



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**YÜKSEK SÜT VERİMLİ İNEKLERE LAKTASYON BAŞLANGICINDA
D VİTAMİNİ UYGULANMASININ YANGISAL PARAMETRELERE,
KARACİĞER AKTİVİTE VE FONKSİYON İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

FEYYAZ KAYA

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2020





T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**YÜKSEK SÜT VERİMLİ İNEKLERE LAKTASYON BAŞLANGICINDA
D VİTAMİNİ UYGULANMASININ YANGISAL PARAMETRELERE, KARACİĞER
AKTİVİTE VE FONKSİYON İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

FEYYAZ KAYA

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN

Prof.Dr. Hasan BATMAZ

1170926 TÜBİTAK-1002

BURSA-2020

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

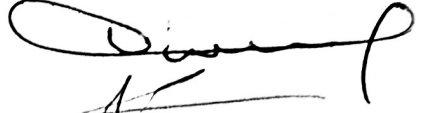
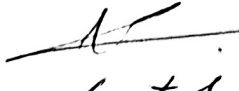



Doktora tezi olarak sunduğum

“Yüksek Süt Verimli İneklere Laktasyon Başlangıcında D Vitamini Uygulanmasının Yangısal Parametrelere, Karaciğer Aktivite ve Fonksiyon İndeksi Üzerine Etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.


Feyyaz KAYA
30.01.2020

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Feyyaz KAYA tarafından hazırlanan 'Yüksek Süt Verimli İneklere Laktasyon Başlangıcında D Vitamini Uygulanmasının Yangısal Parametrelere, Karaciğer Aktivite Ve Fonksiyon İndeksi Üzerine Etkisi' konulu Doktora tezi 30.01.2020 günü, 10.30...-12.15 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof.Dr. Hasan BÂTMAR	
Üye	Prof. Dr. Serkan Serkanlı	
Üye	Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ	
Üye	Doç. Dr. Hıdır Serenoğlu	
Üye	Doç. Dr. Eray BANOAL	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

30/01/2020

Adı Soyadı: Feyyaz KAYA

Anabilim Dalı: Veteriner İç Hastalıkları

Tez Konusu: Yüksek Süt Verimli İneklere Laktasyon Başlangıcında

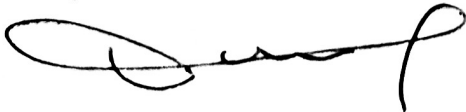
D Vitamini Uygulanmasının Yangısal Parametrelere, Karaciğer Aktivite ve Fonksiyon İndeksi Üzerine Etkisi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof Dr. Hasan BATMAZ

İmza:



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Süt İnekçiliğine Genel Bir Bakış.....	3
2.2. Süt Sığırcılığında Geçiş Dönemi Yönetimi ve Gelişimi.....	3
2.3. Geçiş Dönemi.....	5
2.3.1. Geçiş Döneminin Tanımı, Süresi ve Önemi.....	5
2.3.2. Geçiş Döneminde Sık Karşılaşılan Hastalıklar.....	7
2.3.2.1. Hipokalsemi.....	7
2.3.2.2. Ketozis ve Yağlı Karaciğer.....	12
2.3.2.3. Abomazum Deplasmanı.....	17
2.3.2.4. Retensiyo Sekundinarum.....	18
2.3.2.5. Metritis.....	18
2.4. Geçiş Döneminde Yangı ve Akut Faz Proteinleri.....	19
2.4.1. Geçiş Dönemi ve Yangı.....	19
2.4.2. Geçiş Döneminde Akut Faz Yanıtı ve Akut Faz Proteinleri (APP).....	21
2.5. Karaciğer Aktivite İndeksi ve Karaciğer Fonksiyon İndeksi.....	36
2.6. D Vitamini.....	38
2.6.1. D Vitaminin Yapısı ve Fizyolojisi.....	38
2.6.2. D Vitamini ve Yangı.....	42

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
3.1 Hayvan Materyali.....	46
3.2 Grupların Oluşturulması.....	46
3.3 Kan Örneklerinin Alınması.....	47
3.4 Biyokimyasal Analizler.....	47
3.4.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri.....	47
3.4.2. Akut Faz Proteinlerinin Analizleri.....	47
3.4.2.2 Seruloplazmin Analizi.....	48
3.4.2.3 Vitamin Analizleri.....	48
3.5 Karaciğer Aktivite İndeksi (LAI)' nin Hesaplanması.....	48
3.6 Karaciğer Fonksiyon İndeksi (LFI)'nin Hesaplanması	49
3.7 Süt Verimleri ve Vücut Kondisyon Skorları.....	49
3.8 İstatistiki Değerlendirme.....	49
4. BULGULAR.....	51
4.1. Kalsiyum Düzeylerindeki Değişiklikler.....	52
4.2. NEFA Düzeylerindeki Değişiklikler	54
4.3. D Vitamini Düzeylerindeki Değişiklikler.....	56
4.4. Parathormon Düzeylerindeki Değişiklikler.....	59
4.5. Haptogloblin ve Serum Amiloid A Düzeylerindeki Değişiklikler.....	59
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	64
6.KAYNAKLAR.....	77
7.SİMGELER VE KISALTMALAR.....	99
8.TEŞEKKÜR.....	102
9.ÖZGEÇMİŞ.....	103

ÖZET

Vitaminin D₃ kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkisinin yanında son yıllarda immun sisteme ve yangısal-enfeksiyöz hastalıkları önlemede olumlu etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada doğumdan 24 saat sonra D3 vitamini uygulanan ineklerde, uygulamanın kalsiyum, fosfor metabolizması üzerine etkisi ile birlikte karbonhidrat ve yağ metabolizması, yangısal parametrelere, karaciğer aktivite indeksi (LAI) ve karaciğer fonksiyon indeksi (LFI) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada yüksek süt verimli 20 Holştayn multiparous inek kullanıldı. İneklerin 10 adetine doğumdan 24 saat sonra 5 milyon U D3 vitamini (im, 5 ml) uygulandı. Kontrol grubundakilere aynı zamanda izotonik sodyum klorür (5 ml, im) yapıldı. Bütün ineklerden doğumdan sonra 1. (enjeksiyon öncesi), 3., 7., 14. ve 28 günlerde antikoagülansız tüplere kan alındı ve serumları -20 °C'da depolandı. Kan serumlarında kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, D ve A vitamini, parathormon, NEFA, BHBA, kolesterol, trigliserid, albumin, total protein, haptoglobin, serum amiloid A, seruloplazmin, AST, GGT ve total bilirubin düzeyleri ölçüldü. Her iki gruptaki ineklerin LAI ve LFI değerleri hesaplandı.

Çalışmada subklinik hipokalsemi (SCH) oranı deney süresi boyunca deney grubunda %32, kontrol grubunda ise %34 olarak hesaplanırken, tüm ineklerde ilk 14 gün içinde %41.25 olarak bulunmuştur. Vitamin D grubunda SCH 3.günden sonra bir inekte, kontrol grubunda beş inekte görülmüştür. Deney grubunda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre 7.günden itibaren anlamlı olarak yükselmiştir (P<0,05). NEFA düzeyi >0,700 mEq/L 3, 7 ve 14.günlerde D vitamini grubunda 2 inekte 3 kez, kontrol grubunda 6 inekte 14 kez tespit edilmiştir. Haptoglobin, serum amiloid A ve seruloplazmin düzeylerinde gruplar arasında önemli bir farklılık görülmezken, serum amiloid A yalnız 3.günde deney grubunda daha yüksek bulunmuştur (P<0,05). Vitamin D kalsiyum (P<0,05), A vitamini (P<0,01) ile pozitif ve NEFA (P<0,01) ile negatif korelasyonu bulunmuştur. Ayrıca kalsiyum ile NEFA, haptoglobin ve serum amiloid A ile negatif olmak üzere, A vitamini (P<0,01), total kolesterol ve total protein (P<0,05) arasında korelasyon gözlenmiştir. LAI ile LFI arasında önemli pozitif korelasyon (P<0,01) olmasına rağmen; LFI, deney grubunda biraz daha iyi sonuç vermiştir.

Sonuç olarak; ineklerde doğumdan sonraki 24. saatte uygulanan D vitaminin SCH'yi 3. günde geçici olarak artırmasına rağmen, özellikle ilk 14 günde önlediği gözlenmiştir. Yine D vitaminin postpartum NEFA düzeyleri üzerine olumlu etki yaptığı ve yangısal yanıtta önemli bir değişiklik oluşturmadığı ileri sürülebilir. Diğer yandan D vitamini uygulamasının LAI üzerine etkisi gözlenmezken, LFI üzerine kısmi olumlu etkisi olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: sütçü inek, D vitamini, yangısal parametreler, karaciğer aktivite ve fonksiyon indeksi

SUMMARY

EFFECTS OF VITAMIN D ADMINISTRATION ON INFLAMMATORY PARAMETERS, LIVER ACTIVITY INDEX AND LIVER FUNCTIONALITY INDEX IN HIGH MILK YIELDING DAIRY COWS AT THE BEGINNING OF LACTATION

In addition to the effect of vitamin D on calcium and phosphorus metabolism, it has been suggested that in recent years it has positive effects on immune system and prevention of inflammatory-infectious diseases. The aim of this study was to evaluate the effect of calcium, phosphorus metabolism on carbohydrate and fat metabolism, inflammatory parameters, liver activity index (LAI) and liver function index (LFI) in cows treated with vitamin D₃ 24 hours after birth.

20 Holstein multiparaous cows with high milk yield were used in the study. Ten cows were given 5 million U vitamin D₃ (im, 5 ml) 24 hours after birth. The control group was also treated with isotonic sodium chloride (5 ml, im). Blood samples were collected to tubes without anticoagulant from all cows after parturition (before the administration) 1st and 3rd, 7th, 14th, 28th days. Serum samples were stored at -20 °C after separation. In the serum samples calcium, phosphorus, magnesium, potassium, vitamin A and D, parathormone, non-esterified fatty acid, beta-hydroxybutyric acid, cholesterol, triglyceride, albumin, total protein, haptoglobin, serum amyloid A, seruloplazmin, AST, GGT, and total bilirubin levels were measured. In both groups, LAI and LFI indexes of all cows were calculated.

In this study, the subclinical hypocalcemia (SCH) rate was calculated %32 and %34 in the experimental group and control group respectively through the experimental process, and the subclinical hypocalcemia rate was calculated %41,25 for all cows in the first fourteen days. After the third day; although SCH was seen in only one cow in the experimental group it was seen five cows in the control group. Vitamin D levels started to increase statistically significant after the 7th day in the experimental group ($P < 0,05$). NEFA levels that higher than $>0,700$ mEq/L were determined three times in two cows and fourteen times in six cows in the experimental group and in the control group respectively at the 3rd, 7th and 14th days. Although there are no statistically significant differences determine between the groups in haptoglobin, serum amyloid A and caeruloplasmin levels, in the experimental group serum amyloid A levels were determined statistically significantly higher than the control group only third day ($P < 0,05$). It was determined that positive correlations between vitamin D with calcium ($P < 0,05$) and vitamin A ($P < 0,01$); and negative correlation was also determined with NEFA ($P < 0,05$). In addition, there was a negative correlation between calcium and NEFA, haptoglobin and serum amyloid A, and a positive correlation between vitamin A ($P < 0,01$), total cholesterol and total protein ($P < 0,05$).

Although there is a significant correlation was determined between LAI and LFI; LFI gave a better result in the experimental group than the control group.

In conclusion, although the administration of vitamin D3 24 hours after parturition result in a transient increase in the SCH in 3rd day it can prevent SCH particularly in the first fourteen days. Additionally, it can be suggested that vitamin D has a positive effect on the levels of NEFA and doesn't cause important changes in inflammatory response. On the other hand, although there is no positive effect was observed of vitamin D on LAI; we thought that it has a partially positive effect on LFI.

Keywords: dairy cow, vitamin D, inflammatory parameters, liver activity and functionality index



1.GİRİŞ

Yüksek süt verimli ineklerde doğumdan 3 hafta önce başlayan ve doğum sonrası 3 hafta boyunca devam eden sürece geçiş dönemi adı verilmektedir (LeBlanc, 2010; Mulligan ve Doherty, 2008). İyi yönetilmediğinde birçok sorunun gözleendiği bu dönemde, doğum stresi ve doğumu takiben yüksek süt verimi sebebiyle yoğun metabolik yükün altına giren ineklerin metabolizmaları da olumsuz etkilenmektedir (LeBlanc, 2010).

Geçiş döneminde özellikle erken laktasyondaki ineklerin üçte biri metabolik ya da enfeksiyöz hastalıklardan etkilenirse de, esasen bütün sütçü inekler bu dönemde baskılanmış bağışıklık sistemi, artan insülin direnci, azalmış yem tüketimi, gittikçe şiddetlenen negatif enerji dengesi ve hipokalsemi gibi olumsuz durumlarla karşı karşıya kalırlar (LeBlanc, 2010).

Postpartum dönemde inekler kolostrum ve süt üretimi nedeniyle fosfor ve kalsiyum kaybetmekte ve bu kayıp süt verimiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Postpartum dönemde aniden başlayan yüksek süt verimine uyum sağlayamayan ineklerde klinik hipokalsemi, yani süt humması ortaya çıkmaktadır (Çitil, 2011; Dabak, 2011; Murray ve ark., 2008). Klinik hipokalsemi vakalarının sıklığının genellikle %0-10 arasında değıştiğı, bazen doğum yapan ineklerde %25'in de üzerine çıkabildiğı bildirilmektedir (De Garis ve Lean 2008).

Geçiş döneminde daha yaygın ortaya çıkan subklinik hipokalseminin, yine aynı dönemde gözlenen birçok hastalık için risk faktörü olması nedeniyle dolaylı etkileri nedeniyle hayvanların kesime gönderilme riskini ciddi oranda arttırdığı belirtilmektedir (De Garis ve Lean 2008). Kurek ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada postpartum dönemdeki subklinik hipokalsemili ineklerde parankim organlardan özellikle karaciğerin etkilendiğı ortaya konmuştur. Bu bağlamda subklinik hipokalsemili ineklerde meydana gelen karaciğer hasarı nedeniyle hipokalsemik ineklerde NEFA ve BHBA (betahidroksibütirik asit) seviyelerinin

normokalsemik ineklere göre daha yüksek olduğu ve dolayısıyla ketozis ve karaciğer yağlanması hipokalsemik ineklerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (Chamberlain ve ark., 2013; Martinez ve ark., 2012).

Son yıllarda bağışıklık sistemi hücrelerinin üzerinde düzenleyici etki göstererek vücudun savunma sisteminde rol oynadığı belirtilen D vitaminin enfeksiyöz hastalıklarda serum düzeyinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Murray ve ark., 2008). İyi bir bağışıklık sistemi mücadelesinin devam ettirilebilmesinde antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu düşünülen D vitaminin yangıyı azaltma yollarının geliştirilmesi ve ineklerin hastalıklara duyarlılığının değerlendirilmesi hususunda üzerinde durulması gerektiği öne sürülmüştür (Bertoni ve ark., 2015). Bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle D vitaminin immunmodülatör özelliği ve yangı ile arasındaki ilişkisi üzerinde durulmakta ve bu konularla ilgili araştırmalar yapılmaktadır (Lippolis ve ark., 2011; Nonnecke ve ark., 2014; Sorge ve ark., 2013).

Yangı yalnızca klinik dönemlerle sınırlı kalmayıp subklinik hastalıklara da neden olmaktadır. Yangının neden olduğu subklinik etkinin, geçiş döneminde özellikle doğum sonrası meydana gelen düşük kuru madde alımı, negatif enerji dengesi, buna bağlı şekillenen yağ dokusu yıkımı ve sonuçta karaciğer işlevlerinin bozulması nedeniyle ketozis ve karaciğer yağlanması görülme sıklığını arttırabileceği öne sürülmektedir (Bertoni ve Trevisi, 2013). Aynı araştırmacılar yangısal parametrelerin kandaki seviyelerinin etkilenen karaciğer işlevlerini yansıtmaları fikrinden yola çıkarak Liver activity index (LAI) ve Liver functionality index (LFI) geliştirmişlerdir.

Bu gerekçelerle çalışmada doğum sonrası 24. saatte ineklere 5 milyon IU uygulanacak D3 vitaminin kalsiyum, fosfor ve diğer makromineraler ile birlikte karbonhidrat ve yağ metabolizması, yangısal parametrelere, LAI ve LFI üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Süt İnekçiliğine Genel Bir Bakış

İnsanların beslenmesinde hayvansal proteinler önemli bir yere sahiptir. Başlıca hayvansal protein kaynağı olan süt, yapısında bulundurduğu proteinler, vitaminler, enzimler ve hormonlar sayesinde memeli canlıların beslenmesinde hayati önem taşımaktadır. Dolayısıyla insanların beslenmesinde süt ve süt ürünleri gözardı edilemeyecek kadar önemli bir yere sahiptir (Anonim 2014a; Niyaz ve İnan, 2016).

Yirminci yüzyılın başlarında ülkemizde küçük süthane ve mandıralar şeklindeki işletmeler son yıllarda yavaş yavaş geleneksel yapısından kurtulup daha modern bir hal alarak dünyada yaklaşık 150 yıllık bir geçmişe sahip süt ve süt ürünleri sanayisinde listenin üst sıralarına yaklaşmaktadır (Örmeci Kart ve Demircan, 2014). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre bu işletmelerde 2010 yılında yaklaşık 10,5 milyon olan sığır varlığımız 2018 yılında 17 milyon 338 bin baş olmuş; 2001 yılında yaklaşık yıllık 9,5 milyon ton olan süt üretimimiz ise 2017 yılında 21 milyon tona yaklaşmıştır. Ülkemiz 2013 yılı verilerine göre Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin'in de aralarında olduğu dünya sıralamasında inek sütü üretiminde yıllık 18 milyon tondan fazla süt üretimiyle 8. sırada, içme sütü üretimindeyse 7. sırada yer almaktadır (Niyaz ve İnan, 2016). Yukarıda yer alan veriler ışığında süt inekçiliği ve süt üretiminin gerek hayvansal protein ihtiyacımızın karşılanmasında gerekse de ülkemiz için istihdam kaynağı olması bakımından önemli bir yere sahip olduğu söylenebilir.

2.2. Süt Sığırcılığında Geçiş Dönemi Yönetimi ve Gelişimi

Geçtiğimiz 25-30 yıl içerisinde süt sığırcılığında geçiş dönemi yönetimi ile ilgili epidemiyoloji, meme sağlığı, uygulamalı immunoloji, barınak düzenlemesi ve sağlık takibinde kullanılan araç gereçlerde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Ancak yaklaşık son 15-20 yılda süt sığırcılığı ve sürü sağlığına bakış açısında kökten bir

değişimin olduğu göz ardı edilemez. Bu bakış açısındaki değişim tedaviden çok korumaya, bireye odaklanmak yerine grup ve sürüye odaklanma doğrultusunda gerçekleşmiştir. Yaşanan değişiklikler sayesinde sağlık yönetimi; entegre bütünsel, proaktif, hastalıkların önlenmesine ekonomi çerçevesinden bakan ve verim artırmaya yönelik bir anlayış olarak yeniden tanımlanmıştır. Veteriner hekimlerin de bu değişiklikler nedeniyle görev odaklı hizmet sağlayıcılarından, tavsiye odaklı danışman olma yönünde evrim geçirdiği gözlenmektedir (Batmaz 2015).

Bahsedilen dönemde hemen hemen bütün hastalıkların sebebinin multifaktöriyel olduğunun kabul edilmesi de önemli gelişmelerdendir. Hastalığa neden olan faktörlerin tanımlanması ve faktörler arası bağlantıların ortaya konmasında epidemiyolojinin payı büyüktür. Yine bu dönemde ‘hastalık’ tanımının subklinik durumları da içine alacak şekilde genişletilmesi karşımıza çıkan diğer bir önemli gelişmedir (LeBlanc ve ark., 2006).

Radostits ve Leblanc tarafından önleyici veteriner hekimliğin gelişimi sırasıyla 4 aşamada tanımlanmıştır. İlk aşamada 19.yy sonları 20. yy başlarında veteriner hekimlik klinik enfeksiyöz hastalıkların mücadelesinde yoğunlaşmıştır. Örnek olarak halk sağlığını da çok ciddi şekilde tehdit eden brusellozis ve tüberkülozis verilebilir. Takip eden ikinci aşamada 1940’lı yıllarda veteriner hekimler sezaryen gibi başarılı cerrahi operasyonları rahatlıkla gerçekleştirmenin yanında antibiyotiklerin elde edilebilir olmasıyla yaygın hastalıklarla mücadelede bir devrim gerçekleştirmiştir. Bu dönemde veteriner hekimlik hizmetlerinin hasta hayvanların bireysel tedavileri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. 1960’lı yılların ortasında başlayan üçüncü aşamada veteriner hekimlerin müdahalelerinin reaktiften ziyade proaktife kaydığı gözlenmektedir. Bu aşamanın en önemli noktası verimliliği sınırlandıran subklinik hastalıkların tanınmasıdır. Bu dönem üreticilerin veteriner hekimleri acil ya da durumu kritik hasta olmaksızın düzenli aralıklarla işletmeye çağırdıkları dönemdir. 1980’li yılların sonunda başlayan dördüncü aşamada veteriner hekimler tarafından iyi oturtulmuş sürü sağlığı programları uygulamaya koyulmuştur. Bu dönemde veteriner hekimler verimliliği azaltan durumları önceden belirlemek amacıyla zamanla daha fazla kantitatif veri analiz etme ve saklama yoluna gitmişlerdir. (LeBlanc ve ark., 2006; Radostits, 2005).

Özetle son 30 yılda süt sığırı hekimliğine bakış açısında iki büyük değişim yaşanmıştır. Bunlardan ilki bireysel tedavi anlayışından sürü tabanlı koruma anlayışına yönelim olurken, diğeri hastalık tanımının genişletilmesiyle beraber subklinik hastalıklara çok daha fazla önem verilmesidir (LeBlanc ve ark., 2006).

2.3. Geçiş Dönemi

2.3.1. Geçiş Döneminin Tanımı, Süresi ve Önemi

Sütçü ineklerde doğumdan 3 hafta önce başlayarak doğum sonrası 3 hafta boyunca devam eden kritik sürece geçiş dönemi adı verilmektedir (Drackley, 1999; LeBlanc, 2010; Mulligan ve Doherty, 2008). Bununla beraber döneminin bazı kaynaklarda doğumdan önceki ve sonraki 4 haftayı içine aldığı belirtilmektedir (De Garis ve Lean, 2009).

Sütçü ineklerin sağlık ve üreme performansının biyolojisi multifaktöriyel olmasının yanında oldukça karmaşıktır (Baumann, 2000). Laktasyon dönemi bütün sütçü ineklerde önemli bir başlangıç olup, yüksek süt verimli ineklerin geçiş periyodunda doğumdan sonra meydana gelen laktogenezis, uterus involüsyonu ve bunlara eşlik eden endokrin ve metabolik durum değişiklikleri oldukça dramatiktir (Bradford ve ark., 2015).

Buzağılamadan sonraki iki hafta içinde sürüden çıkarmayla sonuçlanan enfeksiyöz ve metabolik hastalıklara yakalanma oranı %50'yi bulabildiği belirtilmiştir (Bradford ve ark., 2015). Hadley ve ark. (2006) ABD'de yaptıkları geniş çaplı araştırmada diğeri çiftliklere satılan inekler haricinde, sürüden çıkarma oranını ortalama %31,6 olarak saptarken, sürüden çıkarılan bu inekler incelendiğinde %79,5'inin sürüden çıkarılma nedeninin sağlık problemi olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum büyük ekonomik kayıplara yol açmasının yanında hayvan refahı açısından da ciddi önem arz etmektedir (Bradford ve ark., 2015; LeBlanc, 2010).

Geçiş dönemindeki yüksek verimli sütçü ineklerin sağlık durumlarını hızla kötüleştiren problemlerle ilgili önemli araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan araştırmalar sayesinde ineklerin adaptasyon fizyolojisinin kritik özellikleri ortaya konmuş ve hastalık oluşumuyla ilgili risk faktörleri tanımlanmıştır (Trevisi ve ark., 2012). Geçiş periyoduyla sınırlı olmasa da bu dönemde sıkça görülen hastalıklara

retensiyon sekondaryum (Cameron ve ark., 1998), metritis (Hammon ve ark., 2006), endometritis (Dubuc ve ark., 2010), abomazum deplasmanı (LeBlanc ve ark., 2005), ketozis (Green ve ark., 1999) ve hipokalsemi (Horst ve ark., 1994) örnek olarak verilebilir.

Sütçü ineklerin geçiş periyodunda enfeksiyon ve metabolik hastalıklara yatkınlık oluşturan birçok faktör bulunmaktadır. Azalmış yem tüketimi, yüksek enerji kaybı nedeniyle ortaya çıkan negatif enerji dengesi, lipoliz, erken laktasyonda kilo kaybı, buzağılamayı takiben şekillenen hipokalsemi, doğumdan 1-2 hafta önce başlayıp doğum sonrası 2-3 hafta boyunca devam eden bağışıklık sisteminin baskılanması önemli metabolik ve immün nedenlere örnek olarak verilebilir. Bununla beraber doğum sonrası 2-3 hafta boyunca devam eden uterusun bakteriyel kontaminasyonun da mikrobiyal kökenli sorunlar arasında yer aldığı belirtilmektedir (Goff, 2008; LeBlanc, 2010).

Geçiş periyodundaki inekler doğum, metabolik ve enfeksiyöz kaynaklı stres faktörlerine ek olarak diyet değişikliği, farklı grubun içine katılma (Mulligan ve Doherty, 2008), sıcak stresi (Wheelock ve ark., 2010) gibi çevresel faktörlere de maruz kalmaktadır. Sıcak stresinin yem tüketimi ve süt verimini düşürmesinin yanında immunsupresyona neden olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak sütçü ırk ineklerin etçi ırk ineklere, yüksek süt verimli ineklerin de düşük verimli ineklere göre sıcak stresinden nispeten fazla etkilenerek çeşitli enfeksiyöz hastalıklara daha duyarlı oldukları ifade edilmektedir (Das ve ark., 2016).

Geçiş döneminde enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığındaki artışın bu dönemde gelişen bağışıklık sisteminin baskılanmasından kaynaklandığı belirtilmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılanmasının çoğu kez enerji eksikliği ile beraber ortaya çıktığı ve bağışıklığı baskılanmış ineklerin BHBA ile NEFA düzeylerinin daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (Bertoni ve Trevisi, 2013; LeBlanc, 2010). Bu bağlamda geçiş döneminde bağışıklık sisteminin baskılanması, hastalıkların gözlenme sıklığındaki artış, yangı ve metabolik stres arasında net bir ilişki olduğu öne sürülmüş (Trevisi ve ark., 2012) ve süt verimi genetik açıdan arttıkça mastitis, metritis, ketozis gibi enfeksiyöz ve metabolik hastalıkların da görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (Müller-Decker, 1999).

Özellikle geçiş periyodundaki ineklerde mikrobiyal enfeksiyon ve/veya belirlenmiş başka patolojik değişikliklere ait bulgular gözlenmemesine rağmen (Bertoni ve ark., 2008; Bionaz ve ark., 2007), sadece gebelik ve laktasyon nedeniyle belirgin yangısal yanıtın ortaya çıktığı açıkça ispatlanmıştır (Sordillo ve ark., 2009). Laktasyon ve doğum nedeniyle ortaya çıkan metabolik stresin sütçü ineklerin bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu belirtilmektedir (Trevisi ve ark., 2012).

Drackley (1999) sütçü ineklerin laktasyona geçişini anlamamızda önümüzdeki son engelin geçiş periyodu olduğunu belirtmektedir. Yaklaşık 20 yıl önce ileri sürülen bu öngörölü iddia; günümüzde klinik hipokalsemi ve diğer hastalıklarla ilgili elde edilen ilerlemelere rağmen geçerliliğini ilk günkü gibi sürdürmektedir (Goff, 2006).

2.3.2. Geçiş Döneminde Sık Karşılaşılan Hastalıklar

2.3.2.1. Hipokalsemi

Tipik olarak vücut sıcaklığının yükselmemesine rağmen halk arasında süt humması olarak tanınan, günümüzde ise periparturient hipokalsemi ya da periparturient paresis olarak adlandırılan metabolik hastalık ilk defa Eberhardt tarafından 1793 yılında bildirilmiştir (Goff, 2008; Horst ve ark., 1997).

Hastalıktan etkilenen ineklerin başlangıçta gergin ve heyecanlı oldukları, arka ayakları ile karınlarını tekmelediklerini, diş gıcırdattıkları, sonra sendeleyerek düştükleri, ayağa kalkmak için çaba gösterdikleri, yutma reflekslerinin zayıfladığı, süt verimlerinin düştüğü, bakışlarının dalgınlaşıp genel olarak duyarsızlaştıkları, başlarını göğüsleri üzerine yasladıkları, komatöz bir halde yanları üzerine yatarak öldükleri ilk defa 1897 yılında Schmidt tarafından tanımlanmıştır ve bu klinik bulguların doğruluğu günümüzde de kabul edilmektedir (Horst ve ark 1997; Sobiech, 2010; Thilsing-Hansen ve ark., 2002).

Kalsiyum vücuttaki birçok dokunun işlevini yerine getirebilmesi ve fizyolojik süreçlerin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için vazgeçilmezdir. Kalsiyuma kemik yapımı, sinir iletimi, kas kontraksiyonu, kanın pıhtılaşması ve birçok hormonun işlevlerinin düzenlenmesinde ikincil haberci olarak ihtiyaç vardır (Horst, 1986).

Memelilerde ve kuşlarda diyet ve kemik birincil kalsiyum kaynağıdır (Kumar, 1984). Laktasyonla kaybedilen kalsiyumun yerine konması amacıyla kalsiyumun kemikten mobilizasyonu, bağırsak ve böbreklerden geri emilimi artmaktadır. Laktasyondaki ineklerde normokalseminin devamı için kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu sonucu laktasyonel osteoporosis meydana gelir. Sütçü ineklerin bu dönemde iskeletinde bulunan kalsiyumu %9-13 oranında kaybettikleri belirtilmektedir (Goff, 2008).

Kalsiyumun kemiklerden rezorpsiyonunda ve bağırsaklardan emiliminin arttırılmasında kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesinden sorumlu hormonlar görev almaktadır. Bunlar paratiroid bezlerinden salgılanan PTH (paratiroid hormon) ve böbreklerde üretilen 1.25 (OH)2D'dir (Goff, 2008). Bu iki hormondan başka kalsitonin de kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu engelleme ve idrarla kalsiyum atılımını artırma yoluyla kan kalsiyum seviyesini düşürerek kalsiyum homeostazisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Goff, 2014).

Kalsiyum homeostazisini hücresele düzeyde bozan bazı faktörler mevcuttur (Goff, 2008). Metabolik alkalozis PTH' a verilen cevabı bozarak (Goff, 2014) inekleri hipokalsemi ve subklinik hipokalsemiye duyarlı hale getirmektedir. Bu durum kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu azaltırken, böbreklerden kalsiyumun geri emilimini baskılar. Aynı zamanda böbreklerin 25 hidroksi vitamin D'yi, 1-25 dihidroksi vitamin D'ye çevirme gücünü de azaltmaktadır. Metabolik alkalozis genel olarak diyetin katyonları (K, Na, Ca, Mg) anyonlardan (Cl, SO₄, PO₄) daha fazla içermesi nedeniyle karşımıza çıkmaktadır (Goff, 2008). Rasyonla alınan artı yüklerin dengelenmesi için kandaki hidrojen iyonu miktarı azaltılır ve bu durumda kanın pH derecesi yükselerek metabolik alkalozis şekillenir (Stewart, 1983). Rasyona emilebilen negatif yüklü iyonlar katıldığında vücut kanda daha fazla hidrojen iyonunun tutulmasına müsaade edecek, kan pH'sını düşürerek asitliği arttıracak ve bu sayede metabolik alkalozisten korunmuş olacaktır (Goff, 2008).

Hipomagnezemi de hipokalsemiye yol açan nedenlerden biridir ve ineklerde normal plazma magnezyum miktarı 1,8-2,4 mg/dL' dir. Hipomagnezemi kalsiyum metabolizmasını iki farklı yolla olumsuz etkiler. İlki hipokalsemiye cevap olarak PTH salınımının azalması (Littledike ve ark., 1983), ikincisi ise PTH' ya karşı doku

duyarlılığının azaltılmasıdır (Goff, 2014). PTH ve reseptörü arasındaki uyumluluk kalsiyum homeostazisi için hayati öneme sahiptir ve hipomagnezemi metabolik alkalozisten bağımsız olarak ikisi arasındaki uyumu bozar. Bu sayede dolaylı yoldan PTH' nın kemik ve böbrek dokuları üzerindeki etkinliğini de bozmuş olur. PTH' nın hücre içi etkinliğinin devamında önemli rol oynayan adenilat siklaz ve fosfolipaz C' nin tam olarak etkinlik gösterebilmesi için üzerlerindeki magnezyum reseptörlerine yeteri kadar magnezyumun bağlanması gerekmektedir. Hipomagnezemi durumlarında bu reseptörler boş kaldığında mekanizma düzgün çalışmamakta ve PTH'ya karşı dokuların duyarlılığı azalmaktadır (Goff, 2014). İnsanlarda hipomagnezeminin hipokalsemiye yol açtığı bilinmektedir. Yapılan saha çalışmalarında kan magnezyum seviyeleri 1,5 mg/dL' den düşük ineklerin de hipokalsemiye yatkın oldukları ortaya konmuştur (van de Braak ve ark., 1987).

Doğum sonrası geçiş dönemi süt üretimiyle beraber aniden artan enerji ve mineral madde ihtiyacı nedeniyle sütçü inekler, için oldukça zorlu bir dönemdir (De Garis ve Lean, 2008). Omurgalılar kalsiyum seviyelerini çok hassas bir şekilde dengede tutarlar, ancak sütçü ineklerde laktasyonun başlamasıyla kısa süre içinde ekstraselüler kalsiyum havuzunda çok yüksek miktarda kayıp meydana gelir. Fizyolojik mineral dengesinin korunabilmesi için homeostatik ve homeoretik mekanizmalar olsa da inekler bu dönemde hastalığa yakalanmaya çok yatkındırlar ve kalsiyum kaybının homeostatik mekanizmalarla telafi edilemediği durumlarda hipokalseminin karşımıza çıktığı belirtilmektedir (Horst, 1986; LeBlanc ve ark., 2005).

Tüm uyum sağlama mekanizmalarına rağmen sütçü inekler doğum sonrası erken dönemde sıklıkla düşük kan kalsiyum seviyeleri ile karşı karşıya kalırlar. Anormal kan kalsiyum seviyeleri klinik (kalsiyum <5,6 mg/dL; DeGaris ve Lean, 2008) ve subklinik hipokalsemi (kalsiyum 6-8 mg/dL; Reinhardt ve ark., 2011) olmak üzere iki grupta ele alınabilir. Görülme oranı düşük olan klinik hipokalsemi ile düvelerde %1, ineklerde ise %6 oranında karşılaşılır. İlk laktasyonda %25 oranında gözlenen subklinik hipokalseminin oranı ilerleyen laktasyonlarda %48'i bulunduğu bildirilmiştir (Reinhardt ve ark., 2011). Benzer şekilde Horst ve ark. (2003) klinik hipokalseminin görülme sıklığının %5, subklinik hipokalseminin (5,5-8 mg/dL) görülme sıklığının ise %50 civarında olduğunu rapor etmişlerdir.

Subklinik hipokalsemi için çeşitli cut-off değerleri kullanılmaktadır. Chapinal ve ark. (2011), Goff (2008) ve Martinez ve ark. (2012) bu değeri 8,0-8,8 mg/dL olarak belirtirken; Reinhardt ve ark. (2011) ve Caixeta ve ark. (2015) 6-8 mg/dL olarak bildirmişlerdir. Bununla beraber Kamgarpour ve ark. (1999) ve Horst ve ark. (2003) 5,5-8 mg/dL gibi daha geniş bir aralık belirtmişlerdir.

Klinik ve subklinik hipokalsemi laktasyonda verimliliği azaltan hastalıklara yatkınlık oluşturması bakımından çok önemlidir. Hipokalsemi rumen ve abomazum motilitesini azaltarak abomazal deplasman riskini ve yem alımını azaltıp doğum sonrası erken dönemde anormal yoğunlukta lipolize neden olarak ketozis ve karaciğer yağlanması riskini arttırmaktadır. Hipokalsemi diğer vücut kaslarında olduğu gibi sağım sonrası meme başı sfinkterindeki kasların da kasılma yeteneğini azaltarak mastitisin görülme sıklığını arttırmaktadır. Bağışıklık hücrelerinin uyarılara karşı cevap verme yeteneğini baskılayarak vücudun bağışıklık faaliyetlerinin bozulması sonucu çeşitli enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık oluşturur (Murray, 2008). Van Saun ve ark., (2005) buzağılama zamanından bağımsız olarak doğum öncesi ve sonrası kan kalsiyum seviyeleri 8.02 mg/dL den düşük olan ineklerin sırasıyla 3,8 ve 4,0 kat postpartum dönemde sık gözlenen hastalıklara daha yatkın olduklarını saptamışlardır. Benzer şekilde Seifi ve ark., (2011) yaptıkları çalışmada serum kalsiyum konsantrasyonu 8,82 mg/dL den düşük olan ineklerin doğum sonrası abomazum deplasmanına yakalanma ve laktasyonun ilk 60 gününde sürüden çıkarılma riskinin arttığını ortaya koymuşlardır.

Sonuçta subklinik hipokalsemili sütçü ineklerde herhangi bir klinik belirti bulunmamasına karşın metabolik ve enfeksiyöz hastalıkların, yetersiz rumen ve bağırsak motilitesinin, azalmış yem tüketimi ve üreme performansının düşük kan kalsiyum seviyeleri ile sıkı bir ilişki içinde olması doğum sonrası ilk 30 gün içinde subklinik hipokalsemiyi çok önemli hale getirmektedir (Chamberlain ve ark., 2013; Gillet ve ark., 2016; Horst ve ark., 2003; Martinez ve ark., 2012).

Hipokalsemi durumlarında olabildiğince erken müdahale yapılmalıdır. Klinik hipokalsemik ineklerin 4 saatten daha uzun süre yattığı durumlarda kaslarda iskemik nekroz şekillenebilir. Kalsiyum kaybını yerine koymanın en hızlı yolu kalsiyum tuzlarını (kalsiyum boroglukonat) IV (damar içi) yolla vermektir. Genel olarak ticari

preparatlarda 500 mL içerisinde 8,5-11,5 gram kalsiyum bulunmaktadır. Bunun yanında preparatlar magnezyum, fosfor ve dekstroz da içermektedir. Doz hasta ineğe 100 kilogram vücut ağırlığına 2 gram kalsiyum denk gelecek şekilde ayarlanmalıdır. Kalsiyum verilirken dakikada 1 gram verilmesi uygundur. Daha hızlı verildiği takdirde kalpte aritmiler ve sistol esnasında arrestler şekillenebilir. Ayrıca kalsiyum deri altı 1-1,5 gram (50-75 ml) verilebilir, ancak emilim kan dolaşımına bağlı olarak değişmektedir. Benzer şekilde kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanabilen kalsiyum preparatları da bulunmaktadır, fakat doku nekrozundan korunmak için enjeksiyon bölgesine 0,5-1 gramdan daha fazla kalsiyum verilmemelidir. Oral kalsiyum preparatlarının hipokalsemi vakalarının tedavisinde değil, yalnızca önlenmesinde kullanımı önerilmektedir (Goff, 2008).

Postpartum dönemde ineklerde serum kalsiyum konsantrasyonlarında sorun yaşanmasının temel nedeni dengesiz kuru dönem rasyonu ile besleme ya da süt verimi ve üreme için ineklerin ihtiyaçlarını karşılayamayacak rasyonla beslenmesinden ileri gelmektedir (Sobiech ve ark., 2010; Zeleny ve ark., 2007). İneklerde rasyonla emilebilen katyonların azaltılması ya da anyonların artırılması hipokalsemi vakalarının görülme sıklığını önemli oranda azaltmaktadır (DeGaris ve Lean, 2008; Thilising-Hansen ve ark., 2002). Ayrıca doğumdan 2-3 hafta önce inekleri ihtiyaçlarından daha az kalsiyum içeren rasyonla besleyerek negatif kalsiyum dengesine sokmak da hipokalsemiyi önleme yollarından biridir (Ramos-Nieves ve ark., 2009). Böyle yapıldığı takdirde doğum sonrası kalsiyum seviyesinin hızla düşmesi sonucu PTH salınımı kolaylaşır ve bu sayede kemiklerden osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve böbreklerden 1,25 (OH)₂D üretimi uyarılmış olur (Green ve ark., 1981). Bu yöntemin metabolik alkalozis durumlarında bile işe yaradığı, hatta kalsiyumdan fakir diyetle besleme sonucu dokuların uzun süre yüksek PTH'ya maruz kalmasıyla dokuların PTH duyarlılığında artış olduğu belirtilmektedir (Goff, 2008).

Ayrıca hipokalsemiden korunmak için doğum anında 50-125 gram dozda oral kalsiyum uygulamaları yapılmaktadır (Kurek ve ark., 2016; Martinez ve ark., 2016). En iyi sonucu almak için buzağılama sonrası 24. saatte bir doz daha verilmesi önerilmektedir (Kurek ve ark., 2016). Bir başka korunma yöntemi ise doğumdan önce 2-8. günler arasında D vitamini uygulaması yapmaktır (Murray, 2008; Radostits, 2007). Ancak bu uygulamanın yalnızca süt humması riski taşıyan ineklere yapılması

önerilmektedir. Uygulama yapıldıktan sonra 1 hafta içinde doğum olmazsa işe yaramadığı ve uygulamanın tekrar edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bununla beraber uygulanan 10 milyon IU dozun toksik doza (15 milyon IU) yakın olduğundan yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyona neden olma riski taşıması nedeniyle tartışmaya açık bir uygulamadır (Julien ve ark, 1977; Littledike ve Horst, 1980; Thilsing-Hansen ve ark, 2002). Düşük dozların (500.000-1 milyon IU) bazı ineklerde 25 (OH)D ve 1,25 (OH)2D'nin dozlarını yükselterek PTH ve renal 1,25 (OH)2D'nin endojen üretimini baskılayarak hipokalsemiye yol açtığı belirtilmiştir (Littledike ve Horst, 1980). 1,25 (OH)2D ve analoglarını kullanımı 25 (OH)D'ye göre daha etkili olabildiği ve 1,25 (OH)2D üretiminin baskılanmasını en aza indirmek için yavaş salımlı subkutan analogların kullanımı önerilmektedir (Goff ve Horst, 1990).

2.3.2.2. Ketozis ve Yağlı Karaciğer

Doğumdan sonraki 3 hafta ve erken laktasyon dönemi yaklaşık bütün sütçü ineklerin negatif enerji dengesine girdiği kritik ve zorlu bir dönemdir (Drackley, 1999; Herdt, 2000). Bu dönemi zorlu kılan en önemli sebeplerden birisi subklinik yağlı karaciğer olgusudur. Karaciğeri ciddi stres altında bırakan subklinik yağlı karaciğer olgusunun laktasyonun başındaki sütçü ineklerin %50'sinden fazlasında şekillenebildiği bildirilmiştir (Jorritsma ve ark., 2001). Bobe ve ark. (2004) ise benzer şekilde doğum sonrası ilk 4 hafta içerisinde ineklerin %50' sinin hafif ya da orta şiddette; %5-10 oranında da şiddetli yağlı karaciğer olgusunun şekillendiğini rapor ederek oranın yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Geçiş döneminde şekillenen negatif enerji dengesinin nedeni hayvanın kuru madde alımını azaltması ve doğum sonrası dönemde de süt veriminin kuru madde alımından daha hızlı artmasıdır (Schirmann ve ark., 2013). Kuru madde alımının aşırı azalması ya da uzun sürmesi durumunda negatif enerji dengesi ve nihayetinde hastalığa adını veren hiperketonemi şekillenir (McArt ve ark., 2012).

Taramaların metot ve sıklığına bağlı olarak değişkenlik gösterse de laktasyonun ilk ayında klinik ketozisin görülme sıklığı %2-15, subklinik ketozisin ise görülme sıklığı %40 olarak rapor edilmiştir (Duffield, 2000). Benzer şekilde McArt ve ark., (2012) doğum sonrası dönemde laktasyonun 3 ve 16. günleri arasında haftada 3 defa kan alarak yaptıkları çalışmada subklinik ketozisin görülme sıklığını %43

olduğunu ve en sık ortalama 5. günde şekillendiğini, Gillund ve ark., (2001) ise klinik ketozisin görülme sıklığının %20 olduğunu rapor etmişlerdir. Suthar ve ark., (2013) ülkemizin de içinde bulunduğu 10 farklı Avrupa ülkesinde 5.884 sütçü inek üzerinde yaptığı çalışmada subklinik ketozisin görülme sıklığının %11,2 – 36,6 arasında ve ortalama %21,8 olduğunu rapor etmişlerdir. Şentürk ve ark., (2016) tarafından ülkemizde ketozisin insidansı üzerine yapılan çalışmada Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinden toplamda 980 hayvandan kan numunesi alınmış ve klinik ketozis insidansı Marmara Bölgesinde %9,7, Ege Bölgesinde %7,3, Akdeniz Bölgesinde %3,8; subklinik ketozis insidansı Marmara Bölgesinde %22,3, Ege Bölgesinde %16,6, Akdeniz Bölgesinde %14,8 olarak bulunmuştur.

Ketozisin genel olarak yağ dokusunun aşırı yıkımlanması nedeniyle meydana geldiği düşünülür (Drackley, 1999; Grummer, 1993). Kuru madde alımındaki artışın süt veriminin gerisinde kalması nedeniyle negatif enerji dengesine giren sütçü ineklerde enerji ihtiyacının karşılanması için vücut yağ depolarından NEFA salınır. Karaciğere gelen NEFA, ya enerji üretimi amacıyla tamamen okside edilir veya tam okside edilemeyerek keton cisimciklerine çevrilir ya da yeniden esterleştirilerek yağ asitlerine çevrilir. Geçiş periyodundaki bir sütçü inekte bu 3 yolunda etkinleştiği; ancak yıkımlanan yağ miktarı ve hayvanın bireysel toleransının bu yollardan hangisinin daha etkin olacağını belirlediği bildirilmiştir (Herdt, 2000).

Karaciğer kandaki NEFA'yı orantısız olarak alır (Herdt, 1988). Ancak ruminantların NEFA'yı karaciğerden uzaklaştırma kapasiteleri nispeten sınırlıdır (Drackley, 1999). Ayrıca süt sentezi ile bağlantılı olarak artan glukoneogenesis sonucu ortamda acetyl-CoA'ların sitrat sentazla bağlanması için yeterli oksaloasetat kalmadığından çok fazla miktarda acetyl-CoA kendi aralarında bağ yapar ve keton cisimciği oluşturarak ketonemi olgusunu meydana getirir (Batmaz, 2016, Berg ve ark., 2012).

Klasik olarak ketozis hayvanlarda eş zamanlı seyreden hastalığın varlığına göre primer ya da sekonder olarak sınıflandırılmıştır (Radostits, 2007). Ancak son zamanlarda bu sınıflandırma doğum sonrası 10. günde de görülebilmesi ve eş zamanlı seyreden başka bir hastalığın olup olmamasının ciddi anlam ifade etmemesi nedeniyle terk edilmiştir (McArt ve ark., 2012). Artık subklinik ve klinik ketozis olmak üzere 2

gruptan oluşan sınıflandırma daha yaygın kullanılmaktadır. Klinik ketozis kan, süt ve idrarda keton cisimciklerinin artışı ile beraber kilo kaybı, ani süt verimi düşüşü ve kuru dışkılama gibi gözlenebilen belirtilerle seyrederken subklinik ketozis ise kan, süt ve idrar da keton cisimciklerinin belli bir sınırın üzerinde seyrederken istenmeyen sonuçlara neden olsa da gözlenebilen semptomların olmadığı ketozis türüdür (Gordon ve ark., 2013).

Ketozisin sınıflandırılırken kan BHBA miktarı değerlendirilmekte, normal ineklerle subklinik ketozisli ineklerin ayırımında 1200 $\mu\text{mol/L}$ BHBA değeri eşik değer olarak kullanılmaktadır. Subklinik ketozis ile klinik ketozis aralığı 1200 $\mu\text{mol/L}$ ile 3000 $\mu\text{mol/L}$ BHBA, klinik ketozis için ise genellikle 3000 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek BHBA seviyeleri kabul edilmektedir (Duffield, 2000; Oetzel 2004). Ancak bu değer bir çok araştırmacıya göre neredeyse keyfi sayılabilecek kadar çok değişkenlik göstermektedir (Duffield ve ark., 2009). Kelly (1977) kan BHBA seviyelerini ayırırken 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 'yi sınır olarak kabul ederken, Nielen ve ark., (1994) 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'yi subklinik ketozis için sınır olarak kabul etmişlerdir. Bu verilere ek olarak farklı çalışmalarda serum BHBA seviyelerinin 1,0 $\mu\text{mol/L}$ den 1,4 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar olan ve klinik bulgu göstermeyen hayvanlar subklinik ketozisli olarak kabul edilmiştir (Duffield ve ark., 1998; Rollin ve ark., 2010).

Genellikle subklinik ketozisin teşhisinde BHBA seviyelerine önem verilse de BHBA'nın yanısıra NEFA'nın kan konsantrasyonları subklinik ketozis teşhisinde kullanılmakta ve yapılan çalışmada erken laktasyon döneminde 0,26 mmol/L subklinik ketozis için cut off noktası olarak rapor edilmiştir. (Asl ve ark., 2011; Raboisson ve ark., 2014). Ruminantlarda BHBA kanda baskın olarak yükselen keton cisimciği olmasının yanısıra tam kan BHBA seviyeleri ile asetoasetat seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Kauppinen 1983). Bununla birlikte Gordon ve ark., (2013) keton cisimciği seviyesi yüksek ineklerin, düşük ineklere göre daha az etkilenebildiklerini tecrübelerine dayanarak rapor etmişlerdir. Klinik yansımaların şiddetindeki değişkenliğin hayvanların keton cisimciklerini tolere etme yeteneğine bağlı değişebileceği ve doğum sonrası kan keton seviyelerindeki bir miktar artışın normal olsa da, aşırı birikimin anormal olduğu öne sürülmüştür (Duffield 2009; Herdt, 2000). Bu nedenle Gordon ve ark., (2013) ketozisin klinik ya da subklinik ayrımı için çabalamaktan ziyade hiperketonemi olarak tanımlanmasını daha uygun görmüşlerdir.

Kandaki BHBA seviyeleri ketozisin şiddetini sınıflandırmada kullanılmaktadır (McArt ve ark.,2012). Bununla beraber artmış BHBA seviyesi; azalmış süt verimi, AD, düşük üreme performansı, metritis ve mastitis ile orta ya da düşük derecede ilişkilidir (LeBlanc ve ark., 2005; Lucey ve ark., 1986; Rajala-Schultz ve ark.,1999; Seifi ve ark., 2007). Ayrıca birçok sütçü inekte doğum sonrası kısa süre içinde ve belirgin bir şekilde yükselen NEFA seviyesiyle BHBA seviyesi arasında zayıf bir ilişkinin bulunması nedeniyle (McCarthy ve ark., 2015) ketozisin doğum sonrası dönemde basitçe aşırı yağ doku yıkımından kaynaklandığını söylemek kolay değildir. Bu nedenle ketozisin patogenezinin netleştirilemediği de ileri sürülmektedir (Abuajamieh ve ark., 2016).

Ketoziste yükselen BHBA ve özellikle NEFA seviyeleriyle birçok hastalığın gelişme riski, üreme performansında düşüş ve süt veriminin azalması arasında önemli bir bağlantı olduğu yapılan birçok çalışma sonucunda ispatlanmıştır (Duffield ve ark., 2009; McArt ve ark., 2013; Suthar ve ark., 2013).

Duffield ve ark., (2009) 1010 sütçü inek üzerinde doğum sonrası 1. ve 2. haftalarda alınan kan örneklerinde 1,200 µmol/L ve üzeri BHBA konsantrasyonuna sahip olan ineklerde AD ve metritis riskinin arttığını; ancak ikinci haftada alınan örneklerde 1800 µmol/L ve üzeri olan ineklerde AD riskinin arttığını saptamışlardır. Doğum sonrası birinci ve ikinci haftada serum BHBA seviyesinin 1400 µmol/L ve üzeri olan ineklerde ketozise yakalanma olasılığının sırasıyla 4,25 kat ve 5,98 kat yükseldiğini rapor etmişlerdir. Bunun yanısıra aynı çalışmada diğer çalışmalara zıt olarak doğum sonrası ilk ve ikinci haftada serum BHBA seviyesi ile mastitise yakalanma riskinde artma ve doğum sonrası ikinci hafta BHBA seviyesi ile metritise yakalanma riskindeki artış arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Hastalıkların yanında serum BHBA artışı ile süt verimi kaybı, süt yağ miktarında artış ve süt protein miktarındaki azalma arasında ilişki olduğu da rapor edilmiştir. Süt verimindeki azalmanın ilk ve ikinci haftalarda sırasıyla 1200 µmol/L ve 1400 µmol/L BHBA seviyeleriyle bağlantılı olduğunu, en yakın ilişkinin ise yine ilk ve ikinci haftalarda sırasıyla olmak üzere 1400 µmol/L (-1,88 kg/gün) ve 2000 µmol/L (-3,3 kg/gün) olduğunu belirtmişlerdir. Duffield ve ark (2009) yaptıkları çalışmada sonuç olarak doğum sonrası ilk iki hafta içerisinde 1400 µmol/L BHBA seviyesinin ciddi süt verimi kaybı ve hastalıklara yatkınlıktaki artış için sınır olarak belirlemiştir. Yine Suthar ve

ark., (2013) yaptıkları geniş çaplı araştırmada subklinik ketozise yakalanan ineklerin metritise yakalanma riskinin 1,5 kat, klinik ketozise yakalanma riskinin 9,5 kat, AD yakalanma riskinin 5 kat arttığını belirlemiştir.

Erken laktasyon dönemindeki yüksek süt verimi sonucu bu evrede meydana gelen aşırı yağ ve protein yıkımı nedeniyle hemen hemen tüm memelilerde laktasyon döneminde görülen ve ketozis gelişimine katkıda bulunan insülin direnci şekillenir (Bauman, 2000).

Süt üretimi çok yüksek miktarlarda glukoz gereksinimi doğurmaktadır. Ruminantların da yediklerinden glukozu minimal derecede emebildiği göz önüne alındığında ihtiyacın karşılanması için glukoneogenezise şiddetle ihtiyaç duymaktadırlar. Glukoneogenezis mekanizması da ketozise yakalanan hayvanlarda bozulmakta ve sonuçta hipoglisemi şekillenmektedir. Glukoz desteği yapmak, glukoneogenezisi uyarma ve yağ yıkımının azaltılması ketozisin tedavisinde akılcı yaklaşım olmaktadır (Herdt ve Emery, 1992).

Karaciğer yağlanması doğum yapan yüksek verimli sütçü ineklerde laktasyonun erken döneminde ortaya çıkan, verim ve üreme performansında düşüşle seyreden önemli bir metabolik hastalıktır (Goff ve Horst 1997). Doğumdan sonra süt üretiminin başlamasıyla kısa sürede ortaya çıkan yüksek enerji ihtiyacının karşılanması amacıyla fazla miktarda yağ dokusu yıkımlanmaktadır. Yıkımlanan yağ dokusundan köken alan NEFA'lar normal koşullarda karaciğer tarafından ya beta oksidasyon yoluyla yakılır ya da vücut dokularında kullanılmak üzere VLDL haline dönüştürülerek karaciğerden uzaklaştırılır. Ancak kana çıkan NEFA miktarı karaciğerin oksidasyon ve dönüştürme kapasitesini aşarsa NEFA'ların trigliseride çevrilerek depolanması sonucu yağlı karaciğer hastalığı gelişir. Karaciğerde biriken yağ dokusu nedeniyle sonuçta karaciğer işlevlerinde aksaklıklar meydana gelir. Hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç farklı şekilde sınıflandırılabilen yağlı karaciğer hastalığı şiddetli hale geldiğinde hepatik ensefalopati ve dolayısıyla ölümlerle sonuçlanmaktadır (Bobe ve ark., 2004; Radostits 2007).

Yetersiz ya da dengesiz yem alımı ve artmış östrojen seviyelerinin güç doğum, enfeksiyon ve yangı oluşumunu tetiklemesinin yanında yağlı karaciğer hastalığının da etiyolojik nedenleri arasında gösterilmektedir. Hafif derecede karaciğer yağlanması

bile ineklerin sağlık durumları ve üreme performanslarında düşüŖe yol açması nedeniyle rasyon ve çevre koşullarının düzenlenmesi hastalık kaynaklı ekonomik kayıpların en aza indirilmesi açısından son derece önemlidir (Bobe ve ark., 2004).

2.3.2.3. Abomazum Deplasmanı

Abomazum deplasmanı (AD) abomazumun normalde karın boşluğunun sağ tarafta ventralinde olması gerekirken sol ya da sağ tarafa doğru yer deđiŖtirmesi olgusudur (Radostits 2007). Yüksek verimli sütçü ineklerde laktasyonun erken döneminde gözlenen, multifaktöriyel ve nonenfeksiyöz bir hastalık olan AD'na Holstein ırklarının kalıtsal bozukluk sonucu yatkınlık gösterdiği belirtilmektedir (Doll ve ark., 2009). Özellikle sağa deplasman olgularında kendi etrafında dönmesi sonucunda Ŗekillenen abomasal volvulus sağa ve sola deplasman olguları ile karşılaştırıldığında çok daha Ŗiddetli klinik ve klinikopatolojik bulgular göstermektedir (Constable ve ark., 1992; Radostits, 2007). Sol AD olgularında sıklıkla iŖtatsızlık, yem tercihini kaba yemden yana kullanıp tahılları reddetmesi, ruminal hipomotilite, lökositosis, macun kıvamında dışkı, sol 9-13 interkostal boşluk arasında pink sesi ve açlık boşluğu sallandığında sıvı sesleri duyulması gibi klinik semptomlarla karşılaşılır (Batmaz, 2016; Dezfouli ve ark., 2013; Radostits, 2007). AD vakalarının yaklaşık %85'i sola AD'dır ve acil müdahale edilmesi gerekir. Sola AD olgularının yarıdan fazlası doğum sonrası ilk 2 hafta içinde gözlenirken, %80'den fazlasının laktasyonun ilk 30 günü içinde ortaya çıktığı belirtilmektedir (Trent, 2004) .

AD aslında, özellikle sütçü ineklerde erken laktasyon döneminde sık gözlenen multifaktöriyel metabolik bir hastalıktır. ÇeŖitli enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar, rasyonun içeriği ve fiziksel yapısındaki dengesizlikler ve ineklerin barındırma koşullarındaki hatalar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Bu bağlamda hastalığa neden olan faktörlerin iyi tanımlanması, sürünün etkin gözlemlenmesi ve elde edilen verilere göre önlem alınması hastalıkla mücadelede son derece önemlidir (Caixeta, 2018).

2.3.2.4.Retensiyo Sekundinarum

Doğum sonrası yavru zarlarının fizyolojik olarak 2-12 saat içerisinde atılması gerekmektedir. Fizyolojik sınırlar içinde yavru zarlarının atılmaması durumunda retensiyo sekundinarum şekillenir. Bu olguya sütçü ineklerde oldukça sık rastlanmakta ve normal doğumlarda ortalama %3-12 oranında karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın mortalitesi düşük olmasına rağmen üreme performansı üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahiptir. Hastalığın nedenleri arasında abortlar, ikizlik, doğumun uyarılması, güç doğumlar, sezaryen operasyonu, fötotomi, metabolik ya da enfeksiyöz hastalıklar, immunolojik bozukluklar ve daha birçok farklı neden ileri sürülmektedir. (Gümen 2015a).

Chapinal ve ark., (2011) doğum öncesi son 1 hafta içerisinde serum NEFA konsantrasyonu $\geq 0,3$ mEq/L olan ineklerin retensiyo sekundinaruma yakalanma riskinin 1,8 kat arttığını tespit etmişlerdir. Doğum öncesi yükselmiş NEFA seviyelerinin yanında kolesterol seviyelerinin de retensiyo olgusunun görülme sıklığındaki artışla ilişkisi olduğu rapor edilmiştir (LeBlanc ve ark., 2004; Quiroz-Rocha ve ark., 2010).

2.3.2.5. Metritis

Uterusun tüm katmanlarının yangısı olarak tanımlanan metritis doğum sonrası dönemde sık rastlanan hastalıklardan biridir. Uterus katmanlarında ödem, lökosit infiltrasyonu, miyometriyal dejenerasyon gibi yangısal belirtiler şekillenir. Hayvanın genel durumu ve vaginal akıntının karakterine göre birinci, ikinci ve üçüncü derece olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır (Gümen 2015b).

Retensiyo sekundinarum olgusuna benzer şekilde doğum öncesi dönemde yükselmiş NEFA konsantrasyonları ile uterus hastalıkları riskinin artışı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (Chapinal ve ark., 2011; Hammon ve ark., 2006). Bununla beraber şiddetli metritise yakalanan ineklerin doğum öncesi son 2 haftada yem tüketiminin ve beslenme için harcadıkları sürenin diğerlerine göre daha az olduğu ortaya konmuştur (Huzzey ve ark., 2007).

2.4. Geçiş Döneminde Yangı ve Akut Faz Proteinleri

2.4.1. Geçiş Dönemi ve Yangı

Yangı milattan önce 50. yılda ilk defa Roma'lı yazar Cornelius Celcius tarafından 'rubor et tumor cum calore et dolore' yani kızarıklık ve şişliğin eşlik ettiği sıcaklık ve ağrı olarak net bir şekilde tanımlanmıştır. XIX. yüzyılda Rudolph Virchow tarafından Celcius'un ortaya koyduğu bulgulara ek olarak şiddetli yangı durumlarında ortaya çıkan 'fonksiyon kaybı' da eklenerek günümüzdeki halini almıştır (Majno ve Joris; 1996). Travma, yanıklar, zararlı kimyasallara maruz kalmak gibi çeşitli yaralanmaların yanında enfeksiyon, oksidasyon, sıcak çarpması, yoğun fiziksel egzersiz gibi stres etkenleri ve bunlara ek olarak otoimmün hastalıklar, kanser ve bazı zehirli bileşiklerin de yangısal cevaba neden olduğu bildirilmektedir (Majno ve Joris; 1996; Veas, 2011).

Enfeksiyon ve doku hasarıyla ilişkili uyarılara yanıt olarak doğmasal ve edinsel bağışıklık bileşenleri uyumlu cevabı başlatır ve yangıyı tetikler (Medhztov, 2008). Yangı, homeostazisi korumak ve devam ettirmek amacıyla zararlı uyarılara uyum sağlama ve üstesinden gelme yoluyla vücuda yardımcı olur. Temelde akut ve subakut olmak üzere iki gruba ayrılır (Bradford ve ark., 2015).

Akut yangıda hiperemi, ödem, sıcaklık artışı ve ağrı gibi klasik belirtiler gözlenir. Vücutta akut yangıya neden olan uyarıya karşı sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, eikosanoidler ve komplement proteinlerden oluşan yangısal mediatörler üretilir ve salınır (Newton ve Dixit, 2012). Bu moleküller enfekte dokunun kan akışını artırma, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyon ve aktivasyonunu sağlama, vücut sıcaklığı ve kalp frekansında artış, iştahta azalma gibi karmaşık ve iyi düzenlenmiş sistemik bulguların ortaya çıkmasına neden olur (Dantzer ve Kelley, 2007).

Kontrol altına alınmış yangı zarar gören dokunun iyileşmesi ile sonuçlandığından negatif bir süreç değildir; ancak yangı kontrol dışı, aşırı, kronik veya tekrar ediyorsa olası yan etkileri nedeniyle canlı için zararlı olabilmektedir. (Medhztov, 2008; Trevisi ve Minuti, 2018). Bu nedenle yangı sürecinin kusursuz

olması için enfeksiyöz ajanlar etkisiz hale getirildikten sonra kısa sürede yangı sürecinin sona ermesi gerekmektedir (Medhztov, 2008).

Akut yangı sitokin ve yangısal mediyatör seviyelerinde dramatik artışa ve hatta ilgili dokuda hasara neden olmasına karşın, subakut yangı doku işlevlerinde kronik ve ilerleyici değişikliklere neden olan yangısal mediatörlerin az miktarda artışına neden olmaktadır. Düşük dereceli kronik yangı insanlarda tip 2 diyabet ve obezitenin de içinde bulunduğu çok sayıda hastalıkta karşımıza çıkmaktadır (Hotamisligil, 2006). Kronik yangısal cevap sonuçta çok sayıda bağışıklık hücrelerini harekete geçirerek dokuda çözülmeyen yangısal cevaba ve sonuçta metabolizma bozukluklarına yol açmaktadır (Gregor ve Hotamisligil, 2011).

Doğum sonrası yangısal durumun varlığı inekler (Humblet ve ark., 2006), fareler (Gregor ve ark., 2013), domuzlar (Rosenbaum ve ark., 2012) ve insanlarda (DiSilvestro, 1986) ortaya konmuştur. Yangı sütçü ineklerde kuru madde alımını düşürmesi, yağ yıkımını artırması, karaciğer işlevlerinde bozukluk, enerji harcanımındaki artış gibi olumsuz subklinik etkileri nedeniyle özellikle geçiş döneminde son derece önemli olabilir (Trevisi ve ark., 2010a). Bu nedenle buzağılamanın hemen öncesi ya da sonrasında herhangi bir şekilde meydana gelen enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, travma, sindirim problemleri, sıcak stresi, oksidatif stres ve güç doğum gibi yangısal cevaba neden olan durumlardan kaçınılmalıdır (Bradford, 2011; Goff, 2006; Trevisi ve Bertoni, 2008; Veas, 2011).

Yangı sadece klinik hastalıklarda önemli değildir ve subklinik sağlık problemlerine doğrudan neden olabileceği gibi, subklinik sağlık problemlerinde bulgu olarak da karşımıza çıkabilir (Bertoni ve ark., 2008). Özellikle geçiş dönemindeki sütçü ineklerde enfeksiyon ve/veya başka herhangi bir patoloji belirlenirse de gebelik ve laktasyona karşı belirgin subklinik yangısal cevap şekillenir (Bertoni ve ark., 2008; Bionaz ve ark., 2007; Sordillo ve ark., 2009). Bu durum metabolik strese artışa neden olarak konakçının bağışıklık sisteminde işlevsel bozukluklara yol açar (Trevisi ve ark., 2012). Birçok sütçü inek geçiş döneminde yaşadığı zorluklarla başa çıkabilse de bu süreçte meydana gelen fizyolojik ve patolojik değişiklikler arasında ince bir çizgi vardır (Bobe ve ark., 2004; Drackley ve ark., 2001). Meydana gelen değişikliklerin çoğu konakçı için faydalı olsa da (Petersen ve ark., 2004) akut faz cevabın konakçı

üzerinde istenmeyen sonuçları da bulunmaktadır (Goff ve Horst, 1997). Sander ve ark., (2011) polimorfonükleer nötrofilik lökositlerin fagositik fonksiyonlarının gebeliğin sonlarına doğru azalmadığını rapor eden çalışmasına rağmen, geç gebelik döneminde ortaya çıkan bağışıklık sisteminin baskı altında kalması (Kehrli ve ark., 1989) ve azalmış bağışıklık işlevleriyle (Lacetera ve ark., 2005) erken laktasyon döneminde ortaya çıkan yangısal cevap ve metabolik stres arasında gözlemlenebilir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Sütçü ineklerde buzağılamayı takiben yangısal biyobelirteçlerin artışı birçok araştırmacı tarafından rapor edilmesine rağmen (Bertoni ve ark., 2008; Humblet ve ark., 2006) dokular tarafından sentezlenen bu biyobelirteçlerin kaynağının enfeksiyon kaynaklı mı yoksa diğer yangısal mediatör ya da mediatörler aracılığıyla mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir (Vailati Riboni ve ark., 2015). Bununla beraber bu cevabın basitçe karaciğer yangısı olmaktan ziyade birçok organda ortaya çıkan sistemik yangısal bir cevap olduğu ileri sürülmektedir. Doğum sonrası dönemde ortaya çıkan yangısal yanıtla ilgili artan kanıtlar, yangısal sürecin doğrudan doğum ve laktasyon tarafından tetiklendiğini ya da enfeksiyonların şu anda anlayabildiğimizden daha fazla etkili olduğunu düşündürmektedir (Bradford ve ark., 2015). Akut enfeksiyon sürecinde ortaya çıkan yangısal sürecin aksine doğum sonrası dönemde yangısal süreçte düşük dereceli ve klasik yangı belirtilerinden farklı ve metabolik yangısal sürece daha çok benzeyen bir cevap gözlenmektedir; ancak yangısal süreci başlatan biyoaktif madde ya da maddeler ve köken aldıkları organlar netleştirilememiştir. (Hotamisligil, 2006).

Sahip olduğumuz literatür bilgilerine dayanarak bağışıklık sisteminin baskılanması, hastalıkların meydana gelme sıklığı, yangı ve metabolik stres arasında açık bir ilişkinin var olduğu ileri sürülebilir. Sütçü ineklerin sağlık durumlarını doğru bir şekilde belirleyebilmek ve son derece önemli olan neden sonuç ilişkilerini ortaya koyabilmek için uygun araştırma tekniklerinin yanısıra doğru ve yararlı prognostik parametrelerin değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmektedir (Trevisi ve ark., 2012).

2.4.2. Geçiş Döneminde Akut Faz Yanıtı ve Akut Faz Proteinleri (APP)

Bölgesel yangı, bağışıklık sisteminin zararlı uyaranlara karşı verdiği ilk yanıttır. Enfeksiyon ve doku hasarı bölgesel savunma duvarını aştığında organizma

sistemik çapta geniş bir yanıt oluşturur. Bu durumda enfeksiyon, doku hasarı, neoplastik oluşumlar ve immünolojik bozukluklar nedeniyle vücudun homeostazisinde meydana gelen aksaklıklara karşı verilen yanıtta akut faz yanıtı adı verilmektedir (Gabay ve Kushner, 1999; Heinrich ve ark., 1990).

Yangının şekillendiği bölgeden uzaktaki birçok organda fizyolojik, davranışsal ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. En belirgin bulgular olarak ateş, lökositosis ve birbirinden farklı yapıdaki akut faz proteinler (APP) lerinin azalmış ya da artmış salınımı meydana gelir (Ceciliani ve ark., 2002; Murata ve ark., 2004). Özellikle sütçü ineklerde doğum sonrası dönemde iyi tanımlanan akut faz yanıtı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu alanda yapılan ilk çalışmalar yangısal biyobelirteçler ile mastitis ve metritis gibi hastalıklar arasındaki bağlantılara odaklanmasına rağmen son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma bazı biyobelirteçlerin doğum sonrası dönemde hastalığın olmadığı durumlarda da arttığını ortaya koymuştur (Akbar ve ark., 2014; Bionaz ve ark., 2007; Graugnard ve ark., 2012; Huzzey ve ark., 2009).

Akut faz yanıtı (AFY) çeşitli hücre türleri ve birbirleri ile ilişkili proteinler tarafından sırasıyla başlatılan, yoğunlaştırılan, sürdürülen, kontrol edilen ve sonuçta çözülen bir yanıttır. Non spesifik ve ileri derecede düzenlenmiş olan bu yanıtın sistemik ve metabolik değişiklikleri içerdiği, spesifik bağışıklık gelişene kadar zararlı uyarılara karşı koyduğu bilinmektedir (Ceciliani ve ark., 2012; Suffredini ve ark., 1999).

Akut faz yanıtı sitokin olarak adlandırılan, lokal yara bölgesi ve APP sentezleyen karaciğer hücreleri arasında haberci görevi üstlenen protein yapıdaki hormonlar tarafından tetiklenir. Birçok sitokinin birden fazla hedefi, kaynağı ve işlevi olmasıyla beraber (Gabay ve Kushner 1999) memeliler, kuşlar, balıklar, sürüngenler ve deniz yıldızlarında da sitokin bulunmaktadır (Beck ve Habicht, 1986; Bird ve ark., 2002; Huang ve ark., 1999; Murtaugh 1994; Myers ve Murtaugh 1995; Schijns ve Horzinek 1997).

Yangısal süreci başlatan ve proinflamatuvar sitokinler- İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör α (TNF α)- bakteriyel toksinler ya da bölgesel doku hasarı tarafından uyarılmış monositlerden salınarak kan yoluyla tüm

vücuda dağılırlar (Murtaugh ve ark., 1996; Wensing, 1999). Sitokinler çeşitli hedef organlar üzerinde etkili oldukları gibi hasarlı bölgenin çevresinde toplanan bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde de etkileri bulunmaktadır (Suffredini ve ark., 1999). Uyarımı takiben birkaç saat içinde yükselen sitokinlerin serum seviyeleri yine birkaç saat içinde düşmektedir (Horadagoda ve ark., 1994; Webel ve ark., 1997). Karaciğer hücre zarında yerleşmiş çeşitli reseptörler üzerinde farklı etkileri bulunan proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve IL-6 tip olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar (Mackiewicz, 1997; Suffredini ve ark., 1999). IL-1 tipi sitokinler çeşitli hücrelerden ikincil sitokin sinyalinin, IL-6 tipi, üretilmesini sağlayan birincil oto-uyarıcı sinyal üretirler (Mackiewicz, 1997). Üretilen IL-6 tipi sitokinler ise IL-1 tipi sitokinler üzerinde negatif feed back etkisi oluştururlar (Mizuhara ve ark., 1994).

Akut faz yanıtı boyunca APP'lerinin serum seviyelerinde çok büyük değişiklikler şekillenir. Karaciğer hücreleri tarafından üretilen APP'leri kanda farklı seviyelerde bulunur. APP'leri akut faz yanıtı boyunca miktarlarının artış ya da azalışlarına göre pozitif APP ve negatif APP olarak sınıflandırılır. Pozitif APP'lere örnek olarak C reaktif protein (CRP), haptoglobin (Hp), serum amiloid A (SAA) negatif APP'lerine ise albumin örnek verilebilir (Ceciliani ve ark., 2002; Kushner ve Mackiewicz, 1997; Murata ve ark., 2004; Steel ve Whitehead, 1994). Sığırlarda önemli olan pozitif APP'ler serum amiloid A, haptoglobin, fibrinojen (Murata ve ark., 2004), negatif APP'ler albumin, transferrin ve paraoksonaz (Bionaz ve ark., 2007; Murata ve ark., 2004)'dır. Her türün yangısal yanıtı boyunca ürettiği APP'lerinin miktarı kendine özgü olduğu; ancak serum albumin seviyesinin tüm memeli türlerinde %10-30 arasında düşüş gösterdiği bildirilmektedir (Mackiewicz, 1997).

Hızlı tepki veren öncü APP'lerin (serum amiloid A ve C reaktif protein gibi) serum seviyeleri ilk 4 saat içinde artış göstermektedir (Gabay ve Kushner, 1999; Kushner ve Mackiewicz; 1997). Bu APP'ler IL-1 tip sitokinler tarafından tetiklenir ve ilk uyarımdan kısa bir süre sonra serum seviyeleri hızlı bir artış gösterdikten sonra normal seviyelere iner. İlk yükselen APP'lerinden sonra geç dönemde yükselen APP'leri (birçok türde haptoglobin) IL-6 tip sitokinler sayesinde artış gösterir ve uyarımdan sonraki iki hafta kadar serumda yüksek seviyelerde bulunur. AFY uyarımdan günler sonra belirlenebilirse de yanıtın kinetiği söz konusu tür ve hasarın boyutuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Kushner ve Mackiewicz, 1997;

Mackiewicz ve ark.,1993). APP'lerin en yüksek serum seviyelerine uyarımdan sonraki 24-48 saat içerisinde ulaştığı ve enfeksiyonun iyileşmesiyle beraber plazmadaki yoğunluklarının da azaldığı belirtilmektedir. Eğer ilk uyarımdan sonra başka uyaran olmazsa negatif feed back mekanizması ile 4-7 gün içerisinde AFY'nin azalarak sonlandığı vurgulanmaktadır (Ballau ve Kushner, 1992; Sipe, 1985).

Akut faz yanıtın doku hasarına karşı genel bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir (Gauldie ve ark., 1989). Bir dizi APP konakçı savunmasında doğrudan görev yapmaktadır. Zarar gören eritrositlerden salınan haptoglobinin serbest demirin zararlı etkilerinin azaltılması için hemopeksin ve transferrinle birlikte çalışması ve konakçıda bulunan bakterilerin serbest demir kullanımını da azaltması örnek olarak verilebilir (Putnam, 1975). Baydar ve Dabak (2014) sütçü ineklerde akut yangısal süreçte pozitif APP'lerindeki yükselişle beraber serum demir seviyelerinde önemli bir düşüşün olduğunu tespit etmişlerdir.

APP'ler hayvanların sağlık durumlarının izlenmesinde kullanılan seçeneklerden biri olması nedeniyle son dönemde bu alana olan ilgi artmıştır (Bertoni ve ark., 2008; Humblet ve ark., 2006). APP'leri rektal vücut sıcaklığı gibi spesifik tanı koyma açısından uygun olmasa da hayvanlarda devam eden lezyonlar hakkında bireysel bilgi sağlayabilir. Doğum sonrası dönemde Humblet ve ark., (2006) tarafından 158 sütçü ineğin takip edilmesiyle yapılan çalışmanın sonucunda haptoglobin ve serum amiloid A'nın klinik muayene ile kıyaslandığında sensitivitesinin düşük olduğu, ancak spesifitesinin yüksek olduğu ve ineklerin sağlık durumunun takibinde haptoglobin konsantrasyonlarının takibinin yararlı olabileceği rapor edilmiştir. Bununla beraber pozitif APP ölçümü yangısal sürecin sonunda şekillenen hasarın iyi bir göstergesi değildir, çünkü sürecin şiddeti ile olan ilişkisi zayıftır. Ancak buzağılama sürecinde meydana gelen yangısal olaylardan sonra negatif APP'lerinde meydana gelen azalma sütçü ineklerin sağlık durumu ve performansı ile ilgili daha tutarlı bir ilişki ortaya koymuştur (Trevisi ve Minuti, 2018) .

Bazı APP'lerinin yüksek serum konsantrasyonları sürü bazında devam eden klinik ve subklinik enfeksiyonların varlığı (Petersen ve ark., 2002) ve bunun yanında enfeksiyonun şiddeti, süresi gibi özellikleri ile ilgili yararlı bilgiler verebilir (Hirvonen ve ark., 1999; Hulten ve Demmers, 2002; Skinner ve ark., 1991). Murata ve ark.,

(2004) ile Petersen ve ark., (2004) mastitis, metritis, pnömoni, endokarditis ve endometritis durumlarında haptoglobinin tanısal ve prognostik açıdan kullanışlı bir parametre olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak APP kullanılmadan önce hastalık olmasa da çevresel faktörler, zaptı rapt altına alma ve diğer çeşitli stres faktörleri nedeniyle muhtemel bir etkilenimin olabileceği ve ayrıca insanlarda APP seviyelerinin bireysel olarak ciddi değişiklik gösterdiği vurgulanmıştır (Clarck ve Fraser; 1993).

AFY'nın patogenezi hayvan türlerinde çok benzer olsa da, türlere göre APP'lerinin önemi ve yangıdaki salınım miktarı değişmektedir (Eckersall ve Bell, 2010). Köpeklerde serum amiloid A ve C reaktif protein çok önemliken; haptoglobin, seruloplazmin, α -1 asit glikoproteini orta ve düşük derecede önemli kabul edilir. Atlarda serum amiloid A ve C reaktif protein çok önemli; haptoglobin, fibrinojen, α -1 asit glikoproteini, orta ve düşük derecede önemli kabul edilir. Sığırlarda serum amiloid A ve haptoglobin önemli kabul edilirken; C reaktif protein, seruloplazmin, α -1 asit glikoproteini, fibrinojen orta ya da düşük derecede önemli olarak belirtilmektedir. (Gökçe ve Bozukluhan, 2009). C reaktif protein insanlarda bakteriyel enfeksiyonlarda kandaki seviyeleri hızla artan son derece önemli APP iken, haptoglobin ise sürekli salgılanan düşük derecede önemli kabul edilmektedir (Habif, 2005). Yangısal cevabın şiddetini yansıtan haptoglobinin sağlıklı hayvanlarda normal serum seviyeleri ihmal edilebilecek kadar düşükken, özellikle sığırlarda yangısal durumlarda 100 kata kadar artabildiği bildirilmiştir (Eckersall ve Bell, 2010; Kaya ve ark., 2016).

Haptoglobin yaklaşık 125 kilodalton (kDa) ağırlığında, sülfid bağlarıyla bağlı dört zincirli yapıya sahip α -2 globulindir (Morimatsu ve ark., 1991; Putnam, 1975). Yangısal durumlarda salınan haptoglobin proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak karaciğer hücrelerinden salınmaktadır (Ametaj ve ark., 2005). Birçok işlevi bulunan haptoglobinin temel görevi hemoglobinle dayanıklı yapılar oluşturarak demir kaybını engellemektir (Yang ve ark., 2003). Bu sayede bakteriyel üreme için gerekli olan demiri de bağlayarak bakteriyostatik etki göstermiş olur (Eaton, 1982). Farklı türlerde değişik işlevlere sahip olan haptoglobinin sığırlarda lipid metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olduğu (Nakagawa ve ark., 1997) ve immünmodulator olarak görev aldığı bildirilmiştir (Murata ve Miyamoto, 1993). Ayrıca prostoglandin sentezinin düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir (Nakagawa ve ark., 1997).

Haptoglobin birçok türde çalışılmış önemli bir APP'dir, ancak serum haptoglobin seviyesini AFY'dan başka sebepler de etkileyebilir. Serumda artmış serbest hemoglobin seviyeleri azalmış serbest haptoglobin seviyeleri ile birlikte seyreder. Sığırlarda akut babesiosis hastalığı nedeniyle meydana gelen hemolitik kriz (Bremner, 1964) ve atlarda operasyon sonrası hematom şekillendiği durumlarda (Kent ve Godall, 1991) haptoglobinin dolaşımdaki seviyesi azalır. Yine AFY'a ek olarak böbrek hastalıkları ve tıkanıklık sarılığı gibi nedenler hiperhaptoglobulinemiye neden olabilir (Putnam, 1975).

İneklerde artmış serum veya plazma haptoglobin seviyelerine deneysel yolla başlatılmış yangı (Bremner, 1964), travma (Fisher ve ark., 2001), deneysel (Heegaard ve ark., 2000) ve doğal yolla (Alsemgeest 1993) şekillenen yangısal hastalık durumlarında rastlanılabilir.

Sığır haptoglobin artışının deneysel bovine respiratory syncytial virüs enfeksiyonu (Heegaard ve ark., 2000) ve doğal yolla bulaşan şap enfeksiyonunun (Höfner ve ark., 1994) şiddeti ile orantılı olduğu bildirilmiş ve daha sonra deneysel yolla şap hastalığı oluşturulan sığırlarda klinik hastalığın ve vireminin başlangıcında haptoglobinin yanında serum amiloid A ve tip 1 interferonun da arttığı ispatlanmıştır (Stenfeldt ve ark., 2011). *P. haemolytica serotip A1* ve Bovine Herpes virüs 1 ile iki ayrı inokulasyon yapılarak oluşturulan deneysel enfeksiyonun sonucunda haptoglobin serum konsantrasyonunda artış gözlemlenmiştir. Haptoglobin besi sığırlarında solunum yolu enfeksiyonları için prognostik olarak uygulandığında yetersiz kaldığı (Young ve ark., 1996), ancak enfeksiyona yakalanan sığırlarda haptoglobin seviyelerinin oldukça yükseldiği belirtilmiştir. Serum haptoglobin konsantrasyonları ile sığırların akciğerinde meydana gelen patoloji ya da rektal sıcaklık arasında ilişki bulunmamasına rağmen antibiyotikle tedavi edilen bireylerin serum haptoglobin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Wittum ve ark., 1996). Doğal yolla bovine viral diarrhoea virüs enfeksiyonu meydana gelen persiste enfekte sığırlarda aynı sürüdeki sağlıklı bireylere kıyasla haptoglobin seviyelerinin 2 kat artmış olduğu ortaya konmuştur (Ulutas ve ark., 2011). Ayrıca haptoglobin serum amiloid A ile kombine edildiğinde akut ve kronik enfeksiyonların ayırımında yararlı olduğu belirtilmiştir (Horadagoda ve ark., 1994).

Skinner ve ark., (1991) tarafından yapılan bir saha çalışmasında sığırlarda ketozis ve hipokalsemi gibi metabolik hastalıklarla haptoglobin seviyelerinin yükselmesi arasında ilişki olmadığı belirtilse de, serum haptoglobin konsantrasyonu ile yağlı karaciğer sendromu arasında ilişki bulunduğu birçok yazar tarafından rapor edilmiştir (Ametaj ve ark., 2005; Nakagawa ve ark., 1997). Tothova ve ark., (2013) doğum sonrası dönemdeki inekler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada NEFA seviyesi 0,35 mmol/l den yüksek olan ineklerin haptoglobin seviyelerinin NEFA seviyesi 0,35 mmol/l den düşük olan ineklere göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır.

Enfeksiyöz hastalıkların yanında pododermatitis, taban ülseri, laminitis ve digital dermatitis gibi sığırların ayak hastalıklarında da serum haptoglobin seviyelerinin fibrinojen kadar yükseldiği bildirilmiştir (Tothova ve ark., 2011). Travmatik retikuloperitonitis şekillenen ineklerde yapılan çalışmada haptoglobin seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli derecede artış gösterdiğini saptamışlardır (Kirbas ve ark., 2015). Nazifi ve ark., (2009a) kalp hastalığı olan ineklerde APP ile ilgili yaptıkları çalışmada endokarditis ve perikarditis olan ineklerin fonksiyonel ve patolojik üfürümü olan ineklere göre daha yüksek haptoglobin seviyelerine sahip olduklarını rapor etmiştir. Subakut rumen asidozu vakalarında rumen duvarının yıkımlanması sonucu merkezi dolaşıma giren bakteri ve bakteri toksinlerinin AFY'ı tetiklediği bildirilmiştir (Gozho, 2005). Merkezi dolaşıma giren endotoksinler proinflamatuvar sitokinlerin ve sonuçta APP'lerin salınmasına yol açmaktadır (Emmanuel ve ark., 2008). Khafipour ve ark., (2009) subakut rumen asidozu durumlarında haptoglobin seviyelerinin yükseldiğini rapor etmesine rağmen, Gozho ve ark., (2007) ise subakut rumen asidozunda serum amiloid A'nın yükselirken, haptoglobin ve fibrinojenin etkilenmediğini rapor etmiştir. Guzelbektes ve ark., (2010) abomazum deplasmanı şekillenen sütçü ineklerde haptoglobin seviyelerinin yükseldiğini, ancak albumin seviyelerinin değişmediğini ortaya koymuşlardır.

Deignan ve ark., (2000) yaptıkları çalışmada haptoglobin seviyelerinin hastalığın şiddetiyle orantılı olarak değiştiği ve bundan dolayı buzağılarda salmonelloziste enfeksiyonun şiddetini belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir. Hajimohammadi ve ark., (2013) ishalleri buzağılarda sağlıklı buzağılara göre

haptogloblin seviyelerinde önemli bir artışın meydana geldiğini ve bu artışın ishahin şiddeti ile doğru orantılı olduğunu rapor etmişlerdir.

Yüksek serum haptogloblin seviyelerinin sütçü sürülerde buzağılama güçlüğü, retensiyo sekundinarum ve metritisle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Huzzey ve ark., 2009; Pohl ve ark., 2015). Huzzey ve ark., (2009) yaptıkları çalışmada doğum sonrası üçüncü günde haptogloblin seviyesi artan ineklerin sağlıklı ineklere kıyasla metritise 6,7 kat daha yatkın olduklarını rapor etmişlerdir. Qu ve ark., (2014) geçiş dönemindeki ineklerde tamamen sağlıklı görünelerde haptogloblin seviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır. Bununla birlikte aynı çalışmada hastalık veya doğum yapan ineklerde haptogloblin konsantrasyonlarının sağlıklı hayvanlara göre önemli derecede yükseldiği gözlenmiştir. Benzer şekilde 240 adet multiparöz inek üzerinde yapılan çalışmada doğumdan sonra 2-8. günlerde plazma haptogloblin seviyelerinin yükselişi doğum nedeniyle meydana gelen immün yanıtla bağlanmıştır (Nightingale ve ark., 2015).

Sütçü ineklerde doğum sonrası erken dönemde haptogloblin seviyelerinin yüksek olmasıyla takip eden dönemde üreme performansının düşüşü arasında doğru orantılı ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (Huzzey ve ark., 2015; Nightingale ve ark., 2015). Benzer şekilde Bertoni ve ark., (2008) 120 multiparous sütçü inek üzerinde yaptıkları çalışmada inekleri LAI'ya (Liver Activity Index) göre 4 gruba ayırmışlardır. Düşük indekse sahip ineklerin haptogloblin seviyelerinin yüksek indekse sahip olan ineklere göre daha yüksek olduğu, ancak ters orantılı olarak üreme performansının düşük olduğu sonucuna varmıştır. Brahman melezi ineklerde AFY'nin tetiklendiği durumlarda haptogloblin seviyelerinin yükseldiği ve bunun da üreme performansını olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur (Cooke ve ark., 2009). Yüksek verimli sütçü ineklerde süt ve kanda bulunan immün ve yangısal parametrelerle LAI arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmanın sonucunda LAI'nin yangısal ve immün parametrelerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Trevisi ve ark., (2010b) tarafından yapılan bu çalışmada 10 adet multiparous sütçü inek LAI'ne göre 3 gruba ayrılmıştır. Yüksek LAI grubundaki ineklerin haptogloblin ve oksijen metabolit seviyelerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Yüksek LAI grubundaki ineklerin kanda ve sütte en yüksek immün parametre ve en düşük yangısal parametre seviyelerine sahip olduğu gözlenirken, LAI değeri düşük ineklerin metabolik ve

enfeksiyöz hastalıklara daha yatkın oldukları, bu nedenle yakından izlenmeleri gerektiği rapor edilmiştir. Huzzey ve ark., (2011) sütçü ineklerde doğum öncesi dönemde dışkı ve kan alarak yaptıkları çalışmada haptoglobin seviyelerinin doğum sonrası birden fazla hastalık geçiren (abomazum deplasmanı, subklinik ketozis, retensiyo sekundinarum) ineklerde doğuma 1 ve 2 hafta kala artma eğiliminde olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda haptoglobin seviyelerindeki artışın klinik semptomlardan önce meydana geldiği ve bu nedenle hastalıkların erken teşhisinde haptoglobin seviyelerinin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Godson ve ark., 1996; Humblet ve ark., 2004).

Sığırların karaciğer hücrelerinde yangı ve bakteriyel enfeksiyona cevap olarak hızlıca üretilip salınan serum amiloid A, apolipoprotein yapıda bir APP'dir (Alsemgeest ve ark., 1993; Boosman ve ark., 1989). Serum amiloid A yaklaşık 180 kDa ağırlığında ve doğal olarak lipoproteinlerle bütünleşmiş bir yapıda bulunur (Pepys ve Baltz, 1983). Atlarda üç (Hulten ve ark., 1997) ineklerde iki farklı formu tanımlanmıştır (Mc Donald ve ark., 2001). Serum amiloid A'nın yangısal cevaptaki spesifik rolü tam olarak anlaşılmasına rağmen, plazma endotoksin ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin temizlenmesi de dahil birçok immün işlevlerle ilişkili görevler üstlendiğine inanılmaktadır (Murata ve ark., 2004).

Sığırlarda serum amiloid A'nın serum ve plazma seviyelerinin deneysel (Bremner, 1964) ve doğal (Alsemgeest ve ark., 1994) yangısal süreçler sonucunda arttığı bildirilmiştir. Sütçü ineklerde yangısal hastalık sürecinde artan serum amiloid A'nın yangısal durumun varlığını tespit amacıyla veteriner hekimlere yardımcı olabileceği ortaya konmuştur (Karreman ve ark., 2000).

Haptoglobin gibi serum amiloid A seviyeleri de virüs ve bakterilerin aynı anda enfeksiyon oluşturduğu durumlarda tek başına virüslerin oluşturduğu enfeksiyona göre daha uzun süre yüksek kaldığı belirtilmiş; bununla birlikte serum amiloid A cevabının şiddeti ve süresi klinik bulguların şiddetiyle doğru orantılı olduğu ileri sürülmüştür (Ganheim ve ark., 2003). Ancak artan serum amiloid A seviyelerinin doğum sonrası dönemde yangı veya bakteriyel enfeksiyonlara spesifik olarak artmadığı farklı kaynaklarca rapor edilmiştir (Humblet ve ark., 2006; Katoh, 2002).

Ayrıca birçok yazar tarafından serum amiloid A'nın normal bir buzağılama sürecinden sonra da arttığı ortaya konmuştur (Alsemgeest ve ark., 1995; Chan ve ark., 2010).

Bütünüyle mera beslenmesinde olan sığırların aniden subakut rumen asidozu oluşturmak için %61'lik konsantre yem ile beslenmeye başladıklarında haptoglobinin önemli derecede artış gösterirken, serum amiloid A artışının istatistiki önem arz edecek derece olmadığı belirtilmiştir (Gozho ve ark., 2006). Serum amiloid A artışı ile rumende serbest lipopolisakkarit miktarının artışının aynı zamana denk gelişinin olası AFY'ı akla getirdiği ileri sürülmektedir (Dong ve ark., 2011). Yine sindirim sistemi ve APP ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada AD ya da abomasal volvulus durumlarında serum amiloid A artışının belirlendiği, ancak bu durumun eş zamanlı seyreden karaciğer yağlanmasıyla kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (Guzelbektes ve ark., 2010). Benzer şekilde karaciğer yağlanması ve serum amiloid A arasında doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Ametaj, 2005).

Travmatik retikulooperitonitiste haptoglobinin seviyelerinin önemli derecede artış göstermesine rağmen, serum amiloid A seviyelerinin önemli derecede artış olmadığı tespit edilmiştir (Kirbas ve ark., 2015). Ancak Nazifi ve ark., (2009b) yaptıkları çalışmada hem haptoglobinin hem de serum amiloid A'nın sensitivitesini %100, spesifitesini ise %86 olarak hesaplamışlar ve retikulo peritonitis travmatika vakalarında her iki parametrenin kullanışlı olduğunu rapor etmişlerdir. Nazifi ve ark., (2009) gibi Ansari-Lari ve ark., (2008) farklı tipte retikulooperitonitis travmatika olan ineklerde haptoglobinin ve serum amiloid A seviyelerinin önemli derecede artış gösterdiğini ve klinik tanı amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

İshalli buzağılarda serum amiloid A'nın önemli derecede arttığı ve bu artışın ishalin şiddetiyle doğrusal bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur. (Hajimohammadi ve ark., 2013). Serum amiloid A'nın buzağılarda *Pasteurella haemolytica* ile yapılan deneysel bakteriyel enfeksiyonu takiben ilk 10 saat içinde arttığı, ancak haptoglobinin seviyelerinin 24 saat geçmesine rağmen değişiklik göstermediği saptanmıştır (Horadagoda ve ark., 1994). Horadagoda ve ark. (1999) yaptığı çalışmada akut yangısal reaksiyon olan 31 adet sığırın tamamında serum amiloid A seviyeleri artarken, kronik yangısal reaksiyon olan 50 adet sığırın 27 tanesinde artış gösterdiği rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada akut yangısal reaksiyon gösteren sığırların

ortalama serum amiloid A seviyelerinin 74,3 mg/L, kronik yangısal reaksiyon gösteren sığırların ise ortalama 11,7 mg/L oldukları tespit edilmiştir. Sonuçta serum amiloid A'nın akut ve kronik yangının birbirinden ayırımında nötrofil ve lökosit sayılarına göre daha kullanışlı olduğu ileri sürülmüştür (Horadagoda ve ark., 1999). Alsemgeest ve ark., (1995) buzağıları fiziksel strese maruz bırakarak yaptıkları çalışmada serum amiloid A artışının haptoglobine göre çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bu durumda serum amiloid A'nın haptoglobinle karşılaştırıldığında uyarımlara karşı daha duyarlı olabileceği belirtilmiştir. Her iki APP'inini ölçmenin yangısal uyarının büyüklüğü hakkında yarar sağlayacağı ifade edilmiş ve haptoglobin artışının tek başına serum amiloid A artışına göre daha büyük bir yangısal cevabın sonucunda meydana gelebileceği ileri sürülmüştür (Horadagoda ve ark., 1999).

Doğum sonrası haptoglobin ve serum amiloid A seviyelerinin hem sağlıklı hem de metritis geçiren hayvanlarda artış gösterdiği, ancak puerperal metritise yakalanan ineklerde serum amiloid A ve haptoglobin seviyelerinin sağlıklı ineklere oranla önemli derecede arttığı bildirilmiştir (Burke ve ark., 2010; Chan ve ark., 2010). Sağlıklı ineklerde serum haptoglobin seviyelerinin doğum sonrası 3. haftada başlangıç seviyelerine inerken, serum amiloid A'nın ilk hafta içerisinde normal seviyelerine indiği gözlenmiştir (Chan ve ark., 2010). Skinner ve ark., (1991) sütçü ineklerde yaptıkları çalışmada doğum sonrası haptoglobin seviyelerinin kronik metritiste değil, akut metritiste arttığını ortaya koymuştur. Ancak Chan ve ark., (2010) metritise yakalanan ineklerde haptoglobin seviyelerinin postpartum 6 ay boyunca yüksek kalırken, serum amiloid A seviyelerinin doğum sonrası sadece 2 ay kadar yüksek kaldığı, hatta doğum sonrası 4. haftada taban seviyelere düştüğünü rapor etmişlerdir. Aynı çalışmanın sonucunda doğum sonrası haptoglobin seviyelerinin 2 aydan daha uzun süre taban seviyesinden yüksek kaldığı durumlarda hayvanın gebe kalma süresinde uzama beklenebileceği ifade edilirken, serum amiloid A'nın daha kısa süre yüksek kalması nedeniyle yalnızca stres ve akut uterus enfeksiyonlarını yansıtabileceği ve üreme performansını değerlendirmede haptoglobin kadar yararlı olamayacağı ileri sürülmüştür.

Sığırlarda taşımadan 4-6 saat sonra haptoglobin ve serum amiloid A'nın önemli derecede artış gösterdiği ortaya konulmuş ve her iki APP'nin de sığırlarda taşıma stresinin belirlenmesinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür (Lomborg ve ark., 2008)

Serum amiloid A beşeri hekimlikte de yangısal olayların büyüklüğünün belirlenmesinde, takibinde, yangısal hastalıkların yangısal olmayan hastalıklardan ayırımında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca C reaktif protein ve serum amiloid A'nın ateş ve nötrofilinin olmadığı durumlarda bile gizli enfeksiyon ve malignitenin göstergesi olarak yorumlanabileceği bildirilmektedir (Batirel ve ark., 2003).

Seruloplazmin, α_2 globulin fraksiyonunun bir proteindir. Seruloplazmin, kandaki bakırın büyük kısmını taşıyan, demir metabolizmasında önemli rol oynayan ferrokسيداز enzimidir (Lovstad, 2006). Seruloplazmin insan plazmasındaki toplam bakırın %70'ini taşıdığından bakır homeostazisinde rol oynadığına inanılmaktadır (Martinez-Subiela ve ark., 2007). Ayrıca toksik ferröz demirin non toksik ferrik forma dönüşümünde, serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun oluşumunun önlenmesinde görev almaktadır (Murata ve ark., 2004)

Seruloplazmin hayvan sağlığı ve refahının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biridir (Skinner, 2001). Sığırlarda yapılan çalışmalar seruloplazminin çeşitli hastalık ve koşullarda tanısal amaçla kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Szcubial ve ark., 2008). Trevisi ve ark., (2012) buzağılama dönemindeki yüksek süt verimli ineklerde metabolik stres, yangısal cevap ve LFI (Liver Functionality Index) arasındaki ilişkiyi araştırma amacıyla yaptıkları çalışmada IL-6 seviyelerinin, düşük LFI indeksine sahip ineklerde yüksek indekse sahip ineklere kıyasla daha yüksek olduğunu ve seruloplazminin de IL-6 ile doğru orantılı olarak düşük LFI indeksine sahip ineklerde hem doğum öncesi hem de doğum sonrası dönemde nispeten yüksek seyrettiğini ortaya koymuştur. Bossaert ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada seruloplazminin buzağılamada artarak doğum sonrası 42 gün boyunca seviyesinin yüksek kaldığını ve ayrıca LAI indeksi düşük olan ineklerin yüksek olanlara göre seruloplazmin seviyelerinin de anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir.

Genç ruminantlarda pneumonik pasteurellozis enfeksiyonu esnasında serum seruloplazmin seviyelerinin arttığı ve özellikle en yüksek seviyeye inokulasyon sonrasında 2 ve 4. saatler arasında ulaştığı bildirilmiştir (Fagliari ve ark., 2003). Chassagne ve ark., (1998) erken dönem mastitis teşhisinde seruloplazminin güvenilir bir indikatör olduğunu belirtmişlerdir. Uzun mesafe taşımalarının (1600 km, 24 saat)

buzağılar üzerinde oluşturduğu etkinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada, taşımadan bir gün sonra plazma haptogloblin seviyelerinin önemsiz derecede artarken, seruloplazmin seviyeleri önemli derecede artış göstermiştir (Arthington ve ark., 2008). Ancak ishallerde buzağılarda haptogloblin ve serum amiloid A seviyelerinde çok ciddi artış meydana gelirken, seruloplazmindeki artışın haptogloblin ve serum amiloid A kadar olmadığı ve yeteri kadar duyarlı bulunmadığı tespit edilmiştir (Hajimohammadi ve ark., 2013).

Inter alfa tripsin inhibitor-4 (ITIH4) anti apoptotik ve matriks stabilizasyonu gibi farklı etkilere sahip 120 kDa ağırlığında serin proteaz inhibitörü ailesine ait bir moleküldür (Bhanumathy ve ark., 2002). İnsanlarda plazma kallikreine duyarlı proteinin (PK-120) yapısı domuzlarda turpentine enjeksiyonuyla tetiklenen yangısal yanıtta serum seviyeleri artan domuz major APP'ine çok benzemektedir (Gonzalez – Ramon ve ark., 1995; Nishimura ve ark., 1995). Domuz, insan ve ratlardan elde edilen bu aminoasitin aminoterminal sekanslarındaki inter-alfa-tripsin inhibitörlerindeki ağır zincir yapılarının yüksek oranda benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur (Nishimura ve ark., 1995). Domuz ve ratlarda inter alfa tripsin inhibitor-4 'ün farklı patolojik koşullar altında üretiminin arttığı bildirilmiştir (Gonzalez – Ramon ve ark., 1995). Pineiro ve ark., (2004) bu araştırmalardan yola çıkarak ineklerde yaptıkları deneysel çalışmada bazı mikroorganizmaların inokulasyonu ile klinik mastitis ve solunum sistemi enfeksiyonu oluşturmuşlardır. Ortaya çıkan yangısal yanıtta inter alfa tripsin inhibitor-4 seviyelerinde hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olmak üzere inokulasyondan sonraki 48-72 saat içinde başlangıç seviyelerine göre 3-12 kat arası artış belirlemişlerdir. Sonuçta ineklerde inter alfa tripsin inhibitor-4'ün yeni bir APP olabileceği rapor edilmiştir.

Albumin 69 kDa moleküler ağırlığında, 585 aminoasitten oluşan ve yalnızca karaciğer tarafından sentezlenebilen negatif APP'dir (Kaneko ve ark., 2008). Yapısının küçüklüğü ve plazmada bol miktarda bulunması nedeniyle plazma kolloid basıncının %75'inden sorumlu olan albuminin içerdiği aminoasitler gerekli olduğu durumda metabolizma tarafından kullanılabilir. Ayrıca birçok çözünmez organik madde için taşıyıcı protein görevini üstlenmektedir. Albumin 14-20 gün gibi nispeten uzun bir yarı ömüre sahip olduğundan kronik beslenme durumunun bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Birçok araştırmada albumin morbidite ve

mortalite göstergesi olarak çalışılmıştır (Don ve Kaysen, 2004). Ayrıca sadece karaciğer hücreleri tarafından sentezlenebilmesi nedeniyle kandaki düzeyinde meydana gelen düşüşlerin, vücuttan atılım olmadığı durumlarda karaciğer yetmezliğini gösteren önemli bir bulgu olduğu kabul edilmektedir (D'Amico ve ark., 2006). Nitekim, albumin seviyelerinin böbrek ve bağırsak hastalıklarında, açlık ve malabsorbsiyon tablosunda düştüğü bilinmektedir (Gruys ve ark., 2005; Kaneko, 1997).

Serum albumin önemli bir negatif APP'dir. AFY sürecinde değişen talep nedeniyle aminoasitlerin kullanımındaki öncelik önem sırasına göre yeniden düzenlenir (Aldred ve Schreiber, 1993). AFY boyunca karaciğerin protein üretme kapasitesinin %30-40'ı pozitif APP üretimine ayrıldığından, negatif APP'lerin üretiminde kısıtlama meydana gelir ve sonuçta pozitif APP üretimi artarken negatif APP üretimi azalır (Mackiewicz, 1997).

Doğum sonrası dönemde plazma hacminin artışı ve albumin sentezinin azalması nedeniyle 2 hafta boyunca albumin seviyeleri düşük seyrederek ve devam eden laktasyon sürecinde albuminin APP olarak klinik kullanımı azalmaktadır (Grünberg ve ark., 2009). Guzelbektas ve ark., (2010) AD olan sığırlarda albumin seviyelerinin deney grubunda azalmadığını ve dolayısıyla AD olan ineklerde albuminin SAA kadar duyarlı bir APP olmadığı sonucuna varmışlardır.

Metabolik stres ve karaciğer işlevleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Doğum sonrası dönemde LFI indeksi yüksek olan ineklerin haptoglobin gibi pozitif APP seviyelerindeki artışın az olduğu, aynı zamanda daha iyi karaciğer fonksiyonlarına sahip olduğundan albumin seviyelerinin de nispeten hızlı yükseldiği rapor edilmiştir (Trevisi ve ark., 2012). Trevisi ve ark., (2012) tarafından LAI indeksi yüksek olan ineklerde düşük olan ineklere göre doğum sonrası dönemde serum albumin seviyesinin yüksek seyrettiği ve bu durumun AFY ve yangısal durumun varlığı ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir (Bossaert ve ark., 2012).

Retinol ineklerde vitamin A'nın diyet kaynaklı başlıca ön maddesidir. Rumendeki bakteriler tarafından parçalanmadan bağırsaklara geçebilen beta karoten ince bağırsak mukozasında retinole dönüştürülerek emilir ve yağ ile birlikte karaciğere taşınır (Chew 1987). Retinolün taşıyıcısı olan retinol binding protein karaciğerde

üretilen bir proteindir ve yangısal süreçte diğer negatif akut faz proteinleri gibi üretimi azalır (Fleck, 1989). Sütçü ineklerde beta karoten A vitamini ön maddesi rolünden farklı olarak antioksidan etkiye de sahip olabilir (Chew 1993). Vitamin A'nın henüz tam olarak anlaşılammış çok sayıda işlevi bulunmaktadır. Peripartum dönemdeki ineklerde başta mastitis olmak üzere özellikle bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu rol oynadığı rapor edilmiştir (NRC, 2001). Gebeliğin son günlerinde vitamin A seviyelerinde gözlenen tipik ve hafifçe azalma doğum sonrası ilk 7-10 gün boyunca devam eder. Bu durum karaciğerde sentez oranındaki değişiklikler ve lipoproteinlerle ilişkilendirilebilir; ancak vitamin A seviyelerindeki daha büyük değişikliklerin yangıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Bertoni ve Trevisi, 2013). LeBlanc ve ark., (2004) 1057 inek üzerinde yürüttükleri araştırmada doğumdan önceki son hafta içerisinde serum retinol seviyelerindeki 100 ng/mL artışın erken laktasyonda klinik mastitisin görülme sıklığını %60 azalttığını ortaya koymuşlardır. Bertoni ve ark., (2008) doğum sonrası dönemde sütçü inekler üzerinde yaptıkları LAI çalışmasında retinol seviyelerinin haptoglobulinle ters orantılı olmasına rağmen, albumin seviyeleri ile doğru orantılı olduğunu rapor etmişlerdir.

Serum paraoksonaz enzimi memelilerde high density lipoprotein (HDL) kolesterolle ilişkili olan ve onu antioksidan özellikleri sayesinde, organofosfatlı bileşikler ve low density lipoproteinden (LDL) üretilen lipid hidroksiperoksitlerin zararlı etkilerine karşı koruyan bir enzimdir (Sangvanich ve ark., 2003; Sorenson ve ark., 1999). Turk ve ark., (2004) doğum sonrası erken dönemdeki ineklerde serum paraoksonaz seviyelerinin geç laktasyonda ve gebe olmayan ineklere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine aynı araştırmacılar hepatomegalili inekler üzerinde yaptığı benzer çalışmada paraoksonaz enzimini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Doğum sonrası dönemde metritise yakalanan ineklerde Schneider ve ark., (2013) serum paraoksonaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya konmuştur. Geçiş dönemindeki ineklerde yangısal yanıt sonucunda negatif APP'lerinin sentezi azalırken, buna paralel olarak paraoksonaz enziminin de azaldığı ve aynı zamanda pozitif APP'lerinin sentezinin arttığı saptanmıştır (Bossaert ve ark., 2012). Bionaz ve ark., (2007) paraoksonaz seviyelerinin yangısal süreç içerisinde artan haptoglobulin seviyelerine zıt olarak düştüğünü; bununla beraber albumin, vitamin A,

retinol binding protein ve kolesterol seviyeleri ile paralel yükseldiğini rapor etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda özellikle yangısal süreçte diğer negatif APP'leriyle gösterdiği düşüğe dayanarak paraoksonaz enziminin de negatif APP olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Serumdaki kolesterol düzeyleri karaciğer ve bağırsak kökenli lipoproteinlerin serum düzeylerinin bir göstergesidir. Erken laktasyon döneminde altıncı haftaya kadar tipik olarak yükselir (Bertoni ve Trevisi, 2013). Yapılan diğer çalışmalarda da serum kolesterol seviyelerinin buzağılama döneminde düştüğünü, ancak laktasyon sürecinde zamanla yükseldiği saptanmıştır (Turk ve ark., 2008; Turk ve ark., 2016).

Protein yapısında olmayan bilirubinin klerensi karaciğer enzimleriyle yakından ilişkilidir. Dolayısıyla bilirubinin serum seviyelerindeki artışın başlıca sorumlusu ilgili karaciğer enzimlerinin etkinliğindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (Bertoni ve Trevisi, 2013).

2.5. Karaciğer Aktivite İndeksi ve Karaciğer Fonksiyon İndeksi

Yangısal reaksiyonun iştahsızlık, ateş, yağ dokusu yıkımı ve karaciğerin sentez işlevlerindeki belirgin bozukluk gibi olumsuz etkileri özellikle geçiş döneminde zararlı olabilir. Belirtilen tüm bu işlev bozuklukları ketozis ve karaciğer yağlanması gibi metabolik hastalık riskini doğrudan arttırırken, bulaşıcı hastalık riskini dolaylı yoldan arttırmaktadır (Goff ve Horst, 1997; Trevisi ve ark., 2010a). Yangısal süreçte salınan proinflamatuvar sitokinler karaciğerde pozitif APP'lerin üretimini tetiklerken, negatif APP'lerin üretimini baskılamaktadır (Mackiewicz, 1997; Peterson ve ark., 2004).

Negatif APP'leri hayvanın metabolik bütünlüğü için önemlidir ve üretimleri son derece titiz bir şekilde sürdürülmeye çalışılır. Bu nedenle negatif APP'leri geçiş döneminde AFY'nin etkilerini belirlemede uygun biyobelirteçler olarak görülmektedir. Negatif APP'lerinde gözlenen değişikliklerin süresi (seviyelerinin düşük kalma süresi ve artışlarının gecikmesi) pozitif APP'lerindeki yükselişle kıyaslandığında daha uzun sürmektedir. Ayrıca doğum sonrası şekillenen pozitif APP artışı ve AFY arasındaki ilişki her zaman net ve belirgin değildir (Veas, 2011). Laktasyon döneminin ilk bir ayı içinde AFY sonucunda meydana gelen karaciğer etkinliğindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla bazı negatif APP'lerin ölçümüne dayalı olarak karaciğer

aktivite indeksi (liver activity index-LAI) ve karaciğer fonksiyon indeksi (liver functional index-LFI) geliştirilmiştir (Bertoni ve Trevisi, 2013).

LAI, ineklerde doğum sonrası 7. , 14. ve 28. günlerde alınan kanlarda albumin, kolesterol ve vitamin A düzeylerinin ölçülmesine dayalı olarak geliştirilmiş ve değeri -1,5 ile +1,5 arasında değişmektedir. LFI ise, benzer şekilde postpartum dönemdeki ineklerden 3. ve 28. günlerde alınan kanlardan albumin, total kolesterol ve total bilirubin düzeylerinin ölçülmesi esasına dayalı bir indekstir ve bu indeksin değerleri -12 ile +5 arasında değişmektedir (Bertoni ve Trevisi, 2013).

Hem LAI hem de LFI aynı yangısal sürecin sonuçlarını yansıtmaktadır. Her iki indekste birbirleri ile sıkı ve doğrusal bir ilişki içerisindedir (Trevisi ve ark., 2010a). LFI' nin LAI'e göre avantajları hem daha az örnekleme gerektirmesi hem de daha ekonomik olmasıdır (Bertoni ve Trevisi, 2013). Ayrıca LFI hesaplamasının daha kolay olması ve sürüler arasında karşılaştırma yapmaya olanak sağlaması nedeniyle ineklerin geçiş dönemine uyum sağlamadaki başarısını yansıtmada LAI'e göre daha güvenilirdir (Veas, 2011).

Yangısal süreçler bazen süt veriminde belirgin düşüslere neden olmadan performans ve doğurganlığın azalmasının yanısıra ciddi sağlık problemleri ile seyreder (Bertoni ve ark., 2008; Bionaz ve ark., 2007). Bu nedenle her iki indeks özellikle de LFI daha fazla dikkat ve tedavi gerektiren bireylerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca sürüdeki tüm bireyler için bu indekslerin hesaplanması durumunda ciddi sağlık problemi yaşamamasına rağmen klinik belirti vermeyen ineklerin belirlenmesi de mümkün olmaktadır. Düşük LAI ve LFI değerlerinin yanısıra diğer klinik ve laboratuvar verilerinin yardımıyla hayvanlar laktasyonun ilk ayının sonunda iki farklı sınıfta toplanabilirler;

1. Devamlı yangısal süreçten muzdarip olan hayvanlar (örnek olarak sürekli haptoglobulin seviyeleri yüksek olanlar) uterus, meme ve ayak hastalıkları yönünden dikkatle muayene edilmelidir.

2. Yangısal sürecin sona erdiği, ancak karaciğer işlevleri istenilen düzeyde olmayan hayvanlar karaciğer işlevlerinin düzelmesi amacıyla destekleyici tedavi yapılmalıdır. Her iki grupta belirtilen koşullar altındaki hayvanlar fertilitte bozukluğu riski taşımaktadır (Veas, 2011).

2.6. D Vitamini

2.6.1. D Vitaminin Yapısı ve Fizyolojisi

Yıllardan beri güneş ışığı vitamini olarak kabul edilen D vitamini, oksidasyon ve ısıya karşı oldukça dayanıklı, beyaz ve kristal yapıdadır. Kemik sağlığının devamlılığında ve birçok kronik hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Holick, 2005). Genel olarak bakıldığında D vitamini ince bağırsaklardan kalsiyum emilimi ve bir hormon olarak kemik mineralizasyonu ve metabolizmasında, nöromuskuler işlevlerin sürdürülmesinde, kalsiyum fosfor dengesinin düzenlenmesinde ve kanın pıhtılaşmasında önemli görevlere sahiptir (Horst ve ark., 2003). Bu nedenlerle D vitamini eksikliği metabolizma için son derece önemlidir (Holick, 2005).

Sterol yapısında olan ve hormon benzeri işlevlere sahip D vitamini ve yağda çözünen vitaminlerden biridir. Kalsiferoller olarak da bilinen D vitaminleri benzer etkiyi gösteren on kadar bileşikten oluşmaktadır. Bunların içinde biyolojik açıdan en önemlileri kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini)'dür (Öngen ve ark., 2008).

Kolekalsiferol yani vitamin D3 deride 290-315 nanometre dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Bu endojen üretim D vitamini üretiminin temel kaynağıdır (Glerup ve ark., 2000; Holick, 2005). Vitamin D3 vitamin D2 ye göre biyolojik olarak daha aktiftir. Bunun nedeni D2 vitaminin biyolojik karbon 22 ile karbon 24 arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te metil grubu içermesidir. Bu farkın D2 vitaminin biyolojik etkinliğini 3-10 kat azalttığı bildirilmektedir (Armas ve ark., 2004; Bikle, 2007).

Vitamin D'nin diğer vitaminlere göre bir takım farklı özellikleri bulunmaktadır. Vitamin D3'ün vücutta sentezlenebilmesi bu özelliklerinden biridir (Holick, 2005). Benzer şekilde bitkisel yağlarda bulunan ergosterol de aynı koşullar altında D2 vitamini haline dönüşmektedir. Ayrıca etkin şekilleri koenzim değildir. Genelde DNA üzerinde etki göstererek belirli proteinlerin ortaya çıkması sonucunda etkili olurlar. Vitamin D3 etkin değildir, ancak bundan türetilen 1,25 (OH)₂D genel olarak hormon benzeri işlevlere sahip olan etkin formdur (Glerup ve ark., 2000). Vitamin D3'ün metabolizmadaki en önemli görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak parathormon ile beraber organizmanın kalsiyum ve fosfor

dengesini korumaktır. Hayvan vücudunun ortalama % 1,4-2,6 kadarını kalsiyum teşkil etmektedir. Bu kalsiyumun da hemen hepsi (%99) hidroksiapatit şeklinde kemiklerde depolanır.

Gelişmekte olan, gebe ve süt veren hayvanlar kalsiyum ihtiyaçlarının fazla olması nedeniyle bol miktarda kalsiyum almak ve kullanmak zorundadır. Organizmanın kalsiyum ihtiyacı arttıkça parathormonun salınımı tetiklenir. Plazma kalsiyum seviyesi 10 mg/dl'nin altına düştüğünde paratiroid bezlerinden parathormon salınımının uyarıldığı bilinmektedir (Horst ve ark., 1978). Vitamin D3'ün çokluğunda kalsiyum emilimi % 10-15 düzeylerinde seyrederken, D vitamininin varlığında ise %30-80 değerlerine kadar çıkmaktadır (Vieth, 1999).

Vitamin D3'ün etkin formu olan 1,25 (OH)₂D'ün en önemli fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini belirli sınırlar arasında tutmaktır. Bu görevini yerine getirirken bağırsakların duodenum kısmında kalsiyum, ileum kısmında ise fosfor emilimini arttırmaktadır. Ayrıca böbreklerden kalsiyumu geri emerek atılımını azaltıp kemiklerdeki osteoklastik faaliyetleri uyararak kalsiyum seviyesinin korumaktadır (Horst ve ark., 1978).

Birçok hayvan türünde D vitamini alımının kalsiyumdan yararlanımı ve verimi arttırdığı, birçok kanser türüne karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (Schacter ve Rosen, 1959). Ayrıca hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, ve tüberküloza karşı korunmada etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Talapatra ve Tymms, 2010; Wang ve ark., 2008; Wilkinson ve ark., 2000).

D2 ve D3 vitamini bağırsaklardan emildikten sonra D vitamini bağlayıcı proteinler (DVBP) aracılığıyla dolaşıma katılır. Metabolizmaları benzer olan bu iki vitamin yağda çözündüklerinden yağ, deri, karaciğer, bağırsak gibi birçok dokunun lipid bileşenlerinde yer almaktadır (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010). Sığırlar hem D2 hem de D3 vitaminini metabolize edebilir, ancak tercihen D3 vitaminini kullanırlar (Horst ve ark., 1994). Biyolojik açıdan etkin olmayan D2 ve D3 vitaminleriyle birlikte, serbest taşınan %1-3'lük kesim haricinde D vitamininin tüm çeşitleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır (Bikle ve ark. 1986). DVBP ile karaciğere taşınan D vitamini karaciğerde 25- hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25(OH)D'ye dönüştürülür ve böylece 25(OH)D vitamininin aktivasyonu başlamış olur (Kumar, 1984). Dolaşımdaki D vitaminleri içinde en baskını olan 25(OH)D D vitamini

sentezinde vücutta en önemli görevi üstlenmesinin yanında etkin formu olan 1,25 (OH)₂D den serumda yaklaşık 1000 kat daha fazla bulunur ve yarı ömrü etkin forma göre çok daha uzundur. Bu nedenle vücuttaki D vitamini seviyesini değerlendirmede en kullanışlı parametre olduğu ileri sürülmektedir (Holick, 2005; Wilkinson ve ark., 2000). İskelet kası, yağ ve karaciğerde en fazla depolanan form olan 25 (OH)D'nin önemli bir bölümü enterohepatik dolaşıma katılır. Enterohepatik dolaşımda meydana gelebilecek aksaklıklar şekillenecek olası D vitamini yetersizliğini açıklamaktadır (Thomas ve Demay, 2000).

Böbreklere taşınan 25(OH)D parathormonun 1 α hidroksilaz enzimini etkinleştirmesi sonucunda bu enzim tarafından 1. karbonundan hidroksilasyonla etkin formu olan 1,25-(OH)₂D' ye ya da 24. karbonun hidroksilasyonu ile etkin olmayan 24,25 dihidroksi vitamin D3 formuna dönüştürülür. Eğer plazma kalsiyum seviyesi 10 mg/dl'yi geçerse parathormon salınımı baskılanır ve böylece 1,25-(OH)₂D sentezi deprese edilmiş olur (Goff, 2014; Horst ve ark., 1978). Bununla beraber kalsiyumun fazla olduğu durumlarda hem 25(OH)D hem de 1,25-(OH)₂D vitamini 23 veya 24. karbon da hidroksilasyona maruz kalır ve ortaya çıkan etkin olmayan metabolik kalıntılar sonuçta vücuttan atılır (Reece, 2004). Ayrıca son yıllarda 1 α hidroksilaz enziminin böbrek dışında epidermis, makrofaj, bağırsak, meme, prostat, pankreas gibi dokularda da bulunduğu ortaya konmuş ve 25(OH)D'nin yeterli düzeyde bulunmasının 1,25-(OH)₂D üretimi için gerekli olduğu vurgulanmıştır (Holick, 2007). Benzer şekilde 1,25-(OH)₂D reseptörlerinin de timus, meme bezi ve lenfoid dokularda bulunması D vitamininin bu dokuların işlevlerinin kontrol edilmesi ve düzenlenmesinde önemli görevler üstlendiğini göstermektedir (Reece, 2004).

Böbreklerde üretilip salınarak kana geçen 1,25-(OH)₂D bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşıma katılır. Çok az bir kısmı serbest olarak dolaşımda bulunan ve bu lipofilik yapısı sayesinde kolayca hücre içine giren 1,25-(OH)₂D yalnızca hücre içi reseptörlere sahip olan dokularda birikir. Hedef dokulardaki reseptör yoğunluğu vücudun ihtiyaç duyduğu kalsiyum krizi durumlarında 1,25-(OH)₂D 'ye verilen cevabı belirlemede önemli rol oynar. Dolayısıyla dokunun reseptör sayısı arttıkça hormona verdiği cevap ta aynı oranda artar. Reseptör ve hormon birleştiğinde hücrede mRNA (mesajcı ribonükleik asit)'ların transkripsiyonu artar ya da azalır. Böylece kemik, bağırsak ve böbrek tarafından kalsiyum dengesi sağlanmış olur (Reece, 2004).

Vitamin D3 yetişkin hayvanlarda ihtiyaç alt sınırda olmasına rağmen gebe ve yüksek verimli hayvanlarda doğal olarak yetişkinlere kıyasla çok daha fazladır. Normal bir inekte plazma 25(OH)D miktarı 20-50 ng/mL arasında değişmektedir. Plazma 25(OH)D seviyesinin 5 ng/mL'nin altına indiği durumlarda yetmezlik, 200-300 ng/mL'nin üzerine çıktığı durumlarda ise toksikasyon meydana geldiği belirtilmiştir (Kumar, 1984). Horst ve ark., (1994) ile Norman ve ark., (2008) yaptıkları çalışmalarda klasik olarak sütçü ineklerde dolaşımdaki normal 25(OH)D seviyelerini 20-50 ng/mL olarak kabul etmişler ve 10 ng/mL'den düşük seviyeleri ise yetmezlikle ilişkilendirmişlerdir. Nelson ve ark., (2016) ise farklı laktasyon seviyelerindeki 702 adet Holstein sütçü inekte yaptıkları çalışmada serum 25(OH)D seviyelerinin 40-100 ng/mL değişken bir aralıkta seyrettiğini, ancak günde 30.000-50.000 IU D vitamini desteği alan ineklerde D vitamini seviyelerinin 70 ng/mL düzeylerinde olduğunu belirlemişlerdir. Elde edilen değerler arasındaki farkı hayvanların laktasyon dönemi ve metabolik farklılıklarına bağlamışlardır. Benzer şekilde Olsen ve ark., (2016) serum 25(OH)D seviyeleri ile DVBP arasında sıkı bir ilişkinin bulunduğunu ve DVBP seviyelerinin de 25(OH)D gibi laktasyon döneminin başında en düşük seviyede olduğunu, laktasyonun ilerleyen dönemlerinde arttığını ortaya koymuşlardır. Yetişkin, gebe olmayan ve laktasyonda bulunmayan inekte 1,25(OH)D seviyesi 5-20 pg/mL, geç dönem gebelikte 20-50 pg/mL, doğum ve laktasyonun başında şiddetli hipokalsemi durumlarında 100-300 hatta 300 pg/mL 'nin de üzerinde seyredebilir (Horst ve ark., 1978). Holcombe ve ark., (2017) 5 farklı çiftlikte 183 sütçü inek üzerinde yaptıkları saha çalışmasında 25(OH)D ortalama seviyesinin kuru dönemde $99,7 \pm 1,9$ ng/mL, doğuma yakın dönemde $93,8 \pm 2,1$ ng/mL ve doğumdan sonra 7. günde $82,6 \pm 1,7$ ng/mL olarak rapor etmişler ve sağlıklı ineklerden elde edilen ortalamalardaki tedrici azalışı erken laktasyon döneminde gerçekleşen bağışıklık işlevleri ve kalsiyum homeostazisine bağlamışlardır.

Yeteri kadar D vitamini alınamadığı durumlarda metabolizmada çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Raşitizm ve osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonu en önemli D vitamini eksikliği belirtileridir (Champe ve ark., 2007). Latince kökenli bir kelime olan raşitizm bükülme ve eğilme anlamına gelmektedir ve büyüyen organizmanın hastalığıdır. Bu hastalığa ileri yaşlarda osteomalazi olarak rastlanmaktadır (Wharton ve Bishop, 2003). Bağırsaklardan

kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda parathormon seviyesi artmakta ve bu hormonun etkisiyle 1α hidroksilaz enziminin etkinleşmesi sonucu $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ seviyesi yükseltmektedir (Need, 2006).

Vitamin D3 yüksek dozlarda alınması sonucu serumda kalsiyum ve fosfor düzeyleri yükselir ve zehirlenme meydana gelir. Bu durumda özellikle kalsiyum kan damarı ve böbreklerde birikir. Kaslarda zayıflık, sindirim sistemi ve böbrek işlevlerinde bozulma meydana gelir (DeLuca ve ark., 2011).

2.6.2. D Vitamini ve Yangı

Son zamanlarda yapılan çalışmalar sayesinde D vitamini yetmezliğinin bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilerinin bulunduğu ve bu nedenle otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların ortaya çıkma riskini arttırdığı ortaya konmuştur (Adams ve Hewison, 2010). Üst solunum yolu enfeksiyonları (Ginde ve ark., 2009), tüberküloz (Williams ve ark., 2008) ve multiple sklerozis hastalığı (Munger ve ark., 2006) ile serum 25(OH)D arasında negatif bir ilişki bulunduğu ortaya konmuştur. Vitamin D₃ desteğinin ise influenza A enfeksiyonu riskini (Urashima ve ark., 2010) ve multiple sklerozis hastalarında nüks oranını azalttığı (Burton ve ark., 2010), *M. tuberculosis*'e karşı bağışıklığı güçlendirdiği rapor edilmektedir (Martineau ve ark., 2007). Benzer şekilde Lopez-Munoz ve ark. (2019) yangısal bağırsak hastalarında yaptıkları çalışmada 25(OH)D ve C reaktif protein düzeyleriyle fekal calprotectin miktarı arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

İnsanlarda yangı durumlarında D vitamininin negatif APP gibi davranarak serum seviyelerinin düştüğü yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Waldron ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, diz-kalça arthroplastisi geçiren insanlarda D vitamini seviyelerinin düştüğü, C reaktif protein seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Vitamin D seviyelerindeki düşüşün ise kronik yangının nedeni olmaktan çok, sonucu olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde Reid ve ark. (2011) diz arthroplastisi geçiren insanlarda D vitamini seviyeleri düşerken, C reaktif protein seviyelerinin ise yükseldiğini bildirmişlerdir. Bang ve ark. (2011) akut pankreatit vakalarında D vitamininin albuminle beraber düştüğünü rapor etmişlerdir. Bunlara ek olarak insanlarda sepsis durumunda D vitamini seviyelerinin istatistik açıdan anlamlı bir şekilde düştüğü ortaya konmuştur (Jeng ve ark., 2009).

Akut faz proteini ve vitamin D seviyeleri açısından baktığımızda insanlarda 2001-2006 arasında yapılan kapsamlı analizde serum vitamin D ile C reaktif protein arasındaki ilişki araştırılmıştır. 25(OH)D seviyeleri 21 ng/mL'den düşük olan bireylerde D vitamini ile C reaktif protein arasında istatistik açıdan anlamlı ve ters ilişki olduğu belirlenmiş; ancak 25(OH)D seviyeleri 21 ng/mL' den yüksek olan bireylerde böyle bir ilişki belirlenmemiş, aksine C reaktif protein seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur (Amer ve Qayyum, 2012). Sonuçta aynı araştırmacılar tarafından yangı durumlarında D vitamini desteğinin yalnızca D vitamini seviyeleri düşük hastalarda işe yarayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak buna zıt olarak Kore'de 52,228 yetişkin insan üzerinde yapılan araştırmada depresyon yaşayanlarda kontrol grubuna göre D vitamini seviyeleri ortalama olarak anlamlı derecede düşük (16 ng/mL) bulunmuştur. Ancak D vitamini seviyesi düşük, depresif bireylerde C-reaktif protein anlamlı bir şekilde yüksek çıkmamış ve D vitamini ile arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Shin ve ark. 2016).

Vitamin D'nin edinsel ve doğmasal bağışıklık üzerinde çok önemli düzenleyici görevi olduğu bir süredir bilinmektedir. 1,25-(OH)₂D bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini vitamin D reseptörleri (VDR) sayesinde göstermektedir. VDR birçok bağışıklık sistemi hücre topluluklarında bulunmaktadır (Nelson ve ark., 2010; Nelson ve ark., 2012) ve D vitamini cevaplarıyla ilgili genlerin ekspresyonlarını kontrol eder (Pike ve ark., 2007). Ayrıca 1,25-(OH)₂D eksikliğinin artmış proinflatuvar sitokin seviyeleriyle ilişkili olduğunun ortaya konması bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkilerine örnek olarak verilebilir (Di Rosa ve ark., 2011; Hayes ve ark., 2003). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların bütününe bakıldığında 1,25-(OH)₂D hem edinsel hem doğmasal bağışıklık üzerindeki etkilerinin insan, sığır ve farelerde benzer bulunduğu belirtilmiştir (Nelson ve ark., 2011). Sığırlarda D vitamini bağımlı bağışıklık cevapları intrakrin ve parakrin D vitamini haberleşme mekanizmaları ile kontrol edildiği rapor edilmiştir (Nelson ve ark., 2010; Nelson ve ark., 2011).

Edinsel ve doğuştan gelen bağışıklık faaliyetlerinin düzenlenmesi için gerekli olan 1,25-(OH)₂D'nin bağışıklık sistemi hücreleri tarafından sentez edildiği çalışmalarla ortaya konmuştur. Böbreğin dışında ilk 1,25(OH)₂D sentezinin sarkoidozisli insanların akciğerlerindeki makrofajlarda olduğu kanıtlanmıştır (Adams ve ark., 1983).

Sığırlarda bağışıklık sistemi üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda D vitamini bağışıklık işlevleri ve enfeksiyöz hastalıklara direnç hususunda göz ardı edilemeyecek kadar etkin olduğunu göstermiştir (Lippolis ve ark., 2011; Nelson ve ark., 2010; Nelson ve ark., 2011). Vitamin D'nin sütçü ineklerde yangısal kökenli kronik hastalıklara karşı direnci arttırdığı ve üreme problemlerinde iyileşme sağladığı bildirilmektedir (Girard ve ark., 2015; Omur ve ark., 2016).

İnsanlara benzer şekilde sığır monositleri lipopolisakkarid (LPS) uygulamasına cevap olarak 1α hidroksilaz enziminin mRNA'sını sentezler ve bu cevabı son derece güçlüdür. 100 ng/mL LPS uyarımına karşı 25(OH)D $1,25-(OH)_2D$ 'ye 40 kat fazla dönüştürüldüğü bildirilmiştir (Nelson ve ark., 2010a). Monositlerin bu cevabı 1α hidroksilaz enzime bağlıdır ve 1α hidroksilaz enzim inhibitörü olan ketokonazol uygulanan deneysel çalışmada 25(OH)D tedavisinin olumlu etkilerinin engellendiği tespit edilmiştir (Schuster ve ark., 2001). Sonuçta kullanılabilir 25(OH)D olduğunda sığır monositlerindeki VDR'ni aktive etmeye yetecek kadar $1,25-(OH)_2D$ 1α hidroksilaz enzimi tarafından sentezlenmektedir (Nelson ve ark., 2010a). Monositlerin yanında B hücrelerinin de diğer bir $1,25-(OH)_2D$ kaynağı olduğu rapor edilmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmada 1α hidroksilaz gen ekspresyonu antijenle uyarılmış kan kültürlerindeki IgM^+ hücrelerde gösterilmiştir (Nelson ve ark., 2011). İnsanlarda umbilikal vena endotel hücre kültürüne $1,25-(OH)_2D$ ve 25(OH)D eklendiğinde 24 saat sonra endotel hücrelerine monositik infiltrasyonun %159 ve %153 arttığı ortaya konmuştur (Zehnder ve ark., 2002).

B ve T hücrelerinde 1α hidroksilaz enzim sentezi olmasına rağmen bu sentez mastitis olan ineklerin meme bezlerindeki monosit ve makrofajlarda belirgin şekilde daha baskındır (Nelson ve ark., 2010a). Benzer şekilde tüberkülozlu sığırlarda şekillenen granülomlarda $1,25-(OH)_2D$ birikimi ortaya konmuştur (Rhodes ve ark., 2003). Ayrıca farelerde deneysel yolla oluşturulan ensefalomyelitis olgularında da omurilikte $1,25-(OH)_2D$ konsantrasyonu belirgin bir şekilde artış gösterirken, serum seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı ortaya konmuştur (Spach ve Hayes, 2005). Sonuçta bağışıklık sisteminin $1,25-(OH)_2D$ konsantrasyonunu endokrin sistemden bağımsız olarak kontrol edebildiği ileri sürülmüştür (Nelson ve ark., 2011).

Sığırlarda D vitamini ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, D vitamini seviyeleri ve hastalıklara karşı direnç konusunda birçok çalışma bulunmaktadır (Lippolis ve ark., 2011; Nonnecke ve ark., 2014; Sorge ve ark., 2013). Sorge ve ark., (2013) sütü ineklerde D vitamini seviyeleri ile *M. paratuberculosis* antikor varlığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada ineklerin ortalama serum 25(OH)D seviyesi $62,5 \pm 13,8$ ng/mL olarak belirlenirken, serum ELISA pozitif olan ineklerin ortalama serum 25(OH)D seviyesinin negatif olan ineklere göre ortalama 5,3 ng/mL düşük olduğu belirlenmiştir. Rasyona ayrıca D vitamini ilavesi yapılan çiftliklerdeki ineklerin ortalamalarına bakıldığında rasyona D vitamini ilavesinin serum 25(OH)D seviyesini belirgin bir şekilde yükseltmediği ve dolayısıyla faydasız olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek ve düşük 25(OH)D içerikle beslenerek iki gruba ayrılan buzağılar respiratory syncytial virus ile enfekte edilerek yapılan çalışmada sitokin seviyeleri ve nekropsi sonucu akciğerde oluşan lezyonlar incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda akciğer lezyonlarının her iki grupta da benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla beraber in vitro ortamda sıklıkla inhibe edilen sitokinlerin aslında bazılarının arttığı (IL-12p40) ya da etkilenmediği (IFN- γ) rapor edilmiş ve sonuçta D vitamini respiratory syncytial virüs enfeksiyonunda bağışıklık faaliyetlerinde düzenleyici rol oynamasıyla beraber enfeksiyonun erken döneminde patogenez üzerinde önemli etkilerinin bulunmadığı belirtilmiştir (Sacco ve ark., 2012).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hayvan Materyali

Hayvan materyali olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı ve Araştırma Merkezi'nde bulunan yüksek süt verimli toplam 20 Holştayn multiparaous inek kullanılmıştır. Çalışma, yaşları 3-7 arasında değişen ineklerde her iki grupta eş zamanlı olarak 2018 yılının Haziran ayı ile 2019 yılının Şubat ayları arasında yapılmıştır. Çalışmadaki inekler güç doğum yapanlardan ve dört haftalık süre içinde mastitis, metritis vb. klinik hasta olanlardan oluşmamıştır. Ayrıca çiftlikteki inekler tüberküloz ve paratüberküloz yönünden negatiftir.

3.2 Grupların Oluşturulması

İnekler her grupta laktasyon sayısı ortalamaları birbirine yakın 10 inek olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Doğum öncesi dönemde anyonik rasyonla besleme uygulanmayan bu çiftlikte, aynı şekilde beslenen her iki gruptaki ineklerin test grubundakilere doğumdan sonra 1. gün (doğumdan sonra 24.saat) tek doz 5 milyon IU D3 vitamini (EGEVET-D3 enj.) kas içi (im, 5 mL) uygulanmıştır. Bu doz ineklerde süt hummasının önleminde prepartum uygulanan 10 milyon IU D3 vitamini dozun (Julien ve ark., 1977, Radostits ve ark., 2007) yarısı olarak alınmıştır (Şanlı, 2006). Kontrol grubundakilere ise plasebo olarak 5 mL izotonik sodyum klorür im olarak aynı zamanda enjekte edilmiştir.

3.3 Kan Örneklerinin Alınması

Bütün ineklerin vena jugularislerinden doğumdan sonra 1. gün (24.saat) (D3 vitamini ve izotonik sodyum klorür uygulamadan önce), 3., 7., 14. ve 28 günlerde iki ayrı tüpe yaklaşık 20 mL antikoagülsüz kan alınmıştır. Kan alımları doğumdan sonraki 24 saat dışında diğer tüm zamanlarda yemlemeden önce yapılmıştır. Kanlar 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar 4 ayrı plastik tüpte -20 °C'da derin dondurucuda analiz edilene kadar saklanmıştır.

3.4 Biyokimyasal Analizler

3.4.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri

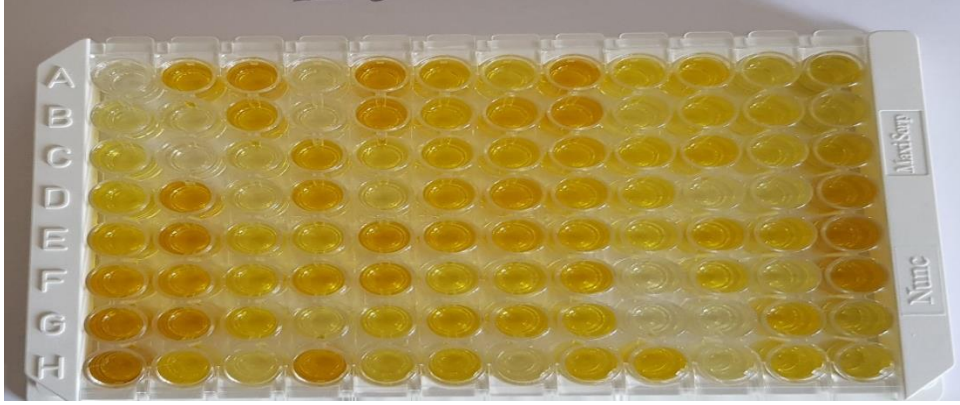
Kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, kolesterol, trigliserid, albumin, total protein, AST, GGT, total bilirubin ve parathormon düzeyleri Beckman-Coulter ticari kitleri ile Beckman-Coulter AU-680 otoanalizörde, NEFA ve BHBA ise Randox ticari kitleri kullanılarak Biotecnica Instruments BT3500 cihazında spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (Trevisi ve ark., 2012).

3.4.2. Akut Faz Proteinlerinin Analizleri

Bu çalışmada haptoglobin ölçümünde bovine spesifik kolorimetrik yöntem (Tridelta-İrlanda) ölçüm metodu kullanılırken, serum amiloid A ölçümü için bovine spesifik katı faz sandwich ELISA test kiti (Tridelta-İrlanda) kullanılmıştır. Ölçümler yapılırken üretici firmanın kitlerinin prospektüslerine uyulmuştur.



Şekil-1: Haptoglobin ELISA analizi



Şekil-2: Serum amiloid A analizi

3.4.2.2 Seruloplazmin Analizi

Seruloplazmin düzeyleri Siemens BN II ticari kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle ölçülmüştür (Bossaert ve ark., 2012).

3.4.2.3 Vitamin Analizleri

Vitamin D'nin ölçüm açısından en kullanışlı parametresi olan 25(OH)D (Holick, 2005; Wilkinson ve ark., 2000) LC MS/MS yöntemi ile ölçülmüştür (Holick 2009). A vitamini (retinol binding protein) ise seruloplazmin gibi Siemens BN II ticari kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle ölçülmüştür.

3.5 Karaciğer Aktivite İndeksi (LAI)' nin Hesaplanması

Karaciğer aktivite indeksinin hesaplanmasında postpartum 7., 14. ve 28. günlerde ölçülen serum albumin, kolesterol ve vitamin A düzeyleri kullanılmaktadır. Hesaplama Berton ve Trevisi, (2013)'nin aşağıda geliştirdiği LAI formülü kullanılmıştır:

- 1- Serum albumin, kolesterol ve vitamin A düzeylerinin her biri için her inek ve örnekleme zamanında grubun ortalaması ve standart sapması hesaplandı.
 - a. $(7.\text{gündeki albumin değeri}) - (\text{grubun ortalama albümin değeri}) / \text{grup ortalamasının standart sapması}$
 - b. 14 ve 28. günlerde de aynı şekilde hesaplama yapıldı.
 - c. Aynı işlemler kolesterol (mmol/L) ve vitamin A (ug/100 mL) için ayrı ayrı yapıldı.

- d. Her bir ineğin albümin, kolesterol ve vitamin A için hesaplanan ortalama standart sapmaları toplanarak 3'e bölündü. Böylece bir inek için LAI aktivitesi hesaplanmış olur ve bu değer -1,5 ile +1,5 arasındadır.

3.6 Karaciğer Fonksiyon İndeksi (LFI)'nin Hesaplanması

Karaciğer fonksiyon indeksinin hesaplanmasında postpartum 3. ve 28. günlerde ölçülen serum albümin, kolesterol ve bilirubin düzeyleri kullanılmaktadır. Hesaplama Bertoni ve Trevisi, (2013)'nin aşağıda geliştirdiği LFI formülü kullanılmıştır:

1. adım:

- a) Albümin (g/L) subindeksi için: 3.gün değerinin %50'si + (28.gün albümin - 3.gün albumin) x %50
- b) Kolesterol (mmol/L) subindeksi için: 3.gün değerinin %50'si + (28.gün kolesterol - 3.gün kolesterol) x %50
- c) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) subindeksi için: 3.gün değerinin %67'si + (3.gün bilirubin - 28.gün bilirubin) x %33

2. adım:

- a) $LFI = (\text{Albümin subindeksi} - 17,71) / 1,08 + (\text{Kolesterol subindeksi} - 2,57) / 0,43 - (\text{Bilirubin subindeksi} - 6,08) / 2,17$. LFI'nin değeri -12 ile +5 arasında değişmektedir.

3.7 Süt Verimleri ve Vücut Kondisyon Skorları

Her iki gruptaki ineklerin 30. gün süt verimleri alınmıştır. Bununla birlikte 0., 7., 14 ve 28. günlerde ineklerin vücut kondisyon skorları (VKS) da beşli sisteme göre belirlenmiştir (Wildman ve ark., 1982).

3.8 İstatistiki Değerlendirme

Elde edilen sonuçların istatistik hesaplamalarında SPSS 20.0 programı kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Aynı örnekleme zamanına ait gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken Shapiro-Wilk testi sonucunda normal dağılım gösteren parametreler için t-testi; normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann-

Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı grup içinde bir parametrenin farklı örnekleme zamanlarına ait değişimleri incelenirken Shapiro-Wilk testi sonucunda normal dağılım gösteren parametrelerde GLM (General Linear Model) modeline uygun olarak tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Bu çalışmada biyokimyasal parametreler arası korelasyon incelemesi yapılırken tüm verilerin kantitatif olması nedeniyle Pearson korelasyon testi kullanıldı. Ayrıca her iki gruptaki ineklerin bireysel hesaplanan karaciğer aktivite indeksi ve karaciğer fonksiyon indeksleri t-testi ile karşılaştırıldı. Analiz sonuçları ($P < 0,05$) olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan ineklerin laktasyon sayısı ortalaması deney grubunda $2,8 \pm 0,4$; kontrol grubunda $3,0 \pm 0,3$ olarak hesaplanmış ve iki grup arasında önemli bir fark belirlenmemiştir. Her iki gruptaki hayvanlarda 1. (uygulama öncesi), 3., 7., 14. ve 28. günlerde yapılan biyokimyasal parametrelerin sonuçları Tablo 1’de, A ve D vitamini ile APP’lerinin sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo-1: Deney ve kontrol grubunda farklı zamanlardaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Gr	1.gün X+S _x	3.gün X+S _x	7.gün X+S _x	14.gün X+S _x	28.gün X+S _x
Kalsiyum (mg/dL)	D	7,58±0,18 ^a	7,67±0,17 ^a	8,53±0,15 ^b	8,80±0,12 ^b	8,82±0,10 ^b
	K	7,40±0,20 ^a	7,88±0,17 ^{ab}	8,18±0,17 ^{ab}	8,55±,18 ^b	8,68±0,20 ^b
Fosfor (mg/dL)	D	5,42± 0,33 ^a	5,37±0,41 ^a	4,75± 0,34 ^a	4,43±0,17 ^{*A a}	5,20±0,35 ^a
	K	5,51± 0,46 ^a	5,64±0,52 ^a	4,97±0,28 ^a	5,51±0,31 ^{*B a}	5,44±0,35 ^a
Parathormon (pg/mL)	D	312,99±116,63 ^a	114,70±38,80 ^b	56,98±22,46 ^{cd}	41,71±9,36 ^{cd}	134,48±78,05 ^{bcd}
	K	129,22±29,64 ^a	197,60±101,40 ^a	59,02±11,81 ^a	66,93±22,14 ^a	61,71±22,52 ^a
NEFA (mmol/L)	D	0,75± 0,13 ^a	0,59±0,09 ^{ab}	0,43±0,06 ^{bc}	0,34±0,05 ^{cd}	0,27±0,04 ^d
	K	0,97±0,16 ^a	0,81±0,16 ^{ab}	0,75± 0,15 ^{abc}	0,61±0,16 ^{abcd}	0,26±0,05 ^e
BHBA (mmol/L)	D	0,73±0,08 ^a	1,07±0,19 ^a	1,10±0,31 ^a	0,92± 0,24 ^a	0,86± 0,27 ^a
	K	0,65±0,05 ^a	0,82±0,09 ^a	0,73±0,11 ^a	0,66±0,10 ^a	0,49±0,04 ^a
T. Kolesterol (mg/dL)	D	84,80±5,53 ^a	85,0±6,29 ^a	83,10±8,77 ^a	99,20±10,70 ^a	137,10±10,96 ^b
	K	77,77±4,41 ^a	77,80±4,76 ^a	78,44±4,77 ^a	88,50±6,62 ^a	115,50±8,16 ^b
Total Bilirubin (mg/dL)	D	0,49± 0,07 ^a	0,38± 0,05 ^a	0,38± 0,11 ^a	0,29±0,05 ^{a b}	0,19±0, 01 ^b
	K	0,47± 0,07 ^a	0,45±0, 12 ^a	0,71±0,25 ^a	0,27±0,03 ^{a b}	0,18±0,01 ^b
Magnezyum (mg/dL)	D	2,34±0,07 ^{ac}	2,17±0,13 ^{ab}	2,07±0,08 ^{bd}	2,20±0,11 ^{ad}	2,45±0,06 ^c
	K	2,51±0,07 ^a	2,62±0,47 ^{ab}	1,91±0,13 ^b	2,20±0,06 ^b	2,46±0,05 ^a
Potasyum (mmol/L)	D	4,52±0,18 ^a	4,52±0,30 ^a	4,35±0,15 ^a	4,10±0,09 ^a	4,14±0,11 ^a
	K	4,67±0,15 ^a	4,34±0,12 ^a	4,10±0,09 ^a	4,28±0,16 ^a	4,21±0,18 ^a
Trigliserid (mg/dL)	D	15,80±2,49 ^a	11,70±0,33 ^a	11,60±1,12 ^a	12,60±1,17 ^a	14,00±1,20 ^a
	K	12,44±1,78 ^a	13,40±1,57 ^a	11,50±1,30 ^a	14,00±1,88 ^a	12,90±1,46 ^a
AST (IU/L)	D	84,30±3,52 ^a	98,10±4,35 ^{bc}	124,70±15,3 ^{bc}	105,30±12,59 ^{ac}	81,10±3,79 ^a
	K	92,80±11,90 ^a	115,40±18,82 ^b	109,90±12,7 ^b	100,70±8,94 ^b	80,10±3,04 ^a
GGT (IU/L)	D	23,20±2,40 ^a	22,40±2,02 ^a	23,50±3,06 ^a	27,20±2,58 ^a	29,80±3,25 ^a
	K	21,40±1,71 ^a	22,20±1,67 ^a	24,30±2,45 ^a	24,90±1,95 ^a	25,90±1,17 ^a
T. Protein (g/dL)	D	6,72±0,13 ^a	6,75±0,48 ^a	7,00±0,20 ^a	7,55±0,16 ^{*bA}	8,12±0,58 ^c
	K	7,02±0,20 ^a	7,24±0,57 ^a	7,54±0,18 ^a	8,09±0,20 ^{*aB}	8,57±0,34 ^a
Albumin (g/dL)	D	3,29±,05 ^a	3,18±0,08 ^a	3,13±0,12 ^a	3,18±0,11 ^a	3,28±0,07 ^a
	K	3,25±0,04 ^a	3,22±0,09 ^a	3,17±0,08 ^a	3,17±0,10 ^a	3,26±0,07 ^a

D: Deney Grubu K: Kontrol grubu * = $p < 0,05$
Aynı harf olan günler arasında fark bulunmamaktadır.
A, B bulunan sütunlarda iki grup arasında fark bulunmaktadır.

Tablo-2: Deney ve kontrol grubunda farklı zamanlardaki vitaminlerin ve akut faz proteinlerinin karşılaştırılması

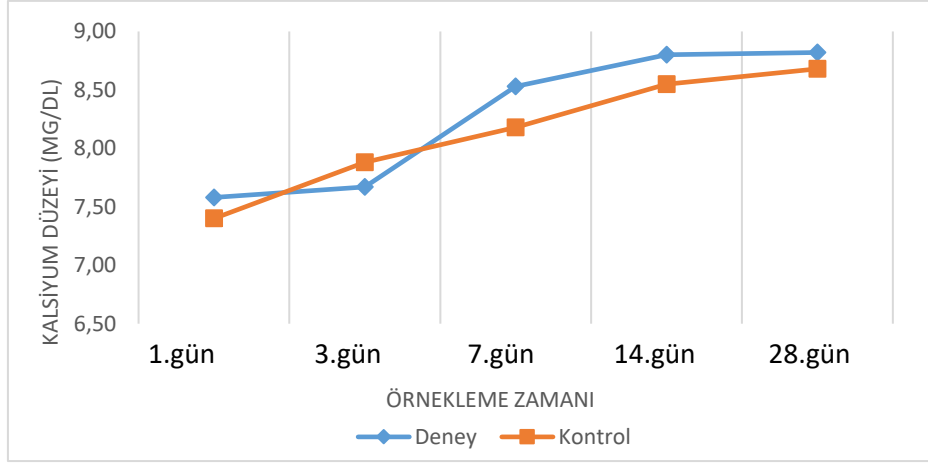
Parametere	Gr	1.gün X+S _x	3.gün X+S _x	7.gün X+S _x	14.gün X+S _x	28.gün X+S _x
Vitamin D (ng/mL)	D	35,75±3,63 ^a	35,16±3,31 ^{ab}	40,09±3,17 ^{*abcA}	52,43±2,97 ^{*cA}	53,33±3,40 ^{*cA}
	K	29,31±1,42 ^a	30,26±1,32 ^a	30,11±1,65 ^{*aB}	32,66±2,16 ^{*aB}	36,37±2,94 ^{*aB}
Vitamin A (µg/dL)	D	8,46±1,35 ^a	10,96±1,74 ^a	17,33±3,19 ^{ac}	24,07±4,04 ^{bc}	30,86±3,19 ^b
	K	8,72±0,76 ^a	11,22±1,51 ^{ab}	12,78±2,36 ^{ab}	17,10±2,33 ^b	26,03±1,56 ^c
Hp (gr/L)	D	0,70±0,4 ^{ac}	0,95±0,20 ^a	0,41±0,2 ^b	0,34±0,13 ^{cb}	0,16±0,06 ^b
	K	0,69±0,5 ^a	0,69±0,18 ^a	0,61±0,23 ^{ab}	0,14±0,05 ^{ab}	0,13±0,03 ^a
SAA (mg/mL)	D	129,90±8,35 ^a	124,90±7,89 ^{*Aa}	76,20±17,24 ^b	73,93±19,50 ^b	47,20±14,57 ^b
	K	116,75±11,4 ^a	90,62±13,7 ^{*Bac}	66,62±17,32 ^{bcd}	60,25±16,93 ^{bc}	44,12±17,31 ^{bd}
Cp (mg/dL)	D	5,32±0,57 ^a	4,50±0,54 ^a	6,08±0,63 ^a	5,70±0,52 ^a	5,53±0,26 ^a
	K	4,29±0,56 ^a	5,27±0,33 ^a	5,87±0,39 ^a	5,72±0,45 ^a	5,45±0,32 ^a

D: Deney Grubu K: Kontrol grubu * = $p < 0,05$
Aynı harf olan günler arasında fark bulunmamaktadır.
A, B bulunan sütunlarda iki grup arasında fark bulunmaktadır.

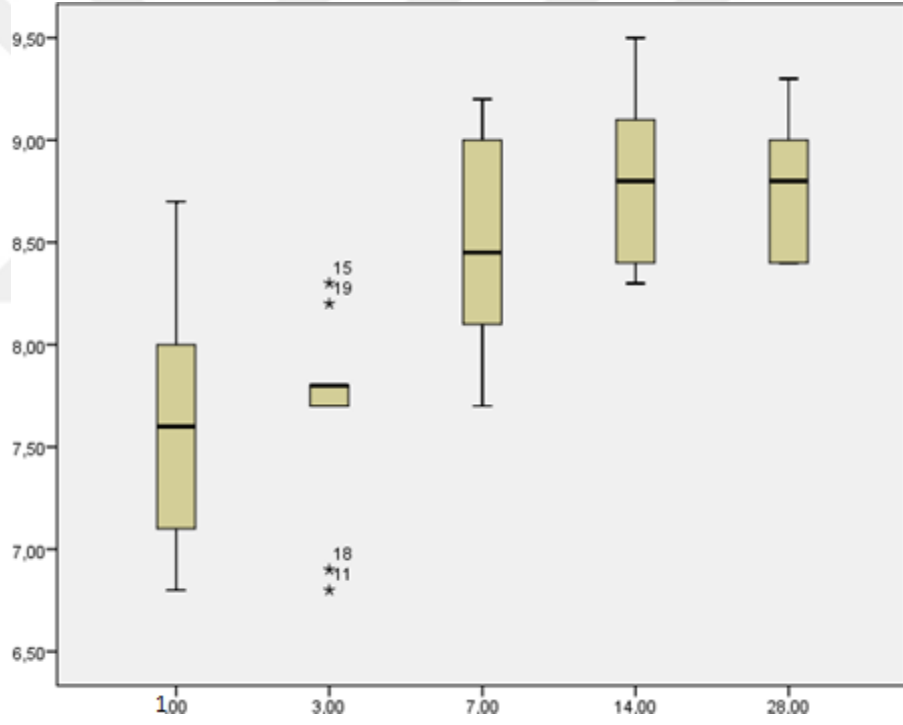
Tablo 1 ve Tablo 2’de görüldüğü gibi BHBA, potasyum, trigliserid, GGT, albümin ve seruloplazmin düzeylerinde grup içi ve gruplar arasında önemli değişim oluşmamıştır.

4.1. Kalsiyum Düzeylerindeki Değişiklikler

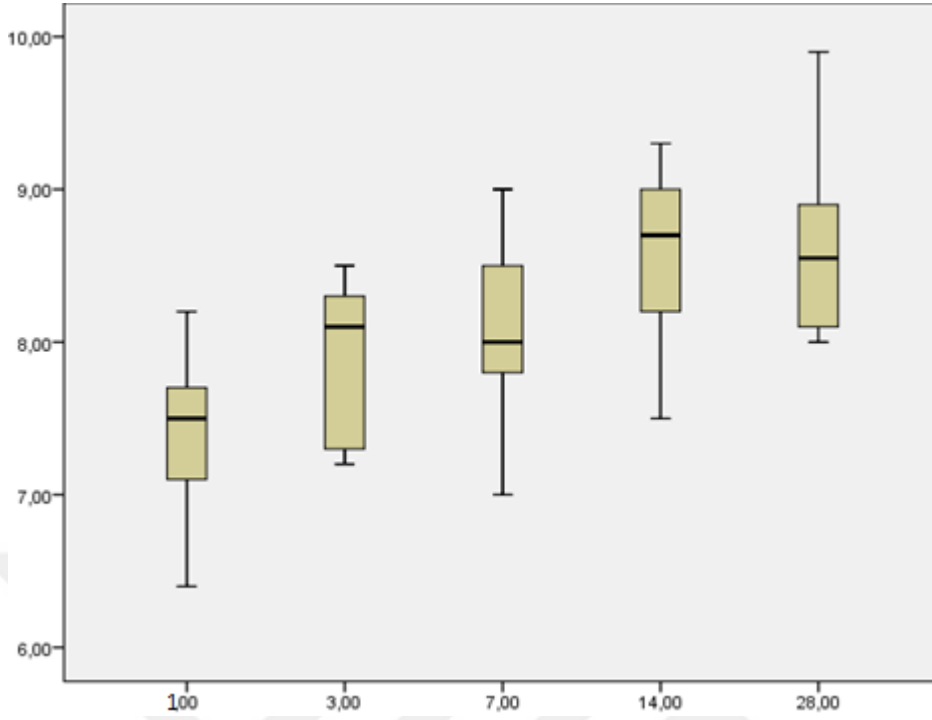
Tablo 1’de görüldüğü gibi günler arasında önemli farklılık gösteren kalsiyum düzeyinde her iki grupta 1. gün ve 3. gün ineklerin ortalama kalsiyum değerleri sonucu subklinik hipokalsemi görülmekte ve 7. günden itibaren ise kalsiyum düzeyleri 8,00 mg/dL’den daha büyük saptanmıştır. Bireysel olarak 8,00 mg/dL’den düşük kalsiyum seviyesine sahip subklinik hipokalsemili inek sayısı deney grubunda 1. gün 7, 3. gün 8, 7. gün 1 olurken; kontrol grubunda 1. gün 9, 3. gün 5, 7. gün 3 ve 14. gün 2 olmuştur. Beş farklı zamanda ölçülen kalsiyum seviyelerine göre deney grubunda %32, kontrol grubunda ise %34 oranında subklinik hipokalsemi tespit edilmiştir. Yirmisekizinci günde subklinik hipokalsemi tespit edilmediğinden ilk 14 günde subklinik hipokalsemi oranı %41,25 olarak bulunmuştur.



Şeki-1: Farklı günlerde iki grupta kalsiyum düzeyleri



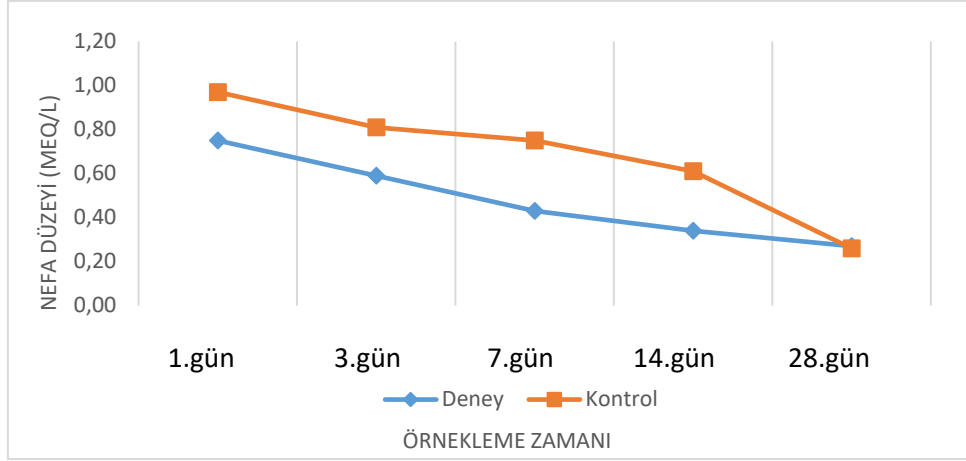
Şekil-2: Deney grubunun kalsiyum düzeylerinin box-plot grafiği



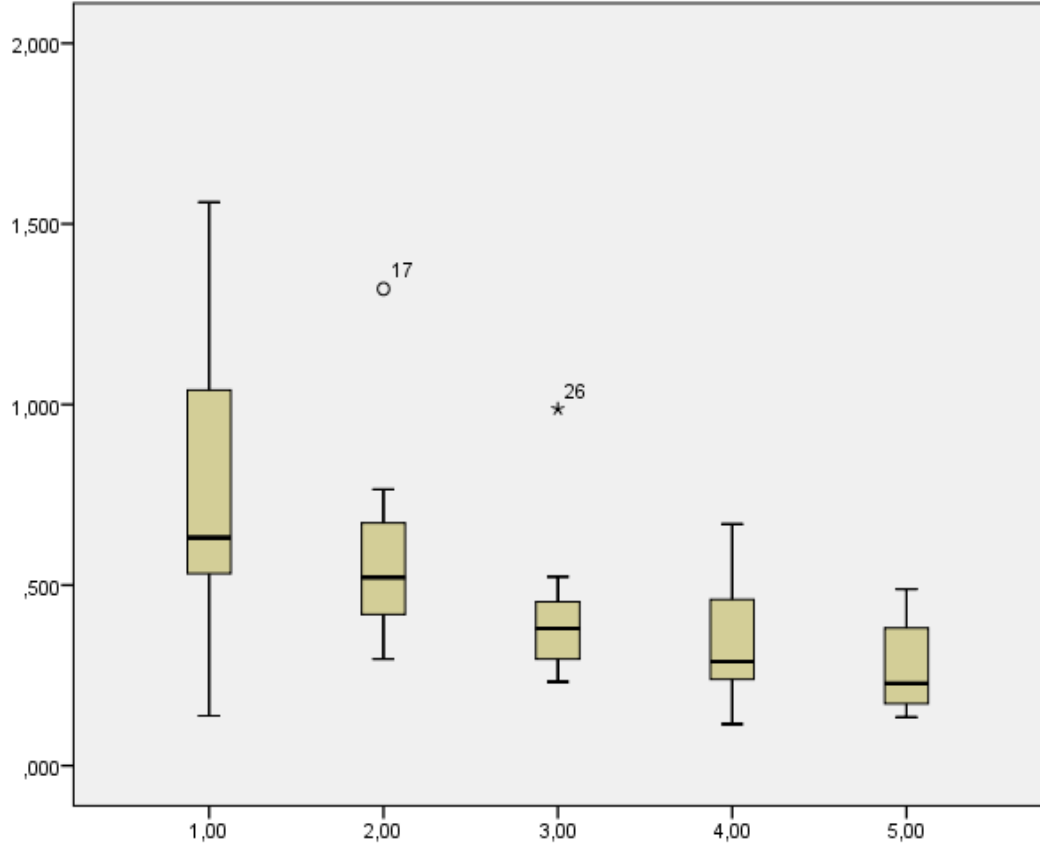
Şekil-3: Kontrol grubunun kalsiyum düzeylerinin box plot grafiği

4.2. NEFA Düzeylerindeki Değişiklikler

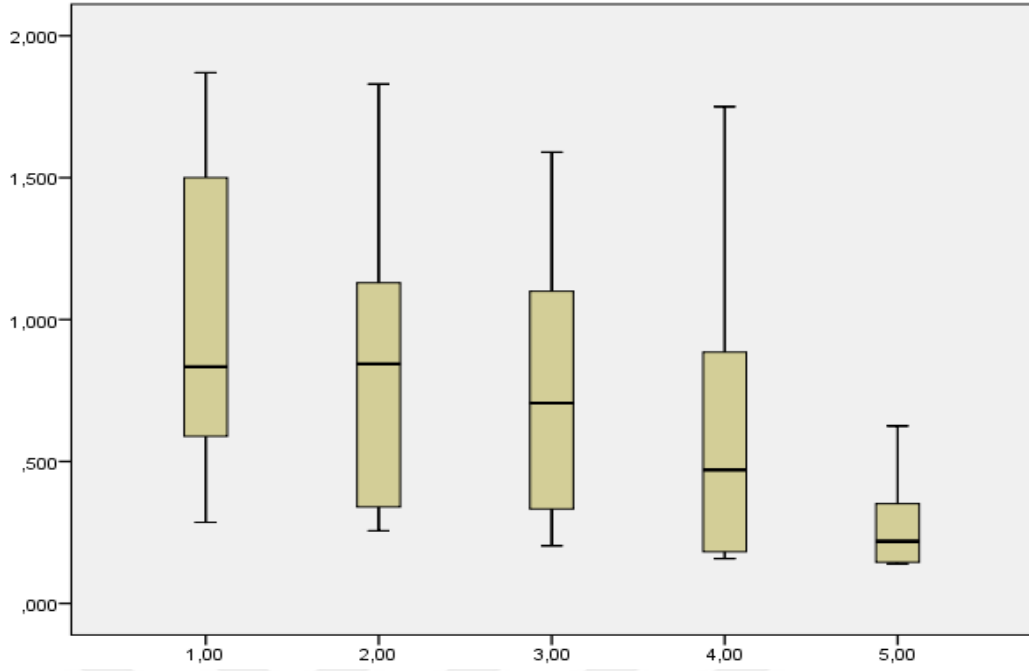
Günler arasında önemli farklılık gösteren NEFA düzeyleri 0,700 mEq/L'den büyük olan inek sayısı deney grubunda 1.gün 4, 3.gün 2, 7.gün 1 olurken; kontrol grubunda 1.gün 7, 3.gün 6, 7.gün 5 ve 14.gün 3 olarak bulunmuştur. Böylece uygulama sonrası NEFA düzeyi >0,700 mEq/L olan ineklerden 3, 7 ve 14. günlerde deney grubunda 2 inek 3 kez (%10, 10 inekte 3 ölçümde), kontrol grubunda ise 5 inek 13 kez 0,700 mEq/L'den daha büyük NEFA düzeyine sahip olmuştur. Ayrıca kontrol grubunda NEFA düzeyi 1.gün <0,700 mEq/l olan ineğin, 3.gün bu değeri 0,700 mEq/L'den büyük olarak ölçüldüğünden belirtilen günlerde 14 kez (%46,66 toplamda 10 inekte 3 ölçümde) eşik değerin aşıldığı dikkati çekmiştir.



Şekil-4: Farklı günlerde iki grupta NEFA düzeyleri



Şekil-5: Deney grubunun NEFA düzeylerinin box plot grafiği

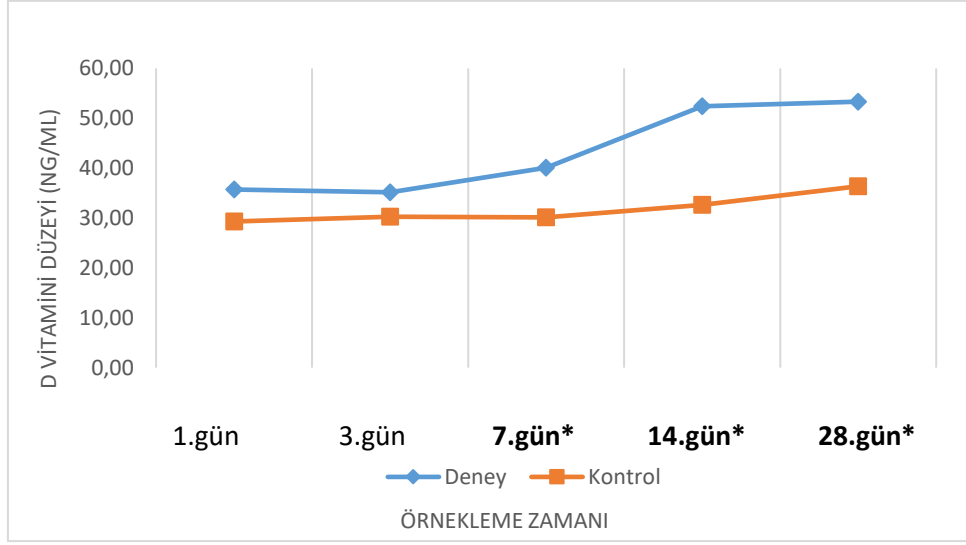


Şekil-6: Kontrol grubunun NEFA düzeylerinin box plot grafiği

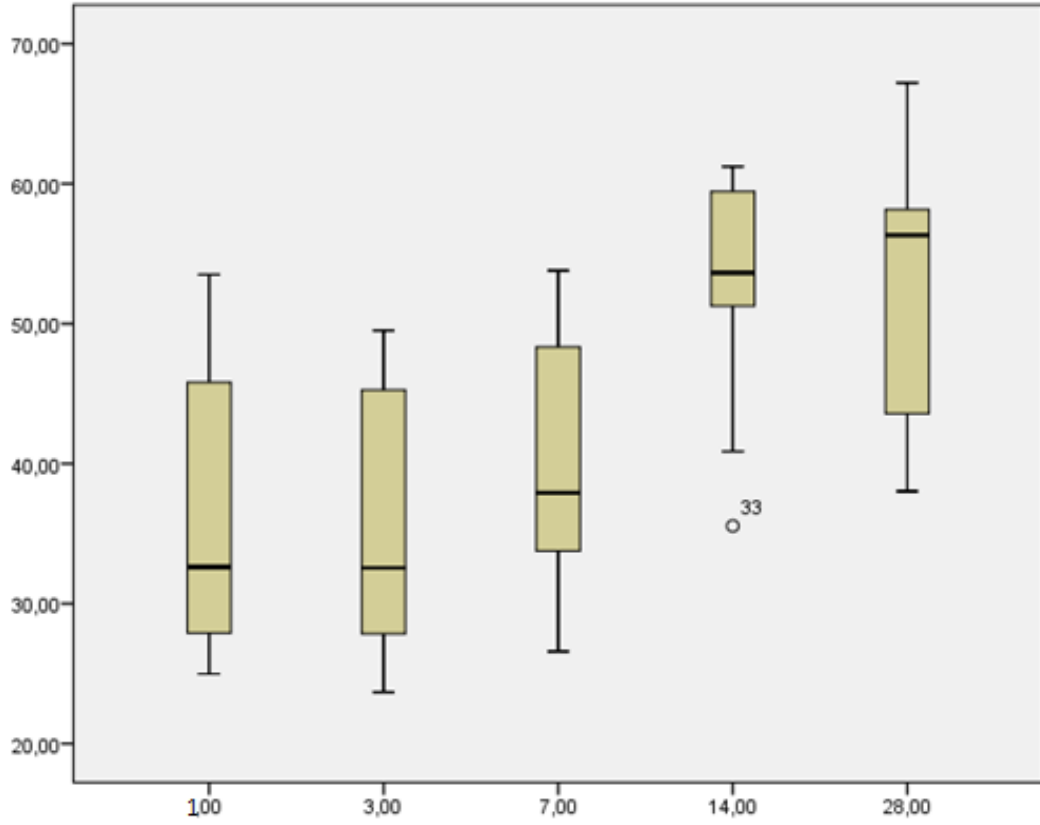
4.3. Vitamin D Düzeylerindeki Değişiklikler

Uygulama öncesi gruplar arası D vitamini olarak ölçülen 25(OH)D düzeyinde istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen, D vitamini seviyeleri 7. günden itibaren deney grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P<0.05$) yüksek bulunmuştur. Aradaki fark 14. günde iki grup arasında en yüksek seviyeye ulaşmıştır. İki grup arasındaki fark 28. günde azalmasına rağmen, deney grubunda kontrol grubuna göre istatistik açısından anlamlı derecede ($P<0.05$) yüksek bulunmuştur.

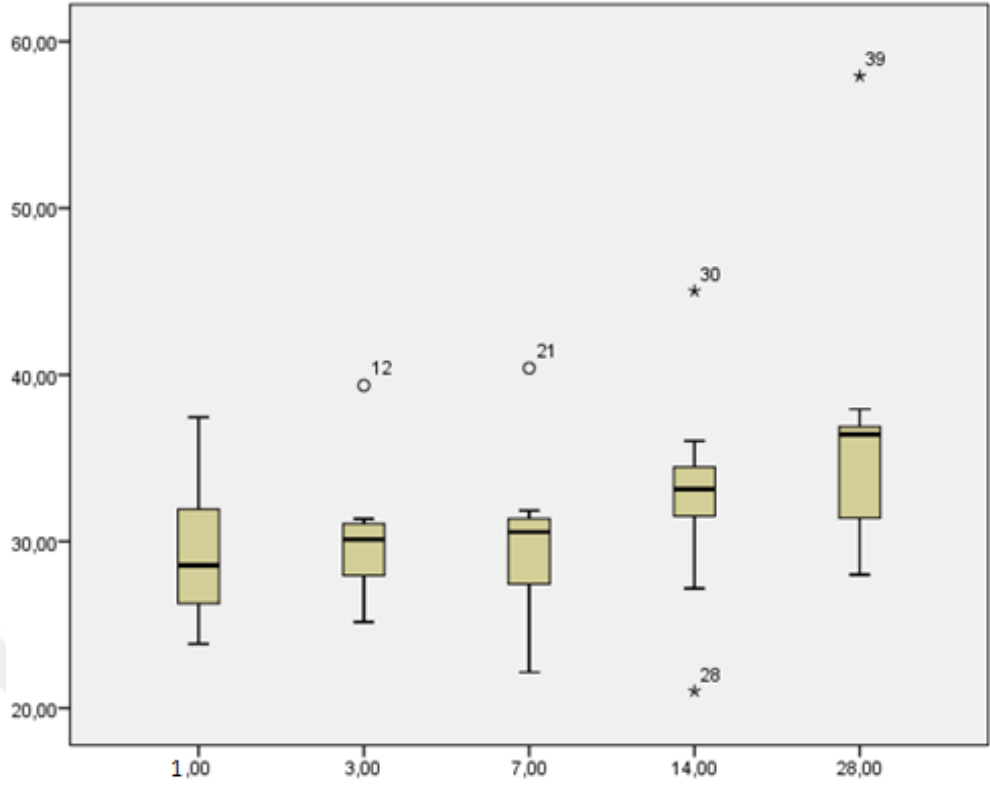
Deney grubunda örnekleme zamanları arasındaki D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında 1. gün ile 14 ve 28. gün arasında, 3. gün ile 14 ve 28. gün arasında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık ($P<0.05$) ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda örnekleme zamanları arasında D vitamini düzeyleri bakımından herhangi istatistiksel fark ortaya çıkmamasına rağmen, 28 gün boyunca D vitamini düzeylerinde sınırlı bir artış belirlenmiştir. Diğer yandan yaz aylarında ve kış aylarında yapılan karşılaştırmada ortalama D vitamini düzeyleri kış aylarında doğum yapanlarda $33,67 \pm 2,58$ ng/mL, yaz aylarında doğum yapanlarda ise $32,41 \pm 2,98$ ng/mL olarak bulunmuş ve anlamlı bir fark oluşmamıştır.



Şekil-7: Farklı günlerde iki grupta D vitamini düzeyleri

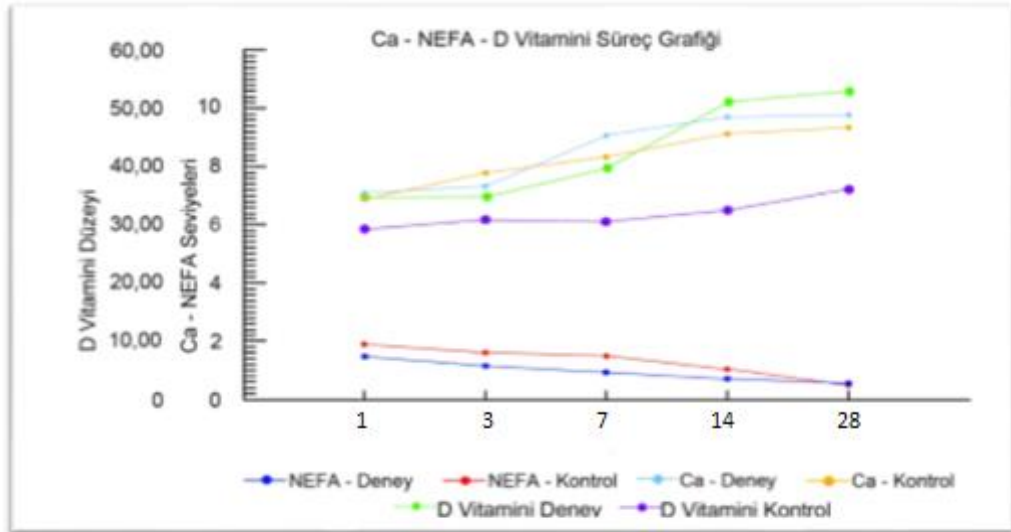


Şekil-8: Deney grubunun D vitamini düzeylerinin box plot grafiği



Şekil-9: Kontrol grubunun D vitamini düzeylerinin box plot grafiği

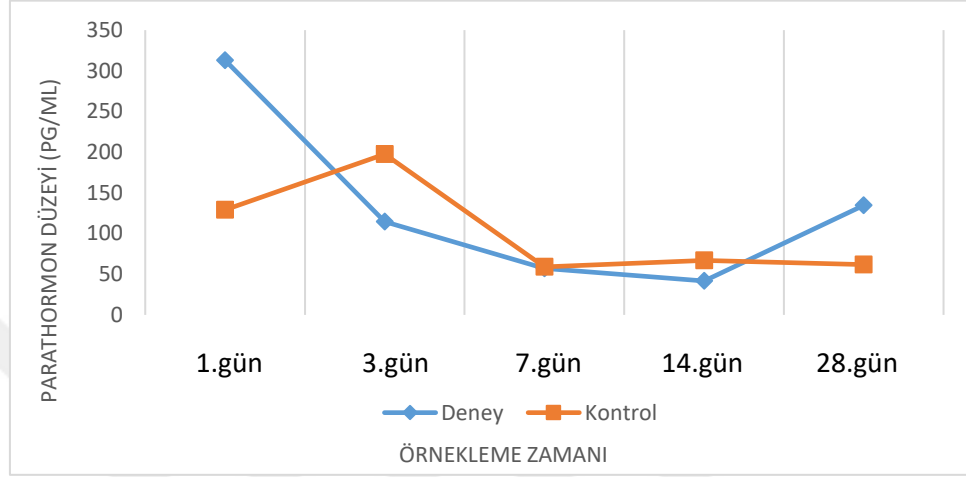
Vitamin D, kalsiyum ve NEFA düzeylerindeki değişimlerin üçü birlikte Grafik 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: Farklı günlerde iki grupta kalsiyum, NEFA ve D vitamini düzeylerini karşılaştırma grafiği

4.4. Parathormon Düzeylerindeki Değişiklikler

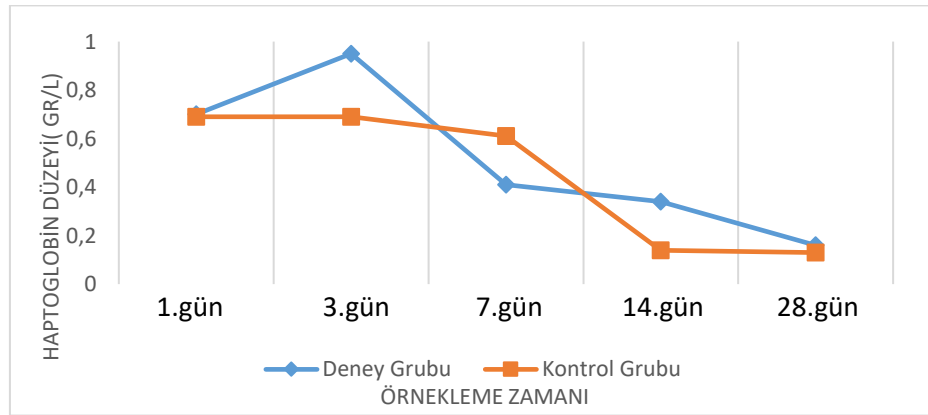
Doğum sonrası parathormon seviyeleri 1. günden itibaren 14. güne kadar deney grubunda düşmüş; aksine kontrol grubunda ise son derece değişken seyir izlemiştir. Hem aynı örnekleme zamanında gruplar arasında hem de grup içi farklı örnekleme zamanlarında istatistik açıdan anlamlı farklılık belirlenmemiştir.



Şekil-11: Farklı günlerde iki grupta parathormon düzeyleri

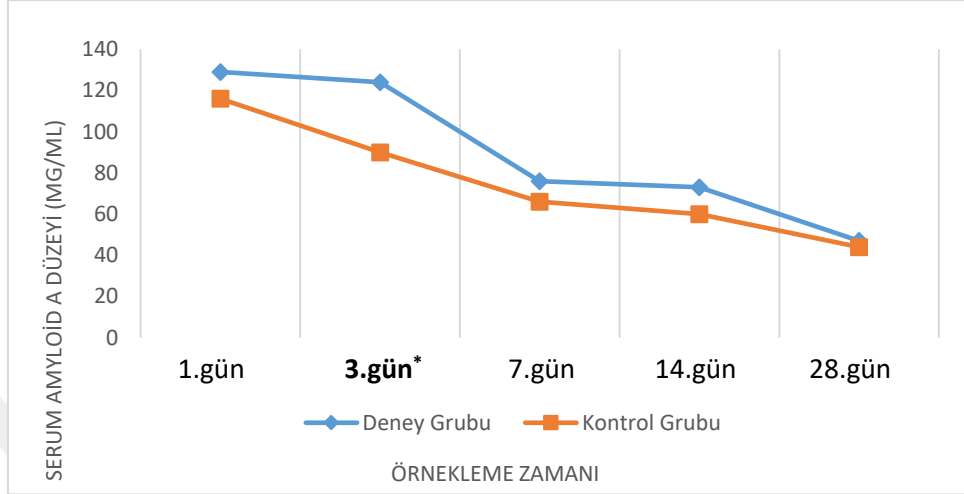
4.5. Haptoglobin ve Serum Amiloid A Düzeylerindeki Değişiklikler

Deney grubunda 3. günde artış gösteren haptoglobin düzeyleri 7. günden itibaren düşmeye başlamış ve 28. günde kontrol grubu ile hemen hemen aynı düzeye inmiştir. Kontrol grubunda ilk 3 gün değişiklik göstermeyen haptoglobin düzeyleri 7. günden itibaren azalarak 28. günde en düşük seviyeye inmiştir.



Şekil-12: Farklı günlerde iki grupta haptoglobin düzeyleri

Serum amiloid A düzeyleri her iki grupta ilk örnekleme zamanından 28. güne kadar azalma eğilimi göstermiştir. Son örnekleme zamanında haptoglobine benzer şekilde her iki grupta serum seviyelerinin birbirine çok yakın olduğu belirlenmiştir.



Şekil-11: Farklı günlerde iki grupta serum amiloid a düzeyleri

Bazı parametreler arasındaki önemli korelasyonlar Tablo 3’de verilmiştir. Diğer parametreler arasında önemli bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo-3: Bazı parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	Kalsiyum	NEFA	D Vitamini	Total Kolesterol	Total Bilirubin	Total Protein	A Vitamini	Hp	SAA	Cp
Kalsiyum	1	-,864**	,678*	,675*	-,613	,758*	,905**	-,875**	-,900**	,745*
NEFA	-,864**	1	-,782**	-,800**	,756*	-,599	-,908**	,694*	,672*	-,495
D Vitamini	,678*	-,782**	1	,742*	-,594	,279	,787**	-,487	-,389	,344
Total Kolesterol	,675*	-,800**	,742*	1	-,752*	,696*	,909**	-,686*	-,627	,203
Total Bilirubin	-,613	,756*	-,594	-,752*	1	-,589	-,760*	,682*	,468	,203
Total Protein	,758*	-,599	,279	,696*	-,589	1	,784**	-,872**	-,904**	-,072
A Vitamini	,905**	-,908**	,787**	,909**	-,760*	,784**	1	-,834**	-,825**	,403
Hp	-,875**	,694*	-,487	-,686*	,682*	-,872**	-,834**	1	,878**	-,607
SAA	-,900**	,672*	-,389	-,627	,468	-,904**	-,825**	,878**	1	-,673*
Cp	,745*	-,495	,344	,203	-,072	,403	,462	-,607	-,673*	1

* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$

Tablo 3’de görüldüğü gibi kalsiyum düzeyinin; NEFA, haptogloblin ve serum amiloid A ile negatif olmak üzere ve A vitamini ($P < 0,01$) ile D vitamini, total kolesterol ve total protein ($P < 0,05$) arasında korelasyon olduğu görülmektedir. NEFA’nın D vitamini, total kolesterol ve A vitamini ile negatif korelasyon ($P < 0,01$) ve total bilirubin, haptogloblin ve serum amiloid A ile korelasyon ($P < 0,05$) olduğu bulunmuştur. Vitamin D’nin ise total kolesterol ($P < 0,05$) ve A vitamini ($P < 0,01$) ile korelasyonu bulunmaktadır. Haptogloblin ve serum amiloid A arasında güçlü bir korelasyon ($P < 0,01$) bulunurken, seruloplazminin yalnız kalsiyum ile pozitif ve serum amiloid A ile negatif bir korelasyon ($P < 0,05$) olduğu dikkati çekmektedir.

Belirtilen formüllere göre her iki grupta hesaplanan her bir hayvanın LAI değerleri Tablo 4’de ve LFI değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Her iki gruptaki ineklerin karaciğer aktivite indeksi (LAI) değerleri ve ortalamaları

No	Deney Grubu	Kontrol Grubu
1	0,28	-1
2	-0,63	0,23
3	0,31	0,32
4	0,37	-0,62
5	0,56	-0,04
6	-0,74	-0,25
7	-0,66	0,67
8	-0,19	0,35
9	0,50	-0,47
10	0,20	0,06
X+Sx	0,001±0,16	-0,07±0,16

Tablo 4’de görüldüğü gibi her iki parametrede gruplar arası fark bulunmamış ve ortalama değerler birbirine çok yakın olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5: Her iki gruptaki ineklerin karaciğer fonksiyon indeksi (LFI) değerleri ve ortalamaları

No	Deney Grubu	Kontrol Grubu
1	-3,01	-12,0
2	-6,26	-3,96
3	-2,72	-3,80
4	1,33	-4,06
5	-1,14	-3,35
6	-6,57	-4,40
7	-4,49	1,89
8	-3,90	-2,33
9	-0,42	-4,12
10	-0,44	-1,82
X+Sx	-2,76±0,82	-3,79±1,37

Tablo 5’de görüldüğü gibi LFI kontrol grubuna göre deney grubunda 1,44 kat daha yüksek saptanmıştır. Genel olarak LAI ile LFI arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($P<0,01$, $r=0,898$).

Her iki grubun günlük ortalama süt verimleri deney grubunda $33,2\pm 3,9$ L, kontrol grubunda ise $34,06\pm 2,87$ L olmuş, iki veri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Her iki gruptaki ineklerin farklı zamanlardaki vücut kondisyon skorları (VKS) Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Deney ve kontrol grubundaki ineklerin vücut kondisyon skorları (VKS)

Grup	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün
Deney	2,72 ± 0,10 ^a	2,72 ± 0,10 ^a	2,43 ± 0,14 ^{ab}	2,30 ± 0,11 ^b	2,27 ± 0,12 ^b
Kontrol	2,83 ± 0,10 ^a	2,83 ± 0,10 ^a	2,66 ± 0,10 ^a	2,17 ± 0,08 ^b	2,06 ± 0,11 ^b

Tablo 6'da görüldüğü gibi VKS'larının değerlendirilmesinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmezken, 1. gün kontrol grubunun VKS ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, 14 ve 28. günlerde VKS ortalamaları deney grubunda daha yüksek gözlenmektedir. Her iki grupta grup içinde 14 ve 28. günlerin VKS'ları önceki günlere göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmıştır.

Deney ve kontrol grubunun her bir örnekleme zamanındaki NEFA/kolesterol oranları Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo-7: Deney ve Kontrol Grubundaki ineklerin NEFA/Kolesterol Oranları

Grup	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün
Deney	0,0093±0,002 ^a	0,0076±0,001 ^a	0,0057±0,001 ^{ac}	0,0039±0,000 ^{bc}	0,0021±0,000 ^b
Kontrol	0,0137±0,002 ^a	0,0105±0,002 ^a	0,0098±0,002 ^a	0,0080±0,002 ^a	0,0025±0,000 ^b

Aynı örnekleme zamanında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasına rağmen, gruplar içerisinde farklı örnekleme zamanındaki NEFA/kolesterol oranları arasında anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Deney grubunda 1. gün ile 14 ve 28. günler arasında, 3. gün ile 14 ve 28. günler arasında, 7. gün ile 28. gün arasında anlamlı farklılık belirlenirken; kontrol grubunda ise yalnızca 28. gün ile diğer günler arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yüksek süt verimli ineklerde doğum stresi ve doğumdan sonra süt veriminin başlaması hayvanlar üzerinde büyük bir metabolik yük ve stres oluşturarak metabolizmayı olumsuz etkilemektedir (Leblanc, 2010). Bu olumsuzlukların en başında da kalsiyum düzeyinin düşüklüğü gelmektedir. Çalışmada her iki grupta 1.ve 3. günlerde ortalama kalsiyum düzeyleri 8,00 mg/dL'den daha düşük bulunduğundan ilk 3 günde subklinik hipokalsemi tablosu görülmüştür. Çünkü total serum kalsiyum düzeyi 6-8 mg/dL olduğunda subklinik hipokalsemi olarak değerlendirilmektedir (Caixeta ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada ineklerde postpartum 12-14. saat, 4. ve 8.gün alınan kanlarında %45'inde subklinik hipokalsemi saptanmıştır (Gillet ve ark., 2016). Çalışmamızda 20 inekte gerçekleştirilen toplam 100 analiz sonucunda 33 (%33) subklinik hipokalsemi düzeyi (<8,00 mg/dl) ortaya çıkmış, belirtilen kaynaktaki orandan biraz daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmada her iki grupta 28. günlerde hiç subklinik hipokalsemi değeri saptanmadığından ilk 14 gündeki subklinik hipokalsemi oranı %41,25 hesaplanmıştır. Bu oran diğer çalışmadaki (Gillet ve ark., 2016) ilk 8 gündeki tespit edilen subklinik hipokalsemi oranına daha yakın olarak paralellik göstermiştir. Deney grubunda D vitamini uygulaması sonrası 3. günde 8 inek, 7. günde yalnız bir inek subklinik hipokalsemik değere sahipken, 14 ve 28. günlerde subklinik hipokalsemili inek tespit edilmemiştir. Buna karşın kontrol grubunda 3. günde 5 inek subklinik hipokalsemili saptanırken, 7. günde 3 ve 14. günde 2 inekte subklinik hipokalsemi bulunmuştur. Deney grubunda D vitamini uygulamasının 7. günden itibaren subklinik hipokalsemiyi önlemede daha iyi sonuç verdiği ileri sürülebilir. Nitekim Tablo 2'de de 7.günden itibaren deney grubunun D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($P<0,05$) yüksek olduğu görülmektedir. Diğer yandan deney grubunda 3.günde subklinik hipokalsemili hayvan sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına D vitaminin parathormonu baskılaması neden olmuş olabilir (Radostits ve ark., 2007; Vieira-Neto ve ark., 2017). Nitekim doğum sonrası 3. günde deney grubundaki parathormon düzeyi kontrol

grubuna göre belirgin düşüş gösterirken, D vitamini uygulaması öncesine göre 3. gündeki parathormon düzeyi anlamlı azalmıştır ($P<0,05$).

Hem deney hem de kontrol grubundaki ineklerin magnezyum seviyeleri önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Bertoni ve Trevisi, 2013; Farid ve ark., 2013).Vieira-Neto ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada kalsitriol enjeksiyonu sonrası ilk 4 günde deney grubunda magnezyum seviyesinin kontrol grubuna göre önemli derecede düştüğünü bulmuşlardır. Bu çalışmada da benzer şekilde D vitamini enjeksiyonu sonrası 3. günde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da deney grubunda kontrol grubuna göre magnezyum düzeylerinin daha düşük olduğu ve devamında magnezyum seviyelerinin deney grubunda da hızla artış gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçta Vieira-Neto ve ark. (2017) rapor ettiği gibi, 14. günde her iki grubunda magnezyum seviyelerinin hemen hemen aynı düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Subklinik hipokalsemi olan ineklerde mastitis ve metritis gibi birçok enfeksiyöz hastalıkla beraber rumen ve bağırsak hareketlerinin azalması sonucu iştahsızlık, kuru madde tüketiminde düşüş, buna bağlı olarak NEFA ve BHBA düzeylerinde artış meydana gelmektedir (Martinez ve ark., 2012; Mecitoğlu ve Batmaz, 2015; Radostits ve ark., 2007). Aşırı yükselen NEFA seviyelerinin yem tüketiminde azalma ve metabolik problemlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Grummer, 1993). Sütçü ineklerde karaciğer yağlanması ile ilgili yapılan çalışmada kontrol grubundaki ineklerin kalsiyum, total protein ve total kolesterol seviyeleri karaciğer yağlanması olan ineklerle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, kontrol grubunun NEFA seviyeleri de karaciğer yağlanması olan ineklerle kıyaslandığında önemli derecede düşük bulunmuştur (Farid ve ark., 2013). Benzer şekilde çalışmamızda da önceki çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiş; deney grubunun serum kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken; NEFA düzeylerinin de kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza zıt olarak Vieira-Neto ve ark., (2017) doğum sonrası 6. saatte kalsitriol enjeksiyonu yaptıkları inekler ile kontrol grubundaki inekleri 15. güne kadar takip etmişler ve kontrol grubunda NEFA seviyeleri deney grubuna göre nispeten düşük çıkmasına rağmen, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde NEFA seviyeleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığa rastlamamışlardır.

Her ne kadar kontrol grubunda deney grubuna göre 1.günde daha fazla NEFA düzeyi $>0,700$ mEq/L olan inek bulunsa da; 3, 7 ve 14.günlerde yapılan analizlerde deney grubunda %10, kontrol grubunda ise %46,66 oranında eşik değeri (Mecitoğlu ve Batmaz, 2015) aştığı görülmektedir. Diğer yandan korelasyon analizleri sonucunda kalsiyum ile NEFA arasında ters yönde son derece anlamlı ve güçlü bir ilişki ortaya konmuştur ($P<0,01$). Grup içinde günler arası NEFA düzeyleri karşılaştırıldığında deney grubunda uygulama öncesi ile 7, 14 ve 28. günlerdeki NEFA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkarken ($P<0,05$); kontrol grubunda ise uygulama öncesi ile yalnız 28. gündeki NEFA düzeyleri arasında anlamlı fark ($P<0,05$) olduğu göze çarpmaktadır. Bu sonuçlara dayanarak deney grubunda şekillenen yağ yıkımının kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu ileri sürülebilir.

Ayrıca çalışmamızda kalsiyum düzeylerindeki artışın NEFA salınımını azaltmasının yanında; total protein, total kolesterol, D vitamini ($P<0,05$) ve A vitamini ($P<0,01$) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı, doğrusal ve güçlü bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışmada kalsiyum ile albumin arasında bir korelasyon oluşmamış; bu da buzağılarda plazma kalsiyum konsantrasyonunun albumin üzerine etkisinin olmadığı çalışma (Constable ve ark.,2019) ile uyumlu olduğu ileri sürülebilir.

Otofaji lizozomal enzimler sayesinde hücresel bileşenlerin yıkımlanmasıyla karakterize geri dönüşüm işlemidir (Mizushima ve ark., 2008). Yapılan araştırmaların sonucunda otofajinin lipid birikiminin düzenlenmesi ve beta oksidasyon da dahil olmak üzere karaciğerin diğer temel işlevlerine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (Martinez-Lopez ve Singh, 2015; Ueno ve Komatsu, 2017).Yetersiz beslenme koşullarında meydana gelen yıkım faaliyetlerinde hücreler için gerekli enerjinin üretilmesi amacıyla otofaji başladığı belirtilmektedir (Lum ve ark., 2005). Ancak otofajinin yeteri kadar gerçekleştirilememesi durumunda karaciğer hücreleri strese karşı daha savunmasız kalırken, diğer hücrelerin enerji ihtiyaçlarına da cevap veremeyebilirler (Liu ve ark., 2016; Ueno ve Komatsu, 2017). İnsan ve farelerde yapılan çalışmaların neticesinde kanda serbest yağ asiti düzeyleri arttığında ve dolayısıyla yağlı karaciğer hastalığında karaciğerde otofajik işlevlerin bozulduğu ortaya konmuştur (Gonzalez-Rodriguez ve ark., 2014; Kim ve ark., 2013). Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada karaciğerde otofajik faaliyetler

engellendiği takdirde insülin direncinin ortaya çıktığı ve yağlı karaciğer sendromunun şiddetlendiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2017). Ancak farelerde otofajik faaliyetler tetiklendiğinde karaciğerde yağ birikiminin azaldığı rapor edilmiştir (Liu ve ark., 2016). Sterol regulatory element binding protein-1c (Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1- SREBP1c) yağ oluşumu ve karaciğerde yağ birikiminin düzenlenmesinde görev alan bir çeşit proteindir. Vitamin D eksikliğinde SREBP1c üretimi artarken, buna paralel olarak karaciğerdeki yağ birikiminde de artış meydana gelmektedir. Ancak farelere D vitamini desteği yapıldığında autophagy-related 16-like 1 siRNA adlı genin etkinliğinin arttığı ve sonuçta otofajik faaliyetler tetiklenerek karaciğerde yağ birikiminin azaldığı rapor edilmiştir (Li ve ark. 2017). Du ve ark. (2018) sütçü inekler üzerinde yaptıkları çalışmada şiddetli yağlı karaciğer sendromuyla karaciğerdeki otofajik faaliyetler arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuş ve karaciğer yağlanması olan ineklerde otofajik işlevlerin önemli oranda engellendiği belirlenmiştir. Bu nedenle karaciğerde bozulan otofajik faaliyetlerin yağlı karaciğer sendromu ve karaciğer hasarıyla birlikte sistemik yangı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Du ve ark., 2018). Önceki araştırmaların sonucunda kalsiyum seviyelerindeki artışın savunma hücrelerinin fagositoz fonksiyonlarında iyileştirme ve D vitaminin bağışıklık sistemi üzerinde olumlu ve önemli etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur (Lippolis ve ark., 2011; Martinez ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da deney grubunda kontrol grubuna kıyasla genel olarak kalsiyum ve D vitamini seviyelerinin daha yüksek seyretmesi, NEFA seviyesinin daha düşük olması nedeniyle D vitamini enjeksiyonu yapılan ineklerin karaciğerdeki otofajik faaliyetlerinin kontrol grubuna kıyasla daha etkin olduğu ileri sürülebilir. Bu bağlamda otofajik etkinlikteki muhtemel artışın karaciğerde yağ birikimini ve uzun dönemde sistemik yangısal yanıtı azaltarak deney grubunda hem LAI hem de LFI ortalamasının kontrol grubuna kıyasla biraz daha yüksek bulunmasına neden olabilir.

NEFA/kolesterol oranı geçiş dönemindeki sütçü ineklerde hastalık riskini belirleme de kullanılan biyobelirteçlerden biridir (Kaneene ve ark., 1997). Tablo 7'de görüldüğü gibi, gruplar arasında NEFA/kolesterol oranlarında anlamlı farklılık belirlenmemesine rağmen, deney grubunda 1. ve 3. günler ile hem 14 hem de 28. günler arasında anlamlı farklılık belirlenirken, kontrol grubunda ise yalnız 28. gün ile diğer günler arasında anlamlı farklılık ($P<0.05$) belirlenmiştir. Elde edilen verilere

dayanarak deney grubunda NEFA ortalamasındaki düşüş ve kolesterol ortalamasındaki yükseliş kontrol grubuna göre hızlı olmuştur. Sonuç olarak bu değişimin laktasyonun erken döneminde insülin direncini ve otofajik etkinliği olumlu etkileyerek metabolik yükün deney grubunda kontrol grubuna kıyasla hafiflediği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda BHBA düzeylerinin deney grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek seyrettiği ve BHBA sonuçlarının NEFA sonuçlarıyla çelişerek aralarında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı gözlenmektedir. Ancak birçok araştırmacı tarafından yükselmiş plazma BHBA düzeylerinin azalmış süt verimi, zayıf reproduksiyon, abomazum deplasmanı, metritis ve mastitis gibi hastalıklarla orta ya da düşük derecede ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kvidera ve ark., 2017; LeBlanc ve ark., 2005; Rajala-Schultz ve ark., 1999; Seifi ve ark., 2007). Ospina ve ark. (2010) yaptıkları çalışmalar sonucunda negatif enerji dengesinin belirlenmesinde NEFA'nın BHBA'ya göre daha doğru sonuç verdiği tespit etmişlerdir. Benzer şekilde doğum sonrası birçok sütçü ineğin yüksek NEFA düzeylerine sahip olduğu; ancak dolaşımdaki NEFA ve BHBA seviyeleri arasında son derece zayıf bir ilişkinin bulunduğu bildirilmiştir (McCarthy ve ark., 2015). Ayrıca Vieira-Neto ve ark. (2017) yaptıkları çalışma sonucunda postpartum dönemde sütçü ineklere D vitaminin aktif bir formu olan kalsitriol uygulamasının BHBA seviyesinde artışa neden olduğunu ortaya koyarak çalışmamızda edilen sonuçlara paralel sonuçlar elde etmişlerdir.

Klasik olarak insanlardaki gibi sütçü ineklerde de dolaşımdaki 25(OH)D için 20-50 ng/mL değerleri normal aralık olarak kabul edilmiş, 10 ng/mL 'den düşük seviyeler D vitamini yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (Horst ve ark., 1994; Norman ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada farklı laktasyon aşamalarındaki 702 adet Holştayn inekte D vitamini seviyelerinin genel olarak 40-100 ng/mL arasında seyrettiği; ancak günlük 30.000-50.000 IU D vitamini desteği alan ineklerde D vitaminin genel olarak 70 ng/mL düzeylerinde olduğu rapor edilmiştir (Nelson ve ark., 2016). Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre D vitamini düzeylerinin çoğunlukla normal sınırlarda olduğu gözlenmesine rağmen, yapılan diğer saha taramalarıyla (Casas ve ark., 2015; Nelson ve ark., 2016) karşılaştırıldığında düşük kalmaktadır. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri bakımından örnekleme zamanları karşılaştırıldığında kontrol grubunda herhangi bir fark bulunmamasına rağmen, deney grubunda uygulama öncesi

ile 14 ve 28. günler arasında anlamlı fark ($P<0,05$) bulunmaktadır. Ayrıca gruplar arası D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında başlangıçta istatistik açıdan anlamlı farklılık belirlenmemesine rağmen, iki grup arasında 7. günde ortaya çıkan fark 28. güne kadar gittikçe artmaktadır. Bununla beraber deney grubunda D vitamini seviyelerindeki beklenen artışın yanında kontrol grubunda meydana gelen yükselme ineklerde laktasyonun ilerlemesiyle beraber D vitamini seviyelerinin de arttığını bildiren saha çalışmalarının (Nelson ve ark., 2016) sonuçlarını desteklemektedir. Bu bağlamda 5.000.000 IU D3 vitaminin kas içi uygulanması sonrasında serum düzeylerindeki artışın 3. günden sonra başlayarak en azından bir ay boyunca kanda en yüksek düzeyde kaldığı; bu dozda iki D vitamini uygulaması arasındaki sürenin bir aydan kısa olmaması gerektiği ileri sürülebilir.

Periparturient dönemde meydana gelen aşırı yağ dokusu yıkımı birçok hastalığın gözlenme sıklığında artışa neden olmakta ve dolayısıyla geçiş dönemindeki ineklerin metabolizmasının anlaşılmasında lipid metabolizması ve özellikle NEFA'nın karaciğerle olan ilişkisinin çok önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir (Drackley, 1999). Genel olarak birçok sütçü inek geçiş döneminde kuru madde alımını azaltarak negatif enerji dengesine girmekte ve sonuç olarak periferik yağ dokusu yıkımıyla beraber kanda NEFA seviyeleri yükselmektedir (Raboisson ve ark., 2014). Gözlemlere dayanarak insülin direncinin patogenezi etkilediği ileri sürülen NEFA, deneysel çalışmalarda seviyesi aşırı yükseltildiğinde insülin uyarımlarını bozarak yağ dokusu hücresi kültürlerinde insülin direncinin gelişmesine neden olmuştur (Nguyen ve ark., 2005; Van Epps-Fung ve ark., 1997). Ayrıca Pires ve ark. (2007) yaptıkları saha çalışmasında sütçü ineklere damar içi triaçilgliserol vererek NEFA seviyelerini yükseltmiş ve sonuçta oluşan hiperlipideminin insülin direncini arttırdığını rapor etmişlerdir. Buna ek olarak Rico ve ark. (2015) obez sütçü ineklerde yaptıkları çalışmada NEFA seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında ters yönde ve anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

D vitaminin NEFA'nın hem doğrudan hem de periferik dokular ve karaciğer hücrelerinde meydana gelen her iki insülin direncini de azaltmada olumlu etkilerinin belirlendiği rapor edilmiştir (Zhou ve ark., 2004). Ayrıca in vitro ortamda yapılan bir başka çalışmada D vitaminin peroksizom proliferatör tarafından aktive edilen gamma reseptörleri üzerindeki düzenleyici etkisiyle NEFA tarafından oluşturulan insülin

direncinde iyileşmeyi tetiklediği ortaya konmuştur (Barchetta ve ark., 2011). Tip 1 ve tip 2 diabetli ratlarla yapılan deneysel çalışmada D vitamini desteği sayesinde her iki grupta da plazma glukoz seviyelerinin anlamlı derecede düştüğü; tip 2 diabetli ratlarda insülin direncinin %33 azaldığı, tip 1 diabetli ratlarda ise insülin seviyesinin %144 arttığı bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta D vitamini takviyesi alan ratlarda NEFA ve BHBA düzeylerinde anlamlı derecede düşüş gözlemlenmiş ve çalışmanın sonucunda D vitamini takviyesinin insülin sekresyonu ve β hücreleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, proinflatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak insülin direncini hafiflettiği ileri sürülmüştür (Sadek ve Shaheen, 2013). D vitaminin insülin üretimini birkaç farklı mekanizma ile uyardığı bildirilmiştir. Bu bağlamda önceki çalışmaların sonuçlarına paralel olarak Borissova ve ark. (2003) ile Lee ve ark. (1994) yaptıkları çalışmaların sonucunda D vitaminin pankreatik adacıklarda protein biyosentezini artırarak insülin üretimini etkilemesinin yanında beta hücrelerinin gelişimi üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu da belirtmişlerdir.

Mammalian target of Rapamycin (Rapamisin memeli hedefi- mTOR) 289 kilodalton ağırlığında serin treonin kinazdır. Çeşitli proteinlere bağlanarak mTORC1 ve mTORC2 yapılarını oluşturmaktadır (Guertin ve Sabatini, 2007). mTORC1 protein sentezini artırarak hücre büyümesi, hücre bölünmesi ve metabolizması üzerinde düzenleyici rol oynamaktadır (Laplane ve Sabatini 2009). mTORC1 sinyal yolağının düzeni bozulduğu takdirde kanser ve diyabet gibi yangı ile ilişkili hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (Şahin ve Özenci, 2013). Normalden fazla etkinleştiği takdirde bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olan mTOR yapısının etkinliği insülin reseptörleri ile sıkı ilişki içerisindedir. Fischer ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada insülin reseptörleri etkisizleştirildiğinde uyarılmış $CD4^+$ T hücrelerinde hücre içi sinyallerinin bozulması nedeniyle glukoz taşınma ve glikoliz yollarının da bozularak hücresel düzeyde açlık şekillendiği ve sonuçta bu hücrelerde gerçekleşen sitokin üretimi, çoğalma ve göç etme gibi bağışıklık sistemi faaliyetlerinin zarar gördüğünü ortaya konmuştur. Ayrıca insülin reseptörleri baskılandığında mTOR yolağının da baskılandığı bildirilmiştir. Sonuçta insülinle aynı yolları kullanan mTOR ve benzeri diğer haberci moleküllerin bağışıklık faaliyetleri, insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerinde önemli etkilere sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Li ve ark. (2019) gebelikle ilişkili diabet üzerine yaptıkları çalışmada 1,25-(OH)₂D nin

mTOR sinyalleşme yolağı üzerinde önemli etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. İn vitro ortamda gerçekleştirilen bu çalışmada 1,25-(OH)₂D' nin mTOR yolağı üzerindeki etkileri sayesinde insülin reseptör substratı 1' i (IRS-1) arttırdığı, bununla beraber insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF1, IGF2) düzeylerini azaltarak sonuçta insülin direncinde iyileşmeye neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca deneysel yolla insülin direnci oluşturulan hücrelerde TNF α ve IL-6 nın kontrol grubundaki hücrelere göre sırasıyla 3,5 ve 2,2 kat arttığı; ancak 1,25-(OH)₂D ile tedavi edilen grupta bu iki parametrenin kontrol grubuna göre önemli oranda düştüğü belirlenmiştir. Sonuç olarak 1,25-(OH)₂D mTOR üzerindeki baskılayıcı etkisi sayesinde dolaylı yoldan yangı engelleyici etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu bulgulara ek olarak 1,25-(OH)₂D ile tedavi edilen hücrelerde hücre içi lipid birikiminin kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı da bildirilen sonuçlar arasındadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda deney grubunda NEFA ortalamalarına baktığımızda enerji açığının daha az düzeyde ortaya çıkarak mTOR aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla daha dengeli olabileceği ileri sürülebilir. Ayrıca 25 (OH)D' nin 1,25-(OH)₂D' ye dönüşümündeki muhtemel artışın yukarıda belirtilen yangı giderici ve insülin direncini azaltıcı etkileri sayesinde LAI, LFI ve NEFA seviyelerinin deney grubunda daha olumlu sonuçlar verdiği ileri sürülebilir. Yapılan araştırmaların sonuçlarına dayanarak D vitaminin kalsiyum homeostazisi üzerindeki klasik düzenleyici rolü dışında yağ dokusu metabolizmasında düzenleme ve insülin salınımı gibi çok sayıda non kalsiyum görevi olduğu söylenebilir (Bouillon ve ark., 2008).

Gruplar arasında A vitamini ve total kolesterol arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, A vitamini (P<0,01) ve total kolesterolün (P<0,05) D vitamini ile güçlü ve doğrusal bir ilişki içinde olduğu ortaya konmuştur. Bu da kalsiyum ile bu parametreler arasındaki ilişkide olduğu gibi D vitaminin NEFA ve karaciğer üzerine etkisinin olmasıyla açıklanabilir (Barchetta ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2004).

İki grubun LFI ve LAI ortalamalarından elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında deney grubunun özellikle LFI indeksi açısından kontrol grubuna göre üstün olduğu sonucu çıkarılabilir. Gruplar arasında istatistiki düzeyde fark oluşmamasına rağmen, deney grubunun LFI değeri (-2,76±0,82) kontrol grubuna (-3,79±1,37) göre 1,44 kat daha yüksek saptanmış ve Bertoni ve Trevisi (2013)' nin belirlediği (-12) ile (5) arasındaki değer aralığında daha iyi bir sonuç göstermiştir.

Deney grubu ile kontrol grubu arasında AST, GGT, total kolesterol ve bilirubin arasında anlamlı fark oluşmamasına rağmen, LFI hesaplanmasında kullanılan parametrelerden total kolesterolün kalsiyum, D vitamini ($P<0,05$) ve NEFA ($P<0,01$) arasında ve bilirubin ise yine NEFA ($P<0,05$) ile anlamlı korelasyonu hesaplanmıştır. Böylece D vitaminin NEFA üzerine olumlu etkisinin yanında doğrudan ve dolaylı yollarla insülin direncini azaltıp (Barchetta ve ark., 2011; Sadek ve Shaheen, 2013) karaciğer işlevlerinde iyileşme sağladığı sonucuna varılabilir. Trevisi ve ark., (2012) denekleri düşük LFI ($-4,9\pm 1,3$) ve yüksek LFI ($2,5\pm 1,0$) grubu olmak üzere ikiye ayırdıkları çalışmada gruplar arası LFI farkı çalışmamıza göre fazla olmasına rağmen, yine de iki grubun ilk 30 gün içerisindeki süt verimleri ve vücut kondisyon skoru değişiklikleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da LFI düzeyi kontrol grubuna göre deney grubunda biraz daha iyi olmasına rağmen, vücut kondisyon skorları ve süt verimleri arasında farklılık bulunmamıştır. Postpartum dönemde yalnızca gözlem yapılan çalışmada (Trevisi ve ark., 2012) düşük LFI grubundaki ineklerin NEFA düzeylerinin yüksek LFI değerine sahip ineklere göre çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde yüksek olduğu; ancak BHBA düzeyleri karşılaştırıldığında çalışmamızdan farklı olarak düşük LFI grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Puerperal dönemdeki sütçü ineklerde enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar, travma, bağırsaklardan endotoksin sızıntısı ya da stres nedeniyle proinflatuar sitokinlerin salınımı sonucu sıklıkla yangısal yanıt meydana gelir (Drackley ve ark., 2005; Grimbale, 1990). Yangısal yanıt sürecinde karaciğerde haptoglobin, serum amiloid A, seruloplazmin gibi pozitif APP'lerin üretimi artarken, albumin gibi negatif APP'lerin üretiminin azaldığı bildirilmektedir (Kushner ve Mackiewicz, 1987). Bertoni ve ark. (2008) ile Humblet ve ark. (2006) yaptıkları çalışmalarda sütçü ineklerde doğum sonrası dönemde özellikle ilk 7 gündeki haptoglobin seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Trevisi ve ark. (2012) sütçü inekler üzerinde yaptıkları çalışmada doğum sonrası ilk 10 gün içinde haptoglobin seviyelerinin yükseldiğini, ancak devam eden süreçte azaldığını rapor etmişlerdir. Yine 240 sütçü inekte yapılan bir başka çalışmada doğum sonrası 2-8. günler arasında haptoglobin seviyelerinin yükseldiği ortaya konmuştur (Nightingale ve ark. 2015). Bossaert ve ark. (2012) yaptıkları çalışmanın sonucunda özellikle doğum sonrası ilk 3

günde haptoglobin seviyelerinde artış olduğunu ve ilk haftadan sonra tedricen azaldığını saptamışlardır. Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde doğumu takip eden ilk 3 günde yükselerek 7. günden sonra önemli oranda düştüğü gözlenen haptoglobin seviyelerinin önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu ileri sürülebilir. Ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığından D vitaminin pozitif APP'lerinden haptoglobin oluşumu üzerine etkisi olmadığı öne sürülebilir. Nitekim D vitamini ile haptoglobin arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Buna karşın haptoglobin ile kalsiyum ve A vitamini arasında önemli negatif korelasyon ($P<0,01$) bulunmuştur. Haptoglobin ile kalsiyum arasındaki negatif korelasyon, kalsiyum arttığında nötrofil fonksiyonlarının artması sonucu yangısal parametrelerin azaldığı (Bertoni ve ark. 2008; Martinez ve ark., 2012) görüşü ile açıklanabilir. Haptoglobin ile A vitamini arasında negatif korelasyon olması, haptoglobinin pozitif APP ve A vitaminin negatif APP olmasından (Fleck, 1989) ileri gelebilir.

Haptoglobin gibi sığırlarda önemli bir diğer pozitif APP olan serum amiloid A (Ceciliani ve ark., 2012) düzeylerinin, sütçü inekler üzerinde yürütülen birçok çalışmada buzağılama sonrası ilk hafta içerisinde yükseldiği ortaya konmuştur (Humblet ve ark., 2006; Tothova ve ark., 2008). Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda doğumu takiben ilk hafta içerisinde serum amiloid A düzeylerindeki artışın önceki çalışmaların sonuçlarıyla paralel olduğu söylenebilir. Diğer yandan iki grup arasında yalnız 3.günde D vitamini uygulanan grupta kontrol grubuna göre serum amiloid A anlamlı yükselmiştir ($P<0,05$). Üçüncü gün deney grubunda en düşük kalsiyum seviyesinin olduğu dönem olup, bu durum sublinik hipokalseminin nötrofil fonksiyonlarını baskılamasından (Martinez ve ark., 2012; Martinez ve ark., 2014) ileri gelebilir. Buna paralel olarak, haptoglobin düzeyi de 3.günde deney grubunda istatistiki düzeyde olmasa da kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Serum amiloid A ile kalsiyum ve vitamin A arasında anlamlı negatif korelasyon ($P<0,01$) olması haptoglobindeki nedenlerden kaynaklanabilir.

Seruloplazmin sığırlarda orta-düşük derecede önemli kabul edilen APP'dir (Ceciliani ve ark., 2012; Tuna ve Ulutaş, 2015). Bununla beraber metritisli ineklerde yapılan APP çalışmasında (Kaya ve ark., 2016), sağlıklı ineklerle hasta inekler arasındaki farkın haptoglobin ve serum amiloid A'ya göre seruloplazminde daha az

olduğu belirlenmiştir. Yine postpartum dönemdeki ineklerde doğum sonrası ilk hafta içerisinde seruloplazmin seviyelerinde önemli artışların olduğu rapor edilmiştir (Hussein ve ark., 2012). Trevisi ve ark. (2012) diğer APP'lerine benzer şekilde seruloplazminin doğum sonrası ilk hafta içerisinde hem düşük hem de yüksek LFI değerine sahip ineklerde yükseldiğini ortaya koymuştur. Bertoni ve ark. (2008) yaptıkları çalışmanın sonucunda seruloplazmin ile haptogloblin arasında zayıf, ama anlamlı ve doğrusal bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızdan elde edilen verilere dayanarak seruloplazminin diğer APP'leri ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde haptogloblinle anlamlı ilişkisinin olmadığı; ancak serum amiloid A ile anlamlı ve ters yönde bir ilişkisinin ($P<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca iki grubun seruloplazmin düzeyleri karşılaştırıldığında ilk hafta içerisinde deney grubunda başlangıç seviyesine göre bir miktar düşüş yaşanırken, kontrol grubunda artış gözlenmiş ve sürecin devamında 14. günden itibaren her iki grupta da çok yakın seviyelerde seyretmiştir. Seruloplazmin seviyelerinde gözlenen dalgalanmanın seruloplazminin ineklerde haptogloblin ve serum amiloid A kadar spesifik olmaması (Ceciliani ve ark., 2012) nedeniyle gerçekleştiği öne sürülebilir.

Yem tüketimi azalan ruminantlarda, domuzlarda, rodentlerde ve insanlarda bağırsak bütünlüğünün bozularak bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (Pearce ve ark., 2013; Rodriguez ve ark., 1996; Stoakes ve ark., 2015; Welsh ve ark., 1998). Bağırsak epitellerinin bariyer işlevinde meydana gelen aksamalar sonucunda bağırsak içeriğindeki antijenlerin çevre dokulara sızarak yangısal yanıtı başlatabileceği rapor edilmiştir (Jacobsen ve ark., 2005). Nitekim çok sayıda araştırmacı tek mideli canlı türlerinde bağırsak sızıntısının yangı ve akut faz yanıtı neden olduğunu bildirmiştir (Pearce ve ark., 2013; Sanz-Fernandez ve ark., 2014). Genel olarak ruminantlarda ve özellikle de sütçü ineklerde buzağılama öncesi ve sonrası yem tüketimi azaldığından (Drackley ve ark., 1999) çevre dokulara sızan lipopolisakkaridlerin sistemik yangıya neden olabileceği ileri sürülmektedir (Abuajamieh ve ark., 2016).

Bertoni ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada haptogloblin seviyesi yüksek olan düşük LFI indeksine sahip ineklerde NEFA düzeylerinin haptogloblin seviyeleri düşük ve LFI indeksi yüksek olan ineklere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada ketozis grubundaki ineklerin haptogloblin, serum amiloid

A ve NEFA seviyelerinin kontrol grubundaki ineklere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2016). Benzer şekilde Ametaj ve ark. (2005) yağlı karaciğer sendromuna yakalanan ineklerde haptoglobin, serum amiloid A ve NEFA seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızın sonucunda haptoglobin ile NEFA seviyeleri arasında doğrusal ve anlamlı bir ilişkinin ($P<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Araştırmacıların yaptıkları çalışmalardan yola çıkarak NEFA ile haptoglobin seviyeleri arasında aynı yönlü ilişkinin olduğu ve önceki araştırma sonuçlarının çalışmamızın sonuçları ile paralellik gösterdiği ileri sürülebilir.

Care ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada denekleri fruktozamin ve LAI puanlarına göre 3 gruba ayırmıştır. Düşük fruktozamin grubundaki ineklerin LAI değerleri çalışmamızın materyalini oluşturan ineklerin LAI değerleriyle tutarlı olduğu öne sürülebilir. Düşük fruktozamin-LAI indeksine sahip olan ineklerde doğum sonrası ilk yedi hafta içerisinde grup içinde farklı ölçüm zamanlarındaki kolesterol seviyeleri arasında önemli fark bulunamamasına rağmen, çalışmamızda hem deney hem de kontrol grubundaki ineklerin 28. gündeki kolesterol ortalamaları diğer günlere göre anlamlı derecede ($P<0,05$) yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde doğum sonrası 28. günde yüksek LAI-fruktozamin değerine sahip ineklerin kolesterol seviyeleri düşük LAI-fruktozamin seviyelerine sahip ineklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca A vitamini düzeyleri bakımından çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında önemli bir fark olmadığı rapor edilmiştir.

Vitamin D uygulaması yapılan grubun LFI değerleri kontrol grubuna göre daha üstün olmasına rağmen, haptoglobin ve serum amiloid A seviyeleri beklenenin tersine kontrol grubuna kıyasla yüksek çıkmıştır. Bununla birlikte haptoglobin ve serum amiloid A seviyeleri buzağılamayı takiben ilk hafta deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmiş; ancak 28. günde iki grubun haptoglobin ve serum amiloid A seviyeleri birbirine yaklaşmıştır. Daha önce de bahsedildiği üzere bağışıklık sistemi üzerinde çok önemli etkileri olan kalsiyumun eksikliği durumunda bağışıklık sistemi zayıflayarak özellikle enfeksiyon etkenlere daha duyarlı hale geldiği bildirilmektedir (Martinez ve ark., 2012; Martinez ve ark., 2014). Ayrıca Ametaj ve ark. (2000) postpartum dönemde doğumdan çok kısa bir süre sonra D vitamini bileşenlerinde

gerçekleşen dalgalanma nedeniyle lenfosit fonksiyonlarında ve dolayısıyla bağışıklık sisteminde baskılanma olabileceğini ve bunun da fizyolojik sürecin bir parçası olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte Vieira-Neto ve ark. (2017) kalsitriolle tedavi edilen ineklerin nötrofil fonksiyonlarında iyileşmenin olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen korelasyon verileri değerlendirildiğinde haptoglobin ve serum amiloid A düzeylerinin kalsiyum düzeyleri ile anlamlı, güçlü ($P<0,01$) ve ters yönlü ilişki içinde olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda hipokalseminin yangısal yanıt artışını desteklediği ileri sürülebilir.

Sonuç olarak; ineklerde doğumdan sonraki 24. saatte uygulanan D3 vitaminin 3. günde subklinik hipokalsemiyi geçici olarak artırmasına rağmen, takip eden özellikle ilk 14 günde subklinik hipokalsemiyi önlediği görülmüştür. Yine D vitamini uygulanan grupta postpartum NEFA düzeyleri üzerine olumlu etki yaptığı gözlenmiştir. Vitamin D'nin yangısal yanıtta istatistiksel düzeyde önem göstermeyen geçici artışa neden olduğu ileri sürülebilir. Diğer yandan D vitamini uygulamasının LAI üzerine etkisi gözlenmezken, LFI üzerine kısmi olumlu etkisi olduğu kanısına varılmıştır.

6.KAYNAKLAR

- Abuajamieh M, Kvidera SK, Sanz Fernandez MV et al (2016) Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science* 109: 81-85.
- Adams JS, Hewison M (2010) Update in vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology& Metabolism* 95: 471-478.
- Agenäs S, Dahlborn K, Holtenius K (2003) Changes in metabolism and milk production during and after feed deprivation in primiparous cows selected for different milk fat content. *Livestock Production Science* 83:153-164.
- Akbar H, Cardoso FC, Meier S et al (2014) Postpartal subclinical endometritis alters transcriptome profiles in liver and adipose tissue of dairy cows. *Bioinformatics and Biology Insights* 8: 45-63.
- Aldred AR, Schreiber G (1993) The negative acute phase protein. Editörler: MACKIEWICZ I, KUSHNER I, BAUMANN H, *Acute Phase Proteins. Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications.* CRC Press, Boca Raton, Florida, pp: 21-37.
- Alsemgeest SP, Lambooy IE, Wierenga HK et al (1995) Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) in calves. *Veterinary Quarterly* 17: 9-12.
- Alsemgeest SP, Taverne MA, Boosman R et al (1993) Peripartum acute-phase protein serum amyloid-A concentration in plasma of cows and fetuses. *American Journal of Veterinary Research* 54: 164-167.
- Amadori M, Cogrossi S et al (2012) Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Research in Veterinary Science* 93: 695-704.
- Amer M ve Qayyum R (2012) Relation Between Serum 25 Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Symptomatic Adults (From The Continuous National Health And Examination Survey 2001 to 2006). *American Journal of Cardiology* 109: 226-230.
- Ametaj B, Nonnecke B, Horst R et al (2000) Effects of retinoic acid and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on IFN- γ secretion by mononuclear leukocytes from nulliparous and postparturient dairy cattle. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 70: 92-101.
- Ametaj BN (2005) A new understanding of the causes of fatty liver in dairy cows. *Advances in Dairy Technology* 17: 97-112.
- Ametaj BN, Bradford BJ, Bobe G et al (2005) Strong relationship between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science* 85: 165-175.
- Anonim 2014a (2010) Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Ankara.

- Ansari-Lari M, Nazifi S, Rezaei M et al (2008) Comparative study of plasma proteins including haptoglobin and serum amyloid A in different types of traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Comparative Clinical Pathology* 17: 245-249.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP (2004) Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 5387-5391.
- Arthington J, Qiu X, Cooke R et al (2008) Effects of preshipping management on measures of stress and performance of beef steers during feedlot receiving. *Journal of Animal Science* 86: 2016-2023.
- Asl NA, Nazifi S, Ghasrodashti AR et al (2011) Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. *Preventive Veterinary Medicine* 100: 38-43.
- Ballou SP, Kushner I (1992) C reactive protein and the acute phase response. *Advances in Internal Medicine* 37:313-336.
- Bang U, Novovic S, Andersen A et al (2011) Variations in serum 25-hydroxyvitamin D during acute pancreatitis: an exploratory longitudinal study. *Endocrinological Research* 36:135-141.
- Barchetta I, Angelico F, Del Ben M et al (2011) Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine* 9: 85.
- Batirel A, Gencer S, Özer S (2003) İnfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 3: 220-24.
- Batmaz H (2015) Sığırlarda sürü sağlığı ve yönetimi. 1.baskı, Alfa Akademi Basım Yayın Dağıtım, Bursa, s: 309-310.
- Batmaz H (2016) Sığırların İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma 3. Baskı, Fikret Özsan Matbaası, Bursa, s:133-138, 264-267.
- Bauman DE, Cronje PB (2000) Regulation of nutrient partitioning during lactation: Homeostasis and homeorhesis revisited. Editörler: BAUMAN DE, CRONJE PB, In: *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction*. CAB eBooks, pp: 311.
- Baydar E, Dabak M (2014) Serum iron as an indicator of acute inflammation in cattle. *Journal of Dairy Science* 97: 222-228.
- Beck G, Habicht GS (1986) Isolation and characterisation of a primitive interleukin-1 like protein from an invertebrate, *Asterias forbesi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83: 7429-7433.
- Becker JC, Heins BJ, Hansen LB (2012) Costs for health care of Holstein cows selected for large versus small body size. *Journal of Dairy Science* 95: 5384–5392.
- Berg JM (2012) Editörler: BERG JM, TYMOCZKO JL, STRYER L, *Biochemistry*, 7th edition W.H. Freeman, New York.
- Bertoni G, Minuti A, Trevisi E (2015) Immune system, inflammation and nutrition in dairy cattle. *Animal Production Science* 55: 943-948.
- Bertoni G, Trevisi E (2013) Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assesment of metabolic health in dairy herds. *Veterinary Clinics: Food Animals Practice* 29: 413-431.

- Bertoni G, Trevisi E, Han X et al (2008) Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 91: 3300-3310.
- Bhanumathy CD, Tang Y, Monga SPS et al (2002) ITIH-4 Serine Protease Inhibitor Regulated in Interleukin-6-Dependent Liver Formation: Role in Liver Development and Regeneration. *Developmental Dynamics* 223:59-69.
- Bikle DD, Gee E, Halloran B et al (1986) Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63: 954-959.
- Bikle DD, (2007) What's new in vitamin-D: 2006-2007. *Current Opinion Rheumatology* 19: 383-388.
- Bionaz M, Trevisi E, Calamari L et al (2007) Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90: 1740-1750.
- Bird S, Wang T, Zou J et al (2002) The first cytokine sequence within cartilaginous fish: IL-1 β in the small spotted catshark (*Scyliorhinus canicula*). *Journal of Immunology* 168: 3329-3340.
- Block E (1984) Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. *Journal of Dairy Science* 67: 2939.
- Bobe G, Young JW, Beitz DC (2004) Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 87: 3105-3124.
- Boosman R, Niewold TA, Mutsaers CW et al (1989) Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute-phase stimulant. *American Journal of Veterinary Research* 50: 1690-1694.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al (2003) The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Clinical Practice* 57: 258-261.
- Bossaert P, Trevisi E, Opsomer G et al (2012) The association between indicators of inflammation and liver variables during the transition period in high-yielding dairy cows: An observational study. *The Veterinary Journal* 192: 222-225.
- Bouillon R (2001) Vitamin D from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. Ed. *Endocrinology*. W.B.Saunders, Philadelphia, p.1009-10028.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al (2008) Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews* 29: 726-77.
- Bradford BJ (2011) The role of inflammation in metabolic disorders. *Proceedings of Mid-South Ruminant Nutrition Conference*. Grapevine, p: 35-41.
- Bradford BJ, Yuan K, Farney JK et al (2015) Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *Journal of Dairy Science* 98: 6631-6650.
- Bremner KC (1964) Studies on haptoglobin and haemopexin in the plasma of cattle. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 42: 643-656.
- Burke C, Meier S, McDougall S et al (2010) Relationships between endometritis and metabolic state during the transition period in pasture-grazed dairy cows. *Journal of Dairy Science* 93: 5363-73.
- Burton JM, Kimball S, Vieth R et al (2010) A phase I/ II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 74: 1852-1859.

- Caixeta LS, Ospina PA, Capel MB et al (2015) The association of subclinical hypocalcemia, negative energy balance and disease with bodyweight change during the first 30 days post-partum in dairy cows milked with automatic milking systems. *The Veterinary Journal* 204:150-156.
- Caixeta SL, Herman JA, Johnson GW et al (2018) Herd level monitoring and prevention of displaced abomasum in dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 34: 83-99.
- Cameron REB, Dyk PB, Herdt TH et al (1998) Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *Journal of Dairy Science* 81: 132-139.
- Care S, Trevisi E, Minuti A et al (2018) Plasma fructosamine during the transition period and its relationship with energy metabolism and inflammation biomarkers in dairy cows. *Livestock Science* 216: 138-147.
- Casas EJ, Lippolis D, Kuehn LA et al (2015) Seasonal variation in vitamin D status of beef cattle reared in the central United States. *Domestic Animal and Endocrinology* 52: 71-74.
- Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD et al (2012) Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics* 75: 4207-4231.
- Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V (2002) The systemic reaction during inflammation: the acute phase proteins. *Protein and Peptide Letters* 9: 211-23.
- Chamberlin WG, Middleton JR, Spain JN et al (2013) Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96: 7001-7013.
- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (2007) Lippincotts Illustrated Reviews; *Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri*.
- Chan JPW, Chang CC, Hsu WL et al (2010) Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. *Veterinary Clinical Pathology* 39: 72-78.
- Chapinal N, Carson M, Duffield TF et al (2011) The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science* 94: 4897-4903.
- Chassagne M, Barnouin J, Chacornac JP (1998) Biological predictors of early clinical mastitis occurrence in Holstein cows under field conditions in France. *Preventive Veterinary Medicine* 35: 29-38.
- Chew BP (1987) Vitamin A and β -carotene on host defense. *Journal of Dairy Science* 70: 2732-2743.
- Chew BP (1993) Role of carotenoids in the immune response. *Journal of Dairy Science* 76: 2804-2811.
- Clarck GR, Fraser CG (1993) Biological variation of acute phase proteins. *Annual Clinical Biochemistry* 30: 373-376.
- Çitil M (2011) Süt hummasının klinik ve subklinik tanısı. *Türkiye Klinik Veteriner Bilimleri Dergisi, Sığırların Metabolizma Hastalıkları Özel Sayısı* 2: 110-117.
- Constable P, Trefz MF, Stampfli H (2019) Effects of pH and the plasma or serum concentrations of total calcium, chloride, magnesium, L-lactate, and albumin on the plasma ionized calcium concentration in calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1-11.

- Constable PD, Miller GY, Hoffsis GF et al (1992) Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal Veterinary Research* 53: 1184-1192.
- Cooke R, Arthington J, Araujo D et al (2009) Effects of acclimation to human interaction on performance, temperament, physiological responses, and pregnancy rates of Brahman-crossbred cows. *Journal of Animal Science* 87: 4125-32.
- Dabak M (2011) Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluklarının etiopatogenezi. *Türkiye Klinik Veteriner Bilimleri Dergisi, Sığırların Metabolizma Hastalıkları Özel Sayısı 2*: 102-109.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systemic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44: 217-231.
- Dantzer R, Kelley KW (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behaviour and Immunity* 21: 153–160.
- Das R, Sailo L, Verma N et al (2016) Impact of heat stress on health and performance of dairy animals: A review. *Veterinary World* 9: 260-268.
- DeGaris PJ, Lean IJ (2008) Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal* 176: 58-69.
- Deignan T, Alwan A, Kelly J (2000) Serum haptoglobin: an objective indicator of experimentally- induced *Salmonella* infection in calves. *Research in Veterinary Science* 69: 153-58.
- DeLuca HF, Prah J, Plum LA (2011) 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25 hydroxy vitamin D or 25 hydroxyvitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 505:226-230.
- Dezfouli MM, Eftekhari Z, Sadeghian S et al (2013) Evaluation of hematological and biochemical profiles in dairy cows with left displacement of the abomasum. *Comperative Clinical Pathology* 22: 175-179.
- Di Rosa, M., Malaguarnera, F. Nicoletti et al (2011) Vitamin D3: A helpful immunomodulator. *Immunology* 134: 123–139.
- DiSilvestro RA (1986) Plasma levels of immunoreactive ceruloplasmin and other acute phase proteins during lactation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 183, 257–261.
- Doll K, Sickinger M, Seeger T (2009) New aspects in pathogenesis of abomasal displacement. *The Veterinary Journal* 181: 90-96.
- Don BR, Kaysen G (2004) Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis* 17: 432-437.
- Dong G, Liu S, Wu Y et al (2011) Diet-induced bacterial immunogens in the gastrointestinal tract of dairy cows: Impacts on immunity and metabolism. *Acta Veterinaria Scandinavia* 53.
- Drackley JK (1999) Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *Journal of Dairy Science* 82: 2259–2273.
- Drackley JK, Dann HM, Douglass GN et al (2005) Physiological, and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian Journal of Animal Sciences* 4: 323-344.
- Drackley JK, Overton TR, Douglas GN (2001) Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 84: 100–112.

- Dresner A, Laurent D, Marcucci M et al (1999) Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *Journal of Clinical Investigation* 103: 253-259.
- Du X, Liu G, Looor JJ et al (2018) Impaired hepatic autophagic activity in dairy cows with severe fatty liver is associated with inflammation and reduced liver function. *Journal of Dairy Sciences* 101: 1-11.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE et al (2010) Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *Journal Dairy Science* 93: 5764-5771.
- Duffield T, Sandals FD, Leslie KE et al (1998) Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 81: 2866–2873.
- Duffield TF (2000) Subclinical ketosis in lactating dairy cattle: metabolic disorders of ruminant. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 16: 231-232.
- Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW et al (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of Dairy Science* 92: 571-580.
- Eaton JW, Brandt P, Mahoney JR (1982) Haptoglobin: A natural bacteriostat, *Science* 215: 691-693.
- Eckersall PD, Bell R (2010) Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 185: 23–27.
- Emmanuel DGV, Dunn SM, Ametaj BN (2008) Feeding high proportion of barley grain stimulates an inflammatory response in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 91: 606-614.
- Fagliari JJ, Weiss DJ, McClenanhan D et al (2003) Serum protein concentrations in calves with experimentally induced pneumonic pasteurellosis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 55: 4.
- Farid SA, Honkawa K, Fath ME et al (2013) Serum paraoxonase-1 as marker improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Veterinary Research* 9-73.
- Fischer HJ, Sie C, Schumann E et al (2017) The Insulin Receptor Plays A Critical Role In T Cell Function And Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology* 198:1910-1920.
- Fisher AD, Knight TW, Cosgrove GP et al (2001) Effects of surgical or banding castration on stress responses and behaviour of bulls. *Australian Veterinary Journal* 79: 279–284.
- Fleck A (1989) Clinical and nutritional aspects of changes in acute phase proteins during inflammation. *The Proceedings of the Nutrition Society* 48: 347– 354.
- Francisco Veas (2011) Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. *Editörler: Trevisi E., Amadori A., Archetti I, Lacetera N, Bertoni G. Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases. InTech Europe, Slavka Krautzeka*, pp: 355-380.
- Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 340: 448–54.
- Ganheim C, Hultén C, Carlsson U (2003) The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/ or *Manheimia haemolytica*. *Journal of Veterinary Medicine Series B* 50: 183-190.

- Gauldie J, Richards C, Northemann W et al (1989) IFN beta 2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 557: 46–59.
- Gearhart MA, Curtis CR, Erb HN et al (1990) Relationship of changes in condition score to cow health in Holsteins. *Journal of Dairy Science* 73: 3132–3140.
- Gillet M, Kirsch P, Besnier P et al (2016) Subclinical hypocalcemia in French dairy cows: Study in a veterinary practice in the department of the Ardennes. 29 th World Buiatrics Congress, Dublin, p: 180.
- Gillund P, Reksen O, Grohn YT et al (2001) Body condition related to ketosis and reproductive performance in Norwegian dairy cows. *Journal of Dairy Science* 84: 1390–1396.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr (2009) Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 169: 384-390.
- Girard A, Dufort I, Sirard MA (2015) The effect of energy balance on the transcriptome of bovine granulosa cells at 60 days postpartum. *Theriogenology* 84: 1350-1361.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al (2000) Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine* 247: 260-268.
- Godson DL, Campos M, Attah-Poku SK et al (1996) Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 51: 277-292.
- Goff JP (2006) Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *Journal of Dairy Science* 89: 1292-1301.
- Goff JP (2008) The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal* 176: 50-57.
- Goff JP, Horst RL (1990) Effect of subcutaneously released 24F-1,25-dihydroxyvitamin D3 on incidence of parturient paresis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 73: 406–412.
- Goff JP, Horst RL (1997) Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science* 80: 1260–1268.
- Goff JP (2014) Calcium and Magnesium Disorders. *Veterinary Clinics of Food Animal* 30: 359-381.
- Gökçe Hİ, Bozukluhan K (2009) Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanında kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1: 1-14.
- Gonzalez-Ramon N, Alava MA, Sarsa JA et al (1995) The major acute phase serum protein in pigs is homologous to human plasma kallikrein sensitive PK-120. *FEBS Letters* 371: 227–230.
- Gonzalez-Rodríguez A, Mayoral R, Agra N, et al (2014) Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Disease* 5:e1179.
- Gordon JL, LeBlanc SJ, Duffield TF (2013) Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice* 29: 433-445.

- Gozho G, Krause D, Plaizier J (2006) Rumen lipopolysaccharide and inflammation during grain adaptation and subacute ruminal acidosis in steers. *Journal of Dairy Science* 89: 4404-13.
- Gozho GN, Krause DO, Plaizier JC (2007) Ruminal lipopolysaccharide concentration and inflammatory response during grain-induced subacute ruminal acidosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90: 856-866.
- Graugnard DE, Bionaz M, Trevisi E et al (2012) Blood immunometabolic indices and polymorphonuclear neutrophil function in peripartum dairy cows are altered by level of dietary energy prepartum. *Journal of Dairy Science* 95: 1749-1758.
- Green BL, McBride BW, Sandals D (1999) The impact of a monensin controlled-release capsule on subclinical ketosis in the transition dairy cow. *Journal of Dairy Science* 82: 333-342.
- Gregor MF, Hotamisligil GS (2011) Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review Immunology* 29: 415-445.
- Gregor MF, Misch ES, Yang L et al (2013) The role of adipocyte XBP1 in metabolic regulation during lactation. *Cell Reports* 3: 1430-1439.
- Grimble RF (1990) Nutrition and cytokine action. *Nutritional Research Reviews* 3: 193-210.
- Grummer RR (1993) Etiology of lipid related metabolic disorders in periparturient dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 76, 3882-3896.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewald TA (2005) Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B* 11: 1045-1056.
- Grünberg W, Staufienbiel R, Constable PD et al (2009) Liver phosphorus content in Holstein-Friesian cows during the transition period. *Journal of Dairy Science* 92: 2106-2117.
- Guertin, DA ve Sabatini, DM (2007) Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell* 12: 9-22.
- Gümen A (2015a) Erken Laktasyon Döneminin Yönetimi ve Sağlığı. Editör: BATMAZ H, Sığırlarda Sürü Sağlığı ve Yönetimi, 1. Baskı, Alfa Aktüel Yayınları, Bursa, s: 200-204.
- Gürdöl F, Ademoğlu E (2010) Biyokimya. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
- Guzelbektes H, Sen I, Ok M et al (2010) Serum Amyloid A and Haptoglobin Concentrations and Liver Fat Percentage in Lactating Dairy Cows with Abomasal Displacement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 213-219.
- Habif S (2005) İnflamatuar yanıtta akut faz proteinler. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 43: 55-65.
- Hadley GL, Wolf CA, Harsh SB (2006) Dairy cattle culling patterns explanations and implications. *Journal of Dairy Science* 89: 2286-2296.
- Hajimohammadi A, Nazifi S, Ansari-Lari M et al (2013) Identifying relationships among acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen, ceruloplasmin) and clinical findings in dairy calf diarrhea. *Comperative Clinical Pathology* 22: 227-232.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR et al (2006) Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 113: 21-29.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al (2003) The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cellular and molecular biology* 49: 277-300.

- Heegaard PMH, Godson DL, Toussaint MJM (2000) The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus, *Veterinary Immunology and Immunopathology* 77: 151-159.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal* 265: 621–636.
- Herdth TH (1988) Fatty liver in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 4: 259–264.
- Herdth TH, Emery RS (1992) Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 8: 91–106.
- Herdth, TH (2000) Ruminant adaptation to negative energy balance. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 16: 215–230.
- Hirvonen J, Eklund K, Teppo AM et al (1999) Acute phase response in dairy cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Acta Veterinaria Scandinavia* 40: 35-46.
- Höfner MC, Fosbery MW, Eckersall PD et al (1994) Haptoglobin response of cattle infected with foot-and-mouth disease virus. *Research in Veterinary Science* 57: 125-128.
- Holcombe SJ, Wisnieski L, Gandy J et al (2017) Reduced serum vitamin D concentrations in healthy early-lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 101: 1488-1494.
- Holick MF (2005) The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition* 22: 2739-2747.
- Holick, MF (2007) Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007, 357, 266–281.
- Holick MF (2009) Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology* 19: 73-78.
- Horadagoda A, Eckersall PD, Hodgson JC et al (1994) Immediate responses in serum TNF α and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves. *Research in Veterinary Science* 57: 129-132.
- Horadagoda NU, Knox KMG, Gibbs HA et al (1999) Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Veterinary Record* 144: 437-441.
- Horst RL (1986) Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow. *Journal of Dairy Science* 69: 604.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA (1994) Calcium and vitamin D metabolism in the dairy cow. *Journal of Dairy Science* 77: 1936-1951.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA et al (1997) Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 80: 1269-1280.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA (2003) Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Veterinaria Scandinavia Supplement* 97: 35-50.
- Horst RL, Jorgensen NA, DeLuca HF (1978) Plasma 1.25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in periparturient dairy cows. *American Journal of Physiology* 235:E634.
- Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860–867. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1002 ,(07.02.2019).

- <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=85&locale=tr> (07.02.2019)
- Huang H, Potter AA, Campos M et al (1999) Pathogenesis of porcine Actinobacillus pleuropneumoniae, Part II: Roles of proinflammatory cytokines, Canadian Journal of Veterinary Research 63: 69-78.
- Hulten C, Demmers S (2002) Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. Equine Veterinary Journal 34: 693-698.
- Hulten C, Sletten K, Foyen Bruun C et al (1997) The acute phase serum amyloid A (SAA) in the horse: isolation and characterisation of three isoforms. Veterinary Immunology and Immunopathology 57: 215-227.
- Humblet MF, Coghe J, Lekeux Godeau JM (2004) Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. Research in Veterinary Science 77: 41-47.
- Humblet MF, Guyot H, Boudry B et al (2006) Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. Veterinary Clinical Pathology 35: 188-193.
- Hussein AH, Staufenbiel R, Müller AJ et al (2012) Ceruloplasmin activity in Holstein dairy cows: effects of lactation stages and anticoagulants. Comperative Clinical Pathology 21: 705-710.
- Huzzey JM, Duffield TF, LeBlanc SJ et al (2009) Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. Journal of Dairy Science 92: 621-625.
- Huzzey JM, Mann S, Nydam DV et al (2015) Associations of peripartum markers of stress and inflammation with milk yield and reproductive performance in Holstein dairy cows. Preventive Veterinary Medicine 120: 291-297.
- Huzzey JM, Nydam DV, Grant RJ et al (2011) Associations of prepartum plasma cortisol, haptoglobin, fecal cortisol metabolites, and nonesterified fatty acids with postpartum health status in Holstein dairy cows. Journal of Dairy Science 94: 5878-89.
- Huzzey, JM, Veira DM, Weary DM et al (2007) Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. Journal of Dairy Science 90: 3220-3233.
- IBM SPSS Statistics 20.0 Software Programme.
- Jacobsen S, Toelboell T, Andersen PH (2005) Dose dependency and individual variability in selected clinical, haematological and blood biochemical responses after systemic lipopolysaccharide challenge in cattle. Veterinary Research 36: 167-178.
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE et al (2009) Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. Journal of Translational Medicine 7, 28.
- Jorritsma R, Jorritsma H, Schukken YH (2001) Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. Livestock Production Science 68: 53-60.
- Julien WE, Conrad HR, Hibbs JW et al (1977) Milk fever in dairy cows. VII. Effect of injected vitamin D3 and calcium and phosphorus intake on incidence. Journal of Dairy Science 60: 431-436.

- Kamgarpour R, Daniel RC, Fenwick DC et al (1999) Postpartum subclinical hypocalcaemia and effects on ovarian function and uterine involution in a dairy herd. *The Veterinary Journal* 158: 59–67.
- Kaneene JB, Miller R, Herdt TH et al (1997) The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine* 31: 59-72.
- Kaneko JJ (1997) Carbonhydrate metabolism and its diseases. Editörler: KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML, Serum proteins and the dysproteinemias, in clinical biochemistry of domestic animals, 5th edition, Academic press, London, UK, pp: 117-38.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (2008) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th Edition, Academic press, London.
- Karreman HJ, Wentink GH, Wensing T (2000) Using serum amyloid A to screen dairy cows for subclinical inflammation. *Veterinary Quarterly* 22: 175-178.
- Katoh N (2002) Relevance of Apo lipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum disease in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science* 64: 293-307.
- Katoh N, Nakagawa H (1999) Detection of haptoglobin in the high-density lipoprotein and the very high-density lipoprotein fractions from sera of calves with experimental pneumonia and cows with naturally occurring fatty liver. *The Journal of Veterinary Medical Science* 61: 119- 124.
- Kauppinen, K (1983) Correlation of whole blood concentrations of acetoacetate, B-hydroxybutyrate, glucose and milk yield. *Acta Veterinaria Scandinavia* 24: 337–348.
- Kaya S, Merhan O, Kacar C (2016) Determination of ceruloplasmin, some other acute proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Veterinary World* 9: 1056-1062.
- Kehrli Jr ME, Nonnecke ME, Roth JA (1989) Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *American Journal of Veterinary Research* 50: 207-214.
- Kelly, JM (1977) Changes in serum B hydroxybutyrate concentrations in dairy cows kept under commercial farm conditions. *Veterinary Record* 101: 499–502.
- Kent JE, Goodall J (1991) Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Veterinary Journal* 23: 59-66.
- Khafipour E, Krause DO, Plaizier JC (2009) A grain- based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *Journal of Dairy Science* 92: 1060-1070.
- Kim KH, Jeong YT, Oh H et al (2013) Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nature Medicine* 19: 83-92.
- Kirbas A, Ozkanlar Y, Aktas MS (2015) Acute phase biomarkers for inflammatory response in dairy cows with traumatic reticuloperitonitis. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 70: 23-9.
- Kulcsár M, Kátai L, Balogh O et al (2005) Metabolic and endocrine changes, inflammatory proteins and ovarian activity in dairy cows with acute puerperal metritis. *Abstract Reproduction Domestic Animal* 40: 407.

- Kumar R (1984) The metabolism and function of vitamin D. Editör: De LUCA HF, Vitamin D: Basic and Clinical Aspects. R. Kumar, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, pp:1.
- Kurek L, Lutnicki K, Klucinski W et al (2015) Effect on hypocalcemia on the function of parenchymal organs in cows at the peak of lactation. *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science and Practice* 71: 307-311.
- Kurek L, Lutnicki K, Klucinski W et al (2016) Changes in selected biochemical blood parameters following various methods of postpartum hypocalcaemia prophylaxis. *Journal of Elementology* 21: 77-87.
- Kushner I, Mackiewicz A (1987) Acute phase proteins as disease markers. *Disease Markers* 1-11.
- Kvidera SK, Dickson MJ, Abuajamieh M et al (2017) Intentionally induced intestinal barrier dysfunction causes inflammation, affects metabolism, and reduces productivity in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Sciences* 100: 4113-4127.
- Lacetera N, Scalia D, Bernabucci U et al (2005) Lymphocyte functions in overconditioned cows around parturition. *Journal of Dairy Science* 88: 2010-2016.
- Laplante M ve Sabatini DM (2009) mTOR signaling at a glance. *J Cell Science* 122: 3589-3594.
- Leblanc S (2010) Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development* 56: 29-35.
- LeBlanc SJ, Herdt TH, Seymour WM et al (2004) Peripartum serum vitamin E, retinol, and β -carotene in dairy cattle and their associations with disease. *Journal of Dairy Science* 87: 609-619.
- LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF (2005) Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 88: 159-170.
- LeBlanc SJ, Lissemore DD, Kelton DF et al (2006) Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 89: 1267-1279.
- Lee S, Clark SA, Gill RK et al (1994) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic b-cell function: vitamin D receptors, gene expression and insulin secretion. *Endocrinology* 134: 1602-1610.
- Li G, Lin Li, Wang Y et al (2019) 1, 25(OH)₂ D₃ Protects Trophoblasts Against Insulin Resistance and Inflammation Via Suppressing mTOR Signaling. *Reproductive Sciences* 26: 223-232.
- Li R, Guo E, Yang J et al (2017) 1,25(OH)₂ D₃ attenuates hepatic steatosis by inducing autophagy in mice. *Obesity* 25: 561-567.
- Lippolis JD, Reinardt TA, Sacco RA et al (2011) Treatment of an Intramammary Bacterial Infection with 25-Hydroxyvitamin D₃. *PloS ONE* 6, e25479.
- Littledike ET, Horst RL (1980) Problems with vitamin D injections for prevention of milk fever: toxicity of large doses and increased incidence of small doses. *Journal of Dairy Science* 63: 89.
- Littledike ET, Stuedemann JA, Wilkinson SR (1983) Grass tetany syndrome. *Proceedings of John Lee Pratt International Symposium on the Role of Magnesium in Animal Nutrition*. Blacksburg, Virginia, s:173.
- Liu TY, Xiong XQ, Ren XS et al (2016) FNDC5 alleviates hepatosteatosis by restoring AMPK/mTOR-mediated autophagy, fatty acid oxidation, and lipogenesis in mice. *Diabetes* 65: 3262-3275.

- Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PMH et al (2008) Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Veterinary Research Communications* 32: 575-82.
- Lopez-Munoz P, Beltran B, Saez-Gonzalez E et al (2019) Influence of Vitamin D Deficiency on Inflammatory Markers and Clinical Disease Activity in IBD Patients. *Nutrients* 11: 1059.
- Lovstad RA (2006) A kinetic study on the phenothiazine dependent oxidation of NADH by bovine ceruloplasmin. *Biometals* 19: 1-5.
- Lucey S, Rowlands GJ, Russell AM (1986) Short-term associations between disease and milk yield of dairy cows. *Journal of Dairy Research* 53: 7–15.
- Lum JJ, DeBerardinis RJ, Thompson CB (2005) Autophagy in metazoans: Cell survival in the land of plenty. *Nature Reviews of Molecular Cell Biology* 6: 439-448.
- Mackiewicz A (1997) Acute phase proteins and transformed cells. *International Review of Cytology* 170: 225-300.
- Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H (1993) Acute phase proteins molecular biology, biochemistry, and clinical applications. CRC Press, Boca Raton.
- Majno G, Joris I (1996) Introduction to inflammation. Editörler: MAJNO G, JORIS I, Cells tissues and disease. Principles of general pathology. 2nd Edition, Blackwell Science, Cambridge–Oxford–London. pp: 307-309.
- Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA et al (2007) A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 176: 208-213.
- Martinez N, Risco CA, Lima FS et al (2012) Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science* 95: 7158-7172.
- Martinez N, Sinedino LDP, Bisinotto RS et al (2014) Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 97: 874-887.
- Martinez N, Sinedino LDP, Bisinotto RS et al (2016) Effects of oral calcium supplementation on mineral and acid-base status, energy metabolites, and health of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science* 99: 8397-8416.
- Martinez-Lopez N, Singh R (2015) Autophagy and lipid droplets in the liver. *Annual Review of Nutrition* 35: 215-237.
- Martinez-Subiela S, Tecles F, Ceron JJ (2007) Comparison of two automated spectrophotometric methods for ceruloplasmin measurement in pigs. *Research in Veterinary Science* 83: 12-19.
- McArt JAA, Nydam DV, Oetzel GR (2012) Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 95: 5056-5066.
- McArt JA, Nydam DV, Oetzel GR (2013) Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle. *Journal Dairy Science* 96: 198–209.
- McCarthy M, Mann MS, Nydam DV et al (2015) Short communication: concentrations of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in dairy cows are not well correlated during the transition period. *Journal of Dairy Science* 98: 6284-6290.
- McDonald TL, Larson MA, Mack DR et al (2001) Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology Immunopathology* 83: 203-211.

- Mecitoğlu Z, Batmaz H (2015) Metabolizma Hastalıkları. Sığırlarda Sürü Sağlığı ve Yönetimi. Alfa Aktüel Yayınları Bursa, s: 294-304.
- Medhizitov R (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454: 428–435.
- Mizuhara H, O'Neill E, Seki N et al (1994) T cell activation- associated hepatic injury: Mediation by tumor necrosis factors and protection by Interleukin-6. *Journal of Experimental Medicine* 179: 1529-1537.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM (2008) Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 451: 1069-1075.
- Morimatsu M, Syuto B, Shimada N et al (1991) Isolation and characterisation of bovine haptoglobin from acute phase sera. *Journal of Biological Chemistry* 266: 11833-11837.
- Müller-Decker K (1999) Cyclooxygenases. Editor: FÜRSTENBERGER MF, Prostaglandins, Leukotriens and other Eicosanoids, Wiley-VCH, Germany, pp: 65-88.
- Mulligan FJ, Doherty ML (2008) Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal* 176: 3–9.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al (2006) Serum 25- hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association* 296: 2832-2838.
- Murata H, Miyamoto T (1993) Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *The British Veterinary Journal* 149: 277-283.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004) Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal* 168: 28–40.
- Murray RD, Horsfield JD, McCormick WD et al (2008) Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Veterinary Record* 163: 561-565.
- Murtaugh MP (1994) Porcine cytokines. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 43: 37-44.
- Murtaugh MP, Baarsch MJ, Zhou Y et al (1996) Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Veterinary Immunology Immunopathology* 54: 45-55.
- Myers M, Murtaugh MP (1995) Cytokines in animal health and disease, Marcel Dekker, New York.
- Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S et al (1997) Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Research in Veterinary Science*, 62: 137-141.
- National Research Council (2001) Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th. ed. National Academy Press, Washington, DC pp: 162–168.
- Nazifi S, Ansari-Lari M, Asadi-Fardaqi J (2009b) The use of receiver operating characteristic (ROC) analysis to assess the diagnostic value of serum amyloid A, haptoglobin and fibrinogen in traumatic reticuloperitonitis in cattle. *The Veterinary Journal* 182: 315-319.
- Nazifi S, Rezakhani A, Moaddeli A, (2009a) Study on diagnostic values of haptoglobin and serum amyloid A concentration in bovine heart diseases. *Comparative Clinical Pathology* 18: 47–51.
- Need AG (2006) Bone resorption markers in vitamin D in sufficiency. *Clinica Chimica Acta* 368: 48-52.

- Nelson CD, Lippolis JD, Reinhardt TA et al (2016) Vitamin D status of dairy cattle: Outcomes of current practices in the dairy industry. *Journal of Dairy Science* 99: 10150-10160.
- Nelson CD, Nonnecke BJ, Reinhardt TA et al (2011) Regulation of Mycobacterium-Specific Mononuclear Cell Responses by 25-Hydroxyvitamin D₃. *PloS One* 6, e21674.
- Nelson CD, Reinhardt TA, Lippolis JD (2012) Vitamin D signaling in the bovine immune system: A model for understanding human vitamin D requirements. *Nutrients* 4: 181-196.
- Nelson, CD, Reinhardt TA, Beitz DC et al (2010) In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection. *PLoS ONE*, 5 e15469.
- Nelson CD, Reinhardt TA, Thacker TC et al (2010a) Modulation of the bovine innate immune response by production of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in bovine monocytes. *Journal of Dairy Science* 93: 1041-1049.
- Newton K, Dixit VM (2012) Signalling in Innate Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4:a006049.
- Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S et al (2005) JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 280: 35361-35371.
- Nielen M, Aarts MGA, Ad GM et al (1994) Evaluation of two cow-side tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Canadian Veterinary Journal* 35: 229-232.
- Nightingale CR, Sellers MD, Ballou MA (2015) Elevated plasma haptoglobin concentrations following parturition are associated with elevated leukocyte responses and decreased subsequent reproductive efficiency in multiparous Holstein dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 164: 16-23.
- Nishimura H, Kakizaki I, Muta T et al (1995) cDNA and deduced amino acid sequence of human PK-120, a plasma kallikrein-sensitive glycoprotein. *FEBS Letters* 357: 207-211.
- Niyaz ÖC, İnan H (2016) Türkiye’ de Süt sektörünün mevcut durumu ve sektöre yönelik politikaların irdelenmesi. VII. Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresi, Isparta, s, 829-838.
- Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF et al (2014) Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *Journal of Dairy Science* 97: 5566-5579.
- Norman AW (2008) From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition* 88: 491-499.
- Oetzel GR (2004) Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 20: 651-674.
- Olsen HG, Knutsen TM, Lewandowska-Sabat AM et al (2016) Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (GC) gene in clinical mastitis and milk production. *Genetics Selection Evolution* 48: 79-92.
- Omur A, Kirbas A, Aksu E et al (2016) Effects of antioxidant vitamins (A, D, E) and trace elements (Cu, Mn, Se, Zn) on some metabolic and reproductive profiles in

- dairy cows during transition period. *Polish Journal of Veterinary Science* 19: 697-706.
- Ospina PA, Nydam DV, Stokol T et al (2010) Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science* 93: 3595-3601.
- Ospina PA, Nydam DV, Stokol T et al (2010a) Associations of elevated nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *Journal of Dairy Science* 93: 1596-1603.
- Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z (2008) D vitamininin biokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 6: 23-31.
- Örmeci Kart, ÇM ve Demircan V (2014) Dünyada ve Türkiye'de Süt ve Süt Ürünleri Üretimi, Tüketimi ve Ticaretindeki Gelişmeler. *Akademik Gıda Dergisi*, 12: 78-96.
- Pearce SC, Mani V, Weber TE et al (2013) Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *Journal of Animal Science* 91: 5183–5193.
- Pepys MB, Baltz ML (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (Pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in Immunology* 34: 141-212.
- Petersen HH, Ersbøll AK, Jensen CS et al (2002) Variation of serum haptoglobin concentration in slaughter pigs of different health status. *Preventive Veterinary Medicine* 54: 325-335.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH (2004) Application of acute phase protein measurement in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 35: 163–87.
- Pike JW, Meyer MB, Watanuki M et al (2007) Perspectives on mechanisms of gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its receptor. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103: 389-395.
- Pineiro M, Andres M, Iturralde M et al (2004) ITIH4 (Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4) Is a New Acute-Phase Protein Isolated from Cattle during Experimental Infection. *Infection and Immunity* 72: 3777-3782.
- Pires JA, Souza AH, Grummer RR (2007) Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 90: 2735–2744.
- Pohl A, Burfeind O, Heuwieser W (2015) The associations between postpartum serum haptoglobin concentration and metabolic status, calving difficulties, retained fetal membranes, and metritis. *Journal of Dairy Science* 98: 4544-4551.
- Putnam FW (1975) *Haptoglobin*, Editör: Putnam FW., The plasma proteins, Academic Press.
- Qu Y, Fadden AN, Traber MG et al (2014) Potential risk indicators of retained placenta and other diseases in multiparous cows. *Journal Dairy Science* 97: 4151-4165.
- Quiroz-Rocha, GF, LeBlanc SJ, Duffield TF et al (2010) Effect of sampling time relative to the first daily feeding on interpretation of serum fatty acid and β -hydroxybutyrate concentrations in dairy cattle. *Journal Dairy Science* 93: 2030–2033.

- Raboisson D, Mounie M, Maigne E (2014) Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science* 97: 7547-7563.
- Radostits OM (2005) *Herd Health*. Editör: RADOSTITS OM. 3rd edition. Elsevier Canada.
- Radostits OM (2007) *Diseases of the newborn*. Editörler: RADOSTITS OM, GAY CC, HINDCLIFF K, CONSTABLE P, *Veterinary Medicine A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10th Edition, Saunders Elsevier, Oxford University Press, New York, pp: 127-160.
- Rajala-Schultz PJ, Grohn YT, McCulloch CE (1999) Effects of milk fever, ketosis, and lameness on milk yield in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 82: 288-294.
- Ramos-Nieves JM, Thering BJ, Waldron MR et al (2009) Effects of anion supplementation to low potassium prepartum diets on macromineral status and performance of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 92: 5677-5691.
- Reece WO (2004) *Dukes Veterinary Physiology*. Çeviren: YILDIZ S, cilt 2, 12. baskı, Medipress yayınevi, Malatya, s:557-558.
- Reid D, Toole B, Knox S et al (2011) The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *American Journal of Clinical Nutrition* 9: 1006-1011.
- Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ et al (2011) Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal* 188: 122–124.
- Rhodes SG, Terry LA, Hope J et al (2003) 1,25- dihydroxyvitamin D3 and development of tuberculosis in cattle. *Veterinary Immunology* 10: 1129-1135.
- Rico JE, Bandaru VVR, Dorskind JM et al (2015) Plasma ceramides are elevated in overweight Holstein dairy cows experiencing greater lipolysis and insulin resistance during the transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Dairy Sciences* 98: 7757-7770.
- Rodriguez P, Darmon N, Chappuis P (1996) Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: Effect of high dietary zinc. *Gut* 39:416–422.
- Rollin E, Berghaus RD, Rapnicki P et al (2010) The effect of injectable butaphosphan and cyano- cobalamin on postpartum serum β -hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 93: 978– 987.
- Rosenbaum S, Ringseis R, Hillen S et al (2012) Genome-wide transcript profiling indicates induction of energy-generating pathways and an adaptive immune response in the liver of sows during lactation. *Comperative Biochemistry and Physiology D: Genomics and Proteomics* 7: 370–381.
- Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV et al (2012) Differential Expression of Cytokines in Response to Respiratory Syncytial Virus Infection of Calves with High or Low Circulating 25-Hydroxyvitamin D3. *PloS ONE* 7, e33074.
- Sadek MK, Shaheen H (2013) Biochemical efficacy of vitamin D in ameliorating endocrine and metabolic disorders in diabetic rats. *Journal of Pharmaceutical Biology* 52: 591-596.
- Şahin P ve Özenci ÇÇ (2013) Rapamisin ve erkek infertilitesi: Literatürdeki yeni bulgulara kısa bi bakış. *Erkek Üreme Sağlığı* 54: 195-197.
- Saini PK, Webert DW (1991) Application of acute phase reactants during antemortem and postmortem meat inspection. *Journal of American Veterinary Medical Association* 198: 1898-1901.

- Sander AK, Piechotta M, Schlamberger G et al (2011) Ex vivo phagocytic overall performance of neutrophilic granulocytes and the relation to plasma insulin-like growth factor-I concentrations in dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science* 94: 1762-1771.
- Sangvanich P, Mackness B, Gaskell SJ et al (2003) The effect of high-density lipoproteins on the formation of lipid/protein conjugates during in vitro oxidation of low-density lipoprotein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 300: 501–506.
- Sanz-Fernandez MV, Pearce SC, Gabler NK (2014) Effects of supplemental zinc amino acid complex on gut integrity in heat-stressed growing pigs. *Animal* 8: 43–50.
- Schachter D, Rosen SM (1959) Active transport of Ca⁴⁵ by the small intestine and its dependence on vitamin D. *American Journal of Physiology* 196: 357-362.
- Schijns VECJ, Horzinek MC (1997) *Cytokines in veterinary medicine*, CAB International, Wallingford.
- Schirmann K, Chapinal N, Weary DM et al (2013) Short communication: Rumination and feeding behavior before and after calving in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96: 7088–7092.
- Schneider A, Corrêa MN, Butler WR (2013) Short communication: Acute phase proteins in Holstein cows diagnosed with uterine infection. *Research in Veterinary Science* 95: 269–271.
- Schuster I, Egger H, Bikle D et al (2001) Selective inhibition of vitamin D hydroxylases in human keratinocytes. *Steroids* 66: 409-422.
- Seifi HA, LeBlanc SJ, Leslie KE et al (2011) Metabolic predictors of post partum diseases and culling risk in dairy cattle. *The Veterinary Journal* 188: 216-220.
- Seifi HA, LeBlanc SJ, Vernooy E et al (2007) Effect of Isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk production, and health in dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science* 90: 4184-4191.
- Şentürk S, Cihan H, Mecitoğlu Z et al (2016) Prevalance of Ketosis in Dairy Herds Marmara, Aegean and Mediterranean Regions of Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 63: 283-288.
- Shin YC, Jung CH, Kim HJ et al (2016) The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 90: 98-104.
- Sipe JD (1985) Acute phase proteins in chronic inflammation. Editör: Koj A. *The acute phase response to injury and infection*. Elsevier, pp: 273-284.
- Skinner JG, Brown RAL, Roberts L (1991) Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Veterinary Record* 128: 147–149.
- Sobiech P, Rypuła K, Wojewoda-Kotwica B et al (2010) Usefulness of calcium-magnesium products in parturient paresis in HF cows. *Journal of Element* 15: 693-704.
- Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL (2009) Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Animal Health Research Reviews* 10: 53-63.
- Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M et al (1999) Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 19: 2214–2225.

- Sorge US, Molitor T, Linn J et al (2013) Cow-level association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibody seropositivity: a pilot study. *Journal of Dairy Science* 96: 1030-1037.
- Spach KM, Hayes CE (2005) Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *Journal of Immunology* 175: 4119-4126.
- Steel DM, Whitehead AS (1994) The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 15: 81–88.
- Stenfeldt C, Heegaard PM, Stockmarr A et al (2011) Analysis of the acute phase responses of Serum Amyloid A, Haptoglobin and Type 1 Interferon in cattle experimentally infected with foot-and-mouth disease virus serotype O. *Veterinary Research* 42.
- Stewart PA (1983) Modern quantitative acid–base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 61: 1444–1461.
- Stoakes SK, Nolan EA, Valko DJ et al (2015) Characterizing the effect of feed restriction on biomarkers of leaky gut. *Journal of Dairy Science* 98: 274.
- Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R et al (1999) New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of Clinical Immunology* 19: 203-214.
- Suthar VS, Canelas-Raposo J, Deniz A et al (2013) Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal Dairy Science* 96: 2925–2938.
- Szczubial M, Dabrowski R, Kankofer M et al (2008) Concentration of serum amyloid A and activity of ceruloplasmin in milk from cows with clinical and subclinical mastitis. *Bulletin of the Veterinary Institute Pulawy* 52: 391-395.
- Şanlı Y. (2006) *Veteriner Klinik Farmakoloji*. 4.Baskı, Medipress, Malatya, 2.cilt, 754-763.
- Talapatra I, Tymms DJ (2010) A case of proximal myopathy resulting from multiple causes. *European Journal of General Medicine* 7: 429- 432.
- Thilising-Hansen T, Jorgensen RJ, Ostergaard S. (2002) “Milk fever control principles: A review.” *Acta Veterinaria Scandinavia* 43: 1-19.
- Thomas MK, Demay MB (2000) Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 29: 611-627.
- Tothova C, Nagy O, Seidel H (2011) The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in Heifers. *Acta Veterinaria (Beograd)* 61: 141-50.
- Tothova CS, Nagy O, Seidel H et al (2008) Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre- and postpartal period. *Acta Veterinaria Brno* 77: 51–57.
- Trent A (2004). *Surgery of the abomasum*. Editörler: TRENT A, FUBINI SL, DUCHARME NG. *Farm Animal Surgery*. Saunders, St Louis (MO), pp: 196–239.
- Trevisi E, Bertoni G (2008) Attenuation with acetylsalicylate treatments of inflammatory conditions in periparturient dairy cows. Editör: QUINN PI, Aspirin and health research progress. Nova Science Publishers, Hauppauge, New York pp: 23-37.

- Trevisi E, Ferrari A, Piccioli-Cappelli F et al (2010a) An additional study on the relationship between the inflammatory condition at calving time and net energy efficiency in dairy cows. *Energy and Protein Metabolism and Nutrition* 127: 489-490.
- Trevisi E, Minuti A (2018) Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. *Research in Veterinary Science* 116: 47-54.
- Trevisi E, Zecconi A, Bertoni G et al (2010b) Blood and milk immune and inflammatory profiles in periparturient dairy cows showing a different liver activity index. *Journal of Dairy Research* 77: 310-317.
- Trevisi E, Amadori M, Cogrossi S et al (2012) Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Research in Veterinary Science* 93: 695-704.
- Tuna GE, Uluş B (2015) Hastalıkların biyobelirteçleri olarak akut faz proteinleri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri İç Hastalıkları-Biyobelirteçler ve Klinik Kullanımları: Güncel Yaklaşımlar Özel Sayısı 1*: 8-19
- Turk R, Folnožic I, Duricic D et al (2016) Relationship between paraoxonase-1 activity and lipid mobilisation in transition dairy cows. *Veterinarski Arhiv* 86: 601-612.
- Turk R, Juretić D, Gereš A et al (2008) Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science* 108: 98-106.
- Turk R, Juretic D, Geres D et al (2004) Serum paraoxonase activity and lipid parameters in the early postpartum period of dairy cows. *Research in Veterinary Sciences* 76: 57-61.
- Turk R, Juretic D, Geres D et al (2005) Oxidative Stress in Dairy Cows Serum Paraoxonase Activity Related to Hepatomegaly. *Croatica Chemica Acta* 3: 375-378.
- Ueno T, Komatsu M (2017) Autophagy in the liver: Functions in health and disease. *Nature reviews of Gastroenterology & hepatology* 14: 170-184.
- Ulutas B, Tan T, Ulutas P et al (2011) Haptoglobin and serum amyloid a responses in cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Acta Scientiae Veterinariae* 39: 973.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al (2010) Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *American Journal of Clinical Nutrition* 91: 1255-1260.
- Vailati Riboni M, Meier S, Priest NV (2015) Adipose and liver gene expression profiles in response to treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug after calving in grazing dairy cows. *Journal Dairy Science* 98: 3079–3085.
- Van de Braak AE, van't Klooster AT, Malestein A et al (1987) Influence of a deficient supply of magnesium during the dry period on the rate of calcium mobilisation by dairy cows at parturition. *Research in Veterinary Science* 42: 101–108.
- Van Epps-Fung M, Williford J, Wells A et al (1997) Fatty acid- induced insulin resistance in adipocytes. *Endocrinology* 138: 4338-4345.
- Van Saun RJ, Todd A, Varga GA (2005) Serum mineral concentrations and risk of periparturient disease. *Proceedings of American Association of Bovine Practitioners* 38: 178–179.
- Vieira-Neto A, Lima RP, Lopes F et al (2017) Use of calcitriol to maintain postpartum blood calcium and improve immune function in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 100: 5805-5823.

- Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25 Hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *American Journal of Clinical Nutrition* 69: 842-856.
- Waldron J, Ashby H, Cornes M et al (2013) Vitamin D: a negative acute phase reactant. *Journal of Clinical Pathology* 66: 620-622.
- Wang T, Pencina MJ, Booth SL et al (2008) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 117: 503-511.
- Weibel DM, Finck BN, Baker DH et al (1997) Time course of increased plasma cytokines, cortisol, and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide. *Journal of Animal Science* 75: 1514-1520.
- Welsh FK, Farmery SM, MacLennan K et al (1998) Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 42: 396-401.
- Wensing T (1999) Infection, inflammation and stress inhibit growth. Mechanisms and non-specific assessment of the processes by acute phase proteins. *Editörler: GRUYS E, TOUISSANT MJM, LANDMAN WJM, TIVAPASI M, CHAMANZA R, VAN VEEN L, Production diseases in farm animals, 2, Wageningen Press, The Netherlands, pp: 72-87.*
- Wharton B, Bishop N (2003) Ricets. *The Lancet* 362: 1389-1400.
- Wheelock JB, Rhoads RP, Vanbaale MJ et al (2010) Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 93: 644-655.
- Wildman EE, Jones GM, Wagner PE et al (1982) A dairy cow body condition scoring system and its relationship to selected production characteristics *Journal of Dairy Science* 65: 495-501.
- Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z et al (2000) Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *The Lancet* 355: 618-621.
- Williams B, Williams AJ, Anderson ST (2008) Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 27: 941-942.
- Wittek T, Sen I, Constable PD (2007) Changes in abdominal dimensions during late gestation and early lactation in Holstein-Friesian heifers and cows and their relationship to left displaced abomasum. *Veterinary Record* 161: 155-161.
- Wittum TE, Young CR, Stanker LH et al (1996) Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research* 57: 646-649.
- Yang FM, Haile DJ, Berger FG (2003) Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. *American Journal of Physiology and Lung Cell Molecular Physiology* 284: 402-409.
- Young CR, Wittum TE, Stanker LH et al (1996) Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research* 57: 138-141.
- Zehnder D, Bland R, Chana RS et al (2002) Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 by Human Endothelial Cells Is Regulated by Inflammatory Cytokines: A Novel Autocrine Determinant of Vascular Cell Adhesion. *Journal of the American Society of Nephrology* 13: 621-629.
- Zelený T, Zelený J, Kroupová P et al (2007) Dynamics of calcaemia, phosphoraemia and magnaemia at different prepartal intakes of calcium in dairy cows. *Acta Veterinaria Brno* 76: 187-193.

Zhang G, Hailemariam D, Dervishi E et al (2016) Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum. *Research in Veterinary Science* 107: 246-256.

Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ et al (2004) 1,25- Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes metabolism research and reviews* 24: 459-464.



SİMGELER VE KISALTMALAR

25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1.25 (OH)2D	1.25-dihidroksivitamin D
LAI	Liver activity index
LFI	Liver functionality index
NEFA	Non Esterified Fatty Acid
BHBA	Beta Hydroxy Butiric Acid
APP	Acute Phase Protein
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör α
Hp	Haptoglobin
SAA	Serum amyloid A
ITIH4	Inter alpha trypsin inhibitor heavy chain member family 4
Cp	Seruloplazmin
PON	Paraoksonaz
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoproteinden
AFY	Akut Faz Yanıtı
kDA	kiloDalton
VDR	Vitamin D reseptörleri
DVBP D	Vitamini Bağlayıcı Protein
mRNA	mesajcı Ribonükleik asit
LPS	Lipopolisakkarit
IFN-γ	İnterferon-Gamma
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
VKS	Vücut Kondisyon Skoru
GLM	General Lineer Model
ANOVA	Analysis of Variances
mg/dL	Miligram/Desilitre
pg/mL	Pikogram/Mililitre
mmol/L	Milimol/Litre
g/dL	Gram/Desilitre
AST	Aspartat Amino Transferaz
GGT	Gamma Glutamyl Transferaz
IU/L	İnternasyonal Ünite/Litre
ng/mL	Nanogram/Mililitre
gr/L	Gram/Litre

µg/dL	Mikrogram/Desilitre
mg/mL	Miligram/Mililitre
Mg	Magnezyum
SREBP1c	Sterol Regulatory Element Binding Protein 1 Complex
siRNA	Small Interfering RNA
mTOR	Mammalian Rapamycin of Target
mTORc	Mammalian Rapamycin of Target Complex
CD4	Cluster of Differentiaotion
IGF	Insulin Growth Factor
IRS	Insulin Receptor Substrate
GSI	Gamma-Secretase Inhibitor
LPSBP	Lipopolisaccharide Binding Protein



TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora sürecim boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen ve çalışmanın her aşamasında bana yol göstererek bilimsel bakış açısı kazandıran çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Hasan BATMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.-Ayrıca maddi-manevi yardımcı olan Balıkesir Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı Doç. Dr. Ersoy BAYDAR'a, ders döneminde doktora eğitimime yardımcı olan Doç. Dr. İsmail AYTEKİN'e ve anabilim dalındaki değerli hocalarıma teşekkür ederim. Doktora süresi boyunca bana her daim yardımcı olan Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki saygı değer öğretim üyesi Doç. Dr. Zafer MECİTOĞLU hocama ve birbirinden değerli tüm hoca ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarken, doktora süresince ve özellikle tez çalışması aşamasındaki çok değerli yardımlarından dolayı Araş. Gör. Yiğit KAÇAR arkadaşşıma ayrıca teşekkür ediyorum. Yine numunelerin toplanması esnasında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı ve Hayvansal Üretim Araştırma ve Uygulama Merkezinde çalışan başta Veteriner Hekim Selma MERCAN olmak üzere tüm çalışanlara teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmamın analizlerini yaparken benden yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. Pınar Alkim ULUTAŞ'a ve Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a teşekkür ederim. Yine istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa SAATÇI'ya teşekkür ediyorum. Projeyi gerçekleştirmemiz için maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a da teşekkürlerimi memnuniyetle iletmek isterim. Son olarak yetişmemde maddi-manevi büyük emekleri olan başta çok değerli annem merhum Gönül KAYA olmak üzere babam ve kardeşime ayrı ayrı teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Mart 1990'da Eskişehir'de doğdum. İlk ve orta öğretimimi Ziya Gökalp İÖO, liseyi Bursa Cumhuriyet Lisesi yabancı dil ağırlıklı bölümünde tamamladım. 2008 yılında üniversite sınavını kazanarak Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde veteriner hekimlik eğitimime başlayıp 2013 Haziran'da mezun oldum. 2013 Kasım'da Balıkesir Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı araştırma görevlisi kadrosuna atandım. 2014 yılı güz döneminde Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda doktora eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi kadrosunda görevimi yürütmekteyim.