



## Koyunlarda Doğum Öncesi ve Sonrası Haptogloblin Düzeylerinin Araştırılması\*

İbrahim ÜNAL<sup>1</sup>, Vehbi GÜNEŞ<sup>2</sup>, Ertan ORUÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gıda, Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü, Tomarza-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum-TÜRKİYE

**Özet:** Bu çalışmada, peripartum dönemde, normal vücut kondüsyon skoruna sahip koyunlarda Haptogloblin (Hp) düzeyleri ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla normal vücut kondüsyon skoruna sahip 25 adet gebe Akkaraman ırkı koyun çalışmaya dahil edildi. Kullanılan koyunların ortalama canlı ağırlıkları 65±5.7 kg'dı. Doğumdan yaklaşık üç hafta önce ve doğum sonrası üç hafta süresince haftada bir kez olmak üzere kan örnekleri alındı. Daha sonra biyokimyasal, hematolojik parametreler ve Hp analizleri yapıldı. Süt kesiminden sonra rastgele seçilen dört koyundan alınan karaciğer örneklerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Doğum sonrası aspartat amino transferaz (AST) ve alkalin fosfataz (ALP) değerlerinin doğum öncesi alınan verilere göre istatistiksel açıdan farklı olduğu belirlendi. Ortalama kalsiyum (Ca) değerlerinin de doğum öncesi ve sonrasında farklılıkları olduğu görüldü. Haptogloblin sonuçlarının özellikle doğumdan bir hafta önce alınan değerlerin, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası düzeylerden istatistiksel açıdan farklı olduğu belirlendi. Karaciğer doku örneklerinin histopatolojik incelemelerinde belirgin bir yağ dejenerasyonu görülmedi. Sonuçta koyunlarda Hp düzeylerinde oluşan doğumdan önceki artışların karaciğer yağlanmalarından bağımsız oluşabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, haptogloblin, karaciğer yağlanması, koyun

### The Investigation of Haptoglobin Levels in the Sheep at Prepartum and Postpartum Period

**Summary:** In this study, it was aimed to determinate the relationship in between Haptoglobin (Hp) levels and fatty liver disease at the peripartum period in sheep. For this purpose, A total of 25 pregnant Akkaraman breed sheep having with the normal body condition score were included to this study. The mean live body weight of the sheep used in this study was 65 ± 5.7 kg. Blood samples were collected from these sheep at about three weeks before birth and three weeks after birth once a week. Biochemical, hematological parameters and Hp were analyzed after sampling process. Necropsy and histopathological examination were performed on liver samples collected from four sheep liver after they were weaned. The mean aspartate amino transferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) values during postpartum period were significantly higher than those of prepartum values. Calcium (Ca) values also were determined as different in prepartum and postpartum periods. The mean Hp values determined at first week before birth were significantly different than those of both prenatal and postnatal mean Hp levels. Mean Hp values at postpartum period were determined to be significantly higher than the mean Hp at the first two weeks values in prenatal period. There was no lipidosis in histopathological examination of liver sections. It was concluded that Hp levels at the prepartum period may increase independently from fatty liver in pregnant sheep.

**Key Words:** Fatty liver, haptogloblin, pregnancy, sheep

### Giriş

Akut faz cevap (AFC); immunolojik hastalıklar, neoplastik oluşumlar, travmalar, doku yaralanmaları veya enfeksiyonların sebep olduğu lokal veya sistemik hemostazis bozukluğuna karşı oluşan önemli sistemik bir reaksiyondur (10, 17, 26). Diğer yandan; AFC terimi, vücuttaki yanıtla ilişkili bir dizi plazma proteininin konsantrasyonlarındaki değişimleri de ifade eder. Bu değişimler karaciğerdeki protein sentezinde meydana gelen etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (4, 32). AFC boyunca en önemli metabolik değişiklik akut

faz proteinlerinin (AFP) karaciğerdeki sentezinin yüksek düzeyde artışıdır (5, 9, 11, 21, 23, 32). AFP'nin bilinen fonksiyonları ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmakta ve yeni fonksiyonları keşfedilmektedir (8, 30). Son 10 yıldır yapılan araştırmalarda plazma veya serumdaki AFP konsantrasyon seviyelerinin hastalığın sürecinde, prognozunda ve tespitinde önemli diagnostik bilgiler sağladığı gözlenmiştir (7). Akut faz reaksiyon genellikle yangı, enfeksiyon, yanık ve travma sonucu oluşan doku hasarları ve tümörlere karşı organizmanın nonspesifik bir savunma mekanizmasıdır. Ayrıca nonenfeksiyöz durumlar, uzun nakiller, hayvanların kapalı alanlarda barındırılması, açlığa maruz kalma gibi stres durumlarında da AFP düzeylerinin artabileceği belirlenmiştir (10).

Geliş Tarihi / Submission Date : 06.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 02.04.2014

\* Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-10-2944 nolu proje ile desteklenmiştir.

Haptoglobin (Hp), çifttırnaklı hayvanlarda da bulunan ve çeşitli durumlarda primer özellik gösteren önemli bir AFP'dir. Araştırmacılar sağlıklı ineklerde doğum öncesi ve sonrası Hp düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, doğum sonrasında doğum öncesine göre Hp düzeylerinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (17, 26).

Yapılan çalışmalarda Hp'nin karaciğer yağlanmasında da arttığı ve bu nedenle hepatik lipidozis için indikatör olabileceği bildirilmiştir (25). Bununla birlikte Skinner (36) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise Hp'nin sığırlarda hipokalsemi ve ketozis olgularında konsantrasyonun değişmediği de bildirilmiştir. Akut ve kronik inflamasyonlar, neoplastik hastalıklar, kortikosteroid tedavisi ve bilier obstrüksiyonlarda serum Hp seviyesi artarken, in vivo hemoliz (hemoglobino patiler, eritrosit membran defektleri, otoimmün hemolitik hastalıklar, mekanik hemoliz, hipersplenizm), karaciğer hastalıkları, östrojen tedavisi, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile Hp seviyesi düşer (29, 30).

Koyunlar üzerinde özellikle doğum öncesi Hp düzeylerinin karaciğer yağlanması ile ilişkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan ruminantların karaciğer yağlanmalarında Hp düzeylerinin de bir belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağına belirlemesi çalışmanın özgün değerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmanın ruminantlardaki karbonhidrat ve yağ metabolizması ile metabolik hastalıklar üzerine yapılacak çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir. Çalışmanın temel amaçları; hayvanlarda enfeksiyöz ve patolojik bir çok durumda kandaki düzeyleri arttığı rapor edilen AFP'lerden özellikle ruminantlar için daha spesifik olan Hp düzeylerinin, gebeliğin son ayı içerisinde bulunan koyunlarda değişimlerini belirlemek, bu değişimlerin karaciğer yağlanma düzeyleri ile ilişkilerini ortaya koymak ve koyunlarda yağlanma ile bozulan karaciğer fonksiyonlarında Hp değişimlerini saptamaktır.

### Gereç ve Yöntem

#### Hayvan materyali

Bu çalışmada, bir koyunculuk işletmesinden temin edilen 25 adet sağlıklı Akkaraman ırkı koyun kullanıldı. Koyunların gözlem, bel ve sırt bölgesinin palpasyonu yöntemiyle normal vücut kondisyon skoru'na (VKS=3) sahip olduğu belirlendi. Gebeliğin son bir ayı içerisinde olan koyunların canlı ağırlıkları  $65 \pm 5.7$  kg olduğu belirlendi. Yapılan klinik muayene ile sağlıklı olduğu belirlenen koyunlara, koç katımından önce antiparaziter (Devormec: İvermektin 0.2 mg/kg, derialtı ve Okzan: oksfendazol 5 mg/kg, oksiklozanid 15 mg/kg, oral) ve koruyucu aşı (Enterotoksemi, çiçek) uygulamaları yapıldı. Kapalı bir ağılda beslenen (% 15 ham protein ve 2800 kcal/kg metabolik enerjili besi yemi, hayvan basına; Buğdaygil otu: 1 kg; kuru yonca 150 gr, Fabrika yemi 750 gram) koyunlara adlibitum su

verildi. Yaklaşık 3 yaşında 300 baş koyun içerisinde başlangıçta 40 koyun gebelik yönünden gözlem altına alındı, sonuçta doğum yapan 25 adet koyunun verileri çalışmada kullanıldı. Koç katımından 4 ay sonra gebe koyunlardan doğum zamanına kadar haftada bir kez olmak üzere gerekli kan örnekleri alındı ve fiziksel muayene bulguları kaydedildi. Sürüdeki ikizlik oranının % 70 (210/300) olduğu görüldü. Çalışma kapsamındaki koyunların 20 tanesinde ikizlik belirlendi. Bu koyunlardan, doğumdan yaklaşık üç hafta önce (prepartum) ve doğum sonrası (postpartum) üç hafta süresince haftada bir kez kan örnekleri her gün aynı saatte ve yem alımından sonraki bir saat içinde alındı.

#### Örnek alımları

Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde koyunların vena jugularis'ten serum analizleri için 10 ml ve hematolojik analizler için EDTA'lı tüplere 5'er ml kan örnekleri alındı. Tüm koyunlardan Kan örnekleri holder ve uygun iğne ile vakumlu tüplere toplandı. Glukoz analizi amacıyla plazma örnekleri için glikolitik inhibitör olarak 15 mg Na-Florid içeren cam tüpler kullanıldı. Serum örnekleri için boş cam tüpler kullanıldı. Plazma için kan alınan tüpler santrifüj işlemine kadar ( $920 \times g$ ) 20 dakika süresince  $+4 \text{ }^\circ\text{C}$  de buzda tutuldu Serum örnekleri için alınan kanlar oda ısısında pıhtılaşma için bekletildikten sonra  $2.050 \times g$  de  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  de santrifüj işlemine tabi tutuldu. Serum ve plazma örnekleri analiz işlemlerine kadar  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  de derin dondurucuda saklandı.

#### Biyokimyasal ve hematolojik analizler

Konvansiyonel biyokimya analizlerinden Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalin Fosfat (ALP) aktiviteleri ile Glukoz, Trigliserit (TG), Kalsiyum (Ca) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle bir spektrofotometrede (UV Mini 1240, Shimadzu, spektrofotometer) belirlendi. Her hafta alınan serum örnekleri düzenli olarak Haptoglobin analizleri için soğuk zincirde en kısa sürede laboratuvara iletilmiş ve analizler kayıplardan kaçınmak için süratle yapılmıştır.

Haptoglobin analizleri, özel bir laboratuvarında Haptoglobin (HP)-Undiluted Sample (BEN Biochemical Enterprise) marka 80 testlik kitlerle testin metoduna uygun olarak analiz edildi.

Tam kan örneklerinde ise hemoglobin (Hb), hematokrit (PCV), total lökosit (WBC) ve eritrosit (RBC) düzeyleri manuel olarak belirlendi.

#### Histopatolojik incelemeler

Doğum sonrası, bir aylık süt kesme döneminden hemen sonra, karaciğer dokusunun histopatolojik muayenesi için 4 adet koyunun nekropsisi yapıldı. Elde edilen karaciğer örnekleri % 10'luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edildi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında rutin alkol-ksilol takibi sonrası

hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler Hematoksilen Eozin (HE) ile boyandı. Tüm kesitler ışık mikroskopunda (DP72 kameralı Olympus BX52) incelenerek mikroskopik resimler çekildi.

### İstatistik analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Çalışmada aynı populasyonda farklı zamanlarda alınan örneklerin karşılaştırılmasında "Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata ile gösterildi. Gruplar arasındaki farklılığın önem derecesi  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

#### Biyokimyasal bulgular

Belirlenen biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama glukoz değerlerinin doğum sonrasında istatistiksel olarak

anamlı oranda tedrici bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Ortalama trigliserit değerlerinin sadece doğumdan hemen önceki ortalama değerinden doğum öncesi diğer ve doğum sonrası tüm değerlerden istatistikî açıdan anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P < 0.01$ ). Karaciğer spesifik enzimlerden AST ve ALP değerleri karaciğer fonksiyonlarını belirlemek için analiz edildi. Bu iki parametrenin ortalama değerlerinin tüm saatlerde istatistikî açıdan herhangi bir farklılığı belirlenmedi. Ortalama Ca değerlerinin doğum öncesi ve sonrasında farklılıklar gösterdiği belirlendi. Doğum sonrası 1. ve 3. değerlerin doğum öncesine göre azalma eğiliminde olduğu izlendi (Tablo 1).

#### Hematolojik bulgular

Hematoloji bulgularındaki çalışma süresince zamana bağlı değişimler Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Doğum öncesi ve sonrası koyunlarda biyokimyasal parametrelere ait değerler ( $X \pm Sx$ )

| PARAMETRELER        | n  | HAFTALAR                |                          |                         |                         |                         |                         | İstatistiksel önem kontrolü |
|---------------------|----|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                     |    | DÖ 3. Hafta             | DÖ 2. Hafta              | DÖ 1. Hafta             | DS 1. Hafta             | DS 2. Hafta             | DS 3. Hafta             |                             |
| Glukoz (mg/dl)      | 25 | 70.87±3.63 <sup>b</sup> | 122.27±5.63 <sup>a</sup> | 55.86±4.46 <sup>b</sup> | 78.63±3.29 <sup>a</sup> | 65.06±1.50 <sup>b</sup> | 51.27±2.39 <sup>b</sup> | P<0.05                      |
| Trigliserit (mg/dl) | 25 | 44.39±7.46 <sup>b</sup> | 31.56±5.00 <sup>b</sup>  | 84.90±4.45 <sup>a</sup> | 39.21±5.66 <sup>b</sup> | 35.67±3.76 <sup>b</sup> | 36.77±3.65 <sup>b</sup> | P<0.01                      |
| AST (U/L)           | 25 | 31.17±2.06              | 30.07±2.44               | 30.38±1.77              | 42.53±3.85              | 50.05±3.42              | 52.96±4.14              | P>0.05                      |
| ALP (U/L)           | 25 | 117.94±11.98            | 173.91±12.01             | 160.96±14.22            | 159.86±8.89             | 176.48±17.77            | 170.19±10.14            | P>0.05                      |
| Kalsiyum (mg/dl)    | 25 | 13.92±0.70 <sup>a</sup> | 14.88±0.57 <sup>a</sup>  | 14.19±0.60 <sup>a</sup> | 9.74±0.50 <sup>b</sup>  | 11.28±0.56 <sup>a</sup> | 9.64±0.86 <sup>b</sup>  | P<0.05                      |

AST: Aspartat Aminotransferaz; ALP: Alkalen Fosfat; DÖ: Doğum öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

**Tablo 2.** Koyunlarda doğum öncesi ve sonrası hematolojik değerler ( $X \pm Sx$ )

| PARAMETRELER            | n  | ZAMAN                   |                         |                         |                        |                         | İstatistiksel önem kontrolü |
|-------------------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                         |    | DÖ 2. Hafta             | DÖ 1. Hafta             | DS 1. Hafta             | DS 2. Hafta            | DS 3. Hafta             |                             |
| Hemoglobin (g/dl)       | 25 | 11.51±0.57 <sup>b</sup> | 10.50±0.73 <sup>b</sup> | 15.18±0.97 <sup>a</sup> | 9.63±0.93 <sup>b</sup> | 9.50±0.57 <sup>b</sup>  | P<0.05                      |
| Hematokrit (%)          | 25 | 28.72±1.47              | 29.15±1.50              | 26.87±1.48              | 26.75±0.39             | 25.56±0.98              | P>0.05                      |
| WBC $\times 10^3/\mu l$ | 25 | 7.55±0.44 <sup>b</sup>  | 9.01±0.69 <sup>b</sup>  | 9.13±0.67 <sup>b</sup>  | 9.25±0.60 <sup>b</sup> | 12.82±0.72 <sup>a</sup> | P<0.05                      |
| RBC $\times 10^6/\mu l$ | 25 | 7.43±0.32 <sup>a</sup>  | 7.32±0.31 <sup>a</sup>  | 6.65±0.32 <sup>a</sup>  | 6.45±0.18 <sup>a</sup> | 5.09±0.36 <sup>b</sup>  | P<0.05                      |

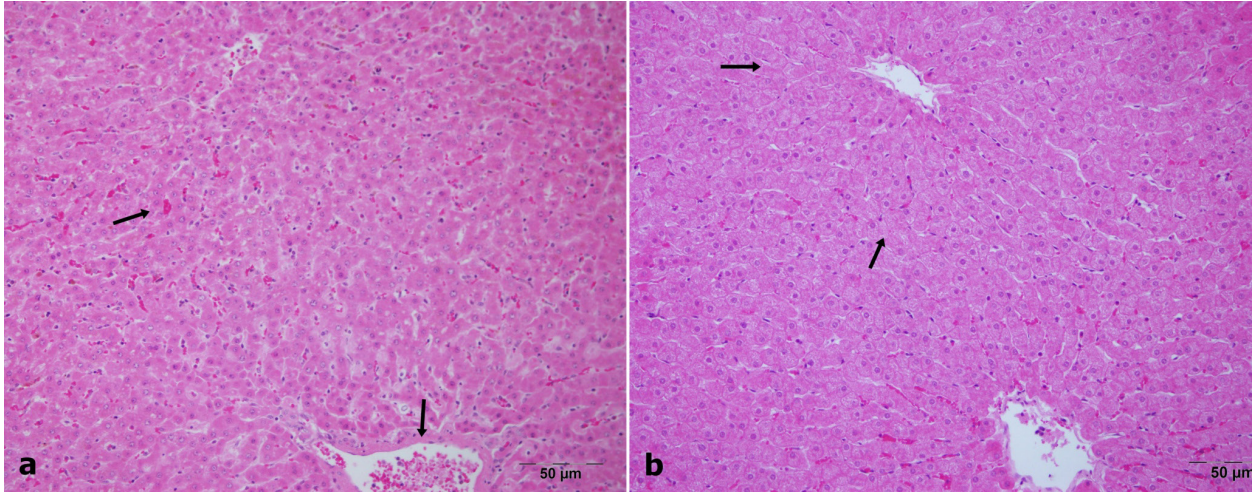
DÖ: Doğum Öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

**Tablo 3.** Doğum öncesi ve sonrası koyunlarda haptogloblin değerleri ( $X \pm Sx$ )

| PARAMETRE                 | n  | HAFTALAR               |                        |                        |                        |                        |                        | İstatistiksel önem kontrolü |
|---------------------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                           |    | DÖ 3. Hafta            | DÖ 2. Hafta            | DÖ 1. Hafta            | DS 1. Hafta            | DS 2. Hafta            | DS 3. Hafta            |                             |
| HAPTOGLOBİN (mmol/L) n=25 | 25 | 1.82±0.70 <sup>c</sup> | 1.86±0.57 <sup>c</sup> | 2.57±0.60 <sup>a</sup> | 2.18±0.50 <sup>b</sup> | 2.08±0.56 <sup>b</sup> | 2.04±0.86 <sup>b</sup> | P<0.05                      |

DÖ: Doğum Öncesi; DS: Doğum Sonrası; a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Şekil 1. a. Vena sentralis ve sinüzodilerde hiperemi (oklar); b. Periasiner ve midzonal hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz (oklar), HE



### Serum Haptoglobin konsantrasyonları

Doğumdan bir hafta önce alınan ortalama değer, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası ikinci, ve üçüncü hafta değerlerinden istatistiksel açıdan önemli oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Doğum sonrası her üç örnekleme döneminde alınan verilerin de birbirinden farklı olmadığı, ancak doğum öncesi ikinci ve üçüncü hafta Hp değerlerinden istatistiksel açıdan farklı ve daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

### Histopatolojik bulgular

Farklı karaciğer kesitlerinin histopatolojik incelemelerinde Vena sentralis ve sinüzoidlerde hafif ya da orta şiddette hiperemi (Şekil 1a), periasiner ve midzonal hepatositlerde dejenerasyon (Şekil 1b), bazı kesitlerde portal bölgelerde sınırlı mononükleer hücre ve bağ doku proliferasyonu görüldü.

### Tartışma ve Sonuç

Periparturient dönemde ruminantlarda bazı önemli biyokimyasal ve hematolojik birçok mekanizmanın etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada doğum öncesi ve sonrası elde edilen başta hematolojik olmak üzere diğer analizlerde de bazı değişiklikler belirlenmiştir. Doğumdan hemen sonra Hb değerlerinde artış şeklinde oluşan değişikliğin (Tablo 2), gebelik döneminde görülen serum demir (Fe) düzeyi farklılıklarına bağlanabilir. Bu çalışmada Fe düzeyleri belirlenmemiştir, ancak yapılan önceki çalışmalarda Tanrıtanır ve ark. (37) ihtiyaçtan dolayı total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve Fe düzeyinin doğumdan önce azaldığını ve doğum sonrası ise arttığını bildirmişlerdir. Koyunlarda yapılan çalışmalarda gebelik süresince bir anemi tablosunun oluştuğu da rapor edilmektedir (34).

Ortalama glukoz değerlerinin doğumdan hemen önce diğer verilere göre azaldığı, doğum sonrasında ise bu azalmanın devam ettiği belirlenmiştir (3). Gebelikte artan enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için kan glukoz düzeyi yaklaşık %40 oranında azalma göstermektedir. Gebelik toksemisi, ketozis ve karaciğer yağlanması gibi, ruminantların yağ ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarında kan glukoz ve trigliserit değişimlerinin belirlenmesi önemlidir (14, 20, 31, 35, 38). Glukoz koyunlarda fetal ve plasental oksidatif metabolizma ile doku gelişiminde hayati rol oynar. İleri gebelikte maternal glukozun %30 ile 50'si utero-plasental dokular tarafından alınır (20). Gebe koyunlarda glukoz düzeyleri hakkında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada gebelik süresince değişim belirlenmezken (14), farklı çalışmalarda ise gebelik döneminde, gebe olmayan koyunlara göre serum glukoz düzeyleri önemli oranda düşük belirlenmiştir (12, 28). Gebelikte glukoz düzeyinin değişmediğini belirten çalışmaların gerekçesi; kullanılan koyunların beslenme koşulları yeterli olduğundan ve gebeliklerin de çoğunlukla tek yavru doğumu ile sonuçlandığından glukoz açısından böyle bir farklılığın oluşmayabileceği şeklinde açıklanmaktadır (2). Ayrıca laktasyon döneminde de glukozun, gebelik dönemine göre daha düşük olduğunu belirten çalışmalar da vardır (2, 6, 16, 22). Bu çalışmada glukoz düzeylerinde belirlenen laktasyon dönemindeki azalmanın, meme dokusuna geçen glukoz nedeniyle oluşabileceğini belirten açıklamalarla paralel olduğu görülmüştür (6).

Ortalama trigliserit değerleri incelendiğinde, sonuçların ileri gebelikte doğum öncesi trigliserit düzeyinin arttığını rapor eden çalışmaların bulgularına paralel olduğu görülmüştür (3, 4, 18). Ayrıca laktasyon döneminde de trigliserit düzeyi artabilmektedir (33). Fakat bu çalışmada, özellikle

ileri gebeliklerde şekillenebilen negatif enerji balansına bağlı olarak yetersiz glukoz ile birlikte artan glukagon, adrenokortikotropin ve stresin katkıda bulunduğu hormonların (kortikosteroid, epinefrin) düzeyindeki artış ve hormona duyarlı lipazın etkisiyle vucut rezervlerindeki yağların mobilizasyonu sonucu trigliseritlerin düzeyi yükselmiş (DÖ1), laktasyonla birlikte bir azalma eğilimine girmiştir (Tablo 3).

Doğum öncesi kalsiyum (Ca) değerlerinin, doğum sonrası özellikle birinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1). Akut faz reaksiyon sırasında aktive olmuş dokularda salgılanan sitokinler beyin, karaciğer ve diğer dokuları etkileyerek Ca, Fe ve çinko (Zn) gibi minerallerin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada elde edilen doğum sonrası düşük Ca değerlerinin belirlenmesi, yukarıdaki görüşü desteklemektedir. Özellikle doğumdan sonra sürekli düşük Ca düzeylerinin belirlenmesi; laktasyon döneminde sütle çıkarılan Ca oranlarına bağlanabilir (2, 37).

Bir akut faz reaktantı olan Hp'in; karsinom, iltihabi hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, travma, glomerülonerit durumlarında serumdaki düzeyi artar (15). Damar içi hemoliz ve yaygın karaciğer harabiyeti durumlarında serum Hp düzeyi azalır. Bu nedenle hemolitik olayla birlikte olan inflamasyonların tanısı için akut faz reaktantı olarak plazma Hp düzeyi tayini yanıltıcı olabilir ki bu durumlarda serbest "hem" i bağlayan fakat akut faz reaktantı olmayan hemopeksinin plazma düzeyinin ölçülmesi yararlı olmaktadır. Karaciğer dejenerasyonlarında azaldığı rapor edilmesine rağmen; Hp düzeylerinin karaciğer yağlanmasında arttığı ve bu nedenle hepatik lipidozis için bir gösterge olabileceği de bildirilmektedir (19). Ancak Skinner ve ark. (36) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise Hp'nin sığırlarda karaciğer yağlanması ile benzer bir patojeniteye sahip ketozis ve hipokalsemi olgularında konsantrasyonun değişmediği gibi farklı görüşler de bildirilmiştir. Koyunlarda Hp düzeyleri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Merhan ve Özcan'ın (24) Tuj ırkı sağlıklı gebe koyunlarda yaptıkları bir çalışmada doğumdan önceki 14. ve 7. günler ile doğum ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde Hp düzeylerini sırasıyla ortalama: 0.171±0.01 g/L, 0.276±0.02 g/L ile 0.355±0.02 g/L, 0.293±0.02 g/L ve 0.193±0.02 g/L olarak belirlemişlerdir. Ayrıca doğumdan hemen sonra alınan örneklerde (0.355±0.02 g/L) en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Nowroozi-Asl ve ark.'nın (27) yağlı kuyruklu sağlıklı İran koyunlarında yaptıkları bir çalışmada ise ortalama Hp düzeylerini en düşük ortalama 0.099±0.062 g/L en yüksek ortalama 0.122±0.104 g/L düzeyinde belirlemişlerdir. Arslan ve ark. (1) küçük ruminant vebası teşhisi konulan koyunlarda Hp düzeylerini 3.13±0.94 mmol/L ve sağlıklı kontrollerde ise 1.54±0.20 mmol/L olarak analiz

etmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen gerek gebelik esnasında, gerekse gebelikten sonraki laktasyon döneminde elde edilen ortalama Hp değerleri ise en düşük 1.82±0.23 mmol/L ve en yüksek 2.57±0.50 mmol/L ve yukarıda her üç çalışmada özellikle sağlıklı bireylerin ortalama değerlerine benzediği ve paralellik gösterdiği değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada ruminantlar için karaciğer spesifik enzimlerden AST ve ALP değerleri, karaciğer fonksiyonlarını belirlemek için analiz edildi. Bu iki parametredeki değişiklikler örnekleme zamanlarında paralellik gösterdi. Karaciğere özgü bu iki parametrenin tüm örnekleme zamanlarında alınan değerlerinin birbirlerinden farklı olmadığı ve normal düzeylerde seyrettiği bu nedenle koyunlarda belirgin bir karaciğer hasarının oluşmadığı belirlenmiştir (24).

Histopatolojik bulgular dikkate alındığında; karaciğerde hiperemi, bazı kesitlerde periasiner ve midzonal hepatosit dejenerasyonu gözlenmiş, hepatositlerde herhangi bir trigliserit birikimine rastlanmamıştır. Bu durumun çalışma kapsamındaki koyunların normal kondüsyonda olmaları ve gebelik süresince karaciğerde yağlanma ve gebelik toksemisi oluşturacak düzeyde bir beslenme ve yönetim bozukluğuna maruz kalmadığını göstermektedir. Haptogloblin'in gebelik toksemisinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı hala bir soru işareti olarak durmaktadır. Bu durumun yeniden değerlendirilmesi için özellikle deneysel gebelik toksemisi ve/veya saha şartlarındaki Gebelik toksemisi vakalarında tekrarlayan örneklerde Hp analizlerinin yapılması zorunludur. Sonuçta, Haptogloblin düzeylerinde doğumdan hemen önce ve sonra bir takım değişikliklerin oluşacağı görülmüş ve doğumdan hemen önceki artışların oldukça önemli olduğu değerlendirilmiştir. Bununla birlikte doğumdan hemen önce artan Hp düzeylerinin sadece karaciğer hepatositlerindeki yağlanma düzeylerine bağlanamayacağı, karaciğeri ilgilendiren farklı patolojik bozukluklar, doğumla ilgili diğer nöro hormonal mekanizmaların ve doğum sürecinde gelişen stres faktörünün göz önüne alınmasının, ayrıca metrit ve doğum kanalı travmasının yol açtığı diğer yangısal gelişimlerinde göz önünde tutulmasının gerekli olduğu değerlendirilmiştir. Bu nedenle koyunlarda Hp düzeylerinde oluşan doğumdan önceki artışların karaciğer yağlanmalarından bağımsız oluşabileceği kanısına varılmıştır.

### Teşekkür

Analizlerin yapımı esnasındaki yardımlarından dolayı Gıda Teknolojisi ve Hijyeni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi; Doç. Dr. Nurhan ERTAŞ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. İlnur Karaca BEKDİK'e teşekkür ederiz.

**Kaynaklar**

1. Arslan HH, Çenesiz S, Nisbet C, Yazıcı Z. Serum haptogloblin and amyloid a concentrations and clinical findings in sheep with peste des petits ruminants. *Bull Vet Inst Pulawy* 2007; 51 (4): 471-4.
2. Ası T. Elazığ ve yöresinde koyun ve sığırlarda normal ve sağlıklı durumlarda kan serumlarında bakır, kalsiyum, magnezyum ve anorganik fosfat değerleri üzerinde araştırmalar. *Doğa Bil Derg* 1983; 7 (3): 219-31.
3. Atakişi E, Atakişi O, Merhan O, Öğün M, Özcan A, Maraşlı Ş. Koyunlarda gebelik öncesi gebelik ve doğum sonrası  $\beta$ -hidroksi bütirik asit, glukoz ve trigliserit düzeylerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2009; 6(1): 37-41.
4. Balıkcı E, Yıldız A, Gurdoğan F. Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. *Small Rumin Res* 1983; 67 (2-3): 247-51.
5. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15 (2): 74-80.
6. Bell AW, Bauman DE. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2 (3):265-78.
7. Boosman R, Niewold TA, Mutsaers CWAAM, Gruys E. Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute phase stimulant. *Am J Vet Res* 1989; 50 (10):1690-4.
8. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol* 2005; 34 (2): 85-99.
9. Conner JG, Eckersall PD. Bovine acute phase response following turpentine injection, *Res Vet Sci* 1988; 44 (1): 82-8.
10. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44 (3-4): 153-5.
11. Eckersall PD. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comp Haematol Int* 1995; 5 (2): 93-7.
12. Everts H, Kuiper H. Energy intake and pregnancy toxemia in prolific ewes. Fifth International Conference on Production Diseases in Farm Animals. August, 10-12, 1983; Uppsala-Sweden.
13. Ferris TF, Herdson PB, Dunnill MS, Lee MR. Toxemia of pregnancy in sheep: A clinical, physiological, and pathological study. *J Clin Invest* 1969; 48(9):1643-55.
14. Firat A, Ozpinar A. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes. 1. changes in plasma glucose, 3-hydroxybutyrate and cortisol levels. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(2): 57-61.
15. Gökce HI, Bozukluhan K. Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2009; 1(1):1-14.
16. Grummer RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 1993; 76 (12): 3882-96.
17. Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM. Diagnostic significance of major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry. A review, *Vet Bull* 1994; 64 (11):1009-18.
18. Hamadeh ME, Bostedt H, Failing K. Concentrations of metabolically relevant parameters in the blood of highly pregnant ewes. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1996; 109 (3): 81-6.
19. Humblet MF, Guyot H, Boudry B, Mbayahi F, Hanzen C, Rollin F, Godeau JM. Relationship between haptogloblin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet Clin Pathol* 2006; 35(2): 188-93.
20. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27(12 Suppl 2):1893-902.
21. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389 (xi): 39-48. (Doi number: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb22124.x)
22. Lewis MR, Tracy RP. The role of the immune system in the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2(1): 96-9.
23. Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H. Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications. London: CRC Press, 1993; p. 3-19.
24. Merhan O, Ozcan A. Peripartum dönemdeki koyunlarda seruloplazmin, haptogloblin, fibrinojen, albümin ve transferrin düzeylerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2010; 7 (1): 13-20.
25. Nakagawa H. Detection of serum haptogloblin by enzyme linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci* 1997; 62 (2): 137-41.
26. Niewold TA, Toussaint MJM, Gruys E. Monitoring health by acute phase proteins. Fourth European Colloquium on Acute Phase Proteins. September, 25-26, 2003; Segovia-İspanya.

27. Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A. Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. Iran J Veterinary Re 2008; 9 (2): 171-3.
28. Oftedal OT. Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals. Proc Nutr Soc 2000; 59(1): 99-106.
29. Pannen BHJ, Robotham JL. The acute phase response. New Horiz-Sci Pract 1995; 3 (2): 183-97.
30. Petersen HH, Neilsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. J Vet Res 2004; 35 (2): 163-87.
31. Pires JA, Souza AH, Grummer RR. Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. J Dairy Sci Jun 2007; 90 (6): 2735-44.
32. Raynes JG. The acute phase response. Biochem Soc T 1994; 22 (1): 69-74.
33. Regnault TR, Oddy HV, Nancarrow C, Sriskandarajah N, Scaramuzzi RJ. Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. Reprod Biol Endocrinol 2004; 7 (2): 64.
34. Sarıpınar D, Karadeniz A, Şireli M, Sulu N, Sakız koyunlarında gebelik ve doğum sonrası belirlenen bazı hematolojik parametreler. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2004; 10 (1): 53-7.
35. Scott PR, Woodman MP. An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of Scottish blackface sheep. Vet Rec 1993; 133 (24):597-8.
36. Skinner JG, Brown RA, Roberts L. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. Vet Rec 1991; 128 (7): 147-9.
37. Tanrıtanır P, Dede S, Ceylan E. Changes in some macro minerals and biochemical parameters in female healthy Siirt hair goats before and after parturition. J Anim Vet Adv 2009; 8 (3): 530-3.
38. Van Saun RJ. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. J Am Vet Med Assoc, 2000; 217 (10): 1536-9.

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Kayseri-Türkiye  
Tel: 0352 207 66 66/29625  
E-posta: gunesvehbi@hotmail.com