,04 1,07 (0,81-1,14)	1,07±0,01 ^A 1,07 (1,01-1,12)	0,98±0,03 0,94 (0,88-1,15)
	2	1,05±0,02 1,08 (0,91-1,14)	1,01±0,02 ^{ABC} 1,01 (0,92-1,11)	0,98±0,04 0,94 (0,86-1,21)
	3	1,05±0,03 1,08 (0,91-1,16)	1,07±0,02 ^A 1,08 (0,99-1,15)	1,04±0,04 0,99 (0,91-1,25)
	4	1,14±0,11 1,05 (0,92-1,91) ^a	0,93±0,02 ^C 0,94 (0,82-1,03) ^b	0,98±0,04 0,92 (0,90-1,20) ^{ab}
AST (U/L)	0	109,50 (89-122) ^a	83,50 (72-102) ^b	101 (72-125) ^{ab}
	1	109 (87-120) ^a	87 (80-102) ^b	101,50 (79-130) ^{ab}
	2	109,50 (84-121) ^a	86,50 (77-107) ^b	99 (75-123) ^{ab}
	3	110 (86-119) ^a	90 (78-104) ^b	102 (78-114) ^{ab}
	4	109 (76-118) ^a	88 (76-98) ^b	100,50 (70-120) ^{ab}
GLDH (ng/mL)	0	13,21 (9,30-19,52)	12,87 (8,77-22,00)	13,71 (10,36-17,95)
	1	13,09 (8,61-18,41)	11,12 (8,53-21)	14,49 (9,77-20,00)
	2	15,75 (11,32-19)	12,88 (8,17-17,46)	12,09 (8,78-24)
	3	11,79 (9,28-15,64)	10,77 (7,93-18,94)	12,59 (10,51-21)
	4	12,80 (11,48-15,79)	12,17 (9,67-16,28)	12,91 (11,01-16,42)
Toplam Protein (g/L)	0	70,00 (59-76) ^a	62,50 (55-66) ^{Bb}	69,00 (60-71) ^a
	1	71,50 (60-88)	67,00 (62-80) ^{ABCD}	73,00 (61-88)
	2	76 (58-89)	65,50 (60-78) ^{BCD}	70,00 (63-87)
	3	73,50 (63-88)	70,00 (60-82) ^{AC}	70,00 (63-85)
	4	69,50 (55-91)	77,50 (72-85) ^A	83,50 (61-86)

Tablo 4.3. (Devamı)

Toplam Bilirubin (mg/dl)	0	0,04 (0,02-0,09) ^a	0,03 (0,01-0,05) ^{ab}	0,01 (0,01-0,05) ^b
	1	0,04 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,04)	0,03 (0,00-0,06)
	2	0,05 (0,01-0,07)	0,02 (0,01-0,04)	0,03 (0,01-0,08)
	3	0,01 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,15)	0,01 (0,01-0,06)
	4	0,04 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,06)
Toplam Kolesterol (mg/dl)	0	135 (94-166)	136,50 (126-149)	132,50 (79-188)
	1	133,50 (93-163)	143 (125-159)	136 (82-200)
	2	131,50 (91-166)	140,50 (120-156)	130,50 (79-192)
	3	128 (96-161)	139 (122-163)	137,50 (80-188)
	4	136 (90-161)	143 (133-160)	130 (87-188)
Na ⁺ (mmol/L)	0	139 (137-140)	138 (134-142)	138 (137-139)
	1	138 (136-144)	140 (137-144)	138 (136-142)
	2	139 (139-144)	139 (136-142)	138 (136-144)
	3	139 (137-141)	140 (137-143)	139 (137-142)
	4	141 (138-146)	140,50 (137-147)	140 (135-144)
K ⁺ (mmol/L)	0	3,89±0,09 3,84 (3,54-4,36) ^B	3,94±0,05 4 (3,69-4,09)	3,94±0,07 ^{AB} 4 (3,67-4,19)
	1	4,28±0,07 4,22 (4,01-4,65) ^A	4,12±0,09 4,15 (3,78-4,56)	4,25±0,10 ^A 4,21 (3,92-4,65)
	2	4,23±0,07 4,19 (3,99-4,49) ^A	4,07±0,05 4,05 (3,88-4,41)	4,05±0,09 ^{AB} 3,99 (3,69-4,53)
	3	4,06±0,06 4,04 (3,79-4,40) ^{ABC}	3,91±0,11 3,88 (3,29-4,28)	3,99±0,09 ^{AB} 3,94 (3,72-4,55)
	4	3,80±0,08 3,86 (3,35-4,02) ^{BC}	3,93±0,11 3,93 (3,37-4,44)	3,85±0,10 ^B 3,86 (3,42-4,45)
Cl ⁻ (mmol/L)	0	102,02±0,63 102 (99,20-105) ^B	101,42±0,72 ^B 102 (98,20-104)	100,45±0,80 101 (97,70-103)
	1	104,25±0,45 104 (103-106) ^A	104,12±0,58 ^A 104 (102-107)	102,60±0,66 102,50 (99,80-106)
	2	104,87±0,39 105 (103-106) ^{Aa}	103,50±0,56 ^{AB} 103,50 (101-106) ^{ab}	101,55±0,84 101,50 (98,20-106) ^b
	3	103,50±0,59 103 (101-106) ^{AB}	102,31±0,66 ^{AB} 102,50 (99,50-105)	101,77±0,70 101,50 (98,20-105)
	4	104,12±0,47 104,50 (102-106) ^{Aa}	102,87±0,51 ^{AB} 102,50 (101-105) ^{ab}	101,51±0,76 101,50 (98,50-104) ^b

^{a,b}: Aynı satırdaki küçük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

^{A,B,C}: Aynı sütundaki büyük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

Tablo 4.4. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum trigliserit değerleri ve gruplar arası istatistik karşılaştırmaları.

Zaman	Hayvanların Grup Numarası	Ölçülen Değerler (mg/dl)				P Değerleri
		<10	10	11	13	
0	1	8				
	2	8				
	3	8				
1	1	8	0	0	0	P>0,05
	2	5	1	1	1	
	3	5	1	1	1	
2	1	8	0	0	0	P>0,05
	2	6	1	1	0	
	3	6	1	0	1	
3	1	8		0		P>0,05
	2	7		1		
	3	8		0		
4	8					
	8					
	8					

Tablo 4.5. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum trigliserit değerleri ve grup içi istatistik karşılaştırmaları

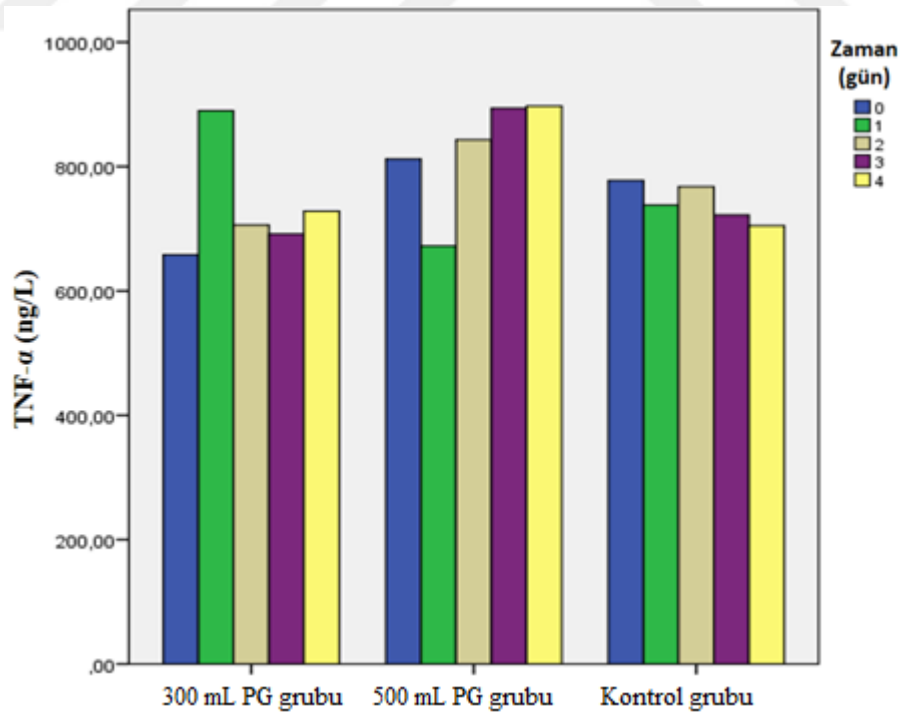
Hayvanların Grup Numarası	Zaman	Ölçülen Değerler (mg/dl)				P Değerleri
		<10	10	11	13	
1	0	8				
	1	8				
	2	8				
	3	8				
	4	4				
2	0	8	0	0	0	P>0,05
	1	5	1	1	1	
	2	6	1	1	0	
	3	7	0	1	0	
	4	8	0	0	0	
3	0	8	0	0	0	P>0,05
	1	5	1	1	1	
	2	6	1	0	1	
	3	8	0	0	0	
	4	8	0	0	0	

4.4. Biyobelirteç Bulguları

4.4.1. Tümör Nekroz Faktör

Tablo 4.6 incelendiğinde TNF- α düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 692,73 (502,88-747,48), 1. gün 869,43 (359,09-1738,43), 2. gün 682,50 (495,32-971,81), 3. gün 676,53 (429,65-938,68), 4. gün 771,25 (449,91-967,29); 500 mL PG grubunda 0. gün 664,97 (342,33-1675,26), 1. gün 556,74 (423,80-1338,90), 2. gün 745,65 (435,07-1563,68), 3. gün 870,17 (437,04-1608,75), 4. gün 887,60 (501,67-1809,18); kontrol grubunda 0. gün 738,84 (503,61-1235,42), 1. gün 688,50 (614,62-1153,64), 2. gün 690,33 (524,82-1561,86), 3. gün 689,60 (568,13-985,43), 4. gün 708,03 (594,75-853,82) olarak belirlendi.

TNF- α 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre TNF- α değerlerinin karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık olmadığı ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 4.23).



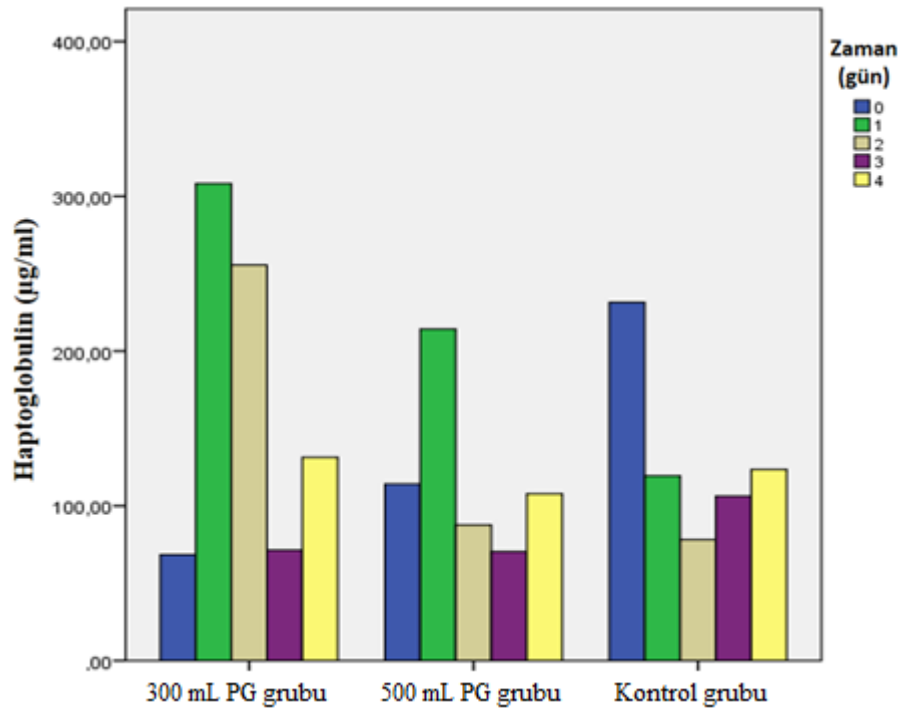
Şekil 4.23. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda TNF- α düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.4.2. Haptoglobin

Tablo 4.6 incelendiğinde haptoglobin düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 70,07 (43,09-97,80), 1. gün 291,37 (194,00-525,11), 2. gün 284,46 (56,13-409,47), 3. gün 71,03 (48,65-104,19), 4. gün 136,39 (90,58-162,05); 500 mL PG grubunda 0. gün 110,29 (64,15-174,14), 1. gün 188,22 (168,13-302,08), 2. gün 72,91 (47,14-152,52), 3. gün 70,56 (52,19-99,98), 4. gün 114,48 (71,33-133,47); kontrol grubunda 0. gün 244,07 (161,03-299,02), 1. gün 81,26 (52,86-338,14), 2. gün 78,26 (62,95-98,27), 3. gün 111,77 (71,56-134,15), 4. gün 118,51 (91,69-168,22) olarak belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmada 1. günde Hpt değerinin kontrol grubuna kıyasla 300 mL PG grubunda arttığı ($P<0,05$), 3. günde kontrol grubuna kıyasla 300 mL ve 500 mL PG gruplarında azalma bulundu ($P<0,05$).

Grup içi karşılaştırmalarda 300 mL PG grubunda Hpt düzeylerinin 0. güne kıyasla 1. ve 2. günlerde yükseldiği ($P<0,05$), 500 mL grubunda ise 0. güne kıyasla 1. günde yükseldiği ($P<0,05$), 2. ve 3. günlerde ise azaldığı ($P<0,05$) belirlendi (Şekil 4.24).

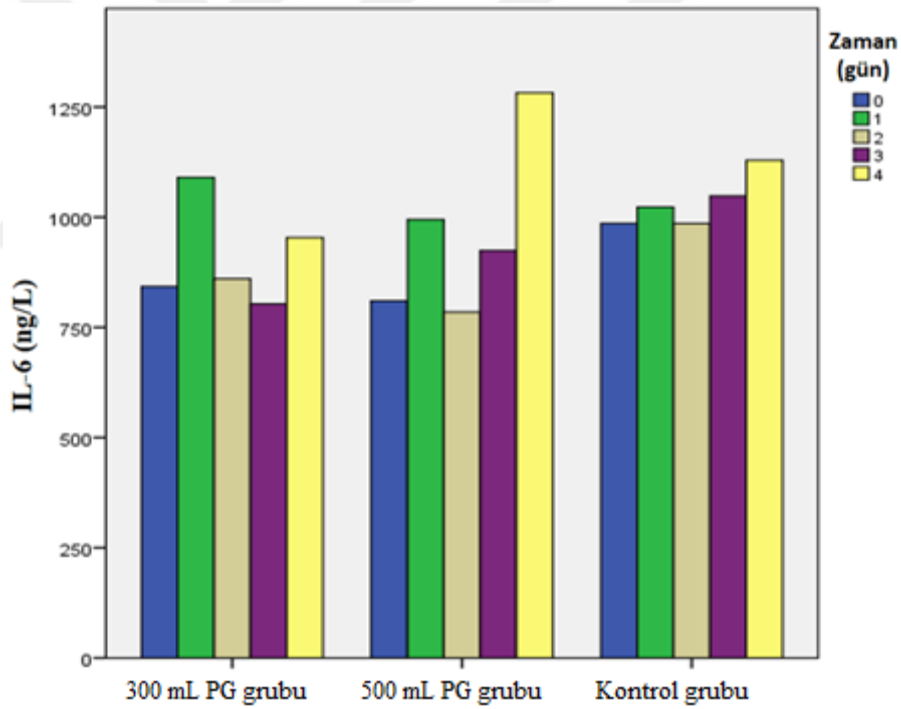


Şekil 4.24. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda Hpt düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.4.3. İnterlökin

Tablo 4.6 incelendiğinde IL-6 düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 683,50 (536-1423), 1. gün 958,50 (581-1834), 2. gün 890 (477-1182), 3. gün 796 (493-1255), 4. gün 930 (390-1372); 500 mL PG grubunda 0. gün 715 (301-1430), 1. gün 723 (457-2573), 2. gün 765 (529-1167), 3. gün 832,50 (367-1662), 4. gün 1092,50 (653-2976); kontrol grubunda 0. gün 919 (609-1624), 1. gün 983 (547-1632), 2. gün 921 (287-1864), 3. gün 944 (344-2433), 4. gün 993 (488-2377) olarak belirlendi.

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre IL-6 değerlerinin karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık olmadığı ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda IL-6 düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

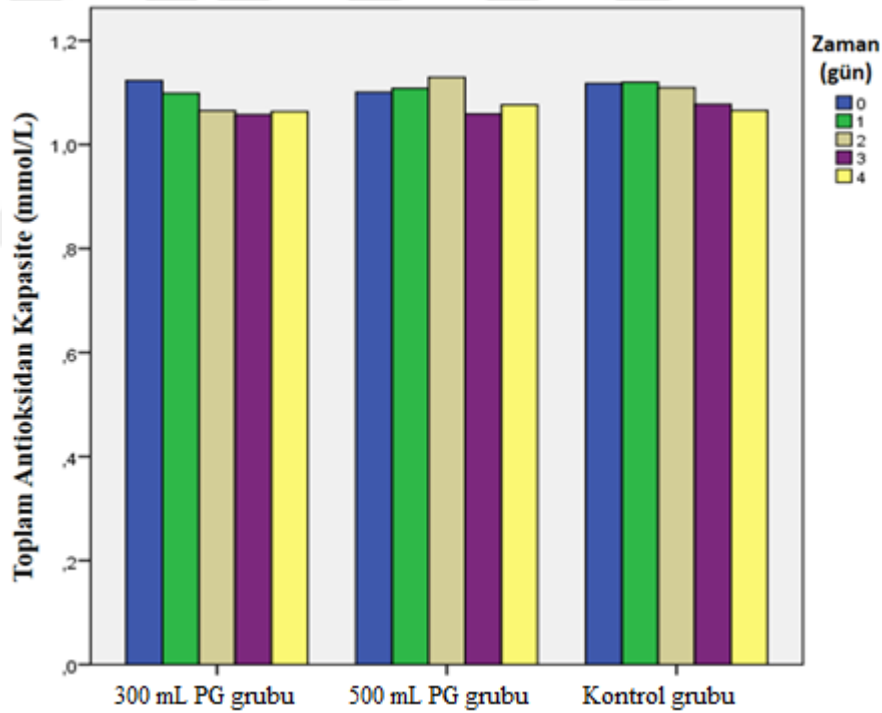
4.4.4. Toplam Antioksidan Kapasite

Tablo 4.6 incelendiğinde TAK düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 1,12 (1,03-1,18), 1. gün 1,11 (1,01-1,15), 2. gün 1,06 (1,01-1,10), 3. gün 1,04 (1,00-1,11), 4. gün 1,06 (1,02-1,09); 500 mL PG grubunda 0. gün 1,09 (1,04-1,15), 1. gün 1,10 (1,04-1,16),

2. gün 1,11 (1,06-1,31), 3. gün 1,06 (1,00-1,13), 4. gün 1,06 (1,01-1,16); kontrol grubunda 0. gün 1,12 (1,04-1,18), 1. gün 1,12 (1,02-1,20), 2. gün 1,09 (1,05-1,24), 3. gün 1,06 (1,04-1,12), 4. gün 1,06 (1,03-1,11) olarak belirlendi.

TAK değeri için gruplar arası karşılaştırılmasında 0, 1, 3 ve 4. günlerde fark belirlenmedi ($P>0,05$). İkinci zaman noktasında gruplar arası karşılaştırmada kontrol grubuna kıyasla 300 mL PG ve 500 mL PG grubu arasında anlamlı fark belirlenmezken ($P>0,05$), 500 mL PG grubunda TAK değerinin 300 mL PG grubundan anlamlı ve yüksek olduğu belirlendi ($P<0,05$).

Grup içi karşılaştırmalarda 300 mL PG grubunda TAK değerlerinin 0. güne kıyasla 3. ve 4. günlerde önemli düzeyde azaldığı ($P<0,05$) belirlendi (Şekil 4.26).



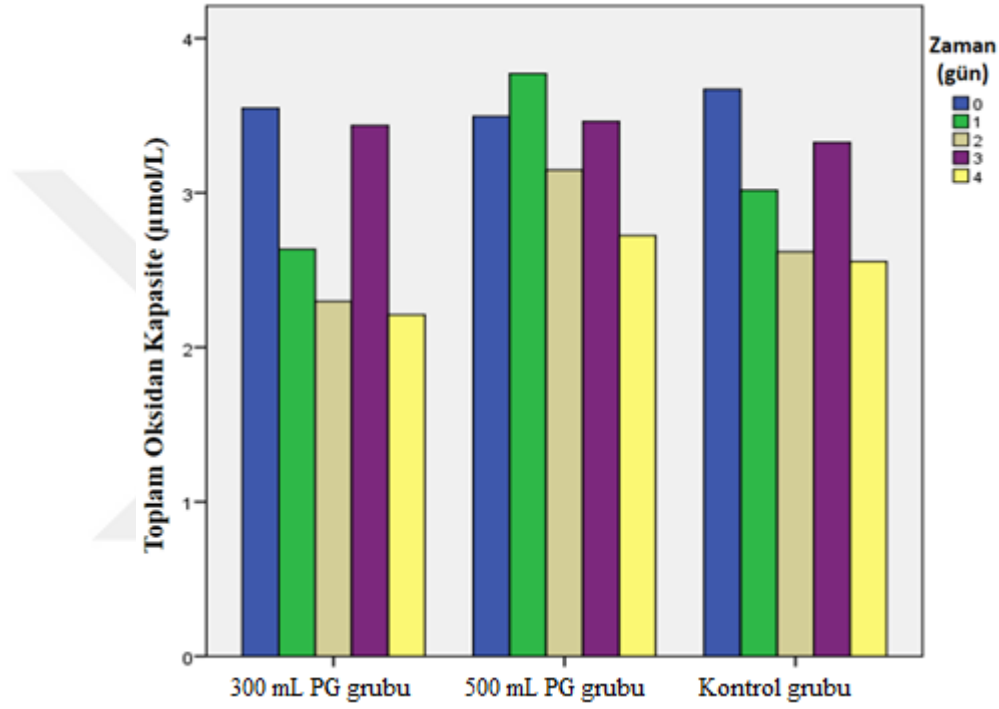
Şekil 4.26. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda TAK düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.4.5. Toplam Oksidan Kapasite

Tablo 4.6 incelendiğinde TOK düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 3,28 (2,14-5,71), 1. gün 2,34 (1,58-5,68), 2. gün 2,16 (1,31-3,88), 3. gün 3,32 (1,45-6,63), 4. gün 1,80 (1,58-3,70); 500 mL PG grubunda 0. gün 3,48 (1,85-5,66), 1. gün 3,30 (1,61-6,53),

2. gün 2,51 (1,05-6,11), 3. gün 3,21 (1,44-5,37), 4. gün 2,36 (1,55-4,12); kontrol grubunda 0. gün 3,23 (1,77-7,33), 1. gün 2,77 (2,14-5,19), 2. gün 2,51 (1,75-3,56), 3. gün 2,30 (1,90-5,30), 4. gün 2,57 (1,94-3,03) olarak belirlendi.

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre TOK değerlerinin karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık olmadığı ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 4.27.).

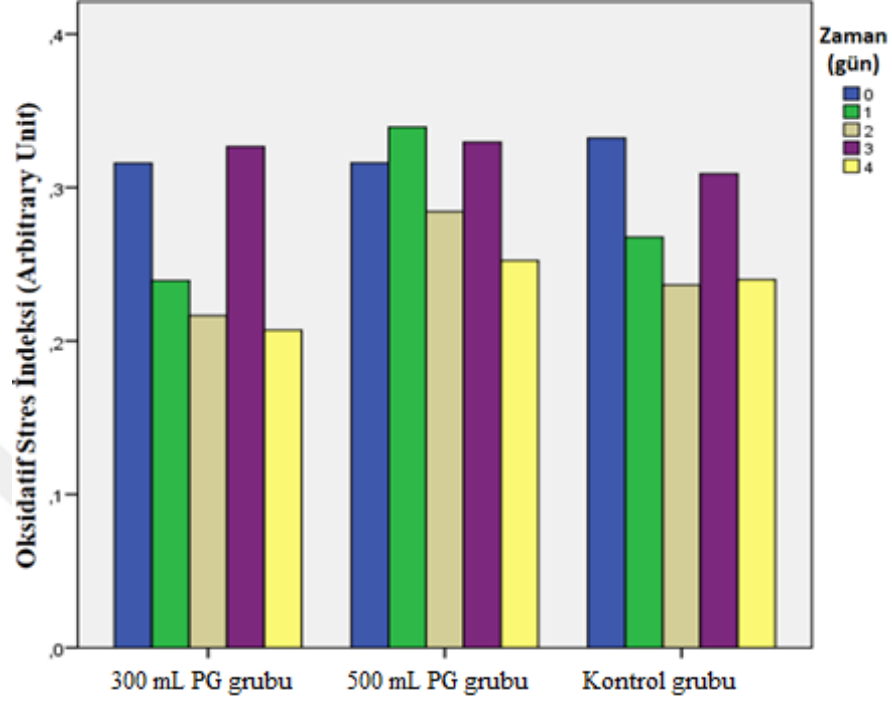


Şekil 4.27. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda TOK düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

4.4.6. Oksidatif Stres İndeksi

Tablo 4.6 incelendiğinde OSI düzeyi 300 mL PG grubunda 0. gün 0,28 (0,19-0,48), 1. gün 0,20 (0,14-0,49), 2. gün 0,19 (0,12-0,36), 3. gün 0,31 (0,14-0,64), 4. gün 0,17 (0,15-0,34); 500 mL PG grubunda 0. gün 0,31 (0,17-0,50), 1. gün 0,30 (0,14-0,59), 2. gün 0,22 (0,08-0,57), 3. gün 0,31 (0,13-0,50), 4. gün 0,21 (0,14-0,38); kontrol grubunda 0. gün 0,29 (0,15-0,69), 1. gün 0,24 (0,20-0,44), 2. gün 0,22 (0,15-0,33), 3. gün 0,21 (0,17-0,50), 4. gün 0,24 (0,18-0,28) olarak belirlendi.

Yapılan analiz sonucunda 300 mL PG grubu, 500 mL PG grubu ve kontrol grubunda grup içinde ve gruplar arasında zamana göre OSI değerlerinin karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık olmadığı ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. PG uygulanan gruplar 300 mL PG, 500 mL PG ve kontrol grubunda OSI düzeyinin zamana göre ortalama değerleri

Tablo 4.6. Kontrol ve PG uygulanan gruplardaki sığırlara ait serum yangı parametrelerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Biyobelirteç parametreleri	Zaman (gün)	300 mL PG Grubu	500 mL PG Grubu	Kontrol Grubu
TNF- α (ng/L)	0	692,73 (502,88-747,48)	664,97 (342,33-1675,26)	738,84 (503,61-1235,42)
	1	869,43 (359,09-1738,43)	556,74 (423,80-1338,90)	688,50 (614,62-1153,64)
	2	682,50 (495,32-971,81)	745,65 (435,07-1563,68)	690,33 (524,82-1561,86)
	3	676,53 (429,65-938,68)	870,17 (437,04-1608,75)	689,60 (568,13-985,43)
	4	771,25 (449,91-967,29)	877,60 (501,67-1809,18)	708,03 (594,75-853,82)
Haptoglobin (μ g/mL)	0	70,07 (43,09-97,80) ^{Cb}	110,29 (64,15-174,14) ^{BCb}	244,07 (161,03-299,02) ^{Aa}
	1	291,37 (194,00-525,11) ^{ABa}	188,22 (168,13-302,08) ^{Aab}	81,26 (52,86-338,14) ^{BCb}
	2	284,46 (56,13-409,47) ^{AB}	72,91 (47,14-152,52) ^C	78,26 (62,95-98,27) ^C
	3	71,03 (48,65-104,19) ^{DCb}	70,56 (52,19-99,98) ^{Cb}	111,77 (71,56-134,15) ^{BCa}
	4	136,39 (90,58-162,05) ^B	114,48 (71,33-133,47) ^C	118,51 (91,69-168,22) ^B
IL-6 (ng/L)	0	683,50 (536-1423)	715 (301-1430)	919 (609-1624)
	1	958,50 (581-1834)	723 (457-2573)	983 (547-1632)
	2	890 (477-1182)	765 (529-1167)	921 (287-1864)
	3	796 (493-1255)	832,50 (367-1662)	944 (344-2433)
	4	930 (390-1372)	1092,50 (653-2976)	993 (488-2377)
TAK (mmol/L)	0	1,12 (1,03-1,18) ^A	1,09 (1,04-1,15)	1,12 (1,04-1,18)
	1	1,11 (1,01-1,15) ^{AB}	1,10 (1,04-1,16)	1,12 (1,02-1,20)
	2	1,06 (1,01-1,10) ^{ABa}	1,11 (1,06-1,31) ^b	1,09 (1,05-1,24) ^{ab}
	3	1,04 (1,00-1,11) ^B	1,06 (1,00-1,13)	1,06 (1,04-1,12)
	4	1,06 (1,02-1,09) ^B	1,06 (1,01-1,16)	1,06 (1,03-1,11)

Tablo 4.6. (Devamı)

TOK ($\mu\text{mol/L}$)	0	3,28 (2,14-5,71)	3,48 (1,85-5,66)	3,23 (1,77-7,33)
	1	2,34 (1,58-5,68)	3,30 (1,61-6,53)	2,77 (2,14-5,19)
	2	2,16 (1,31-3,88)	2,51 (1,05-6,11)	2,51 (1,75-3,56)
	3	3,32 (1,45-6,63)	3,21 (1,44-5,37)	2,30 (1,90-5,30)
	4	1,80 (1,58-3,70)	2,36 (1,55-4,12)	2,57 (1,94-3,03)
	0	0,28 (0,19-0,48)	0,31 (0,17-0,50)	0,29 (0,15-0,69)
OSI	1	0,20 (0,14-0,49)	0,30 (0,14-0,59)	0,24 (0,20-0,44)
	2	0,19 (0,12-0,36)	0,22 (0,08-0,57)	0,22 (0,15-0,33)
	3	0,31 (0,14-0,64)	0,31 (0,13-0,50)	0,21 (0,17-0,50)
	4	0,17 (0,15-0,34)	0,21 (0,14-0,38)	0,24 (0,18-0,28)

^{a, b}: Aynı satırdaki küçük istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

^{A, B, C, D}: Aynı sütundaki büyük harfler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0,05)

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışma pozitif enerji dengesindeki süt sığırlarında 300 mL ve 500 mL PG'nin günde 1 kez, 3 gün süreyle ağızdan uygulanmasının klinik, hematolojik, serum biyokimyasal, yangı ve oksidatif denge üzerine etkilerini belirlemek için gerçekleştirildi.

Süt sığırlarında klinik ketozisin insidensinin doğumdan sonra 1 ay boyunca %2-15 arasında değiştiği bildirilmiştir.³² Ketozis gelişmesi durumunda tedavi masrafları, süt üretiminde azalma, reproduktif bozukluklar, sürüden çıkarma ve diğer hastalıkların gelişme riskinde artışlar meydana gelir.^{33,34} Süt sığırlarında geçiş döneminde lipomobilizasyonu azaltma ve ketozisin tedavisinde glikoneojenik prekürsörlerin diyeteye ilavesi önerilmektedir.³⁵ Son yıllarda yem katkısı olarak PG kullanılmasına olan ilgi süt sığırı çiftliklerinde artmıştır. PG içirildikten sonra rumen ortamında ya doğrudan emilir ya da propiyonata dönüştürülür. Rumen ortamında propiyonata metabolize edilen propilen glikol karaciğerde glikoneogenez aracılığıyla glikoza dönüştürülebilir.³ Doğrudan emilen PG asetil CoA'nın oksidasyonunu artırmak için TCA döngüsüne girer ve glikoneogenezini stimüle eder. Rumen ortamında oluşan propiyonat da glikoneogenez için kullanılabilir ve insülin salınımını stimüle etmeye yardım eder.⁵³ PG insülin ve glikoz düzeylerini artırıp, NEFA ve BHBA düzeylerini azaltır. Dolayısıyla sığırlarda erken laktasyon döneminde karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine yararlı etkilere sahip glikojenik bir substrattır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada sığırların geçiş periyodu sırasında uzun süre PG içirilmesinin subklinik ketozis insidensini azaltabileceği ve nihai olarak süt verimini iyileştirebileceği bildirilmiştir.¹ PG, ketozis ve karaciğer yağlanması riskini azaltabilir² ve süt üretimini artırma, süt yağ miktarını ise azaltma eğilimindedir.³

Glikoneojenik prekürsörlerden birisi olan PG kan keton düzeylerinin artışlarının önlenmesi ve sağaltımlarında tavsiye edilmektedir.⁸ Ketozisin sağaltımında PG 300 mL ve 500 mL dozlarında önerilmektedir.^{8,27} PG'nin kullanım dozu potansiyel toksik

etkilerinden dolayı sınırlı tutulmakta olup^{3,4} kullanılabilcek en fazla dozu 500 mL ile sınırlandırılmıştır.⁷ Dolayısıyla bu çalışmada PG 300 mL ve 500 mL dozlarında 3 gün süre ile günde 1 kez kullanıldı. Bilimsel kaynaklarda PG kullanımına bağlı olarak yüzeysel solunum, kas koordinasyon bozukluğu, tükürük salgısında artış, uyuşukluk ve depresyon gibi klinik bulguların geliştiği bildirilmiştir.^{5,9,67,68} Bu çalışmada ise 300 mL ve 500 mL PG günde 1 kez, 3 gün boyunca kullanımında sığırlarda bu belirtilerden herhangi birisine rastlanmadı. Bu çalışmada PG uygulamalarını takip eden günlerde yapılan klinik muayene ve gözlemlerde zehirlenme belirtilerine rastlanmamış olmasına karşın Zhang ve ark.⁷ yüksek dozlarda (>500 g/d) PG uygulamalarında zehirlenme bulguları ve yan etki gelişme ihtimali olduğu bildirimlerinden dolayı PG uygulamalarında dikkatli olunması gerekir.

Bu çalışmada fiziksel muayene bulgularından rumen hareketleri ve vücut sıcaklığı düzeylerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda farklı olmadığı belirlendi. Bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde Paramesha ve ark.¹²⁶ subklinik ketozisli sığırların 200 mL PG ile sağaltımları sürecinde fiziksel muayene bulgularından beden ısısı ve rumen hareketlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde farklılığın olmadığını bildirmiştir. Ancak bu çalışmada 300 mL ve 500 mL PG uygulamasının 3. gününde kalp frekansında kontrol grubuna göre önemli artışlar ve grup içi karşılaştırmalarda 300 mL PG uygulamasının 2. ve 3. gününde ve 500 mL PG uygulamasının 1, 2 ve 3. gününde önemli olmayan artışlar saptandı. Bu çalışmanın aksine Paramesha ve ark.¹²⁶ sığırlara 200 mL PG uygulamalarında nabız sayılarında önemli değişiklikler saptamamıştır. Paramesha ve ark.¹²⁶'nın çalışmasında kullanılan PG uygulama dozu bu çalışmaya göre daha düşük olması neticesinde sığırların kalp frekansında önemli değişiklikler saptanmamış olabilir. Bununla birlikte Bertram ve ark.⁶ Holstein ırkı bir sığırdan PG zehirlenmesi üzerine proton nükleer manyetik rezonans

spektroskopi esaslı araştırmalarında 279 g/gün dozunda PG'nin solunum güçlüğü ve rumen hareketlerinde durmaya neden olduğunu ve farklı metabolik yanıtların geliştiğini bildirmiştir. Sekiz aylık bir bebekte deriye uygulanan gümüş sülfadiazinin içerdiği PG'ye bağılı olarak kalp ve solunumun durduğu da bildirilmiştir.¹²⁷ Sığırlarda kalp atım sayısı artışları çoğunlukla septisemi, toksemi, dolaşım yetmezliğı, heyecanlanma ve ağrı gibi durumlarda gelişmektedir.¹³⁸ Dolayısıyla bu çalışmada 300 mL ve 500 mL PG uygulamalarında gelişen kalp frekanslarındaki artış PG uygulamasına bağılı yangısal değışiklikler ve bu duruma karşı gelişen cevaplar nedeniyle gelişmiş olabileceğı düşünölmektedir.

Farklı dozlarda PG'nin hematolojik parametrelerden toplam lökosit sayıları üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada 300 mL PG ve kontrol gruplarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında toplam lökosit sayılarının önemli düzeyde farklı olmadığı belirlendi. Ancak 300 mL PG grubunda PG uygulamasının 3. gününde toplam lökosit sayılarının 7-13 m/mm³ aralığında olduğu ve bir sığırdaki toplam lökosit sayılarının referans aralığın (4.9-12.0 (x10⁹/L)) üzerinde olduğu belirlendi. 500 mL PG grubunda ise grup içi karşılaştırmalarında 3. gün toplam lökosit sayılarının bazal düzeylere kıyasla önemli düzeyde arttığı saptandı. Bununla birlikte kontrol grubuna kıyasla önemli farklılık göstermediğı bulundu. Toplam lökosit sayılarındaki artışlar stres lökogram dışında yangısal durumlara bağılı olarak gelişmesinden dolayı¹³⁸ bu çalışmada toplam lökosit sayılarındaki artışlar PG uygulamalarına bağılı yangısal uyarılardan kaynaklanabilir.

Bu çalışmada 300 mL ve 500 mL PG grupları kontrol grubuna kıyaslandığında eritrosit sayılarında gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklılıkların olmadığı belirlendi. PG uygulama günlerinde ortalama hücre hacmi düzeyleri gruplar arasında ve grup içi karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklılıklar göstermedi. 500 mL PG grubu kontrol grubuna kıyaslandığında 3. ve 4. gün hemoglobinin

yoğunluğunun önemli düzeyde azaldığı, ancak 500 ml PG grubunun bazal değerine kıyasla grup içi karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklılığın olmadığı belirlendi. Dolayısıyla bu çalışmada PG uygulamalarının sığırlarda hemoglobin yoğunlukları üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna varılabilir.

Potter ve ark.⁵ koyunlara %20'lik aköz PG'yi ven içi uygulamalarında eritrosit hasarına bağlı idrarda hemoglobin varlığını bildirmiştir. Kalyesubula ve ark.¹²⁸ koyunlarda negatif enerji dengesinin düzenlenmesi üzerine PG'nin ven içi uygulamalarında doku hasarı biyobelirteçlerinde artışa bağlı olarak eritrosit hasarının meydana geldiğini göstermiştir. PG içeren yemlerin kedilerin eritrositlerinde Heinz cisimciği gelişmesine neden olduğu bulunmuştur.⁷⁴ Ratlara 23.5 g/kg dozda PG uygulanması akut kanamalı bağırsak yangısı ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın akut stres reaksiyonu kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür.¹³ Saini ve ark.¹²⁹ 100 g canlı ağırlıktaki dişi ratlara 73 mg ve 294 mg dozlarında PG uygulamasında eritrosit, hemoglobin miktarı ve paketlenmiş hücre hacminde önemli düzeyde azalmalara neden olduğunu bulmuştur, ancak bu parametrelerin 8 gün sonra normal düzeylere döndüğünü göstermiştir.¹²⁹ 30 günlük bir çalışmada 100 gram canlı ağırlık için erişkin erkek ratlara 0.284 ml PG'nin günlük uygulanması hemoglobin, pıhtılaşma zamanı ve lökosit sayılarında değişiklik oluşturmamıştır.¹³⁰ Sıçanlar üzerine yapılan bir çalışmada 2 yıl boyunca 6250, 12.500, 25.000 veya 50.000 ppm dozlarında PG'nin diyetle eklenerek sıçanların beslenmesi sonucunda ölüm oranı, vücut ağırlığı artışı, gıda tüketimi, hematoloji, idrar hücresi atılımı, böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği, organ ağırlıkları veya tümör sıklığı dahil patolojik bulgular üzerinde hiçbir etki göstermediği bulunmuştur.¹³¹

Mann ve ark.⁴⁸ keton yoğunluğu yüksek erken laktasyon döneminde olan sığırlarda günde 1 kez 3 gün boyunca 300 mL PG uygulamasının bazal düzeylerine göre

3. günde eritrosit hücre parametreleri ya da eritrosit hücre morfolojisi üzerine toksik etkiler oluşturmadığını, ortalama hücre hacmi, ortalama hücre hemoglobini, ortalama hücre hemoglobin düzeylerinde ve eritrosit hücresi dağılım genişliğinde zamana göre değişiklikler olmadığını, ayrıca eritrosit sayıları, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde ılımlı azalma olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada ise günde 1 kez 3 gün süre ile 300 mL ve 500 mL PG uygulamalarının kan eritrosit sayılarında ve MCV yoğunluklarında azalma oluşturmadı.

Çalışmanın ilk 3 günlük süresi boyunca gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda hematokrit düzeylerinde önemli düzeyde farklılıklar olmadığı ancak tüm gruplarda grup içi karşılaştırmalarda 4. gün hematokrit düzeylerinin önemli ölçüde arttığı ve 4. gün hematokrit düzeylerinin gruplar arasında önemli değişiklikler göstermediği belirlendi. 4. gün hematokrit düzeylerindeki artış, toplam protein artışları da dikkate alındığında hayvanların yetersiz sıvı alım miktarlarını göstermektedir.

PG'nin sığırlara geçiş periyodunda uygulanmasının kan BHBA ve NEFA yoğunluğunu azalttığı,¹³² kan glikoz ve insülin yoğunluğunu artırdığı,^{27,133} insülin direncini azalttığı,¹³⁴ dolayısıyla yağ dokudan yağ asitlerinin aşırı mobilizasyonunu azalttığı¹³⁵ bildirilmiştir.

PG'nin toplam karma yeme karıştırılmasına kıyasla ağızdan içirilerek ya da konsantre yeme karıştırılarak uygulanması rumende üretilen asetat/propiyonat oranı üzerine daha belirgin etki oluşturduğu ve yeme karıştırılan PG'nin rumende değerlendirilmesinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir.^{3,58}

Bu çalışmada pozitif enerji dengesinde olan ve PG uygulanan gruplarda zamana göre grup içi karşılaştırmalarında kan glikoz yoğunluklarında önemli olmayan hafif artışlar ve 500 mL PG uygulanan grupta ise 3. günde kan glikoz yoğunluğunda gruplar arasında önemli düzeyde artışlar saptandı.

Mikula ve ark.¹³⁶ sütçü sığırlarda kan biyokimyasal parametreleri üzerine PG uygulamasının etkilerini araştırdıkları çalışmada, PG'yi yem üzerinde uyguladıklarını ve sabah yemlemesinden 4 saat sonra kan örneklemelerini gerçekleştirdiklerini, doğum öncesi ve doğum sonrasında PG uygulamalarına bağlı kan glikoz yoğunluğunun önemli düzeyde etkilenmediğini bildirmiştir. Cozzi ve ark.²¹ orta laktasyon döneminde süt sığırlarına 200 ve 400 mL PG uygulamalarında kan glikoz, kolesterol, trigliserit, NEFA ve üre yoğunluklarında önemli değişikliklerin meydana gelmediğini bildirmiştir. Mikula ve ark.¹³⁷ pozitif enerji dengesinde olan süt sığırlarında PG'nin kan metabolitleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada PG'nin uygulanma metodunun kan glikoz yoğunluğu üzerine önemli etkisinin olmadığını, PG'nin yem üzerinde verilmesine göre ağızdan içirmenin (PG uygulamasından 2.5 saat sonra) kan insülin yoğunluğunu en yüksek düzeyde artırdığını, yemlemeden 3.5 saat sonra yem üzerinde PG uygulamasının kan NEFA yoğunluğunu diğer gruplardaki sığırlara göre daha fazla artırdığını, PG'nin ağızdan uygulanması halinde yemlemeden 1.5 saat sonra kan NEFA yoğunluklarının en düşük düzeyde olduğunu, PG'nin ağızdan uygulanmasının yemlemeden 2.5 saat sonra BHBA yoğunluğunu diğer uygulama yöntemlerine göre en fazla azalttığını bildirmiştir. PG'nin ağızdan uygulanmasının toplam karma rasyonun bir bölümü olarak verilmesine göre daha fazla glikojenik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.¹³⁷ Bununla birlikte Maurer ve ark.²⁷ süt sığırlarında laktasyonun 38, 39 ve 40. günlerinde 100, 300 ve 500 mL ağızdan PG uygulamalarının serum glikoz ve insülin yoğunluklarında doza bağlı artışlar oluşturduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla çeşitli çalışmalarda PG'nin glikojenik etkilerine ilgili farklı sonuçların belirlenmiş olması kan örnekleme zamanına, PG'nin uygulanma metoduna^{3,27} ve süt sığırlarının doğum öncesi ve doğum sonrası periyotlarına bağlanabilir.²⁷ Bu çalışmada ise 300 mL PG uygulamasına göre 500 mL PG uygulamasında kan glikoz yoğunluklarında önemli olmayan daha fazla artışlar belirlendi.

Dolayısıyla PG uygulama dozuna bağılı olarak kan glikoz yoğunluklarında artışların geliştiğı sonucuna varılabilir.

Mevcut çalışmada pozitif enerji dengesinde olan süt sığırlarında farklı dozlarda ağızdan PG uygulamalarının kan BHBA ve NEFA yoğunlukları üzerine önemli düzeyde etkilerinin olmadığı belirlendi. Bununla birlikte Maurer ve ark.²⁷ süt sığırlarında laktasyonun 38, 39 ve 40. günlerinde serum NEFA düzeylerini azaltabilmek için 500 mL PG'nin uygulanmasının gerektiğini bildirmiştir. Mikula ve ark.¹³⁶ ise geçiş dönemindeki sığırlarda 400 mL dozda PG uygulamasının serum NEFA yoğunluğunda değışiklik oluşturmadağıını bildirmiştir. Mevcut çalışmada PG'nin kan BHBA ve NEFA yoğunluklarında önemli düzeyde etki oluşturmaması sığırların pozitif enerji dengesinde olmasına bağlanabilir. Mevcut çalışmaya benzer olarak düşük düzey kan BHBA ve NEFA yoğunlukları belirlenen kuru ve kapanış dönemindeki sığırlarda PG'nin bu parametleri azaltmadığı gösterilmiştir.²⁷ Ayrıca Nielsen ve Ingvarsten³ erken laktasyon periyodunda olan ve yüksek NEFA yoğunluğu olan sığırlarda PG'nin yüksek BHBA yoğunluklarını azalttığını bildirmiştir.

GLDH, geniş getiren hayvanlarda karaciğer hasarlarının önemli belirteçlerinden birisi olup, AST enzime göre daha spesifiktir.⁴² AST enzimi kas ve karaciğer dokusunda çok miktarda bulunur. Karaciğer hastalığı tanılarında serum AST aktivitelerindeki yükselmeler çok daha spesifik karaciğer enzimleriyle birlikte yorumlanabilir.¹³⁸ Sığırlarda laktasyon periyodunda GLDH aktivitelerinde hafif artışlar meydana gelebilir ve bu artışlar belirli bir dereceye kadar karaciğer hasarlarını gösterebilir. AST aktivitelerindeki yükselmeleri takip eden 3-5 haftalık süreçte GLDH aktivitelerindeki yükselmeler ise kronik karaciğer hasarlarını göstermektedir.¹³⁹

Bu çalışmada PG uygulamalarından sonra kan örnekleme zamanlarında GLDH, toplam bilirubin, toplam kolesterol ve trigliserit yoğunluklarının gruplar arası ve grup içi

karşılaştırılmalarında önemli farklılıklar göstermediği bulundu. Ayrıca PG gruplarının kontrol grubuna kıyasla AST yoğunluklarının önemli düzeyde değişiklikler göstermediği tespit edildi.

Mevcut çalışmaya uyumlu olarak Hoedemaker ve ark.¹³² sütçü sığırlarda doğum öncesi PG uygulamasının AST ve GLDH aktivitelerinde artışa neden olmadığını ve hayvanlarda karaciğer sağlığının izlenmesinde metabolik profil testi olarak AST ve GLDH aktivitelerinin araştırılması gerektiğini bildirmiştir.

Mikula ve ark.¹³⁷ pozitif enerji dengesinde 2. laktasyon döneminde 400 mL ağızdan, yem üzerine serpmeye ve yeme karıştırılarak verilen PG'nin uygulanmasından 1.5 saat sonra kan trigliserit yoğunluklarının en yüksek düzeye ulaştığını, ancak ağızdan PG uygulandıktan 2,5 ve 3,5 saat sonra zaman dilimlerinde ise bazal düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir.

Dolayısıyla bu çalışmada PG uygulamalarının karaciğer fonksiyonları üzerine belirgin olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna varılabilir. Ayrıca PG uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla toplam bilirubin yoğunluğunda artışın olmaması belirgin eritrosit hasarı ve karaciğer hasarlarının gelişmemiş olduğu sonucuna ulaşılabilir.¹²⁸

Kan üre nitrojeni amonyağın karaciğerde detoksifikasyonunun son ürünüdür. Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan parametrelerden birisidir.¹³⁸ Kanda üre nitrojen yoğunluğu karaciğer tarafından amonyağın üreye dönüştürülmesindeki bozulmaya bağlı olarak azalabilir. Serum üre yoğunluklarının düşük düzeyde olması karaciğer hastalıkları için spesifik değildir. Üre nitrojen yoğunluklarında azalmalar proteini az tüketen ve iştahsız hastalarda görülür. İştahsız ya da proteini düşük rasyonla beslenen ruminantlarda rumen mikroorganizmaları kendi protein sentezleri için nitrojen kaynağı olarak üre nitrojenini kullanır ve üre nitrojen yoğunluğu azalır.¹³⁸

Plazma kreatinin yoğunluğu sağlıklı hayvanlarda doğrudan kas kütlesiyle değişir, dolayısıyla etçi hayvanlardaki plazma kreatinin yoğunlukları sütçü hayvanlara göre daha yüksektir. Plazma üre yoğunlukları ise sağlıklı hayvanlarda doğrudan protein alımıyla orantılıdır. Proteini yüksek rasyonla beslenen ruminantlarda plazma üre yoğunlukları artar.¹³⁸

Serum üre nitrojen yoğunluğunda artma böbrek hastalıklarının bir belirtisi olabilir. Ancak serum kreatinin yoğunluğu artmazsa böbrek hastalığı olma ihtimali düşüktür.¹³⁸ İştahsız olan olgularda enerji temini için iskelet kası kullanımından kaynaklı plazma üre nitrojen yoğunluğunda artışlar gelişir.¹³⁸ Serum kreatinin ve üre nitrojen yoğunlukları dehidrasyon ve/veya böbrek hastalıklarında artar.¹³⁸ Ayrıca Xu ve ark.¹⁴⁰ negatif enerji dengesinde olan sütçü sığırlarda enerji dengesinin kas proteinlerinin mobilizasyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir.

Mevcut çalışmada ise gruplar arası karşılaştırmalarda sadece 3. günde 500 mL PG uygulanan grubun kan üre yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde azaldığı, diğer günlerde ise önemli farklılıkların olmadığı belirlendi. Grup içi karşılaştırmalarda ise 300 mL PG grubunun bazal değerlerine kıyasla PG uygulamasının 1, 2 ve 3. günlerde kan üre yoğunluğunun önemli farklılık göstermediği, 500 mL PG uygulanan grupta ise bazal değerlerine kıyasla 1. günde ve 3. günde önemli düzeyde azalma belirlendi.

Kontrol grubuna kıyasla PG uygulanan gruplarda serum kreatinin yoğunluğunun önemli düzeyde farklı olmadığı, grup içi karşılaştırmalarda ise sadece 500 mL PG uygulanan grupta 1. ve 3. günlerde bazal değerlerine göre önemli düzeyde artışların olduğu belirlendi. 300 ve 500 mL PG gruplarının 4. gün kan üre yoğunluklarının bazal düzeylerine göre sırasıyla ılımlı ve önemli düzeydeki artışları hematokrit düzeylerdeki artışlara paralel olduğu görülmektedir. Pozitif enerji dengesinde olan süt sığırlarına sabah

yemlemesiyle aynı zamanda 400 mL PG ağızdan içirildikten 30 dk sonra üre nitrojen yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde arttığı, 2,5 ve 3,5 saat sonraki zaman aralıklarında ise kontrole benzer yoğunluklara ulaştığı bildirilmiştir.¹³⁷ Dolayısıyla bu çalışmada PG uygulamalarının gruplarda serum üre ve kreatinin düzeyleri esasında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği sonucuna varılabilir.

İlaçlarda taşıt maddesi olan PG'ye maruz kalan insanlarda laktik asidoz, kan potasyum yoğunluğunda azalma, nöbet, koma, kalp frekansında hızlanma ve akut böbrek yetmezliği bulguları geliştiği bildirilmiştir.¹⁴¹

Serum elektrolit yoğunluklarının araştırıldığı bu çalışmada gruplar arası ve grup içi serum sodyum yoğunluklarında önemli düzeyde farklılıkların olmadığı; potasyum yoğunluklarının gruplar arasında farklılıklar göstermediği, grup içi karşılaştırmalarda sadece 300 mL PG grubunda 1 ve 2. günlerde potasyum yoğunluklarının önemli düzeyde arttığı ancak bu artıştaki değerlerin kontrol grubu değerleriyle farklı olmadığı belirlendi. 300 mL PG grubunun kontrol grubuna kıyasla klor yoğunluğunun 2. günde önemli düzeyde arttığı, grup içi karşılaştırmalarda ise 500 mL PG grubunun 1. gün klor yoğunluğunun bazal değerlere göre önemli düzeyde arttığı, diğer günlerde ise bazal değerle arasında farklılığın olmadığı, 300 mL PG grubunda klor yoğunluklarının bazal değerlere göre 1 ve 2. günde önemli düzeyde arttığı, ancak 3. günde farklılığın olmadığı belirlendi. Man ve ark.⁴⁸ ise sütçü sığırlarda erken laktasyon döneminde 300 mL günde 1 kez 3 gün süre ile PG uygulamalarının serum sodyum, potasyum ve klor yoğunlukları üzerine önemli düzeyde etkilerinin olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada pozitif enerji dengesinde olan sığırlarda 300 ve 500 mL PG'nin ağızdan günlük uygulamalarında serum elektrolitlerinden sodyum ve potasyum yoğunluklarında önemli değişiklikler belirlenmedi. PG uygulamalarına bağlı klor yoğunluklarındaki artış ise kabul edilebilir sınırlar (95-110 mEq/L) arasında olduğu görülmektedir.¹³⁸

Sütçü sığırlar geçiş döneminde sağlık risklerine maruz kalırlar. Geç gebelikten laktasyonun pik olduğu zamana kadar geçiş periyodu sırasında reaktif oksijen türevlerinin sürekli aşırı düzeyde üretilmesi ve antioksidan kapasitede azalma oksidatif stres gelişmesine neden olur. Sütçü sığırlarda geçiş döneminde yağlı karaciğer ve ketozis gibi metabolik hastalıklara oksidatif stresin katkı oluşturduğu kabul edilmektedir.¹⁴² Sütçü sığırlarda geçiş döneminde vücut kondisyon skorunun yüksek olması ve yağ dokunun mobilizasyonu oksidatif strese neden olur. Karaciğerde antioksidant enzimlerin mRNA ekspresyonlarının buzağılama zamanında önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir.¹⁴³

Yağ doku mobilizasyonu yangısal bir süreç olup çoğunlukla makrofaj hücre infiltrasyonlarını uyarır. Ayrıca yağ doku mobilizasyonu serbest radikallerin üretilmesini artırır ve serbest radikaller yoğun düzeyde üretildiğinde oksidatif stres gelişir.¹⁴⁴ Sütçü sığırlarda oksidatif stres genellikle doğal olarak mevcut antioksidan sistem ile dengelenir.¹⁴²

Holstein ırkı sütçü sığırlarda kuru periyodu kısaltmanın laktasyonun ilk 120 gününde süt üretimini azalttığını ancak kısa kuru periyodun uzun kuru periyoda kıyasla plazma toplam antioksidan kapasitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁵

Doğum ve laktasyonun başlangıcı komplement ve akut faz proteinlerinin transkripsiyon ve translasyonunda artmaya neden olur.¹⁴⁴ Yağ doku M1 makrofajları TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinleri sekre eder, bu sitokinler lokal ve sistemik yangıya aracılık eder ve insülinin yağ dokuda lipolizi engelleme etkisini ortadan kaldırır.¹⁴⁶ Erken laktasyon periyodunda yağ dokuda şiddetli mobilizasyon yerel yangısal yanıt ve sistemik subakut yangıya neden olur.¹⁴⁷ Yağ dokuda TNF- α üretiminin büyük kısmı yağ doku makrofajları tarafından gerçekleştirilir.¹⁴⁸ TNF- α yağ doku tarafından da üretilir ve yağ hücrelerinin metabolizmasını değiştirir.¹⁴⁹ Sütçü sığırlarda doğumdan sonra yağ dokuda TNF- α mRNA düzeylerinde artışlar gösterilmiştir.¹⁵⁰ Ancak son yıllarda bazı

alışmalar erken laktasyon periyodunda vct kondisyon skoru yüksek olan sığırkların vct kondisyon skoru 3,0-3,5 olan sığırklara kıyasla yağ doku TNF- α gen ekspresyonlarının düşük düzeyde olduğunu bildirmiştir.¹⁵¹ Süt sığırklarında yağ doku TNF- α transkripsiyon ve translasyonunun özellikle kış aylarına kıyasla yaz aylarında yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁵²

Sütçü sığırklarda doğumdan sonra yağ doku IL-6 ekspresyonlarında artış gösterilmiştir.¹⁵³ Ayrıca sütçü sığırklarda doğumdan sonra 21 ve 42. günlerde yüksek düzeyde vct kondisyon skorlarındaki kayıp ile yağ doku IL-6, TNF- α ve IL-1 β kodlayan genlerde artış olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁴

Proinflatuar sinyaller (rneğin IL-1, TNF- α , IL-6) akut faz yanıtını uyarırlar. Akut faz proteinleri primer olarak hepatositler tarafından sentezlenen kan proteinleridir. Travma, enfeksiyon, stres, tümör ve yangı durumlarında salınırlar. Akut faz yanıtı homeostazisi tekrar oluşturma ve iyileşmeyi teşvik etme amacıyla salınırlar¹⁵⁵ ve eritrosit hasarına bağlı oksidatif hasarı azaltırlar.¹⁵⁵

Yağ doku akut faz proteinin sentez ve muhtemelen sekresyon yeridir. Yağ doku akut faz proteinlerinin farklı dokularda proinflatuvar etkileri dengelemede etkilerinin olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁶

Doğumdan sonra yağ doku mobilizasyonu yüksek olan sığırkların yağ doku mobilizasyonu düşük olan sığırklara kıyasla yağ dokuda haptogloblin düzeylerinin önemli düzeyde (64 kat kadar) arttığı proteomik çalışmalarla kanıtlanmıştır.¹⁵⁷

Martins ve ark.¹⁵⁸ laktasyonun ilk haftasında düşük derecede yangının olduğunu ve sistemik yangının plazma BHBA, NEFA ve glikoz yoğunluklarıyla bağlantılı olmadığını bildirmiştir.

Bu alışmada TOK düzeylerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklılıklar göstermediği belirlendi. Kontrol grubuna kıyasla PG

uygulanan gruplarda TAK düzeylerinin önemli düzeyde değişiklik göstermediği, grup içi karşılaştırmalarda 300 mL PG grubunda bazal değere kıyasla 3. gün TAK düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı ve 500 mL PG grubunda bazal değere kıyasla diğer günlerde TAK düzeylerinin önemli düzeyde farklılık göstermediği belirlendi. Oksidatif stres indeksinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında önemli düzeyde değişiklikler göstermediği belirlendi. Dolayısıyla bu çalışmada PG uygulamalarının pozitif enerji dengesinde olan mevcut sütçü sığırlarda oksidatif strese neden olmadığı sonucuna varılabilir.

Proinflatuvar mediyatörlerden IL-6 ve TNF- α düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında önemli düzeyde farklılıklar göstermediği belirlendi. Haptoglobin düzeylerinin 1. günde 300 mL PG grubunda kontrole kıyasla önemli düzeyde arttığı, 3. günde her iki PG uygulanan grubun kontrole kıyaslamasında haptoglobin düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Grup içi karşılaştırmalarda 300 mL PG uygulanan grupta PG uygulamasına bağlı olarak bazal düzeylere kıyasla 1 ve 2. günlerde haptoglobin düzeylerinin önemli düzeyde arttığı ve 3. günde bazal düzeylere kıyasla önemli farklılığın olmadığı; 500 mL PG uygulanan grupta PG uygulamasına bağlı olarak bazal değere kıyasla 1. günde haptoglobin düzeylerinin önemli düzeyde arttığı diğer günlerde bazal düzeyle arasında farklılığın olmadığı belirlendi. Dolayısıyla pozitif enerji dengesinde olan mevcut sığırlarda PG uygulamalarına bağlı olarak geçici haptoglobin artışlarının olduğu belirlenmiştir.

Haptoglobin başlıca karaciğerde hepatositler tarafından üretilir¹⁵⁹ ve sekresyonu IL-1, IL-6 ve TNF- α ile düzenlenir.^{160,161} Benzer şekilde Broadzki ve ark.¹⁶² ketozisli sığırlarda IL-6 ve haptoglobin artışlarını bildirmiştir. Bu çalışmada ise PG uygulamalarına bağlı olarak önemli düzeyde haptoglobin artışları belirlendi ancak IL-6 ve TNF- α düzeylerinde önemli farklılıklar belirlenmedi. Haptoglobin artışlarında IL-6

düzeylerinin de artması beklenir ancak IL-6 yarılanma süreleri bir çalışmada 103 ± 37 dakika olarak bildirilmesi dikkate alındığında¹⁶³ bu çalışmada PG uygulamasından 3 saat sonra 1 kez kan örneklemelerinin gerçekleştirilmiş olması nedeniyle PG uygulamalarının ilk saatlerinde IL-6 düzeylerindeki olası artışlar belirlenememiştir. Ayrıca yangı durumunda TNF- α 'nın yarılanma süresi 70 ± 11 dakika olarak bildirilmiştir.¹⁶³ Bu çalışmada PG uygulamalarından sonraki ilk saatlerde kan örneklemeleri gerçekleştirilmemiş olmasından dolayı olası TNF- α artışları saptanamamıştır.

Broadzki ve ark.¹⁶² subklinik ve klinik ketozisli olgularda yangıyı değerlendirdikleri çalışmalarında yangı ve yangı giderici faktörlerin eş zamanlı salındığını bildirmiştir ve bu bildirime uygun olarak bu çalışmada PG uygulamalarının 3. gününde haptoglobin düzeylerinin kontrol grubuyla farklılık göstermemesi sığırlarda antiinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-10) salınımlarıyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla PG'nin yangı üzerine etkilerinin araştırılacağı gelecekteki çalışmalarda yangı giderici interleokin parametrelerinin de incelenmesini tavsiye etmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

300 mL ve 500 mL PG uygulama doz miktarına ve uygulama sürelerine bağlı olarak klinik, hematolojik, metabolik ve yangısal belirteçlerde değişikliklerin meydana gelebileceği belirlendi.

300 mL PG uygulama dozunda sığırların kalp frekansında önemli olmayan artışlar ve 500 mL PG uygulama dozunda kontrol grubuna kıyasla kalp frekansında önemli artışlar ve grup içi karşılaştırmada ise önemli olmayan artışlar belirlendi.

300 mL PG uygulama dozunda sığırlarda toplam lökosit sayılarında önemli değişiklikler belirlenmedi ancak PG uygulamasının 3. gününde bir sığırdaki referans sınırların üzerinde değer saptandı. 500 mL PG uygulamasının 3. gününde grup içi karşılaştırmada toplam lökosit sayılarının önemli düzeyde arttığı belirlendi.

PG uygulamalarına bağlı olarak eritrosit, hemoglobin, hematokrit ve MCV yoğunluklarında olumsuz etkiler saptanmadı.

PG'nin 500 mL uygulama dozunda daha belirgin glikojenik etkiler belirlendi. PG uygulamasına bağlı olarak diğer metabolik parametrelerde önemli değişiklikler belirlenmedi.

PG'nin 300 ve 500 mL dozlarında uygulanmalarına bağlı olarak mevcut sığırlarda oksidatif stresin gelişmediği, proinflatuvar belirteçlerden TNF- α ve IL-6 düzeylerinde önemli değişikliklerin olmadığı ve haptoglobin düzeylerinde geçici artışların olduğu belirlendi.

Sığırlarda mevcut önerilen PG dozlarının kullanımlarının böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olmadığı, oksidatif strese yol açmadığı ve akut faz belirteci haptoglobin düzeylerinde geçici artışlara neden olduğu ve PG uygulamalarının 3 gününde haptoglobin düzeylerinin normale döndüğü belirlendi.

Sonuç olarak 300 mL ve 500 mL PG uygulamalarının sığırlarda kan glikoz artışları üzerine olumlu etkilerinin olduğu, oksidatif strese neden olmadığı ve geçici yangısal yanıtlara neden olduğu belirlendi.

Mevcut çalışmada PG uygulamalarına bağlı olarak kalp frekansı ve yangısal belirteçlerde geçici artışların olması nedeniyle daha düşük dozlarda günde 2 kez PG uygulamalarının klinik, hematolojik, metabolik ve yangısal değişiklikler üzerine etkilerinin araştırılmasını tavsiye edebiliriz.



KAYNAKLAR

1. El-Kasrawy N, Swelum I, Abdel-Latif AA, Alsenosy AEWA, Beder NA, Alkahtani S, Abdel-Daim MM, Abd El-Aziz AH. Efficacy of different drenching regimens of gluconeogenic precursors during transition period on body condition score, production, reproductive performance, subclinical ketosis and economics of dairy cows. *Animals*, 2020, 10: 937.
2. Kristensen N, Raun B. Ruminal and intermediary metabolism of propylene glycol in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 2007, 90: 4707-4717.
3. Nielsen NI, Ingvarsten KL. Propylene glycol for dairy cows: A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology*, 2004, 115: 191-213.
4. Johnson RB. The treatment of ketosis with glycerol and propylene glycol. *Cornell Veterinarian*, 1954, 44: 6-21.
5. Potter B. Haemoglobinuria caused by propylene glycol in sheep. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 1958, 13: 385-389.
6. Bertram HC, Petersen BO, Duus JØ, Larsen M, Raun BML, Kristensen NB. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy based investigation on propylene glycol toxicosis in a Holstein cow. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2009, 51: 1-9.
7. Zhang F, Nan X, Wang H, Zhao Y, Guo Y, Xiong B. Effects of propylene glycol on negative energy balance of postpartum dairy cows. *Animals*, 2020, 10 :1526.
8. Gordon JL, LeBlanc SJ, Duffield TF. Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *Food, Animal Practice*, 2013, 29: 433-445.

9. Trabue S, Scoggin K, Tjandrakusuma S, Rasmussen MA, Reilly PJ. Ruminal fermentation of propylene glycol and glycerol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55: 7043-7051.
10. Dorman D, Haschek W. Fatal propylene glycol toxicosis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1991, 198: 1643-1644.
11. Plumlee KH, Evans TJ, Rottinghaus GE, Casteel SW. *Clinical Veterinary Toxicology*, 1th ed. St Louis, Elsevier, 2004.
12. Mortensen B. Health effects of selected chemicals 2. Propylene glycol. *Nord*, 1993, 29: 181-208.
13. LaKind J, McKenna E, Hubner R, Tardiff R. A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Critical Reviews in Toxicology*, 1999, 29: 331-365.
14. Pasternak G, Goldfrank LR. Ethylene/propylene glycol toxicity. *Public Health Service*, 1993, 30: 1-30.
15. Lager K, Jordan E. The metabolic profile for the modern transition dairy cow. *Mid-South Ruminant Nutrition Conference*, 2012: 9-16.
16. Stice S, Thrall MA, Hamar DW. *Veterinary Toxicology*, 3th ed. Hopkinsville, Elsevier 2018: 647-657.
17. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipic M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D. Re-evaluation of propane-1, 2-diol (E 1520) as a food additive. *EFSA Journal*, 2018, 16: e05235.
18. Jacob SE, Scheman A, McGowan MA. Propylene glycol. *Dermatitis*, 2018, 29: 3-5.

19. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, 3: 208-225.
20. Zar T, Graeber C, Perazella MA. Reviews: recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Seminars in Dialysis*, 2007, 20: 217-219.
21. Cozzi G, Berzaghi P, Gottardo F, Gabai G, Andrighetto I. Effects of feeding propylene glycol to mid-lactating dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, 1996, 64: 43-51.
22. Drackley JK. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *Journal of Dairy Science*, 1999, 82:2259-2273.
23. Atalay H. Yüksek verimli süt ineklerinde geçiş döneminde görülen beslenme hastalıklarının önemi. *Tip ve Sağlık Bilimleri*, 2019:55-64.
24. LeBlanc S, Lissemore K, Kelton D, Duffield T, Leslie K. Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89: 12, 67-1279.
25. Djoković R, Šamanc H, Jovanović M, Fratrić N, Dosković V, Stanimirović Z. Relationship among blood indicators of hepatic function and lipid content in the liver during transitional period in high-yielding dairy cows. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2013, 41: 1-6.
26. Lopreiato V, Mezzetti M, Cattaneo L, Ferronato G, Minuti A, Trevisi E. Role of nutraceuticals during the transition period of dairy cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2020, 11: 1-18.
27. Maurer M, Peinhopf W, Gottschalk J, Einspanier A, Koeller G, Wittek T. Effects of different dosages of propylene glycol in dry cows and cows in early lactation. *Journal of Dairy Research*, 2017, 84: 375-384.

28. Yanar KE, Aktaş MS. Periparturient Dönemde Süt Sığırlarında Sıklıkla Görülen Subklinik Metabolik Hastalıklara Güncel Yaklaşımlar. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 2021, 10: 304-315.
29. Bach K, Capel M, Mann S, McArt J. Treating the ketotic dairy cow–Does intravenous dextrose improve health and production over oral propylene glycol alone?, *Progressive Dairy*, 2020.
30. Wankhade PR, Manimaran A, Kumaresan A, Jeyakumar S, Ramesha KP, Sejian V, Rajendran D, Varghese MR. Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary World*, 2017, 10: 1367.
31. Osorio J, Trevisi E, Ji P, Dracley JK, Luchini D, Loores JJ. Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in periparturient cows supplemented with Smartamine M or MetaSmart. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97: 7437-7450.
32. Duffield T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary clinics of north america: Food Animal Practice*, 2000, 16: 231-253.
33. Walsh R, Walton J, Kelton D, Leblanc S, Leslie K, Duffield T. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2007, 90: 2788-2796.
34. Mcart J, Nydam D, Oetzel G. A field trial on the effect of propylene glycol on displaced abomasum, removal from herd, and reproduction in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 2012, 95: 2505-2512.
35. Defraín J, Hippen A, Kalscheur K, Jardon P. Feeding glycerol to transition dairy cows: effects on blood metabolites and lactation performance. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87: 4195-4206.

36. Piantoni P, Allen M. Evaluation of propylene glycol and glycerol infusions as treatments for ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98: 5429-5439.
37. Rewatkar H, Padole R, Jagdale R, Godbole P, Jadhao A, Kolaskar A. A complete review on propylene glycol for dairy cows. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 2019, 4: 09-16.
38. Foster L. Clinical ketosis. *Food Animal Practice*, 1988, 4: 253-267.
39. Reddy BS, Reddy BSS, Reddy Y, Vennkatasivakumar R. Nervous form of ketosis in cows and its treatment, *Int. J. Biol. Res*, 2014, 2: 143-144.
40. Oetzel GR. Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors. *Paper Presented at Preconference Seminar*, 2007, 7: 67-86.
41. Baird GD. Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science*, 1982, 65: 1-10.
42. Smith BP. *Large animal internal medicine*, 5th ed. California, Elsevier, 2014.
43. Şentürk S, Cihan H, Mecitoğlu Z, Çatık S, Demir AG, Kasap S, Topal O. Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean and Mediterranean regions of Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016, 63: 283-288.
44. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. *Veterinary medicine textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10th ed. United states, Elsevier, 2006.
45. Radostits OM, Gay C, Hinchcliff KW, Constable PD. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Veterinary Medicine*, 2007, 10: 2045-2050.

46. Jeong JK, Choi IS, Moon SH, Lee SC, Kang HG, Jung YH, Park SB, Kim IH. Effect of two treatment protocols for ketosis on the resolution, postpartum health, milk yield, and reproductive outcomes of dairy cows. *Theriogenology*, 2018, 106: 53-59.
47. Gordon J, Leblanc S, Kelton D, Herdt T, Neuder L, Duffield T. Randomized clinical field trial on the effects of butaphosphan-cyanocobalamin and propylene glycol on ketosis resolution and milk production. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100: 3912-3921.
48. Mann S, Yepes FL, Behling-Kelly E, McArt J. The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on blood β -hydroxybutyrate, plasma nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and glucagon in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100: 6470-6482.
49. Emery R, Burg N, Brown L, Blank G. Detection, occurrence, and prophylactic treatment of borderline ketosis with propylene glycol feeding. *Journal of Dairy Science*, 1964, 47: 1074-1079.
50. Clapperton J, Czerkawski J. Metabolism of propane-1: 2-diol infused into the rumen of sheep. *British Journal of Nutrition*, 1972, 27: 553-560.
51. Emery R, Brown R, Black A. Metabolism of DL-1, 2-propanediol-2-14C in a lactating cow. *The Journal of Nutrition*, 1967, 92: 348-356.
52. Czerkawski J, Breckenridge G. Fermentation of various glycolytic intermediates and other compounds by rumen micro-organisms, with particular reference to methane production. *British Journal of Nutrition*, 1972, 27: 131-146.
53. Studer VA, Grummer RR, Bertics SJ, Reynolds CK. Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 1993, 76: 2931-2939.

54. Ivany JM, Anderson DE. Propylene glycol toxicosis in a llama. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2001, 218: 243-244.
55. Czerkawski J, Breckenridge G. Dissimilation of 1, 2-propanediol by rumen micro-organisms. *British Journal of Nutrition*, 1973, 29: 317-330.
56. Emery RS, Herdt TH. Lipid nutrition. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1991, 7: 341-352.
57. Kristensen N, Danfaer A, Røjen B, Raun B-M, Weisbjerg M, Hvelplund T. Metabolism of propionate and 1, 2-propanediol absorbed from the washed reticulorumen of lactating cows. *Journal of Animal Science*, 2002, 80: 2168-2175.
58. Christensen JO, Grummer RR, Rasmussen FE, Bertics SJ. Effect of method of delivery of propylene glycol on plasma metabolites of feed-restricted cattle. *Journal of Dairy Science*, 1997, 80: 563-568.
59. Shingfield K, Jaakkola S, Huhtanen P. Effect of forage conservation method, concentrate level and propylene glycol on diet digestibility, rumen fermentation, blood metabolite concentrations and nutrient utilisation of dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, 2002, 97: 1-21.
60. Dhiman T, Cadorniga C, Satter L. Protein and energy supplementation of high alfalfa silage diets during early lactation. *Journal of dairy science*, 1993, 76: 1945-1959.
61. Huff E. The metabolism of 1, 2-propanediol. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1961, 48: 506-517.
62. Ruddick JA. Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1, 2-propanediol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1972, 21: 102-111.
63. Baird G, Hibbitt K, Hunter G, Lund P, Stubbs M, Krebs H. Biochemical aspects of bovine ketosis. *Biochemical Journal*, 1968, 107: 683-689.

64. Baird G, Heitzman R, Hibbitt K. Effects of starvation on intermediary metabolism in the lactating cow. A comparison with metabolic changes occurring during bovine ketosis. *Biochemical Journal*, 1972, 128: 1311-1318.
65. Brockman RP, Laarveld B. Hormonal regulation of metabolism in ruminants; a review. *Livestock Production Science*, 1986, 14: 313-334.
66. Holtenius P, Holtenius K. New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 1996, 43: 579-587.
67. Lau K, Swiney BS, Reeves N, Noguchi KK, Farber NB. Propylene glycol produces excessive apoptosis in the developing mouse brain, alone and in combination with phenobarbital. *Pediatric research*, 2012, 71: 54-62.
68. Plumlee K. *Clinical Veterinary Toxicology*, 1th ed. United States, Mosby, 2003.
69. Hovda LR, Brutlag AG, Poppenga RH, Peterson KL. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion-Small Animal Toxicology*, 2th ed. United States, Wiley & sons, 2016: 85-92.
70. Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology* 2th ed. St. Louis, Elsevier Saunders, 2006: 763-757.
71. Pellicaan C, Müller K. Intoxication with propylene glycol in two horses. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 2000, 125: 519-523.
72. McClanahan S, Hunter J, Murphy M, Valberg S. Propylene glycol toxicosis in a mare. *Veterinary and Human Toxicology*, 1998, 40: 294-296.
73. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipic M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert RU, Kuhnle GG, Leblanc JC, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oscarsson A, Stankovic I, Waalkens BI, Woutersen RA, Wright M, Boon P, Chrysafidis D, Gürtler R, Mosesso P, Parent MD, Tobback P, Rincon AM,

- Tard A, Lambre C. Re-evaluation of propane-1, 2-diol (E 1520) as a food additive. *EFSA Journal*, 2018, 16: 5235.
74. Bauer M, Weiss D, Perman V. Hematologic alterations in adult cats fed 6 or 12% propylene glycol. *American journal of veterinary research*, 1992, 53: 69-72.
 75. Dalefield R. *Veterinary Toxicology for Australia and New Zealand*, 1th ed. New Zealand, Elsevier, 2017: 225-226.
 76. Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology*, 3th ed. Washington, Elsevier 2013: 755-767.
 77. Weatherby J, Haag H. Toxicity of propylene glycol. *The Journal of the American Pharmaceutical Association (1912)*, 1938, 27: 466-471.
 78. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*, 2005, 128:1674-1681.
 79. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. *Moj Immunology*, 2016, 4: 1-9.
 80. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000, 118: 503-508.
 81. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Advances in Clinical Chemistry*, 2009, 48: 111-136.
 82. Murtaugh MP, Baarsch MJ, Zhou Y, Scamurra RW, Lin G. Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1996, 54: 45-55.
 83. Gross JJ, Grossen-Rösti L, Wall S, Wellnitz O, Bruckmaier R. Metabolic status is associated with the recovery of milk somatic cell count and milk secretion after lipopolysaccharide-induced mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103: 5604-5615.

84. Abuajamieh M, Kvidera SK, Fernandez MVS, Nayeri A, Upah NG, Nolan EA, Lei SM, Defrain JM, Green HB, Schoenberg KM, Trout WE, Baumgrad LH. Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science*, 2016, 109: 81-85.
85. Shen T, Li X, Looor JJ, Zhu Y, Du X, Wang X, Xing D, Shi Z, Fang Z, Li X, Liu G. Hepatic nuclear factor kappa B signaling pathway and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome is over-activated in ketotic dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102: 10554-10563.
86. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Critical Care Medicine*, 1993, 21: 447-463.
87. Ohmann HB, Campos M, Snider M, Rapin N, Beskorwayne T, Popowych Y, Lawman MJP, Rossi A, Babiuk LA. Effect of chronic administration of recombinant bovine tumor necrosis factor to cattle. *Veterinary Pathology*, 1989, 26: 462-472.
88. Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2006, 25: 409.
89. Kushibiki S. Tumor necrosis factor- α -induced inflammatory responses in cattle. *Animal Science Journal*, 2011, 82: 504-511.
90. Hotamisligil G. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 1999, 107: 119-125.
91. Scamurra RW, Arriaga C, Sprunger L, Baarsch MJ, Murtaugh MP. Regulation of interleukin-6 expression in porcine immune cells. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 1996, 16: 289-296.

92. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101: 311-320.
93. Borden EC, Chin P. Interleukin-6: a cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1994, 123: 824-829.
94. Xie L, He Y, Zhou X, Li X, Jin X, Wang X. Porcine interleukin-6 enhances the expression of CYP2C33 through a constitutive androstane receptor/retinoid X receptor-mediated pathway. *Xenobiotica*, 2019, 49: 257-264.
95. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340: 448-454.
96. Nukina H, Sudo N, Aiba Y, Oyama N, Koga Y, Kubo C. Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *Journal of Neuroimmunology*, 2001, 115: 46-52.
97. Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI. Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 171: 145-152.
98. Gelain ME, Bonsembiante F. Acute Phase Proteins in Marine Mammals: State of Art, Perspectives and Challenges. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1220.
99. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 2004, 168: 28-40.
100. Tóthová C, Nagy O, Seidel H, Paulíková I, Kováč G. The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta Veterinaria*, 2011, 61: 141-150.

101. Taşçene N. Akut Faz Proteinlerinin hayvanlarda önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2017, 57: 52-60.
102. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science*, 2005, 6: 1045.
103. Bhat IA, Bashir S, Rather W, Iqbal Z, Kawa MA, Quadir A, Hussain SA, Beigh SA, Nabi S, Dar AA. Acute Phase Proteins and their Clinical Significance in Veterinary Medicine: An Overview. *Pharma Innovation*, 2018, 7: 104-108.
104. Borghetti P, Saleri R, Mocchegiani E, Corradi A, Martelli P. Infection, immunity and the neuroendocrine response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 130: 141-162.
105. Eckersall P, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 2010, 185: 23-27.
106. Eckersall P. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Medecine Veterinaire*, 2000, 151: 577-584.
107. Polonovski M. Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxydasique de l'hémoglobine. *CR Soc. biol*, 1938, 129: 457-460.
108. Oliviero S, Morrone G, Cortese R. The human haptoglobin gene: transcriptional regulation during development and acute phase induction. *The EMBO Journal*, 1987, 6: 1905-1912.
109. Wassell J. Haptoglobin: function and polymorphism. *Clinical Laboratory*, 2000, 46: 547-552.
110. Fagoonee S, Gburek J, Hirsch E, Marro S, Moestrup SK, Laurberg JM, Christensen EI, Silengo L, Altruda F, Tolosano E. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading. *The American Journal of Pathology*, 2005, 166: 973-983.

111. Yang F, Haile DJ, Berger FG, Herbert DC, Van Beveren E, Ghio AJ. Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2003, 284: L402-L409.
112. Lim SK, Kim H, Lim SK, Ali A, Lim YK, Wang Y, Chong SM, Constantini F, Baumann H. Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 1998, 92: 1870-1877.
113. Rossbacher J, Wagner L, Pasternack M. Inhibitory effect of haptoglobin on granulocyte chemotaxis, phagocytosis and bactericidal activity. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1999, 50: 399-404.
114. Turner G. Haptoglobin. *Glycoimmunology*, 1995:231-238.
115. Young C, Eckersall P, Saini P, Stanker L. Validation of immunoassays for bovine haptoglobin. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1995, 49: 1-13.
116. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 1997, 82: 291-295.
117. Kankofer M, Lipko J, Zdunczyk S. Total antioxidant capacity of bovine spontaneously released and retained placenta. *Pathophysiology*, 2005, 11: 215-219.
118. Cerón JJ, Rodríguez CC, Menge FW. Oxidative stress in veterinary medicine. *Veterinary Medicine International*, 2011, 1-6.
119. Abd Ellah MR. Involvement of free radicals in animal diseases. *Comparative Clinical Pathology*, 2010, 19: 615-619.
120. Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, 2007, 173: 502-511.
121. Celi P. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2011, 33: 233-240.

122. Sharma N, Singh N, Singh O, Pandey V, Verma P. Oxidative stress and antioxidant status during transition period in dairy cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2011, 24: 479-484.
123. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29: 1106-1114.
124. Rubio CP, Hernández-Ruiz J, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (tac) in dog serum: an update. *BMC Veterinary Research*, 2016, 12: 1-7.
125. Bartosz G. Non-enzymatic antioxidant capacity assays: limitations of use in biomedicine. *Free Radical Research*, 2010, 44: 711-720.
126. Paramesha S, Kumar MA, Ramesh P, Upendra H, Narayanaswamy M, Manjunath K. Comparison of physiological parameters in healthy and sub-clinical ketosis affected cows before and after treatment with propylene glycol. *The Pharma Innovation Journal*, 2020, 9: 463-466.
127. Fligner CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol: A complication of silver sulfadiazine therapy. *Jama*, 1985, 253: 1606-1609.
128. Kalyesubula M, Rosov A, Alon T, Moallem U, Dvir H. Intravenous infusions of glycerol versus propylene glycol for the regulation of negative energy balance in sheep: a randomized trial. *Animals*, 2019, 9: 731.
129. Saini M, Amma M, Dash S, Nagpaul J. Hematological alterations in propylene glycol-dosed female rats are minimal. *Veterinary and Human Toxicology*, 1996, 38: 81-85.

130. Ahluwalia P, Amma M, Sareen K. Propane-1, 2-diol-induced in vivo & in vitro changes in rat erythrocytes. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1980, 18: 382-384.
131. Gaunt I, Carpanini F, Grasso P, Lansdown A. Long-term toxicity of propylene glycol in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1972, 10: 151-162.
132. Hoedemaker M, Prange D, Zerbe H, Frank J, Daxenberger A, Meyer H. Peripartal propylene glycol supplementation and metabolism, animal health, fertility, and production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87: 2136-2145.
133. Abdel-Latif M, EL-Gohary ES, Gabr A, El-Hawary AF, Ahmed SA, Ebrahim SA, Fathala M. Impact of supplementing propylene glycol and calcium propionate to primiparous buffalo cows during the late gestation and early lactation period on reproductive performance and metabolic parameters. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 2016, 51: 114-121.
134. Chalmeh A, Pourjafar M, Badiei K, Jalali M, Sebdani MM. The comparative effects of dietary monensin and propylene glycol on insulin resistance of transition dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, 2020, 52: 1573-1582.
135. Mikula R, Pruszyńska-Oszmałek E, Kołodziejcki PA, Nowak W. Propylene glycol and maize grain supplementation improve fertility parameters in dairy cows. *Animals*. 2020, 10: 2147.
136. Mikula R, Nowak W, Jaśkowski JM, Maćkowiak P, Pruszyńska E, Włodarek J. Effects of propylene glycol supplementation on blood biochemical parameters in dairy cows. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 2008, 52: 461-466.
137. Mikula R, Pruszyńska-Oszmałek E, Ignatowicz-Stefaniak M, Kołodziejcki PA, Maćkowiak P, Nowak W. The effect of propylene glycol delivery method on blood metabolites in dairy cows. *Acta Veterinaria Brno*, 2020, 89: 19-29.

138. Peter D. Constable KWH, Stanley HD, Walter G. *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 11th ed. China, Elsevier, 2017.
139. Wemheuer W. Auswertung von Blutparametern aus fruchtbarkeitsgestörten Milchviehbeständen. *Tierärztl Prax*, 1987, 15: 353-360.
140. Xu W, Vervoort J, Saccenti E, Kemp B, van Hoeij RJ, van Knegsel AT. Relationship between energy balance and metabolic profiles in plasma and milk of dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103: 4795-4805.
141. Oh YK. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolytes & Blood Pressure*, 2010, 8: 66-71.
142. Xiao J, Khan MZ, Ma Y, Alugongo GM, Ma J, Ghen T, Khan A, Cao Z. The antioxidant properties of selenium and vitamin E; their role in periparturient dairy cattle health regulation. *Antioxidants*, 2021, 10: 1555.
143. Haga S, Ishizaki H, Roh S. The Physiological Roles of Vitamin E and Hypovitaminosis E in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. *Animals*, 2021, 11: 1088.
144. Zachut M, Contreras GA. Symposium review: Mechanistic insights into adipose tissue inflammation and oxidative stress in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2022, 105: 3670-3686.
145. Montazeri E, Riasi A, Javani NJ, Mahyari SA. Effect of dry period length on plasma minerals and oxidative stress around parturition and milk yield in high-producing Holstein dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, 2022, 54: 1-8.
146. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*, 2018, 155: 407-417.

147. Contreras GA, Strieder-Barboza C, De Koster J. Symposium review: Modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101: 2737-2752.
148. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112: 1796-1808.
149. Grant RW, Stephens JM. Fat in flames: influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2015, 309: E205-E213.
150. Mann S, Nydam DV, Abuelo A, Yepes FL, Overton TR, Wakshlag JJ. Insulin signaling, inflammation, and lipolysis in subcutaneous adipose tissue of transition dairy cows either overfed energy during the prepartum period or fed a controlled-energy diet. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99: 6737-6752.
151. Zhang F, Li D, Wu Q, Sun J, Guan W, Hou Y, Zhu Y, Wang J. Prepartum body conditions affect insulin signaling pathways in postpartum adipose tissues in transition dairy cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2019, 10: 1-10.
152. Zachut M, Kra G, Nemes NN, Aharon NB, Moallem U, Lavon Y, Jacoby S. Seasonal heat load is more potent than the degree of body weight loss in dysregulating immune function by reducing white blood cell populations and increasing inflammation in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103: 10809-10822.
153. Depreester E, De Koster J, Van Poucke M, Hostens M, Wan den Broeck W, Peelman L, Contreras GA, Opsomer G. Influence of adipocyte size and adipose

- depot on the number of adipose tissue macrophages and the expression of adipokines in dairy cows at the end of pregnancy. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101: 6542-6555.
154. Dirandeh E, Ghorbanalinia M, Rezaei-Roodbari A, Colazo M. Relationship between body condition score loss and mRNA of genes related to fatty acid metabolism and the endocannabinoid system in adipose tissue of periparturient cows. *Animal*, 2020, 14: 1724-1732.
 155. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: A Review. *Comparative medicine*, 2009, 59: 517-526.
 156. Ceciliani F, Ceron J, Eckersall P, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 2012, 75: 4207-4231.
 157. Zachut M, Kra G, Moallem U, Livshitz L, Levin Y, Udi S, Nemirovski A, Tam J. Characterization of the endocannabinoid system in subcutaneous adipose tissue in periparturient dairy cows and its association to metabolic profiles. *PLoS One*, 2018, 13: e0205996.
 158. Martins L, Menta P, Fernandes L, Machado V, Neves R. Prolonged, low-grade inflammation in the first week of lactation: Associations with mineral, protein, and energy balance markers, and milk yield, in a clinically healthy Jersey cow cohort. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104: 6113-6123.
 159. Trevisi E, Amadori M, Cogrossi S, Razzuoli E, Bertoni G. Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Research in veterinary science*, 2012, 93: 695-704.
 160. Tothova C, Nagy O, Kovac G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. *Veterinárni medicína*, 2014, 59: 163-180.

- 161.** Jaramillo C, Renaud DL, Arroyo LG, Kenney DG, Gamsjaeger L, Gomez DE. Serum haptoglobin concentration and liver enzyme activity as indicators of systemic inflammatory response syndrome and survival of sick calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2022, 36: 812-819.
- 162.** Brodzki P, Marczuk J, Lisiecka U, Szczubial M, Brodzki A, Gorzkos H, Kulpa K. Comparative evaluation of cytokine and acute-phase protein concentrations in sera of dairy cows with subclinical and clinical ketosis as a different view of the causes of the disease. *Veterinary World*, 2021, 14: 1572-1578.
- 163.** Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *The Journal of experimental medicine*, 1989, 169: 333-338.

EKLER



EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Adem ŞAHAN
Öğrencinin Numarası	17025601001
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%0	% 15
II. Genel Bilgiler	%2	% 35
III. Materyal ve Metod	%14	% 35
IV. Bulgular	%6	% 15
V. Tartışma	%0	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Adem ŞAHAN	Doç. Dr. Başak HANEDAN
24.5.2022	24.5.2022
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : 75296309-050.01.04-E.2000065686
Konu : HADYЕК Kararı.

27.02.2020

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 13.01.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000010432 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.02.2020 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 5 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğü (Proje Bazlı Çalışma İzin Belgeli) tarafından Bakanlığın veri tabanında TR2500001027418 numarası ile kayıtlı işletmede yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!/birim=veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=5829842862E>

TOPLANTI TARİHİ : 27.02.2020

TOPLANTI SAYISI : 1

KARAR N0 5: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Başak HANEDAN'ın yürütücülüğünde, T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğü (Proje Bazlı Çalışma İzin Belgesi) tarafından Bakanlığın veri tabanında TR2500001027418 numarası ile kayıtlı işletmede yürütülecek olan **“Sağlıklı Sütçü Sığırlarda Farklı Dozlarda Uygulanan Propilen Glikolün Klinik Bulgular, Oksidatif Stres, Hematolojik ve Bazı Metabolik Parametreler Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması”** isimli doktora tez çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 13.01.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000010432 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tez çalışmasının, T.C. Erzurum Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğünün 19.12.2019 tarihli ve 25030113-325.04.02-E.3933492 sayılı yazısı gereğince yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince de çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

