

Akkaraman ve İvesi Koyunlarında, Gebelikte ve Doğumdan Sonra Eritrosit, Tükürük ve Serum Arginaz Aktiviteleri ile Serum Üre ve Östrojen Düzeyleri

Sema Temizer OZAN, Sema YARALIOĞLU, Tülay İLERİ
Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.B.D., Elazığ-TÜRKİYE
İhsan HALİFEOĞLU
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D., Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.02.1998

Özet: Arginaz (L- arginin amidinohidrolaz E.C. 3.5.3.1); Krebs-Henseleit üre döngüsünün son basamağını katalize eden, arginini üre ve ornitine çeviren bir enzimdir. Arginaz ayrıca protein ve poliaminlerin sentezinde de görev almakta ve metabolik duruma bağlı olarak hormonlardan da etkilenmektedir. Çalışmada, gebelikte ve doğumdan sonra Akkaraman ve İvesi koyunlarında tükürük, eritrosit arginaz aktiviteleri ve üre ile östrojen hormonu düzeylerine bakılmış, bu veriler bakımından ırklar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışma sonucunda, gebelerde üre değerlerinin tükürükte artarken, serumda azaldığı, eritrositlerde ise değişmediği gözlenmiştir. Gebelik döneminde serum östrojeninin arttığı, eritrosit arginazının değişmediği tükürük arginazının her iki türde de arttığı saptanmıştır. Yapılan ırklar arası karşılaştırmalarda; hem gebelikte hem de doğum sonrası dönemde Akkaramanların eritrosit ve tükürük arginaz aktiviteleri İvesilere göre önemli derecede yüksek, tükürük üre ve serum östrojen düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Her iki ırkın serum ve eritrosit ürelerinde ise bir farklılık saptanamamıştır. Gebelerde tükürük arginaz aktivitesinin muhtemelen hormonlardan etkilenecek yükseldiği, buna karşın, eritrosit arginaz aktivitesinde artış gözlenmesinin dikkat çekici olduğu, bunun da, arginaz, enziminin iki farklı gen lokusu tarafından sentezlendiği tezini destekler nitelikte olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, Doğum sonrası, Akkaraman, İvesi, Arginaz, Üre, Östrojen, Serum, Tükürük, Eritrosit.

Erythrocyte, Saliva and Serum Arginase Activity with Serum Urea and Estrogen Levels in Akkaraman and İvesi Sheep in Pregnancy and Postpartum

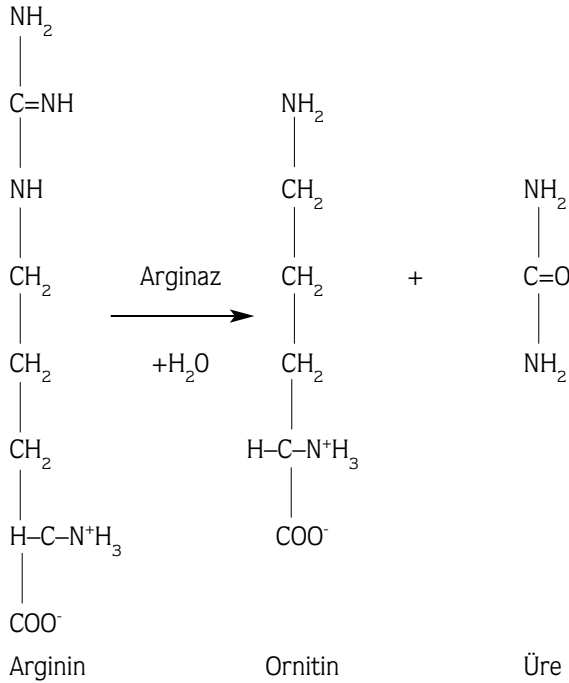
Abstract: Arginase (L-arginine amidino hydrolase E.C. 3.5.3.1) is an enzyme catalyzing the last stage of the Krebs-Henseleit cycle and, thus, converting arginine into urea and ornithine. Arginase also plays a part in protein and polyamine synthesis and is affected by hormones in terms of metabolic status.

In the present study, erythrocyte, saliva, and serum arginase activity together with serum urea and estrogen levels were examined in Akkaraman and İvesi sheep in pregnancy and postpartum. Comparisons were then made between the species. In pregnancy the urea level in saliva increased. However, the urea level in serum decreased. No clear difference was observed in the level of urea in the erythrocytes of pregnant sheep. In pregnancy, it was observed that the estrogen hormone level increased, but erythrocyte arginase activity did not change. The saliva arginase level increased in both species. When the species were compared, it was found that, both in pregnancy and postpartum, erythrocyte and saliva arginase activity in Akkaraman and İvesi sheep had significantly increased, but the urea level in the saliva and estrogen level decreased. However, no change was found in the urea level of serum and erythrocyte in either species. In pregnancy, the increase in saliva arginase activity was probably caused by hormone actions. However, the erythrocyte arginase activity did not increase. This observation supports the hypothesis that arginase is synthesized by two different genes.

Key Words: Pregnancy, Postpartum, Akkaraman, İvesi, Arginase, Urea, Estrogen, Serum, Erythrocyte, Saliva.

Giriş

Arginaz (L-arginin, üreohidrolaz E.C. 3.5.3.1) Krebs-Henseliet üre döngüsünün en son enzimatik basamağını katalize eden enzimdir (1).



Üre döngüsü her hücrede bulunmamakla birlikte arginaz genellikle bir çok hücrede bulunmaktadır (2). Eritrosit her ne kadar üre döngüsüne sahip değilse de belli bir düzeyde arginaz aktivitesi gösterirler (3, 4). Karaciğer hem arginaz enzimini hem de üre döngüsünün diğer enzimlerini kapsadığından üre sentezinin önemli bir kısmı bu organda oluşmaktadır (5, 6).

Arginaz enzimi yalnız üreotelik canlılarda bulunmaz bazı ürikotelik canlılarda da enzimin varlığına rastlanmıştır (7, 8). Arginaz başta karaciğer olmak üzere, eritrosit, lökosit, böbrek, kalp kası, beyin, ince bağırsak ve tükürük bezlerinde de aktivitesini göstermektedir. Lenfosit ve serumda ise enzim aktivitesi çok düşüktür (7, 9, 10).

Östrojenler muhtelif dokularda üretilen bir hormon ailesini oluştururlar. 17-β östradiol (E₂) ovaryum kökenli birincil östrojendir. Bazı türlerde, çeşitli dokularda, en fazla Östron (Konjuge olmamış Östron=E₁) sentezlenir. Gebelikte nisbeten bol miktarda Östriol (E₃) üretilir ve bu östriol plasenta kökenlidir. Karaciğer östradiol ve östronu östriole dönüştürür. Östradiol, östron ve östriol hepatik enzimler için substrat teşkil eder ve östrojenin metabolize edilmesini sağlar. Östradiol, östron ve östriol'ün plazma

konsantrasyonları gebelik boyunca giderek artar. Östriol en büyük miktarlarda üretilen östrojendir ve oluşumu bazı fotoplasental işlemlerin göstergesidir (11).

Cinsel olgunluğa erişmiş bir kadının kanında en fazla yumurtalık kökenli β-Östradiol bulunmaktadır. Postmenapozal dönemde ise kanda bulunan temel östrojen östrondur. Diğer östrojenlerin metaboliti olan ve gebelikte plasentada üretilen östriolün gebe kadınlardaki kan ve idrar düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Östrojenler, birçok enzimin sentezini ve aktivitesini uyararak protein metabolizması üzerinde anabolik etki göstermektedirler. Başta taşıyıcı proteinler olmak üzere, birçok plazma proteininin sentezini östrojenler uyarılmaktadır (12).

Arginaz enzimi hormonal etkiye bağlı olarak değişim göstermektedir. Östrojen, kortikosteroidler, glukagon ve tiroid hormonunun arginaz ve diğer üre döngüsü enzimlerini indükledikleri bildirilmiştir (13, 14, 15).

Yapılan çalışmada, gebelikte ve doğumdan sonra Akkaraman ile İvesi koyunlarının tükürük, eritrosit arginaz aktivitesi ve üre düzeyleri ile östrojen hormonu düzeylerinin ortaya konulması ve ırklar arası ne gibi farklılıkların bulunduğu belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırma materyalleri Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğindeki gebe ve doğum yapmış Akkaraman ve İvesi koyunlarından elde edilmiştir.

Senkronize edildikten sonra tohumlanan, İvesi ile Akkaraman koyunlarından gebeliğin 4. ayında ve doğumdan yaklaşık 2 hafta sonra kan ve tükürük örnekleri alınarak serumlar ayrılmış, β-östradiol (E₂) düzeyleri Chemiluminescent Enzyme Immunoassay yöntemi ile Immunlite hormon otoanalizöründe tayin edilmiştir (16). Tükürük, eritrosit ve serum arginaz aktivitesi arginin-arginaz reaksiyonu sonucu oluşan ürenin "Tiyosemikarbazid Diasetilmonoksim Üre (TDMU)" metodu ile spektrofotometrik olarak ölçülmesi sonucu tespit edilmiştir (17). Eritrosit, serum ve tükürük üresi de yine TDMU metodu ile spektrofotometrik olarak saptanmıştır (17).

Hemoglobin değerleri Drabkin yöntemi ile (18), tükürük proteini ise modifiye edilmiş Lowry yöntemi ile ölçülmüştür (19).

İstatistik Analizler: Tükürük, eritrosit arginazı; serum, tükürük ve eritrosit üre düzeyleri ile serum östrojen düzeyleri açısından yapılan grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmalarda farklılığın önem derecesi, her gruptaki denek sayısı 30'dan az olduğu için iki ortalama arasındaki

farkın önemlilik testi yerine kullanılabilir en güçlü test olan Mann-Whitney U tseti ile SPSS WINDOWS paket programında yapılmıştır (20).

Bulgular

Gebelik dönemi ve doğum sonrası Akkaraman ve İvesi koyunlarının tükürük ve eritrosit arginaz aktiviteleri, tükürük, eritrosit ve serum üre düzeyleri ile serum östrojen seviyelerindeki değişimler sırasıyla tablo 1, 2, 3 ve 4'de özetlenmiştir.

Doğum yapmış Akkaraman ve İvesi koyunları kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Tablo 1'de de görüldüğü gibi her iki ırkın gebelerinde kontrollere göre tükürük arginaz düzeylerinde hafif bir artış meydana gelmiş, bu artış istatistik olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Eritrosit arginaz aktivitelerinde de bir değişiklik saptanamamıştır ($p>0.05$).

Akkaraman ve İvesi koyunlarının serum ürelerinin gebeliğin 4. ayında kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı ($p<0.05$), her iki ırkın eritrosit ürelerinde ise bir değişikliğin meydana gelmediği görülmüştür. Gebe Akkaramanların tükürük üreleri kontrollere göre önemli ölçüde artmış ($p<0.05$), gebe İvesilerdeki artış ise istatistik olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 2).

Her iki ırkın gebelerinde östrojen düzeyleri beklediği gibi önemli ölçüde artış göstermiştir ($p<0.05$) Tablo 3.

Ayrıca, ırklar arası gebe ve kontrollerin istatistik açıdan karşılaştırılması yapılmıştır. Buna göre, Akkaraman koyunlarının İvesilere göre eritrosit ve tükürük arginaz aktivitesi yüksek, tükürük üre ve serum östrojen düzeyleri ise düşük bulunmuş ($p<0.05$) ancak, ırklar arasında serum ve eritrosit üre düzeylerinde bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

	ARGİNAZ				
	TÜKÜRÜK**		ERİTROSİT**		
	n	$\bar{x}\pm S \bar{x}$	n	$\bar{x}\pm S \bar{x}$	
AKKARAMAN	Gebe	20	8.64±5.21	26	78.85±19.76
	Doğum Yapmış*	12	5.53±2.46	12	79.28±15.98
	p		$p>0.05$		$p>0.05$
İVESİ	Gebe	21	5.68±5.43	13	54.52±22.65
	Doğum Yapmış*	15	3.29±1.10	8	54.24±24.98
	p		$p>0.05$		$p>0.05$

* Kontrol
** Ünite ($\mu\text{mol üre/mg protein}$) x saat
*** Ünite ($\mu\text{mol üre/g hemoglobın}$) x saat

Tablo 1. Gebe ve Doğum Yapmış Akkaraman ile İvesi Koyunlarının Tükürük ve Eritrosit Arginaz Aktivitelerindeki Değişimler

	ÜRE (mg/dl)						
	TÜKÜRÜK		ERİTROSİT		SERUM		
	n	$\bar{X}\pm S \bar{X}$	n	$x\pm S \bar{x}$	n	$\bar{x}\pm S \bar{x}$	
AKKARAMAN	Gebe	7	3.61±0.40	30	2.51±1.53	32	16.83±8.56
	Doğum Yapmış*	6	2.45±1.33	14	2.14±1.52	11	26.20±8.40
	p		$p<0.05$		$p>0.05$		$p>0.05$
İVESİ	Gebe	20	7.61±4.01	23	1.77±0.96	23	16.68±7.80
	Doğum Yapmış*	12	5.53±2.01	18	1.78±0.84	14	24.37±5.19
	p		$p>0.05$		$p>0.05$		$p<0.05$

* Kontrol

Tablo 2. Gebe ve Doğum Yapmış Akkaraman ile İvesi Koyunların Tükürük ve Eritrosit Serum Üre Düzeylerindeki Değişimler

Tablo 3. Gebe ve Doğum Yapmış Akkaraman ile İvesi Koyunlarının Serum Östrojen Düzeylerindeki Değişimler

		Östrojen (pg/ml serum)	
		n	$\bar{x} \pm s \bar{x}$
AKKARMAN	Gebe	7	35.57±16.26
	Doğum Yapmış*	4	14.82±10.39
		p<0.05	
İVESİ	Gebe	7	56.30±11.80
	Doğum Yapmış*	9	35.05±7.10
		p<0.05	

* Kontrol

Tartışma

Arginaz enziminin hormonlarla ilişkisini araştıran çok sayıda yayın bulunmaktadır. Östrojenler, kortikosteroidler, glukagon ve tiroid hormonunun karaciğer arginazını aktive ettiği bildirilmiştir (21-26). Oysa gebelik ile arginaz ilişkisinin araştırıldığı yayın sayısı oldukça azdır. Gülen ve ark. (27), gebelik döneminde, eritrosit arginaz aktivitesinde, anlamlı azalma gözlemişler, aynı dönemde serum üre düzeylerinde de %34'lük bir düşüş

saptamışlardır. Bir diğer çalışmada (28), gebelik döneminde plasental arginaz aktivitesinde artış, plazma üre seviyelerinde ise düşme gözlenmiştir. Ozan ve ark. (29), menapoz sonrası dönemlerdeki kadınlarda eritrosit arginaz aktivitesinde %50 azalma, plazma üre düzeylerinde ise %50 oranında artma olduğunu bildirmişlerdir.

İnsanlarda gebelik döneminde tükürük arginazında artma, eritrosit arginaz aktivitesinde gebeliğin 2. döneminde anlamsız ve 3. döneminde anlamlı azalma saptanmıştır (30). Henze ve ark. (31) gebe koyunlarda, plazmada total östrojen düzeylerinin arttığını bildirmişler, aynı şekilde Hamon ve ark. (32) Berberistan koyunlarının plazmasında gebelik esnasında östrojen konsantrasyonlarının yükseldiğini rapor etmişlerdir.

Yapılan literatür taramalarında, çeşitli hayvan türlerinde gebelikte tükürük ve eritrosit arginaz aktiviteleri ve üre düzeyleri ile östrojen hormon düzeylerinin birlikte araştırıldığı ve bütünleştirildiği bir yayına rastlanamamıştır. Laboratuvar çalışmaları ile gebe Akkaraman ve İvesi koyunlarında tükürük arginaz aktivitesinde ve üre düzeylerinde artma, serum üre düzeylerinde düşme, östrojen düzeylerinde ise artma olduğu, eritrosit arginaz aktivitesi ve üre düzeylerinde ise bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4. Gebe ve Doğum Yapmış ve Akkaraman ile İvesi Koyunlarının Arginaz Aktivitesi, Üre ve Östrojen Düzeyleri Bakımından İrklar Arası Değişimler

		ARGİNAZ			ÜRE (mg/dl)			ÖSTROJEN (pg/ml)					
		Tükürük*		Eritrosit**	Tükürük		Eritrosit	Serum		Serum			
		n	n	n	n	n	n	n	n	n			
İVESİ AKKARMAN	GEBE	20	8.64±5.21	26	78.85±19.76	7	3.61±0.40	30	2.51±1.53	32	16.83±8.56	7	35.57±16.26
		21	5.68±5.43	13	54.52±22.65	20	7.61±4.01	23	1.77±0.96	23	16.68±7.80	7	56.30±11.80
		p<0.05		p<0.05	P<0.05		P>0.05	P>0.05		P<0.05			
İVESİ AKKARMAN	DOĞUM YAPMIŞ	12	5.53±2.46	12	79.28±15.98	6	2.45±1.33	14	2.14±1.52	11	26.20±8.40	4	14.82±10.39
		15	3.29±1.10	8	54.24±24.98	12	5.53±2.01	18	1.78±0.84	14	24.37±5.19	9	35.05±7.10
		p<0.05		p<0.05	p<0.05		p>0.05	p>0.05		p<0.05			

* Ünite: (µmol üre/mg protein) x saat

** Ünite: (µmol üre/g hemoglobin) x saat

Gebe Akkaraman ve İvesilerde, serum üre düzeyindeki düşme, östrojen konsantrasyonu ile tükürük arginaz aktivitesindeki artma önceki çalışmalarla uyum içerisindedir (27-32). Çalışmada, tükürük arginazı artarken tükürük üresinin de arttığı belirlenmiş, ancak eritrosit arginaz aktivitesi ile değişen serum üre düzeyleri arasında bir paralellik saptanamamıştır. Büyük bir olasılıkla eritrositlerdeki arginazın serum üre düzeyine önemli ölçüde katkısı olmayacağı görüşü ortaya çıkmaktadır. Gebelikte tükürük arginaz aktivitesi muhtemelen hormonlardan etkilenerek yükselme göstermektedir. Eritrosit arginaz aktivitesinde ise artışın gözlenmemesi dikkat çekicidir. Bu da arginaz enziminin iki farklı gen lokusu tarafından sentez edildiği tezini

desteklemektedir.

Çeşitli koyun ırklarının humor vitreuslarında en yüksek arginaz aktivite düzeyleri Akkaraman, İvesi ve Morkaraman şeklindedir (33). Aynı koyun ırkları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada (34) eritrosit ve tükürükte en yüksek arginaz aktiviteleri Akkaraman, İvesi ve Morkaraman şeklinde sıralanmıştır. Yapılan çalışmada, gebe ve doğum yapmış Akkaraman ve İvesi koyunlarının ırklar arası karşılaştırılmalarında, eritrosit ve tükürük arginaz aktiviteleri ile östrojen ve tükürük üre düzeylerinde istatistik olarak önemli bir fark saptanmış, serum ve eritrosit üre değerlerinde ise önemli bir farklılık bulunamamıştır.

Kaynaklar

- Chery L.G. and Judith S.B.: Assays on Kinetic of Arginase. Analytical biochemistry., 1986; 154, 388-394.
- Ratner S.: Formation and Cleavage of C-N Bonds Arginine and Urea Biosynthesis, Ed. B.L. Horecker, Reflection of Biochem, Pergamon Press New York., 227-233, 1976.
- Ikemoto M., Tabata M. and Murachi T.: Purification and Properties of Human Erythrocyte Arginase. Ann. Clin. Biochem., 1989; 26: 547-553.
- Muboinka M.K., Zamecka E. and Porembka Z.: The Isolation and Immunological Properties of Two Arginase Forms from Human Erythrocytes. Biochem. Med. and Metab. Biol., 1988; 39: 247-257.
- Spector E.B., Rice S.C.H., Moedjano S. et al.: Biochemical Properties of Arginase in Human Adult and Fetal Tissues. Biochem. Med., 1982; 28: 165-175.
- Lehninger A.L.: Principles of Biochemistry. Worth Publishers, New York., 531-556, 1982.
- Colombo J.P. and Konarska L.: Arginase. In Bergmayer H.U. ed. Methods of Enzymatic Analysis. 3rd. ed. Weinheim: verlag Chemie., 285-295, 1984.
- Mallerup B.: Colorimetric Method for Rapid Determination of Serum Arginase. Clinical Chemistry, 1967; 13: 10, 900-908.
- King J.: Practical Clinical Enzymology, Norstrand, London. s 220-225, 1965.
- Multhaupt H., Fritz P. and Schumacher K.: Immunohistochemical Localization of Arginase in Human Liver Using Monoclonal Antibodies Against Human Liver Arginase. Histochemistry., 1987; 87: 465-470.
- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. and Rodwell V.W.: Harperin Biyokimyası. Çevirenler: Menteş G., Ersöz B., Sistem Yay. Matb. ve San. Tic. A.Ş. İstanbul. 656-658, 661, 1993.
- Onat T. ve Emerk K.: Temel Biyokimya. Saray Med. Yay. İzmir. s. 56, 761, 1996.
- Konarska L., Tomaszewski L. and Rolczyk U.: Studies on Arginase in Developing Rat Small Intestine, Brain and Kidney. II. Effect of Hydrocortisone and Thyroxine. Biochem. Med. and Met. Biol., 1986; 35(2): 170-178.
- Lamers W.H. and Mooren P.G.: Role of Sex Steroid Hormones in The Normal and Glucocorticosteroid Hormone-Induced Evolution of Carbamoylphosphate Synthase (Ammonia) and Arginase Activity in Rat Liver Ontogenesis. Biol. of the Neonat., 1981; 40: 78-90.
- Rao K.V.K., Bhat A.V. and Bapat C.V.: Effect of Hydrocortisone on Arginase Activity in Mouse Mammary Tumor. J. Phys. Pharmac., 1977; 21: 37-42.
- Babson AL.: The Immulite Automated. Immunoassay System. J. Clin. Immunoassay., 1991; 14: 83-88.
- Geyer J.W. and Dabich D.: Rapid Method for Determination of Arginase Activity in Tissue Homogenates. Analy. Biochem., 1971; 39: 412-417.
- Frankel S., Reitman S. and Sonnenwirth A.C.: Grandwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, seventh edition, Vol. 1, 403-404, 1970.
- Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. and Randall R.: Protein Measurements with the Folin Phenol Reagent. J. Biol. Chem., 1951; 193, 268.
- Sümbüloğlu K. ve Sümbüloğlu V.: Biyoistatistik. 4. Baskı. Özdemir Yayıncılık. Ankara, 114-117, 1987.
- Snodgrass P.J., Lin R.C., Müller W.A. and Aoki T.T.: Induction of Urea Cycle Enzymes of Rat Liver by Glucagon. The J. Biol. Chem., 1978; Vol. 253, No 8, 2748-2753.

22. Snodgrass P.J.: Dexamethasone and Glucagon Cause Synergistic Increases of Urea Cycle Enzyme Activities in Liver of Normal But Not Adrenalectomized Rats. *Enzyme.*, 1991; 45: 30-38.
23. Ulbright C. and Snodgrass P.J.: Coordinate Induction of the Urea Cycle Enzymes by Glucagon and Dexamethasone Is Accomplished by Three Different Mechanisms. *Archs. Biochem. and Biophys.*, 1993; Vol. 301, No. 2, 237-243.
24. Lamers W.H. and Mooren P.G.: Role of Sex Steroid Hormones in The Normal and Glucocorticosteroid Hormone-Induced Evolution of Carbamoylphosphate Synthase (Ammonia) and Arginase Activity in Rat Liver Ontogenesis. *Biol of Neonat.*, 1981; 40: 78-90.
25. Kumar A.N., and Kalyankar G.D.: Effect of Steroid Hormones on Age Dependent Changes in Rat Arginase Isoenzymes. *Exp. Gerontol.*, 1984; 19: 191-198.
26. Rao K.V.K., Bhat A.V. and Bapat C.V.: Effect of Hydrocortisone on Arginase Activity in Mouse Mammary Tumor. *J. Phys. Pharmac.*, 1977; 21: 37-42.
27. Özdemir Y., İlhan N., Halifeoğlu I. ve Gülen Ş.: Biyokimyasal Parametrelerin Gebelik Boyunca Değişimi. *Biyokimya Dergisi.*, 1990; XV: 33-40.
28. Remesar X., Arola L., Palou A. and Alemany M.: Arginase Activity during Pregnancy and Lactation. *Horm. Met. Res.*, 1984; 16: 468-470.
29. Ozan S., Özdemir N., Turgut N. ve Gülen Ş.: Postmenapozal Devrede Eritrositlerde Arginaz Düzeyleri. *Firat Üniv. Dergisi.*, 1990; 4: 81-87.
30. Güner S.R.: Gebelerde ve Hiperprolaktinemiilerde Tükürük ve Eritrosit Arginazı Aktivite Düzeyleri, (Uzmanlık Tezi), Trakya Üniv. Edirne, 1995.
31. Henze P., Bickhardt K. and Fuhrmann H.: The Influences of Insulin, Cortisol, Growth Hormone and Total Oestrogen on the Pathogenesis of Ketosis in Sheep. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.*, 1994; 101: 2, 61-65.
32. Hamon M.H. and Heap R.B.: Progesterone and Oestrogen Concentrations in Plasma of Barbary Sheep Compared with Those of Domestic Sheep and Goats During Pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility.*, 1990; 90: 1, 207-211.
33. Gürsu M.F., Ozan S. ve Gülen Ş.: Çeşitli Türlerin Humor Vitreuslarında Üre, Omitin ve Sitrülin Düzeyleri ile Arginaz Aktiviteleri. *Türk Veteriner ve Hayvancılık Dergisi.*, 1994; 18: 87-91.
34. Özdemir N., Gürsu M.F. ve Gülen Ş. Akkaraman, Morkaraman ve İvesi Koyunlarının Eritrositlerinde ve Tükürüklerindeki Arginaz Aktiviteleri Arasındaki İlişki. *Biyokimya Dergisi.*, 1987; Vol. XII No: 2, 120.