

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

**NEONATAL BUZAĞILARDA KOLOSTRAL BAZI
İMMUN PARAMETRELER İLE HEPİDİNİN İLİŞKİSİ**

**Araş. Gör. Ekin Emre ERKİLİÇ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN**

2015-KARS

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

**NEONATAL BUZAĞILARDA KOLOSTRAL BAZI
İMMUN PARAMETRELER İLE HEPSİDİNİN İLİŞKİSİ**

**Araş. Gör. Ekin Emre ERKİLİÇ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN**

2015-KARS

Bu çalışma KAÜ Araştırma Fonu (Proje No: 2015-TS-17) tarafından desteklenmiştir.

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Arş. Gör. Ekin Emre ERKİLİÇ tarafından hazırlanmış olan “*Neonatal Buzagılarda Kolostral Bazı İmmun Parametrelerle Hepsidinin İlişkisi*” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek oy ...*birliği*..... ile ...*kabul*!... edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/04/2015

Adı Soyadı:

Başkan: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

Üye: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Üye: Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK

Üye: Prof. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN

Üye: Doç. Dr. Erhan GÖKÇE

İmza:

[Handwritten signatures of the jury members]

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun *14.1.05.1.2015* gün ve*8/59*..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

[Handwritten signature of Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY]

Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yetiştiricilikte temel amaçların başında her yıl bir buzağı almak ve bu buzağının herhangi bir hastalığa maruz kalmasının önlenmesi veya hastalıklara minimum düzeyde yakalanmasını sağlayarak giderleri en az düzeyde tutmak ve karlılık oranını en üst seviyeye çıkarmaktır. Dünya geneline bakıldığında sığır işletmelerinde meydana gelen problemlerin başında neonatal dönemdeki hastalıklar ve ölümler gelmektedir. Bu dönemde meydana gelen kayıplar büyük oranda pasif transfer yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir.

Pasif transferin yeterli gerçekleşmesi için temel faktör olan kolostrumun ve dolayısı ile kolostrumun yapısında bulunan immun faktörlerin zamanında ve yeterli miktarda alınması gerekmektedir. Kolostrum yeterli pasif transfer için oldukça önemlidir ve IgG pasif transferin temel belirleyicisidir. Bununla birlikte IgG seviyeleri yeterli olan buzağılarda hastalanabilmektedir. Bu durum kolostral pasif transferde IgG gibi etkili olan fakat varlığı henüz belirlenememiş biyolojik aktif maddelerin olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada; veteriner hekimlikte önemi bilinmeyen ve daha önce klinik olarak çalışılmamış olan hepsidinin kolostrum, süt, inek ve buzağılardaki serum düzeylerinin belirlenmesi, kolostrumun kalitesi ve pasif immun durumun belirlenmesinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

TEŞEKKÜRLER

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmam süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN'a,

Tezimin her aşamasında katkı ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE, Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL, Doç. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL, Doç. Dr. Erdoğan UZLU ve Doç. Dr. Erhan GÖKÇE'ye,

Biyokimyasal analizlerin yapılması sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN, Doç. Dr. Onur ATAKİŞİ, Yrd. Doç. Dr. Metin ÖĞÜN ve Araş. Gör. Abdulsamed KÜKÜRT'e,

Çalışmalarım sırasında farklı aşamalarda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Semra KAYA ve Araş. Gör. Dr. Mushap KURU'ya

Saha çalışmam esnasında yardımcı olan intörn öğrencileri Askan ARSLAN, Sinan YILDIZ, Murat Can DEMİR ve İbrahim ŞAHAN'a,

Sadece doktora eğitimim boyunca değil tüm yaşamım boyunca destek ve sevgileriyle sürekli yanımda olan annem ve babama,

Her zaman yanımda olan, beni motive eden, çalışmam boyunca sabır ve güler yüzlülüğünü bir an bile kaybetmeyen eşim Fadime CAVANMİRZA ERKILIÇ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. Pasif İmmuniteyi Etkileyen Faktörler	3
1.1.1. Kolostrumun Verilme Miktarı	3
1.1.2. Kolostrumun Verilme Zamanı	4
1.1.3. Kolostrumun Verilme Yöntemi	5
1.1.4. Kolostrumun Kalitesi	7
1.1.4.1. Kolostrumun Kalitesini Etkileyen Faktörler	8
1.1.4.1.1. Annenin İrki	8
1.1.4.1.2. Laktasyon Sayısı/Anne Yaşı	9
1.1.4.1.3. Aşı Uygulamaları	9
1.1.4.1.4. Kuru Dönemdeki Besleme ve Kuruda Kalma Süresi	10
1.1.4.1.5. Buzağılama Sezonu	11
1.1.4.1.6. Anne Varlığı ve Sağlığı	11
1.1.4.1.7. Kolostrumun Bakteriyel Kontaminasyonu	12
1.1.4.1.8. Metabolik Bozukluklar	14
1.2. Pasif İmmunitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	15
1.3. Pasif Transfer Yetmezliğinin Sonuçları	15
1.4. Laktoferrin	17
1.4.1. Laktoferrinin Yapısı ve Özellikleri	17
1.4.2. Laktoferrinin Biyolojik Fonksiyonları	18
1.4.2.1. Demir Emilimine Etkisi	18

1.4.2.2.	Antimikrobiyal Etkisi	19
1.4.2.3.	Kemikler Üzerine Etkisi	21
1.4.2.4.	Anti-Tümöral Etkisi	21
1.4.2.5.	İmmunmodülatör ve Anti-İnflamatuar Etkisi	21
1.5.	Demir	24
1.6.	Total Demir Bağlama Kapasitesi	25
1.7.	Sialik Asit	26
1.8.	İnterleukin-6	28
1.9.	Hepsidin	29
1.9.1.	Hepsidinin Yapısı	29
1.9.2.	Hepsidin Sentezi	29
1.9.3.	Hepsidinin Biyolojik Fonksiyonları	30
1.9.3.1.	Demir Metabolizmasındaki Rolü	30
1.9.3.2.	İnflamasyondaki Rolü	31
1.9.3.3.	Karaciğerdeki Rolü	32
1.9.3.4.	Makrofajlardaki Rolü	32
1.9.3.5.	Bağırsaktaki Rolü	32
1.9.3.6.	İmmunitedeki Rolü	33
2.	MATERYAL ve METOT	37
2.1.	Hayvan Materyali	37
2.2.	Örneklerin Toplanması ve Klinik Muayene	38
2.3.	Örneklerin İşlenmesi ve Saklanması	39
2.4.	Hematolojik Analizler	40
2.5.	Biyokimyasal Analizler	40
2.6.	İstatistiksel Analizler	41
3.	BULGULAR	43
4.	TARTIŞMA	89
5.	SONUÇ	109
	KAYNAKLAR	112
	ÖZGEÇMİŞ	127

SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER

aa	Aminoasit
Al	Aliminyum
bLf	Bovine Laktoferrin
cfu	Colony-forming unit
Co	Kobalt
Cu	Bakır
dl	Desilitre
DDBK	Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Fe	Demir
FPN	Ferroportin
g	Gram
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
Gra	Granülosit
Hb	Hemoglobin
HCl	Hidroklorik Asit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
Ig	İmmunglobulin
IgA	İmmunglobulin A
IgD	İmmunglobulin D
IgE	İmmunglobulin E

II

IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
IgG1	İmmunglobulin G1
IL-6	İnterleukin-6
IL-1 β	İnterleukin-1 Beta
INF- γ	Interferon Gamma
kcal	Kilokalori
kDA	Kilo Dalton
Kg	Kilogram
L	Litre
Lf	Laktoferrin
LPS	Lipopolisakkarit
Lym	Lenfosit
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
μ l	Mikrolitre
ml	Mililitre
Mn	Mangan
Mon	Monosit
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
NaCl	Sodyum Klörür
ng	Nanogram
NK	Naturel Killer

III

NO	Nitrik oksit
pg	Pikogram
PTY	Pasif Transfer Yetmezliği
PLT	Trombosit
RBC	Eritrosit Sayısı
RID	Radial İmmunodiffusion
RNA	Ribonükleik Asit
SA	Sialik Asit
Siglec	Sialik Asit Bağlayıcı Ig Benzeri Lektinler
sRID	Single Radial İmmunodiffusion
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TIA	Turbidimetrik İmmunoassay
TNF- α	Tümör Nekrosis Faktor Alfa
TSA	Total Sialik Asit
WBC	Total Lökosit Sayısı
>	Büyük
Zn	Çinko
<	Küçük
≤	Küçük Eşit
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1	Neonatal buzağlarda WBC sayılarında meydana gelen değişimler	46
Şekil 2	Neonatal buzağlarda Gra sayılarının seyri	46
Şekil 3	Neonatal buzağlarda RBC sayılarında meydana gelen değişimler	47
Şekil 4	Neonatal buzağlarda MCHC seviyelerinde meydana gelen değişimler	47
Şekil 5	Neonatal buzağlarda Lym sayılarında meydana gelen değişimler	48
Şekil 6	Neonatal buzağlarda Mon sayılarında meydana gelen değişimler	49
Şekil 7	Neonatal buzağlarda MCV seviyelerinde meydana gelen değişimler	50
Şekil 8	Neonatal buzağlarda Hct seviyelerinde meydana gelen değişimler	51
Şekil 9	Neonatal buzağlarda MCH seviyelerinin seyri	52
Şekil 10	Neonatal buzağlarda Hb seviyelerinde meydana gelen değişimler	52
Şekil 11	Neonatal buzağlarda PLT sayılarında meydana gelen değişimler	53
Şekil 12	Kolostrum ve süte geçiş periyodunda hepsidin seviyeleri	56
Şekil 13	Kolostrumun süte geçiş periyodundaki IgG seviyelerindeki değişiklikler	57

Şekil 14	Kolostrumun süte geçiş periyodunda Lf seviyelerindeki değişiklikler	58
Şekil 15	Kolostrumun süte geçiş periyodunda Fe seviyelerindeki değişiklikler	59
Şekil 16	Kolostrumun süte geçiş periyodunda TDBK seviyelerindeki değişiklikler	60
Şekil 17	Kolostrumun süte geçiş periyodunda TSA seviyelerindeki değişiklikler	61
Şekil 18	Kolostrumun süte geçiş periyodunda IL-6 seviyelerindeki değişiklikler	62
Şekil 19	Neonatal buzağılarda serum hepsidin seviyelerinin değişimi	64
Şekil 20	Neonatal buzağılarda serum IgG seviyelerindeki değişiklikler	65
Şekil 21	Neonatal buzağılarda serum Lf seviyelerinde meydana gelen değişiklikler	66
Şekil 22	Neonatal buzağılarda serum Fe seviyelerinin seyri	67
Şekil 23	Neonatal buzağılarda serum TDBK seviyelerindeki değişiklikler	68
Şekil 24	Neonatal buzağılarda serum TSA seviyelerindeki değişiklikler	69
Şekil 25	Buzağılarda 0. saat, 1 ve 3. gün serum IL-6 seviyeleri	70

RESİMLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Resim 1	Çalışmada kullanılan bir buzağı ve barındırıldığı yer	37
Resim 2	Buzağılardan kan alınması	39

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 Gebe ineklere ait hematolojik sonuçlar	43
Tablo 2 Buzağılarda neonatal periyotta hematolojik parametrelerdeki değişiklikler	45
Tablo 3 Gebe ineklerin serum Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyeleri	54
Tablo 4 Kolostrumun süte geçiş periyodundaki Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyelerindeki değişiklikler	55
Tablo 5 Neonatal buzağılarda serum Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyelerindeki değişiklikler	63
Tablo 6 Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum hepsidin seviyeleri arasındaki korelasyonlar	72
Tablo 7 Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum IgG seviyeleri arasındaki korelasyonlar	74
Tablo 8 Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum Lf seviyeleri arasındaki korelasyonlar	76
Tablo 9 Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum Fe seviyeleri arasındaki korelasyonlar	78
Tablo 10 Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	80
Tablo 11 İneklerin doğumdan 15 gün önceki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	81

Tablo 12	İneklerin doğumdaki serum Hepsidin, IgG, LF, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar	82
Tablo 13	Kolostrumdaki Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	83
Tablo 14	İneklerde postpartum 1.gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	84
Tablo 15	İneklerde postpartum 3.gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	85
Tablo 16	İneklerde postpartum 7.gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	85
Tablo 17	Buzağılarda kolostrum absorpsiyonundan önce serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	86
Tablo 18	Buzağılarda doğumdan sonra 1. gün serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	86
Tablo 19	Buzağuların yaşamlarının 3. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	87
Tablo 20	Buzağuların yaşamlarının 7. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar	87
Tablo 21	Buzağuların yaşamlarının 14. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar	88
Tablo 22	Buzağuların yaşamlarının 28. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar	88

ÖZET

Bu çalışmada neonatal buzağılarda kolostral bazı immün parametreler ile hepsidinin arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma materyalini, 20 adet Simental ırkı gebe inek ile bu ineklerden doğan buzağılar oluşturdu. Ölçümler için gebe hayvanlardan doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra kan alınırken, doğan buzağılardan kolostrum almadan önce (0. saat) ve yaşamlarının 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerinde kan alındı. Ayrıca doğumdan hemen sonra annelerden kolostrum doğumu takip eden 1, 3 ve 7. günlerde ise süt örnekleri alındı. Yeni doğan buzağılar biberon ile emzirildi. Buzağuların sağlık kontrolleri çiftliğe yapılan günlük ziyaretlerle neonatal dönemin sonuna kadar takip edildi. Doğumdan 15 gün önceki serum hepsidin seviyesi $42,96 \pm 5,54$ ng/ml iken bu seviyenin doğumdan hemen sonra $50,52 \pm 5,24$ ng/ml'ye yükseldiği kaydedildi ($P > 0,05$). Kolostrumdaki hepsidin seviyesi 1, 3 ve 7 gün süt örneklerindeki hepsidin seviyelerine göre yüksek bulundu ($P < 0,05$). Buzağuların kolostrum alımını takip eden 1. gün hepsidin seviyesinin 3. gün hepsidin seviyesiyle benzerlik gösterdiği belirlendi ($P > 0,05$). Hepsidin seviyesinin 7, 14 ve 28. günlerde azaldığı ve 1. gün seviyesine göre önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($P < 0,001$). Doğumdan 15 gün önceki IgG, Lf, Fe, TDBK, TSA ve IL-6 seviyeleri sırasıyla $1793 \pm 64,59$ mg/dl, $191,9 \pm 25,85$ ng/ml, $113,35 \pm 4,59$ µg/dl, $321,25 \pm 26,88$ µg/dl, $91,62 \pm 8,44$ mg/dl, ve $13,216 \pm 1,69$ pg/ml olarak belirlendi. Bu seviyeler doğumda sırasıyla $1345 \pm 60,29$ mg/dl, $337,6 \pm 42,27$ ng/ml, $180,56 \pm 69,54$ µg/dl, $387,0 \pm 25,05$ µg/dl, $85,68 \pm 7,7$ mg/dl, $15,19 \pm 2,21$ pg/ml olarak bulundu. Kolostrumda IgG, Lf, Fe, TSA ve IL-6 seviyeleri süte göre yüksek seviyelerde belirlendi. Buzağılarda kolostrum alımını takip eden 1. gün IgG ($1534,00 \pm 109,46$ mg/dl), Lf ($451,60 \pm 35,36$ ng/ml), Fe ($98,82 \pm 2,97$ µg/dl) ve IL-6 ($17,85 \pm 2,46$ pg/ml) seviyeleri kolostrum absorpsiyonundan önceki seviyelere göre yüksek ($47,40 \pm 6,39$ mg/dl, $184,93 \pm 24,68$ ng/ml, $84,82 \pm 2,69$ µg/dl, $9,69 \pm 2,31$ pg/ml) bulundu. Kolostrumdaki hepsidin seviyesinin IgG, Lf ve IL-6 gibi süte geçiş dönemine göre yüksek seviyede bulunduğu, kolostrum absorpsiyonu sonrasında IgG, Lf ve IL-6 ile benzer şekilde değişiklikler gösterdiği belirlendi.

Sonuç olarak; hepsidinin belirtilen immun parametreler ile benzer artış ve azalışlar göstermesi ve Fe ile olan ilişkisi göz önüne alındığında buzağı sağlığı açısından önemli bir komponent olabileceği kanaatine varıldı

SUMMARY

It was aimed to establish relationship between some colostrum immune parameters and hepcidin in neonatal calves in this study.

The study included 20 pregnant cows and 20 calves born to them. Blood samples were taken from pregnant animals 15 days before the birth and immediately after the birth for measurements. Blood samples were also obtained from the calves at birth before colostrum intake and 1, 3, 7, 14 and 28 days after birth for measurements. Colostrum samples were collected from mothers immediately after birth and milk samples were taken postpartum on days 1, 3 and 7. Calves were suckled with bottle. Health status of calves were followed until the end of the neonatal period on daily visits to the farm. Serum hepcidin levels were determined as 42.96 ± 5.54 ng/ml 15 days before the birth and this level increased to 50.52 ± 5.24 ng/ml just after birth ($P > 0.05$). Hecpidin levels in colostrum were found significantly higher ($P < 0.05$) when compared with milk samples on day 1, 3 and 7. Following the intake of colostrum, serum hepcidin level of calves of day 1 was similar to that of day 3 ($P > 0.05$) but significantly higher than the values of day 7, 14 and 28 days of life in calves ($P < 0.001$). Serum IgG, Lf, Fe, TDBK, TSA ve IL-6 levels were determined as 1793 ± 64.59 mg/dl, 191.9 ± 25.85 ng/ml, 113.35 ± 4.59 µg/dl, 321.25 ± 26.88 µg/dl, 91.62 ± 8.44 mg/dl, and 13.216 ± 1.69 pg/ml 15 days before the birth, respectively. This levels were determined as 1345 ± 60.29 mg/dl, 337.6 ± 42.27 ng/ml, 180.56 ± 69.54 µg/dl, 387.0 ± 25.05 µg/dl, 85.68 ± 7.7 mg/dl and 15.19 ± 2.21 pg/ml just after birth, respectively. Colostrum IgG, Lf, Fe, TSA and IL-6 levels were found higher when compared with milk samples. Following the intake of colostrum, serum IgG (1534.00 ± 109.46 mg/dl), Lf (451.60 ± 35.36 ng/ml), Fe (98.82 ± 2.97 µg/dl) and IL-6 (17.85 ± 2.46 pg/ml) levels of calves of day 1 was found higher than before colostrum intake (47.40 ± 6.39 mg/dl, 184.93 ± 24.68 ng/ml, 84.82 ± 2.69 µg/dl and 9.69 ± 2.31 pg/ml respectively). Hecpidin levels in colostrum along with IgG, Lf and IL-6 concentrations were higher than the levels in determined for milk. Serum hepcidin levels similar pattern of changes to those of IgG, Lf and IL-6 after colostrum intake in calves.

As a results, hepcidin shown similar changes to IgG, Lf and IL-6 in calves during neonatal period. The results also implied that hepcidin may play an important role in calves health by taking part in innate immunity.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Neonatal dönem (0-28. günler), buzağı hastalıkları ve ölümlerinin en yaygın ortaya çıktığı dönem olması bakımından oldukça önemlidir. Neonatal dönemde buzağı hastalık ve kayıpları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sığırcılık işletmelerinde ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ortaya çıkan ekonomik kayıplar, yalnızca buzağı ölümleri ile sınırlı olmayıp, tedavi masraflarının yüksek olması, performans, genetik materyal ve verim kayıplarını da kapsamaktadır (Erdoğan ve ark. 2009). Bu dönemde çoğunlukla ishal, pneumoni, eklem hastalıkları, travma, umbilikal hastalıklar, kongenital anomaliler, beslenme yetersizlikleri ve güç doğumlara bağlı olarak ölümler ortaya çıkmaktadır (Svensson ve ark. 2006, Erdoğan ve ark. 2009, Gulliksen ve ark. 2009).

Neonatal dönemde ortaya çıkan kayıpların azaltılması veya önlenmesinde en önemli faktör kolostrumla sağlanan pasif immünitedir. Sığırlardaki plasental yapı nedeni ile (sindesmokorial plasenta) maternal sirkülasyon ve fetal kan birbirinden ayrılmaktadır. Bu yapı immunglobülinlerin (Ig) fütusa transferini engellemektedir. Buzağılar doğduklarında agammaglobulinemiktirler ve ortamdaki patojen etkenlere karşı savunmasız haldedirler. Bu nedenle pasif bağışıklık oldukça büyük bir önem arz etmektedir (Arda 1994, Başoğlu ve ark. 1999, Dewell ve ark. 2006). Kolostrumun yapısında, antimikrobiyel faktörler (Ig, laktoferrin, sitokinler, laktoperoksidaz, lizozim), besinler (yağ, laktoz, vitaminler, proteinler, mineraller), büyüme faktörleri ve hormonlar (İnsülin benzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü, büyüme hormonu, insülin) bulunmaktadır. Bu bileşenler buzağının doğumdan sonraki enerji ihtiyacının karşılanması, büyümesi ve gelişmesi, yaşamını sürdürebilmesi ve hastalıklardan korunması açısından büyük öneme sahiptir (Pakkanen ve Aalto 1997, Godson ve ark. 2003, Godden 2008).

Immunoglobulin'lerin ve diğer kolostral bileşenlerin birlikte sindirim sisteminden absorpsiyonu 'pasif transfer immunitesi' olarak tanımlanmaktadır. Buzağuların kendi immun sistemleri aktifleşinceye kadar geçen ve yaşamın ilk 28 gününü kapsayan neonatal dönemde hastalıklara karşı koruyucu immunitenin

sağlanması tek yolu olan kolostrum pasif immunitenin ana kaynağını oluşturmaktadır (Godden 2008, Gökçe ve Erdoğan 2013). Pasif immunité neonatal buzağlarda hastalık ve ölüm oranlarının azalması ile ileriki dönemlerde buzağların sağlık ve performansları açısından son derece önemlidir (Wittum ve Perino 1995).

Kolostrumda bulunan biyolojik aktif bileşenlerin tamamı pasif immunitenin gelişmesinde önem taşımaktadır. Bunların en önemlisi Ig'lerdir. Ig'ler, IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olmak üzere sınıflandırılırlar (Godden 2008). Ig sınıfları içerisinde en önemli olanı IgG'dir. IgG'nin en önemli görevi mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesidir. IgM virüslerin etkisizleştirilmesinde ve antijenlere karşı oluşan ilk immun yanıtta önemli bir göreve sahiptir. IgA ise mukozal yüzeylerdeki mikroorganizmalara bağlanarak penetre olmalarını engeller ve toksinleri nötralize eder. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanabilme özelliği yönünden ise IgE oldukça önemlidir. Parazitlere karşı oluşan reaksiyonlarda ve allerjik reaksiyonlarda görev alan Ig sınıfıdır (Diker 1998). Kolostral Ig'ler içerisinde en yoğun olarak bulunan IgG (%85-90)'dir. IgM %7-10, IgA %10 oranında kolostrumda bulunmaktadır (Godden 2008).

Buzağlarda, doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde kolostrumla alınan Ig'ler intestinal epitel boyunca, herhangi bir değişikliğe uğramadan direkt emilmektedir. Emilim pinositoz ile non-selektif olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca Ig'ler, abomasumdan geçişleri esnasında kolostrumun içeriğinde bulunan tripsin inhibitör faktör nedeniyle değişikliğe uğramazlar ve enterositler aracılığı ile sirkülasyona geçebilmektedirler (Weaver ve ark. 2000, Bilal 2007, Godden 2008). Kolostrumla pasif olarak alınan Ig'ler 24-48 saat içinde kanda maksimum seviyeye çıkar (Weaver ve ark. 2000). İlk hafta genellikle stabil kalırlar ve sonrasında her Ig sınıfı kendi aktivitesine göre (IgG: 16-21 gün, IgM: 2-4 gün, IgA:1-2 gün) aşamalı olarak azalır (Gökçe ve Erdoğan 2013).

1.1. Pasif İmmuniteyi Etkileyen Faktörler

Kolostrumda bulunan Ig'lerin buzağılar tarafından alınması maternal immunitenin pasif transferi olarak adlandırılır (Gökçe ve Erdoğan 2013). Serum IgG konsantrasyonunun 10 mg/L'den düşük olması kolostral immunglobulinlerin pasif transferinin yetersiz olduğunu gösterir. Kolostrumun önemi yıllar önce anlaşılmış olmasına rağmen "pasif transfer yetmezliği" (PTY) bir sorun olarak devam etmektedir (Godson ve ark. 2003). Buzağılarda kolostrumla beslenmenin başarısı dört temel başlık üzerine kurulmuştur. Bunlar;

- Kolostrumun verilme miktarı
- Kolostrumun verilme zamanı
- Kolostrumun verilme yöntemi
- Kolostrumun kalitesi

1.1.1. Kolostrumun Verilme Miktarı

Buzağılarda yeterli pasif transferin gerçekleşmesinde temel belirleyici olarak, serum Ig düzeyinin minimum 10 mg/ml veya daha üzerinde olması kabul edilir. Buzağının bu seviyeye ulaşabilmesi için beslendiği öğün sayısı, tükettiği kolostrum miktarı ve kolostrumun kalitesine bağlıdır (Erdem ve Atasever 2005).

Yapılan çalışmalarda doğum sonrası ilk 6 saat içerisinde canlı ağırlığın %6'sı kadar kolostrum verilmesi gerektiği belirtilmektedir (Godson ve ark. 2003, Güngör 2006). Örneğin 43 kg olan bir buzağıya 50 g/L IgG içeren kolostrumdan 2 L vermek gerekirken, 25 g/L IgG içeren kolostrumdan yaklaşık 4 L vermek gerektiği belirtilmiştir (Godden 2008). Başka bir çalışmada buzağılara 2 L kolostrum verildiğinde bu kolostrum örneklerinin sadece %36'sı yeterli IgG düzeyine (>100 g IgG) ulaşabildiği belirlenmişken, 4 L kolostrumla beslenenlerde bu oranın %85'e yükseldiği belirlenmiştir (Weaver ve ark. 2000).

Chigerwe ve ark. (2009) serum IgG düzeyinin istenilen düzeyde olması için verilmesi gereken kolostrum miktarının, doğumu takip eden ilk 4 saat içerisinde 3 L veya 3 L'den fazla olması, 12. saatte ise 1 L olması gerektiğini tespit etmişlerdir. Lang (2008) ise, ilk beslemenin doğumdan sonraki 1 saat içerisinde kalitesi yüksek olan kolostrumdan 4 L verilmesi gerektiğini, ikinci beslemenin ise takip eden 8 saat içerisinde 2-3 litre şeklinde olası gerektiğini bildirmiştir.

Yetiştiricilerin kolostrumun kalitesini çiftlik şartlarında belirlemeleri oldukça güçtür. Bu nedenle buzağuların yeterli serum IgG düzeyine ulaşmalarını sağlamak amacı ile ilk beslemede canlı ağırlıklarına bakılmaksızın 4 L civarında kolostrum alması gerektiği söylenebilir (Weaver ve ark. 2000, Godden 2008, Godden ve ark. 2009).

1.1.2. Kolostrumun Verilme Zamanı

Yeni doğan buzağularda protein makro molekülleri enterositler tarafından iyi bir şekilde absorbe edilebilmektedir. İnce bağırsaklardaki enterositler Ig'leri pinositoz yolu ile non-selektif olarak absorbe etmektedirler. Bu aşama doğumu takip eden ilk 24-36 saat boyunca devam etmektedir. Bu makromoleküller ekzositoz yolu ile lenfatik dolaşıma ardından da sirkülasyona katılırlar. Kolostrum alımından sonra diğer protein makro moleküllerinde ve gamma (γ) glutamyl transferase (GGT) gibi enzim aktivitelerinde meydana gelen artış bu sistemin non-selektif olduğunu göstermektedir (Weaver ve ark. 2000).

Bağırsak geçirgenliği ilk 4 saat içerisinde en yüksek seviyede (%97) seyretmektedir. Bu süreçten sonra geçirgenlik giderek azalır ve 12. saatte %50 seviyesine düşer. Yirmi dördüncü saatte ise absorpsiyon minimum düzeydedir (Weaver ve ark. 2000, Godson ve ark. 2003, Quigley 2007). Pinositoz yapan hücreler zamanla yerlerini bazal hücrelere bırakır, makromoleküllerin absorpsiyonu minimum düzeye iner. Buzağularda yaklaşık olarak 24 saatte gerçekleşen bu süreç bağırsak kapanması olarak adlandırılır. Bağırsak kapanma süresi uzun olmasına rağmen Ig'lerin epitelyumdan optimal transferi doğum sonrası ilk 4 saat içerisinde

gerçekleşir (Weaver ve ark. 2000). Ig'lerin değişmeksizin en üst düzeyde absorbe edilmesinin temel nedenleri doğumdan hemen sonra bağırsak epitelyum hücrelerinin olgunlaşmamış olması, intestinal hücrelerin sindirim enzimi salgılamıyor olması ve kolostrumun yapısında bulunan tripsin inhibitör faktör nedeniyle Ig'lerin abomazumdan geçişi esnasında değişime uğramaması olarak sıralanabilir (Quigley ve Drewry 1998, Quigley 2007, Gökçe ve Erdoğan 2013).

Kolostrum bileşiminin ve besleyici değerinin 3-6 gün içerisinde özelliğini kaybederek süte dönüşmesinden dolayı kolostrumun doğumu takiben mümkün olan en kısa zamanda verilmesi gerekmektedir (Godson ve ark. 2003, Gökçe ve Erdoğan 2013). Ig konsantrasyonu her sağımda bir öncekine göre azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada doğum sonrası 2, 6, 10 ve 14. saatlerde kolostrum örnekleri toplanmış ve 2. saatte alınan kolostrum örneğine göre Ig seviyesinin 6, 10 ve 14. saatlerde sırası ile %17, %27 ve %33 oranında azaldığı bildirilmiştir (Moore ve ark. 2005).

Bakterilerin kolostrumdan önce alınmış olma ihtimali kolostrumun erken verilmesinin başka bir nedeni olarak sayılabilir. Makro moleküller ile aynı mekanizma yardımıyla transfer edilen bakteriler septisemi oluşumuna sebep olmaktadır. Makro moleküler taşıma mekanizması belirli bir kapasiteye sahiptir. Kolostrumdaki total proteinleri içerisinde Ig yüzdesi ne kadar fazla ise emilimi de o kadar fazla olacaktır (Godson ve ark. 2003). Dolayısı ile yetiştiriciler doğum sonrası en geç 6 saat içerisinde buzağlarının kolostrum almasını sağlamalıdır (Godden 2008).

1.1.3. Kolostrumun Verilme Yöntemi

Kolostrumun verilme zamanı ve verilme miktarı kadar verilme yöntemi de önem taşımaktadır. Buzağların direkt olarak annelerinin bakımına bırakılması kolostrum tüketimi ve Ig absorpsiyonunda olumsuz sonuçlara sebep olabilir. Sadece annelerinin bakımına bırakılan ve memeden emen buzağlar düşük miktarlarda emme eğiliminde olduklarından dolayı buzağların yaklaşık %25-40'ı yeterli miktarda kolostrum tüketemezler. Yeterli miktarda kolostrum ve Ig alınamaması PTY oranını

artırır. Bu durum buzağuların neonatal dönemde ve sonrasında morbidite ve mortalite riskinin artmasına neden olur (Quigley ve ark. 2001).

Buzağuların yetersiz emmesi veya emme işleminin gecikmesinin farklı nedenleri olabilir. Bu nedenler arasında, annede mastitis, meme başlarının büyük olması, annelik içgüdüünün zayıf olması, güç doğumlara bağlı olarak buzağulardaki travmalar, buzağuların zayıf olması, doğum sonrasında buzağuların isteksiz olması gibi birçok neden sayılabilir (Godson ve ark. 2003, Bilal 2007, Godden 2008). Buzağulara kolostrumun özeşagal sonda veya biberon ile verilmesi gerektiren bu nedenlerin yanı sıra buzağuların yeterli miktarda kolostrum almasını sağlamak için de bu yöntemler kullanılmaktadır (Filteau ve ark. 2003).

Besser ve ark. (1991) yaptıkları bir çalışmada annesini emen, biberonla emzirilen ve özeşagal sonda ile kolostrum verilen buzağularda PTY oranlarını değerlendirmişlerdir ve oranlarını sırası ile %61, %19 ve %10 olarak belirlemişlerdir. Filteau ve ark. (2003) buzağulara kolostrumun biberonla verilmesinin PTY oranını daha çok düşürdüğünü bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise annelerini emen buzağularda 24. saatteki serum IgG ve IgM konsantrasyonları, biberonla emzirilen buzağulara göre daha yüksek bulunmuştur (Quigley ve ark. 1995).

Kolostrum yüksek miktarlarda özeşagal sonda ile içirildiğinde serum IgG miktarı, kolostrumun biberonla içirildiği hayvanlara göre daha düşük bulunmuştur ve bu durum Ig'lerin absorpsiyon düzeyinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Kolostrum özeşagal sonda ile verildiğinde özeşagal refleks şekillenmediğinden ilk önce rumene, sonra abomasum ve bağırsaklara gitmektedir. Kolostrumun bu şekilde rumeni terk etmesi yaklaşık 2-4 saat sürmektedir. Bu aralık Ig'lerin absorpsiyonunun azalmasının bir sebebi olabilir; çünkü bu süreçte bağırsaklar olgunlaşır ve absorpsiyon yapan hücrelerin sayısı azalır (Lateur-Rowet ve Breukink 1983, Quigley 2007). Bununla birlikte Ig'lerin absorpsiyon etkinliğini azaltması gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır (Lateur-Rowet ve Breukink 1983, Bilal 2007). Eşit miktarlarda Ig içeren kolostrumlardan aynı düzeyde olacak şekilde buzağulara biberon ve özeşagal sonda ile uygulama yapılmış ve biberondan emen buzağularda serum IgG

konsantrasyonunun biraz daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat bu farkın hem istatistiki açıdan hem de klinik açıdan önemli olmadığı ifade edilmiştir (Adams ve ark. 1985). Chigerwe ve ark. (2012) benzer bir çalışmada IgG düzeyleri birbirine benzer olan kolostrumdan 4 L verdiği buzağılarda özefagal sonda ve biberon grupları arasında 48. saat IgG konsantrasyonları arasında önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Buzağılar doğum sonrasında sadece annelerinin gözetimine bırakıldığında ne zaman emmeye başladıkları ve ne kadar emdikleri bilinemeyecektir (Erdem ve Atasever 2005). Bu nedenle Ig'lerin pasif transferinin yeterli düzeye ulaşabilmesi için verilmesi gereken kolostrum miktarını hesaplama kolaylığını sunan biberon veya özefagal tüp yöntemlerinden biri tercih edilmelidir (Adams ve ark. 1985, Kaske ve ark. 2005).

1.1.4. Kolostrumun Kalitesi

Kolostrumun yapısında buzağılar için son derece önemli olan immun ve besinsel bileşenleri bulundurduğu kabul edilmiş bir gerçektir. Ig ve buzağı sağlığı arasındaki ilişki de geçmiş yıllardan günümüze kadar ki süreçte iyi bir şekilde anlaşılmıştır. IgG konsantrasyonu kolostrumun kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan temel parametredir (McGuirk ve Collins 2004). Doğum sonrası dönemde kolostrum kalitesinin erken belirlenmesi hastalıkların önlenmesi açısından son derece önemlidir (Kaygısız ve Köse 2007). Kolostrum kalitesi arttıkça buzağıya verilmesi gereken kolostrum miktarı ve PTY oranı azalmaktadır. Buzağılara kolostrumun miktar olarak yeterli verilmesine rağmen kalitesinin yetersiz olması PTY'ye neden olmaktadır (Chigerwe ve ark. 2008). Kolostrumdaki IgG konsantrasyonu inekler arasında farklılık arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada alınan kolostrumlarda ortalama IgG konsantrasyonu 76 g/L (en düşük değer 9 g/L, en yüksek 186 g/L) olarak tespit edilmiştir (Swan ve ark. 2007). İyi kaliteli bir kolostrumun IgG konsantrasyonunun 50 g/L'den fazla olması gerektiği bildirilmiştir (Besser ve Gay 1994, Godden 2008, Zarcu ve ark. 2008). Godson ve ark. (2003) ise bu seviyenin 60 g/L'den fazla olması gerektiğini belirtmişlerdir.

Kolostral Ig yoğunluğu laboratuvarda güvenli yöntemlerle ölçülebilmekteyse de, zaman alıcı ve pahalı olmaları nedeniyle pratik kullanım alanlarını kısıtlamıştır. Saha koşullarında bu yüzden kolostrometreden faydalanılabilir. Kolostrometre, kolostrumdaki Ig miktarı ile özgül ağırlık arasındaki bağıntıyı temel almaktadır. Ancak kolostrometre ile oda sıcaklığının (20°C) altında ve üstünde yapılan okumalarda Ig düzeylerinin farklı seviyelerde okunması başka bir ifade ile farklı sıcaklıkların okunan Ig seviyelerinde meydana getirmiş olduğu değişiklikler kolostrometrenin kullanım alanını azaltmaktadır (Mechor ve ark. 1991, Mechor ve ark 1992, Erdem ve Atasever 2005).

1.1.4.1. Kolostrumun Kalitesini Etkileyen Faktörler

Kolostrum kalitesi; ırk, buzağılama mevsimi, geçirilen hastalık, yaş, gebelik öncesi beslenme düzeyi, aşılama, kuru dönemin uzunluğu, doğum öncesinde memeden kolostrum sızıntısı, kortikosteroid kullanımı ve davranışsal nedenler gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir.

1.1.4.1.1. Annenin İrki

Çeşitli sığır ırklarında kolostral Ig konsantrasyonları birbirleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde Ayrshire, Esmer, Guernsey, Jersey ve Holstein ırkı ineklerin ilk sağım kolostrum Ig konsantrasyonları sırasıyla 80,8 g/L, 65,7 g/L, 63,1 g/L, 90,4 g/L ve 55,9 g/L olarak bulunmuştur (Muller ve Ellinger 1981). Annenin laktojenik kapasitesi de kolostral Ig konsantrasyonunda rol oynamaktadır. Süt ırkı inekler etçi ırk ineklerden miktar olarak daha fazla kolostrum üretmektedirler. Bu nedenle kolostral Ig'ler dilue olurlar ve kalitenin düşmesine yol açarlar. Bu çalışmadaki verilere göre etçi ırk ineklerin kolostrumlarının IgG1 konsantrasyonu (113,4 g/L) süt ırkı ineklerinkinden (42,7 g/L) daha fazla olduğu belirlenmiştir. Üretilen kolostrum miktarı Ig konsantrasyonu ile ters ilişkilidir (Guy ve ark. 1994).

1.1.4.1.2. Laktasyon Sayısı/Anne Yaşı

Yaşın ilerlemesi, başka bir ifade ile laktasyon sayısının artması ineklerin daha çok sayıda patojen ve antijene maruz kalma sonrasında daha yüksek kalitede kolostrum üretimine neden olmaktadır (Godson ve ark. 2003, Godden 2008, Godden ve ark. 2009). Sığırlar ilk laktasyonlarında hem miktar hem de konsantrasyon olarak daha az kolostrum üretmektedirler (Dobbelaar ve ark. 1987, Lundborg ve ark. 2003). Holştein ırkı ineklerde yapılan bir araştırmada 1, 2 ve 3. laktasyonda kolostrumdaki IgG konsantrasyonları sırası ile 66, 75 ve 97 g/L şeklinde bulunmuştur. Aynı çalışmada Guernsey ırkı ineklerin kolostral IgG konsantrasyonlarının 1, 2 ve 3. laktasyonda bir farklılık arz etmediği, sırası ile 119, 113, 115 g/L olduğu belirlenmiştir (Tyler ve ark. 1999). Kolostral IgG konsantrasyonlarının 1 ve 2. laktasyondaki ineklerde önemli bir farka sahip olmadığı (Pritchett ve ark. 1991, Tyler ve ark. 1999, Chigerwe ve ark. 2008, Chigerwe ve ark. 2009), 3. laktasyonda pik yaptığı, daha sonraki laktasyonlarda 3. laktasyona göre azaldığı; fakat 1 ve 2. laktasyona göre önemli seviyede yüksek olduğu belirlenmiştir (Pritchett ve ark. 1991, Tyler ve ark. 1999, Morin ve ark. 2001, Chigerwe ve ark. 2009, Morill ve ark. 2012). Sığırcılık işletmelerine yeni dahil edilen gebe düvelerden doğacak olan buzağuların PTY riskini azaltmak için üç veya daha fazla laktasyona sahip ineklerden elde edilen taze kolostrum veya bu düzeyde laktasyon sayısına sahip ineklerden elde edilen dondurulmuş kolostrumlardan faydalanılmalıdır (Gökçe ve Erdoğan 2013).

1.1.4.1.3. Aşı Uygulamaları

İneklerin aşılması belirli hastalıklara karşı koruma düzeyini artırmak için kullanılan iyi bir yöntemdir (Godson ve ark. 2003). Doğumdan yaklaşık altı hafta önce spesifik hastalıklara karşı yapılan aşı uygulamaları sonrasında üretilen antikolar kolostruma geçer ve kolostrum kalitesini artırarak buzağuların neonatal dönemdeki hastalıklara karşı korunmasını sağlar (Chase ve ark. 2008, Cortese 2009). Bu amaçla yapılan aşılarda; *Pasteurella haemolytica*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, rotavirus, coronavirus ve clostridial enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadır. Selenyum, vitamin E ve levamizol gibi

immunstimulan ilaçların kullanımı da kolostrum kalitesi üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (Gökçe ve Erdoğan 2013).

1.1.4.1.4. Kuru Dönemdeki Besleme ve Kuruda Kalma Süresi

Kolostrum kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi ineklerin kuru dönemdeki beslenme durumudur (Kaygısız ve Köse 2007). Gebeliğin son üçte birlik döneminde protein ve enerji bakımından yeterli rasyonlarla beslenen hayvanların kolostrumlarının Ig seviyelerinde artışlar meydana gelmektedir. Enerji ve protein yönünden zayıf beslenme yapılan ineklerde hem kolostrum kalitesi düşmekte hem de üretilen kolostrum hacim olarak yetersiz kalmaktadır (Godson ve ark. 2003, Fatanhia ve ark. 2012). Yapılan bir araştırmada, geç laktasyon döneminde düşük serum glukoz ve total protein konsantrasyonu gözlenen sığırların buzağılarında doğum ağırlığının daha düşük ve hastalık insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark. 2002).

İmmunglobulinlerin annenin dolaşım sisteminden meme bezine salınması doğumdan yaklaşık olarak 5 hafta önce gerçekleşmeye başlamaktadır. Yapılan bir çalışmada kuru dönem uzunluğunun ortalama $57,5 \pm 11$ gün olduğu ineklerde Ig konsantrasyonunun bu sürelerden etkilenmediği belirlenmiştir (Pritchett ve ark. 1991). Benzer şekilde Rastani ve ark. (2005) yapmış oldukları çalışmada 28-56 gün süren kuruda kalma süresinin kolostrum kalitesinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını belirlemişlerdir. Watters ve ark. (2008)'nin 781 inekte yapmış oldukları çalışmada kuruda kalma süresinin 55 günden 34 güne kadar kısaldığı süreçte kolostrum kalitesinde herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Kuru dönemi 21 günden az olan veya sürekli sağılan ineklerin kolostral IgG düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğu (Rastani ve ark. 2005, Godden 2008), kuruda kalma süresinin uzamasının kolostrum miktarında artışa neden olduğu kaydedilmiştir (Grusenmeyer ve ark. 2006).

1.1.4.1.5. Buzağılama Sezonu

Kolostrumdaki Ig düzeyleri iklim, buzağılama mevsimi ve mevsim sıcaklıklarından etkilenebilir (Godden 2008). Yapılan çalışmalarda Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında buzağılayan ineklerin kolostrumlarının daha kaliteli olduğu (Gulliksen ve ark. 2008), gebeliğin son dönemlerinde yüksek hava sıcaklığına maruz kalan hayvanlarda ise sıcaklık stresine bağlı olarak kolostrum kalitesinin düştüğü, total protein, kazein, laktalbumin, laktoz ve yağ düzeylerinde azalmaların meydana geldiği bildirilmiştir (Nardone ve ark. 1997, Morin ve ark. 2001). Filteau ve ark. (2003) mevsimsel değişikliklerin Ig'lerin pasif transferi üzerine etkili olmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte soğuk stresi ile beraber intestinal absorpsiyonun azalması (Olson ve ark. 1980), emme refleksinin istemli olmaması, buzağuların ayağa kalkmada gecikmesi Ig'lerin pasif transferini olumsuz etkilemektedir (Rogers ve Capucille 2000). Gulliksen ve ark. (2008) otlatma veya rutin olarak kullanılan besin kaynaklarının mevsime bağlı olarak değiştirilmesinde kolostral IgG konsantrasyonlarında azalmalara sebep olacağını bildirmişlerdir.

1.1.4.1.6. Anne Varlığı ve Sağlığı

Anneleri ile birlikte barındırılan buzağuların Ig absorpsiyon etkinliğinde artış meydana geldiği bildirilmekle birlikte (Selman ve ark. 1971a) anneleri ile barındırılmayan buzağularda da serum IgG konsantrasyonları yeterli düzeye ulaşabilmektedir. Doğumdan hemen sonra buzağının annesi tarafından yalanarak kurutulması anne ve buzağısı arasındaki bağın gelişmesi açısından büyük önem taşırken, hipotermiye bağlı enerji kayıplarının önüne geçilmesi açısından da önem taşımaktadır (Gökçe ve Erdoğan 2013). Bununla birlikte buzağının annesinden dolayı patojenlere maruz kalma riskinde artış meydana geleceğinden dolayı doğumu takip eden 1-2 saat içerisinde buzağının annesinden ayrılması gerektiği bildirilmiştir (McGuirk ve Collins 2004).

Başka bir çalışmada 10 buzağı anneleri ile 10 buzağı ise annelerinden ayrılarak barındırılmış ve buzağuların hepsi aynı miktarda yüksek Ig

konsantrasyonuna sahip (6,8 g/dl), kolostrum havuzundan sağlanan kolostrumla beslenmişlerdir. Sonuçta anneleri ile birlikte tutulan buzağuların 9, 24 ve 48. saatlerde alınan serum örneklerinde Ig seviyelerinin annelerinden ayrılan buzağılara göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Selman ve ark. 1971b). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında buzağular anneleri ile birlikte barındırıldığında serum Ig düzeyleri annelerden ayrılanlara göre daha yüksektir. Bunun yanı sıra annelerinden ayrılan buzağılara uygun metotlarla yeterli miktarda kolostrum verildiğinde Ig'lerin pasif transferi istenilen düzeyde gerçekleşebilmektedir (Stott ve ark. 1979, Besser ve ark. 1991, Weaver ve ark. 2000).

İmmunglobulin konsantrasyonu ve kolostrum kalitesi bakımından anne sağlığı önemlidir. Meme enfeksiyonları annenin düşük miktarlarda kolostrum üretmesine neden olmaktadır (Godden 2008). Gulliksen ve ark. (2008) yapmış oldukları bir çalışmada somatik hücre sayısının 50.000 hücre/ml den fazla olduğu kolostrum örnekleri içerisinde, IgG seviyesi <30 g/L olanların sayısının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca güç doğum, yavru zarlarının atılamaması, mastitis ve doğum süresinin uzaması ile kolostral IgG konsantrasyonları arasında herhangi bir korelasyonun olmadığını da bildirmişlerdir.

1.1.4.1.7. Kolostrumun Bakteriyel Kontaminasyonu

Kolostrumda bulunan bakteriler serbest Ig'leri bağlayarak veya bağırsak epitel hücrelerinden Ig'lerin absorpsiyonunu engelleyerek etki etmektedirler (Godden 2008). Yapılan bir çalışmada bir gruba kolostrum 60°C'de 60 dakika pastörize edildikten sonra, bir gruba da doğal kolostrum verilmiştir. Pastörize edilen kolostrumdaki Ig absorpsiyon etkinliği %35 iken, diğer grupta bu oran %27 olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark pastörize kolostrumdaki bakteri sayısının doğal kolostruma göre belirgin şekilde düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (Johnson ve ark. 2007). Buzağılarda immunité gelişmeden kontamine kolostrumun alınması mortalite ve morbiditeyi etkileyebileceğinden, çiğ maternal kolostrumla beslenme her zaman bir risk oluşturmaktadır. *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*, *Mycoplasma spp*, *E. coli* ve *Salmonella spp*. gibi patojen etkenler kolostrum, meme ve uygun

olmayan kolostrum toplama ve depolama gibi işlemler sonrasında buzağıyı etkileyerek ishal ve septisemi gibi hastalıklara yol açmaktadır (Johnson ve ark. 2007). Buzağılara verilen taze kolostrumda bulunması gereken total bakteri sayısının <10000 cfu/mL, total koliform bakteri sayısının ise <10000 cfu/mL olması istenmektedir (McGuirk ve Collins 2004). Yapılan bir araştırmada toplanan örneklerin %82'sindeki total bakteri sayısının <10000 cfu/mL olduğunda üst sınırı aşıldığı bildirilmiştir (Godden 2008).

Buzağuların patojenlere maruz kalma riskini azaltmak için enfekte olduğu bilinen ineklerden ve çiğ süt ile elde edilen kolostrum havuzlarındaki kolostrumlarla beslenmemesi gerekmektedir. Ayrıca üreticiler kolostrumun sağımı, depolanması ve kolostrumla besleme sırasında kontaminasyonu minimuma düşürmek için dikkat etmelidirler (Godden 2008). Kolostrumun kovaya sağılması sonrasında oluşan bakteri kontaminasyonunun kolostrumun meme bezinden doğrudan alınması sonrasında ki bakteri kontaminasyonuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu yapılan çalışma ile ortaya konulmuştur (Stewart ve ark. 2005).

Sıcak ortamlarda depolanan kolostrum veya sütlerdeki bakterilerde hızlı bir üreme meydana gelecektir (Stewart ve ark. 2005). Eğer alınan kolostrum 1 saat içerisinde kullanılmayacaksa derin dondurucularda muhafaza edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde muhafaza edilen kolostrumlar çözündürme ve dondurma işlemi olmadan yaklaşık 1 yıl saklanabilmektedir. Kullanılmaya karar verilen kolostrumlar, içindeki Ig'lere zarar verebileceğinden yüksek sıcaklıklarda çözündürülmemelidir (McMartin ve ark. 2006). Dondurulan kolostrumun kalitesinde herhangi bir değişikliğe yol açmamak için oda sıcaklığında veya 45-50°C'lik su banyolarında çözündürülmesi gerekmektedir (Quigley ve ark. 2001, Erdem ve Atasever 2005, Stewart ve ark. 2005, Lorenz ve ark. 2011). Ayrıca kolostrumların kolay çözündürülebilmesini sağlamak amacıyla 1-2 litrelik paketler halinde depolanmasının daha uygun olacağı önerilmektedir. Kolostrum buzağıya verilmeden önce 35-37°C'ye kadar ısıtılmalıdır (Erdem ve Atasever 2005). Kolostrumun dondurulması kolostral IgG düzeyini etkilememekle beraber (Holloway ve ark. 2001) kolostral

lökositlerin yıkımlanmasına neden olabileceği ifade edilmiştir (Donovan ve ark. 2007).

Kolostrumdaki bakteri kontaminasyonunu azaltmak için pastörizasyon işlemi yapılabilir. Pastörizasyonunda önceleri süt pastörizasyonunda kullanılan metotlar kullanılmış (63°C'de 30 dakika ya da 72°C'de 15 dakika) olup, bu durumun kolostrumun kalınlaşmasına, pıhtılaşmasına ve Ig'lerin denatüre olmasına neden olduğu bildirilmiştir (Godson ve ark. 2003). Yapılan başka bir çalışmada kolostral Ig miktarlarındaki azalmanın 63°C'de minimum, 76°C'de ise yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Tyler ve ark. 2000). Düşük sıcaklıkta uzun süreli yapılan (60°C'de 60 dakika) pastörizasyonlar Ig aktivasyonlarında ve kolostrum akışkanlığında bir değişiklik meydana getirmediği gibi, bununla beraber *E. coli*, *S. enteritidis*, *M. bovis* ve *M. avium sub sp paratuberculosis* gibi önemli patojenlerin eliminasyonunu da sağlamaktadır (Godden ve ark. 2006, McMartin ve ark. 2006).

1.1.4.1.8. Metabolik Bozukluklar

Uzun süren doğumlar respiratorik ya da metabolik asidoz meydana getirebilmektedir (Weaver ve ark. 2000). Besser ve ark. (1991) yapmış oldukları bir çalışmada respiratorik asidozlu buzağılarda (doğumdan 12 saat sonra) serum Ig konsantrasyonunun azalmış olduğunu belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada ise, hipoksik buzağılarda doğum sonrası ilk 18 saat içerisindeki IgG emiliminin sağlıklı hayvanlara göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kolostrumun buzağıya ikinci kez verilmesini takiben IgG absorpsiyonunda belirgin artışların olduğu belirlenmiştir (Tyler ve Ramsey 1991). Bunun yanı sıra respiratorik asidozisin kolostral Ig'lerin absorpsiyon kabiliyetinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (Drewry ve ark. 1999).

Metabolik bozuklukların gelişmesi, buzağının beslenme isteğinin olmaması, güç doğum, zamanında ayağa kalkamama, internal hasarlar ve kemiklerde kırıkların olması, annenin buzağısını kabul etmemesi, emzirmemesi ve kurutmaması gibi nedenlerden dolayı buzağılar yeterli düzeyde kolostrum alamazlar ve PTY meydana

gelir (Quigley 2007, Waldner ve Rosengren 2009, Furman-Fratczak ve ark. 2011). Ayrıca kortikosteroid kullanımının Ig yoğunluğunda düşüslere neden olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Erdem ve Atasever 2005).

1.2. Pasif İmmunitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Buzağının hastalıklardan korunması açısından yeterli düzeyde kolostrum almaları oldukça önemlidir. PTY'nin teşhisi için buzağının serum IgG konsantrasyonunun direkt veya indirekt olarak ölçülmesi gerekmektedir (Lee ve ark. 2008). Pasif immun durumun belirlenmesinde kullanılan direkt yöntemler Single Radial Immunodiffusion (SRID veya RID), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Turbidimetrik Immunoassay (TIA)'dir. İndirekt yöntemler ise, çinkosülfat turbidite testi, sodyumsülfat turbidite testi, glutaraldehit koagülasyon testi, gamma-glutamil transferaz testi ve refraktometre yöntemleri şeklinde sıralanmaktadır (Gökçe ve ark. 2013).

1.3. Pasif Transfer Yetmezliğinin Sonuçları

Neonatal mortalite ve morbidite de en önemli risk faktörünün PTY olduğu kabul edilen bir gerçektir (Wittum ve Perino 1995, Godson ve ark. 2003). PTY'nin sonuçları sadece neonatal dönem ile sınırlı değildir. İlerleyen dönemlerde de morbidite ve mortalite insidensi üzerine etkileri devam etmekte olup uzun vadede canlı ağırlık artışında azalma (Wittum ve Perino 1995), büyüme geriliği ve süt veriminde düşme gibi istenmeyen etkilerin devam ettiği bildirilmiştir (Robinson ve ark. 1988, Godson ve ark. 2003).

Günümüzde pasif transfer immunitesinde rol oynayan faktörler ve sonrasında ortaya çıkan sonuçlar iyi bilinmesine rağmen PTY prevalansı hala çok yüksek oranlarda seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda doğum sonrası ilk 3 aylık dönem içerisinde meydana gelen ölümlerin büyük bir oranı PTY ile ilişkilendirilmiştir (Tyler ve ark. 1999, Chigerwe ve ark. 2008).

Serum IgG konsantrasyonuna göre buzağuların pasif immun durumları yetersiz (<800 mg/dl), kısmi yeterli (800-1600 mg/dl) ve yeterli (>1600 mg/dl) olarak sınıflandırılabilir (Wittum ve Perino 1995, Başoğlu ve ark. 1999). Bu sınıflandırmanın yanı sıra farklı araştırmacılar yetersiz pasif immuniteyi ifade eden eşik değerlerin <1200 mg/dl (Robinson ve ark. 1988), <1500 mg/dl (Selim ve ark. 1995), <2400 mg/dl (Dewell ve ark. 2006, Waldner ve Rosengren 2009) şeklinde olduğunu kaydetmişlerdir. Günümüzde IgG konsantrasyonunun <1000 mg/dl olması PTY’de en kabul gören eşik değerdir (Godden 2008, Lee ve ark. 2008, Quigley ve ark. 2013).

Pasif transfer yetmezliği meydana gelen buzağularda hastalık ve ölüm meydana gelme riski oldukça yüksek iken yeterli pasif transfer gerçekleşen buzağularda *E. coli* kaynaklı septisemi meydana gelme riski oldukça azalmaktadır (Parish ve ark. 1997, Wilson ve ark. 1999). Yapılan bir çalışmada doğum sonrası üç aylık dönemde gerçekleşen ölümlerin %50’sinin PTY ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Quigley 2007). Septisemiden kaynaklanan ölümlerde Ig eşik seviyeleri <500 mg/dl ve <800 mg/dl arasında değiştiği bildirilmiştir (Godson ve ark. 2003, Fecteau ve ark. 2009). Serum Ig konsantrasyonunun >1600 mg/dl olduğu buzağularda hastalıklara yakalanma riskinin en düşük seviyede olduğu, <800 veya 800-1600 mg/dl arasında olan Ig konsantrasyonlarda ise bu riskin değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir (Perino ve ark. 1995, Wittum ve Perino 1995, Başoğlu ve ark. 1999, Waldner ve Rosengren 2009).

Yapılan bir çalışmada yeterli pasif transfer immünitesi gerçekleşen buzağularda ortalama günlük canlı ağırlık artışı, PTY olan buzağular ile karşılaştırıldığında belirgin artışların ($P<0,01$) meydana geldiğini belirlemiştir. Aynı çalışmada süttten kesme dönemi içerisinde PTY’li buzağuların mortalite oranları yeterli pasif transfer immunitesine sahip buzağulara göre yüksek olarak tespit edilmiştir (Robinson ve ark. 1988). Başka bir araştırmada PTY’ye maruz kalmış sütçü düvelerin 1. laktasyondaki süt verimlerinde belirgin ölçüde düşük olduğu ortaya konulmuştur (DeNise ve ark. 1989). Yapılan başka bir çalışmada ise buzağının doğum sonrası 24. saat serum Ig konsantrasyonu ile 30. gün canlı ağırlığı

arasında ve doğum sonrası 24. saat serum Ig konsantrasyonu ile doğumdan 30. güne kadar geçen süreçteki günlük ortalama canlı ağırlık artışı arasında önemli bir linear ilişki belirlenmiştir (Mastellone ve ark. 2011). Pasif transfer immunitésinin yeterli geliştiği buzağılarda IgG sistemik savunmada rol oynamasının yanı sıra lokal enterik savunmada da önemli rol oynamaktadır. Bu önemli görev ile enteritis gelişmesini önlemekte ve gastrointestinal sistemin gelişmesine katkıda bulunarak büyüme üzerine etki etmektedir (Pakkanen ve Aalto 1997, Quigley 2007). Pasif transfer immunitésinin yeterli veya mükemmel bir şekilde gelişmesi buzağının yaşamını garanti etmemektedir (Weaver ve ark. 2000).

1.4. Laktoferrin

Son yıllarda kolostrumda bulunan diğer komponentlerinde neonatlarda Ig'lere benzer şekilde sindirim sisteminden pasif olarak absorbe edildiği ve neonatal immunitede etkili olarak rol aldığı ve hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebildiği ortaya konulmuştur. Bu immun komponentlerin arasında laktoferrin (Lf) önemli bir yer tutmaktadır (Dawes ve ark. 2004, Prgomet ve ark. 2007, Dawes ve ark. 2008, Gökçe ve ark. 2014).

Transferrin ailesinin bir üyesi olan Lf glikoprotein yapısında ve Fe'e yüksek affinite gösteren makro moleküldür. Fe³⁺ iyonlarının bağlanması ve taşınmasında rol oynamaktadır. Birçok yangısal reaksiyonda ve bazı enfeksiyonlarda konsantrasyonu arttığı için akut faz proteini olarakta sınıflandırılabilir (Kanyshkova ve ark. 2001, Alderlova ve ark. 2008). Hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyen, non-spesifik immun yanıtın aktivasyonunda görev alan çok işlevli bir proteindir (Kanyshkova ve ark. 2001).

1.4.1. Laktoferrinin Yapısı ve Özellikleri

Laktoferrin'in üç farklı izoformu izole edilmiştir. Laktoferrin- α demir (Fe) bağlayan form olup, ribonükleaz aktivitesine sahip değilken, laktoferrin- β ve laktoferrin- γ ribonükleaz aktivitesine sahiptirler (Alderlova ve ark. 2008). Lf'nin Fe

bağlama yeteneği transferrinin Fe bağlama yeteneğinden iki kat daha fazladır (Metz-Boutique ve ark. 1984, Baker 1994, Alderlova ve ark. 2008). Lf Fe'in yanısıra, lipopolisakkarit, heparin, glikozaminoglikanlar, Deoksiribonükleik asit (DNA) gibi birçok bileşiğe ve yapıya veya aliminyum (Al^{+3}), mangan (Mn^{+3}), kobalt (Co^{+3}), bakır (Cu^{+3}), çinko (Zn^{+3}) gibi birçok iyonla da bağlanabilmektedir. Fakat Fe'e göre diğer iyonlara affinitesi daha düşüktür (Baker 1994). Lf'nin Fe'e bağlanmasında pH oldukça önemlidir. Çünkü bakteriyel aktiviteye bağlı olarak enfeksiyon ve yangı durumlarında pH 4,5'un altına düşer. Bu durumda bakteriyel enfeksiyon ve yangı durumlarında Fe'in bağlanmasında Lf, transferrine göre daha etkilidir (Valenti ve Antonini 2005, Alderlova ve ark. 2008).

Erişkinlerde Lf süt ve kolostrumda yüksek oranlarda bulunur. Nötrofiller Lf'nin önemli bir kaynağıdır (Alderlova ve ark. 2008). Kandaki konsantrasyonu enfeksiyon, yangı ve tümör gelişimi gibi durumlarda artış göstermektedir (Levay ve Viljoen 1995).

1.4.2. Laktoferrinin Biyolojik Fonksiyonları

1.4.2.1. Demir Emilimine Etkisi

Organizmada Fe dağılımı üzerine etkisi transferrine benzeyen Lf'nin Fe transferinde çok önemli rolü vardır (Alderlova ve ark. 2008). Lf'ne spesifik reseptörler enterositlerde bulunmaktadır. Lf bu reseptörlere bağlandıktan sonra %90 oranında indirgenir ve Fe^{3+} iyonları serbest hale gelmektedir. Geri kalan %10 ise bozulmadan hücre zarından direkt olarak taşınmaktadır. Hücre içi Fe eksikliği enterositlerin yüzeyinde bulunan reseptörlerin ekspresyonunda artış meydana getirerek Fe absorpsiyonunda yükselmelere neden olur (Suzuki ve ark. 2005).

Safra Lf konsantrasyonu ve vücut Fe durumu arasındaki ilişki, ortaya konulmuştur. Akut kan kaybı sonrasında anemik tavşanlarda belirlenen safra Lf miktarında meydana gelen artış karaciğerde depo edilen Fe'in mobilizasyonuna izin verirken, düşük dozlarda Fe uygulanan tavşanlarda safra Lf salgısının azaldığı

saptanmıştır. Aynı çalışmada Lf artan Fe miktarının kontrolünde görev üstlendiği söylenebilmektedir (Van Vugt ve ark. 1975). Transferrinden Fe'in salınımı için hafif asidik ortam (pH 5,5) yeterli olmaktadır. Fakat Lf ise Fe'ini daha asidik ortamda (pH'nın <3,5) kaybetmektedir (Avcı 2007, Berlutti ve ark. 2011).

1.4.2.2. Antimikrobiyal Etkisi

Laktoferrin doğal immun sistemin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra spesifik immun reaksiyonlarda da indirekt olarak rol almaktadır (Legrand ve ark. 2005).

Laktoferrin antibakteriyel etkisini iki yolla göstermektedir. Bunlardan birincisi bakterilerin yaşamlarını sürdürebilmesi ve gelişebilmesi için gerekli olan Fe'i bağlamasından ileri gelmektedir (Berlutti ve ark. 2011). Fakat bazı gram (-) bakteriler sentezlemiş oldukları düşük molekül ağırlıklı Fe şelatörleri ile (siderophores) Fe'i Lf'den ayırdıklarından dolayı bakteriyostazis etkisi genellikle geçicidir (Conneely 2001).

Laktoferrin'in antibakteriyel etkisinin ikinci yolu ise bakteriyel yüzeyler ile doğrudan etkileşimine dayandırılmıştır. Lf lipopolisakkarit (LPS) ile direkt olarak etkileşerek gram (-) bakterinin dış membranında hasar meydana getirdiği bildirilmiştir (Ellison ve Giehl 1988). Lf, LPS ve diğer yüzey proteinleri arasındaki etkileşim lizozim gibi doğal antibakteriyellerin etkisini güçlendirmektedir (García-Montoya ve ark. 2012). Lf, gram (+) bakterilerin negatif yüklü lipid tabakaları ile laktoferrinin yüzeyindeki pozitif yük arasındaki elektrostatik etkileşim sonucu bakteri membran permeabilitesinde değişikliğe neden olarak bakterisidal etki gösterir. *E. coli* gibi Fe'e ihtiyaç duyan bakteriler Fe eksikliğinde büyümeleri inhibe olur (Valenti ve Antonini 2005). Lf aynı zamanda meydana getirmiş olduğu membran hasarı sonrasında rifampisin gibi ticari ilaçların antibakteriyel etkisini de artırmaktadır (Jenssen ve Hancock 2009).

Laktoferrinin pepsin ile sindirimi sonrasında meydana gelen ve katyonik peptid yapıda olan laktoferrinin bakterisidal etkinliği doğal proteinlere göre daha fazladır. Laktoferrisin H (insan laktoferrininden elde edilen), Laktoferrisin B (sığır kökenli) olmak üzere iki formu bulunmaktadır (Bellamy ve ark. 1992). Laktoferrin serbest radikal üretiminin katalizi için Fe sağlayıcı görev üstlenir. Böylece nötrofillerin hücre içi bakterisidal etkinliğini arttırmaktadır (Sanchez ve ark. 1992).

Laktoferrin aynı zamanda insan ve hayvanları enfekte eden DNA ve Ribonükleik asit (RNA) virüslerine karşı geniş bir antivirütik etkiye sahiptir (García-Montoya ve ark. 2012). Bu etkiyi virüs-konak ilişkisini inhibe ederek veya direk virüsle ilişkiye girerek göstermektedir. Organizmayı viral etkenlere karşı korumayı hücre zarlarında bulunan glikozaminoglikanlara bağlanması ile meydana getirmektedir. Bu şekilde viral etkenlerin hücrelere girmesini engelleyerek enfeksiyonların erken aşamada durdurulmasını sağlamaktadır (Ward ve ark. 2005).

Laktoferrin parazitlere karşı farklı yollarla etki etmektedir. Bunlardan bir tanesi laktoferrinin parazitik membran bütünlüğünü bozarak, konak ve parazit arasındaki etkileşimi değiştirmesi şeklindedir (Omata ve ark. 2001). Lf *Pneumocystis carinii* için Fe miktarını kısıtlayarak antiparazitik etki gösterir (Cirioni ve ark. 2000). Yapılan başka bir çalışmada insan ve sığır Lf'in her iki türde de toxoplazmozise neden olan intraselüler bir parazit olan *Toxoplasma gondii*'ye bağlanabildiğini göstermektedir. Lf parazitin konak hücreye girmesini engelleyememektedir. Buradaki mekanizmanın işleyiş şekli *Toxoplasma gondii*'nin konak hücre içerisinde intraselüler olarak gelişmesinin inhibe edilmesi şeklindedir (Katarzyna ve ark. 2007). Lf'in kan paraziti olan *Babesia equi* ve *Babesia caballi* türleri üzerine etkisi Lf'in Fe⁺³'e bağlı olup olmamasından kaynaklanır. Yapılan bir çalışmada *B. caballi* yalnızca apo-laktoferrin ile inhibe edilmişken, *B. equi* Lf'in hiçbir türü ile inhibe edilememiştir (Ikada ve ark. 2005). Lf hem *Candida albicans* hem de *Candida krusei*'de de hücre membranı permeabilitesini bozarak etki göstermektedir (Bellamy ve ark. 1993). Bovine Lf (bLf) *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. albicans* ve *C. guilliermondii* için fungisidal iken; benzer etkiyi *C. glabrataiseb* üzerinde

gösterememektedir (García-Montoya ve ark. 2012). Lf aynı zamanda Fe sekestrasyonu ile de fungisidal aktivite göstermektedir (Zarembek ve ark. 2007).

1.4.2.3. Kemikler Üzerine Etkisi

Laktoferrin osteositleri etkileyen güçlü bir anabolik faktördür ve osteoblast proliferasyonunu stimüle etmektedir. Osteosit içine timidin girişini arttırmaktadır ve osteoblast apoptozisini %50-70 oranında azaltmaktadır (Cornish ve ark. 2004). Lf seviyesinin yangı sırasında yükselmesi tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interleukin-1 β (IL-1 β) gibi osteolitik sitokinlerin inhibisyonu yolu ile kemik dokunun devamlılığına katkıda bulunmuş olur (Alderova ve ark. 2008).

1.4.2.4. Anti-Tümöral Etkisi

Düşük düzeylerde Lf konsantrasyonu tümör hücrelerinin sitolizini uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda, sitoliz, hücre fenotipine bağlı olarak meydana gelmektedir. Lf'in seviyelerinin yüksek miktarda olması natural killer (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesinde azalmalara yol açmaktadır (Damiens ve ark. 1998). Bir başka çalışmada ise bLf'nin bağırsak tümörlerine olan etkisi incelenmiş ve kolondaki malignant tümörlerin gelişimini engellediği görülmüştür (Sekine ve ark. 1997). Lf'e bağımlı olarak meydana gelen sitokin aracılı NK hücrelerinin ve lenfositlerin (CD4⁺ ve CD8⁺) aktivitelerinin stimülasyonu tümör büyümesine karşı savunmada büyük bir önem teşkil etmektedir (Alderova ve ark. 2008).

1.4.2.5. İmmunomodülatör ve Anti-inflamatuar Etkisi

Laktoferrin ilk olarak sütte bol miktarda bulunan bir protein olarak ortaya konulmasına karşın yüzey epitellerinde de fazla miktarda bulunduğu ve mukozal yüzeye salgılandığı bildirilmiştir. Nazal ve tracheal pasajlarda, gastrik, genital ve oftalmik salgılarda Lf seviyesi oldukça yüksektir. Kimyasal ve mikrobiyel ajanlara karşı korunma sağlamaktadır. Geniş bir antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki alanına sahiptir. Lf nötrofillerde yüksek miktarlarda üretilir, sekonder granüllerde

depolanarak yangısal durumlarda buralardan salınarak antimikrobiyel etkiye katkıda bulunur (Conneely 2001).

Süt Lf'i kolostrumda bulunan önemli bir immunokomponenttir. Özellikle non-spesifik hücresel bağışıklıkta oldukça büyük öneme sahiptir (Legrand ve ark. 2005). Kolostrumda bulunan ve yeni doğanların immun sistemlerinin aktifleşip gelişmesinde önemli rol alan diğer proteinler gibi görev almaktadır. Lf'in, kolostrumda normal süte göre beş kat daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır (Campanella ve ark. 2009). Lf kolostrumda bulunan lizozim, IgA, IgG ve laktoperoksidaz diğer immun komponentlerle beraber sinerjistik etki göstererek immun sistemin gelişmesini sağlamaktadır (Prgomet ve ark. 2007, Gökçe ve ark. 2014). Yapılan bir çalışmada kolostrum alan buzağılarda 24. saat serum Lf konsantrasyonunun kolostrum almadan (0. saat) önceki zamana göre 5 kat artış gösterdiğini ve Lf'in büyük oranda bağırsaklardan absorbe edilebildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada buzağuların 0. saat, 1. gün, 9. gün, 1. ay ve 2. ay serum Lf konsantrasyonlarını sırası ile 324 ± 334 ng/ml, $1,565\pm 1,114$ ng/ml, $1,017\pm 886$ ng/ml, 170 ± 162 ng/ml, 271 ± 413 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kolostrumdaki Lf konsantrasyonu ise 0,82-4,4 g/L aralığında belirlenmiştir (Dawes ve ark. 2004). Blum ve Hammon (2000) yaptıkları çalışmada doğum sonrası 1, 2, 3 ve 4. gün sütündeki Lf konsantrasyonları sırası ile 1,84 g/l, 0,86 g/l, 0,46 g/l ve 0,36 g/l şeklinde bulunmuştur. Başka bir araştırmada neonatal ve 5-12 haftalık periyotta hastalanan kuzuların doğumdan sonra 24. saat serum Lf konsantrasyonlarının sağlıklı kuzulara göre belirgin düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kuzu serum ve kolostrum IgG ve Lf seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar belirlenmiş ve Lf'in hem pasif immunitede hem de kolostrum kalitesinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olabileceğine işaret edilmiştir (Gökçe ve ark. 2014).

Laktoferrin yangısal reaksiyonlarda rol oynayan hücreleri ve immun sistem hücrelerini hedef hücrelerin ve moleküllerin Fe bağlama özellikleri ve etkileşimleri nedeniyle olumlu ve olumsuz olarak etkileyebilir. İmmun sistem hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve aktive edilmelerinde rol oynayan Lf aynı zamanda antiinflamatuvar olarakta görev yapmaktadır. Lf kendi antimikrobiyel aktivitesi ve

bakteriyel hücre duvarlarının (LPS) ya da bunların reseptörlerinin bileşenlerini bağlanma yeteneğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinler ve reaktif oksijen türlerinin serbest bırakılmasını takiben meydana gelecek olan doku hasarının gelişimini engelleyebilir (Legrand ve ark. 2005, Dawes ve ark. 2008). Lf koruyucu etkisini TNF- α , IL-1 β ve interleukin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini düşmesi ile kendisini göstermektedir (Machnicki ve ark. 1993, Haversen ve ark. 2002, Dawes ve ark. 2008). Lf'in endotoksin moleküllerinin aktif parçası olan lipid A'yı bağlama özelliği, gastrointestinal sistemde bakteriyel kolonizasyonun inhibe edilmesini ve lipopolisakkaritlerin monosit ve makrofajlara bağlanmasını engelleyerek hücrel sitokinlerin serbest kalmasının önlenmesini sağlamaktadır (Lakritz ve ark. 2000, Dawes ve ark. 2008).

Laktoferrin'in doğuştan gelen immun sistem hücre mediatörlerini uyarma yeteneği önemli özelliklerindedir (Baker ve Baker 2005). Lf pozitif yükü sayesinde immun sistemin çeşitli hücrelerinin yüzeyinde bulunan negatif yüklü proteinlere bağlanır. Böylece hücreler arasındaki etkileşimi uyararak aktivasyon, farklılaşma ve proliferasyon gibi hücrel tepkilerin meydana gelmesini tetikleyebileceği düşünülmüştür. Sistemik immunitenin yanı sıra Lf deri immunitesini desteklemekte ve allerjik tepkimeleri engelleyebilmektedir (Baker ve Baker 2005, García-Montoya ve ark. 2012). Enfeksiyon, inflamasyon, tümör gelişimi ve aşırı Fe yüklemesi durumlarında nötrofillerden serbest hale gelen Lf'in en önemli depo yeri polimorf çekirdekli nötrofillerdir. Lf kandan yangı bölgesine polimorf çekirdekli nötrofillerin hızlı bir şekilde toplanmasını sağlar. Nötrofillere hızla bağlanır, yüzey yüklerini azaltarak nötrofillerin diğer hücre yüzeylerine saldırmasını tetiklemektedir. Lf invitro koşullarda IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın monositlerden salınımını azaltır (Avcı 2007).

Laktoferrin aynı zamanda serbest radikal reaksiyonlarında Fe'i tutmaktadır. Bu özelliği sayesinde antioksidan olarak görev almaktadır. Normal fizyolojik pH'da Fe'i bağlaması Fenton tip reaksiyon sonucunda H₂O₂'in hidroksi radikallere dönüşümünü azaltır, böylece oksidatif stres azaltılmış olur (Avcı 2007). Fe, reaktif oksijen türlerinin üretimi için bir katalizör olarak gereklidir. Bu nedenle, Lf

inflamasyon bölgelerinde lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin zararlı etkisini azaltabilir (Ward ve ark. 2005).

1.5. Demir

Tüm canlılarda Fe düzeyi, hayvansal dokularda büyümeye bağlı olarak değişiklik gösterir. Organizmada özellikle hemoglobin (Hb) ve myoglobin gibi hem bileşikleri ile veya transferrin, ferritin ve hemosiderin gibi yapısında hem olmayan proteinlerle kompleks halde bulunmaktadır (Uyanık 2000). Gelişmekte olan eritroid hücreler plazmadaki Fe'in %75-95'ini ekstrakte ederler ve vücuttaki Fe'in %55-60'ı eritroid hücreler içinde Hb'de bulunur (Turgut 2000).

Kompleks halde bulunan Fe midede hidroklorik asit (HCl) ile hidroliz edilmediği için kullanılamazken, iyonlaşabilen Fe, $FeCl^3$ 'e çevrilerek duodenumdan emilir (Uyanık 2000). Organizmada Fe bağırsaklardan emilim yolu ile dengede tutulmaya çalışılır. Fe absorpsiyonu; yaş, canlının Fe ihtiyacı, hayvanın sağlık durumu, sindirim sisteminin absorpsiyon kapasitesi, alınan demirin kimyasal formu ve miktarı, gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu sayılanlar içerisinde Fe emilimini etkileyen birincil faktör hayvanın Fe ihtiyacıdır (Turgut 2000, Uyanık 2000).

Ferrik (Fe^{3+}) demir, Ferröz (Fe^{2+}) demire göre az oranda absorbe edilmektedir. Mukozal hücrelerce Fe'in fazla miktarda alınması apoferritin sentezini stimüle eder. Oksidasyonu takiben ferrik Fe ferritin oluşturmak için apoferritine bağlanır. Bağırsak mukozası, kemik iliği, karaciğer ve dalakta bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir ve gerektiğinde iyonize olarak plazmaya Fe veren bu bileşiğe organizmanın Fe deposu gözüyle bakılmaktadır (Turgut 2000, Uyanık 2000). Eritrositler yaşamları sona erdiğinde parçalanır. Hb serbest hale gelir. Serbest hale gelen Hb'nin yapısındaki Fe retikuloendotelial sistem hücrelerince Hb'den ayrılır. Fe'in bir kısmı karaciğer ve dalakta depolanırken, geri kalan kısmı ise tekrardan Hb sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine taşınır. Bu nedenle normal şartlar altında sağlıklı bireylerde Fe kaybı azdır (Uyanık 2000).

Demirin organizmada eksikliği ya da fazlalığında immun sistemde bozukluklar meydana gelebilmektedir. Serum Fe düzeyinin bakteriyel ve viral enfeksiyonların başlangıç döneminde düştüğü ve sonrasında ise yükseldiği belirlenmiştir. Fe yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen anemi hayvanların enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Meydana gelen hipoferrinin enfeksiyonlara karşı akut faz cevapta önemli koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Organizmanın Fe miktarının yetersiz olması Hb miktarında azalmalara neden olacaktır. Bunun bir sonucu olarak dokulara yeterli miktarda oksijen ulaşamayacaktır. Dolayısıyla dokuların oksijenasyonundaki azalma pek çok sistemi etkileyecektir. Hb oluşumu için yeterli düzeyde Fe bulunmadığında anemi şekillenmektedir. Ayrıca yetersizlik durumunda canlı ağırlık kazancında gerileme, solunum güçlüğü, iştah kaybı ve enfeksiyonlara karşı dirençte azalma görülmektedir (Berger 1996, Uyanık 2000). Fe hemen hemen tüm mikroorganizmalar için esansiyeldir. Vücut kendisini invaze eden mikroorganizmalara karşı bir cevap olarak Fe bağlayıcı proteinler ile kullanılabilir Fe miktarını azaltır (Ganz ve Nemeth 2006).

Yapılan bir çalışmada salmonella ile enfekte civcivlerin yemlerine Fe ilavesini takiben meydana gelmiş olan aneminin azaldığı ve antikor titresinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Meydana gelen bu immunstimulasyonun, enfeksiyon sonrasında yeme yapılan Fe ilavesinin karaciğer ve dalak makrofajlarının bakterisidal aktivitesini artırarak oluştuğu belirlenmiştir (Ergün ve Şehu 1999, Uyanık 2000).

1.6. Total Demir Bağlama Kapasitesi

Demir profilinde kullanılan total demir bağlama kapasitesi (TDBK), aslında Fe'e bağlanan serum proteini olan transferrinin ölçümüdür. Fe serbest veya iyonize halde bulunduğunda toksik etkiye sahiptir. Dolayısı ile dolaşımdaki Fe'in proteine bağlı olması gerekmektedir. Kolorimetrik olarak yapılan serum Fe ölçümleri transferrine bağlı Fe miktarını ölçer (Turgut 2000). Yeni doğanlardaki TDBK'nin, annelerindeki TDBK'ye göre önemli derecede yüksek olduğu ve 2. aya kadar bu artışın devam ettiği bildirilmiştir. Bu durumun Fe kaynağının azalmasına bir cevap olarak Fe'in kullanılabilirliğini maksimum seviyeye çıkarmak olduğu düşünülmüştür

(Atyabi ve ark. 2006). Yapılan bir çalışmada serum Fe ve TDBK'nin doğumdan 2 hafta önce düştüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum Fe seviyesi ile TDBK'nin paralellik gösterdiğini ve postpartum 3-7 günlerde düşük olduğu rapor edilmiştir (Furugouri ve ark. 1982). Başka bir çalışmada TDBK'nin yeni doğan oğlaklarda düşük olduğu ve Fe konsantrasyonu ile beraber artış gösterdiği kaydedilmiştir (Skrzypczak ve ark. 2009). Bremner (1966) yaptığı çalışmada plazma TDBK'nin yaşamın ilk birkaç haftasında belirgin bir artış gösterdiğini ve gençlerdeki değerlerin erişkin hayvanlara göre daha geniş limitler içerisinde olduğunu belirtmiştir.

1.7. Sialik Asit

Sialik asit (SA) son yıllarda yangısal ve yangısal olmayan patolojilerde değerlendirilen önemli bir biyolojik aktif moleküldür. Çalışmalar SA'nin doğal savunma hattının önemli bir ögesi olduğunu işaret etmektedir (Bilgi ve ark. 1995, Çitil ve ark. 2004, Karapehlivan ve ark. 2007, Uzlu ve ark. 2010, Varki ve Gagneux 2012).

Nöraminik asitin açillenmiş türevlerine SA denilmektedir. Birçok canlı organizmada var olan SA, biyolojik membranlarının önemli yapı taşlarından biridir ve %65-70 oranında glikolipit ve glikoproteinlere bağlı halde bulunmaktadır. (Schauer 1982, Traving ve Schauer 1998, Karapehlivan ve Maraşlı 2004). Sinirsel hücre membranları diğer tipteki hücre membranlarından yaklaşık 20 kat daha fazla SA içermektedir. Beyin gangliositleri en zengin SA kaynağıdır (Wang ve ark. 2001).

Sialik asit seviyelerinin belirlenmesinin yangısal hastalıkların teşhisinde klinik olarak önemli olduğu kaydedilmiştir (Kloppel ve ark. 1978, Kloppel ve ark. 1981, Çitil ve ark. 2004). Birçok akut faz proteininin oligosakkarit yan zincirlerinin terminal pozisyonunda SA kalıntısının bulunması meydana gelen yangısal reaksiyonlarda SA düzeylerinde artışlara neden olmaktadır. Meydana gelen bu artıştan dolayı, akut faz proteinlerinin yapısındaki oligosakkarit zincirinin son halkasında bulunan SA'nin yangısal reaksiyonlarda akut faz cevabın bir belirteci

olabileceği kaydedilmiştir (Taniuchi ve ark. 1981, Linberg ve ark. 1991, Bilgi ve ark. 1995, Karapehlivan ve Maraşlı 2004).

Hücrelerdeki yapısal çeşitliliği ve konumu nedeniyle SA önemli bir moleküldür (Khatua ve ark. 2013). Sialik asit bağlayıcı Ig benzeri lektinler (Siglec) tip-1 membran proteini ailesi içerisinde yer almaktadırlar. Myelinler ile ilişkili glikoproteinler haricindeki Siglec'ler immun sistem hücreleri tarafından salınmaktadırlar (Crocker ve Varki 2001). Bütün hücre yüzeylerinde bulunduğu düşünüldüğünde biyolojik özelliklerinin fazla olduğu ifade edilmiştir. Asidik yapılarından dolayı hücre yüzeyine negatif yük kazandırmaktadırlar. Hücreler arası ya da hücre-matriks etkileşimlerinde önemli rol oynarlar. Spesifik hücresel tanıma bölgelerini maskeleyen yeteneğine sahiptirler (Varki ve Gagneux 2012). SA immun sistem üzerinde oldukça geniş etkilere sahiptir. SA komplemant aktivasyonunun alternatif yollarının düzenlenmesinde etkin rol alır. Galaktoz ve SA içeren oligosakkaritler yararlı bifidobakteriyel floranın kolonizasyonunu teşvik etmektedirler. Ayrıca SA içeren oligosakkaritlerin hücre yüzeyinde bulunan glikolipit ve glikoproteinlere yapısal benzerlikleri esas alındığında, çözünebilir asidik oligosakkaritler bağırsak patojenleri için reseptör görevi üstlenmektedir. Bunun bir sonucu olarak patojenlerin hücre membranlarına adhezyonu engellenerek enfeksiyonlara karşı korunma sağlanmış olur (Martin ve ark. 2001). Konak SA'nin mikrobiyel benzerliği ile konağın immun cevabı düzenlenir. Mikroorganizmalar Siglec'lere bağlanır ve böylece konağın antikor meydana getirmesi için zaman kazandırılır. SA benzeri moleküllerin mikrobiyel sentezi (legionaminic asit ve pseudaminic asit) fimbriaların stabilizasyonuna neden olmaktadır (Varki ve Gagneux 2012). Makrofajlardan salınan Sialoadesin (Siglec-1) patojen mikroorganizmaların yapısında bulunan SA'yi tanıyarak makrofajların fagositozunu kolaylaştırmaktadır. Bazı bakteriyofajlar mikrobiyal konaktaki SA'leri reseptör olarak kullanarak invazyonunu gerçekleştirir. Dentritic hücrelerde bulunan immun moleküllerdeki polisialik asitler (nörofilin gibi) T hücreleri arasındaki etkileşimi düzenlemektedir. Aynı zamanda SA intrinsik reseptörler ve glikan yapıları arasındaki ilişkiyi engelleyerek bir biyolojik maske görevi görmektedir (Von Gunten ve Bochner 2008, Varki ve Gagneux 2012). Memeli lektinleri, selektini de içeren çeşitli hücre tipleri

üzerinde SA'ı taşıyan glikanlar olarak tanınmakta ve lökosit (özellikle T hücreleri) adhezyonu ve migrasyonuna aracılık etmektedirler. SA bu yönleri ile immun sistem üzerinde önemli fonksiyonlara sahiptir (Bi ve Baum 2009).

1.8. Interleukin-6

Interleukin-6 çok fonksiyonlu pleiotropik bir pro-inflamatuvar sitokindir. İmmun yanıtların, akut faz yanıtların, inflamasyonun ve hematopoezin regülasyonunda görev almaktadır. IL-6 T hücreleri, B hücreleri, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glia hücreleri ve keratinositler gibi birçok hücre tarafından stimüle edildikten sonra üretilmektedir. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve sistemik enflamasyon sırasında çeşitli uyarılar tarafından tetiklenen monositler/makrofajlar, bu sitokinin ana kaynağını oluşturmaktadırlar (Akdis ve ark. 2011). B ve T hücrelerine etkiyerek T-lenfositlerin proliferasyonunu, B hücrelerinin farklılaşmasını ve devamlılığını sağlamaktadır. IL-1 ile beraber bir kofaktör olarak IgM sentezini, IL-5 ile beraber IgA sentezini uyarmaktadır (Diker 1998). IL-6 eksikliği bulunan farelerde yapılan çalışmada yangı ve enfeksiyon bölgelerinde nötrofillerin birikiminin IL-6 tarafından inhibe edildiği belirlenmiştir (Xing ve ark. 1998).

Interleukin-6 doğuştan gelen bağışıklık sisteminde hepatositler tarafından akut faz proteinlerinin üretimini uyarır, aynı zamanda lökositlerin değişim ve aktivasyonunu yönlendirmektedir. IgG, IgM, IgA üretiminde rol almaktadır (Akdis ve ark. 2011). IL-6'nın da içerisinde bulunduğu IL-1 β , INF- γ , TNF- α gibi sitokinlerin hücresele düzeyde immunostimülant etkili olduğu ve bu sitokinlerin kolostrumda bulunan önemli komponentler olduğu belirlenmiştir (Hagiwara ve ark. 2000).

1.9. Hepsidin

Hepsidin, yangısal uyarılara ve yüksek Fe seviyesine bir cevap olarak karaciğerde üretilen, düşük moleköl ağırlıklı antimikrobiyel bir peptid hormondur (Singh ve ark. 2011, Ganz ve Nemeth 2012). Karaciğer kaynaklı olan bu peptid ilk olarak insan vücut sıvılarının antibakteriyel özellikleri incelenirken idrarda keşfedilmiştir (Park ve ark. 2001). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarla beraber hepsidin, vücuttaki yangı varlığı, Fe depoları ve kemik iliğindeki eritropoietik aktivite tarafından kontrol edilerek üretildiği ve Fe'in homeostazisinde birincil olarak rol aldığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, tip II akut faz protein olduğu da ortaya konmuştur (Ganz ve Nemeth 2006, Singh ve ark. 2011, Ganz ve Nemeth 2012).

Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve Fe metabolizması arasında önemli bir bağ bulunmaktadır. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında hepsidin sentezinde artış meydana geldiği ve bu artışa neden uyarıcının IL-6 olduğu saptanmıştır (Ganz ve Nemeth 2012).

1.9.1. Hepsidin Yapısı

İnsanların kan ve idrarlarında farklı moleköl ağırlığında olan üç hepsidin formu belirlenmiştir. Hepsidin'in 20, 22 ve 25 amino asit (aa) içeren formları bulunmaktadır. Bunlar 84 aa ihtiva eden pro-hepsidinden elde edilirler (Hunter ve ark. 2002).

1.9.2.Hepsidin Sentezi

Hepsidin, birinci derecede hepatositlerden salındığı, bununla birlikte böbrek, pankreasın beta hücreleri, mide, akciğer, timus, ince bağırsak, iskelet kasları, beyin adipoz doku ve kalp dokusu tarafından da üretildiği ortaya konulmuştur (Kulaksiz ve ark. 2005, Vyoral ve Petrak. 2005, Chen ve ark. 2007, Kulaksiz ve ark. 2008). Ayrıca farklı vücut sıvılarında da (idrara, serebrospinal sıvı, pleural sıvı ve safra) hepsidin varlığı belirlenmiştir (Kemna ve ark. 2008, Arnold ve ark. 2010).

Demir seviyesinin plazma ve dokulardaki depoların artışı ile hepsidin sentezi uyarılmaktadır. Buna bağlı olarak makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya Fe salınımı azaltılmaktadır. Oluşturulan bu döngü ile plazma Fe seviyesi belli bir düzeyde tutulur. Böylece bağırsaklardan Fe'in aşırı Emilimi ve dokulardaki birikimi engellenmektedir (Anderson ve ark. 2007).

Hepsidin sentezini etkileyen anemi, Hb konsantrasyonunda ve dokulara taşınan oksijen miktarında azalmalara neden olmaktadır. Bu durum hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Aneminin hepsidin sentezini iki farklı şekilde düzenleyebileceği düşünülmektedir. Bunların ilki, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen ve doku hipoksisi sonrasında indüklenen faktörün varlığıdır. Bir diğeri ise eritropoiezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin saturasyonunun azalmasıdır (Ganz 2003, Başol ve ark. 2007).

1.9.3. Hepsidin Biyolojik Fonksiyonları

1.9.3.1. Demir Metabolizmasındaki Rolü

Demir, organizma için gereklidir ve dengede tutulması sağlık, yaşamsal aktiviteler ve biyokimyasal reaksiyonlar için oldukça önemlidir. Ayrıca hücre, doku proliferasyonu ve immunité üzerinde etkin rol alan Fe aynı zamanda serbest radikal üretme kabiliyeti nedeniyle toksik bir element olarak değerlendirilmektedir. Hepsidin Fe'in intestinal absorpsiyonunu ve makrofajlardan salınımını inhibe etmektedir (Singh ve ark. 2011). Hepsidin mRNA'sı vücudun Fe seviyesine göre paralel hareket etmektedir; Fe düzeyi arttığında artma, azaldığında ise azalma meydana gelmektedir (Piegon ve ark. 2001). Eritropoiezi için gerekli olan Fe alınımını düzenleyerek vücut depolarının korunmasında görev almaktadır (Singh ve ark. 2011). Fe depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Hepsidin, ince bağırsakta ferroportini (FPN) internalize ederek Fe'i enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Fe depolarında düşüş olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FPN molekülleri enterositlerin bazolateral

membranlarında yer alarak, Fe'i enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır (Franchini ve ark. 2010, Ganz 2011, Singh ve ark. 2011).

1.9.3.2. İnflamasyondaki Rolü

İnflamasyon ve hepsidin üretimi arasındaki ilişki IL-6 tarafından sağlanmaktadır. Enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar boyunca hepsidin üretiminde ve kandaki konsantrasyonunda artışlar meydana gelmektedir. İnflamasyon kaynaklı hepsidin artışı sonrasında oluşan hipoferrinemi enfeksiyonlar ile yangısal hastalıkların erken dönemlerinde görülmektedir. Yangı ve enfeksiyonlarla ilişkili olarak gerçekleşen hepsidin artışı hipoferrinemiye neden olarak eritropoezis için gerekli olan Fe kullanımını sınırlandırarak inflamasyon anemisi oluşmasına neden olmaktadır (Ganz ve Nemeth 2012).

İnsanlara yapılan IL-6 infüzyonu saatler içerisinde idrarla hepsidin atılımının 7,5 kat arttığı ve bu artışa serum Fe seviyesinin %30'luk bir azalma ile eşlik ettiği belirlenmiştir. Farelere subkutan terebentin enjeksiyonu sonrasında oluşturulan inflamasyon esnasında normal farelerin serum Fe seviyelerinde belirgin azalmaların görüldüğü belirlenmiştir. Hepsidin ve IL-6'dan yoksun farelerde ise bu cevabın kaybolduğu gözlemlenmiştir (Ganz 2003). Transfüzyonla indüklenmiş Fe yüklemesi, yangı ve enfeksiyon olan hastalarda idrar hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, invitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının indüklendiği, IL-1 ve TNF- α ile indüklenmediği bildirilmiştir (Nemeth ve ark. 2003, Başol ve ark. 2007).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada erken dönem neonatal sepsisin belirlenmesinde kordon kanı hepsidin seviyesinin önemli bir marker olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada neonatal sepsisli bebeklerin kordon kanı hepsidin düzey aralığının 118,1 ile 8400 ng/ml arasında değiştiği ve önemli ölçüde artış gösterdiği belirlenmiştir (Çizmeçi ve ark. 2014). Yapılan başka bir çalışmada yedi günlükten büyük neonatal sepsisli bebeklerde hepsidin konsantrasyonunun sepsis olmayan bebeklere göre 4 kat arttığı belirlenmiştir (Wu ve ark. 2013).

1.9.3.3. Karaciğerdeki Rolü

Demir karaciğerde hepatositlerde ve karaciğer makrofajları (Kupffer hücreler) içerisinde depo edilir. Her iki hücre tipide dolaşıma Fe'i serbest bırakmak için FPN'i açığa çıkarır. Bu yüzden hepsidin için potansiyel hedeftirler. Yapılan immunoflorasans çalışmalar hepsidin öncü proteinlerinin temel olarak hepatositler içerisinde lokalize olduğunu göstermektedir (Falzacappa ve Muckenthaler 2005).

Periportal hepatositlerin bazal membranında hepsidin immunoreaktivitesinin artmasından dolayı hepatositlerin Fe seviyesini hepsidin sekresyonu ile düzenlediği düşünülmüştür (Falzacappa ve Muckenthaler 2005).

1.9.3.4. Makrofajlardaki Rolü

Ferroportini açığa çıkaran makrofajlar hepsidin için hedef hücrelerdir. Birçok hücre tipinde olduğu gibi transferrin/transferrin reseptörü aracılığıyla Fe elde edilmesi yanısıra, özelleşmiş makrofaj popülasyonunda yaşlanmış eritrositlerden Fe'in tekrar geri dönüşümüne katılmaktadır. Alyuvarlar yaşlandığında hücre içine alınır ve fagolizozomlar tarafından parçalanır. Makrofajlardan alyuvar kökenli nonheme Fe FPN1 (demir taşıyıcı ferroportin-1) aracılığı ile taşınır ve hepsidin tarafından kontrol edilir (Knutson ve ark. 2005).

Makrofajların yangısal uyarılmalarına cevap olarak patojenleri Fe'den alıkoymak amacıyla Fe salınımında azalma meydana gelmektedir. TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler organizmada Fe regülasyonu ağı içerisinde çoklu görev almaktadırlar (Ludwiczek ve ark. 2003, Falzacappa ve Muckenthaler 2005).

1.9.3.5. Bağırsaktaki Rolü

Demir, ince bağırsakların başlangıç kısmından enterositlerce gıdalardan absorbe edilir. Bağırsak lümeninde inorganik Fe (Fe^{3+}) Divalent metal transporter 1 (DMT1) tarafından apikal enterosit membranı yoluyla transfer edilir. Bu transferin

gerçekleşmesi için ferriredüktaz benzeri sitokrom b tarafından Fe^{2+} 'ye indirgenir. İntestinal Fe Emilimi eritropoetin ihtiyacı ve Fe depolarının seviyelerine göre düzenlenmektedir (Hentze ve ark. 2004).

Duedonal Fe transportu, Fe eksikliği bulunan ratlarda hepatik hepsidinin açığa çıkmasıyla ters orantılıdır. Hepsidinin FPN1'e bağlanması Fe^{2+} 'in hücre içine alınmasını ve sonrasında lizozomal parçalanmayı artırmaktadır (Falzacappa ve Muckenthaler 2005). Bu nedenle hemostatik döngüde Fe miktarının fazla olması hepatik hepsidin sentezinde artışların meydana gelmesine neden olur. Hücre yüzeyinde mevcut FPN1 sınırlanır. Duedonal enterositlerden Fe^{2+} 'in serbest bırakılması engellenir. Bunun aksine, Fe^{2+} 'in yetersiz olduğu durumlarda hepsidin üretiminde meydana gelen düşme FPN1 açığa çıkışını artırır. Bunun bir sonucu olarak intestinal Fe Emilimi artış gösterir (Frazer ve Anderson 2003).

1.9.3.6. İmmunitedeki Rolü

Organizmaların enfeksiyonlar ile mücadelesi doğuştan gelen immün sistem moleküllerinin yeteneği üzerine inşa edilmiştir. Patojenlerin organizma tarafından tanınması oldukça önemlidir (Ong ve ark. 2006).

Omurgalılarda patojenlere karşı ilk savunma hattını doğal bağışıklık oluşturmaktadır. Bakterilerin üremesi ve patojenitesi açısından gerekli olan Fe seviyesinin kısıtlanması doğal bağışıklığın gelişmesi sırasında patojen mikroorganizmalara karşı oluşturulmuş önemli bir savunma mekanizmasıdır (Bullen 1981). Bakteriye enfeksiyonlarda doku ve hücrelerde Fe tutularak plazma Fe seviyesinde düşüşler meydana gelmektedir. Bu savunma sisteminin içerisinde transferrin, Lf ve ovotransferrin gibi Fe bağlayıcı bileşenler (Ong ve ark. 2006) ve Fe metabolizmasının temel düzenleyicisi olan hepsidin yer almaktadır (Ganz 2003).

Hepsidin kendi reseptör proteini olan ferroportin ile etkileşerek ferröz demirin membranlar arası transportunu sağlamaktadır (Nemeth ve ark. 2004). Hepsidin'in FPN ile bağlanmasından sonra Hepsidin-ferroportin kompleksi lizozomlar içerisinde

parçalanır ve Fe hücreler içerisinde (temel olarak hepatosit, makrofaj ve enterositler) haps olur. İntestinal Fe emiliminin ve plazma Fe seviyesinin düşmesi ile sonuçlanan bu mekanizma yangı ve enfeksiyon süresince hepsidin tarafından düzenlenir (Ganz 2003).

Demir ile bakteriyel gelişim arasındaki öneme ek olarak, Fe'in organizmada fazla miktarda bulunması immun sistemde bozukluklara yol açmaktadır. Farklı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda aşırı Fe miktarının T- hücre fonksiyonlarında anlamlı etkiler meydana geldiğini göstermiştir. $CD4^+$ hücre sayısında azalmaya karşın $CD8^+$ hücre sayısında artma, standart antijenik cevaplarda azalma ve aşırı duyarlılık cevaplarında bozulma meydana gelmektedir. Bu sonuçlar aşırı Fe varlığında selüler immun cevapların bozulabileceğini göstermektedir (Singh ve ark. 2011). Fe, dolayısı ile hepsidin selüler immunitede oldukça önemlidir. Demirin makrofajlarda gamma interferon aracılı NO oluşumu gibi reaksiyonlarda inhibe etme etkisi bulunmaktadır. Bunun bir sonucu olarak Fe ile aşırı yüklü makrofajlarda gamma interferon aracılı reaksiyonlarda hücre içi patojenlerin etkisizleştirilmesi engellenmiş olur (Singh ve ark. 2011).

Hepsidin'in Fe metabolizması üzerindeki düzenleyici işlevinden dolayı immun sistemin regülasyonunda önemli role sahiptir. Hepsidin yaşanabilir ortamı daraltarak mikroorganizmaların gelişimini engellemektedir. Patojen mikroorganizmalar, Fe'e süperoksit dismutaz üreterek konakçısının ürettiği oksijen radikallerinden korunmak amacıyla ihtiyaç duyar (Zhang ve ark. 1991, Dey ve Datta 1994). Patojen mikroorganizmalar için gerekli olan Fe'in kullanımı hepsidinin, makrofajlardaki etkisinden dolayı engellemektedir (Singh ve ark. 2011). Ganz (2003) yapmış olduğu bir çalışmada hepsidinin doğal bağışıklıkta bir mediatör olduğunu ileri sürmüştür.

Hepsidin salınımı ve salınımının düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda sistemik Fe metabolizması ve doğal bağışıklık üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada T-lenfosit aktivasyonundan sonra hepsidin mRNA salınımında artış, in vitro olarak ferrik sitrat ve holotransferrin verilerek periferal kan lenfositleri üzerinde

hepsidin mRNA'sının salınımında artış, holotransferrin ile meydana gelen hepsidin artışının, periferal kan lenfositlerinin sitoplazmik membranlarında FPN açığa çıkmasında düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Hepsidin salınımı, FPN salınmasını düzenleyerek hücre içi Fe düzeyinin belirlenmesinde rol aldığını ve yetersiz hepsidin düzeyinin normal lenfosit proliferasyonunu yavaşlattığı belirlenmiştir (Pinto ve ark. 2010).

Enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklık yanıtları sırasında hepsidin üretimi ekstraselüler patojenler için konak canlıda Fe'yi kısıtlayarak, makrofaj ve enterositlerdeki FPN'i inhibe ederek serum Fe düzeyini azaltıp patojenlerin çoğalma ve büyümesini sınırlandıracaktır. Farelerde H1N1 enfeksiyonu sırasında artan hepsidin düzeyi ile birlikte serum Fe düzeyi düşmüştür. Bu intraselüler patojen aynı zamanda lökosit ve hepatoma hücrelerinden hepsidin ekspresyonunu stimule etmiştir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde hepsidin akut enfeksiyonlara karşı cevapta doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak hastalıkların patogenezi etkileme potansiyeline sahiptir (Armigate ve ark. 2011).

Tezin Amacı

Sığırcılık işletmelerinde temel hedef her sene canlı bir buzağı elde etmek ve bu hedefle birlikte karlılığı en üst düzeyde tutmaktır. Neonatal dönem hastalık ve ölümleri bu hedefi engelleyen en önemli nedenlerdendir. Neonatal dönemdeki hastalık ve ölümlerden meydana gelecek kayıpları en aza indirmek için birçok çalışma yapılmasına rağmen günümüzde bu durum hala büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda yetersiz serum IgG düzeylerinin, diğer bir ifade ile pasif transfer yetmezliğinin neonatal dönem hastalıklarında önem arz ettiği ve bunun sonucunda serum IgG düzeylerinin yeni doğanlarda enfeksiyonlardan korunmada önemli olduğu kanısına varılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar, yeterli IgG seviyesine sahip olan neonatal hayvanların hastalığa maruz kalabileceği veya yetersiz IgG düzeyi olan hayvanların hastalıklara direnç gösterebileceği (Gilbert ve ark. 1988, Tyler ve ark. 1999) ve bu durumun IgG'nin yanı sıra pasif bağışıklığın diğer önemli bileşenleri olan büyüme faktörleri,

sitokinler, akut faz proteinleri, laktoferrin ve tanımlanmamış diğer faktörlerin de neonatal hastalıklardan korunmada önemli olabileceğini göstermektedir (Barton ve ark. 2006, Orro ve ark. 2008, Gökçe ve ark. 2014). Bu durum göz önünde bulundurularak pasif immunitenin ve kolostrum kalitesinin belirlenmesinde kullanılan parametrelere ek olarak hepsidinin kullanılabilir bir faktör olarak ortaya konulabileceği düşünülmüştür.

Sunulan çalışma ile doğal bağışıklığın bir parçası olarak nitelendirilen hepsidin ile Lf, IgG, Fe, IL-6, SA ve TDBK arasındaki ilişki belirlenecektir. Ayrıca bu çalışma ile doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra sağlıklı sığırların serum hepsidin konsantrasyonlarının, kolostrum ve kolostrumun süte dönüşüm aşamalarında hepsidin düzeylerinin ve sağlıklı buzağuların neonatal dönemde farklı günlerdeki serum hepsidin konsantrasyonlarının ilk kez belirlenmesi, IgG ile hepsidin arasındaki ilişkinin ortaya konularak Hepsidin'in pasif immunitenin belirlenmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılma potansiyelinin ortaya konması hedeflenmiştir.

2. MATERYAL ve METOT

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan onay (KAÜ-HADYEK/2014-002) sonrası yürütülen bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde gerçekleştirilmiş olup, biyokimyasal analizler ise Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde bulunan, kapalı ahır sisteminde barındırılan, miks rasyonla beslenen (Kaba yem olarak: çayır kuru otu, mısır silajı; konsantre yem olarak: kuru madde en az %88, ham protein en az %16, ham selüloz en çok %14, ham kül en çok %9, HCl'de çözünmeyen kül en çok %1, kalsiyum %0,8-1,5 arasında, fosfor en az %0,5, sodyum %0,2-0,4 arasında, NaCl en çok %1, metabolik enerjisi en az 2400 kcal/kg olan yem) ve ad libitum su tüketen, iç-dış antiparaziter ilaçlamaları ve aşılamaları yapılmış, çiftlik kayıtları ve yapılan klinik muayenelere göre sağlıklı olduğu belirlenen 20 adet Simental ırkı gebe inek ve bu ineklerden doğan buzağılar oluşturmuştur.



Resim 1: Çalışmada kullanılan bir buzağı ve barındırıldığı yer

2.2. Örneklerin Toplanması ve Klinik Muayene

Çalışmada, gebe ineklerden, doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra vena jugularislerinden, hematolojik ve biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere vakumlu jelli (BD Vakutainer[®], BD, UK) ve ETDA'lı (BD Vakutainer[®], BD, UK) tüplere holder ve uygun holder iğnesi yardımı ile kan örnekleri alındı. Doğumdan hemen sonra annenin memeleri ılık su ile iyice temizlenerek cam tüplere kolostrum örnekleri alındı. Doğumu takip eden 1, 3 ve 7. günlerde de memeler iyice temizlendikten sonra kolostrumun süte geçiş aşamalarında sağım yapılarak örnekler cam tüplere alındı.

Buzağılardan doğumdan hemen sonra (0. saat- kolostrum almadan önce), ve 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde vena jugularislerinden hematolojik ve biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere vakumlu jelli ve ETDA'lı tüplere holder ve uygun holder iğnesi yardımı ile kan örnekleri alındı.

Doğum esnasında herhangi bir güç doğuma rastlanmadı. Doğumdan hemen sonra annelerin buzağılarını yalayarak kurutması beklendi. Daha sonra tartım işlemi gerçekleştirildi. Canlı ağırlıklarının %6'sı hesaplandı. İlk 2 saat içerisinde hesaplanan miktar kadar kolostrum biberona sağıldı, emzirme işlemi gerçekleştirildi. Doğumu takip eden ilk 12 saat içerisinde yine biberon yardımı ile toplamda canlı ağırlığının %10'u kadar kolostrum alması sağlandı. Buzağılar emzirildikten sonra ilk 24 saat anneleri ile birlikte barındırıldı. Devamında ise buzağı bölmelerine alınarak biberon ile beslenmeye devam edildi.



Şekil 2: Buzağılardan kan alınması.

Doğan buzağuların sağlık kontrolleri neonatal dönemin sonuna kadar çiftliğe yapılan günlük ziyaretlerle takip edildi. Çiftlik ziyaretleri buzağuların besleme saatlerine denk getirilerek iştahlarındaki değişiklikler kontrol edildi. Ayrıca bu ziyaretlerde buzağuların neonatal dönemde sağlık problemleri yönünden muayene edildi. Muayene işlemleri sırasında buzağuların genel durumları ve hareketlilikleri gözlemlendi.

2.3. Örneklerin İşlenmesi ve Saklanması

Vakumlu tüplere alınan kan örnekleri yaklaşık 2 saat kadar oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek (Hettich Rotina 380R[®], Hettich, Almanya) serum ve plazma örnekleri elde edildi. Elde edilen örnekler analiz yapılma aşamasına kadar -20°C’de derin dondurucuda saklandı.

2.4. Hematolojik Analizler

Gebe inek ve buzağlarda hematolojik analizlerin yapılması için belirtilen günlerde 3 ml'lik ETDA'lı tüplere alınan kan örneklerinden Tam Kan Sayım Cihazı ile (VG-MS4e[®], Melet Schloesing, Fransa) total lökosit (WBC-10⁹/L), lenfosit (Lym-10⁹/L), monosit (Mon-10⁹/L), granülosit (Gra-10⁹/L), eritrosit (RBC-10¹²/L), hematokrit (Hct-%), hemoglobin (Hb-g/dl), trombosit (PLT-10⁹/L), ortalama eritrosit hacmi (MCV-fl), eritrositlerdeki hemoglobin miktarı (MCH-pg), eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC-g/dl) değerleri ölçüldü.

2.5. Biyokimyasal Analizler

IgG Ölçümü

Alınan kan örneklerinden IgG düzeyleri ticari Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kitleri (Bethyl[®], USA) kullanılarak ELISA okuyucu (Epoch[®], Biotek, USA) ile belirlendi. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi.

Laktoferrin Ölçümü

Alınan kan örneklerinden Lf düzeyleri ticari ELISA kitleri (Bethyl[®], USA) kullanılarak ELISA okuyucu (Epoch[®], Biotek, USA) ile belirlendi. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi.

Hepsidin Ölçümü

Alınan kan örneklerinden Hepsidin düzeyleri ticari kitlerle (Bovine Hepsidin ELISA, MyBioSource[®], USA) kullanılarak ELISA okuyucu (Epoch[®], Biotek, USA) ile belirlendi. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi.

Demir Ölçümü

Çalışma süresince toplanan örneklerden Fe düzeyleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Labaratuvarında bulunan tam otomatik biyokimya cihazı ile (MINDRAY BS120[®], Mindray, Çin) belirlendi.

Total Demir Bağlama Kapasitesi Ölçümü

Total Demir Bağlama Kapasitesi Ölçümüne doymamış demir bağlama kapasitesinin (DDBK) ölçümü ile başlandı. DDBK ölçümü ticari test kiti ile (DDS, Türkiye) spektrofotometrik olarak yapıldı. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi. TDBK ($\mu\text{g}/\text{dl}$)= DDBK+Fe formülü ile hesaplandı (Blanck ve ark. 2003).

Sialik Asit Ölçümü

Total Sialik Asit (TSA) ölçümü Sydow (1985)'un metodu kullanılarak gerçekleştirildi. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi.

Interleukin-6 Ölçümü

Alınan kan örneklerinden IL-6 düzeyleri ticari kitleriyle (Bovine IL-6 ELISA, MyBioSource[®], USA) ELISA okuyucu (Epoch[®], Biotek, USA) yardımı ile belirlendi. Test prosedürüne uygun olarak serum ve kolostrum örnekleri işlendi ve sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlendi.

2.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulgular Microsoft Excel programına yüklendi ve SPSS[®] (SPSS 20, USA) paket programı kullanılarak istatistik analizleri yapıldı. Çalışma sonunda elde edilen veriler arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon Testi ile belirlendi. İki

ölçüm arasındaki karşılaştırmalarda students T testi uygulandı. Aynı parametrelerin farklı örnekleme günlerindeki istatistiksel karşılaştırmaları ise One Way Anova (Tukey HSD) testi ile yapıldı. Çalışma parametreleri ölçülemeyen veya anlamsız sonuçların tespit edildiği hayvanların değerleri analizlere dahil edilmedi. Elde edilen sonuçlar ortalama ve standart hata ($X \pm SE$) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmelerde $P < 0,05$ ve daha küçük değer önemli olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Klinik muayene bulguları

Çalışmamız boyunca yapılan fiziki muayenelerde (hayvanların genel görünüşü, kıl örtüsü, lenf yumruları, mukozalar, iştah vb.) annelerin klinik olarak sağlıklı olduğu belirlendi. Çalışmada kullanılan ineklerin vücut kondüsyon skorları kabul gören sisteme göre (Edmondson ve ark. 1989), 3,00-3,50 arasında olduğu belirlendi. Hayvanların ortalama yaşlarının 5,3±0,23, canlı ağırlıklarının ise 420-500 kg arasında değişkenlik gösterdiği saptandı.

Hematoloji

Bu çalışmada gebe ineklerde doğumdaki ortalama WBC, Lym, Gra, RBC, MCV, Hct, MCH, MCHC, Hb ve PLT değerlerinde, doğumdan 15 gün öncesine göre istatistiksel olarak önemsiz ($P>0,05$) artışlar belirlenirken, Mon değerlerinde ise istatistiksel olarak önemsiz ($P>0,05$) bir azalış tespit edildi olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Gebe ineklere ait hematolojik sonuçlar ($X\pm SE$) (n=20)

Parametreler	Doğumdan 15±3 Gün Önce	Doğum Anı	P Değeri
WBC ($10^9/L$)	8,58±0,40	9,95±0,60	$P>0,05$
Lym ($10^9/L$)	3,90±0,30	4,10±0,30	$P>0,05$
Mon ($10^9/L$)	0,35±0,20	0,30±0,27	$P>0,05$
Gra ($10^9/L$)	4,14±0,23	4,7±0,40	$P>0,05$
RBC ($10^{12}/L$)	6,50±0,23	6,81±0,35	$P>0,05$
MCV (fl)	51,38±0,85	51,87±0,69	$P>0,05$
Hct (%)	33,73±1,11	36,06±2,06	$P>0,05$
MCH (pg)	16,08±0,38	16,39±0,45	$P>0,05$
MCHC (g/dl)	31,50±0,69	32,36±0,81	$P>0,05$
Hb (g/dl)	10,62±0,40	11,57±0,57	$P>0,05$
PLT ($10^9/L$)	766,75±57,63	792,75±96,39	$P>0,05$

Buzağılarda yapılan tam kan sayımında neonatal dönemde WBC, Gra, RBC, MCHC değerlerinin neonatal dönemde meydana gelen değişikliklerin önemli olmadığı ($P>0,05$) belirlenirken, Lym, Mon, MCV, Hct, MCH, Hb ve PLT değerlerinde ise önemli farklılıkların olduğu saptandı ($P<0,001$, Tablo 2) .

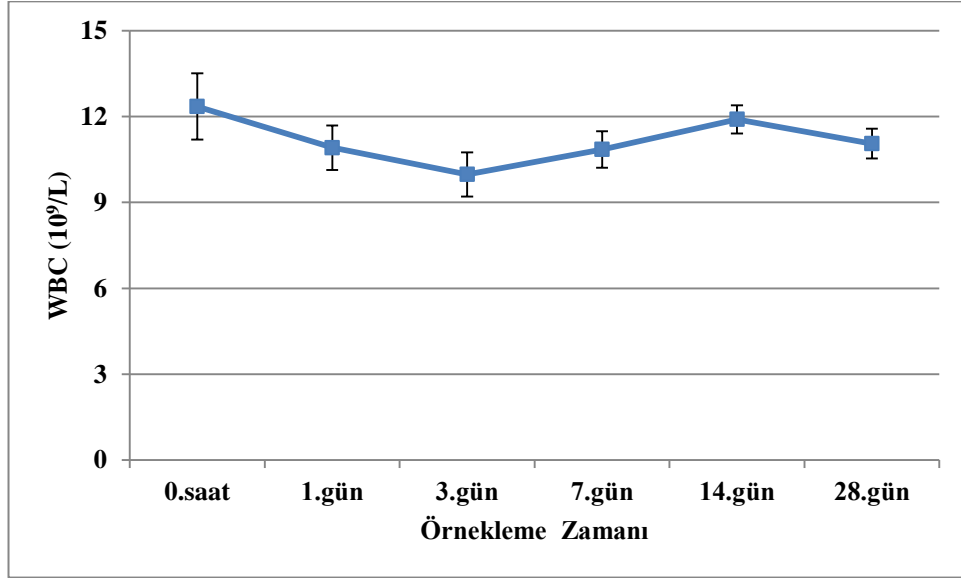
Tablo 2. Buzağılarda neonatal periyotta hematolojik parametrelerdeki değişiklikler (X±SE) (n=20)

Parametreler	0.saat*	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün	P değeri
WBC(10⁹/L)	12,35±1,16 ^a	10,91±0,78 ^a	9,98±0,77 ^a	10,85±0,64 ^a	11,90±0,49 ^a	11,05±0,52 ^a	P>0,05
Lym(10⁹/L)	3,05±0,28 ^a	3,05±0,29 ^a	2,51±0,22 ^a	3,33±0,20 ^{ab}	4,18±0,26 ^{bc}	4,51±0,32 ^c	P<0,001
Mon(10⁹/L)	0,30±0,02 ^a	0,29±0,03 ^a	0,38±0,03 ^{ab}	0,44±0,03 ^b	0,46±0,02 ^b	0,45±0,02 ^b	P<0,001
Gra (10⁹/L)	5,06±0,38 ^a	5,43±0,36 ^a	5,23±0,51 ^a	5,17±0,29 ^a	6,37±0,34 ^a	5,57±0,35 ^a	P>0,05
RBC (10¹²/L)	9,17±0,26 ^a	8,70±0,36 ^a	8,04±0,31 ^a	8,01±0,30 ^a	8,33±0,32 ^a	8,54±0,51 ^a	P>0,05
MCV (fl)	48,77±0,81 ^a	47,06±0,85 ^{ab}	46,29±0,80 ^{ab}	44,74±0,80 ^{bc}	41,66±0,60 ^{cd}	40,56±0,91 ^d	P<0,001
Hct (%)	44,53±1,21 ^a	40,73±1,83 ^{ab}	36,99±1,30 ^{bc}	35,68±1,33 ^{bc}	34,59±1,29 ^c	34,05±1,35 ^c	P<0,001
MCH (pg)	14,50±0,31 ^a	14,30±0,35 ^a	14,05±0,36 ^a	14,03±0,44 ^a	13,08±0,30 ^{ab}	11,99±0,35 ^b	P<0,001
MCHC (g/dl)	29,69±0,49 ^a	29,22±0,74 ^a	30,56±0,57 ^a	31,73±0,89 ^a	30,13±1,02 ^a	31,32±0,88 ^a	P>0,05
Hb (g/dl)	13,27±0,33 ^a	11,52±0,34 ^b	11,21±0,37 ^b	11,26±0,40 ^b	10,24±0,46 ^b	10,15±0,30 ^b	P<0,001
PLT(10⁹/L)	635,70±45,91 ^a	623,8±74,80 ^a	636,05±68,07 ^a	755,15±53,53 ^{ab}	816,10±33,57 ^{ab}	915,00±37,72 ^b	P<0,001

a,b,c,d: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar günlere göre farklılığı ifade eder (P<0,05).

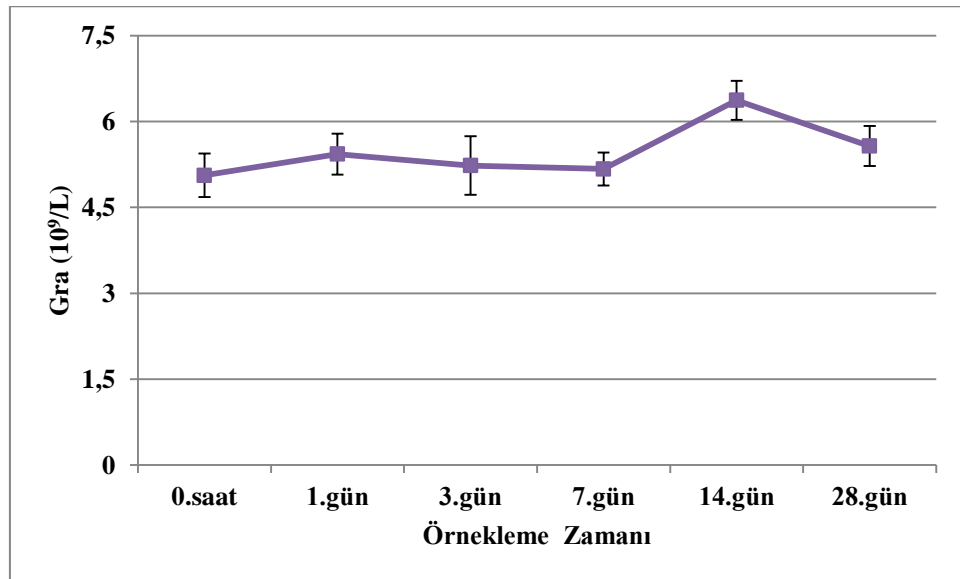
* Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağlarda neonatal dönemin farklı günlerinde WBC sayılarında günlere göre bir dalgalanma olmakla birlikte meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P>0,05$) tespit edildi (Şekil 1).



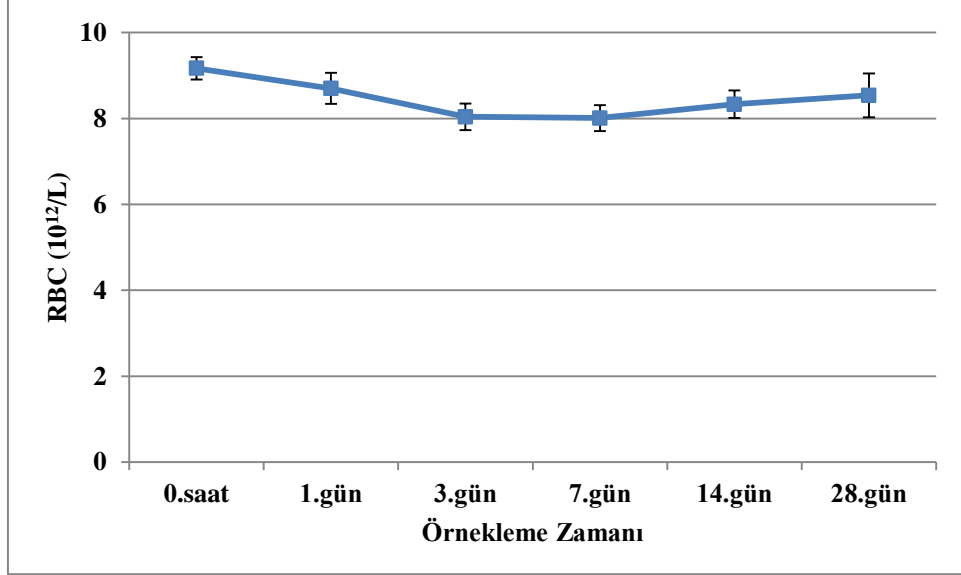
Şekil 1. Neonatal buzağlarda WBC sayılarında meydana gelen değişimler

Neonatal buzağlarda Gra sayılarının kolostrum absorpsiyonundan etkilenmediği ve neonatal dönemde önemli bir değişiklik göstermediği ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 2).



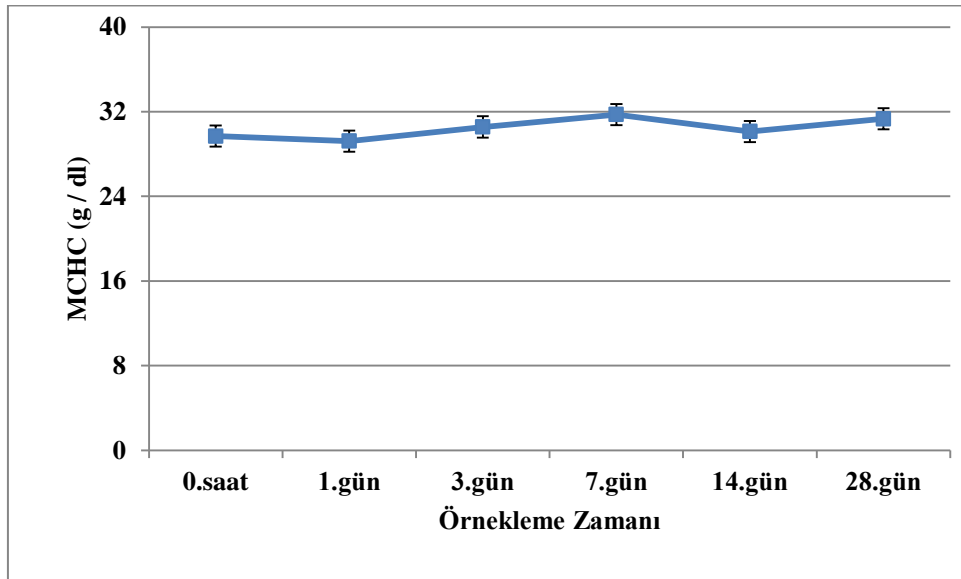
Şekil 2. Neonatal buzağlarda Gra sayılarının seyri

Neonatal periyodun ilk 3 gününde RBC sayılarının kolostrum absorpsiyonundan öncesine (0.saat) göre azalış gösterdiği görülmekle birlikte bunun anlamlı olmadığı ($P>0,05$) ve neonatal periyotta önemli bir değişiklik göstermediği belirlendi (Şekil 3).



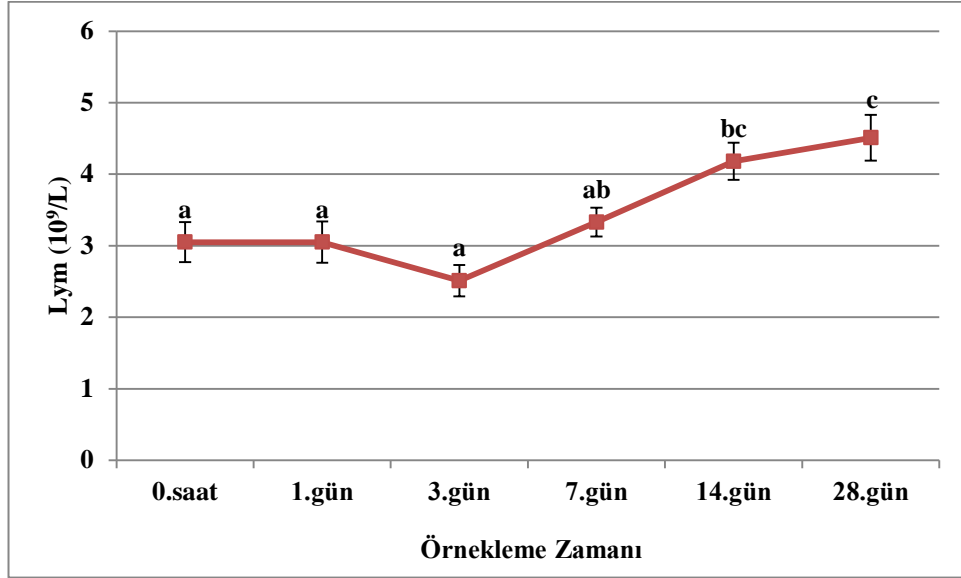
Şekil 3. Neonatal buzağılarda RBC sayılarında meydana gelen değişimler.

Neonatal buzağılarda farklı günlerde MCHC seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P>0,05$) tespit edildi (Şekil 4).



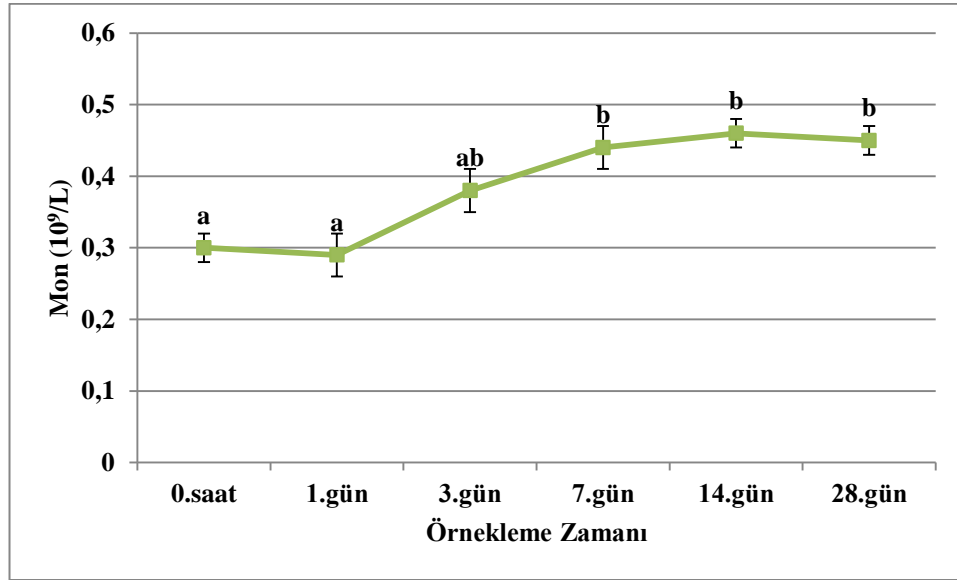
Şekil 4. Neonatal buzağılarda MCHC seviyelerinde meydana gelen değişimler

Buzağlarda yapılan tam kan sayımında neonatal dönemin ilk haftasında Lym değerinin önemli bir değişiklik göstermediği ($P>0,05$), sonraki periyotta ise kademeli olarak arttığı tespit edildi. Buzağlarda 14 ve 28. gün Lym değerlerinin 0, 1 ve 3. güne göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Neonatal buzağlarda Lym sayılarında meydana gelen değişimler **a,b,c**: Farklı harfler taşıyan ortalamalar günlere göre farklılıkları ifade eder.

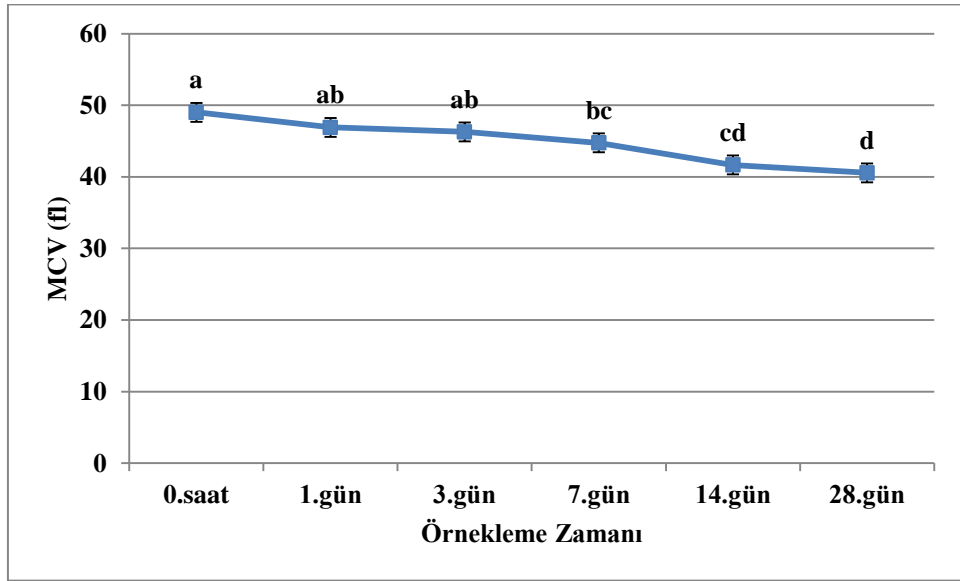
Buzağılarda Mon değerinin neonatal dönemin 0. saat ve 1. gününde önemli bir değişiklik göstermediği ($P>0,05$), 7, 14 ve 28. günlerdeki seviyelerinin birbirleri ile benzer olduğu ($P>0,05$) ve kolostrum absorpsiyonundan önceki değerlere göre (sırasıyla $P<0,05$, $P<0,001$, $P<0,001$) ve 1. gün değerine göre önemli oranda yüksek ($P<0,001$) olduğu belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Neonatal buzağılarda Mon sayılarında meydana gelen değişimler.

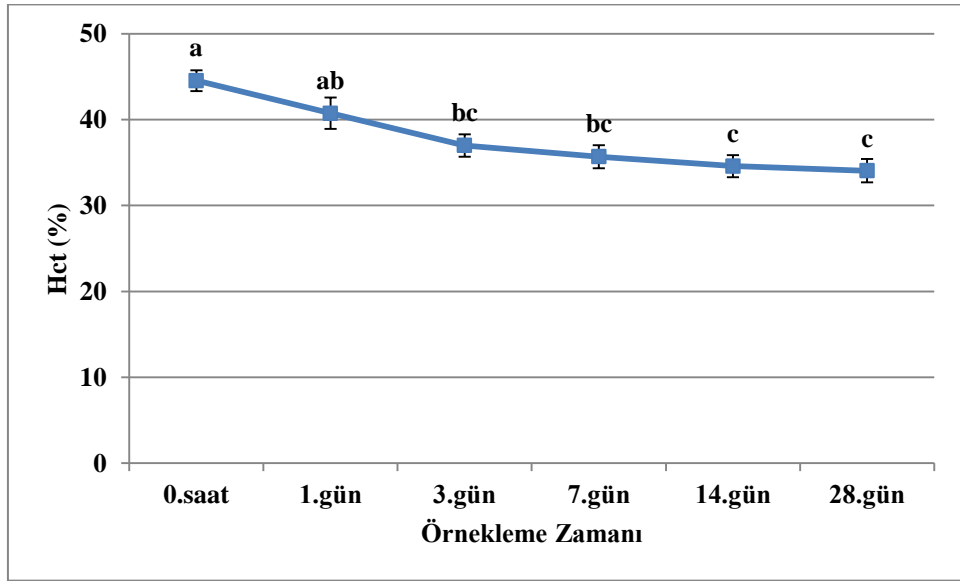
a,b: Farklı harfleri taşıyan ortalamalar günler arasındaki farklılıkları ifade eder.

Neonatal buzağlarda kolostrum absorpsiyonundan önce, 1 ve 3. gün MCV seviyelerinin benzer ($P>0,05$) olduğu tespit edildi. Yapılan ölçümlerde 0. saat MCV değerinin 7, 14 ve 28. gün seviyelerine göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $P<0,01$, $P<0,001$, $P<0,001$). Birinci gün MCV seviyesi ise 14 ve 28. gün seviyelerine göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek ($P<0,001$) bulundu. Yirmi sekizinci gün MCV değeri ise 0, 1, 3 ve 7. güne göre istatistiksel olarak önemli seviyede düşük ($P <0,01$) tespit edildi (Şekil 7).



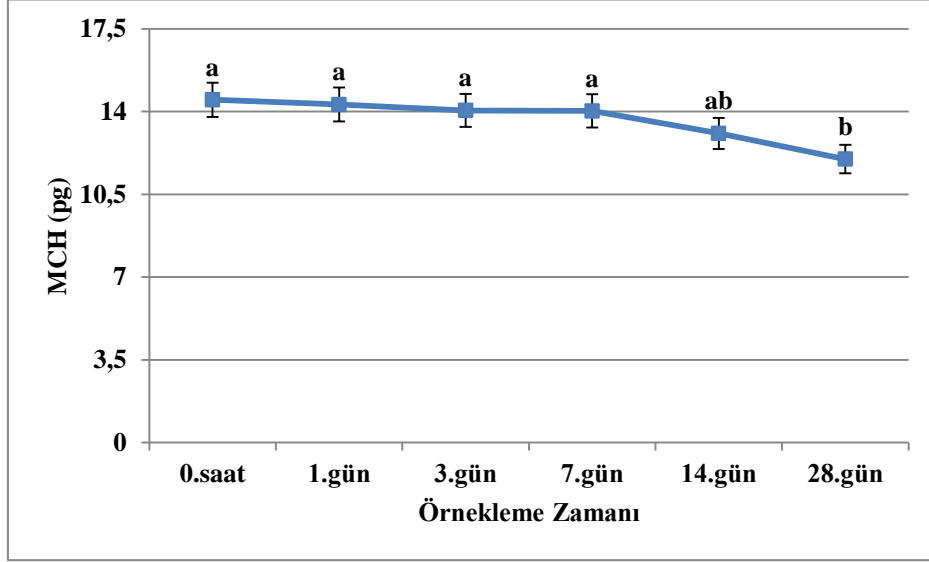
Şekil 7. Neonatal buzağlarda MCV seviyelerinde meydana gelen değişimler
a,b,c,d: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

Neonatal periyottaki buzağuların ortalama Hct seviyelerinde 3. günden itibaren kolostrum absorpsiyonundan önceki düzeye göre anlamlı bir düşüş meydana geldiği ($P<0,01$) ve sonraki periyotta seviyelerde önemli bir değişikliğin olmadığı ($P>0,05$) belirlendi (Şekil 8). Neonatal periyodun 3, 7, 14 ve 28. gün Hct değerinin 0. saate göre önemli oranda düşük olduğu (sırasıyla $P<0,01$, $P<0,001$, $P<0,001$ $P<0,001$), 14 ve 28. gün değerlerinin birbiri ile benzer ($P>0,05$) olmasına karşın 1. gün değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ($P<0,05$) olduğu kaydedildi (Şekil 8)



Şekil 8. Neonatal buzağularda Hct seviyelerinde meydana gelen değişimler
a,b,c: Farklı harfleri taşıyan ortalamalar günler arasındaki farklılıkları ifade eder.

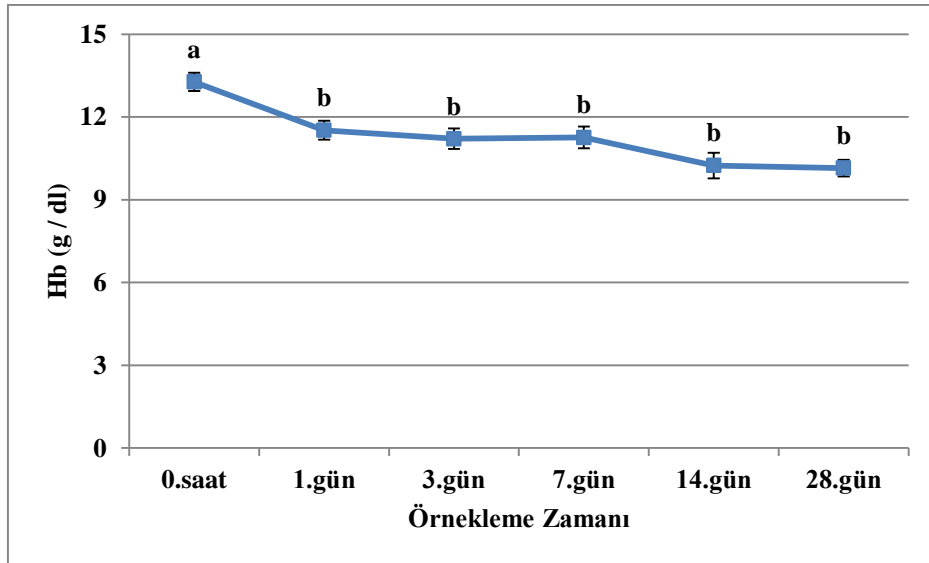
Buzağlarda neonatal periyodun ilk 2 haftasında MCH seviyelerinde önemli bir değişiklik belirlenmemekle birlikte ($P>0,05$) 28. gündeki seviyesinin 0, 1, 3 ve 7. güne göre önemli seviyede ($P<0,01$) düşük olduğu belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9. Neonatal buzağlarda MCH seviyelerinin seyri.

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

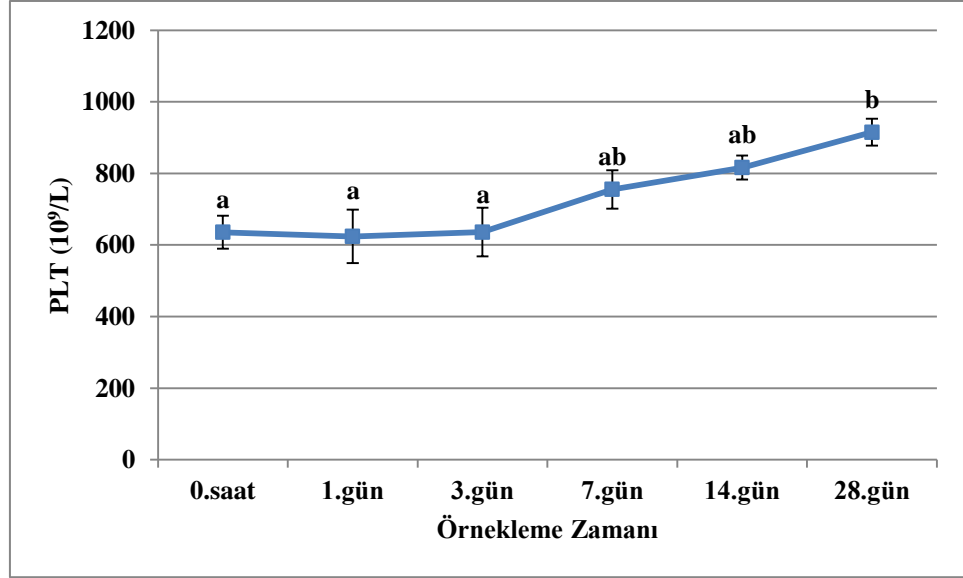
Neonatal dönemdeki ortalama Hb seviyeleri 0. saatte en yüksek seviyede tespit edilmiştir. Bir, 3, 7, 14 ve 28. günde ölçülen Hb seviyelerinde önemli bir değişiklik ($P>0,05$) tespit edilememesine rağmen 0. saate göre anlamlı bir düşüş (Sırasıyla $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,01$, $P<0,001$, $P<0,001$) meydana geldiği belirlenmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Neonatal buzağlarda Hb seviyelerinde meydana gelen değişimler

a,b: Farklı harfler ortalamalar arasındaki istatistiksel önemi ifade etmektedir.

Buzağılarda neonatal dönemin ilk 3 gününde PLT sayıları stabil ($P>0,05$) iken sonraki periyotta kademeli olarak arttığı fakat bu değerlerin birbirleri ile benzer ($P>0,05$) olduğu tespit edildi. Yirmi sekizinci gün PLT değerinin 0, 1 ve 3. güne göre önemli oranda yüksek ($P<0,01$) olduğu belirlendi (Şekil 11).



Şekil 11. Neonatal buzağılarda PLT sayılarında meydana gelen değişimler ($P<0,001$). **a,b:** Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

Biyokimyasal ve İmmun parametreler

İneklerde doğumdan 15 gün önce ve doğumdaki serum hepsidin, IgG, Lf, Fe, TSA, IL-6 ve TDBK seviyeleri Tablo 3'te verilmiştir. İneklerin doğumdan önce (-15.gün) ve doğumdaki serum IgG ve Lf seviyeleri arasında önemli ($P<0,05$) farklılıklar olduğu tespit edildi. Serum IgG düzeyinin $1793\pm64,59$ mg/dl'den $1345\pm60,29$ mg/dl'ye düştüğü ($P<0,001$), serum Lf düzeyinin ise $191,9\pm25,85$ ng/ml'den $337,6\pm42,27$ ng/ml'ye yükseldiği ($P<0,05$) saptandı. Diğer parametrelerden serum hepsidin, Fe, IL-6 ve TDBK düzeylerinde doğumdan 15 gün önceye göre doğumda artış meydana gelirken, TSA düzeylerinde düşüş belirlenmekle beraber bu artış ve azalışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P>0,05$) görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Gebe ineklerin serum Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyeleri (X±SE).

Parametre	-15.gün	Doğum*	P değeri
Hepsidin ng/ml (n=14)	42,96±5,54	50,52±5,24	P>0,05
IgG mg/dl (n=20)	1793±64,59	1345±60,29	P<0,001
Lf ng/ml (n=20)	191,9±25,85	337,6±42,27	P<0,05
Fe µg/dl (n=17)	113,35±4,59	180,56±69,54	P>0,05
TDBK µg/dl (n=20)	321,25±26,88	387,0±25,05	P>0,05
TSA mg/dl (n=7)	91,62±8,44	85,68±7,7	P>0,05
IL-6 pg/ml (n=17)	13,216±1,69	15,19±2,21	P>0,05

*Kan örneği doğumdan hemen sonra alındı.

Doğumdan hemen sonra alınan kolostrum ve postpartum ilk hafta süt örneklerindeki hepsidin, IgG, Lf, Fe, IL-6, TSA ve TDBK seviyelerinde meydana gelen değişimler tablo 4'te sunulmuştur. Kolostrum hepsidin seviyesi 84,05±2,24 ng/ml olarak tespit edildi. Bu seviye 1, 3 ve 7. güne göre yüksek (P<0,05) bulundu. Bir, 3 ve 7. gün süt hepsidin seviyelerinin birbiri ile benzerlik (P>0,05) gösterdiği belirlendi. Annelerden alınan kolostrum örneklerindeki IgG, IL-6 ve TSA seviyeleri sırasıyla 6282,40±397,52 mg/dl, 11021,8±621,8 pg/ml ve 292,69±14,08 mg/dl olarak tespit edildi. Süte geçiş periyodunda ise IgG, IL-6 ve TSA seviyelerinin kolostrumdaki seviyesine göre azaldığı ve bu azalmaların istatistiksel olarak önemli (P<0,001) olduğu tespit edildi (Tablo 4).

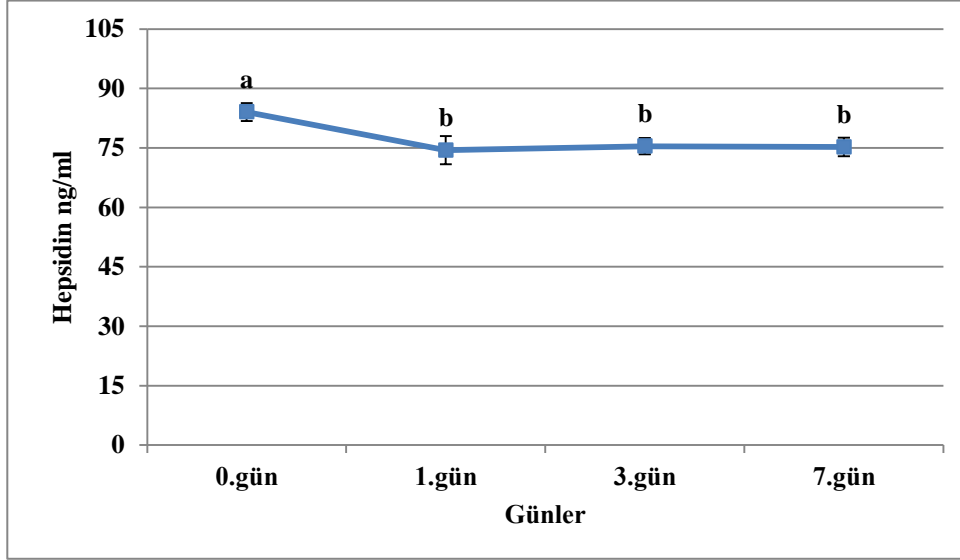
Kolostrum Lf düzeyi 1. gün süt Lf seviyesi ile benzer (P>0,05) bulunurken 3 ve 7. gün süt Lf seviyelerine göre önemli oranda yüksek (P<0,05) olduğu tespit edildi. Kolostral Fe seviyesinin süte geçiş periyodunda önemli oranda azaldığı belirlenirken (P<0,001), TDBK'de meydana gelen değişimler istatistiksel olarak önemsiz (P>0,05) bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Kolostrumun süte geçiş periyodundaki Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyelerindeki değişiklikler (X±SE).

Parametre	Kolostrum (0.gün)	Süt (1.gün)	Süt (3.gün)	Süt (7.gün)	P değeri
Hepsidin ng/ml (n=15)	84,06±2,24 ^a	74,42±3,55 ^b	75,43±2,07 ^b	75,25±2,36 ^b	P<0,05
IgG mg/dl (n=20)	6282,40±397,52 ^a	4118,10±262,71 ^b	1733,30±78,71 ^c	136,20±11,43 ^d	P<0,001
Lf ng/ml (n=15)	104967±15208,56 ^a	89487,71±17459,67 ^{ab}	60028,33±15076,19 ^b	52033,69±4693,06 ^b	P<0,05
Fe µg/dl (n=17)	317,82±30,61 ^a	82,41±10,62 ^b	55,33±10,14 ^b	51,73±9,82 ^b	P<0,001
TDBK µg/dl (n=20)	585,61±55,40 ^a	545,45±17,35 ^a	577,95±32,93 ^a	584,15±27,46 ^a	P>0,05
TSA mg/dl (n=7)	292,69±14,08 ^a	130,87±15,60 ^b	83,00±11,56 ^c	47,19±3,39 ^d	P<0,001
IL-6 pg/ml (n=19)	11021,8±621,8 ^a	497,9±55,31 ^b	487,6±15,26 ^b	-	P<0,001

a,b,c,d: Aynı satırda farklı harfler ortalamalar arası farklılıkları ifade etmektedir.

Kolostrum hepsidin seviyesi $84,06 \pm 2,24$ ng/ml olarak belirlendi. Örneklemenin 1, 3, 7. gün süt hepsidin seviyeleri birbirleri ile benzerlik ($P > 0,05$) gösterirken kolostrum hepsidin seviyesine göre önemli oranda düşük ($P < 0,05$) bulundu (Şekil 12).

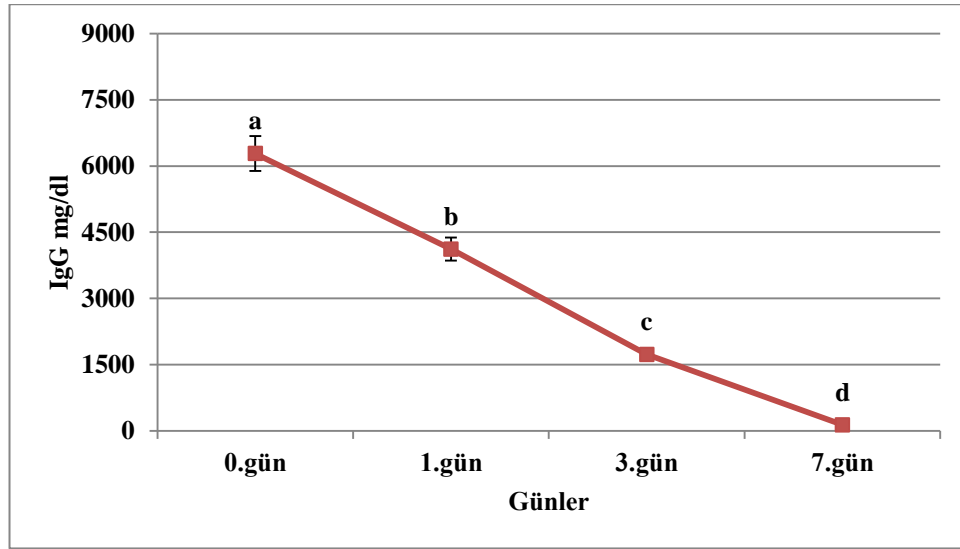


Şekil 12. Kolostrum ve süte geçiş periyodunda hepsidin seviyeleri

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

Kolostrum IgG seviyesi $6282,40 \pm 397,52$ mg/dl olarak belirlendi. Süte geçiş periyodunda ise ciddi azalmaların olduğu ve 7. gün sütte ise bu seviyenin $136,20 \pm 11,43$ mg/dl'ye kadar dştğu tespit edildi (Şekil 13). Bu azalmalar istatistiksel olarak önemli bulundu ($P < 0,001$). Kolostrum IgG seviyesinin 1, 3 ve 7.gün süt IgG seviyelerine göre ($P < 0,001$); 1. gün süt IgG seviyesinin 3 ve 7. güne göre ($P < 0,001$); 3. gün süt IgG seviyesinin ise 7. gün seviyesine göre ($P < 0,001$) istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (Şekil 13).

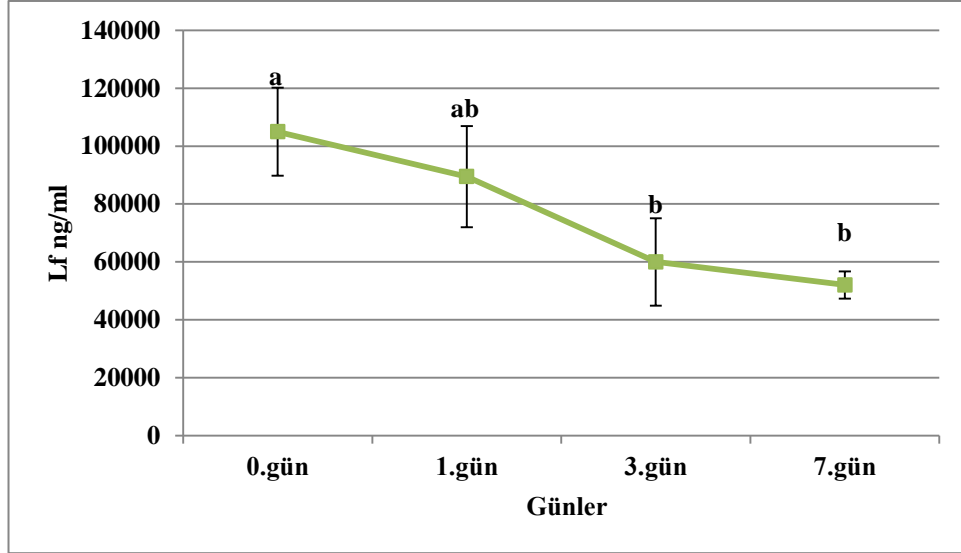


Şekil 13. Kolostrumun süte geçiş periyodundaki IgG seviyelerindeki değişiklikler.

a,b,c,d: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

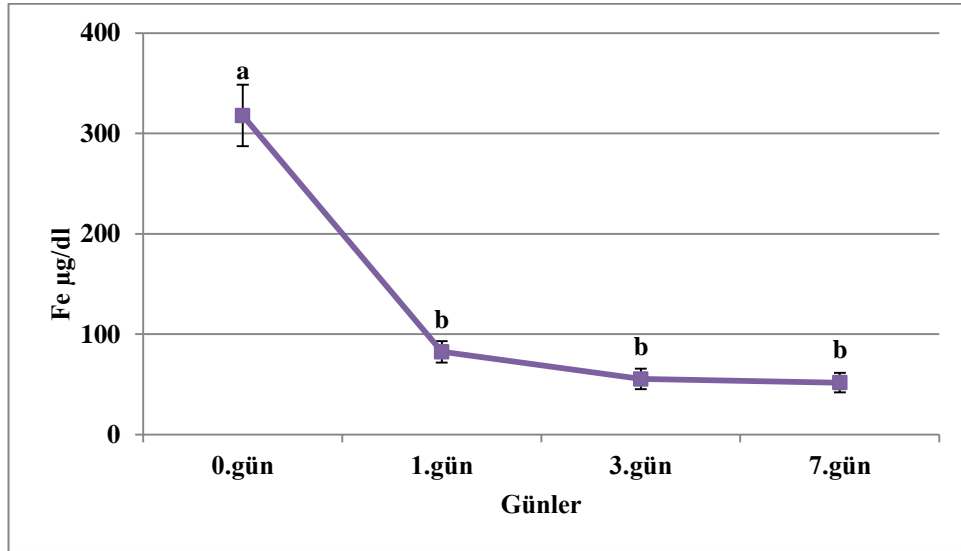
Kolostrum Lf düzeyi $104967 \pm 15208,56$ ng/ml olarak belirlendi ve sonraki dönemde ise kademeli olarak önemli oranda ($P < 0,05$) azalmalar tespit edildi (Şekil 14). Kolostrum Lf düzeyinin 1. gün süt Lf seviyesi ile benzer olduğu ($P > 0,05$), 3 ve 7. günden ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0,05$). Ayrıca 1, 3 ve 7. gün süt Lf seviyeleri istatistiksel olarak benzer ($P > 0,05$) saptandı (Şekil 14).



Şekil 14. Kolostrumun süte geçiş periyodunda Lf seviyelerindeki değişiklikler
a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

Kolostral Fe seviyesi $317,82 \pm 30,61$ $\mu\text{g/dl}$ olarak belirlendi ve süte geçiş periyodunda önemli oranda azalarak ($P < 0,001$) 7. günde $51,73 \pm 9,82$ $\mu\text{g/dl}$ 'ye kadar geriledi (Şekil 15). Kolostral Fe seviyesi 1, 3 ve 7. gün süt seviyesine göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken ($P < 0,001$), 1, 3 ve 7. gün süt seviyeleri birbirleri ile benzer ($P > 0,05$) olarak tespit edildi (Şekil 15).

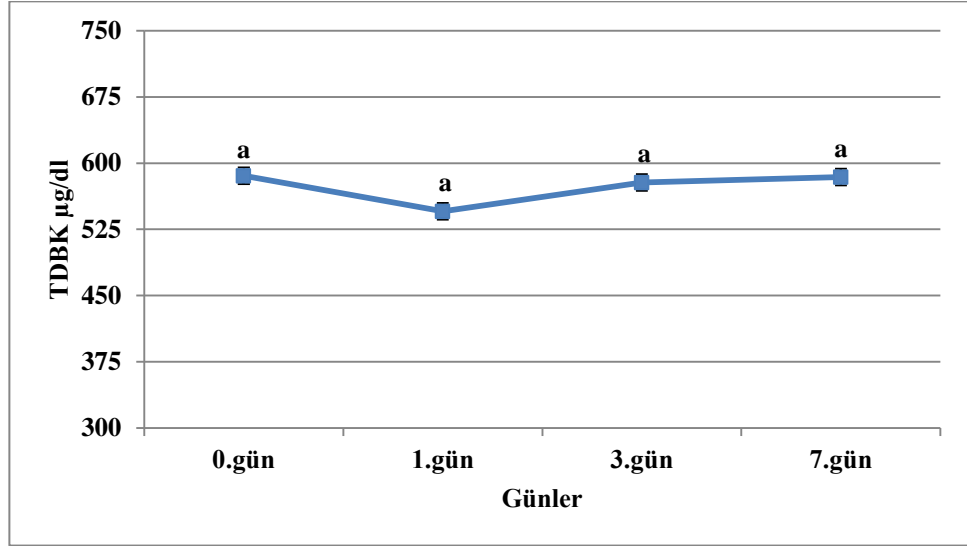


Şekil 15. Kolostrumun süte geçiş periyodunda Fe seviyelerindeki değişiklikler

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

Kolostrumun süte geçiş periyodundaki TDBK seviyesinde dalgalanmalar meydana gelmekle beraber istatistiksel olarak önemli bir değişiklik saptanmadı ($P>0,05$, Şekil 16).

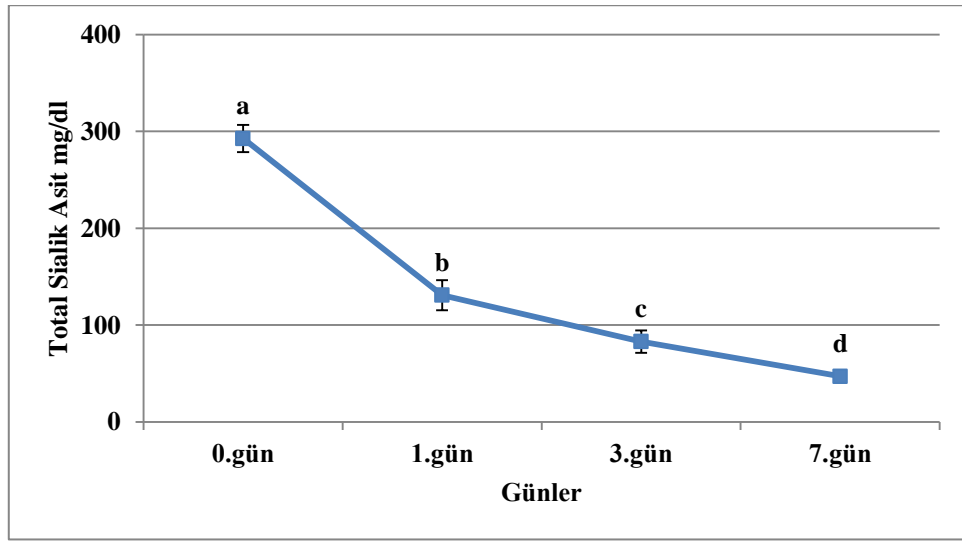


Şekil 16. Kolostrumun süte geçiş periyodunda TDBK seviyelerindeki değişiklikler

a: Şekilde aynı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemsizdir.

0. gün: Kolostrum.

Kolostral TSA seviyesi $292,69 \pm 14,08$ mg/dl olarak belirlendi. Süte geçişle birlikte önemli bir oranda azalarak 7. günde $47,19 \pm 3,39$ mg/dl olarak belirlendi (Şekil 17). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,001$). Kolostrum TSA seviyesinin 1, 3 ve 7.gün süt TSA seviyelerine göre ($P < 0,001$); 1. gün süt TSA seviyesinin 3 ve 7. güne göre (sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$); 3. gün süt TSA seviyesinin ise 7. gün seviyesine göre ($P < 0,05$) istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (Şekil 17).

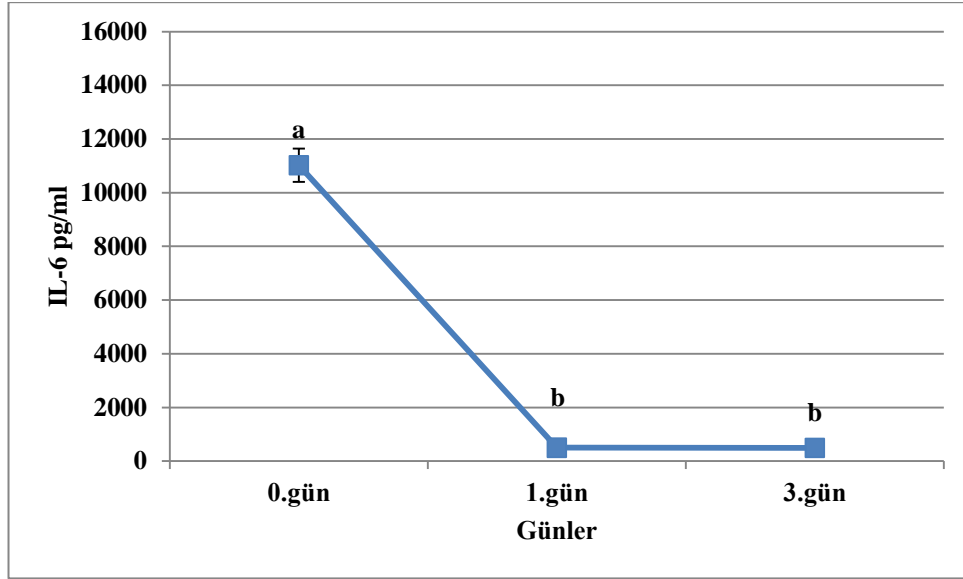


Şekil 17. Kolostrumun süte geçiş periyodunda TSA seviyelerindeki değişiklikler.

a,b,c,d: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

Kolostral IL-6 seviyesi $11021,8 \pm 621,8$ pg/ml'den ciddi bir azalma ile 3. günde $487,6 \pm 15,26$ pg/ml'ye kadar azaldığı ($P < 0,001$) tespit edildi (Şekil 18). Kolostral IL-6 seviyesinin postpartum 1 ve 3. gün süt örneklerine göre önemli seviyede yüksek bulunurken ($P < 0,001$), 1 ve 3. gün süt IL-6 seviyeleri birbirleri ile istatistiksel olarak benzer ($P > 0,05$) bulundu (Şekil 18).



Şekil 18. Kolostrumun süte geçiş periyodunda IL-6 seviyelerindeki değişiklikler

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. gün: Kolostrum.

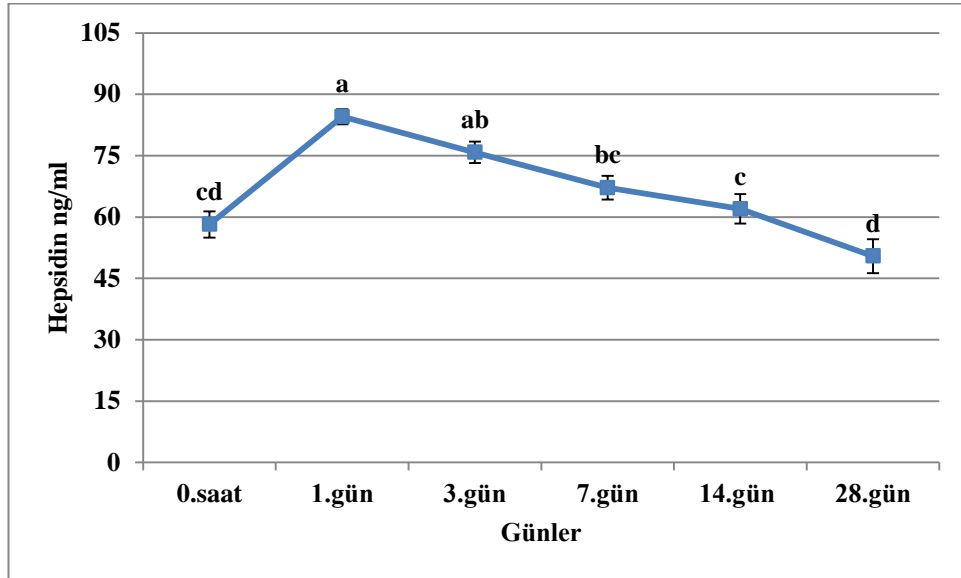
Tablo 5. Neonatal buzağılarda serum Hepsidin, IgG, Lf, TSA, Fe, TDBK ve IL-6 seviyelerindeki değişiklikler (X±SE).

Parametre	0.saat*	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün	P değeri
Hepsidin ng/ml	58,17±3,24 ^{cd}	84,52±1,82 ^a	75,80±2,61 ^{ab}	67,15±2,88 ^{bc}	61,98±3,61 ^c	50,43±4,15 ^d	P<0,001
IgG mg/dl	47,40±6,39 ^a	1534,00±109,46 ^{de}	1591,70±120,75 ^e	1319,60±96,97 ^{cd}	1083,60±87,334 ^c	820,15±74,38 ^b	P<0,001
Lf ng/ml	184,93±24,68 ^a	451,60±35,36 ^b	352,68±22,13 ^c	246,74±18,56 ^a	235,81±21,35 ^a	234,57±17,90 ^a	P<0,001
Fe µg/dl	84,82±2,69 ^a	98,82±2,97 ^{ab}	63,19±5,59 ^d	104,88±3,95 ^{bc}	113,94±4,70 ^{bc}	116,67±4,96 ^c	P<0,001
TDBK µg/dl	354,35±22,52 ^a	345,85±28,74 ^a	419,55±24,46 ^{ab}	479,65±28,81 ^b	491,80±25,01 ^b	482,30±22,84 ^b	P<0,001
TSA mg/dl	122,64±7,00 ^a	115,64±10,75 ^{ab}	114,79±6,68 ^{ab}	95,06±7,59 ^{bc}	81,66±7,19 ^{cd}	62,70±5,90 ^d	P<0,001
IL-6 pg/ml	9,69±2,31 ^a	17,85±2,46 ^b	11,93±1,67 ^{ab}	-	-	-	P<0,05

a,b,c,d,e: Aynı satırda farklı harfler ortalamalar arası farklılıkları ifade etmektedir.

*Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağılarda serum hepsidin düzeyinin 0. saatte $58,17 \pm 3,24$ ng/ml olduğu, 1. günde bu seviyenin $84,52 \pm 1,82$ ng/ml'ye yükseldiği ve sonrasındaki periyotta ise düşüş eğilimi göstererek 0. saate benzer seviyelere gerilediği tespit edildi. Birinci gün hepsidin seviyesi 3. gün ($75,80 \pm 2,61$ ng/ml) hepsidin seviyesi ile benzerlik gösterirken ($P > 0,05$), 0. saat, 7 ($67,15 \pm 2,88$ ng/ml), 14 ($61,98 \pm 3,61$ ng/ml) ve 28. gün ($50,43 \pm 4,15$) değerlerine göre istatistiki olarak önemli derecede yüksek (sırasıyla $P < 0,001$, $P < 0,01$, $P < 0,001$, $P < 0,001$) olduğu tespit edildi (Şekil 19). Kolostrum absorpsiyonunu takiben 24. saatte hepsidin seviyesinde önemli bir artış ($P < 0,001$) meydana geldi. Üçüncü gün hepsidin seviyesi 14 ve 28 gün seviyelerine göre (Sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$); 14. gün seviyesi ise 28. gün seviyesine göre önemli oranda yüksek ($P < 0,05$) olarak tespit edildi (Tablo 5).

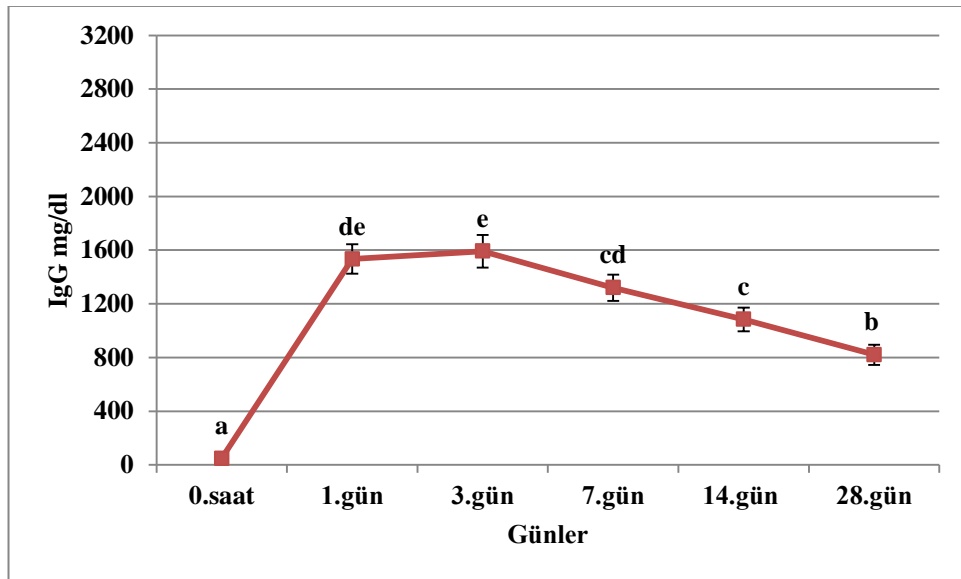


Şekil 19. Neonatal buzağılarda serum hepsidin seviyelerinin değişimi

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan ortalamalar günler arası farklılıkları ifade etmektedir.

0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağılarda serum IgG seviyeleri 0. saatte $47,40 \pm 6,39$ mg/dl olarak bulundu. Bu seviye neonatal periyottaki (1, 3, 7, 14 ve 28. gün) serum IgG seviyelerine göre önemli ölçüde düşük olarak belirlendi ($P < 0,001$). Birinci ($1534,0 \pm 109,46$ mg/dl) ve 3. gün ($1591,70 \pm 120,75$ mg/dl) serum IgG seviyelerinde artış meydana geldiği belirlendi. Birinci gün serum IgG seviyeleri 3 ve 7. gün ($1319,60 \pm 96,97$ mg/dl) seviyeleri ile benzerlik gösterirken ($P > 0,05$), 14 ($1083,60 \pm 87,334$ mg/dl) ve 28. gün ($820,15 \pm 74,38$ mg/dl) seviyelerine göre önemli ölçüde yüksek (sırasıyla $P < 0,01$, $P < 0,001$) bulundu (Şekil 20). Üçüncü gün serum IgG seviyesi 7, 14 ve 28. gün seviyelerine göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek bulundu (sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$). Yedinci gün serum IgG düzeyi 14. gün ile benzerlik ($P > 0,05$) gösterirken 28. gün seviyesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0,01$). Benzer şekilde 14. gün serum IgG seviyesi de 28. gün düzeyine göre yüksek olarak belirlendi ($P < 0,05$).

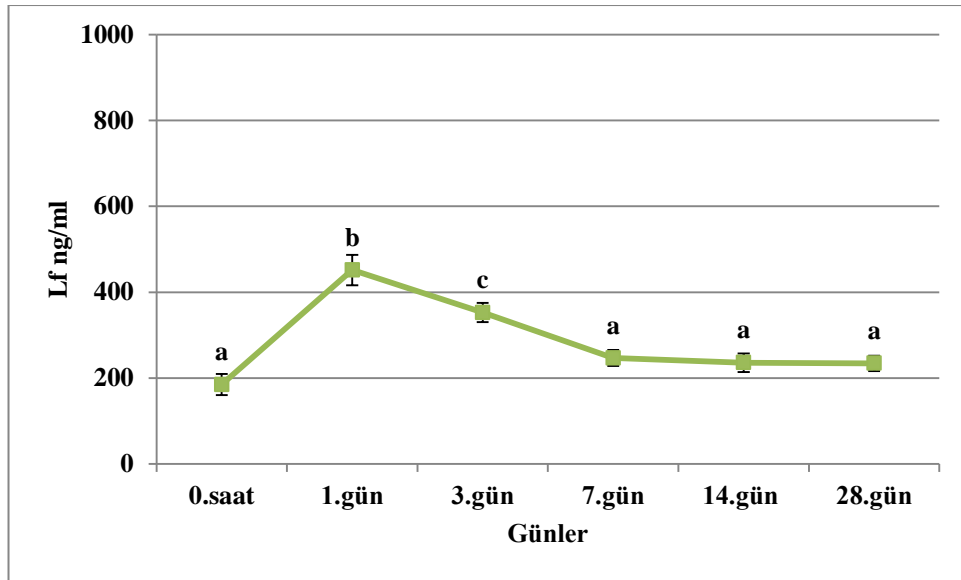


Şekil 20. Neonatal buzağılarda serum IgG seviyelerindeki değişiklikler

a,b,c,d,e: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

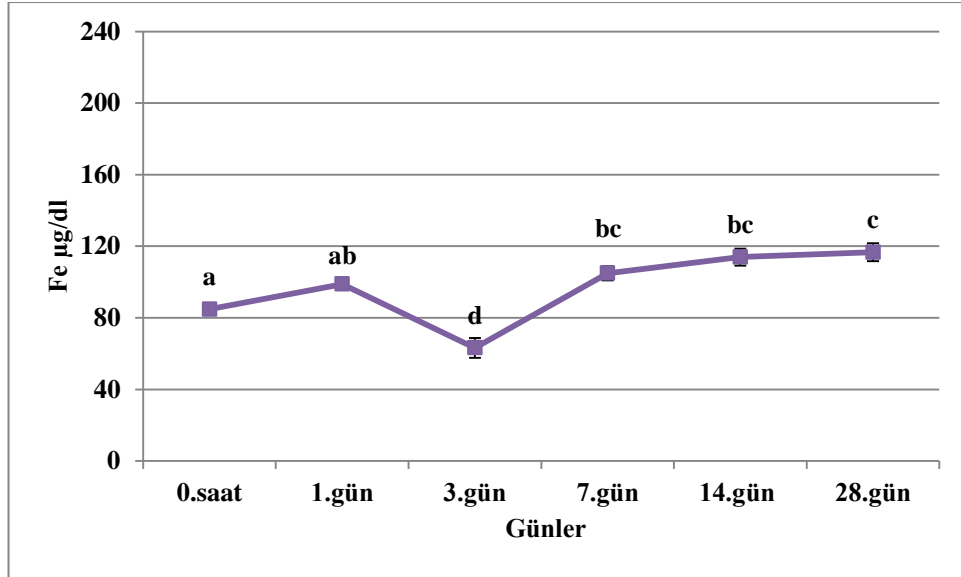
0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Serum Lf seviyeleri kolostrum alımından önce $184,93 \pm 24,68$ ng/ml olarak bulundu. Kolostrum alımından 1 gün sonra serum Lf seviyesi $451,60 \pm 35,36$ ng/ml'ye yükseldi ($P < 0,001$). Buzağuların 0. saat serum Lf seviyeleri 7 ($246,74 \pm 18,56$ ng/ml), 14 ($235,81 \pm 21,35$ ng/ml) ve 28. gün ($234,57 \pm 17,90$ ng/ml) serum Lf seviyeleri ile benzerlik gösterdi ($P > 0,05$). Bununla birlikte 1. gün tespit edilen serum Lf seviyeleri 0. saat, 3, 7, 14 ve 28. gün serum Lf göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek bulundu (sırasıyla $P < 0,001$, $P < 0,05$, $P < 0,001$, $P < 0,001$, $P < 0,001$). Birinci günden neonatal dönemin sonuna kadar meydana gelen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0,001$) bulundu (Şekil 21).



Şekil 21. Neonatal buzağularda serum Lf seviyelerinde meydana gelen değişiklikler **a,b,c:** Farklı harfleri taşıyan ortalamalar günler arası farklılıkları ifade etmektedir. **0. saat:** Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağılarda 0. saat serum Fe seviyesi ($84,82 \pm 2,69 \mu\text{g/dl}$), 1. gün ($98,82 \pm 2,97 \mu\text{g/dl}$) serum Fe seviyesi ile benzerlik gösterdi ($P > 0,05$). Neonatal periyodun 3. günündeki serum Fe seviyesi ($63,19 \pm 5,59 \mu\text{g/dl}$) 0. saat, 1, 7 ($104,88 \pm 3,95 \mu\text{g/dl}$), 14 ($113,94 \pm 4,70 \mu\text{g/dl}$) ve 28. gün ($116,67 \pm 4,96 \mu\text{g/dl}$) değerlerine göre önemli ölçüde düşük (sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$, $P < 0,001$, $P < 0,001$, $P < 0,001$) bulundu (Şekil 22). Neonatal buzağılarda 7. günden sonra serum Fe seviyesinin değişmediği ($P > 0,05$), 7, 14 ve 28. gün serum Fe seviyesinin kolostrum absorpsiyonundan önceki seviyeye göre önemli oranda yüksek (sırasıyla $P < 0,05$, $P < 0,001$, $P < 0,001$) olduğu belirlendi (Şekil 22).

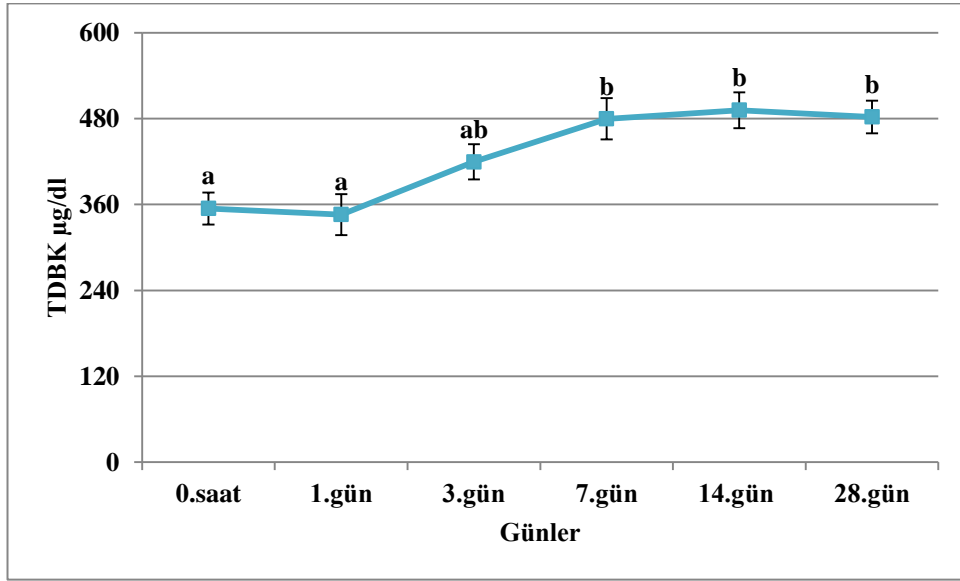


Şekil 22. Neonatal buzağılarda serum Fe seviyelerinin seyri

a,b,c,d: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağların 0. saat TDBK seviyesi, 1 ve 3. gün değerleri ile benzerlik gösterirken ($P>0,05$), 7, 14 ve 28. gün değerlerine göre istatistiki olarak önemli ölçüde düşük ($P<0,01$) bulundu (Şekil 23). Neonatal periyodun 1. gününden sonra TDBK seviyesinin artış gösterdiği ve 1. haftadan itibaren bu seviyenin değişmediği tespit edildi. Yedi, 14 ve 28. gün TDBK seviyelerinin birbirleri ile benzer ($P>0,05$) olduğu ve 1. gün seviyesine göre önemli ölçüde yüksek ($P<0,01$) olduğu bulundu (Şekil 23).

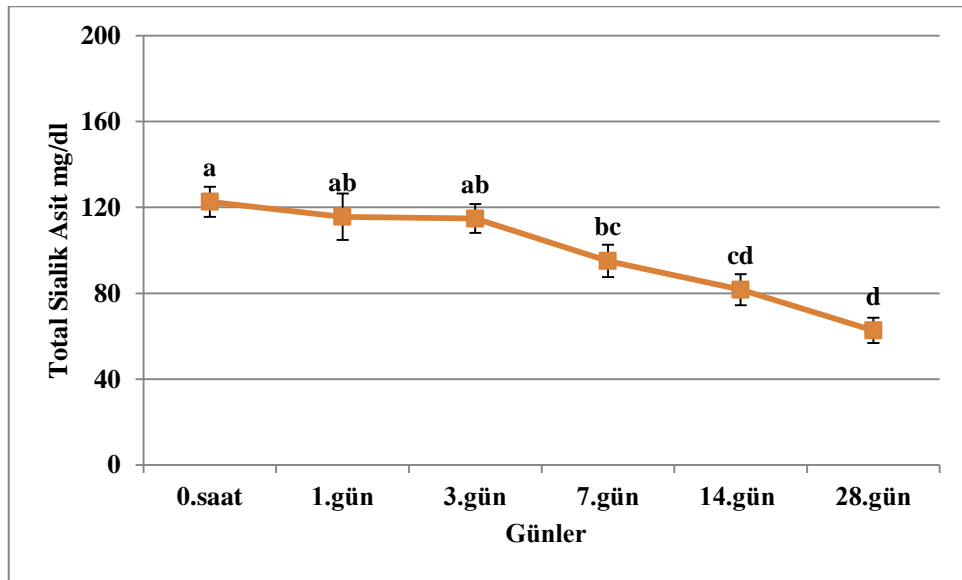


Şekil 23. Neonatal buzağlarda serum TDBK seviyelerindeki değişiklikler

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

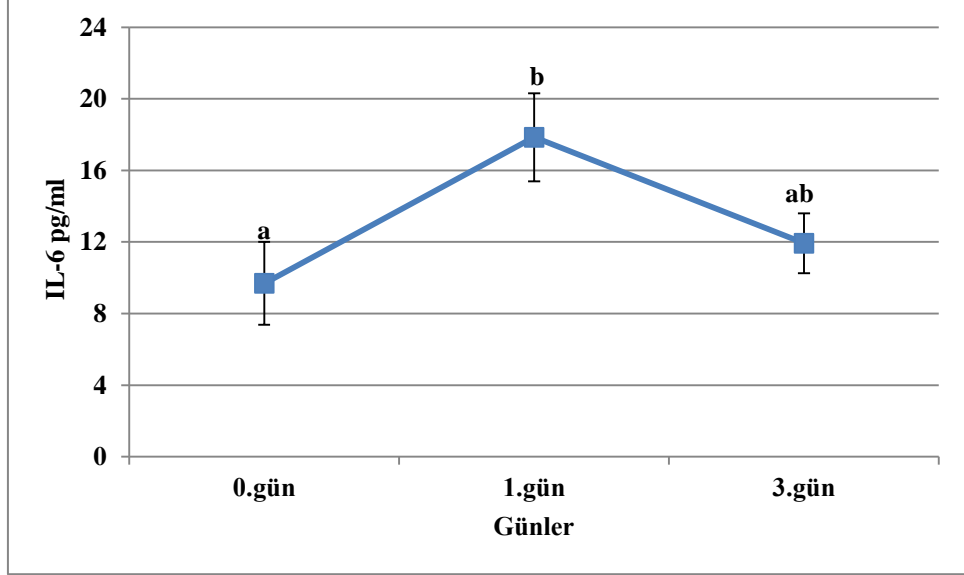
0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Serum TSA seviyeleri incelendiğinde 0. saat serum TSA değerleri 1 ve 3. gün değerleri ile benzerlik gösterirken ($P>0,05$), 7, 14 ve 28. gün değerlerine göre istatistiki olarak önemli ölçüde yüksek (sırasıyla $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$) bulundu (Şekil 24). Birinci gün TSA seviyesi 3 ve 7. gün seviyesi ile benzerlik gösterirken ($P>0,05$), 14 ve 28. gün seviyelerine göre önemli oranda yüksek bulundu (sırasıyla $P<0,05$, $P<0,001$). Üçüncü gün TSA seviyesi 7. gün seviyesi ile benzerlik ($P>0,05$) gösterdiği 14 ve 28. gün seviyelerine göre önemli oranda yüksek bulundu (sırasıyla $P<0,05$, $P<0,001$). Yirmi sekizinci gün TSA seviyesi 14. gün TSA seviyesi ile benzerlik ($P>0,05$) gösterirken 0, 1, 3 ve 7. gün TSA seviyelerine göre önemli oranda düşük (sırasıyla $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,05$) olarak belirlendi (Şekil 24).



Şekil 24. Neonatal buzağılarda serum TSA seviyelerindeki değişiklikler
a,b,c,d: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.
0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Buzağılarda kolostrum alımını takiben IL-6 değeri 1. günde önemli bir artış ($P<0,001$) gösterdikten sonra azalış göstererek 3. günde 0. saat değerine benzer ($P>0,05$) seviyelere gerilemiştir (Şekil 25). Birinci gün serum IL-6 seviyesinin 3. gün seviyesi ile benzerlik ($P>0,05$) gösterdiği tespit edildi.



Şekil 25. Buzağılarda 0. saat, 1 ve 3. gün serum IL-6 seviyeleri

a,b: Şekilde farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklılıklar önemlidir.

0. saat: Kolostrum absorpsiyonundan önce

Sunulan çalışmada kolostrum, süt ve serumda ölçülen bazı immün parametreler arasındaki korelasyonlar testleri ve sonuçları tablo 6, 7, 8, 9 ve 10'da verilmiştir.

İneklerin doğumdan 15 gün önce ve doğumdan sonraki, kolostrum, ilk hafta süt ve buzağuların neonatal periyotta serum hepsidin seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 6'da belirtilmiştir.

İneklerde doğumdan 15 gün önceki ile doğumdaki hepsidin seviyeleri ($R=0,600$, $P<0,05$) ve buzağularının 1 ($R=0,652$, $P<0,05$), 3 ($P=0,692$, $P<0,01$), 7 ($R=0,618$, $P<0,05$), 14 ($R=0,682$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,670$, $P<0,01$) buzağı hepsidin seviyeleri arasında önemli ve pozitif bir korelasyon olduğu belirlendi (Tablo 6).

İneklerin doğumdaki serum hepsidin seviyeleri ile buzağularının 1 ($R=0,768$, $P<0,01$), 3 ($R=0,845$, $P<0,01$), 7 ($R=0,831$, $P<0,01$) ve 14. gün ($R=0,646$, $P<0,05$) hepsidin seviyeleri arasında önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Doğumdan sonra kolostrum ve ilk hafta süt hepsidin seviyeleri ile ineklerde doğumdan önce, doğumda ve buzağuların neonatal periyodundaki serum hepsidin seviyeleri arasında önemli korelasyonlar olmadığı belirlendi (Tablo 6).

Çalışmamızda buzağuların 1. gün hepsidin seviyeleri ile 3 ($P=0,909$, $P<0,01$), 7 ($R=0,575$, $P<0,01$), 14 ($R=0,665$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,458$, $P<0,05$) hepsidin seviyeleri arasında; 3. gün hepsidin seviyeleri ile 7 ($R=0,633$, $P<0,01$), 14 ($R=0,659$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,510$, $P<0,05$) hepsidin seviyeleri arasında; 7. gün hepsidin seviyeleri ile 14. gün ($R=0,551$, $P<0,05$) hepsidin seviyeleri arasında; 14. gün hepsidin seviyeleri ile 28. gün ($R=0,804$, $P<0,01$) hepsidin seviyeleri arasında önemli ve pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum hepsidin seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		A1	A2	C	S1	S3	S7	B0	B1	B3	B7	B14	B28
A1	R												
A2	R	0,600*											
C	R	0,021	0,145										
S1	R	0,630	0,398	0,211									
S3	R	-0,232	-0,012	0,109	-0,186								
S7	R	0,404	0,377	0,344	0,109	0,048							
B0	R	-0,305	-0,487	-0,573	-0,542	-0,323	-0,279						
B1	R	0,652*	0,768**	0,344	0,264	-0,341	0,500	-0,156					
B3	R	0,692**	0,845**	0,462	0,381	-0,282	0,629*	-0,382	0,909**				
B7	R	0,618*	0,831**	-0,135	-0,082	-0,002	0,377	-0,066	0,575**	0,633**			
B14	R	0,682**	0,646*	0,457	0,357	-0,256	0,207	-0,221	0,665**	0,659**	0,551*		
B28	R	0,670**	0,296	0,475	0,522	-0,323	0,218	-0,072	0,458*	0,510*	0,313	0,804**	

*P<0.05, ** P<0.01, A1:Doğumdan 15 gün önce, A2:Doğum anı, C: Kolostrum, S1:1. Gün Süt, S3: 3. Gün Süt, S7: 7. Gün Süt, B0: Buzağı 0. Saat, B1:Buzağı 1.Gün, B3: Buzağı 3. Gün, B7: Buzağı 7. Gün, B14: Buzağı 14. Gün, B28: Buzağı 28. Gün.

İneklerin doğumdan 15 gün önce ve doğumdan sonraki, kolostrum, ilk hafta süt ve buzağuların neonatal periyotta serum IgG seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 7’de belirtilmiştir.

Çalışmamızda ineklerin doğumdan 15 gün önceki IgG seviyeleri ile doğumdaki serum IgG seviyeleri, arasında önemli ve pozitif ($R=0,638$, $P<0,01$) korelasyonlar olduğu belirlendi (Tablo 7).

Kolostral IgG seviyesi ile postpartum 1 ve 3. günlerdeki süt IgG seviyesi arasında (sırası ile $R=0,960$, $P<0,01$, $R=0,721$, $P<0,01$) ve 1. gün ile 3. gün süt IgG seviyeleri arasında $R=0,694$, $P<0,01$) önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu belirlendi (Tablo 7).

Buzağuların 1. gün serum IgG seviyeleri ile 3 ($P=0,952$, $P<0,001$), 7 ($R=0,942$, $P<0,01$), 14 ($R=0,953$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,924$, $P<0,01$) serum IgG seviyeleri arasında; 3. gün serum IgG seviyeleri ile 7 ($R=0,944$, $P<0,01$), 14 ($R=0,901$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,881$, $P<0,01$) serum IgG seviyeleri arasında; 7. gün serum IgG seviyeleri ile 14 ($R=0,951$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,912$, $P<0,01$) serum IgG seviyeleri arasında; 14. gün serum IgG seviyeleri ile 28. gün ($R=0,951$, $P<0,01$) serum IgG seviyeleri arasında önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum IgG seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		A1	A2	C	S1	S3	S7	B0	B1	B3	B7	B14	B28
A1	R												
A2	R	0,638**											
C	R	0,193	0,292										
S1	R	0,141	0,336	0,960**									
S3	R	0,187	0,109	0,721**	0,694**								
S7	R	-0,235	-0,256	-0,254	-0,273	-0,067							
B0	R	0,020	-0,135	0,021	-0,084	-0,057	0,147						
B1	R	-0,183	-0,054	-0,162	-0,067	-0,109	0,153	-0,313					
B3	R	-0,322	-0,156	-0,177	-0,093	-0,141	0,264	-0,310	0,952**				
B7	R	-0,337	-0,179	-0,092	-0,016	-0,096	0,158	-0,347	0,942**	0,944**			
B14	R	-0,240	-0,114	-0,006	0,079	-0,069	0,046	-0,290	0,953**	0,901**	0,951**		
B28	R	-0,230	-0,012	-0,004	0,066	-0,128	0,081	-0,167	0,924**	0,881**	0,912**	0,951**	

*P<0,05, ** P<0,01,A1:Doğumdan 15 gün önce, A2:Doğum anı, C: Kolostrum, S1:1. Gün Süt, S3: 3. Gün Süt, S7: 7. Gün Süt, B0: Buzağı 0. Saat, B1:Buzağı 1. Gün, B3: Buzağı 3. Gün, B7: Buzağı 7. Gün, B14: Buzağı 14. Gün, B28: Buzağı 28. Gün,

İneklerin doğumdan 15 gün önce ve doğumdan sonraki, kolostrum, ilk hafta süt ve buzağuların neonatal periyotta serum Lf seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 8’de belirtilmiştir.

Çalışmamızda gebe ineklerde doğumdan 15 gün önce ve doğumdaki serum Lf seviyeleri arasında ($R=0,755$, $P<0,01$); ineklerin doğumdaki ve buzağularının 7. gün ($R=0,496$, $P<0,05$) Lf seviyeleri arasında önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu saptandı (Tablo 8)

Kolostrum ve postpartum 1. ve 7. gün süt Lf seviyeleri arasında (sırası ile $R=0,612$, $P<0,05$; $R=0,715$, $P<0,01$) önemli ve pozitif bir korelasyon olduğu ortaya konuldu. Kolostrumun süte geçiş periyodundaki 1.gün Lf seviyesi ile 7. gün Lf seviyesi ve buzağuların 1. gün Lf seviyesi arasında (sırası ile $R=0,819$, $P<0,01$ $R=0,539$, $P<0,05$) önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu belirlendi. İneklerin postpartum 3. gün süt Lf seviyesi ile 7. gün süt Lf seviyesi ve buzağularının 3. gün Lf seviyesi arasında (sırası ile $R=0,655$, $P<0,05$; $R=0,635$, $P<0,05$) önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Buzağuların 1. gün serum Lf seviyeleri ile 3 ($P=0,633$, $P<0,01$), 7 ($R=0,552$, $P<0,05$) ve 14. gün ($R=0,680$, $P<0,01$); 3. gün Lf seviyeleri ile 7 ($R=0,642$, $P<0,01$), 14 ($R=0,715$, $P<0,01$) ve 28. gün ($R=0,555$, $P<0,05$); 7. gün Lf seviyeleri ile 14 ($R=0,603$, $P<0,05$) ve 28. gün ($R=0,578$, $P<0,05$); 14. gün Lf seviyeleri ile 28. gün ($R=0,767$, $P<0,05$) Lf seviyeleri arasında önemli ve pozitif korelasyonlar olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum Lf seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		A1	A2	C	S1	S3	S7	B0	B1	B3	B7	B14	B28
A1	R												
A2	R	0,755**											
C	R	-0,080	0,215										
S1	R	-0,051	-0,148	0,612*									
S3	R	-0,242	-0,102	0,334	0,392								
S7	R	-0,198	-0,112	0,715**	0,819**	0,655*							
B0	R	0,270	0,419	0,104	-0,108	0,061	0,056						
B1	R	0,398	0,442	0,297	0,539*	-0,269	0,213	0,287					
B3	R	0,314	0,448	0,074	0,056	-0,635*	-0,201	0,123	0,633**				
B7	R	0,165	0,496*	0,197	-0,104	-0,479	-0,034	0,283	0,552*	0,642**			
B14	R	0,521	0,483	0,316	0,213	-0,410	-0,114	0,305	0,680**	0,715**	0,603*		
B28	R	0,108	0,053	0,035	-0,013	-0,507	0,031	0,336	0,352	0,555*	0,578*	0,767*	

*P<0.05, ** P<0.01, A1:Doğumdan 15 gün önce, A2:Doğum anı, C: Kolostrum, S1:1. Gün Süt, S3: 3. Gün Süt, S7: 7. Gün Süt, B0: Buzağı 0. Saat, B1:Buzağı 1. Gün, B3: Buzağı 3. Gün, B7: Buzağı 7. Gün, B14: Buzağı 14. Gün, B28: Buzağı 28. Gün,

İneklerin doğumdan 15 gün önce ve doğumdan sonraki, kolostrum, ilk hafta süt ve buzağuların neonatal periyotta serum Fe seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 9'da belirtilmiştir

İneklerin postpartum 7. gün süt Fe seviyesi ile buzağularının 3. gün Fe seviyesi arasında önemli ve negatif ($R=-0,674$, $P<0,05$); bir korelasyon olduğu tespit edilirken, buzağuların kolostrum absorpsiyonundan önce ve 28. gün Fe seviyesi arasında önemli ve pozitif ($R=0,526$, $P<0,05$); bir korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum Fe seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		A1	A2	C	S1	S3	S7	B0	B1	B3	B7	B14	B28
A1	R												
A2	R	-0,220											
C	R	0,023	-0,424										
S1	R	0,465	0,407	-0,038									
S3	R	0,168	-0,293	0,125	-0,153								
S7	R	-0,582	0,185	-0,539	-0,408	0,249							
B0	R	-0,002	0,454	-0,171	0,171	-0,441	0,301						
B1	R	0,097	0,098	0,011	0,283	0,286	0,131	-0,051					
B3	R	0,317	-0,027	0,027	0,414	-0,417	-0,674*	0,415	0,406				
B7	R	-0,362	0,494	-0,096	0,150	-0,246	0,551	0,068	0,182	-0,033			
B14	R	0,246	0,116	-0,018	0,435	0,059	-0,218	-0,160	-0,036	0,097	-0,109		
B28	R	0,052	0,171	-0,263	0,096	0,075	0,450	0,526*	0,147	0,147	0,120	-0,172	

*P<0.05, ** P<0.01, A1: Doğumdan 15 gün önce, A2: Doğum anı, C: Kolostrum, S1: 1. Gün Süt, S3: 3. Gün Süt, S7: 7. Gün Süt, B0: Buzağı 0. Saat, B1: Buzağı 1. Gün, B3: Buzağı 3. Gün, B7: Buzağı 7. Gün, B14: Buzağı 14. Gün, B28: Buzağı 28. Gün.

İneklerdeki, buzağılardaki ve kolostrumun süte geçiş periyodundaki TDBK seviyeleri arasındaki korelasyon Tablo 10'da özetlenmiştir.

İneklerde doğumdan 15 ± 3 gün önce ve buzağılarının 1. gün TDBK seviyeleri arasında ($R=0,514$, $P<0,05$) önemli ve pozitif bir korelasyon olduğu belirlendi. İneklerin doğumdaki TDBK seviyeleri ile postpartum 7. gün süt TDBK seviyeleri arasında önemli ve negatif ($R=-0,625$, $P<0,01$) bir korelasyon olduğu belirlendi (Tablo 10).

Kolostrum ve kolostrumun süte geçiş periyodundaki 1. gün TDBK seviyeleri arasında önemli ve negatif ($R=-0,504$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlenirken, kolostrum ile 7. gün buzağı TDBK seviyeleri arasında önemli ve pozitif ($R=0,695$, $P<0,01$) bir korelasyon olduğu belirlendi. Postpartum 7. gün süt TDBK seviyeleri ile 0.saat buzağı TDBK seviyeleri arasında önemli ve pozitif ($R=0,448$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi (Tablo 10).

Buzağılarda doğumdan sonra 3. gün TDBK seviyesi ile 14. gün TDBK seviyesi arasında ve 7. gün TDBK seviyesi ile 14. gün TDBK seviyesi arasında önemli ve pozitif (sırası ile $R=0,587$, $P<0,01$, $R=0,519$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Kolostrum, süt, inek ve buzağı serum TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		A1	A2	C	S1	S3	S7	B0	B1	B3	B7	B14	B28
A1	R												
A2	R	0,156											
C	R	-0,148	-0,121										
S1	R	-0,130	-0,080	-0,504*									
S3	R	-0,030	-0,139	0,268	0,248								
S7	R	0,071	-0,625**	0,051	0,147	-0,119							
B0	R	-0,220	-0,323	-0,354	0,201	-0,137	0,448*						
B1	R	0,514*	-0,085	0,052	0,059	-0,004	0,453	0,122					
B3	R	0,074	0,051	0,451	-0,281	0,145	0,073	-0,080	0,211				
B7	R	0,366	0,028	0,695**	-0,188	-0,114	0,176	-0,430	0,459	0,430			
B14	R	0,225	-0,045	0,383	-0,353	-0,441	0,261	0,002	0,336	0,587**	0,519*		
B28	R	-0,069	-0,363	0,394	-0,208	0,023	0,351	0,052	0,117	0,365	0,149	0,259	

*P<0.05, ** P<0.01, A1: Doğumdan 15 gün önce, A2: Doğum anı, C: Kolostrum, S1: 1. Gün Süt, S3: 3. Gün Süt, S7: 7. Gün Süt, B0: Buzağı 0. Saat, B1: Buzağı 1. Gün, B3: Buzağı 3. Gün, B7: Buzağı 7. Gün, B14: Buzağı 14. Gün, B28: Buzağı 28. Gün

İneklerin doğumdan 15 gün önceki serum hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 11’de verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber TDBK ile Fe arasında negatif bir korelasyon ($R = -0,455$) tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. İneklerin doğumdan 15 gün önceki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	0,108				
Lf	R	-0,205	-0,166			
Fe	R	0,281	-0,113	-0,295		
TDBK	R	-0,109	0,207	-0,169	-0,455	

İneklerin doğumdaki serum hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 12’de belirtilmiştir. İneklerin doğumdaki IgG seviyeleri ile Lf seviyeleri arasında önemli ve negatif ($R=-0,453$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak önemli olmamakla beraber IgG ile hepsidin arasında negatif ($R=-0,416$) bir korelasyon tespit edilirken; hepsidin ile Lf ($R=0,328$), Fe ($R=0,329$) ve TDBK ($R=0,339$) arasında pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. İneklerin doğumdaki serum Hepsidin, IgG, LF, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,416				
Lf	R	0,328	-0,453*			
Fe	R	0,329	0,172	-0,217		
TDBK	R	0,339	-0,240	0,150	-0,136	

* $P<0,05$

Kolostral Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 13'te verilmiştir. Kolostrumda Fe ve TDBK arasında pozitif ve önemli ($R=0,579$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi. Hepsidin ile Lf ($R=-0,317$), Fe ($R=-0,322$) ve TDBK ($R=-0,346$); IgG ile Lf ($R=-0,446$) ve Fe ($R=-0,324$) arasında negatif bir korelasyon olduğu belirlendi. Fakat bu korelasyonun önemi olmadığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Kolostrumdaki Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	0,166				
Lf	R	-0,317	-0,446			
Fe	R	-0,322	-0,324	0,219		
TDBK	R	-0,346	-0,180	-0,230	0,579*	

* $P<0,05$

Postpartum 1. gün süt hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 14’te verilmiştir. Postpartum 1. gün süt TDBK ile Fe değerleri arasında anlamlı ve pozitif ($R=0,583$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi. Aynı gün hepsidin ile Fe ($R=0,564$) ve TDBK ($R=0,545$), TDBK ile Lf ($R=0,322$) ve Fe ile IgG ($R=0,419$) arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenirken bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. İneklerde postpartum 1. gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,170				
Lf	R	0,284	0,193			
Fe	R	0,564	0,419	0,246		
TDBK	R	0,545	0,262	0,322	0,583*	

* $P<0,05$

İneklerin postpartum 3. gün süt hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 15'te verilmiştir. Üçüncü gün sütte IgG ve Fe seviyeleri arasında önemli ve negatif ($R=-0,578$, $P<0,05$) bir korelasyon olduğu tespit edildi. Aynı gün istatistiksel açıdan önem taşımamakla beraber TDBK ile Hepsidin arasında negatif ($R=-0,314$), TDBK ile Fe arasında ise pozitif ($R=0,360$) bir korelasyon olduğu belirlendi (Tablo 15).

Tablo 15. İneklerde postpartum 3. gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,257				
Lf	R	-0,127	-0,041			
Fe	R	0,075	-0,578*	-0,166		
TDBK	R	-0,314	-0,029	0,244	0,360	

* $P<0,05$

İneklerde postpartum 7. gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 16'da verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte Hepsidin ile IgG ($R=-0,422$) ve Fe ($R=-0,321$) seviyeleri arasında negatif bir korelasyon belirlenirken; Lf ve Hepsidin arasında pozitif ($R=0,363$) bir korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. İneklerde postpartum 7. gün süt Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,422				
Lf	R	0,363	-0,160			
Fe	R	-0,321	0,337	-0,417		
TDBK	R	-0,039	0,190	0,163	-0,005	

Buzağuların kolostrum alımından önceki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 17’de belirtilmiştir. Buzağularda kolostrum asorbsiyonundan önce Hepsidin ile Lf ($R=-0,314$), Lf ile Fe ($R=-0,425$) arasında negatif; TDBK ile Fe ($R=0,358$) arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmekle birlikte anlamlı bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Buzağularda kolostrum absorpsiyonundan önce serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,032				
Lf	R	-0,314	-0,057			
Fe	R	-0,002	-0,136	-0,425		
TDBK	R	-0,098	-0,034	-0,143	0,358	

Buzağularda kolostrum alımını takip eden ilk gün serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 18’de verilmiştir. Buzağuların 24. saat Lf ile Fe arasında negatif ($R=-0,414$) bir korelasyon olduğu görüldü. Bu korelasyonun istatistiki olarak önemli olmadığı belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Buzağularda doğumdan sonra 1. gün serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,085				
Lf	R	0,295	-0,129			
Fe	R	-0,203	-0,061	-0,414		
TDBK	R	0,298	-0,164	-0,203	-0,238	

Buzağılarda yaşamlarının 3. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 19’da sunulmuştur. Doğumdan sonra 3. gün serum Hepsidin ile Fe arasında pozitif ($R=0,332$); IgG ile Fe arasında negatif ($R=-0,389$) fakat önem taşımayan korelasyonlar kaydedildi (Tablo 19).

Tablo 19. Buzağuların yaşamlarının 3. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,145				
Lf	R	0,173	-0,201			
Fe	R	0,332	-0,389	0,169		
TDBK	R	-0,014	-0,232	-0,098	0,046	

Doğumdan sonra 7. gün serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 20’de verilmiştir. Buzağuların 7. gün serum Fe ile Lf arasında negatif ($R=-0,360$) ancak önemsiz bir korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Buzağuların yaşamlarının 7. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	-0,139				
Lf	R	0,161	-0,039			
Fe	R	0,193	0,200	-0,360		
TDBK	R	0,260	-0,295	0,082	-0,090	

Buzağılarda neonatal periyodun 14. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 21’de sunulmuştur. Buzağuların 14. gün serum Hepsidin ile Lf (R=0,444) ve Fe (R=0,315) arasında pozitif bir korelasyon; Fe ile IgG arasında negatif (R=-0,478) fakat önemsiz korelasyonlar olduğu görüldü (Tablo 21).

Tablo 21. Buzağuların yaşamlarının 14. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	0,222				
Lf	R	0,444	-0,231			
Fe	R	0,315	-0,478	0,170		
TDBK	R	0,014	-0,253	0,064	-0,093	

Buzağuların doğumdan sonra 28. gün serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 22’de belirtilmiştir. Neonatal periyodun 28. günündeki serum IgG ve Fe seviyeleri arasında pozitif ve önemli (R=0,474, P<0,05) bir korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 22. Buzağuların yaşamlarının 28. günündeki serum Hepsidin, IgG, Lf, Fe ve TDBK seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		Hepsidin	IgG	Lf	Fe	TDBK
Hepsidin	R					
IgG	R	0,118				
Lf	R	0,065	-0,269			
Fe	R	0,142	0,474*	-0,005		
TDBK	R	-0,091	0,225	-0,281	0,117	

*P<0,05

4. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada ineklerin serum, kolostrum ve postpartum ilk hafta süt ile neonatal buzağuların hepsidin, IgG, Lf, Fe, IL-6, TSA ve TDBK düzeylerinin belirlenmesi ve ilgili parametrelerin pasif immunitedeki önemi ortaya konulmaya çalışıldı. Bu çalışma ile ayrıca ineklerin serum, kolostrum, süt ve neonatal buzağuların serum hepsidin seviyelerinin ilk kez belirlenmesi amacıyla gerçekleştirildi.

Fötal hayattan neonatal hayata geçiş periyodu birçok fizyolojik değişiklikler meydana getirmektedir. Yaşamın ilk bir ayı büyümenin aktif olarak gerçekleştiği ve immünolojik olarak olgunlaşmanın meydana geldiği dönemdir (Knowles ve ark. 2000). Yeni doğarlarda gelişen hastalıklar ve ölümler sığırcılık işletmelerinin en önemli sorunlarından biridir. Bundan dolayı spesifik hematolojik ve serum biyokimyasal referans değerleri neonatal hastalıkların teşhisinde klinisyenlere büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Yeni doğarlarda hematolojik referans değerlerinin farklı yetiştirme ve yaş gruplarına göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (Knowles ve ark. 2000, Mohri ve ark. 2007, Mohri ve ark. 2008).

Hematolojik profilin belirlenmesinde WBC, Hct, Hb, Lym, MCH, MCHC, MCV, Mon, PLT ve RBC gibi parametreler değerlendirilmektedir (Knowles ve ark. 2000, Muri ve ark. 2005, Mohri ve ark. 2007). Ayrıca bu parametrelerin referans aralıkları Kerr (1989), Kaneko ve ark. (1997), Turgut (2000), Radostits ve ark. (2006) ve Latimer (2011) tarafından rapor edilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada yukarıda bahsedilen hematolojik parametrelerin belirlenen günlerdeki seviyeleri araştırılarak referans değerler ile karşılaştırıldı.

Buzağularda WBC değerinin doğum anında yetişkin hayvanlar için bildirilen referans değerlere göre yüksek olduğu ve bu değerlerin doğumdan 10 gün sonraya kadar düşüş gösterebileceği sonrasında ise hafif bir yükseliş ile normal referans değerleri içerisinde seyir gösterdiği bildirilmiştir (Knowles ve ark. 2000, Mohri ve ark. 2007, Klinkon ve Ježek 2012). Benzer olarak çalışmamızda da doğumda yüksek

olan WBC değerlerinin 3. güne doğru düştüğü ve daha sonra yükselme eğiliminde olduğu tespit edildi.

Doğumla beraber referans aralıklarda seyreden Lym düzeyinin ilk 20 günlük süreçte belirgin olarak arttığı ve daha sonra referans değerler içerisinde stabil kaldığı bildirilmiştir (Knowles ve ark. 2000, Brun-Hansen ve ark. 2006, Mohri ve ark. 2007). alışmalarla benzer olarak bu çalışmada da doğum anında referans değerlerinde olan Lym düzeyinin 3. gün de düştüğü ve daha sonraki örnekleme günlerinde ise yükseldiği belirlendi. Bu artışın doğum sonrasında B lenfosit ve T lenfosit sayısında meydana gelen artışla ilişkili olabileceği dşnlmştir (Kampen ve ark. 2006).

Doğumdan hemen sonra buzağılarda RBC sayısı referans değerlerine göre yüksektir. Doğumu takiben bu düzeyde hafif bir düşmenin olduğu bildirilmektedir (Knowles ve ark. 2000, Brun-Hansen ve ark. 2006, Moosavian ve ark. 2010). Bununla birlikte intrauterin dönemde üretilen eritrositlerin doğum sonrasındaki mrlерinin daha kısa olması ve neonatal dönemin ilk günlerinde üretim az olması eritrosit sayısında azalmalara neden olmaktadır (Klinkon ve Jeşek 2012). Çalışmamızda doğum anında erişkinlerin referans değerlerine göre yüksek olan RBC değerlerinin 3. güne doğru azaldığı, neonatal dönemin sonuna doğru ise artış eğiliminde olduğu belirlenmiştir.

Doğumla birlikte MCV seviyesinde belirgin düşüşler meydana gelmektedir. Moosavian ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada 24-48. saat MCV değerini 36,1 fl olarak bulmuş ve bu değerin kademeli olarak azaldığı ve 28. günde 30,7 seviyesine gerilediğini belirlemişlerdir. Knowles ve ark. (2000), Brun-Hansen ve ark. (2006), Mohri ve ark. (2007) MCV değerlerinde benzer seyirli düşüşler kaydetmişlerdir. Çalışmamızda da örnekleme günlerinde benzer şekilde neonatal periyodun sonuna doğru MCV seviyesinde elde edilen değerlerin mevcut literatrlер ile uyumlu olarak azalma gösterdiği belirlenmiş olup bu düşüşe ftal dönemde oluşmuş büyük eritrositlerin yerini daha küçük eritrositlerin almasının neden olduğu düşünüldü (Turgut 2000, Mohri ve ark. 2007).

Yapılan çalışmalarda yeni doğan buzağılarda hematokrit değerlerinde ilk birkaç haftada düşüşlerin olduğu kaydedilmiş olup sonrasında ise yetişkin hayvanların referans değerleri ile eşdeğer bir değer aldığı bildirilmiştir (Knowles ve ark. 2000, Brun-Hansen ve ark. 2006, Mohri ve ark. 2007, Moosavian ve ark. 2010). Çalışmamızda da elde edilen hematokrit değerler literatürde bildirildiği gibi neonatal dönemin sonuna kadar azalma göstermiştir.

Mohri ve ark (2007), MCH değerlerinde doğumdan itibaren azalmaların meydana geldiğini ve bu azalmanın 42. güne kadar devam ettiğini, sonrasında ise 84. güne kadar bir artışın meydana geldiğini belirlemişlerdir. Knowles ve ark. (2000) ise doğumdan sonra 80. güne kadar sürekli olarak bir azalmanın olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda neonatal dönemin sonuna kadar değerlendirilen MCH değerlerinin belirtilen her iki çalışma ile uyumlu olduğu görüldü. Eritrositlerdeki ortalama Hb değerlerindeki düşüşün, fetal dönemdeki eritrosit hacimlerinin doğum sonrasında küçülmesi, buna bağlı olarak bünyesindeki Hb miktarının azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Turgut 2000).

Mohri ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada MCHC seviyesinde doğumdan neonatal dönemin sonuna kadar olan süreçte belirgin düşüşlerin meydana geldiğini, sonrasında 84. güne kadar artış gösterdiğini belirlemiştir. Knowles ve ark. (2000) ise yaptıkları çalışmada MCHC değerinin neonatal dönemin sonuna kadar dalgalanmalar gösterirken 28. gün MCHC değerinin 0. saat değerine göre artış gösterdiğini belirlemişlerdir. Brun-Hansen ve ark. (2006) ise MCHC değerlerinde inişli çıkışlı bir seyir tespit etmişlerdir. Yetişkinlerin referans değerlerinin altında başlayan değerler artış göstererek 10-12. haftalar arasında referans aralıklar içerisinde stabil kalmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz değerler neonatal dönemde Mohri ve ark. (2007) yapmış oldukları çalışma değerleri ile benzerlik göstermektedir.

Hemoglobin değerlerinde doğumdan itibaren meydana gelen azalmalar yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Knowles ve ark. 2000, Brun-Hansen ve ark. 2006, Mohri ve ark. 2007, Moosavian ve ark. 2010). Bu çalışmada da benzer olarak Hb değerleri neonatal dönemin sonuna kadar azalma göstermiştir. Hb

miktarında meydana gelen bu azalan MCV ve MCH değerlerindeki azalma ile örtüşmektedir. Bu azalma Hb seviyesindeki azalmanın nedeni olarak söylenebilir (Turgut 2000).

Mohri ve ark. (2007), buzağuların doğum anında ki PLT seviyesinin ve neonatal dönemde meydana gelen artışın referans aralıklarında olduğunu ve bu artışın sebebinin tam olarak bilinmediğini kaydetmiştir. Knowles ve ark. (2000) ise buzağuların doğum anındaki PLT sayısının referans aralıklarında olduğunu fakat sonrasında artış eğiliminde olup referans değerlerin üzerine çıktığını bildirmişlerdir. Egli ve Blum (1998)'un yaptıkları çalışma Knowles ve ark. (2000) yaptıkları çalışmayı destekler niteliktedir. Yaptığımız çalışmada PLT doğumda referans değerler içerisinde yer almakla birlikte 1. gün çok küçük bir düşüş göstermiş ve ardından artma eğilimine geçmiştir. Ondördüncü ve 28. günlerdeki örneklemelerde ise referans değerlerin üzerine çıkmıştır. Meydana gelen bu artışlar daha önce belirtilen çalışmalar ile paralel bir seyir çizmiştir.

Neonatal dönem ve sonrasında meydana gelen sağlık problemleri ve ölüm oranlarının azaltılması ve büyüme performanslarının en yüksek düzeyde tutulması açısından pasif immunité son derece önemlidir (Wittum ve Perino 1995, Logan 1996). Pasif immunitenin temel kaynağını kolostrum oluşturmaktadır. Kolostrum, Ig'ler, enerji, vitamin, iz elementler yönünden oldukça zengin bir kaynak olup yapısında immunolojik olarak aktif selüler komponentleri, lizozim, Lf ve laktoperoksidaz gibi non-spesifik immun faktörleri de içermektedir (Godson 2003). Ruminantlarda pasif immunitenin belirlenmesinde temel olarak IgG seviyeleri kullanılmaktadır. Bunun yanında GGT, total protein ve Lf gibi immunparametrelerin IgG ile aynı mekanizma ile absorbe edilmesi ve seviyeler arasında korelasyon göstermesi nedeni ile pasif immunitenin değerlendirilmesinde önem arz etmektedir (Gökçe ve Erdoğan 2013, Gökçe ve ark. 2014). Buzağularda yapılan çalışmalarda 24-48 saatte belirlenen IgG konsantrasyonları ile morbidite arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir (Perino ve ark.1993, Başoğlu ve ark. 1999, Tyler ve ark. 1999, Dewell ve ark. 2006). Ayrıca, Ig seviyeleri düşük olan neonatal hayvanların ilerleyen dönemlerde tekrar hastalanabileceği ve büyüme performanslarının olumsuz

etkilendiği belirlenmiştir (Dewell ve ark. 2006). Bununla birlikte buzağılarda yapılan çalışmalarda IgG konsantrasyonlarına göre belirlenen pasif immunitenin hastalıklardan korunmada tek başına etkili olmadığı ve diğer faktörlerinde etkisinin bulunabileceği bildirilmektedir (Gilbert ve ark. 1988, Başoğlu ve ark. 1999, Tyler ve ark. 1999). Bu faktörler arasında özellikle kolostrumda bulunan Lf, antioksidanlar, sitokinler, akut faz proteinleri ve diğer tanımlanmamış immunokomponentlerin pasif transferi ön plana çıkmaktadır (Holloway ve ark. 2002, Barton ve ark. 2006, Orro ve ark. 2008, Campanella ve ark. 2009, Gökçe ve ark. 2014). Ayrıca evresel koşullar, kalabalık barındırma şartları gibi çiftlik sevk-idare uygulamalarının da gelişen hastalıklar üzerine etkili olabileceği belirtilmektedir (Quigley ve ark. 1995).

İneklerde periferel kandaki Ig konsantrasyonu periparturient dönemde genel immun durum hakkında bilgi vermektedir. Kolostrumun immünolojik kalitesi dolayısıyla buzağılarda pasif kolostral immunnitenin koruyucu etkisinin artırılması, ineklerde doğumun yaklaşması ve kolostrogenesisin başlaması ile beraber sirkülasyondan kolostruma Ig geçişi ile gerçekleşmektedir (Barrington ve ark. 2001, Baumrucker ve ark. 2010, Herr ve ark. 2011). Yapılan bazı çalışmalarda serum Ig seviyelerinin doğum öncesi 4-8. haftalarda azalmaya başladığı ve bu düşüşün kolostrogenesisten kaynaklandığı kaydedilmiştir (Detilleux ve ark. 1995, Franklin ve ark. 2005, Herr ve ark. 2011). Çalışmamızda doğumdaki serum IgG düzeylerinde 15 gün öncesine göre önemli azalma belirlendi. Bu veri doğumdan önceki 15 günlük periyotta sirkülasyondan kolostruma Ig geçişi olduğunun ve kolostrogenesisin devam ettiğinin bir işareti olarak kabul edilebilir.

İneklerde doğum sonrası ilk gündeki kolostrum IgG düzeyinin yüksek olduğu ve süte geçiş periyodunda ise IgG düzeyinin belirgin bir şekilde düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Foley ve Otterby 1978, Blum ve Hammon 2000, Kaçar ve ark. 2008, Gomes ve ark. 2011, Gökçe ve ark. 2013). Blum ve Hammon (2000) yaptıkları çalışmada doğum sonrası ilk sağımdan 4. sağıma kadar sırasıyla IgG seviyesini ortalama 81 g/l, 58 g/l, 17 g/l ve 12 g/l olarak tespit etmişlerdir. Foley ve Otterby (1978) yaptıkları çalışmada ilk sağımdan 3. sağıma kadar olan sürede IgG seviyesini sırasıyla 32 g/l, 25 g/l ve 15 g/l olarak tespit ederken sütte ise bu düzeyin 0,6 g/l

olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise bahsedilen çalışmalarla benzer şekilde IgG düzeyinin kolostrumun süte geçiş periyodunda azalma gösterdiği belirlendi. Bu seviyeler sırasıyla doğum sonrası 1, 3 ve 7. günlerde 6282 ± 397 mg/dl, 4118 ± 263 mg/dl, 1733 ± 79 mg/dl ve 136 ± 11 mg/dl olarak belirlendi. Yukarıda bildirilen literatür bilgileri ile çalışmamızda elde ettiğimiz kolostral IgG düzeyindeki sayısal farklılıkların hayvanın ırk, yaş, doğum sayısı, süt verimi, buzağılama sezonu ve beslenmeden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca kolostrumun süte geçiş periyodunda IgG seviyesinde meydana gelen azalmanın süte dönüşüm ile ilgili de olabileceği düşünüldü.

Buzağuların kendi immun sistemleri 5. haftadan önce aktif olmadığından kolostral Ig'lerin anneden yavruya transferi son derece önemlidir (Godden 2008, Gökçe ve ark. 2013, Gökçe ve ark. 2014). Kolostral Ig'lerin doğum sonrası, yavruda meydana gelebilecek enfeksiyon durumlarına karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir (Weaver ve ark. 2000). Bundan dolayı da serum IgG seviyesinin düşük tespit edilen buzağılarda morbidite ve mortalite oranlarında artış tespit edilmiş (Dewell ve ark. 2006, Mellado ve ark. 2014) ve PTY olan buzağılarda olmayanlara göre ilk iki haftalık ölüm oranlarının 4-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Buzağılarda içirilen kolostrum miktarı, kolostrumun içerdiği Ig düzeyi ve verilme zamanı gibi birçok faktör kolostrumdan yararlanabilirliği etkilemektedir (Weaver ve ark. 2000, Gökçe ve ark. 2013, Uetaka 2013).

Doğum sonrası buzağılarda serum IgG düzeyinin kolostrum alındıktan 24 saat sonra belirgin olarak arttığı belirlenmiş ve bu düzeyin 3. günden sonra düşüş gösterdiği saptanmıştır (Abel Francisco ve Quigley 1995, Osaka ve ark. 2014). Rocha ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada 24. saat serum IgG seviyesinin 0. saate göre belirgin olarak arttığını ve sonrasında ise düşüş gösterdiğini belirlemiştir. Osaka ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada buzağuları 4 gruba ayırmış ve sırası ile gruptaki buzağılara doğum sonrası 1. saat, 1-6. saat, 6-12. saat ve 12-18. saatler arasında kolostrum vermişler ve 24. saat IgG konsantrasyonlarını sırası ile $26,8$ mg/ml, $22,6$ mg/ml, $17,2$ mg/ml ve $12,5$ mg/ml şeklinde tespit etmişlerdir. Bu bulgu kolostrumun doğum sonrasında olabildiğince erken dönemde verilmesinin önemini

göstermektedir. Çalışmamızda ise 0. saat, 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerdeki serum IgG seviyeleri sırası ile $47,40 \pm 6,39$ mg/dl, $1534 \pm 109,46$ mg/dl, $1591,70 \pm 120,75$ mg/dl, $1319,60 \pm 96,97$ mg/dl, $1083,60 \pm 87,33$ mg/dl ve $820,15 \pm 74,38$ mg/dl olarak belirlenmiştir. Buzağılarda serum IgG seviyesinin örnekleme günlerine göre azalma eğiliminde olmasının nedenleri arasında, bağırsaklarda pinositoz yapan hücrelerin yerlerini bazal hücrelere bırakması sonucu makromoleküllerin absorpsiyonunun minimum düzeye düşmesi, intestinal hücrelerin zamanla sindirim enzimi salgılamaları ve kolostrumdaki IgG seviyesinin her sağımla beraber azalması sayılabilir.

Gebeliğin son dönemi ve buzağılama zamanı yüksek seviyedeki serum maternal-fötal kortizol seviyesi immunsupretif etkiye sahiptir (Gomes ve ark. 2014) Sığırlarda buzağılama periyodunda meydana gelen immunsupresyon hastalıklarına yakalanma riskini artırmaktadır. Nötrofiller Lf'in temel kaynağı olup, antibakteriyel etkisi nedeniyle oldukça önemlidir (Hidalgo ve ark. 2014). Çalışmamızda doğumdan 15 gün önceki serum Lf seviyesi $191,9 \pm 25,85$ ng/ml ve doğum anında ise $337,6 \pm 42,27$ ng/ml olduğu belirlendi. Meydana gelen bu önemli artışın doğumun beraberinde getirdiği stresten kaynaklandığı ve önemli bir antioksidan olan Lf'in tamponlama görevinden dolayı artış gösterdiği kanaatine varıldı (Actor ve ark. 2009, Hidalgo ve ark. 2014). Bununla beraber meydana gelen bu artışın doğum sonrasında bariyer görevi üstlenen servikal kanalın açılması ve doğuma bağlı olarak doğum kanalında meydana gelebilecek hasarlar sonrasında mikroorganizmalara karşı savunmasız duruma gelen uterusun patojen etkenlere karşı kullanılabilir Fe miktarının azaltmak istenmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

İneklerde kolostrumdaki Lf seviyesi yapılan çalışmalarda 1,8 mg/ml (Nonnecke ve Smith 1984), 0,83 mg/ml (Sanchez ve ark. 1988), 0,34 mg/ml (Yoshida ve ark. 2000) ve 0,25 mg/ml (Puvogel ve ark. 2005) seviyelerinde tespit edilmiştir. Sütteki seviyeler ise 0,09 mg/ml (Sanchez ve ark. 1988), 0,12 mg/ml (Nonnecke ve Smith 1984, Cheng ve ark. 2008), 0,14 mg/ml (Arnould ve ark. 2009) şeklinde bulunmuştur. Başka bir çalışmada keçi kolostrumunda Lf seviyesi 387 ± 69 µg/ml bulunurken devamındaki ilk haftada sütteki seviye 62 ± 25 µg/ml olarak

bulunmuştur (Hiss ve ark. 2008). Blum ve Hammon (2000) yaptıkları çalışmada sığırlarda 1, 2, 3 ve 4. sağımdaki serum Lf seviyelerini sırası ile 1,84 g/l, 0,86 g/l, 0,46 g/l, 0,36g/l olarak tespit etmişlerdir. Sütte ise Lf tespit edememişlerdir. Prenner ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada ilk sağımda Lf konsantrasyonunu $0,50\pm 0,34$ mg/ml, 12. sağımda ise bu seviyeyi $0,12\pm 0,12$ mg/ml olarak kaydetmişlerdir. Çalışmamızda ise kolostrum ve süte geçiş periyodundaki (1, 3 ve 7. günler) Lf seviyeleri tedrici olarak azalarak $104967\pm 15208,56$ ng/ml, $89487,71\pm 17459,67$ ng/ml, $60028,33\pm 15076,19$ ng/ml ve $52033,69\pm 4693,06$ ng/ml olarak belirlendi. Meydana gelen azalmanın istatistik olarak anlamlı olduğu kaydedildi ($P<0,05$). Bu veriler Lf'in kolostrumun immünolojik kalitesinin belirlenmesinde önemli olduğu ve buzağuların başlangıçtaki immün durumun gelişmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Kolostrumun süte geçiş periyodunda Lf seviyesinde meydana gelen azalmanın süte dönüşüm ile ilgili olduğu düşünüldü.

Dawes ve ark. (2004), buzağularda kolostrum almadan önceki Lf seviyesini (324 ± 334 ng/ml) 24. saat Lf seviyesine göre (1565 ± 1114 ng/ml) düşük bulmuşlardır. İlk günden sonra neonatal dönemin bitimine kadar yapılan örneklemelerde Lf seviyesinde kademeli bir azalma olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada benzer değişikliklere IgG seviyelerinde de rastlanmıştır. Talukder ve ark. (2003), yaptıkları çalışmada kolostrum verilmeden önceki ölçümlerinde plazma ve serebrospinal sıvıda IgG seviyelerini sırası ile $20,6$ µg/ml, $0,08$ µg/ml olarak belirlemişlerdir. IgG seviyesi 12. saatte ve 2. günde plazmada sırası ile 208 kat ve 188 kat artış göstermiştir. Serebrospinal sıvıda ise kolostrum alımını takip eden 12. saatte $60,8$ µg/ml seviyesine yükselmiştir. Aynı çalışmada kolostrum almadan önce plazma ve serebrospinal sıvıdaki Lf seviyeleri sırası ile 238 ng/ml ve $9,8$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Kolostrum alımından sonraki 12. saatte bu seviyelerde belirgin artışlar meydana gelmiştir. Barton ve ark. (2006) taylarda yaptığı çalışmada kolostrum almadan önceki serum Lf konsantrasyonunun 1-3 günlük yaştaki tayların serum Lf seviyelerine göre önemli ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir. Kuzularda yapılan başka bir çalışmada ise kolostrum almadan önceki serum Lf seviyelerinin 24. saate göre belirgin derecede düşük olduğu ve 24. saatten sonra bu seviyenin kademeli olarak azaldığı belirlenmiştir. Meydana gelen bu değişikliklerin IgG seviyeleri ile

paralellik gösterdiği belirlenmiştir (Gökçe ve ark. 2014). Bu çalışmaların aksine Holloway ve ark. (2002) kolostrum absorpsiyonu ile serum Lf konsantrasyonu arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirtmiştir. Çalışmada ise kolostrum almadan önce ve kolostrum aldıktan sonraki 1, 3, 7, 14 ve 28. gün Lf seviyeleri sırası ile $184,93 \pm 24,68$ ng/ml, $451,60 \pm 35,36$ ng/ml, $352,68 \pm 22,13$ ng/ml, $246,74 \pm 18,56$ ng/ml, $235,81 \pm 21,35$ ng/ml ve $234,57 \pm 17,90$ ng/ml olarak tespit edildi. Kolostrum absorpsiyonunun serum Lf seviyesi üzerinde önemli bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Kolostrum absorpsiyonunu takiben meydana gelen Lf seviyesindeki değişiklikler IgG seviyelerinde meydana gelen değişiklikler ile paralellik göstermektedir. Bunun nedeninin Lf'in Ig'ler ile benzer şekilde absorbe edildiği; başka bir ifade ile intestinal kanalın Lf absorbe etme kabiliyetinin yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Tüm bu veriler Lf'in yeni doğanlarda IgG'nin pasif transferine benzer mekanizma ile absorbe edilerek sirkülasyona geçtiği ve birçok organ ve dokuya dağılarak başlangıçtaki savunma sisteminde önemli rol oynadığının göstergesi olabileceği düşünüldü (Talukder ve ark. 2003).

Sialik asit, makro moleküllerin ve hücre membranlarının terminal kısımlarında bulunur ve çok sayıda fizyolojik ve patolojik işlemde görev alır Non-spesifik bağışıklıkta önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Bilgi ve ark. 1995, Nazifi ve ark. 2010, Varki ve Gagneux 2012). Karapehlivan ve Maraşlı (2004) yaptıkları çalışmada Tuj koyunlarında kuru dönemde, kolostrumda ve laktasyonda serum TSA seviyelerini sırası ile $63,32 \pm 1,90$ mg/dl, $112,97 \pm 4,79$ ve $42,07 \pm 0,78$ mg/dl olarak bulmuşlardır. Serum SA seviyelerini laktasyondaki üç farklı ruminant türünde inceleyen başka bir çalışmada ise ineklerde 206 μ mol/dl, koyunlarda 177 μ mol/dl ve keçilerde 207 μ mol/dl olarak kaydedilmiştir (Kinsella 1968). Bu çalışmada doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde ise serum TSA seviyeleri sırası ile $91,62 \pm 8,44$ mg/dl ve $85,68 \pm 7,78$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada doğumdan hemen sonra meydana gelen fakat istatistiki olarak önemli olmayan bu düşüşün kolostrogenesis ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Kolostrumun yapısı süte göre oldukça farklıdır (Nakamura ve ark. 2003). Özellikle buzağular başta olmak üzere birçok hayvan türünde kolostrum alınmasını takiben enfeksiyöz ajanlara karşı pasif bağışıklık gelişir. Patojen mikroorganizmalarca üretilen toksinler gastrointestinal sistemdeki reseptör bölgelerine bağlanır ve gastroenteritise neden olur. Enfeksiyonlarda makrofajlardan salınan Sialoadesin (Siglec- 1) patojen mikroorganizmaların yapısında bulunan SA'yi tanıyarak makrofajların fagositozunu kolaylaştırmaktadır. Bundan dolayı SA'in kolostrum ve sütteki seviyeleri önem arz etmektedir (Useh ve ark. 2008, Varki ve Gagneux 2012). Karapehlivan ve Maraşlı (2004), Tuj koyunlarında kolostrum ve sütteki SA seviyelerini sırası ile $112,97 \pm 4,79$ mg/dl ve $42,07 \pm 0,78$ mg/dl olarak bulmuştur. Useh ve ark. (2008) farklı türlerde yaptıkları çalışmada koyun, sığır ve keçilerdeki kolostrum serbest SA seviyelerini süte göre yüksek seviyede bulmuşlardır. Nakamura ve ark. (2003), kolostrumdaki SA seviyesini 1,7 mg/ml olarak kaydetmiş ve 7. günün sonunda bu seviyenin 0,15 mg/ml'ye düştüğünü saptamışlardır. Martin ve ark. (2001) laktasyonun 2. gününde SA seviyesini 0,560 mg/ml olarak bulurken, Puente ve ark. (1992) kolostrumdaki 0,771 mg/ml olan seviyenin laktasyonun ilk gününde hızlı bir düşüş göstererek 0,165 mg/ml seviyesine gerilediğini bildirmiştir. Puente ve ark. (1994) keçilerde yapmış oldukları çalışmada laktasyonun 1. günündeki SA seviyesinin 60. güne göre önemli oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Eom ve ark. (1996) insanlarda erken laktasyondaki TSA seviyesinin laktasyonun ilerlemesi ile beraber düşüş gösterdiğini tespit etmiştir. Sunulan bu çalışmada kolostrum ve süte geçiş periyodunda (1, 3 ve 7. günler) ölçülen TSA seviyeleri sırası ile $292,69 \pm 14,08$ mg/dl, $130,87 \pm 15,60$ mg/dl, $83,00 \pm 11,56$ mg/dl ve $47,19 \pm 3,39$ mg/dl olarak belirlendi. Meydana gelen azalma istatistiki olarak önemli bulundu ($P < 0,001$). Seviyelerde meydana gelen bu değişiklikler kolostrumda yoğun miktarda bulunan Ig'ler (Kinsella 1968) ve Lf ile ilişkilendirilmiştir. SA büyük oranda glikoproteinlere bağlı halde bulunması ve kolostrumda yoğun miktarda bulunan Ig ve Lf seviyesinin süte geçişle beraber azalmasının, TSA seviyesinin azalmasına neden olacağı kanatine varılmıştır.

Gastrointestinal sistemde mikroorganizmaların etkileşimde bulunduğu reseptörler bulunmaktadır. Patojenler bu bölgelerde kolonize olur ve neonatal

dönemin en önemli sorunlarının başında gelen ishale neden olmaktadır. Kolostrumda yüksek seviyede bulunan SA maskeleyici özelliği ile neonatal buzağuların bağırsaklarında bulunan reseptörleri kaplayarak bakteriyel ve viral toksinlerin etkilerini engelleyip ishal oluşumunu engelleyebileceği düşünülmüştür (Useh ve ark. 2008). Çitil ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada 1-20 günlük sağlıklı buzağularda TSA konsantrasyonunu $81,34 \pm 20,06$ mg/dl olarak bulmuşlardır. Güneş ve ark. (2004) 6-9 aylık buzağularda yaptıkları çalışmada sağlıklı hayvanlarda serum TSA seviyesini $76,4 \pm 3,1$ mg/dl olarak kaydetmiştir. Uzlu ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada 1-30 günlük sağlıklı buzağularda serum TSA seviyesini $626,86 \pm 28,83$ mg/l olarak tespit etmiştir. Karapehlivan ve ark. (2007) 3-12 aylık sağlıklı buzağularda bu seviyenin $70,68 \pm 4,33$ mg/dl olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda ise neonatal dönemde buzağulardan kolostrum almadan önce, 1, 3, 7, 14 ve 28 günlerde yapılan örneklemelerde TSA seviyelerinin tedrici olarak azaldığı ve sırası ile $122,64 \pm 7,00$ mg/dl, $115,64 \pm 10,75$ mg/dl, $114,79 \pm 6,68$ mg/dl, $95,06 \pm 7,59$ mg/dl, $81,66 \pm 7,19$ mg/dl ve $62,70 \pm 5,90$ mg/dl olduğu tespit edildi. Kolostrum alınmasını takiben serum TSA seviyesinde artma yerine azalmanın olması bağlı olduğu glikolipit veya glikoproteinlerden ayrılmasından kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrılan sialik asitlerin dolaşıma geçmeyerek kolostrumda bulunan serbest haldeki SA ile beraber patojen mikroorganizmalar için intestinal kanaldaki spesifik reseptörleri gölgeleyerek invazyonunları engellediği ve böylece non-spesifik bağışıklıkta görev alabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Lf gibi bazı immun komponentlerin kolostrum absorpsiyonundan sonraki ilk 12 saat içerisindeki seviyelerinin sonraki periyotlara göre 8-12 kat daha yüksek olduğu ve kolostrum alınımından çok kısa bir zaman içerisinde sirkülasyona geçerek organ ve dokulara dağıldığını, sonraki periyotlarda seviyelerindeki azalmanın bundan kaynaklandığı belirtilmektedir (Talukder ve ark. 2003). Kolostrumda yüksek seviyelerde bulunan ve süte geçiş periyodunda azalma eğiliminde olan TSA pasif kolostral absorpsiyondan sonra seviyesinde artma beklenirken düşüş olması SA absorpsiyon kinetiğinde Lf'e benzer bir mekanizma olabileceği düşünüldü. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla bu ilişkinin ortaya konulabileceği kanısına varıldı.

Demir canlıların hücresel reaksiyonları ve hematopoezis için gerekli önemli bir mineraldir (Atyabi ve ark. 2006, Ganz 2009, Nairz ve ark. 2014). Sığırlarda ortalama serum Fe düzeyinin 10,2-29,0 $\mu\text{mol/l}$ (57-162 $\mu\text{g/dl}$) arasında değişebildiği bildirilmektedir (Kaneko ve ark. 1997, Radostits ve ark. 2006). Lumsden ve ark. (1980) 2 yaşından büyük sığırlarda bu değer 14-37 $\mu\text{mol/l}$ olduğunu kaydetmişlerdir. Bunun yanında sığırlarda laktasyon sayısının serum Fe düzeyleri üzerine herhangi bir etki göstermediğini belirten araştırmacılar da bulunmaktadır (Yokuş ve Çakır 2006). Ayrıca gebeliğin değişik dönemlerinde yapılan ölçümlerde serum Fe düzeyinin istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik arz etmediği belirlenmiştir (Noaman 2014). Yapılan başka bir çalışmada kuru dönemde veya laktasyonda olan sığırlarda serum Fe düzeyinin benzer olduğu bildirilmiştir (Noaman ve ark. 2012). Sunulan bu çalışmada doğumdan 15 gün önce ve doğum anında alınan kan örneklerindeki Fe düzeyinin benzer olduğu saptandı. Elde edilen bu sonuçların yapılan çalışmalarla paralellik gösterdiği belirlendi.

Kolostrum yapısında buzağı beslenmesi ve sağlığı için gerekli olan birçok besinsel ve biyolojik aktif maddeleri içermektedir. Bu maddelerin birçoğu süte göre kolostrumda daha yoğun bir şekilde bulunmaktadır (Foley ve Otterby 1978, Kume ve Tanabe 1993). Yapılan çalışmalarda kolostrum Fe düzeyinin süte geçiş periyodundaki ilk üç gün içerisinde %35-50 oranında azaldığı ve bu değişimin istatistiksel olarak önemli olduğu belirtilmiştir (Lönnerdal ve ark. 1981, Kume ve Tanabe 1993). Bu çalışmada da Fe düzeyinin kolostrumdan süte geçiş aşamasında önemli oranda ($P<0,001$) azalma eğiliminde olduğu saptandı. TDBK Fe'e bağlanan serum proteininin ölçümüdür. Demirin dolaşımında serbest halde bulunması toksik etkiye sahip olduğundan bağlı halde bulunması gerekmekte ve kolorimetrik ölçümlerde bağlı Fe miktarı analiz edilmektedir (Turgut 2000). Yapılan bir çalışmada doğumdan hemen sonra ineklerden alınan örneklerde TDBK $357,8\pm 0,2$ $\mu\text{g/dl}$ olarak tespit edilmiştir (Atyabi ve ark. 2006). Benzer olarak çalışmamızda ineklerden doğum öncesi ve doğum anında alınan örneklerde TDBK sırası ile $321,25\pm 26,88$ $\mu\text{g/dl}$ ve $387,0\pm 25,05$ $\mu\text{g/dl}$ olduğu belirlendi.

Demir sütte düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen bağırsaklardan özellikle de duodenumdan ihtiyaç ile doğru orantılı olarak etkili bir şekilde absorbe edilmektedir. Buzağuların doğum anındaki Fe seviyesinin $27,7 \pm 9,6$ $\mu\text{mol/l}$ olduğu, bu değer doğum sonrası 4. günde ise $18,0 \pm 3,0$ $\mu\text{mol/l}$ 'ye düştüğü, ikinci haftadan sonra ise bu değerde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir (Klinkon ve Ježek 2012). Bazı araştırmacılar ise plazma Fe seviyesinin ilk gün yükseldiği ve 4. haftaya kadar kademeli olarak düşüşlerin meydana geldiğini saptamışlardır (Talukder ve ark. 2003). Araştırmamızda ise serum Fe seviyesinin 24. saatte doğum anına göre rakamsal olarak artış gösterdiği, 3. günde ise ilk iki örnekleme göre önemli seviyede düştüğü belirlendi. Elde edilen bu bulguların Klinkon ve Ježek (2012) ile benzer, Talukder ve ark. (2003)'dan ise farklı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada buzağuların 3. ve 5. haftalardaki Fe seviyelerinin sırasıyla $16,75$ $\mu\text{mol/l}$ ve $22,73$ $\mu\text{mol/l}$ olarak belirlenmiş ve meydana gelen artışların istatistiksel olarak önemli olduğu kaydedilmiştir (Ježek ve ark. 2009). Çalışmamızda benzer olarak 1, 2 ve 4. hafta serum Fe seviyelerinde rakamsal olarak artışların olduğu belirlenmiştir. Buzağularda TDBK'nin ikinci aya kadar doğum anına göre arttığı bildirilmiştir. Bunun sütteki Fe seviyesinden en üst düzeyde faydalanmak için olduğu bildirilmektedir (Atyabi ve ark. 2006). Bremner (1966) TDBK'nin 1 günlük buzağularda $318-456$ $\mu\text{g/dl}$, 4 günlüklerde ise $437-655$ $\mu\text{g/dl}$, 2. ve 5. haftalıklarda ise $536-675$ $\mu\text{g/dl}$ arasında değiştiğini bildirmiştir. Bu çalışmada da TDBK değerlerinde neonatal dönemde tedrici olarak önemli oranda artış olduğu belirlendi. Elde edilen TDBK düzeylerinin yukarıda bahsedilen 1 ve 4. gün değerleri ile benzer olduğu, diğer günlerdeki değerlerden ise düşük olduğu belirlendi. Bu durumun değişen Fe seviyeleri ile ilişkili olarak değişebileceği düşünüldü. Atyabi ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada doğum anından 24. saate kadar ki sürede TDBK'nin hafif bir düşüş gösterip ikinci aya kadar yükselme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak bu çalışmada da 24. saatte düşüş eğilimi gösteren TDBK neonatal dönemin sonuna doğru yükseldiği belirlendi. Buzağular gelişme dönemlerinde Fe'e fazlaca ihtiyaç duymaktadırlar. Fe bağlayıcı protein olan transferrinin bu dönemde daha fazla Fe'i yakalayabilmesi için artış göstermesi ve transferrinin bir göstergesi olarak TDBK'nin artış gösterdiği düşünülmüştür.

Sitokinler konak savunmasında oldukça önemli görevlere sahiptirler ve IL-6'da bu sitokinler içerisinde yer almaktadır. IL-6 yangının, akut faz ve immün cevapların düzenlenmesinde görev alan; monosit ve makrofajlarca sentezlenen bir sitokindir (Akdis ve ark. 2011). Temel olarak canlının enfeksiyonlara karşı savunmasında görev almaktadırlar (Ergönül ve Kontaş Askar 2009). Ergönül ve Kontaş Askar (2009), sağlıklı hayvanlarda serum IL-6 seviyesini ortalama $18,42 \pm 2,11$ pg/ml olarak tespit etmişlerdir. Hagiwara ve ark. (2001) sağlıklı sığırlarda IL-6 düzeylerinin $5,1 \pm 1,2$ - $6,3 \pm 1,5$ ng/ml olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde IL-6 düzeyleri sırasıyla $13,21 \pm 1,7$ pg/ml, $15,19 \pm 2,21$ pg/ml olarak tespit edildi. Elde edilen bu sonuçların Ergönül ve Kontaş Askar (2009) ile benzer, Hagiwara ve ark. (2001)'dan farklı olduğu tespit edildi. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın çalışmadaki hayvanların ırk farklılıklarından, kullanılan ölçüm yöntemlerinden ve laktasyondaki sığırların (çalışma periyodu farklılıklarından) kullanılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Kolostrum yapısında yeni doğanları patojen ajanlara karşı koruyan birçok faktörü yapısında bulundurmaktadır. İmmunomodülatör faktörlerin kaynağı olan kolostrum yeni doğanların immün sistemlerini olumlu yönde etkilemektedir (Hagiwara ve ark. 2000). Kolostral sitokinler neonatal dönemde başlangıçtaki immünolojik fonksiyonların gelişmesinde önemli bir role sahiptirler (Yamanaka ve ark. 2003). Çalışmamızda kolostrum IL-6 seviyesi $11021,89 \pm 621,85$ pg/ml olarak tespit edildi ve bu seviye, laktasyonun 1 ve 3. gününe göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Sobczuk-Szul ve ark. (2013), Hagiwara ve ark. (2000)'nın elde ettikleri sonuçlardaki değişimlerin çalışmamız ile uyumlu olduğu görüldü. Kolostrumdan süte geçiş aşamasında IL-6 seviyeleri belirtilen çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzer bulundu.

Kolostral sitokinlerin bağışıklık sisteminde önemli rol oynadıkları ve akut faz proteinlerinin üretimini arttırdığı, dolaşımdaki lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonunda görev aldığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Yamanaka ve ark. 2003, Akdis ve ark. 2011). Kolostrumun yapısında bulunan yüksek miktarlardaki

sitokinlerin neonatal immunitiyi aktive ettiği belirtilmektedir (Hagiwara ve ark. 2000). Çalışmamızda buzağılarda kolostrum almadan önce serum IL-6 düzeyi $9,69\pm 2,31$ pg/ml olarak belirlenirken, 24. saatteki ölçümde ise yaklaşık 2 kat bir artış olduğu, 3. günde ise bu seviyenin azalarak kolostrum almadan önceki seviyeye benzerlik gösterdiği belirlendi. Çalışmamızda elde edilen bulgulardaki sayısal farklılıklara rağmen kolostrum absorpsiyonuna bağlı buzağılardaki değişikliklerin Yamanaka ve ark. (2003) ile benzerlik gösterdiği belirlendi.

Demirin bağırsaklardan emilimi, hepatik depolardaki Fe salınımı ve makrofajlardaki Fe döngüsünün kontrolü hepsidin tarafından düzenlenmektedir (Başol ve ark. 2007). Gebeliğin başlangıcından itibaren plasental ve ftal gelişim, maternal alyuvar sayısının artışını sağlamak ve doğumla beraber meydana gelecek olan kan kayıplarının tamponlanması için Fe'e ihtiyaç duyulmaktadır (Koenig ve ark. 2014). Fe organizmada hepsidin tarafından regüle edilmektedir. Bu alışma sığır ve buzağılarda serum, kolostrum ve süte geçiş periyodunda hepsidin seviyeleri ile ilgili ilk araştırma olması bakımından önem arz etmektedir. Van Santen ve ark. (2013) insanlarda yaptıkları çalışmada annelerde gebeliğin erken döneminde hepsidin konsantrasyonunun $1,10-4,10$ nmol/l aralığında (9-15. haftalar) tespit edilmiştir. Devamındaki dönemde bu değerler tespit edilemeyecek seviyelerin altına düşmüştür ($\leq 0,5$ nmol/l). Doğum sonrası 24. saatte bu seviyeler ortalama $3,0$ nmol/l seviyesine çıkmıştır. Finkenstedt ve ark. (2012) insanlarda yaptığı çalışmada gebelik süresini e bölmüş ve bu dönemlerde yaptığı rneklemeleerde hepsidin seviyelerini sırası ile 16 ng/ml, 11 ng/ml ve $9,5$ ng/ml olarak tespit etmiştir. Dao ve ark. (2013) obez ve zayıf gebe insanlarda yaptıkları çalışmada gebeliğin 24-28. haftalarında obezlerdeki hepsidin seviyesini $13,5\pm 9,0$ ng/ml, zayıf gebelerdekini ise $5,1\pm 2,7$ ng/ml olarak kaydetmişlerdir. Aynı çalışmada kordon kanı Fe seviyesi obezlerde $97,3\pm 29,9$ μ g/dl, zayıflarda ise $147\pm 21,7$ μ g/dl, kordon kanı hepsidin seviyeleri ise obezlerde 125 ng/ml, zayıflarda 120 ng/ml olarak belirlenmiştir. Obezlerdeki kronik yangı ve oksidatif stresin hepsidin seviyesini artırıp ftusa Fe geçişinde aksaklıklar meydana getirebileceği kanısına varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada doğumda ve doğumdan 3 gün sonra alınan kan rneklemlerindeki hepsidin seviyeleri sırası ile $2,52$ ng/ml, $7,36$ ng/ml (normal doğum) ve $2,83$ ng/ml, $17,5$ ng/ml (sezaryen) olarak

belirlenmiştir. Her iki grupta da doğumdan sonra Fe seviyelerinde önemli artışlar meydana gelmiştir. Meydana gelen bu artışın doğumla beraber gelişen bir akut faz reaksiyon olabileceği düşünülmüştür (Gyarmati ve ark. 2011). Ratlarda yapılan bir çalışmada düşük seviyede Fe içeren yemlerle beslenenlerde gebeliğin 21. gününde ötenazi yapılmış ve maternal karaciğer dokusunda hepsidin mRNA'sının salınımında azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Cornock ve ark. 2013). Çalışmamızda gebe ineklerden, doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde hepsidin seviyeleri sırası ile $42,96 \pm 5,54$ ng/ml ve $50,52 \pm 5,24$ ng/ml olarak belirlendi ve veriler arasında meydana gelen farklılıkların türlerden kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda hepsidin seviyesinin doğum öncesine göre doğumda artarken insanlarda yapılan çalışmalarda gebeliğin son döneminde hepsidin azalmasının çalışma günlerinin farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Doğum sonrasında patojen etkenler genellikle uterus lümenini kontamine ederler ve uterus hastalıklarına neden olurlar. Doğumdan hemen sonra hepsidin seviyesinin yüksek olması serviks, vajina ve vulvanın açılması ve sonrasında uterusun patojen etkenlere karşı savunmasız bir hale gelmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü (Sheldon ve Dobson 2004). Hepsidin bu dönemde artış meydana getirerek potansiyel patojen mikroorganizmalar için temel besin kaynağı olan Fe'in kısıtlanmasını sağlayarak non-spesifik bir savunma mekanizmasını harekete geçirdiği kanaatine varıldı (Vyoral ve Petrak 2005).

Yapılan literatür bilgilerine göre günümüze kadar yapılan çalışmalarda herhangi bir türde kolostrum ve süte geçiş periyodunda hepsidin seviyelerindeki değişikliklere yönelik bir araştırma bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar kolostrumda bulunan ve pasif kolostral transferle buzağıya geçerek hastalıklara karşı koruyucu etki gösteren IgG, Lf ve sitokin vb kolostral komponentlerin süte geçiş periyodunda azalış gösterdiğine işaret etmektedir (Blum ve Hammon 2000, Hagiwara ve ark. 2000). Çalışmamızda kolostrum hepsidin seviyesi, süte geçiş periyodundaki seviyelerine göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Bu durum kolostrum yapısının fizyolojik olarak değişmesinden kaynaklanabileceği düşüncesini paylaşmaktayız.

Neonatal buzağlarda hepsidin seviyeleri ve pasif immuniteye bağlı değişiklikleri bu çalışma kapsamında ilk kez belirlendi. Serum hepsidin seviyesi kolostrum alınmasını takip eden 1. günde kolostrum alımından önceki seviyesine göre önemli oranda yüksek bulundu. Yirmidördüncü saatten sonra serum hepsidin seviyesinde tedrici olarak azalma görüldü. Meydana gelen değişimlerin hepsidinin Ig ve Lf gibi biyolojik aktif maddeler ile benzer bir şekilde pasif olarak absorbe edilmesinden kaynaklanabileceği kanaatine varıldı.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar neonatal buzağların kolostrumda yüksek konsantrasyonlarda bulunan hepsidinin IgG ve Lf gibi proteinlere benzer bir mekanizma ile bağırsaklardan pasif olarak absorbe edilebildiği ve sirkülasyona geçtiğini işaret etmektedir. Daha kapsamlı ve spesifik çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte hepsidin bu yönü ile neonatal buzağı hastalıklarında koruyucu bir etki gösterebileceği veya başlangıçta koruyucu immunitede aktif bir komponent olabileceğinin işareti olarak kabul edilebilir.

Sunulan bu çalışmada hepsidin, Fe ve Lf seviyeleri doğum anında doğumdan 15 gün önceye göre artış göstermiştir. IgG seviyesinde ise düşüş meydana gelmiştir. Bu durum, hepsidin ve Lf'in paralel bir seyir göstererek vücudun artan Fe seviyesine bir cevap olduğu düşünüldü. Bununla beraber bu seviyelerdeki artış, doğum döneminde genital kanalın enfeksiyöz etkenlere duyarlı hale gelmesine karşı Fe' nin biyoyararlanımını azaltarak non-spesifik bağışıklıkta önemli bir görevinin olduğu, aynı zamanda buradan yola çıkılarak Fe'nin kısıtlanması ile mikroorganizmaların büyüme ve patojenitelerinin azaltılması sağlanarak spesifik immun yanıtın daha etkin bir şekilde meydana gelmesine katkı sağlayabileceği düşünüldü (Ganz 2003, Singh ve ark. 2011).

Hepsidinin, IgG, IL-6 ve Lf gibi biyolojik fonksiyonları ve buzağı sağlığı için önemi ortaya konulmuş komponentlerle birlikte kolostrumda, süte geçiş dönemine göre yüksek seviyelerde bulunması, kolostrumdaki seviyesinin kolostrum kalitesi ve buzağı sağlığı açısından önemli olabileceğini düşündürmüştür. Buzağlardan doğumdan hemen sonraki IgG, Lf, IL-6 ve hepsidin seviyelerinin 24. saatte belirgin

olarak artması, IgG ile Lf'in temel kaynağının kolostrum olması, serum hepsidin seviyesindeki artışın IgG, IL-6 ve Lf ile paralellik göstermesi, hepsidinin kolostrumda önemli bir komponent olduğunu düşündürmektedir.

Buzağılarda kolostrum almadan önce ölçülen hepsidin, IgG, Lf, IL-6 ve Fe seviyeleri doğumu takip eden 24. saat ölçümlerine göre düşük seviyededir. Pasif transfer yolu ile absorbe edilen IgG ve Lf seviyelerine paralel olarak 24. saatte belirgin artış gösteren, devamında ise Lf ve IgG seviyelerine benzer bir şekilde kademeli olarak azalan ve kolostrumda yüksek seviyelerde bulunan hepsidinin bu durumu göz önüne alındığında buzağılarda vücuttan salınımının yanı sıra pasif olarak absorbe edildiğini düşündürmektedir. Buzağılarda hepsidin seviyesi 24. saatte önemli miktarda artmaktadır. Kolostrum almadan önce ve 24. saat Fe seviyelerinin 3. gün Fe seviyelerine göre yüksek olması 1. gün hepsidin seviyesi ile alakalı olabileceği düşünüldü. Fe'de bu dönemde meydana gelecek potansiyel bir artış immun sistemleri henüz gelişmemiş olan buzağılar için predispoze bir faktör olacağı, patojen mikroorganizmalar içinse üreme, büyüme ve patojenitelerini artırmaları için uygun bir ortam oluşturacağı düşünüldü (Ganz 2003, Singh ve ark. 2011). Buzağılarda pasif immunitenin ana kaynağını oluşturan IgG sunulan çalışmada 3. gün pik seviyeye ulaşmıştır. Hepsidinin pasif immun durumun maksimum seviyeye çıktığı bu güne kadar, patojen mikroorganizmalar için gerekli olan Fe seviyesini kontrol altında tuttuğu (Ganz 2003, Singh ve ark. 2011), hastalık etkenlerine karşı savunmasız halde bulunan buzağılarda IgG, Lf ve SA ile sinerjistik etki göstererek doğal bağışıklıkta önemli bir görev üstlendiği düşünüldü.

Finkenstedt ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada Fe ve hepsidin arasında gebelik döneminde önemli ve pozitif ($R=0.391$, $P<0.001$) bir korelasyon elde etmişlerdir. Çalışmamızda ise doğumdan 15 gün önce ve doğumdaki serum hepsidin ve Fe arasında önemli olmamakla beraber pozitif bir korelasyon (sırasıyla $R=0,281$, $R=0,329$) tespit edilmiştir. Meydana gelen bu korelasyonun hepsidinin Fe seviyelerinin regülasyonunda görev almasından ileri geldiği düşünülmüştür (Ganz 2003). Aynı zamanda bu çalışmada doğumdan hemen sonra yapılan örneklemede hepsidin ve Lf arasında da önemsiz ve pozitif bir korelasyon elde edilmiş olup bunun

nedeninin ise Lf'in de Fe seviyelerinin regülasyonunda görev almasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Alderlova ve ark. 2008).

Çalışmamızda buzağılarda kolostrum almadan önce, 24. saatte, 7. günde Fe ve Lf arasında önemsiz ve negatif bir korelasyon belirlenmiştir. On dördüncü günde ise Lf ve hepsidin arasında pozitif fakat önemsiz bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu veriler göz önüne alındığında hepsidin ve Lf'in Fe depolarının regülasyonunda görev aldığı ve bu işlevleri sırasında sinerjist çalıştıkları kanaatine varılmıştır (Ganz 2003, Alderlova ve ark. 2008, Singh ve ark. 2011).

Doğumdan 15 gün önce ve doğumdan hemen sonra annelerdeki hepsidin seviyeleri ile 24. saat, 3, 7 ve 14. gün buzağı hepsidin seviyeleri arasında önemli ve pozitif bir korelasyon belirlendi. Bu korelasyon sonucunda, annelerde doğum öncesi ve doğumdan hemen sonraki hepsidin seviyesinin buzağuların belirtilen günlerdeki hepsidin seviyesini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Kolostrum hepsidin seviyesi ile buzağuların 24. saat ve 3.gün hepsidin seviyeleri arasında zayıf fakat pozitif bir korelasyon bulundu. Dolayısı ile kolostrumdaki hepsidin seviyesinin belirtilen günler için buzağı serum hepsidin seviyesi üzerinde etkili olabileceği düşünüldü. Doğum sonrası annelerdeki hepsidin seviyeleri ve buzağuların kolostrum alımından önceki hepsidin seviyeleri arasında negatif ve önemli olmayan bir korelasyon tespit edildi. Annelerde doğumdan 15 gün önceye göre doğum anında hepsidin seviyesinde artış meydana gelmektedir. Meydana gelen artış buzağılarda Fe biyoyararlanımını azaltarak buzağuların kolostrum alımından önceki hepsidin seviyesinin düşmesine yol açmaktadır ve bu durum negatif korelasyonun nedeni olarak düşünüldü. Kolostrumdaki hepsidin seviyesi ile buzağuların 1 ve 3. gün hepsidin seviyeleri arasında ise pozitif ve önemli olmayan bir korelasyon kaydedildi. Kolostrumdaki hepsidin seviyesinde meydana gelen artışın buzağılarda 1 ve 3. gün hepsidin seviyelerinin artışına neden olacağı kanaatine varıldı. Yapılan çalışmalar doğum öncesi periyotta özellikle de gebeliğin son üçte birlik döneminde IgG seviyeleri ile kolostrum ve buzağı IgG seviyeleri arasında pozitif ve önemli bir korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızda anne serum, kolostrum ve buzağı serum hepsidin seviyeleri arasında korelasyonların olması hepsidinin IgG ile

benzer bir seyir gösterdiğini göstermektedir. Bu durum doğum öncesi periyotta IgG seviyelerinin yüksek olmasının hem anne sağlığının korunması hem de kolostrogenesisle kolostrum kalitesini artırarak buzağı sağlığını koruması gibi hepsidininde bu mekanizmanın ya da ‘fizyolojik fenomenin’ bir parçası olabileceğine işaret etmektedir.

Kolostrum absorpsiyonu, dolayısı ile IgG absorpsiyonu 3. güne kadar maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Aynı zamanda 3. gün hepsidin seviyesinin kolostrum absorpsiyonunun maksimum olduğu 1. gün seviyesi ile yakın bir düzeyde kaldığı görüldü. Buzağuların 1 ve 3. gün hepsidin seviyelerinin kolostrum alımından önceki seviyeye göre yüksek olması, bu günler içerisinde hepsidinin mikroorganizmalar için gerekli olan Fe seviyesini minimuma düşürdüğü düşüncesini akla getirmiştir (Singh ve ark. 2011). Bununla beraber çalışmamızda IgG absorpsiyonunun 3. güne kadar devam ettiği ve pasif transferin maksimumuna ulaştığı bu güne kadar hepsidinin mikroorganizmalar için gerekli Fe miktarını kısıtlayarak tampon görevi gördüğü kanaatine varılmıştır.

5. SONUÇ

Sunulan bu araştırma ile;

- Sağlıklı sığır kolostrumunda ve sütünde hepsidin seviyeleri ilk kez belirlendi.
- Sağlıklı gebe sığırlarda ve neonatal dönem buzağılarda farklı günlerdeki serum hepsidin seviyeleri ilk kez belirlendi.
- Hepsidin; IL-6, IgG ve Lf gibi kolostrumda yüksek seviyede bulunan immun parametrelere benzer bir şekilde süte göre yüksek seviyelerde bulundu.
- Buzağılarda 1. gün hepsidin seviyesinin kolostrum alımından önceki seviyeye göre istatistiki olarak önemli bir artış gösterdi. Bu durumun hepsidinin pasif olarak absorbe edilip sirkülasyona geçtiğinin bir işareti olabileceği düşünüldü.
- Doğumdaki hepsidin seviyesinin 15 gün öncesine göre artış göstermesi doğumla beraber genital kanalın enfeksiyöz etkenlere duyarlı hale gelmesine karşı Fe'in biyoyararlanımını azaltarak non-spesifik bağışıklıta önemli bir görevinin olabileceği düşünüldü.
- Hepsidinin buzağılarda IgG, Lf ve IL-6 ile beraber çizmiş olduğu paralel seyir ve Fe ile olan ilişkisi göz önüne alındığında neonatal dönemde pasif immunité ve buzağı sağlığı açısından önemli bir komponent olabileceği kanaatine varıldı.
- Gebe ineklerde doğumdaki serum hepsidin, Lf, Fe, TDBK ve IL-6 seviyelerinde 15 gün öncesine göre artış meydana geldiği tespit edilirken, IgG ve TSA seviyelerinde azalmaların olduğu kaydedildi. Hepsidin, Fe, TDBK, IL-6 ve TSA seviyelerinde meydana gelen değişimler istatistik olarak önemli olmadığı; Lf ve IgG seviyelerinde meydana gelen değişimlerin ise önemli olduğu belirlendi.
- Kolostrumdaki hepsidin, IgG, Lf, Fe, TSA ve IL-6 seviyelerinin süte geçiş periyodunda azalması istatistiksel olarak önemli bulundu.
- Buzağıkların kolostrum absorpsiyonundan sonra 1 ve 3. gün serum hepsidin seviyesi benzerlik gösterirken 1. gün hepsidin seviyesi kolostrum absorpsiyonundan önceki ve neonatal dönemin diğer günlerine önemli seviyede yüksek olarak bulundu. Bu seyir Lf ile benzerlik gösterdi.

- Buzağılarda kolostrum absorpsiyonundan önce yapılan örneklemelerde serum IgG seviyeleri, 1, 3, 7, 14 ve 28. gün değerlerine göre önemli ölçüde düşük olarak belirlendi. Birinci gün ve 3. gün serum IgG seviyelerinde artış meydana geldiği ve devam eden günlerde bu seviyelerde düşüşlerin olduğu belirlendi. Meydana gelen bu değişimlerin istatistiksel olarak önemli olduğu kaydedildi.
- Buzağılarda kolostrum absorpsiyonundan önce ölçülen serum Lf seviyesinin 1. günde önemli seviyede arttığı; 1. günden sonra meydana gelen düşüşlerin istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi.
- Buzağılarda kolostrum almadan önce alınan örneklerde TSA seviyesinin yüksek olduğu ve neonatal dönem boyunca azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi.
- Buzağıkların 0. saat, 1 ve 3. gün TDBK değerleri birbirleri ile benzerlik gösterdiği tespit edildi.
- Buzağıkların kolostrum almadan önce ölçülen IL-6 seviyesi 1. gün seviyesine göre önemli seviyede düşük olarak tespit edildi.

Sonuç olarak;

Bu çalışma ile anne serum, kolostrum ve buzağı serum hepsidin seviyeleri ve arasındaki ilişki değerlendirilerek hepsidinin kolostrumda süte göre yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve buzağılarda pasif kolostral absorpsiyon sonrası önemli artış gösterdiği ilk kez ortaya konuldu. Biyolojik olarak açıklanamamakla birlikte bu veri buzağıkların kendi immun sistemlerinin aktifleşmeye başlamasından önceki neonatal periyotta veya başlangıç immunitesinde rol alarak hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterme potansiyelinin olabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Kolostrumun süte geçiş periyodunda hepsidinin IgG, Lf, Fe ve IL-6 seviyelerine benzer şekilde azalış göstermesi, neonatal periyotta kolostrumun absorpsiyonundan sonra benzer şekilde artış gösterdikten sonra azalması ve aralarındaki korelasyonlar hepsidinin buzağılarda pasif immunitede ve başlangıç immunitesinde önemli rolü olabileceğini gösteren ve bu çalışma ile ilk kez ortaya konulan diğer bir veri olarak değerlendirilebilir. Ayrıca Fe, Lf ve hepsidin seviyeleri arasında korelasyon olması, Fe ve Lf'in hastalıkların patogeneğinde önemli role

sahip olması ve hepsidinin primer olarak Fe regülasyonunda görev alması nedeniyle neonatal buzağı hastalıklarında fizyo-patolojik değişikliklerin ortaya konulmasında bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin faydalı sonuçlar verebileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Sürdürülebilir sığırcılık işletmelerinin en önemli problemi olarak neonatal buzağı hastalıkları gösterilmektedir. Günümüzde neonatal buzağı hastalıklarının önlenmesi, etiyoloji, patogenez, teşhis, prognoz ve korunma yönleriyle güncelliğini korumaktadır. Bunlar içerisinde en önem verilen koruma ve kontrol programları ve kolostrumla sağlanan pasif immünitedir. Kolostral pasif immunitenin yeterli sağlanması kolay ve ekonomik yönden önemli oranda buzağı sağlığını koruyucu etki göstermektedir. Bu nedenle kolostrumun içeriğinin araştırılması en güncel konular arasındadır. Bu çalışma ile kolostrumda bulunan ve pasif bağışıklıkla buzağıya geçebildiği ile ilgili ilk verilerin alındığı yeni bir parametre olan hepsidin ilk kez ortaya konuldu. Bu veri neonatal buzağı sağlığı ile ilgili bu alanda yapılacak çalışmalara temel oluşturma özelliği taşımaktadır. Ayrıca bu alanda yapılan çalışmalara yeni bir bakış açısı kazandırdığı gibi mevcut bilimsel birikimde katkı sağladığı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abel Francisco SF, Quigley JD: Serum immunglobulin concentration after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *Am J Vet Res*, 54(7): 1051-1054, 1995.
- Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML: Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des*, 15(17): 1956-1973, 2009.
- Adams GD, Bush LJ, Horner JL, Staley TE: Two methods for administering colostrum to newborn calves. *J Dairy Sci*, 68(3): 773-775, 1985.
- Adlerova L, Bartoskova A, Faldyna M: Lactoferrin: a review. *Veterinarni Medicina*, 53(9): 457-468, 2008.
- Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Quaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA: Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 127(3): 701-721, 2011.
- Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM: Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*, 20: 665-74, 2007.
- Arda M: Meme dokusunun ve sekresyonlarının immünolojik fonksiyonları; Neonatal Bağışıklık In: Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay G, Özgür M, Diker KS. (Eds.) İmmünoloji. Medisan, Ankara, 107-118, 1994.
- Arnold J, Sangwaiya A, Manglam V, Geoghegan F, Thursz M, Busbridge M: Presence of hepcidin-25 in biological fluids: Bile, ascitic and pleural fluids. *World J Gastroenterol*, 16(17): 2129-2133, 2010.
- Arnould VM, Soyeurt H, Gengler N, Colinet FG, Georges MV, Bertozzi C, Portetelle D, Renaville R: Genetic analysis of lactoferrin content in bovine milk. *J Dairy Sci*, 92: 2151-2158, 2009.
- Armigate AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA, Ho T, Townsend ARM, Drekesmith H: Hepcidine regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*, 118(15): 4129-4139, 2011.
- Atyabi N, Gharagozloo F, Nassiri SM: The necessity of iron supplementation for normal development of commercially reared suckling calves. *Comp Clin Pathol*, 15: 165-168, 2006.
- Avcı G: Laktoferrinin biyolojik özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. *Afyon Kocatepe Üniv Fen Bil Derg*, 7(1): 23-34, 2007.
- Baker EN: Structure and reactivity of transferrins. *Adv Inorg Chem*, 41: 389-463, 1994.
- Baker EN, Baker HM: Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. *Cell Mol Life Sci*, 62: 2531-2539, 2005.
- Barrington GM, McFadden TB, Huyler TB, Besser TE: Regulation of colostrumogenesis in cattle. *Livest Prod Sci*, 70(1): 95-104, 2001.
- Barton MH, Hurley D, Norton N, Heusner G, Costa L, Jones S, Byars D, Watanabe K: Serum lactoferrin and immunoglobulin G concentration in healthy or ill neonatal foals and healthy adult horses. *J Vet Intern Med*, 20: 1457-1462, 2006.

- Başıoğlu A, Çamkerten I, Servinç M: Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement by single radial immunodiffusion. *Israel J Vet Med*, 54 (1): 9-10, 1999.
- Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE: Hepcidin, a new regulator of iron homeostasis. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 5(3): 117-125, 2007.
- Baumrucker CR, Burkett AM, Magliaro-Macrina AL, Dechow CD: Colostrigenesis: Mass transfer of immunoglobulin G1 into colostrum. *J Dairy Sci*, 93(7): 3031-3038, 2010.
- Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, Wakabayashi H, Kawase K, Tomita M: Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim Biophys Acta*, 1121: 130-136, 1992.
- Bellamy W, Wakabayashi H, Takase M, Kawase S, Shimamura S, Tomita M: Killing of *Candida albicans* by lactoferricin B, a potent antimicrobial peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *Med Microbiol Immunol*, 182 (2): 97-105, 1993.
- Berger LL: Trace minerals: Keys to Immunity. *Salt Institute*, 28(1): 1-4, 1996.
- Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P: Antiviral properties of lactoferrin: a natural immunity molecule. *Molecules*, 16(8): 6992-7018, 2011.
- Besser TE, Gay CC, Pritchett L: Comparison of three methods of feeding colostrum to dairy calves. *J Am Vet Med Assoc*, 198(3): 419-422, 1991.
- Besser TE, Gay CC: The importance of colostrum to the health of the neonatal calf. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 10(1): 107-117, 1994.
- Bi S, Baum LG: Sialic Acids in T Cell Development and Function. *Biochim Biophys Acta*, 1790: 1599-1610, 2009.
- Bilal T: Yeni doğanların iç hastalıkları, 1. baskı, İstanbul Üniversitesi basım ve yayın evi müdürlüğü, p. 134-156, 2007.
- Bilgi C, Erbil MK, Yılmaz K, Kenar L: ELISA kuyucuklarında serum sialik asit konsantrasyonlarının enzimatik analizi. *Biyokimya Derg*, 20(2): 17-22, 1995.
- Blanck HM, Pfeiffer CM, Caudill SP, Reyes M, Gunter EW, Imperatore G, Van Assendelft OW, Strider S, Dearth T: Serum iron and iron-binding capacity: A round-robin interlaboratory comparison study. *Clin Chem*, 49(10): 1672-1675, 2003.
- Blum JW, Hammon H: Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. *Livest Prod Sci*, 66: 151-159, 2000.
- Bremner KC: Variations with age in the plasma iron and total iron-binding capacity in dairy calves. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 44: 259-270, 1966.
- Brun-Hansen HC, Kampen AH, Lund A: Hematologic values in calves during the first 6 months of life. *Vet Clin Pathol*, 35 (2): 182-187, 2006.
- Bullen JJ: The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis*, 3: 1127-1138, 1981.
- Campanella L, Martini E, Pintore M, Tomassetti M: Determination of lactoferrin and Immunoglobulin G in animal milks by new immunosensors. *Sensors*, 9(3): 2202-2221, 2009.
- Chase CC, Hurley DJ, Reber AJ: Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 24(1): 87-104, 2008.

- Chen S, Li W, Meng L, Sha Z, Wang Z, Ren G: Molecular cloning and expression analysis of a hepcidin antimicrobial peptide gene from turbot (*Scophthalmus maximus*). *Fish Shellfish Immunol*, 22: 172-181, 2007.
- Cheng JB, Wang JQ, Bu DP, Liu GL, Zhang CG, Wei HY, Zhou LY, Wang JZ: Factors affecting the lactoferrin concentration in bovine milk. *J Dairy Sci*, 91: 970-976. 2008.
- Chigerwe M, Tyler JW, Schultz LG, Middleton JR, Steevens BJ, Spain JN: Effect of colostrum administration by use of oro-esophageal intubation on serum IgG concentrations in Holstein bull calves. *Am J Vet Res*, 69(9): 1158-1163, 2008.
- Chigerwe M, Tyler JW, Summers MK, Middleton JR, Schultz LG, Nagy DW: Evaluations of factors affecting serum IgG concentration in bottle-fed calves. *J Am Vet Assoc*, 234(6): 785-789, 2009.
- Chigerwe M, Coons DM, Hagey JV: Comparison of colostrum feeding by nipple bottle versus oro-esophageal tubing in Holstein dairy bull calves. *J Am Vet Med Assoc*, 241(1): 104-9, 2012.
- Cirioni O, Giacometti A, Barchiesi F, Scalise G: Inhibition of growth of *Pneumocystis carinii* by lactoferrins alone and in combination with pyrimethamine, clarithromycin and minocycline. *J Antimicrob Chemother*, 46(4): 577-582, 2000.
- Conneely OM: Anti-inflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr*, 20(5): 389-395, 2001.
- Cornish J, Callon KE, Naot D, Palmano KP, Banovic T, Bava U, Watson M, Lin JM, Tong PC, Chen Q, Chan VA, Reid HE, Fazzalari N, Baker HM, Baker EN, Haggarty NW, Grey AB, Reid IR: Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo. *Endocrinology*, 145(9): 4366-4374, 2004.
- Cornock R, Gambling L, Langley-Evans SC, McArdle HJ, McMullen S: The effect of feeding a low iron diet prior to and during gestation on fetal and maternal iron homeostasis in two strains of rat. *Reprod Biol Endocrinol*, 11: 2-9, 2013.
- Cortase VS: Neonatal Immunology. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1): 221-227, 2009.
- Crocker PR, Varki A: Siglecs, sialic acids and innate immunity. *Trends Immunol*, 22(6): 337-342, 2001.
- Çitil M, Güneş V, Karapehlivan M, Atalan G, Maraşlı S: Evaluation of serum sialic acid as an inflammation marker in cattle with traumatic reticulo peritonitis. *Revue Méd Vét*, 155(7): 389-392, 2004.
- Çitil M, Karapehlivan M, Güneş V, Atakişi E, Uzlu E: Septisemi Şüpheli buzağlarda serum sialik asit ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 10(1): 19-22, 2004.
- Çizmeçi MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatlı MM: Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Medical Hypotheses*, 82: 310-312, 2014.
- Damiens E, Mazurier J, El Yazidi I, Masson M, Duthille I, Spik G, Boilly-Marer Y: Effects of human lactoferrin on NK cell cytotoxicity against haematopoietic and epithelial tumour cells. *Biochim Biophys Acta*, 1402(3): 277-287, 1998.
- Dao MC, Sen S, Iyer C, Klebenov D, Meydani SN: Obesity during pregnancy and fetal iron status: is hepcidin the link?. *J Perinatol*, 33(3): 177-181, 2013.

- Dawes ME, Latrizk J, Tyler JW, Cockrell M, Marsh AE, Estes DM, Larson RL, Steevens BJ: Effects of supplemental lactoferrin on serum lactoferrin and IgG concentrations and neutrophil oxidative metabolism in Holstein calves. *J Vet Intern Med*, 18: 104-108, 2004.
- Dawes ME, Tyler JW, Marsh AE, Larson RL, Steevens BJ, Lakritz J: In vitro effects of lactoferrin on lipopolysaccharide-induced proliferation, gene expression, and prostanoid production by bovine peripheral blood mononuclear cells. *Am J Vet Res*, 69(9):1164-1170, 2008.
- Denise SK, Robison JD, Stott GH, Armstrong DV: Effects of passive immunity on subsequent production in dairy heifers. *J Dairy Sci*, 72(2): 552-554, 1989.
- Detilleux JC, Kehrlı ME, Jr Stabel JR, Freeman AE, Kelley DH: Study on immunological dysfunction in periparturient holstein cattle selected for high and avaragr milk production. *Vet Immunol Immunopathol*, 44: 251-267, 1995.
- Dewell RD, Hungerford LL, Keen JE, Laegreid WW, Griffin DD, Rupp GP, Grotelueschen DM: Association of neonatal serum immunoglobulin G1 concentration with health and performance in beef calves. *J Am Vet Med Assoc*, 228(6): 914-21, 2006.
- Dey R, Datta SC: Leishmanial glycosomes contain superoxide dismutase. *Biochem J*, 301: 317-319, 1994.
- Diker KS: İmmunoloji, 2. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, p. 41-52,91, 1998.
- Dobbelaar P, Noordhuizen JPTM, Van Keulen KAS: An Epidemiological study of gammaglobulin levels in newborn calves. *Prev Vet Med*, 5: 51-62, 1987.
- Donovan DC, Reber AJ, Gabbard JD, Aceves-Avila M, Galland KL, Holbert KA, Ely LO, Hurley DJ: Effect of maternal cells transferred with colostrum on cellular responses to pathogen antigens in neonatal calves. *Am J Vet Res*, 68(7): 778-782, 2007.
- Drewry JJ, Quigley JD, Geiser DR, Welborn MG: Effect of high arterial carbon dioxide tension on efficiency of immunoglobulin G absorption in calves. *Am J Vet Res*, 60(5): 609-614, 1999.
- Edmonson AJ, Lean IJ, Weaver LD, Farver T, Webster G: A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*, 72: 68-78, 1989.
- Egli CP, Blum JW: Clinical, hematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling simmentaler calves held in a cow-calf operation. *J Vet Med*, 45 (2): 99-118, 1998.
- Ellison TJ, Giehl FM: Laforce, damage of the membrane of enteric Gram negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect Immun*, 56(11): 2774-2781, 1988.
- Eom M, Yoon H, Jhon G: Changes of gangliosides and sialic acid in human milk during lactation. *Exp Mol Med*, 28(1): 29-32, 1996.
- Erdem H, Atasever S: Yeni doğan buzağılarda kolostrumun önemi. *OMÜ Zir Fak Dergisi*, 20(2): 79-84, 2005.
- Erdoğan HM, Ünver A, Cıtil M, Güneş V, Arslan MÖ, Tuzcu M, Gökce Hİ: Dairy farming in Kars district, Turkey: III. Neonatal calf health. *Turk J Vet Anim Sci*, 33(3): 185-192, 2009.
- Ergönül S, Konaş Aşkar T: Anaplasmosisli sığırlarda ısı şok protein (HSP), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve interleukin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 15(4): 575-579, 2009.

- Ergün A, Şehu A: Dengesiz beslemenin immun sistem üzerine etkileri. *Tavukçuluk Araşt Derg*, 1(1): 45-50, 1999.
- Falzacappa MVV, Muckenthaler MU: Hepsidin: Iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene*, 364: 37-44, 2005.
- Fatahnia F, Shahsavar A, Alamouti HRM, Kohi HD, Amanlou H, Ahmadi M: Influence of starch sources in prepartum diet on colostrum quality and blood immunoglobulin concentration of calves. *Iranian J Anim Sci*, 2(1): 57-61, 2012.
- Fecteau G, Smith BP, George LW: Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1): 195-208, 2009.
- Filteau V, Bouchard E, Fecteau G, Dutil L, DuTremblay D: Health status and risk factors associated with failure of passive transfer of immunity in newborn beef calves in Quebec. *Can Vet J*, 44(11): 907-13, 2003.
- Finkenstedt A, Widschwendter A, Brasse-Lagnel CG, Theurl I, Hubalek M, Dieplinger H, Tselepis C, Ward DG, Vogel W, Zoller H: Hepsidin is correlated to soluble hemojuvelin but not to increased GDF15 during pregnancy. *Blood Cells Mol Dis*, 48(4): 233-237, 2012.
- Foley JA, Otterby DE: Availability, storage, treatment, composition and feeding value of surplus colostrum. *J Dairy Sci*, 61: 1033-1060, 1978.
- Franchini M, Montagnana M, Lippi G: Hepsidin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications. *Clin Chim Acta*, 411(21-22): 1565-1569, 2010.
- Franklin ST, Newman MC, Newman KE, Meek KI: Immune parameter of dry cows fed mannan oligosaccharide and subsequent transfer of immunity to calves. *J Dairy Sci*, 88: 766-775, 2005.
- Frazer DM, Anderson GJ: The orchestration of body iron intake: How and where do enterocytes receive their cues?. *Blood Cells Mol Dis*, 30(3): 288-297, 2003.
- Furman-Fratczak K, Rzasa A, Stefaniak T: The influence of colostral immunoglobulin concentration in heifer calves' serum on their health and growth. *J Dairy Sci*, 94(11): 5536-5543, 2011.
- Furugouri K, Miyata Y, Shijimaya K: Ferritin in blood serum of dairy cows. *J Dairy Sci*, 68(8): 1529-1534, 1982.
- Ganz T: Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3): 783-788, 2003.
- Ganz T, Nemeth E: Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta*, 1763: 690-699, 2006.
- Ganz T: Iron in innate immunity: starve the invaders. *Curr Opin Immunol*, 21(1): 63-67, 2009.
- Ganz T: Hepsidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 117(17): 4425-4433, 2011.
- Ganz T, Nemeth E: Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 1823: 1434-1443, 2012.
- García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q: Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochim Biophys Acta*, 1820(3): 226-236, 2012.
- Gilbert RP, Gaskins CT, Hillers JK, Parker CF, McGuire TC: Genetic and environmental factors affecting immunoglobulin G1 concentrations in ewe colostrum and lamb serum. *J Anim Sci*, 66(4): 855-863, 1988.

- Godden S, McMartin S, Feirtag J: Heat-treatment of bovine colostrum II: Effects of heating duration on pathogen viability and immunoglobulin G. *J Dairy Sci*, 89(9): 3476-3483, 2006.
- Godden S: Colostrum management for dairy calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 24(1): 19-39, 2008.
- Godden SM, Haines DM, Hagman D: Improving passive transfer of immunoglobulins in calves I: dose effect of feeding a commercial colostrum replacer. *J Dairy Sci*, 92(4): 1750-1757, 2009.
- Godson DL, Acres SD, Haines DM: Failure of passive transfer and effective colostrum management in calves. *Large Anim Vet Rounds*, 3(10):1-6, 2003.
- Gomes V, Madureira KM, Soriano S, Melville AM, Libera PD, Blagitz MG, Benesi FJ: Factors affecting immunoglobulin concentration in colostrum of healthy holstein cows immediately after delivery. *Pesq Vet Bras*, 31(Supl 1): 53-56, 2011.
- Gomes V, Baccili CC, Baldacim VAP, Madureira KM, Guilloux AGA, Pozzi CR, Gomes CMS: Development of the innate immune response and influence of colostrum suckling in Calves. *Am J Anim Vet Sci*, 9(2): 77-83, 2014.
- Gökçe E, Erdoğan HM: Neonatal buzağlarda kolostral immunoglobulinlerin pasif transferi, *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 4(1): 18-46, 2013.
- Gökçe E, Atakisi O, Kirmizigül AH, Ünver A, Erdoğan HM: Passive immunity in lambs: Serum lactoferrin concentrations as a predictor of IgG concentration and its relation to health status from birth to 12 weeks of life. *Small Rum Res*, 116: 219-228, 2014.
- Grusenmeyer DJ, Ryan CM, Galton DM, Overton TR: Shortening the dry period from 60 to 40 days does not affect colostrum quality but decreases colostrum yield by Holstein cows. *J Dairy Sci*, 89(Suppl 1): 336, 2006.
- Gulliksen SM, Lie KI, Solverod L, Osteras O: Risk factors associated with colostrum quality in Norwegian dairy cows. *J Dairy Sci*, 91(2): 704-12, 2008.
- Gulliksen SM, Lie KI, Loken T, Osteras O: Calf mortality in norwegian dairy herds. *J Dairy Sci*, 92(6): 2782-2795, 2009.
- Guy MA, McFadden TB, Cockrell DC, Besser TE: Regulation of colostrum formation in beef and dairy cows. *J Dairy Sci*, 77(10): 3002-3007, 1994.
- Güneş V, Karapehlivan M, Çitil M, Atalan G, Maraşlı Ş: Relationship between serum sialic acid levels and eye lesions in calves with infectious bovine keratoconjunctivitis. *Revue Med Vet*, 155 (10): 508-511, 2004.
- Güngör Ö: Neonatal buzağlar ve kolostrum. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 12(1):103-108, 2006.
- Gyarmati B, Szabó E, Szalay B, Czuczay N, Toldi G, Cseh A, Vásárhelyi B, Takáts Z: Serum maternal hepcidin levels 3 days after delivery are higher compared to those measured at parturition. *J Obstet Gynaecol Res*, 37(11): 1620-1624, 2011.
- Hagiwara H, Kataoka S, Yamanka H, Kirisawa R, Iwai H: Detection of cytokines in bovine colostrums. *Vet Immunol Immunopathol*, 76: 183-190, 2000.
- Hagiwara K, Yamanaka H, Hisaeda K, Taharaguchi S, Kirisawa R, Iwai H: Concentrations of IL-6 in serum and whey from healthy and mastitic cows. *Vet Res Commun*, 25(2): 99-108, 2001.

- Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I: Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol*, 220(2): 83-95, 2002.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts:molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 117(3): 285-297, 2004.
- Herr M, Bostedt H, Failing K: IgG and IgM levels in dairy cows during the periparturient period. *Theriogenology*, 75: 377-385, 2011.
- Hidalgo MA, Loncomán CA, Hidalgo AI, Andrade V, Carretta MD, Burgos RA: Decreased cyclooxygenase-2 gene expression and lactoferrin release in blood neutrophils of heifers during the calving period. *Vet Immunol Immunopathol*, 160(1-2): 139-144, 2014.
- Hiss S, Meyer T, Sauerwein H: Lactoferrin concentrations in goatmilk throughout lactation. *Small Rum Res*, 80: 87-90, 2008.
- Holloway NM, Tyler JW, Lakritz J, Carlson SL, Holle J: Serum immunoglobulin G concentrations in calves fed fresh and frozen colostrum. *J Am Vet Med Assoc*, 219(3): 357-358, 2001.
- Holloway, N., Latriz, J., Tyler, J., Carlson, S.L: Serum lactoferrin concentrations in colostrum-fed calves. *J Am Vet Res*, 63: 476-478, 2002.
- Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ: The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*, 277(40): 37597-37603, 2002.
- Ikada H, Tanaka T, Shibahara N: Short report: inhibitory effect of lactoferrin on in vitro growth of *Babesia caballi*. *Am J Trop Med Hyg*, 73(4): 710-712, 2005.
- Jenssen H, Hancock REW: Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*, 91: 19-29, 2009.
- Ježek J, Starič J, Nemeč M, Zadnik T, Klinkon M: Relationship between blood haemoglobin and serum iron concentrations and heart girth in pre-weaned dairy calves. *Ital J Anim Sci*, 8(3): 151-153, 2009.
- Johnson J, Godden S, Molitor T, Ames T, Hagman D: The effect of feeding heat-treated colostrum on passive transfer of cellular and humoral immune parameters in neonatal dairy calves. *J Dairy Sci*, 90(11): 5189-5198, 2007.
- Kaçar C, Çitil M, Karapehlivan M, Yıldız S, Ögün M, Erdoğan HM: The effect of L-carnitine injection at parturition period on the plasma IgG level and gamma-glutamyltransferase (GGT) activity in cows and calves. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 14(1): 9-12, 2008.
- Kampen AH, Olsen I, Tollersrud T, Storset AK, Lund A: Lymphocyte subpopulations and neutrophil function in calves during the first 6 months of life. *Vet Immunol Immunopathol*, 113(1-2): 53-63, 2006.
- Kaneko J, Harvey JW, Bruss ML: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th ed. San Diego, Academic Press, 890-905, 1997.
- Kanyshkova TG, Buneva VN, Nevinsky GA: Lactoferrin and its biological functions. *Biochemistry (Moscow)*, 66(1): 1-7, 2001.
- Karapehlivan M, Maraşlı Ş: Laktasyondaki tuj koyunlarında serum ve süt sialik asit değerlerinin araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 10(1): 73-76, 2004.

- Karapehlivan M, Atakişi E, Çitil M, Kankavi O, Atakişi O: Serum sialic acid levels in calves with pneumonia. *Vet Res Commun*, 31: 37-41, 2007.
- Kaske M, Werner A, Schuberth HJ, Rehage J, Kehler W: Colostrum management in calves: effects of drenching vs. bottle feeding. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 89(3-6): 151-157, 2005.
- Katarzyna D, Bożena D, Jarosław D, Henryka D: *Toxoplasma gondii*: inhibition of the intracellular growth by human lactoferrin. *Pol J Microbiol*, 56(1): 25-32, 2007.
- Kaygısız A, Köse M: Siyah alaca ineklerde kolostrum kalitesi ve kolostrum kalitesinin buzağı gelişme özelliklerine etkisi. *Tar Bil Derg*, 13(4): 321-325, 2007.
- Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW: Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*, 93(1): 90-97, 2008.
- Kerr MG: *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology*. 1st ed. Oxford, Blackwell Science, 1989.
- Khatua B, Roy S, Mandal C: Sialic acids siglec interaction: a unique strategy to circumvent innate immune response by pathogens. *Indian J Med Res*, 138(5): 648-662, 2013.
- Kinsella JE: Sialic acid content of ruminant blood serum. *J Dairy Sci*, 51(8): 1303-1305, 1968.
- Klinkon M, Ježek J: Values of Blood Variables in Calves. In: Perez-Marin CC (Ed), *A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine*. 1st ed. InTech, 301-320, Croatia, 2012. Ulaşım adresi: <http://www.intechopen.com/books/a-bird-s-eye-view-of-veterinary-medicine/values-of-blood-variables-in-calves>. Erişim Tarihi: 10.12.2014.
- Kloppel TM, Franz CP, Morr  DJ, Richardson RC: Serum sialic acid levels increased in tumor-bearing dogs. *Am J Vet Res*, 39(8): 1377-1380, 1978.
- Kloppel TM, Richardson RC, Traver DS, Morr  DJ: Serum lipid-associated sialic acid values in horses with neoplasm. *Am J Vet Res*, 42(10): 1829-1830, 1981.
- Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD: Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Vet Rec*, 147(21): 593-598, 2000.
- Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M: Iron releases from macrophages after erythrophagocytosis up-regulated by ferroportin 1 overexpression and downregulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(5): 1324-1328, 2005.
- Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E: Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*, 6(8): 3062-3083, 2014.
- Kulaksız H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W: The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*, 184(2): 361-370, 2005.
- Kulaksız H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y: Pancreatic b-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol*, 197(2): 241-249, 2008.
- Kume S, Tanabe S: Effect of parity on colostrum mineral concentrations of Holstein cows and value of colostrum as a mineral source for newborn calves. *J Dairy Sci*, 76(6): 1654-60, 1993.
- Lakritz J, Tyler JW, Hostetler DE, Marsh AE, Weaver DM, Holle JM, Steevens BJ, Denbigh JL: Effects of pasteurization of colostrum on subsequent serum lactoferrin concentration and neutrophil superoxide production in calves. *Am J Vet Res*, 61(9): 1021-1025, 2000.

- Lang B: Colostrum for the Dairy Calf. Ministry of Agriculture Rood And Rural Affairs. 411/23. 2008
- Lateur-Rowet HJM, Breukink HJ: The failure of the oesophageal groove reflex, when fluids are given with an oesophageal feeder to newborn and young calves. *Vet Q*, 5(2): 68-74, 1983.
- Latimer KS: *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology*, 5th ed. A John Wiley and Sons, Inc, Publication, UK, p. 342, 2011.
- Lee SH, Jaekal J, Bae CS, Chung BH, Yun SC, Gwak MJ, Noh GJ, Lee DH: Enzyme-linked immunosorbent assay, single radial immunodiffusion, and indirect methods for the detection of failure of transfer of passive immunity in dairy calves. *J Vet Intern Med*, 22(1): 212-218, 2008.
- Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J: Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*, 62(22): 2549-2559, 2005.
- Levay PF, Viljoen M: Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, 80(3): 252-267, 1995.
- Linberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L: Serum sialic acid cardiovascular mortality. *BJM*, 302: 143-146, 1991.
- Logan EF: Neonatal immunity with particular reference to colostrum. *Cattle Practice*, 4: 273-84, 1996.
- Lorenz I, Mee JF, Earley B, More SJ: Calf health from birth to weaning. I. General aspects of disease prevention. *Ir Vet J*, 64(1): 10, 2011.
- Lönnerdal B, Keen CL, Hurley LS: Iron, copper, zinc, and manganese in milk. *Annu Rev Nutr*, 1: 149-174, 1981.
- Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G: Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*, 101: 4148-4154, 2003.
- Lumsden JH, Mullen K, Rowe R: Hematology and biochemistry reference values for female Holstein cattle. *Can J Comp Med*, 44(1): 24-31, 1980.
- Lundborg GK, Oltenacu PA, Maizon DO, Svensson EC, Liberg PGA: Dam-related effects on heart girth at birth, morbidity and growth rate from birth to 90 days of age in Swedish dairy calves. *Prev Vet Med*, 60: 175-190, 2003.
- Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T: Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int J Exp Pathol*, 74: 433-439, 1993.
- Martin MJ, Martin-Sosa S, Garcia-Pardo LA, Hueso P: Distribution of bovine milk sialoglycoconjugates during lactation. *J Dairy Sci*, 84(5): 995-1000, 2001.
- Mastellone V, Massimini G, Pero ME, Cortese L, Piantedosi D, Lombardi P, Britti D, Avallone L: Effects of passive transfer status on growth performance in buffalo calves. *Asian-Aust J Anim Sci*, 24(7): 952-956, 2011.
- McGuirk SM, Collins M: Managing the production, storage and delivery of colostrum. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 20(3): 593-603, 2004.
- McMartin S, Godden S, Metzger L, Feirtag J, Bey R, Stabel J, Goyal S, Fetrow J, Wells S, Chester-Jones H: Heat-treatment of bovine colostrum I: Effects of temperature on viscosity and immunoglobulin G. *J Dairy Sci*, 89: 2110-2118, 2006.

- Mechor GD, Grohn YT, Van Saun RJ: Effect of temperature on colostrometer readings forestimations of immunoglobulin concentration inbovine colostrum. *J Dairy Sci*, 74(11): 3940-3943, 1991.
- Mechor GD, Grohn YT, McDowell LR, VanSaun RJ: Specific gravity of bovinecolostrum immunoglobulins as affected bytemperature and colostrum components. *J Dairy Sci*, 75(11): 3131-3135, 1992.
- Mellado M, Lopez E, Veliz FG, DeSantiago MA, Macias-Cruz U, Avendaño-Reyes L, Garcia JE: Factors associated with neonatal dairy calf mortality in a hot-arid environment. *Livest Sci*, 159: 149-155, 2014.
- Metz-Boutique MH, Jolles J, Mazurier J, Schoentgen F, Legrand D, Spik G, Montreuil J, Jolles P: Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur J Biochem*, 145(3): 659-676, 1984.
- Mohri M, Sharifi K, Eidi S: Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. *Res Vet Sci*, 83(1): 30-39, 2007.
- Mohri M, Seifi HA, Daraei F: Effects of short-term supplementation of clinoptilolite in colostrum and milk on hematology, serum proteins, performance, and health in neonatal dairy calves. *Food Chem Toxicol*, 46(6): 2112-2117, 2008.
- Moosavian HR, Mohri M, Seifi HA: Effect of parenteral over-supplementation of vitamin a and iron on haematology, iron biochemistry, weight gain, and health of neonatal dairy calves. *Food Chem Toxicol*, 48 (5): 1316-1320, 2010.
- Moore M, Tyler JW, Chigerwe M, Dawes ME, Middleton JR: Effect of delayed colostrum collection on colostral IgG concentration in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*, 226(8): 1375-1377, 2005.
- Morrill KM, Conrad E, Lago A, Campbell J, Quigley J, Tyler H: Nation wide evaluation of quality and composition of colostrum on dairy farms in the United States. *J Dairy Sci*, 95(7):3997-4005, 2012.
- Morin DE, Constable PD, Maunsell FP, McCoy GC: Factors associated with colostral specific gravity in dairy cows. *J Dairy Sci*, 84(4): 937-943, 2001.
- Muller LD, Ellinger DK: Colostral immunoglobulin concentrationsamong breeds of dairy cattle. *J Dairy Sci*, 64(8): 1727-1730, 1981.
- Muri C, Schottstedt T, Hammon HM, Meyer E, Blum JW: Hematological, metabolic, and endocrine effects of feeding vitamin a and lactoferrin in neonatal calves. *J Dairy Sci*, 88(3): 1062-1077, 2005.
- Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G: Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*, 16(5): 1-10, 2014.
- Nakamura T, Kawase H, Kimura K, Watanabe Y, Ohtani M, Arai I, Urashima T: Concentrations of sialyloligosaccharides in bovine colostrum and milk during the prepartum and early lactation, *J Dairy Sci*, 86 (4): 1315-1320, 2003.
- Nardone A, Lacetera N, Bernabucci U, Ronchi B: Composition of colostrum from dairy heifersexposed to high air temperatures during late pregnancy and the early postpartum period. *J Dairy Sci*, 80(5): 838-844, 1997.
- Nazifi S, Ansari-Lari M, Tabandeh Mr, Badiei K, Ghafari N, Karachi I, Nowroozi-Asl A, Razavi SM: Clinical relevance of serum sialic acids evaluation and correlation with haptoglobin and serum amyloid a in diseased cattle. *Bulg J Vet Med*, 13(1): 45-54, 2010.

- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T: Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 101(7): 2461-2463, 2003.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J: Heparin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704): 2090-2093, 2004.
- Noaman V, Rasti M, Ranjbari AR, Shirvani E: Serum copper, zinc and iron status of various bovine categories on Holstein dairy cattle farms. *Comp Clin Pathol*, 21(6): 1727-1731, 2012.
- Noaman V: Serum Copper: Zinc and iron concentrations of Holstein dairy cows in different seasonal and physiological states. *Comp Clin Pathol*, 23: 1059-1062, 2014.
- Nonnecke BJ, Smith KL: Biochemical and antibacterial properties of bovine mammary secretion during mammary involution and at parturition. *J Dairy Sci*, 67: 2863-2872, 1984.
- Olson DP, Papasian CJ, Ritter RC: The effects of cold stress on neonatal calves II. absorption of colostral immunoglobulins. *Can J Comp Med*, 44(1): 19-23, 1980.
- Omata Y, Satake M, Maeda R, Saito A, Shimazaki K, Yamauchi K, Uzuka Y, Tanabe S, Sarashina T, Mikami T: Reduction of the infectivity of *Toxoplasma gondii* and *Eimeria stiedae* sporozoites by treatment with bovine lactoferricin. *J Vet Med Sci*, 63(2): 187-190, 2001.
- Ong ST, Ho JZ, Ho B, Ding JL: Iron-withholding strategy in innate immunity. *Immunobiology*, 211(4): 295-314, 2006.
- Orro T, Jacobsen S, Lepage JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T: Temporal changes in serum concentration of acute phase proteins in newborn dairy calves. *Vet J*, 176(2): 182-187, 2008.
- Osaka I, Matsui Y, Terada F: Effect of the mass of immunoglobulin (Ig) G intake and age at first colostrum feeding on serum IgG concentration in Holstein calves. *J Dairy Sci*, 97(10): 6608-6612, 2014.
- Pakkanen R, Aalto J: Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *Int Dairy J*, 7(5): 285-297, 1997.
- Parish SM, Tyler JW, Besser TE, Gay CC, Krytenberg D: Prediction of serum IgG1 concentration in Holstein calves using serum gamma glutamyltransferase activity. *J Vet Intern Med*, 11(6): 344-347, 1997.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T: Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 276(11): 7806-7810, 2001.
- Perino LJ, Sutherland RL, Woollen NE: Serum gamma-glutamyltransferase activity and protein concentration at birth and after suckling in calves with adequate and inadequate passive transfer of immunoglobulin G. *Am J Vet Res*, 54(1): 56-59, 1993.
- Perino LJ, Wittum TE, Ross GS: Effects of various risk factors on plasma protein and serum immunoglobulin concentrations of calves at postpartum hours 10 and 24. *Am J Vet Res*, 56(9): 1144-1148, 1995.
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loréal O: A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide heparin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*, 276(11): 7811-7819, 2001.
- Pinto JP, Dias V, Zoller H, Porto G, Carmo H, Carvalho F, Sousa M: Heparin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*, 130(2): 217-230, 2010.

- Prenner M, Prgomet C, Sauerwein H, Pfaffl MW, Broz J, Schwarz FJ: Effects of lactoferrin feeding on growth, feed intake and health of calves. *Arch Anim Nutr*, 61(1): 20-30, 2007.
- Prgomet C, Prenner ML, Schwarz FJ, Pfaffl MW: Effect of lactoferrin on selected immune system parameters and the gastrointestinal morphology in growing calves. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 91(3-4): 109-119, 2007.
- Pritchett LC, Gay CC, Besser TE, Hancock DD: Management and production factors influencing immunoglobulin G1 concentration in colostrum from Holstein cows. *J Dairy Sci*, 74(7): 2336-2341, 1991.
- Puente R, Pardo LAG, Hueso P: Gangliosides in bovine milk. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 373: 283-288, 1992.
- Puente R, Garcia-Pardo LA, Rueda R, Gil A, Hueso P: Changes in ganglioside and sialic acid contents of goat milk during lactation. *J Dairy Sci*, 77(1): 39-44, 1994.
- Puvogel G, Baumrucker CR, Sauerwein H, Ruhl R, Ontsouka E, Hammon HM, Blum JW: Effects of an enhanced vitamin A intake during the dry period on retinoids, lactoferrin, IGF system, mammary gland epithelial cell apoptosis, and subsequent lactation in dairy cows. *J Dairy Sci*, 88: 1785-1800, 2005.
- Quigley JD, Martin KR, Bemis DA, Potgieter LN, Reinemeyer CR, Rohrbach BW, Dowlen HH, Lamar KC: Effects of housing and colostrum feeding on serum immunoglobulins, growth, and fecal scores of Jersey calves. *J Dairy Sci*, 78(4): 893-901, 1995.
- Quigley JD, Drewry JJ: Nutrient and immunity transfer from cow to calf pre- and post calving. *J Dairy Sci*, 81(10): 2779-2790, 1998.
- Quigley JD, Strohbehm RE, Kost CJ, O'Brien MM: Formulation of colostrum supplements, colostrum replacers and acquisition of passive immunity in neonatal calves. *J Dairy Sci*, 84(9): 2059-65, 2001.
- Quigley JD, Kost CJ, Wolfe TM: Absorption of protein and IgG in calves fed a colostrum supplement or replacer. *J Dairy Sci*, 85(5): 1243-1248, 2002.
- Quigley JD: Passive immunity in newborn calves. *WCDS Adv Dairy Tech*, 19: 247-265, 2007.
- Quigley JD, Lago A, Chapman C, Erickson P, Polo J: Evaluation of the Brix refractometer to estimate immunoglobulin G concentration in bovine colostrum. *J Dairy Sci*, 96(2): 1148-1155, 2013.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD: *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. 10th ed. Elsevier, London, 2043-2067, 2006.
- Rastani RR, Grummer RR, Bertics SJ, Gümen A, Wiltbank MC, Mashek DG, Schwap MC: Reducing dry period length to simplify feeding transition cows: Milk production, energy balance and metabolic profiles. *J Dairy Sci*, 88(3): 1004-1014, 2005.
- Robison JD, Stott GH, DeNise SK: Effects of passive immunity on growth and survival in the dairy heifer. *J Dairy Sci*, 71(5): 1283-1287, 1988.
- Rocha TG, Nociti PR, Sampaio AAM, Fagliari JJ: Passive immunity transfer and serum constituents of crossbred calves. *Pesq Vet Bras*, 32(6): 515-522, 2012.
- Rogers GM, Capucille DJ: Colostrum management: keeping beef calves alive and performing. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 22(1): 6-13, 2000.

- Sanchez LP, Aranda MD, Perez C, Calvo M: Concentration of lactoferrin and transferrin throughout lactation in cow's colostrum and milk. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 369: 1005-1008, 1988.
- Sanchez L, Calvo M, Brock JH: Biological role of lactoferrin. *Arch Dis Child*, 67(5): 657-661, 1992.
- Schauer R: Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acid. *Advan Carbonh Chem Biochem*, 40: 131-234, 1982.
- Sekine K, Watanabe E, Nakamura J, Takasuka N, Kim DY, Asamoto M, Krutovskikh V, Baba-Toriyama H, Ota T, Moore MA, Masuda M, Sugimoto H, Nishino H, Kazikoe T, Tsuda H: Inhibition of azoxymethane-initiated colon tumor by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Jpn J Cancer Res*, 88(6): 523-526, 1997.
- Selim SA, Smith BP, Cullor JS, Blanchard P, Farver TB, Hoffman R: Serum immunoglobulins in calves: Their effects and two easy reliable means of measurement. *Vet Med*, 90(4): 387-404, 1995.
- Selman IE, McEwan AD, Fisher EW: Studies on dairy calves allowed to suckle their dams at fixed times postpartum. *Res Vet Sci*, 12(1):1-6, 1971a.
- Selman IE, McEwan AD, Fisher EW: Absorption of immunelactoglobulin by newborn dairy calves. Attempts to produce consistent immune lactoglobulin absorptions in newborn dairy calves using standardised methods of colostrum feeding and management. *Res Vet Sci*, 12(3): 205-210, 1971b.
- Sheldon IM, Dobsom H: Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*, 82: 295-306, 2004.
- Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK: Hepcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta*, 412(11-12): 823-830, 2011.
- Skrzypczak WF, Ozgo M, Lepczynski A, Lata A: Dynamics of changes in iron concentration and total iron binding capacity in blood plasma of goat kids during their first month of life. *Archiv Tierzucht*, 52(4): 419-424, 2009.
- Sobczuk-Szul M, Wielgosz-Groth S, Wronsky M, Rzemieniewski A: Changes in the bioactive protein concentration in the bovine colostrum of Jersey and Polish Hostein-Friesian cows. *Turk J Vet Anim Sci*, 37: 43-49, 2013.
- Stewart S, Godden S, Bey R, Papnicki P, Fetrow J, Farnsworth R, Scanlon M, Arnold Y, Clow L, Mueller K, Ferrouillet C: Preventing bacterial contamination and proliferation during the harvest, storage and feeding of fresh bovine colostrum. *J Dairy Sci*, 88(7): 2571-2578, 2005.
- Stott GH, Marx DB, Menefee BE, Nightengale GT: Colostral immunoglobulin transfer in calves. IV. Effect of suckling. *J Dairy Sci*, 62(12): 1908-1913, 1979.
- Suzuki YA, Lopez V, Lönnnerdal B: Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci*, 62(22): 2560-2575, 2005.
- Svensson C, Linder A, Olsson SO: Mortality in Swedish dairy calves and replacement heifers. *J Dairy Sci*, 89(12): 4769-4777, 2006.
- Swan H, Godden S, Bey R, Wells S, Fetrow J, Chester-Jones H: Passive transfer of immunoglobulin G and preweaning health in Holstein calves fed a commercial colostrum replacer. *J Dairy Sci*, 90(8): 3857-3866, 2007.
- Sydow G: A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta*, 44(11-12): 1721-1723, 1985.

- Talukder MJ, Takeuchi T, Harada E: Receptor-mediated transport of lactoferrin into the cerebrospinal fluid via plasma in young calves. *J Vet Med Sci*, 65(9): 957-964, 2003.
- Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y, Doi K, Baba S, Uchida Y, Tsukada Y, Sugimori T: A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci*, 27: 91-102, 1981.
- Traving C, Schauer R: Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci*, 54: 1330-1349, 1998.
- Turgut K: Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, 2. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. 2000.
- Tyler H, Ramsey H: Hypoxia in neonatal calves: Effect on intestinal transport of immunoglobulins. *J Dairy Sci*, 74(6): 1953-1956, 1991.
- Tyler JW, Steevens BJ, Hostetler DE, Holle JM, Denbigh JL: Colostral immunoglobulin concentrations in Holstein and Guernsey cows. *Am J Vet Res*, 60(9): 1136-1139, 1999.
- Tyler JW, Parish SM, Besser TE, Van Metre DC, Barrington GM, Middleton JR: Detection of low serum immunoglobulin concentrations in clinically ill calves. *J Vet Intern Med*, 13(1): 40-43, 1999.
- Tyler JW, Lakritz J, Hostetler DE, Douglas V, Weaver DM, Steevens BJ, Holle J, Denbigh J: Effect of pasteurization at 76 and 63 degrees C on the absorption of colostral IgG in calves. *J Dairy Res*, 67(4): 619-23, 2000.
- Uetake K: Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. *Anim Sci J*, 84: 101-105, 2013.
- Useh NM, Olaniyan OA, Nok AJ: Comparative analysis of sialic acid levels in the colostrum and milk of ruminants: possible role in the passive immunity against neonatal infections. *Intern J Dairy Technol*, 61(3): 253-255, 2008.
- Uyanık F: Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri. *Erciyes Üniv J Health Sci*, 9(2): 49-58, 2000.
- Uzlu E, Karapehlivan M, Çitil M, Gökçe E, Erdoğan HM: İshal Semptomu Belirlenen Buzağılarda Serum Sialik Asit ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması. *YYU Vet Fak Derg*, 21(2): 83-86, 2010.
- Valenti P, Antonini G: Lactoferrin: an important host defense against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci*, 62(22): 2576-2587, 2005.
- Van Vugt H, Van Gool J, Ladiges NC, Boers W: Lactoferrin in rabbit bile: its relation to iron metabolism. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 60(2): 79-88, 1975.
- Van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME, Swinkels DW: The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med*, 51(7): 1395-401, 2013.
- Varki A, Gagneux P: Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci*, 1253(1): 16-36, 2012.
- Von Gunten S, Bochner BS: Basic and Clinical Immunology of Siglecs. *Ann NY Acad Sci*, 1143: 61-82, 2008.

- Vyoral D, Petrak J: Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity: *Int J Biochem Cell Biol*, 37(9): 1768-1773, 2005.
- Waldner C, Rosengren LB: Factors associated with serum immunoglobulin levels in beef calves from Alberta and Saskatchewan and association between passive transfer and health outcomes. *Can Vet J*, 50(3): 275-281, 2009.
- Watters RD, Guenther JN, Brickner AE, Rastani RR, Crump PM, Clark PW, Grummer RR: Effects of dry period length on milk production and health of dairy cattle. *J Dairy Sci*, 91(7): 2595-2603, 2008.
- Ward PP, Paz E, Conneely OM: Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci*, 62(22): 2540-2548, 2005.
- Wang B, Brand-Miller J, McVeagh P, Petocz P: Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *Am J Clin Nutr*, 74(4): 510-515, 2001.
- Weaver DM, Tyler JW, VanMetre DC, Hostetler DE, Barrington GM: Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *J Vet Intern Med*, 14(6): 569-577, 2000.
- Wilson LK, Tyler JW, Besser TE, Parish SM, Gant R: Prediction of serum IgG1 concentration in beef calves based on age and serum gammaglutamyl-transferase activity. *J Vet Intern Med*, 13(2):123-5, 1999.
- Wittum TE, Perino LO: Passive immun status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves. *Am J Vet Res*, 56(9): 1149-1154, 1995.
- Wu T, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H: The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr*, 162(1): 67-71, 2013.
- Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK: IL-6 is an antiinflammatorycytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*, 101(2): 311-320, 1998.
- Yamanaka H, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H: Transient detection of proinflammatory cytokines in sera of colostrum-fed newborn calves. *J Vet Med Sci*, 65(7): 813-816, 2003.
- Yokuş B, Çakır UD: Seasonal and physiological variations in serum chemistry and mineral concentrations in cattle. *Biol Trace Elem Res*, 109(3): 255-66, 2006.
- Yoshida S, Wei Z, Shinmura Y, Fukunaga N: Separation of lactoferrin-a and -b from bovine colostrum. *J Dairy Sci*, 83: 2211-2215, 2000.
- Zarcula S, Cernescu H, Knop R: Colostral Immunity in Newborn Calf: Methods for Improvement of Immunoglobulins Absorption. *Lucr St Med Vet Timisoara*, XLI: 195-202, 2008.
- Zarembek KA, Sugui JA, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Gallin JI: Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion. *J Immunol*, 178(10): 6367-6373, 2007.
- Zhang W-C, Nakao T, Kida K, Moriyoshi M, Nakada K: Effect of nutrition during pregnancy on calf birth weights and viability and fetal membrane expulsion in dairy cattle. *J Reprod Dev*, 48(4): 415-422, 2002.
- Zhang Y, Lathigra R, Garbe T, Catty D, Young D: Genetic analysis of superoxidedismutase, the 23 kilodalton antigen of mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol*, 5(2): 381-391, 1991.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı	Ekin Emre
Soyadı	ERKILIÇ
Doğum Yeri	ERZİNCAN
Doğum Tarihi	1986
Adres	Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tel	0474 242 6807 - 5226

II- Eğitim

Üniversite	Kafkas Üniversitesi 2005-2010
Lise	Erzincan Lisesi 2000-2004
Ortaokul	Yunus Emre İlköğretim Okulu 1997-2000
İlkokul	Fevzi Efendi İlkokulu 1992-1997

III- Ünvanlar

Veteriner Hekim	2010
Doktora Başlangıç	2010
Araştırma Görevlisi	2012