

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI**



**İNEKLERDE DOĞUM ANINDAKİ Th₁/Th₂ SİTOKİN
DENGESİ ve SOCS3 DÜZEYİNİN BAZI POSTPARTUM
HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Öznur YILMAZ

2022

ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Öznur YILMAZ

Tarih

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

ELAZİĞ

İTHAF

Tezimi, her zaman desteğini arkamda hissettiğim canım babam ***Mikail YILMAZ***'a ve canım annem ***Gülcan YILMAZ***'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan, değerli katkılarıyla bana her zaman bir yol gösteren, hayat tecrübeleriyle beni yönlendiren, bilimsel ve teknik desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ali RİŞVANLI'ya teşekkür ederim.

Teorik ve klinik eğitimi olarak yetişmeme önemli katkıları olan Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji ABD öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali Mükremin APAYDIN, Prof. Dr. Cahit KALKAN, Prof. Dr. Halis ÖCAL, Prof. Dr. Muhterem AYDIN, Prof. Dr. Hamit YILDIZ'a ve araştırma görevlilerine teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bana her türlü desteği veren Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD Dr. Öğr. Üyesi Kenan Çağrı TÜMER, Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD Dr. Öğr. Üyesi Tarık ŞAFAK ve Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif KILINÇ'a teşekkür ederim.

Doktora laboratuvar çalışmam sırasında her türlü desteği veren başta Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fیزیoloji AD Arş. Gör. Eda ÇOBAN ERCAN'a, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD Arş. Gör. Mert TURANLI'ya ve veteriner hekim Gözde BAŞTİMUR'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizi aşamasında bana yardımcı olan Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Suni Tohumlama AD Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ESER'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Siirt Üniversitesi Veteriner Fakóltesi'nde birlikte çalıştığım hocam Doç. Dr. Ebru BİLEN'e doktora eğitimim boyunca sağlamış olduğu katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman iyilik ve doğruluktan yana olmamı sağlayan, hayatımdaki kolay ve zorlu tüm süreçlerde maddi ve manevi olarak benden desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan anne babam başta olmak üzere kardeşlerime de sonsuz teşekkür ve sevgimi sunarım.

Bu tezi, 221O663 no'lu proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na ve VF.21.28 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
ETİK BEYAN	II
İTHAF	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	X
1. ÖZET	XII
2. ABSTRACT	XIII
3. GİRİŞ	1
3.1. Genel Bilgiler	1
3.1.1. İneklerde Postpartum Dönem Fizyolojisi	1
3.1.1.1. Uterus İnvölüsyonu	2
3.1.1.2. Endometriyal Rejenerasyon	4
3.1.1.3. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması	5
3.1.1.4. Uterustaki Bakteri Varlığının Elimine Edilmesi	7
3.2. Postpartum Dönemde Görülen Hastalıklar	9
3.2.1. Retensiyo Sekundinarum	9
3.2.2. Puerperal Septik Metritis	12
3.2.3. Mastitis	14
3.2.4. Hipokalsemi	17
3.2.5. Ketozis	19
3.2.6. Abomazum Deplasmanı	22
3.2.7. Ayak Hastalıkları	23

3.3. Süt İneklerinde Reprodüktif İmmünoloji	24
3.3.1. Doğal ve Edinsel İmmünite	27
3.3.2. Hücresel İmmünite	27
3.3.3. Hüморal İmmünite	28
3.3.4. Yardımcı T hücreleri	29
3.3.4.1. İnterlökin-2	31
3.3.4.2. İnterferon Gamma	31
3.3.4.3. Tümör Nekrozis Faktör	32
3.3.4.4. İnterlökin 4	33
3.3.4.5. İnterlökin 5	34
3.3.4.6. İnterlökin 10	34
3.4. Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör Ailesi	35
3.4.1. Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör 3	36
4.GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.1. Çalışma Bölgesi ve Popülasyon Sayısı	38
4.2. Th ₁ /Th ₂ Sitokin ve SOCS3 Analizlerinin Yapılması	40
4.3. İstatistiki Analizler	41
5.BULGULAR	42
6.TARTIŞMA ve SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	68
8.EKLER	83

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: ND ve GD Gruplarında Serum Sitokin Düzeyleri	42
Tablo 2: Doğum Şekline Göre Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu.....	43
Tablo 3: Hastalık (-) ve Hastalık (+) Olan Gruplar Arasındaki Serum Sitokin Düzeyleri	44
Tablo 4: Hastalık Şekillenip Şekillenmediğine Göre Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	44
Tablo 5: Doğum Şekline Göre Hastalık (-) ve Hastalık (+) Grupları Arasındaki Serum Sitokin Düzeyleri	47
Tablo 6: Gruplar Arası Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	48
Tablo 7: Doğum Şekline Göre Metritis Şekillenen Hayvanlarda Serum Sitokin Düzeyleri	49
Tablo 8: Doğum Şekline Göre Klinik Metritis Şekillenen Hayvanların Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	49
Tablo 9: Doğum Şekline Göre Klinik Mastitis Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri	50
Tablo 10: Doğum Şekline Göre Klinik Mastitis Şekillenenlerde Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	51
Tablo 11: Doğum Şekline Göre Retensiyon Sekundinarum Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri	51
Tablo 12: Doğum Şekline Göre Retensiyon Sekundinarum Şekillenen Hayvanların Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	52
Tablo 13: Doğum Şekline Göre Ayak Hastalıkları Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri	53
Tablo 14: Doğum Şekline Göre Ayak Hastalıkları Şekillenen Hayvanların Th ₁ /Th ₂ Sitokin Polarizasyonu	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hayvan Materyalinin Gruplandırılması	39
---	----



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

NED	: Negatif Enerji Dengesi
pp	: Postpartum
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
PGF_{2α}	: Prostaglandin F ₂ Alfa
VKS	: Vücut Kondisyon Skoru
RS	: Retensiyo Sekundinarum
SHS	: Somatik Hücre Sayısı
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
Na	: Sodyum
BHBA	: Betahidroksi Bütirik Asit
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Patern
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
AMP	: Antimikrobiyal Peptit
Th	: Yardımcı T
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
Ig	: İmmünoglobulin
SOCS	: Sitokin Sinyal Baskılayıcı
STAT	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

SRK	: Steroit Reseptör Koaktivatör
SH2	: Homoloji 2
JAK	: Janus Kinaz
ND	: Normal Doğum
GD	: Güç Doğum
ND (-)	: Normal Doğum Postpartum Problem Şekillenmeyen
ND (+)	: Normal Doğum Postpartum Problem Şekillenen
GD (-)	: Güç Doğum Postpartum Problem Şekillenmeyen
GD (+)	: Güç Doğum Postpartum Problem Şekillenen
Hastalık (+)	: Hastalık Şekillenen
Hastalık (-)	: Hastalık Şekillenmeyen
LPS	: Lipopolisakkarid

1. ÖZET

Bu tezde ineklerde, hümmoral ve hüccresel immün sistem aktivitesinin önemli göstergelerinden olan Th₁/Th₂ polarizasyonu ve sitokin sinyal baskılayıcı (SOCS) 3'ün doğum anındaki düzeylerinin postpartum (pp) hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 90'ı normal doğum (ND), 90'ı güç doğum (GD) olmak üzere 180 baş inek materyal olarak kullanıldı ve ineklerden doğum anında bir defa kan örneğı alındı. Normal doğum yapan inekler herhangi bir pp problem şekillenmeyen (ND (-) (n=45)) ve pp problem şekillenen (ND (+) (n=45)) olmak üzere; benzer şekilde güç doğum yapan inekler de herhangi bir pp problem şekillenmeyen (GD (-) (n=45)) ve pp problem şekillenen (GD (+) (n=45)) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Sitokin analizleri tür spesifik ticari ELISA kitleri kullanılarak yapıldı. Serum IFN-γ düzeyi ND (-) grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken (P<0,001); ND (-) ile GD (-) arasında istatistiki bir fark olmadığı, fakat ND (+) ve GD (+) grupları arasındaki farkın anlamlı derecede önemli olduğu tespit edildi.

Serum SOCS3 düzeyinde, ND (-) grubunun, GD (+) grubu ile istatistiki olarak önemli farklılık gösterdiği, ancak GD (-) grubu ineklerle aralarında herhangi bir fark olmadığı görüldü (P>0.05).

Sonuç olarak gruplar arası Th₁/Th₂ polarizasyonu ND (-) grubunda IFN-γ, TNF-α ve IL-2 düzeyi diğer gruplara göre yüksek bulundu. Buna göre gruplar arası ND (-) grubunda polarizasyon dengesinin Th₁ yönünde olduğu ve hüccresel immüitenin desteklenmesi gerektiğı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Th₁/ Th₂ sitokin, Doğum, Postpartum, İnek, SOCS

2. ABSTRACT

The Relationship of Th1/Th2 Cytokine Balance and SOCS3 Level with Some Postpartum Diseases in Cows at Delivery

In this thesis, it was aimed to determine the relationship between Th1/Th2 polarization and Suppressor of Cytokine Signalling (SOCS) 3, which are important indicators of humoral and cellular immune system activity, and postpartum (pp) diseases in cows. In the study, 180 cows (90 normal delivery (ND) and 90 difficult delivery (DD)) were used as material and blood samples were taken from cows for once at the time of delivery. Cows with normal delivery are without any pp problem (ND (-) (n=45)) and with pp problem (ND (+) (n=45)); Similarly, cows that gave delivery with difficulty were divided into two subgroups as no PP problems (ND (-) (n=45)) and those with pp problem (DD (+) (n=45)). Cytokine analyzes were performed using species-specific commercial ELISA kits. While serum IFN- γ level was found to be higher in the ND (-) group than in the other groups ($P<0.001$), there was no statistical difference between ND (-) and DD (-), but the difference between ND (+) and DD (+) groups was significant. was found to be of significant importance.

In serum SOCS3 level, it was observed that the ND (-) group showed a statistically significant difference with the DD (+) group, but there was no difference between them and the DD (-) group cows ($P>0.05$).

As a result, in the Th₁/Th₂ polarization results between the groups, IFN- γ , TNF- α and IL-2 levels were found to be higher in the ND (-) group than in the other groups.

Accordingly, it was concluded that the polarization balance in the ND (-) group was in the direction of Th₁ and that cellular immunity should be supported.

Keywords: Th₁/ Th₂ cytokine, Delivery, Postpartum, Cow, SOCS



3. GİRİŞ

Tarımsal kalkınmada önemli bir yere sahip olan hayvancılık sektöründe, süt hayvancılığı önemli bir rol oynamaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2019 yılı verilerine göre toplamda Türkiye’de üretilen 22.960.379 ton sütün 20.782.374 tonunun süt ineklerinden elde edildiği bildirilmektedir. Ayrıca, ineklerden 2002 yılında 7.490.634 ton süt elde edilirken 2019 yılında ise bu miktarın yaklaşık 3 katına çıktığı görülmektedir. Son yıllarda süt sığırcılığı endüstrisinde süt veriminde artış yaşanırken gebelik oranları düşmekte ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı artış göstermektedir. İşletmenin ekonomik karlılığı için bir inekten yılda bir buzağı alınması temel amaçtır. Bu amaca ulaşmak için ineklerin sorunsuz bir pp dönem geçirmesi gerekir (1–3). Prepartum ve erken pp dönemde süt ineklerinde gelişen negatif enerji dengesine (NED) bağlı olarak metabolik, enfeksiyöz ve reproduktif hastalıkların meydana gelme oranında artış görülmektedir. Periparturient dönemde oluşan bu hastalıklar, laktasyon periyodu boyunca hayvanın reproduktif verimini olumsuz etkilemekte ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (4, 5).

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. İneklerde Postpartum Dönem Fizyolojisi

Postpartum dönem süt sığırcılığında fertilité açısından büyük bir öneme sahiptir (6). Sütçü ineklerin, doğumdan sonra tekrar gebe kalması için birtakım fizyolojik olaylar gereklidir. Bunlar; uterusun involüsyonu, endometriyumun rejenerasyonu, uterusun bakteriyel kontaminasyonunun eliminasyonu ve ovaryumun siklik aktivitesinin yeniden başlamasıdır.

Bu değişikliklerin meydana gelmesini uyaran ve başlatan yavrunun doğumu, yavru zarları ve sıvılarının atılmasıdır. Genital kanal doğum sonrası yaklaşık 6 hafta içinde yeni bir gebelik için hazır hale gelmektedir (7–9). Doğum sonrası beklenen bu fizyolojik süreç ne yazık ki süt ineklerinin neredeyse yarısından fazlasında bu şekilde seyretmemektedir. Süt ineklerinde erken pp dönemde şekillenen enfeksiyöz, travmatik ya da metabolik sorunlara bağlı olarak fertilitayı olumsuz etkileyen başta retensiyo sekundinarum (RS), uterus enfeksiyonları, ketozis ve hipokalsemi gibi birçok hastalık şekillenebilmektedir (7, 10, 11). Bunların dışında pp dönem güç doğum ve ölü doğum, bir önceki laktasyon uzunluğu, gebelik süresi, kuru dönem ve laktasyondaki süt verimi gibi faktörlerden de etkilenmektedir (12).

3.1.1.1. Uterus İnvölüsyonu

Doğumdan hemen sonra uterus ve servikte meydana gelen güçlü kontraksiyonlar sayesinde uterusun gebelik şekillenmeden önceki boyut ve fonksiyonlarına dönmesine uterus involüsyonu denir. Bu süreç fiziksel olarak küçülme, karunkullerin soyularak atılması, nekrozis ve endometriyal rejenerasyonu içermektedir.

Doğumdan sonra yavru sıvıları, dökülen karunkul parçaları, fetal membranlar ve umbilikal arterden gelen kandan oluşan içeriğe loşya denilmektedir. Doğumdan sonraki bir gün sürecinde uterus kasılmaları çok güçlü ve frekansı 3 dakikada 1 kasılma şeklinde iken, sonraki günlerde kasılmaların gücü ve frekansı azalma göstermektedir (7, 8, 13). Doğum sonrası ilk 3 günde uterus involüsyonu oldukça hızlıdır ve involüsyonun büyük bir kısmı gerçekleşmektedir (14).

İlk 3 günü takip eden günlerde involüsyon yavaşlamaktadır. Doğumdan sonra plasentanın atılması ve postpartum 12. günde karunkuler yüzeyde başlayan soyulma uterus involüsyonuna olumlu katkı sağlamaktadır. Doğum sırasında uterus ağırlığı yaklaşık 13 kg iken, pp 6. günde 5, 12. günde 2 ve 21. günde ise 1 kg' a kadar düşmektedir (7, 8, 15). Karunkuller uterusun bu ağırlığının nerdeyse yarısını oluşturmaktadır. Karunkullerin küçülmesi ve nekroze olup soyulmasıyla birlikte uterustaki bu ağırlıkta önemli ölçüde azalmaktadır. İnvolüsyon sürecini rektal ve ultrasonografik muayenelerle izlemek mümkündür. İnvolüsyonun bu yöntemlerle değerlendirilmesiyle fizyolojik ve patolojik bulgular ayırt edilebilmektedir (7, 8). Postpartum dönemin başlangıcında yapılan rektal muayenede uterus sınırları tespit edilemezken, primipar ineklerde postpartum 8. günde, multipar ineklerde pp 10. günde uterusun bütünü palpe etmek mümkün olmaktadır. Bu sebeple involüsyondaki gecikme ya da anormalliklerin pp ilk birkaç günde rektal yolla tespiti mümkün değildir (7, 13).

Sağlıklı bir inekte uterus ve serviksin tam involüsyonu için gereken süre oldukça değişken olmakla birlikte 25-47 gün sürmektedir. Ortalama 30-40 günde uterus involüsyonu tamamlanmakta, ancak endometriyumun gebelik için hazır hale gelmesi ortalama pp 60. günlerde olmaktadır (4, 7, 16).

Serviks uterinin involüsyonu pp 1. gün hızlı iken daha sonra uterustan daha yavaş ilerler ve bu açıdan bakıldığında involüsyonu en son tamamlayan genital kanal bölümü serviks uteridir. Doğumu izleyen 10-12. saatte serviks uteriden sadece bir el geçmesi mümkün iken, 96 saat sonrasında ise sadece iki parmak servikal kanaldan geçebilmektedir (7, 13, 14, 17).

Uterus involüsyonu hayvanın yaşı, doğum sayısı, doğum mevsimi, sağım sıklığı, emzirme, bakım-besleme, yetiştirme şekli, periparturient dönemde şekillenen hastalıklar, verim düzeyi ve pp ovaryum aktivitesinin başlama zamanı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (7). İlkbahar ve yaz aylarında doğum yapanların kış aylarına oranla involüsyon süreçleri daha hızlıdır. Yüksek süt verimli ineklerde de involüsyon süreci olumsuz etkilenmektedir. Primipar ineklerde multipar ineklere oranla uterus involüsyonu daha hızlıdır. Emzirme ve sağım sıklığı da uterus involüsyonunu olumlu etkilemektedir. Emzirmeye bağlı olarak etçi ırklarda sütçü ırklara göre involüsyon daha hızlı şekillenmektedir. Doğum sonrası uterus involüsyonu üzerinde yaş ve doğum sayısının da etkisi vardır. Periparturient dönemde şekillenen güç doğum, retensiyo sekundinarum, uterus enfeksiyonları, hipokalsemi, ketozis, ikizlik, prolapsus vajina, prolapsus uteri ve yavru zarlarının hidropsu gibi bozukluklar da uterus involüsyonunu geciktirmektedir (7, 13, 14, 18).

3.1.1.2. Endometriyal Rejenerasyon

Postpartum dönemde uterus involüsyonu gerçekleşirken bir taraftan da doğum sırasında hasar gören endometriyal kat atılarak rejenere olur ve tekrar gebeliğe hazır hale gelir (7, 17).

Desidual tip plasentaya sahip olmamalarına karşın ineklerde maternal doku kaybı çok fazladır ve ciddi miktarda loşya akıntısı olmaktadır. İneklerde doğum sonrası maternal dokunun nekrozuyla birlikte sulanıp atılmasına bağlı şekillenen bu loşya akıntısı normaldir. Loşya akıntısının karakteri herhangi bir kötü koku içermeyen kırmızımsı-kahverengi ya da sarımsı-kahverengi bir karakterdedir.

Doğum sonrası görülen bu loşya akıntısı yavru sıvıları, yavru zarı ve parçalarından oluşmaktadır. İlerleyen günlerde karunkuler yüzeylerde şekillenen nekroza bağlı olarak nekrotik doku artıkları ve bu dokular ayrılırken sızan kan da loşya akıntısına karışır. Buna bağlı olarak ilk 2-3 gün loşya akıntısı kanla karışık renkte olurken ilerleyen zamanlarda renksiz görünümündedir. Kotiledoner tip plasentaya sahip olan ineklerde endometriyumdaki bu nekrotik kısmın atılması ortalama 12 günde tamamlanmaktadır. Endometriyumdaki bu yenilenme karunküller arası alandan başlamaktadır ve endometrial dokunun normal yapısına dönmesi ortalama 20-30 gün içerisinde gerçekleşmektedir (7, 8, 14, 17).

Güç doğum, doğuma yapılan müdahaleler, NED, RS ve uterus enfeksiyonları gibi birçok faktör uterus involüsyonunu geciktirdiği gibi endometrial rejenerasyon sürecini de olumsuz etkilemektedir. Negatif enerji dengesinin yoğun olduğu durumlarda uterustaki yangının şiddeti artmakta ve bu durumda endometrial rejenerasyon gecikmektedir (7, 13, 17, 19).

3.1.1.3. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması

Doğumdan sonra ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması, hipotalamus, hipofiz, ovaryum ve uterusu içeren koordineli bir fizyolojik olaylar zincirini içerir. İneklerde gebeliğin ilk ve ikinci üçte birlik evresinde anovulatör foliküler gelişim 7-10 gün aralıklarla devam etmektedir. Gebeliğin son 20-25 gününde ise progesteron ve östrojenin olumsuz başa tepkisi nedeniyle folikül uyarıcı hormon (FSH) salgısı güçlü bir şekilde baskılanarak foliküler gelişim durmaktadır (7, 17, 20).

Doğumla birlikte progesteron ve östrojen konsantrasyonunun düşmesine bağlı olarak gonadotropin salgılatıcı hormon üzerine olan olumsuz başa tepki ortadan kalkmaktadır ve böylece doğum sonrası 3-5 gün içinde FSH düzeyinde geçici bir artma görülmektedir. Bu FSH artışı ilki genellikle pp 7-10. günlerde şekillenen dominant folikülü oluşturan ilk foliküler gelişim dalgasını uyarmaktadır (7, 17, 20, 21). Bu aşamaya kadar şekillenen foliküler gelişim dalgası periparturient dönemde şekillenen hastalıklar, çevre ya da diyetten etkilenmeksizin tüm ineklerde şekillenmektedir (8). İlk foliküler dalgadaki bu dominant folikülün geleceği yeterli miktarda salınan östradiol bağılıdır. Östradiol sekresyonunun kapasitesi ise dominant folikülün büyüklüğü, lüteinleştirici hormonun dalgalarının sıklığı ve insülin benzeri büyüme faktörü-I'e (IGF-I) bağılıdır (17, 20). Postpartum dönemde gelişen bu ilk dominant folikülün geleceği ile ilgili 3 durum söz konusudur; ilk durumda folikül östrojen etkin bir folikül ise pp 16-20. günlerde ovule olabilir. İkinci durumda östrojen etkin bir folikül değil ise, ovule olmayıp atrezi olur ve yeni bir foliküler dalga başlar. Üçüncü durumda ise gelişen dominant folikül ovule olmaz ve kistik bir hale dönüşür. Bu folikülün ovule olmaması yani kistik hale dönüşmesi pp ilk ovulasyon aralığını 40-50 güne uzatabilir. Doğum sonrası gelişen ilk dominant folikül ineklerin %30-80'inde ovulasyonla sonuçlanırken, %15-60'ında atreziye olur, %1-5'inde ise kistik hale dönüşebilir (7, 20). Hem süt hem de etçi ineklerde ilk ovulasyon genellikle östrüs belirtileri gözlenmeden şekillenir (>%70) ve ardından sadece bir folikül dalgası içeren kısa bir döngü şekillenir. Postpartum ilk ovulasyondan sonra şekillenen lüteal dönem prostaglandin F₂ alfa (PGF₂α)'nın erken salınımı nedeniyle kısa sürer ve siklusun 8-10. günlerinde regresyonla sonuçlanır.

Oluşan bu ilk ovulasyonu takip eden 9-11. günlerde östrüs belirtileri ve normal uzunlukta bir lüteal dönemin görüldüğü pp ilk östrüs olarak kabul edilen ikinci ovulasyon oluşur. Sütçü ineklerde pp 20-30 gün içinde ilk ovulasyonun gerçekleşmesi ve 60 günlük gönüllü bekleme dönemine kadar normal 1-2 östrüs siklusunun görülmesi istenir (7, 20).

Sütçü ineklerde ovaryumlarda siklik aktiviteyi etkileyen birincil faktörler; emzirme ve beslemedir. Bunların dışında ırk, yaş, vücut kondisyon skoru (VKS), buzağılama mevsimi, doğum sayısı, pp süreçte görülen hastalıklar, güç doğumlar, ikiz doğumlar gibi birçok faktör etkiler. Ovaryumlarda siklik aktivite sütçü ırklarda etçi ırklara göre daha erken başlamaktadır. Etçi ırkların sürekli buzağılarıyla birlikte bulunmaları ve emzirmeleri ovaryumların siklik aktivitelerinin geç başlamasına sebep olmaktadır. Multipar ineklerde primipar ineklere oranla daha erken başlamaktadır. Doğum sırasında ineğin VKS'ü 2,75-3,0 arasında olmalıdır. Postpartum dönemde aşırı VKS kaybı da ilk ovulasyon aralığını uzatmaktadır (7, 18, 20, 22).

3.1.1.4. Uterustaki Bakteri Varlığının Elimine Edilmesi

Gebelik sırasında uterusun steril olduğu, doğum sırasında ve sonrasında hayvandan ve çevreden gelen nonspesifik bakterilerin uterusu kontamine ettiği düşünüldü. Ancak, uterus mikrobiyotaya sahiptir ve steril değildir.

Çevreden gelen spesifik olmayan bakteriler doğum sırasında ve sonrasında uterus lümenini kontamine etmesine rağmen, endometriyuma adapte olan spesifik bakteriler pp uterus hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (17).

Postpartum ilk 2 haftada *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Pseudomonas* spp, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Pasteurella multocida*, *Clostridium* spp ve *Bacteroides* spp gibi bakteriler sık görülür. Doğumdan 3-4 hafta sonra, sağlıklı ineklerde bakteri sayısı ve tür çeşitliliği önemli ölçüde azalmaktadır (16). Postpartum dönemin başlarında uterusda bulunan nekrotik doku atıkları, kan ve yavru sıvılarının oluşturduğu içerik kontaminasyona sebep olan mikroorganizmaların gelişimi için ideal ortam oluşturur. Sağlıklı bir puerperal süreç geçiren ineklerde uterusda ideal bir ortam olmasına rağmen bakteriler genellikle enfeksiyon oluşturamazlar. Uterusun savunma mekanizması ve involüsyon sürecinde şekillenen kontraksiyonlar sayesinde loşya akıntısı ile birlikte etkenler uzaklaştırılmaktadır (8, 13, 17).

Postpartum dönemde uterustaki bu bakteri varlığının eliminasyonunda yaşanan problemler uterus hastalıklarıyla sonuçlanmaktadır. Özellikle güç doğum ve doğuma yardım girişimleri sırasında oluşan genital kanal travmaları hem bakteriyel eliminasyonu geciktirebilir hem de enfeksiyon riskini artırabilir. Doğuma yardım sırasında uterusda şekillenen travmalar, RS şekillenen hayvanlarda yavru zarlarının elle uzaklaştırılmaya çalışılması gibi işlemler nötrofillerin fagositik aktivitelerini olumsuz etkilemektedir (7, 13). Güç doğum, RS ve NED gelişen ineklerde bakteriyel eliminasyon gecikebilir ve bu durum fertilitiyi etkileyebilir (16, 17).

3.2. Postpartum Dönemde Görülen Hastalıklar

3.2.1. Retensiyo Sekundinarum

Doğum sonrası ineklerin yaklaşık dörtte üçü yavru zarlarını ilk 6 saatte atmaktadır. Geriye kalan dörtte birlik kısım ise 24 saate kadar uzayabilmektedir. Doğumdan sonra 12 ile 24 saat içinde yavru zarlarının atılmaması olayına retensiyo sekundinarum denilmektedir (23). Retensiyo sekundinarum, pp döneminde hayvanın sağlığını, refahını, süt verimliliğini ve fertilitatesini olumsuz etkileyen önemli bir hastalıktır. Doğuma yapılan müdahaleler, abort, ikiz doğum, erken doğum, östrojen ve progesteron hormonlarındaki değişiklikler, ölü doğum, ineğin yaşlı olması, stres, mevsim, hipokalsemi, plasentomların olgunlaşmaması, villi koryalislerin ödemi, uterus tembelliği, plasentitis, çiftlik yönetim problemleri, enfeksiyöz hastalıklar, kuru dönem beslenmesi, sezaryen operasyonu ve çevre sıcaklığı gibi birçok faktör RS insidansını artırmaktadır (5, 23–27). İnsidansı %4-16,1 arasında değişmektedir, ancak sorunlu sürülerde çok daha yüksek olabilir (28). Normal doğum yapanlarda %8 iken güç doğum yapanlarda bu oran %25-55'e kadar artabilmektedir (26). Abort yapanlarda %25,9, ölü doğumlarda %16,4 ve ikiz doğumlarda %43,8 insidansına sahiptir (28). Mortalite oranı düşük seyretmekle birlikte en büyük problem fertilitateyi olumsuz etkilemesidir (26).

Trofoblast hücreleri tarafından eksprese edilen *fetal major histocompatibility complex sınıf I* proteinlerinin maternal immünolojik olarak tanınması doğum sürecinde plasentanın ayrışmasına katkıda bulunan immün yanıtı tetikler (29). Plasentanın ayrılmasını ve doğum sürecini birçok faktör etkiler ve süreç doğumdan önce başlar (29).

Gebelik sırasında fetal ve plasental serotonin plasental hücre proliferasyonunu uyararak ve matris metalloproteinaz aktivitesini inhibe ederek plasental bağlanmanın korunmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (29). Doğumun yaklaşmasıyla fetal monamin oksidaz enzim sisteminin olgunlaşması, metabolizmanın hızlanmasına ve serotoninde azalmaya yol açar, bu durumda doğumun başlanmasını ve plasental ayrışmayı uyarır (28, 29).

Teşhis, alınan anamnez ve vulvadan sarkan yavru zarlarının görülmesiyle konur. Yapılan rektal muayenede involüsyonun geciktiği tespit edilir, vajinal muayenede vajinoskopi ile bakılırsa yavru zarlarının atılmadığı da tespit edilebilir. Yüksek ateş, iştahsızlık, süt veriminde azalma gibi semptomlar da görülebilir (26). Retensiyo sekundinarum süt üretiminin düşmesi, tedavi maliyeti ve diğer periparturient hastalıklar için önemli bir risk faktörü olmasıyla önemli ekonomik kayıplarla da ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda bir RS vakasının ortalama maliyetinin 285 Amerikan doları ya da 239 İngiliz sterlini civarında olduğu öne sürülmüştür (24, 28). Retensiyo sekundinarumlu ineklerde gönüllü bekleme süresi uzamakta, buzağılama aralığı artmakta, süt veriminde düşme görülmekte, gebelik başına düşen tohumlama sayısı artmaktadır. Bunların dışında abomasum deplasmanı, uterus ve meme enfeksiyonları gibi birçok hastalığa da predispozisyon oluşturmaktadır (26).

Retensiyo sekundinarum tedavisinde sebebi belirlemek önemlidir. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde uterus kontraksiyonlarını artırmak için oksitosin ve PGF₂ α kullanılarak yavru zarlarının atılımı sağlanabilir. İlk 24 saati geçtikten sonra östrojenik etki ortadan kalkacağı için yapılacak oksitosin etkisiz kalabilir.

Retensiyo sekundinarum için etkili bir tedavi olarak elle müdahale önerilmese de yaygın olarak uygulanmaktadır (28). Drillich ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, plasentanın atılmasına elle müdahale yapılmasından sonra ineklerin %84,3'ünde ateş geliştiğini bildirmişlerdir. Elle müdahalenin lökositlerin fagositik aktivitesini baskıladığı ve özellikle intrauterin müdahalelerin endotoksik ürünlerin artmasına ve dolaşımdan emilerek vücut ısısında artışa neden olduğu bilinmektedir (26). Yine elle yapılan müdahalenin gelecekteki reproduktif performans açısından da zararlı olacağı bildirilmiştir (26). Hayvanda klinik bir tablo şekillenmedikçe herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamalı ve altları temiz tutulmalıdır. Klinik tablo oluşan ineklerde endometritisten korunmak ve hayvanın genel durumunu düzeltmek amaçlarıyla parenteral antibiyotikler kullanılabilir. Bunun yanında antihistaminikler, flunixin meglumin gibi antiinflamatuvar ilaçlar da tedavide başarı şansını artırmaktadır (26, 28). Yine başka bir tedavi şekli olarak kollajenaz enzimi de kullanılabilir. Ancak pahalı olması ve kolay bulunamamasından dolayı kullanımı pek yaygın değildir (30).

Son zamanlarda homeopatik yöntemlerle birçok hastalığın tedavisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Homeopatik ilaçlar olan *Tarantula cubensis* ekstraktı ve *Pulsatilla miniplex*'in de RS'dan korunmada kullanılabileceği bildirilmektedir (30, 31). Yine tedavi ve kontrol amaçlı ozon tedavisi de denenmiştir (32).

Birçok hastalıkta olduğu gibi RS'da da tedaviden ziyade korunma daha ekonomiktir. Gebeliğin son döneminde artan enerji ihtiyacının karşılanamaması NED'e sebep olmaktadır. Bu durum RS insidansını artırmaktadır.

Bu amaçla gebeliğin son 3 haftası immün sistemin güçlü tutulması, mineral madde alımının düzenlenmesi, hayvan refahının artırılması, doğuma yakın stresin en aza indirilmesi ve NED'in en aza indirilmesi gerekmektedir (30). Hipokalsemi de RS insidansını artırmaktadır. Doğum öncesi dönemde fazla miktarda alınan potasyum (K) ince bağırsaklarda kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) emilimini azaltarak hipokalsemi insidansını bu da RS insidansını artırmaktadır (30). Bundan dolayı rasyondaki sodyum (Na)/K oranı 10/1 olmalıdır. Doğal olarak yemlerde bulunan beta karoten de immün cevabı etkilemektedir. Doğum öncesi 4 hafta alınan beta karotenin de RS insidansını azalttığı bildirilmiştir (30).

3.2.2. Puerperal Septik Metritis

Puerperal metritis, doğumdan sonraki 21 gün içerisinde pis kokulu, kırmızı-kahverengi, sulu, içeriğinde nekrotik döküntüler olan, involüsyonun gecikmesine bağlı uterusun büyük olması, ateş ($\geq 39,5$ °C), durgunluk, süt veriminde azalma ve iştahsızlık gibi sistemik belirtilerle seyreden uterus enfeksiyonudur. Puerperal septik metritis; akut septik metritis, puerperal metritis, akut toksik metritis veya toksik puerperal metritis gibi isimlerle de adlandırılmaktadır. Postpartum ilk 21 gün içerisinde, genellikle doğumu izleyen ilk 2 hafta veya pp 4-10. günlerde oluşmaktadır ve tipik olarak tüm sığırların %20-40'ını etkilemektedir. Puerperal septik metritis üreme performansı ve ekonomisi üzerindeki ciddi zararları nedeniyle süt ineklerinde pp dönemde görülen önemli hastalıklardan biridir. Postpartum dönemde uterusta *Escherichia coli* veya *Trueperella pyogenes* gibi bakterilerin birlikteliği yaygındır. İneğin bağışıklık durumu ve bakteriyel patojenite gibi faktörlere bağlı olarak sağlanan bu kolonizasyon enfeksiyonlara neden olabilir (8, 17, 33–35).

Genellikle güç doğum olgularına yapılan müdahaleler sonucu şekillenir. Bunun dışında ikiz doğum, uterus tembelliği, steril olmayan şartlarda yapılan müdahaleler ve doğum sırasında uygulanan kontrolsüz güç sebebiyle vulva ve vajinada oluşan yaralanmalar sonucu şekillenmektedir. Uterus involüsyonun geciktiği ve bakteriyel kontaminasyonun şekillendiği durumlarda toksinlerin kana karışması belirtileri şiddetlendirir. Toksemiye bağlı nabız ve solunum sayısında artış, kapiller dolum süresinde artma, ekstremitelerde soğuma, dehidrasyon ve dehidrasyona bağlı ishal, kaslarda zayıflık ve buna bağlı yatalaklık, rumen hareketlerinde azalma, süt veriminde belirgin düşüş ve en son septik şoka bağlı ölüm tablosu şekillenebilir (17, 26).

Tanıda klinik bulgular ve hayvanın pp dönemde olması önem arz etmektedir. Klinik belirtiler, sebep olan mikroorganizmanın virülensine ve hastalığa yatkınlık oluşturan faktörlere bağlı olarak değişebilir. Normal loşya akıntısı pp ilk birkaç hafta içerisinde atılır, rengi kırmızı-kahverengiden beyaza kadar değişebilir ve koku yoktur. Septik metritiste ise pis koku ile karakterize koyu kırmızı-kahverengi bir akıntı söz konusudur. Yapılan rektal muayenede uterusta fazla miktarda sıvı, uterus tonusunun azalması veya tamamen kaybolması gibi bulgular da tanıya yardımcıdır (26, 36).

Septik metritis tedavisinde iyi bir bakım ve uygun ilaçları kullanmak önem arz etmektedir. Tedavide önemli olan ilk adım, sıvı tedavisi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanarak dolaşım sistemini stabilize etmektir. Toksinlerin kana karışmasını önlemek adına lokal uterus içi tedaviler veya manipulasyonlarından kaçınmak gerekmektedir.

Fluniksin meglumin, antiendotoksik etkisi nedeniyle en çok tercih edilen nonsteroidal antiinflatuvar ilaçtır. Toksemi tablosu yüksek enerji kaybına da neden olmaktadır, endotoksinler ilk 2 saatte normal kullanılan enerjiye ek olarak daha fazla glikozun kullanımına sebep olur (17). Bu nedenle, hayvanları yemeye teşvik etmek ya da dekstrozu tedavisi yapılması fayda sağlamaktadır. Yine sepsis durumundan dolayı parenteral antibiyotik tedavisine başlanmalıdır ve 3-5 gün devam edilmelidir. Antibiyotik seçimi tartışmalı olmakla birlikte en çok tercih edilen geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinlerdir. Bakterisit etkili antibiyotiklerdense bakterilerin öldürülmesi sırasında daha fazla endotoksik hasar riskini sınırladıkları için bakteriyostatik etkili antibiyotiklerin kullanılması daha uygun görülmektedir. Seftiofur ile PGF₂ α kombinasyonunun da etkili olduğu bilinmektedir. Septik şoku önlemek amacıyla da glikokortikoidlerin uygulanması başarı şansını artırmaktadır (16, 17, 26, 34, 35).

Septik metritise ortam hazırlayan önemli etkenlerden biri de retensiyon sekondinarum ve doğuma müdahale sırasında yetersiz asepsi antisepsidir. Postpartum dönemde hayvanların toleransını artırmak için bakım besleme şartlarının iyileştirilmesi, patojenlerin etkisini sınırlayarak enfeksiyonların önüne geçebilmektedir (37).

3.2.3. Mastitis

Süt sığırcı işletmelerinin önemli bir sorunu olan mastitis, ineğin meme dokusunun yangılanması veya sütteki somatik hücre sayısının (SHS) artmasıyla karakterize bir hastalıktır. Klinik ve subklinik olmak üzere iki formda gözlenir.

Klinik mastitislerde sütün görünümünde ve yapısında değişiklik, memede ısı artışı, kızarıklık, sertlik, şişlik ve süt veriminde düşüş şekillenirken; meme ve sütte bir değişiklik olmaksızın subklinik mastitiste süt verimiyle birlikte SHS’da da (>200.000 hücre/ml) artış gözlenmektedir (38). Mastitis peripartum dönemde daha sık görülür ve hastalık ineklerin fertilitesine doğrudan veya dolaylı olarak etki eder (39). Mastitis ile ilişkili olarak ortaya çıkan süt verim kayıpları, tedavi maliyetleri, sütün atılması, hayvanın sürüden çıkarılması ve meme bezinde oluşan yangı sonucu uzun vadeli hasar meydana gelmesinden dolayı önemli ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (38, 40–42). Yapılan bir çalışmada (43), mastitis nedeniyle süt verim kaybına bağlı ekonomik kaybın her bir inek için 217,8 dolar kadar olduğu ileri sürülmektedir. Sürüden ayırma sebebiyle oluşan yıllık kaybın ise %5-24’ünden mastitisin sorumlu olduğu bildirilmektedir (44). Bunların dışında klinik mastitislerin doğum-ilk tohumlama ve doğum-gebe kalma aralığının uzamasına, gebelik başına tohumlama sayısında artışa, oosit gelişiminin bozulmasına, konsepsiyon oranında azalmaya, ovulasyonun gecikmesine ve abortlarda artışa neden olması sebebiyle döl verimi üzerine birçok olumsuz etkisi olduğu da bilinmektedir (39).

Klinik mastitiste memede görülen şişlik, kızarıklık, ağrı ve ısı artışı gibi yangı belirtilerinin yanı sıra sütte de peynirleşme, sulanma, pıhtı gibi fiziksel değişiklikler görülmektedir. Bu mastitis tipinde memede görülen belirtilere ek olarak sistemik belirtiler de görülebilir. Klinik seyrine göre; perakut, akut, subakut ve kronik formları bulunmaktadır (38, 42).

Klinik mastitislerin etiyolojisinde bakteri, maya, virüs gibi birçok enfeksiyöz etken bulunmaktadır. Klinik mastitise neden olan mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Mycoplasma* spp. gibi kontagiyöz; *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis* ve *Klebsiella* spp gibi çevresel etkenler bulunmaktadır (45, 46). Klinik mastitis vakalarında en fazla izole edilen mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* ve Koagülaz negatif Stafilokoklar bulunmaktadır. Hastalığın yayılmasında en önemli etken enfekte süt olup, etkenin doğrudan veya dolaylı yollarla diğer hayvanlara, yavrulara, süt sağım makinelerine, çevreye ve insanlara bulaşmasına sebep olmaktadır. Çevresel orjinli etkenlerin çevresel kaynaklardan hayvanlara doğrudan veya dolaylı yollarla, kontagiyöz orjinli etkenlerin ise daha çok meme dokusunda bulunarak yayıldığı bildirilmektedir (42, 47).

Mastitis tedavisinin en önemli amacı mastitise sebep olan etkenin inekten veya en azından meme bölgesinde elimine ederek ve en ekonomik tedavi yönteminin belirlenmesidir. Mastitisin klinik durumuna ve enfeksiyona sebep olan etkene yönelik ilaç seçimi önemlidir. Yapılan çalışmalarda stafilokokların; ampisilin, sefalosporin ve tetrasikline, *Escherichia coli*'nin sefalosporin, penisilin ve tetrasikline; streptokokların ise penisilin, ampisilin ve tetrasikline karşı daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Mastitisin tedavisinde yapılan uygulamalar meme içi, kas içi veya damar içi şeklinde uygulanmaktadır. Kan meme bariyerinin bozulduğu durumlarda parenteral uygulamalar daha etkiliyken, kan meme bariyerinin bozulmadığı durumlarda lokal uygulamalar daha çok tercih

edilmektedir. Mastitise sebep olan etkenin belirlenmesi ve buna yönelik bir antibiyotik seçilmesi tedavi şansını yükseltmektedir (38, 48–50).

3.2.4. Hipokalsemi

Süt humması ve parturient paraliz olarak da bilinen hipokalsemi, süt yapımı ve fetal iskelet gelişimi için fazla Ca ihtiyacı duyulduğunda, Ca homeostatik mekanizmasının yetersiz kalması sonucu, kan iyonize Ca düzeyindeki azalmaya bağlı ortaya çıkan akut ve öldürücü bir hastalıktır (51). Hipokalseminin insidansı yaş ve ırka göre %0-10 arasında değişme eğilimindedir, ancak bazı sürülerde %25'e kadar ulaşabilir (52). Hipokalsemi özellikle yüksek süt verimli ineklerde gebeliğin son dönemlerinde, doğumda veya pp 3 gün içerisinde ortaya çıkan koma hali, bilinç kaybı, felç ve dolaşım kollapsıyla ilişkili önemli bir hastalıktır (51).

Primipar ineklerde, kemiklerdeki yeniden şekillenme süreci çok aktiftir ve bu nedenle kemiklerden Ca Emilimi multipar ineklere kıyasla daha hızlıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, Ca'un bağırsakta aktif taşınmasında bir düşüş ve kalsitriol üretiminde bir bozulma meydana gelmektedir, bu da hipokalsemiye predispozisyon hazırlamaktadır. Jersey, Guernsey ve Holştayn gibi yüksek süt verimli ineklerde de hipokalsemiye karşı genetik bir yatkınlık olduğu bilinmektedir. Bu ırkların hipokalsemiye karşı insidansları sırasıyla %14,8, %8,6 ve %4,8 olarak bildirilmiştir (51, 53, 54).

Metabolik ve fizyolojik süreçlerin normal bir şekilde devam edebilmesi için yeterli mineral dengesi çok önemlidir. Organizmalarda önemli miktarda bulunan mineraller Ca, Fosfor (P), Mg, Na ve K'dur.

Kuru dönem sırasında rasyondaki kalsiyum, fosfor ve magnezyum eksikliği de hipokalseminin oluşmasında önemlidir. Bu dönemde rasyondaki P oranının yüksek olması, Ca emilimini olumsuz etkileyerek hipokalsemi riskini artırmaktadır (51, 54).

Hipokalsemili ineklerde en önemli klinik belirti azalan rumen motilitesi ve yem tüketimidir. Rumen motilitesinin azalması abomasum deplasmanı riskini ve azalan yem tüketimi NED ve ketozis riskini artırmaktadır. Hipokalsemi durumunda meme başı sfinkterleri gevşer, immün sistem zayıflar ve düz kas fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak pp dönemde retensiyon sekondinarum, mastitis, prolapsus uteri gibi hastalıklarla karşılaşma riski artar. Klinik belirti olarak iştahsızlık, sallantılı yürüyüş, dış gıcırdatma, inkoordinasyon, self oskültasyon gözlenirken, daha şiddetli durumlarda ise koma hali, kalp hızında artış, solunum düzensizliği ve rumen motilitesinde azalma gözlenir (51, 55). Klinik bulgular ve alınan anamnez teşhiste yeterlidir. Subklinik vakalarda iyonize kan Ca düzeyi 8 mg/dl, klinik vakalarda ise 5,5 mg/dl'nin altındadır (51).

Hipokalsemi tedavisinin amacı, hücresel işlevi desteklemek için Ca serum düzeyini eski haline getirmektir. Klinik hipokalsemi vakalarının çoğunda ineklerin doğum sonrası kan Ca düzeyini eski haline getirmek zordur. Bu nedenle erken süreçte tedavi edilmediği takdirde ölüm oranı yüksektir. Dört saat veya daha fazla süre yatan ineklerde vücut ağırlığından kaynaklı hayvanın yattığı taraftaki dokularda ezilme, yırtılma ve zamanla nekrozlaşma başlar. Bundan dolayı tedavide önemli bir nokta yan yatan ineklerin pozisyonunun düzeltilmesidir (53, 55).

Plazma Ca düzeyini geri kazanmanın en hızlı yolu, intravenöz Ca tuzları (genellikle Ca boroglukonat) uygulamaktır. Etkili dozu yaklaşık 100 kg canlı ağırlık için 2 gram Ca tuzudur. Ayrıca Mg, P içeren preparatlar ve glikoz takviyesi de yapılabilir (56).

Hipokalsemiden korunmak süt çiftliklerinin ana hedefi olmalıdır. Bu amaçla alınması gereken önlemler:

1. Prepartum dönemde vitamin D ve analoglarının enjeksiyonu,
2. Gebeliğin son haftalarında düşük Ca içeren rasyonlar,
3. Doğumdan önce anyonik besleme,
4. Doğumu izleyen 1 saat içinde tablet, bolus, jel ya da sıvı formda kalsiyum tuzlarının verilmesidir (51, 54, 56).

3.2.5. Ketozis

Ketozis, yüksek süt verimli ineklerde pp ilk iki ay içerisinde karbonhidrat ve uçucu yağ asit metabolizmasının bozulması sonucu, kan glikoz seviyesinin düşmesi, karaciğer glikojen ve glikoz depolarının tükenmesi, glikoneogenetik aktivitenin düşmesi, karaciğerde yağ dejenerasyonu ve vücutta keton cisimlerinin artması ile karakterize akut, subakut ve kronik seyirli bir metabolizma hastalığıdır (57). Laktasyonun başlangıcında hayvanlar, enerji talebinde şiddetli bir artışla karşı karşıya kalmaktadır. Kuru dönemin sonuna doğru fetal gelişimin hızlı olması ve süt yapımının artması hayvanın enerji ihtiyacını da artırmaktadır. Laktasyonun ilk günlerindeki enerji ihtiyacı kuru döneme oranla daha fazladır. Artan bu enerji ihtiyacına karşın yem tüketimi yetersiz kalmaktadır. Bu durumda yem tüketimiyle alınan enerji süt üretimi ve diğer fonksiyonlar için gerekli enerji ihtiyacını karşılamamaktadır.

Bunun sonucunda NED'e bağılı olarak vücut kendi rezervlerini kullanmaya başlar ve inekte canlı ağırlık kaybı ve vücut kondisyon kaybı olur. Negatif enerji dengesi vücuttaki yağların hızlı bir şekilde mobilizasyonunu sağlar ve kanda esterleşmemiş yağ asitleri miktarı artar. Esterleşmemiş yağ asitlerinin bir kısmı karaciğerde birikerek keton cisimciklerinin ortaya çıkmasına sebep olur (51, 58, 59). Ketozis klinik olarak iştahta azalma, aseton kokusu, kilo kaybı ve süt miktarında azalmayla ortaya çıkmaktadır. Klinik belirti göstermeden dolaşımdaki keton cisimciklerinin fazlalığıyla oluşan durum subklinik ketozis olarak tanımlanmaktadır. Yüksek süt verimli, $VKS \leq 3,75$ olan, kış döneminde doğum yapan ve multipar ineklerde görülme olasılığı daha yüksektir (60). Klinik formuna nazaran subklinik formu işletmeler için daha önemlidir. Süt sığır işletmelerinde laktasyonun başlangıcında klinik ketozis insidansı %2-15 arasında seyrederken, subklinik ketozis %5-60 arasında bir insidansa sahiptir. Ketozisli ineklerde, laktasyon evresi boyunca 353-450 kg'a kadar süt kaybı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca klinik ketozisli ineklerde hayvan başına yıllık maliyetin 75-150 dolar olduğu bildirilmektedir (59-62).

Şiddetli NED, hayvanın immün sistemini baskılar. Çünkü immün hücrelerin fonksiyonlarını yapmaları için aşırı enerjiye ihtiyaçları vardır. Bu durumda inek hem ketotik hem de immünsupresiftir. Ayrıca metritis, mastitis ve retensiyon sekondinarum gibi hastalıklara da predispozitedir (58).

Klinik ketozisli ineklerde kilo kaybı, süt veriminde azalma, iştah kaybı, aseton kokusu, rumen hareketlerinin zayıflaması ve dışkının kuru olması tipik semptomlardandır.

Şiddetli ketozis durumlarında ise sinirsel semptomlar da gözlenebilir. Subklinik ketoziste ise kandaki betahidroksi bütirik asit (BHBA) miktarı belirleyici bir göstergedir. Subklinik ketozisli ineklerde BHBA $\geq$ 1,2 mmol/l'ten iken klinik ketozis gösterenlerde bu değer $\geq$ 3,0 mmol/l'tir (51, 63).

Tedavide asıl amaç kan glikoz düzeyinin yükseltilmesidir. Bu amaçla glikoz solüsyonları, glikoplastik maddeler veya bazı hormonlar uygulanmalıdır. Tedavide en hızlı etki %30'luk dekstrozdaki 500-1000 ml veya %50'lik dekstroz solüsyonlarından 250-500 ml iv olarak verilmesiyle ortaya çıkar. Glikokortikoidler, glikoz kullanımındaki değişikliklerin bir sonucu olarak hiperglisemi oluşturması nedeniyle ketozis tedavisinde kullanılmaktadır. İnsülin hormonu da yağ yıkımını azaltır, yağ sentezini artırır. Bu durum ketoneminin seviyesini ve sonuçlarını azaltacak şekilde enerji kaynağı olarak keton cisimlerinin kullanımını artırır. Yine B₁₂ vitaminleri glikoneogenezdeki rolü nedeniyle ketozis tedavisinde kullanılmaktadır. Propilen glikol de ketozisin tedavisinde geçmişten beri oral olarak kullanılmaktadır. Propilen glikol rumene girdiğinde ya doğrudan emilir ya da propiyonata dönüştürülür. Propilen glikolden elde edilen propiyonat, glikoneogenez için de kullanılabilir ve insülin salınımını uyarmaya yardımcı olarak tedavide etkilidir (51, 59, 60).

Ketoziste tedaviden ziyade koruyucu önlemlerin alınması daha etkili ve ekonomiktir. Korunmada en önemlisi ineklerin ihtiyaç duydukları enerji ihtiyacının sağlanmasıdır. Negatif enerji dengesi peripartum dönemde olduğundan bu dönemde beslenme stratejilerine ve VKS'na dikkat edilmesi gerekmektedir (51, 60).

3.2.6. Abomazum Deplasmanı

Abomazum deplasmanları süt sıır yetiştiriciliğinde oldukęa yaygın görülen ve sıırlarda ekonomik kayıplara yol açan önemli beslenme hastalıklarından bir tanesidir. Normalde karn boşluğunun sağ tabanında yer alan abomazum, gaz ve sıvı ile dolarak abdomenin üst kısmına doğru sol karn duvar ile rumen arasına (sola deplasman) ya da sağ karn duvar ile bağırsaklar arasına (sağa deplasman) yerleşir. Sol taraflı deplasmanlar, sağ taraflı deplasmanlara oranla 3-4 kat daha fazla görülmektedir. Kuzey Amerika'daki yapılan bir ęalıřmada bireysel sürülerde %10 hatta %20'ye varan bir insidans oranı gözlenmiş olmasına rağmen, ortalama insidansının %3 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmiştir (64). Abomazum deplasmanından kaynaklanan ekonomik kayıplar; süt üretiminin azalması, tedavi masrafları ve kesim maliyetlerini içermektedir. Sola abomazum deplasmanında ortalama süt kaybı %7,5 ile %11 olarak tahmin edilmiştir (64). Kuzey Amerika'da abomasum deplasmannn yıllık tedavi maliyetinin 220 milyon dolar olduğu hesap edilmiştir (64–66).

Periparturient dönemde meydana gelen hormonal ve metabolik dengeler yem tüketiminde değişikliklere yol ağmakta ve yem tüketimi baskılanmaktadır. Yem tüketiminin baskılanması sonucu rumen dolgunluğu yeterince sağlanamamaktadır. Bu durumda da fermentasyon sonucu oluşan gazlar abomazum hareketlerinin yavaşlamasına ve deplasmana yol açmaktadır (65). Hastalığın oluşmasına ortam hazırlayan diğer faktörler ise gebelik, doğum, hareketsizlik, yüksek süt verimi gibi fizyolojik faktörler, mastitis, metritis, ketozis, hipokalsemi gibi patolojik faktörler, genetik yatkınlık, ırk, beslenme hataları ve endotoksinler olarak sayılabilir (64, 67).

Semptom olarak; iştahsızlık, rumen hareketlerinde azalma, süt veriminde düşme, karın duvarında sağ veya sol taraflı asimetri, dışkının azalması ve koyu renkte, yapışkan kıvamda olması görülmektedir. Tanı için klinik muayene, ultrasonografik muayene ve deneysel operasyonlar yapılabilir.

Klinik muayenede, normalde alınan rumen sesleri ya alınmaz ya da çok uzaktan geliyormuş gibi duyulur. Onbir-13. kostalar arasında yapılan oskültasyon-perküsyon muayenesinde “ping sesi” duyulur. Dışkı koyu renkte, çamur kıvamında ve kanlı olabilir. İleri derecedeki deplasman vakalarında rektal muayenede abomasum palpe edilebilir (65, 67,68).

Abomazum deplasmanının tedavisinde yuvarlama yöntemi ve medikal yöntemler bulunmasına rağmen nüks etme olasılığı yüksektir. Bundan dolayı en uygun tedavi operatif yöntemdir. Operatif yöntemin mümkün olmadığı durumlarda nüks tehlikesini önlemek amacıyla medikal tedavi olarak zeolit preparatları kullanılmaktadır (67). Süt ineklerinde abomazum deplasmanından korunmak için periparturient dönemde beslenme yönetimine ve vücut kondisyonuna dikkat edilmesi gerekmektedir (68).

3.2.7. Ayak Hastalıkları

Ayak hastalıkları, önemli ekonomik kayıplara neden olur ve süt ineklerinin refahını düşürür. Ayak hastalıklarının hızlı tespiti, ekonomik ve refah sonuçlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Topallıklar işletmede süt veriminin azalması, fertilitede düşme, başka hastalıkların oluşmasına yatkınlık oluşturma ve kesim oranının artmasına sebep olarak büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (69, 70). Türkiye'de topallık insidansı %13 ile %58 arasında bildirilmektedir (71).

Azalan süt miktarı ve fertilite düşüklüğüne ek olarak topallık vakalarında; tedavi, işçilik maliyetleri ve kesim de yer almaktadır. Bir topallık vakasının maliyetinin 75 ile 300 dolar arasında değiştii ileri sürülmektedir (72).

Süt ineklerinde topallığa predispozisyon oluşturan faktörler arasında gebelik, laktasyon, yaşı, ineğin daha önce geçirdii hastalıklar, kalıtım, VKS, rasyon, sert zeminli yüzeyler, ayak banyosunun olmaması veya yanlış kullanımı, barınma ve yönetim koştulları yer almaktadır (69). Topallık hayvanın davranışlarında değişikliklere sebep olur. Topallık semptomu olan bir inek ayağa kalkmak istemez, uzun süre yatar. İneğin günlük yem yeme süresi ve miktarı azalır. Bu durum kilo kaybına ve VKS'nun azalmasına sebep olur. Ağrı nedeniyle ineğin kendini kamburlaştırması, ilerleyen durumlarda ağızdan salya akması, adım boyunu küçültmesi, ağrıyan ayağını dinlendirmek için sık sık duraksaması gibi semptomlar gözlenir (69, 70).

Ayak lezyonlarının tedavisinde uygun müdahalenin sağlanması anahtardır. Başarılı bir ayak hastalığının tedavisi etkilenen bölgenin kapsamlı bir şekilde temizlenmesini, ardından doğrudan lezyona uygulanan bir bakır sülfat ve iyot emülsiyonunun uygulanmasını içerir (73). Topal ineklerde ağrı yönetimi, tedavi oranlarını yükseltmek ve hayvan refahı açısından çok önemlidir. Fluniksin meglumin, güçlü bir analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve topallık durumlarında da etkilidir (72, 73).

3.3. Süt İneklerinde Reprodüktif İmmünoloji

Süt inekleri, genel olarak hastalıklara karşı oldukça güçlü bir immün sistem ile korunmaktadır. Geçiş döneminde buzağılama ve laktasyonun başlamasıyla ilişkili fizyolojik ve metabolik değişiklikler uygun immün ve inflamatuvar

yanıtların düzensizliği ile ilişkilidir. Aynı zamanda geçiş döneminde azalan kuru madde tüketimi ve besin maddelerindeki ciddi yetersizlik sonucu şekillenen NED laktasyonun erken döneminde hayvanın savunma mekanizmaları üzerinde önemli olumsuzluklara yol açmaktadır (74, 75).

Yumuşak doğum kanalı, bakteri girişini ve kolonizasyonunu en aza indirgeyen vulva, vestibulum, vajina ve serviks gibi fiziksel engellere sahiptir. Özellikle östrüs döneminde salgılanan mukus fiziksel bariyerin bir parçasıdır. Serviksin aşırı kıvrımlı yapısı da mikroorganizmaların uterusu girmesini engellemektedir (76, 77). Doğumdan sonra uterus lümeninde en çok bulunan ve ilk sırada yer alan inflamatuvar hücre tipi nötrofillerdir. Uterus lümenindeki nötrofillerin varlığı, uterus epitel hücreleri ve makrofajlardaki immün reseptörlerin aktivasyonu ile başlayan ve inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasıyla karakterize bir proinflamatuvar duruma yol açan inflamatuvar basamağın bir sonucudur. Bu inflamatuvar süreç aktive edildikten sonra, uterus lümenindeki nötrofillerin oranı pp ilk haftada >%40'a ulaşmalı ve pp dördüncü haftada ise <%5'e düşmelidir (78).

Doğal bağışıklık sistemi, patojenlere karşı ani ve spesifik bir şekilde yanıt üretir. Doğal bağışıklık, polimikrobiyal olduğundan ve pp dönemde dalgalanma gösterdiğinden uterus enfeksiyonları için idealdir (79). Mikroorganizmalara karşı koyan proteinler önemli olsa da uterusun doğal bağışıklık savunmasının büyük bir kısmı, mikroorganizmaların hücresel model tanıma reseptörleri tarafından saptanmasına bağlıdır. Konakçı hücreler, patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP) bağlayan patern tanıma reseptörlerine sahiptir.

Bu PAMP'ler genellikle prokaryotlarda bulunan ancak ökaryotlarda olmayan yüksek oranda korunmuş moleküllerdir ve lipopeptitleri, lipopolisakkaritleri ve mikrobiyal RNA ve DNA moleküllerini içerir.

Yine akut faz proteinleri, toll benzeri reseptör (TLR)'ler ve antimikrobiyal peptit (AMP)'ler, doğal bağışıklık sisteminde önemli rol almaktadır. Bu moleküller, konakçıdaki mikrobiyal patojenlerin tanınmasını uyarır ve enfeksiyon sırasında mikroorganizmalara yanıt verir. Örneğin TLR4, endotoksinler, spesifik DNA ve lipitler gibi bakteriyel PAMP'ler ile etkileşime girer ve inflamasyona veya toleransa aracılık eden kemokinler, proinflamatuvar sitokinler ve AMP'ler açısından hücrel yanıt oluşturur. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından patojenlerin fagositozunu destekleyen kompleman sistemi, ek spesifik olmayan savunma sağlar (17, 79, 80). Mukozayı kaplayan antimikrobiyal peptitler ve mukozal glikoproteinler bakterileri nötralize eder ve epitele ulaşmalarını engeller. İneklerin endometriyumunda eksprese edilen lingual AMP, trakeal AMP ve β -defensinler bulunur ve bunlar mikrobiyal bir durumda daha da artmaktadır (76, 81).

Kazanılmış bağışıklık ise spesifik antijenlere önceden maruz kalmaya bağlıdır ve doğal bağışıklığa göre gelişimi daha uzun sürmektedir. Kazanılmış bağışıklık, B ve T hücrelerinin lenfositik odakları ile pp dönemde endometriyumda daha belirgindir. İneklerde dolaşımdaki antikor düzeylerinin artması durumunda pp uterus enfeksiyonlarının oluşma ihtimali daha düşüktür. Ancak edinilmiş bağışıklığın uterustaki ömrü daha kısadır (17, 82).

3.3.1. Doğal ve Edinsel İmmünite

Bağıışıklık sistemi, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immünite ve sonrasında enfeksiyonlara karşı daha özgün ve etkin bir savunma sağlayan edinsel (kazanılmış, adaptif) immüniteden oluşmaktadır. Doğal immünite, organizmada mevcut olan immünitedir ve sağlıklı bireylerde her zaman hazır bulunur. Konak dokulara girebilen mikroorganizmaları hızla yok eder veya girişlerini engeller. Doğal immüniteyi miyeloid hücreler, yapısal bariyerler (deri ve onun ekresyonları, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitel) ve sistemik dolaşımdaki kompleman komponentleri gibi yapılar oluşturmaktadır (83). Edinsel immünite de ise mikroorganizmalara karşı etkin bir savunmayı sağlamadan önce lenfositlerin farklılaşması ve çoğalması gerekmektedir. Yani edinsel immünitenin savunma mekanizması lenfositler ve onların antikor gibi ürünlerinden oluşmaktadır (84).

Doğal immünitenin savunma mekanizmaları mikroorganizmaların taşıdığı ortak yapıları tanıırken, edinsel immünitede ise hücrelerin yüzeyinde enfeksiyona neden olmayan maddeleri tanıyarak mikroorganizmaların ürettiği değişik yapıdaki maddeleri tanıyan reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörlere antijen denir (84). Edinsel immünitenin, hücresel ve humoral immünite olmak üzere iki tipi vardır, ikisi de değişik moleküller ve hücreler aracılığıyla sırasıyla hücre içi ve dışı mikroorganizmalara karşı savunma sağlar (83, 84).

3.3.2. Hücresel İmmünite

Antikorların en önemli özelliklerinden biri kandaki ve mukozal yüzeydeki mikroorganizmaların konak hücrelere ve ilgili dokulara erişmesini ve yerleşmesini engellemektir. Bu şekilde, antikorlar enfeksiyonları ilgili dokuya yerleşmeden

engeller. Antikorlar enfekte hücrenin içinde yaşayan ve bölünen hücrelere erişemezler. Böyle hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmaya hücreyel immünite denir (84). Edinsel immün yanıtın bir kolu olan hücreyel immünite T lenfositler aracılığıyla gerçekleştirilir.

Hücreyel immün yanıt, T hücrelerinin işlevsel hücrelere farklılaşması ve çoğalması ile başlar. Aktif olan bu T hücreleri makrofajları ve diğer lökositlerle birlikte hücre ilişkili mikroorganizmaları yok ederler (85).

Hücre içi mikroorganizmaları ortamdaki uzaklaştırmak için oluşturulmuş iki tip hücreyel immünite yanıtı vardır: 1. CD4⁺ T hücreler; lökositlerin etkinleşmesini ve mikroorganizmaların fagositoz ile hücre içinde yok edilmesini sağlayan sitokin salgılar. 2. CD8⁺ sitotoksik T hücreler çekirdekte veya sitoplazmada mikrobiyal protein içeren hücreleri yok ederek enfeksiyon kaynaklarını ortadan kaldırmaktadır (84). CD4⁺ T hücreleri fagositik veziküllerdeki mikroorganizmaların antijenlerini tanır ve sitokin salgılayarak mikroorganizmaları yok etmek için lökositleri aktive eder. CD8⁺ sitotoksik T hücreler ise sitozoldeki mikrobiyal antijenleri tanır ve enfekte hücreleri yok eder (83–85).

3.3.3. Hümmoral İmmünite

Hümmoral immünite, antikorlar aracılığıyla oluşturulan hücre dışı mikroorganizmalar ve mikrobiyal toksinlerin yok edilmesini ve etkisiz bırakılmasını sağlayan edinsel immünitenin bir çeşididir (84). Antikorlar mikroorganizmaların konak hücreye bağlanmasını ve enfekte etmesini engelleyerek enfeksiyon oluşumunun önüne geçmektedir. Antikorlar toksinlere bağlanarak konak hücrelerin hasar görmesini engeller.

Antikorlar hücre dışı mikroorganizmalara karşı etkin olmasına karşın, hücre içinde yaşayan mikroorganizmalara ulaşamazlar (84).

Hümmoral immünite virüs gibi hücre içinde yaşayan ve üreyen mikroorganizmalara karşı savunmada çok önemlidir. Çünkü antikorlar mikroorganizmaların konak hücrelerine girmeden önce veya enfekte hücrelerden enfekte olmayanlara geçerken bağlanır ve bu şekilde enfeksiyonun yayılmasını engellerler (86). Hümmoral immün yanıtlar dalak, lenf düğümleri ve mukozal lenfoit dokulardaki antijene özgöl B lenfositlerin antijenleri tanımasıyla başlar. B lenfositler antijenleri tanır, ancak antikor salgılamazlar. Bu hücrelerin etkinleşmesi onların antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar (84, 86).

3.3.4. Yardımcı T hücreleri

CD4⁺ Th hücreleri, B lenfositlerinin antikor üretmesine yardım ederek ve patojenlere karşı etkin koruma sağlayan spesifik sitokinleri salgılayarak çok çeşitli mikroplara karşı adaptif bağışıklık tepkisinin merkezi düzenleyicileridir (87).

Yardımcı T (Th) 1 hücreleri mikroorganizmaların fagositik aracılı ortadan kaldırılmasını ve öldürölmesini tetikleyen hücresel immünitenin en önemli yapı taşıdır. Th₁ hücrelerinin ürettiği en önemli sitokin viral enfeksiyonları baskılayan interferon (IFN)- γ 'dır. Th₁ hücrelerinin işlevi yutulan mikroorganizmaların etkili olarak yok edilmesinde görev alan makrofajları etkinleştirmektir (87). Makrofajların etkinleştirilmesi mikroorganizmalara karşı oluşan doğal immünitenin bir parçası olmasına rağmen, hücresel immünitede T hücrelerinin de katılımıyla immün yanıtın etkinliği daha da artar.

Makrofajlar mikrobiyal antijenleri CD4⁺ Th₁ hücrelerine sunarlar ve bu hücreler T hücrelerinden CD40L ve IFN- γ üretimini uyarır.

Daha sonra bunlar mikroorganizmaların yok edilmesi için fagositleri aktive eder (84). Yine makrofajları interlökin (IL)-12 üretimine katkıda bulunarak farklılaşmamış CD4⁺ T hücrelerinin Th₁ hücrelerine farklılaşmasını sağlayarak immün yanıtı daha da güçlendirmektedir (84, 87).

Th₂ hücreleri ise immünoglobülin E üretimini başlatan IL-4 ve eozinofilleri uyaran IL-5 üreterek helmintik parazitlere karşı etkili fagositlerden bağımsız eozinofil aracılı immüniteyi uyarır. Th₂ hücrelerinden üretilen sitokinlerden makrofajları etkin kılar. Makrofajların mikroorganizmaları yok etmesini artıran Th₁ hücrelerin aksine, Th₂ hücreleri makrofaj aktivasyonu doku onarımında hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını da artırır (88, 89).

İnterlökin-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th₂ hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin bazıları makrofajların mikrobisidal aktivitesini ve Th₁ hücre aracılı immüniteyi baskılar. Bu nedenle, bir mikroorganizmaya karşı hücre aracılı immün yanıtların etkisi bu mikroorganizmal yanıtta Th₁ ve Th₂ hücrelerinin etkinleşmesi arasındaki denge sağlanabilir. Th₁ ve Th₂ hücrelerinin etkinleşmesi arasındaki denge, birçok enfeksiyonun sonucunu belirler; hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmayı Th₁ hücreleri artırırken, Th₂ hücreleri baskılar. Genel olarak Th₁ sitokinlerinin hücreli immüniteden, Th₂ sitokinlerinin ise humoral immüniteden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyöz bir ajana karşı Th₁ ve Th₂ hücrelerinin oranı enfeksiyonun seyrini belirlemektedir. Th₁ hücreleri IFN- γ , IL-2, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinleri üretirken, Th₂ hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-10 gibi sitokinleri üretmektedir (84, 90, 91).

3.3.4.1. İnterlökin-2

İlk olarak T hücrelerinin güçlü bir mitojeni ve in vitro büyüme düzenleyicisi olan T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanan IL-2, aktive edilen yardımcı T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (92, 93). Aktivasyon IL-2 reseptör ekspresyonunu düzenleyerek T hücrelerinin IL-2'ye bağlanma ve yanıtını da artırır. İnterlökin 2'nin temel rolü T hücresi çoğalmasını uyarmaktır. Bu nedenle IL-2 T hücre büyüme faktörü olarak adlandırılmaktadır. İnterlökin 2, tümöre özgül T hücrelerinin çoğalmasını ve başkalaşımını artırır. Düşük dozlarda IL-2, immün patojenlere karşı Treg hücre bazlı immünosupresif olarak, yüksek doz IL-2 ise antitümör immün yanıtları uyarma da kullanılmıştır (84, 94).

Klinik mastitisli hayvanlarda yapılan bir çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-6, TNF- α , IL-1 β) seviyelerinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (95).

3.3.4.2. İnterferon Gamma

T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından sentezlenen ve temel fonksiyonu hem doğal immünitede hem de edinsel hücre aracılı immün yanıtta makrofajları aktif hale getirmek olan bir sitokindir. İnterferonlar Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Tip I IFN'lar, hepsi yapısal olarak ilişkili ve ortak bir heterodimerik reseptöre bağlanan çoklu IFN- alt tiplerinden, IFN- α , IFN- β , IFN-epsilon, IFN-kappa ve IFN-omega'dan oluşur. İnterferon- γ , tek tip II IFN'dur. Yapısal olarak tip I IFN'larla ilgisi yoktur, farklı bir reseptöre bağlanır ve ayrı kromozomal lokus tarafından kodlanır. Tip III interferonlar ise antiviral yanıtta kullanılmaktadır (84, 96, 97).

Th₁ hücreleri tarafından üretilen en önemli sitokin olan IFN- γ viral enfeksiyonları inhibe eden sitokin olarak tanımlanmaktadır. İnterferon- γ 'nın birincil kaynakları, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin efektörleri olan doğal öldürücü (NK) hücreler ve doğal öldürücü T hücreleri ve adaptif bağışıklık sisteminin CD8 ve CD4 Th₁ efektör T hücreleridir. İnterferon- γ makrofajların güçlü bir aktivatörüdür. İnterferon- γ , hücre içi patojenlere karşı bağışıklık ve tümör kontrolü için çok önemlidir.

İnterlökin-2, IL-12, IL-15, IL-18 ve tip I IFN'lar, NK hücreleri tarafından IFN- γ üretimini teşvik ederken, IFN- γ 'nın fazla veya uzun süreli üretimi, uzun süreli inflamasyona ve immün aktivasyona yol açabilir (96, 98).

Mastitis şekillenen hayvanlarda serum IFN- γ seviyesine bakıldığında önemli bir artış görülmektedir. Bu hayvanlar iyileştikçe, IFN- γ konsantrasyonunda önemli bir azalış olduğu bildirilmiştir (99).

3.3.4.3. Tümör Nekrozis Faktör

Tümör nekrozis faktör alfa ve TNF- β olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Tümör nekrozis faktör β , T hücrelerinden salgılanmaktadır. Tümör nekrozis faktör α ise lenfoit hücreler, kardiyak miyositler, aktive makrofajlar, endotelyal hücreler, mast hücreleri, fibroblastlar, nöronlar ve yağ dokusu gibi çeşitli hücrelerden üretilir. Apoptoz, farklılaşma ve hücre alımını içeren multipotent bir sitokindir. Tümör nekrozis faktör- α , oksidatif stresi indükleyen transkripsiyonel yolları aktive eder ve daha sonra bu stres ve inflamasyon, hücrelerin dejenerasyonunu teşvik etmek için birbirleriyle etkileşime girer (83, 100).

Tümör nekrozis faktör- α tarafından gerçekleştirilen proinflamatuvar aktiviteler ayrıca prostaglandin oluşumunu ve siklooksijenaz 2'nin indüklenmesini içerir. Prostaglandinler, proinflamatuvar faktörler olarak kabul edilir. Kronik inflamatuvar yanıtlarda, TNF- α ayrıca inflamasyonlu hücrelerin apoptozisine yol açan çeşitli kaspazları da aktive eder. Tümör nekrozis faktör- α 'nın ayrıca inflamatuvar hücreleri aktive ettiği ve arter duvarlarının içindeki inflamatuvar kaskadları başlattığı bildirilmiştir (100–102).

Retensiyo sekundinarum şekillenen ineklerde kan plazmasından önemli bazı proinflamatuvar sitokinlere (IL-1, IL-6, IL-8 VE TNF- α) bakılmıştır. Bu proinflamatuvar sitokinlerin retensiyo sekundinarum gelişen ineklerde gelişmeyenlere oranla önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir (103, 104). Yine ineklerde sağlıklı bir meme lobunda TNF- α bulunmamaktadır; buna rağmen mastitis şekillenen bir hayvanda semptomların şiddetlenmesiyle birlikte TNF- α düzeyinde de artış şekillenmektedir (104).

3.3.4.4. İnterlökin 4

İnterlökin 4'ün ana kaynağı Th₂ hücreleridir; bununla birlikte, bu sitokinlerin daha düşük seviyeleri, NK hücreleri, Th₁ hücreleri, CD8+ T hücreleri, doğuştan gelen lenfosit tip 2 hücreleri, B lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, bazofiller ve eozinofiller dahil olmak üzere çok çeşitli başka hücreler tarafından da salgılanabilir. İnterlökin-4, alerjik inflamasyon ve parazit enfeksiyonunda kritik bir rol oynar (105, 106). İnterlökin-4, tip I ve tip II olmak üzere iki reseptörü uyarmaktadır. Doku dağılımlarına bağlı olarak, tip I IL-4 reseptörü, lenfositlerde ve miyeloit hücrelerde bulunur ve tip II IL-4 reseptörü, miyeloit hücrelerde ve hematopoetik olmayan tüm hücrelerde eksprese edilir (106, 107).

3.3.4.5. İnterlökin 5

İnterlökin 5, Th₂ hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. Eozinofillerin büyümelerinin uyarılmasında ve olgunlaşmış eozinofillerin aktive edilmesinde etkili olan önemli bir sitokindir. Th₂ hücreleri, eozinofilden zengin inflamasyonu uyarır ve makrofajların zarar verici etkilerini kontrol altına almaya çalışır. Th₂ hücreleri antijeni tanıyınca, IL-4 ve IL-5 sitokinlerinin üretirler. İnterlökin 4 immünoglobulin (Ig) E üretimini uyarırken, IL-5 eozinofillerin aktivasyonunu sağlar. Bu reaksiyon, helmantik enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir yer almaktadır, çünkü eozinofiller IgE kaplı helmintlere bağlanır ve helmintler eozinofillerin granül proteinleri tarafından yok edilir (84).

3.3.4.6. İnterlökin 10

İnterlökin-10, her türlü otoimmün hastalıkta proinflamatuvar yanıtların baskılanmasında ve aşırı immün yanıtların sınırlandırılmasında mikrobiyal antijenlere karşı bağışıklık tepkilerinin negatif düzenleyicisi olarak önemli roller oynayan temel bir antiinflamatuvar sitokindir. İnterlökin-10; T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık hücreleri tarafından proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak üretilir. İnterlökin-10 kaybı, bağırsak mikrobiyotasına karşı aşırı bir bağışıklık tepkisinin sonucu olarak kendiliğinden inflamasyonlu bağırsak hastalığının gelişmesine neden olur. İnterlökin-10 ayrıca enfeksiyon sırasında aşırı inflamasyonu önleme işlevi görür. Etkili bağışıklık ve doku koruması arasındaki hassas dengeyi koruma işlevi göz önüne alındığında, IL-10 ekspresyonunun oldukça dinamik olduğu ve sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerektiği açıktır (108, 109).

Islam ve ark. yaptıkları bir çalışmada (110), RS ve klinik metritis gelişen ineklerde prepartum 15. günde serum IL-10 konsantrasyonunda artış olduğunu ve bu artışın pp 15. güne kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Bundan dolayı, IL-10'un RS ve klinik metritisli ineklerde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa*, *Mycoplasma bovis* ve *Streptococcus uberis* gibi birçok patojenin sebep olduğu meme enfeksiyonlarında da IL-10 düzeyinde belirgin bir artış şekillenmiştir (104).

3.4. Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör Ailesi

Sitokin Sinyal Baskılayıcı (SOCS) aile üyeleri, geniş bir sitokin kitlesine yanıt olarak indüklenir ve sırayla sitokin sinyalleşmesini azaltabilir. Böylece, sitokin yanıtlarının süresini ve yoğunluğunu kontrol etmek için negatif geri besleme döngüsüne katılırlar ve farklı sitokin sistemleri arasındaki çapraz reaksiyonda görev alırlar. SOCS proteinlerinin sinyalleşmeyi düzenlemesinin ilk ve çok basit yolu, doğru zamanda mevcut olmalarıdır ve bunlar çoğunlukla Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) aktivasyona yanıt olarak hızla indüklenirler (111, 112). Memeli SOCS ailesi, sitokin kaynaklı Steroit Reseptör Koaktivatör (SRC) Homoloji 2 (SH2) içeren protein ve SOCS1-SOCS7'yi içeren sekiz üyeden oluşmaktadır (113).

Tüm SOCS ailesi üyeleri, merkezi bir SH2 alanını, SOCS kutusu adı verilen korunmuş bir C-terminal motifini ve uzunluk ve nükleotid sekansı açısından oldukça değişken olan bir amino terminal bölgesini paylaşır. SOCS kutusu ayrıca sekiz farklı aile arasında dağıtılan diğer 32 protein tarafından da paylaşılmaktadır.

SOCS proteinlerinin modüler alanları, çok çeşitli sinyal proteinleri ile etkileşime girer ve işlevlerini düzenler (114). SOCS proteinlerinin sadece sitokin hareketlerini değil, aynı zamanda insülin ve lipopolisakkaritler (LPS) tarafından üretilenler de dahil olmak üzere birçok başka yolu da düzenleyebildiği artık açıktır (115).

3.4.1. Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör 3

Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör 3, SOCS ailesinin en hayati üyelerinden biridir. Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör 3'ün sinyal transdüksiyonunun potansiyel bir negatif düzenleyicisi olarak rolü ilk olarak 1998'de rapor edilmiştir (116). Sitokin Sinyal Baskılayıcı Reseptör 3'ün baskılayıcısı; Janus kinaz (JAK) sinyal dönüştürücüsünün geri besleme inhibitörünün, birçok sitokinin, büyüme faktörünün ve hormonun STAT3 sinyal yolunun aktivatörü olarak bilinir (117). Sitokin sinyal baskılayıcı reseptör 3'ün kritik rolü hem JAK hem de sitokin reseptörüne bağlanmasıyla kendini gösterir, bu da STAT3 fosforilasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanabilir. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3, sitokin (IL-6 ailesi, IL-10) ve büyüme faktörü stimülasyonuna yanıt olarak çeşitli gen ekspresyonunu indükler ve bu nedenle anti/proinflamatuvar yanıtlarda, hücre büyümesinde ve hücre ölümünde yer alan birçok hücresel biyolojik süreçte kritik bir rol oynar (117). Sitokin sinyal baskılayıcı reseptör 3, ya JAK aktivasyonunu engelleyerek ya da sitokin/büyüme faktörü/hormon reseptörünün yaygınlaşmasına ve ardından proteazom bozulmasına aracılık ederek doğrudan etki edebilir. Genel olarak, SOCS3, sitokin veya hormon sinyalleme için negatif bir düzenleyicidir. Ancak bazı durumlarda, SOCS3, STAT3'ü inhibe ederek inflamatuvar yanıtları pozitif olarak düzenler (116, 117).

İneklerde, sitokinler pp dönem immünolojisinde önemli bir yer almaktadır. Sitokinler pp dönemde oluşabilecek problemleri tespit etmekte ve hayvanın immün durumunu belirlemede kullanılabilmektedir. Bu tezde de ineklerde, hümmoral ve hüccresel immün sistem aktivitesinin önemli göstergelerinden biri olan Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu ve SOCS3'ün doğum anındaki düzeylerinin pp bazı hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde ineklerde pp hastalıklarla doğum anındaki Th₁/Th₂ sitokin dengesi arasındaki ilişki tespit edilerek doğum anında hüccresel mi yoksa hümmoral immünitenin mi aktif olduğu belirlendikten sonra bu hayvanlarda doğum anında hangi immün sistemin desteklenmesi gerektiğine dair hipotezler geliştirilebilecektir. Buna bağılı olarak sunulan tezde;

1. İneklerde doğum anındaki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu ve SOCS3 düzeylerinin belirlenmesi,
2. İneklerde doğum anındaki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu ve SOCS3 düzeylerinin pp hastalıklarla ilişkisinin ortaya konması,
3. İneklerde doğum anındaki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu ve SOCS3 düzeylerine göre ineklerde doğum anında hüccresel mi yoksa hümmoral immünitenin mi aktif olduğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Bölgesi ve Popülasyon Sayısı

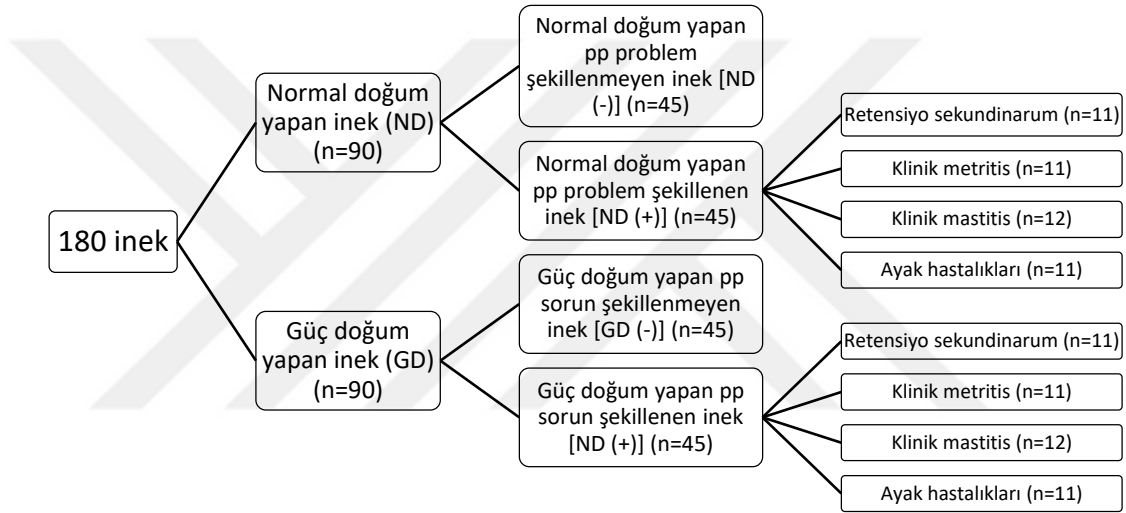
Tez çalışması için, Siirt Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 23.09.2020 tarih, 2020/12 protokol ve 2020/03-06 karar numaralı etik kurul raporu alındı. Siirt ilinde bulunan süt sığırları işletmelerinden doğumu başlamış olan inekler arasından klinik açıdan sağlıklı, değişik yaş ve farklı ırklardan, 450-500 kg ağırlığında, VKS'u 3,5-3,8 arasında değişen hayvanlar (n=180) çalışmaya dahil edildi. Gruplardaki toplam hayvan sayısını belirlemek için Cohen'in belirttiği şekilde (118) istatistiksel güç analizi yapıldı. Bu çalışmada, etki büyüklüğü=0,25, alfa=0,05 ve güç=0,80 alınarak gerekli olan minimum örnek sayısı 180 olarak belirlendi.

a. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Siirt ve çevresinde yetiştirilen değişik yaş ve ırktaki gebelik süresini tamamlamış 500 inekten doğumun ikinci aşamasında kan numunesi alındı. Daha sonra belirlenen kriterler doğrultusunda bu inekler normal doğum (ND) ve güç doğum (GD) yapanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir grupta kendi içinde pp problem şekillenen (+) ve şekillenmeyen (-) olmak üzere iki alt grupta sınıflandırıldı. Her grupta 45'er numune olmak üzere belirlenen kriterleri sağlayan 180 inek çalışmaya dahil edildi. Normal doğumun türe özgü olan zaman aralığında şekillenemediği veya herhangi bir yardım olmadan gerçekleşmeyen ve anne veya yavrunun yaşamlarının tehlikeye sokan olgular "güç doğum" olarak adlandırıldı (119).

Doğumun ikinci aşamasında bir defaya mahsus olmak üzere hayvanlardan kan örneği alındı. Daha sonra hayvanlar pp 15 gün boyunca takip edildi ve bu süreçte şekillenen hastalıklara göre retensiyo sekundinarum, klinik metritis, ayak hastalığı ve klinik mastitis hastalıklarına sahip olanlar pp problem şekillenen hayvanlar grubuna dahil edildi.

Buna göre tezin hayvan materyalinin gruplandırılması aşağıdaki gibi yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1: Hayvan Materyalinin Gruplandırılması

Retensiyo sekundinarum; Paisley ve ark., (120)'nın tarif ettikleri kriterler baz alınarak yavru zarfının ilk 24 saat içerisinde atılamadığı durumlar olarak kabul edildi.

Metritisler; Sheldon ve ark., (121)'nin tarif ettikleri kriterler baz alınarak tanımlanması ve sınıflandırılması yapıldı. Buna göre, pp ilk 15 gün içinde vajinada purulent veya mukopurulent akıntı gösteren, rektal veya ultrasonografik

muayene ile uteruslarında sıvı tespit edilen genel durum bozukluğu göstermeyen hayvanlar klinik metritisli olarak kabul edildi.

Mastitis vakaları; Ruegg ve Erskine, (122)'nin tarif ettiği kriterler baz alınarak tanımlanması ve sınıflandırılması yapıldı. Buna göre, pp ilk 15 gün içinde en az bir memesinin sütünde bozukluk görülen, memelerinde kızarıklık, ağrı, ısı artışı veya hiperemi gibi semptomlara sahip genel durum bozukluğu göstermeyen hayvanlar klinik mastitisli olarak kabul edildi.

4.2. Th₁/Th₂ Sitokin ve SOCS3 Analizlerinin Yapılması

Grup 1 (ND (-)), Grup 2 (ND (+)), Grup 3 (GD (-)) ve Grup 4 (GD (+))'deki ineklerden 10 ml'lik tüplere doğum anında kan numuneleri alındı ve serumları çıkarılarak 2 ml'lik ependorf tüplerde analizler yapılana kadar -80° C'de derin dondurucu da saklandı. Toplanan kan serumlarındaki Th₁ (IFN- γ , IL-2, TNF- α), Th₂ (IL-4, IL-5, IL-10) sitokin ve SOCS3 düzeylerini belirlemek için tür spesifik ticari kitler kullanıldı. Kullanılan ticari kitlerin katalog numaraları sırasıyla; IFN- γ (katalog no: SEA049Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China), IL-2 (katalog no: SEA073Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China), TNF- α (katalog no: SEA133Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China), IL-4 (katalog no: SEA077Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China), IL-5 (katalog no: SEA078Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China), IL-10 (katalog no: SEA056Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China) ve SOCS3 (katalog no: SEB684Bo, all USCN Life Science Inc., Wuhan, China). ELISA testinin uygulama aşamaları üretici firmanın kitapçıkta belirttiği gibi yapıldı. Tüm aşamalar bittikten sonra serum sitokin düzeyleri pleytlerin ELISA okuyucusunda (Bio-Tek Instruments, USA) 450 nm'da okutulmasıyla

belirlendi (123). Daha sonra elde edilen tüm veriler doğum tipine, pp problem şekillenip ve şekillenmemesine ve şekillenen pp problem türüne göre istatistiki olarak karşılaştırıldı.

4.3. İstatistiki Analizler

Verilerin istatistiksel analizlerinin yapılmasında SPSS 22.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences for Windows SPSS 22.0 Edition for Windows, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk*) incelendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri belirlendi. Çoklu grup karşılaştırılmasında veriler parametrik varsayımları karşılamadığından *nonparametrik* testlerden *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. *Kruskal-Wallis* sonrası *post-hoc* ikili grup karşılaştırmalarında *Tamhane* testi kullanıldı. İkili gruplarda da öncelikle normallik analizi yapıldı, daha sonra parametrik varsayımları karşılayan veriler için bağımsız t-testi yapılırken parametrik varsayımları karşılamayan veriler için Mann Whitney U testi yapıldı.

5.BULGULAR

Sunulan tezdeki, ND ve GD grupları arasındaki serum sitokin düzeylerine ait verilerin istatistiki analiz sonuçları tablo 1’de verildi. Tablo 1’de görüldüğü gibi GD grubundaki TNF- α (67,20 $\pm$ 9,95 pg/ml, P<0,001), IL-2 (519,55 $\pm$ 60,15 pg/ml, P<0,001), IL-5 (151,33 $\pm$ 94,28 pg/ml, P<0,001), IL-4 (915,84 $\pm$ 53,56 pg/ml P<0,01), IL-10 (298,70 $\pm$ 19,80 pg/ml P<0,01) düzeylerinin ND grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı belirlendi. Normal doğum ve GD grupları arasında serum IFN- γ ve SOCS3 düzeyi açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (P>0,05).

Tablo 1: ND ve GD Gruplarında Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (n=90)		GD (n=90)		P
	$\bar{x}\pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x}\pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	337,27 $\pm$ 57,51	80,85	174,33 $\pm$ 32,79	65,92	-
TNF- α (pg/ml)	387,32 $\pm$ 32,28	364,55	67,20 $\pm$ 9,95	19,13	***
IL-2 (pg/ml)	1110,59 $\pm$ 153,61	689,55	519,55 $\pm$ 60,15	304,20	***
IL-4 (pg/ml)	1137,18 $\pm$ 53,80	1209	915,84 $\pm$ 53,56	923,80	**
IL-5 (pg/ml)	177,71 $\pm$ 12,21	149,42	151,33 $\pm$ 94,28	28,56	***
IL-10 (pg/ml)	513,69 $\pm$ 59,26	213,85	298,70 $\pm$ 19,80	342,30	**
SOCS3 (ng/ml)	8,10 $\pm$ 1,57	1,65	4,84 $\pm$ 1,22	1,36	-

-. P>0,05, *: P<0,05, **:P<0,01, ***: P<0,001.

Tablo 2’de doğum şekline göre Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon sonuçları verilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi ND yapan grupta IL-4, IL-5 ve IL-10 düzeyi diğer gruba göre yüksek bulunarak Th₂ yönünde bir polarizasyon tespit edildi.

Tablo 2: Doğum Şekline Göre Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁				Th ₂	
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND (n=90)	↔	↑	↑	↑	↑	↑
GD (n=90)						

↑: Sitokin düzeyinin yüksek, ↔: Sitokin düzeyinin değişmediğini simgelemektedir.

Hastalık (-) ve hastalık (+) olan gruplar arasındaki serum sitokin düzeyleri tablo 3'te sunulmuştur. Tablo 3'te görüldüğü gibi hastalıklı olan grupta TNF- α (67,20±9,95 pg/ml, P<0,001), IL-5 (57,76±8,83 pg/ml, P<0,001), IL-2 (519,55±60,15 pg/ml, P<0,01) ve IL-4 (915,84±53,56 pg/ml, P<0,01) düzeyleri hastalık (-) gruba göre istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı belirlendi. Hastalık (-) ve hastalık (+) gruplar arasında serum IFN- γ , SOCS3 VE IL-10 düzeyi açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (P>0,05).

Tablo 3: Hastalık (-) ve Hastalık (+) Olan Gruplar Arasındaki Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	Hastalık (-) (n=90)		Hastalık (+) (n=90)		P
	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	337,27 $\pm$ 57,51	80,85	174,33 $\pm$ 32,79	65,92	-
TNF- α (pg/ml)	387,32 $\pm$ 32,28	364,55	67,20 $\pm$ 9,95	19,13	***
IL-2 (pg/ml)	1054,28 $\pm$ 144,48	689,55	519,55 $\pm$ 60,15	304,20	**
IL-4 (pg/ml)	1137,18 $\pm$ 53,80	1209	915,84 $\pm$ 53,56	923,80	**
IL-5 (pg/ml)	177,71 $\pm$ 12,21	149,42	57,76 $\pm$ 8,83	28,56	***
IL-10 (pg/ml)	513,69 $\pm$ 59,26	213,85	298,70 $\pm$ 19,801	342,30	-
SOCS3 (ng/ml)	8,10 $\pm$ 1,57	1,65	4,84 $\pm$ 1,22	1,36	-

-. P>0,05, **: P<0,01, ***: P<0,001

Tablo 4'te hastalık şekillenip şekillenmemesine göre Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon sonuçları verilmiştir. Bu tabloda da görüldüğü gibi hastalık (-) grupta Th₁ yönünde TNF- α ve IL-2 artış gösterirken; Th₂ yönünde IL-4 ve IL-5 artış gösterdi. Buna göre Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon dengesinin değişmediği tespit edildi.

Tablo 4: Hastalık Şekillenip Şekillenmediğine Göre Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁			Th ₂		
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
Hastalık (-) (n=90)						
Hastalık (+) (n=90)						

 : Sitokin düzeyinin yüksek,  : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

Doğum şekline göre hastalık şekillenen ve şekillenmeyen gruplar arası serum sitokin düzeyine ait bulgular tablo 5'te verilmiştir. Buna göre; serum IFN- γ düzeyi en yüksek ND (-) grubunda ($506,64 \pm 97,54$ pg/ml) tespit edildi. Normal doğum yapan hastalık (-) grup ile GD (-) grup arasında istatistiki bir fark olmadığı; ND (-) grup ile ND (+) ve GD (+) arasında ise anlamlı derece yüksek bir fark olduğu bulundu ($P < 0,001$). Normal doğum yapıp hastalık (-) grupta ($574,29 \pm 34,39$ pg/ml) TNF- α düzeyi ND (+) ($202,96 \pm 38,66$ pg/ml), GD (-) ($79,38 \pm 14,52$ pg/ml) ve GD (+) ($55,01 \pm 13,52$ pg/ml) gruplara göre yüksek bulunurken ($P < 0,001$), GD (-) ve GD (+) grupları arasında istatistiki bir fark bulunmadı ($P > 0,05$).

Gruplar arasında IL-2 düzeyine bakıldığında ise en yüksek ND (-) ($1591,30 \pm 241$ pg/ml) grupta tespit edildi ($P < 0,001$). Normal doğum (-) grubu ile ND (+), GD (-) ve GD (+) grupları arasında ise istatistiki olarak bir fark bulunmadı ($P > 0,05$).

Serum IL-4 düzeyi bakımından en yüksek değer ND (-) grubunda ($1386,99 \pm 53,4$ pg/ml) tespit edilirken, ND (+), GD (-) ve GD (+) grupları arasında serum IL-4 düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark belirlenmedi.

Serum IL-5 düzeyine bakıldığında ise en yüksek GD (-) grubunda ($261,16 \pm 188$ pg/ml) iken, en düşük ise GD (+) grubunda ($41,50 \pm 6,69$ pg/ml) tespit edildi. İnterlökin-5 düzeyinde ise gruplar arasında istatistiki olarak bir fark tespit edilmedi.

Normal doğum (-) grupta IL-10 düzeyinin en yüksek olduğu görüldü ($787,74 \pm 83,35$ pg/ml). Normal doğum (-) grupla diğer üç grubun IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark olduğu görüldü ($P < 0,001$).

Normal doğum (+) grupla GD (-) grubu arasında ve ND (+) grubu ile GD (+) grubu arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi.

Normal doğum (-) grupta serum SOCS3 düzeyi ($12,98 \pm 2,69$ ng/ml) açısından diğer gruplar arasında istatistiki olarak fark bulunurken ($P < 0,001$), GD (-) grubunda bir fark bulunmadı ($P > 0,05$).



Tablo 5: Doğum Şekline Göre Hastalık (-) ve Hastalık (+) Grupları Arasındaki Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (-)		ND (+)		GD (-)		GD (+)		P
	$\bar{x}\pm s$	Mediyan	$\bar{x}\pm s$	mediyan	$\bar{x}\pm s$	mediyan	$\bar{x}\pm s$	mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	506,64 $\pm$ 97,54 ^a	248	167,91 $\pm$ 50,6 ^b	58,19	226,40 $\pm$ 58,6 ^{ab}	68,60	122,26 $\pm$ 28,18 ^b	65,35	***
TNF- α (pg/ml)	574,29 $\pm$ 34,39 ^a	671,22	202,96 $\pm$ 38,66 ^b	102,70	79,38 $\pm$ 14,52 ^c	23,46	55,01 $\pm$ 13,52 ^c	17,34	***
IL-2 (pg/ml)	1591,30 $\pm$ 241 ^a	1097	629,89 $\pm$ 163,9 ^b	335,90	620,82 $\pm$ 102,8 ^b	280,30	418,27 $\pm$ 59,88 ^b	304,40	***
IL-4 (pg/ml)	1386,99 $\pm$ 53,4 ^a	1332	887,37 $\pm$ 77,59 ^b	835,30	928,37 $\pm$ 79,14 ^b	909,20	903,32 $\pm$ 73,05 ^b	947	***
IL-5 (pg/ml)	192,50 $\pm$ 17,44	196,95	162,92 $\pm$ 17,01	131,80	261,16 $\pm$ 188	43,50	41,50 $\pm$ 6,69	25,32	-
IL-10 (pg/ml)	787,74 $\pm$ 83,35 ^a	797,80	239,65 $\pm$ 62,02 ^b _c	57,03	244,73 $\pm$ 25,38 ^c	194,7	325,67 $\pm$ 28,44 ^b	367,35	***
SOCS3 (ng/ml)	12,98 $\pm$ 2,69 ^a	4,82	3,22 $\pm$ 1,29 ^b	1,08	7,14 $\pm$ 2,19 ^{ab}	1,42	2,54 $\pm$ 0,98 ^b	1,16	***

-: P>0,05, ***: P<0,001.

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak önemlidir (P>0,05).

Tablo 6’da gruplar arasındaki Th₁/Th₂ polarizasyon sonuçları verildi. Tablodan da anlaşılacağı gibi ND (-) grubunda IFN- γ , TNF- α ve IL-2 düzeyi diğer gruplara göre yüksek bulundu. Buna göre gruplar arası ND (-) grubunda polarizasyon dengesinin Th₁ yönünde olduğu tespit edildi.

Tablo 6: Gruplar Arası Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁				Th ₂	
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND (-) (n=45)	↑	↑	↑	↑		↑
ND (+) (n=45)				↓		↓
GD (-) (n=45)					↔	
GD (+) (n=45)	↓	↓	↓		↔	

 : Sitokin düzeyinin yüksek,  : Sitokin düzeyinin düşük,
 : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

Doğum şekline göre metritis şekillenen hayvanların serum sitokin düzeylerine ait bulgular Tablo 7’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre serum sitokin IL-5 düzeyinde ND yapanlarda (167,34±21,69 pg/ml) GD yapanlara (66,09±21,95 pg/ml) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (P<0,01).

Metritis şekillenen hayvanlarda serum IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 ve SOCS3 düzeylerine bakıldığında ise ND ve GD yapan gruplar arasında istatistiki olarak bir fark bulunmadığı tespit edildi (P>0,05).

Tablo 7: Doğum Şekline Göre Metritis Şekillenen Hayvanlarda Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (n=11)		GD (n=11)		P
	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	359,97 $\pm$ 168,45	58,19	190,09 $\pm$ 104,91	60,70	-
TNF- α (pg/ml)	238,09 $\pm$ 52,55	243,43	109,37 $\pm$ 44,47	18,71	-
IL-2 (pg/ml)	911,47 $\pm$ 396,75	465,30	440,01 $\pm$ 117,81	346,20	-
IL-4 (pg/ml)	946,60 $\pm$ 130,18	834	900,93 $\pm$ 106,32	947	-
IL-5 (pg/ml)	167,34 $\pm$ 21,69	150	66,09 $\pm$ 21,95	34,42	**
IL-10 (pg/ml)	487,58 $\pm$ 188,68	174,40	433 $\pm$ 46,20	381,95	-
SOCS3 (ng/ml)	6,21 $\pm$ 4,50	1,28	4,94 $\pm$ 3,69	1,46	-

-. P>0,05, **: P<0,01.

Tablo 8’de doğum şekline göre klinik metritis şekillenen ineklerdeki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu verilmiştir. Bu tabloya göre ND (+) ineklerde IL-5 düzeyinin artış görülmesine rağmen Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon dengesinin değişmediği tespit edildi.

Tablo 8: Doğum Şekline Göre Klinik Metritis Şekillenen Hayvanların Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁				Th ₂	
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND(+)						
(n=11)	↔	↔	↔	↔	↑	↔
GD(+)						
(n=11)						

↑ : Sitokin düzeyinin yüksek,
↔ : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

Tablo 9’da doğum şekline göre klinik mastitis şekillenen hayvanların serum sitokin düzeyleri verilmiştir. Buna göre; serum TNF- α ve IL-4 düzeylerinin ND yapanlarda (169,73 $\pm$ 72,49 pg/ml; 870,57 $\pm$ 134,46 pg/ml) GD yapanlara (29,45 $\pm$ 19,15 pg/ml; 555,76 $\pm$ 179,23 pg/ml) oranla istatistiki olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (P<0,05). Serum IL-5 düzeyi ND yapanlarda daha yüksek (157,8 $\pm$ 29,25 pg/ml) bulunurken, IL-10 düzeyi GD yapanlarda daha yüksek (385,9 $\pm$ 64,67 pg/ml) tespit edildi (P<0,01). Serum IFN- γ , IL-2 ve SOCS3 düzeylerinde ise anlamlı bir fark tespit edilmedi (P>0,05).

Tablo 9: Doğum Şekline Göre Klinik Mastitis Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (n=12)		GD (n=12)		P
	$\bar{x}\pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x}\pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	84,13 $\pm$ 18,93	71,5	80,93 $\pm$ 14,11	67	-
TNF- α (pg/ml)	169,73 $\pm$ 72,49	19,57	29,45 $\pm$ 19,15	10,70	*
IL-2 (pg/ml)	397,11 $\pm$ 84,07	386,4	417,83 $\pm$ 126,41	300,8	-
IL-4 (pg/ml)	870,57 $\pm$ 134,46	748,6	555,76 $\pm$ 179,23	472,40	*
IL-5 (pg/ml)	157,8 $\pm$ 29,25	124	29,76 $\pm$ 5,69	27,2	**
IL-10 (pg/ml)	129,29 $\pm$ 57,48	78	385,9 $\pm$ 64,67	396,5	**
SOCS3 (ng/ml)	1,44 $\pm$ 0,35	1,08	1,02 $\pm$ 0,18	0,75	-

-.: P>0,05, *: P<0,05, **: P<0,01.

Tablo 10’da doğum şekline göre klinik mastitis şekillenen ineklerdeki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu verilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi ND (+) ineklerde IL-4 ve IL-5 konsantrasyonunda artış gözlemlendi. Buna göre ND (+) grubunda Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon dengesinin Th₂ yönünde olduğu tespit edildi.

Tablo 10: Doğum Şekline Göre Klinik Mastitis Şekillenenlerde Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁			Th ₂		
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND(+)						
(n=12)						
GD(+)						
(n=12)						

 : Sitokin düzeyinin yüksek,

 : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

Doğum şekline göre RS şekillenen hayvanların serum sitokin düzeyleri Tablo 11’de verilmiştir. Buna göre; serum IL-5 düzeyi ND yapanlarda (127,67±30,27 pg/ml) GD yapanlara (26,45±3,87 pg/ml) oranla daha yüksek tespit edildi (P<0,05). Serum IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 ve SOCS3 düzeylerinde ise gruplar arasında bir fark bulunmadı (P>0,05).

Tablo 11: Doğum Şekline Göre Retensiyo Sekundinarum Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (n=11)		GD (n=11)		P
	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	85,31±18,36	52,79	102,33±37,32	65,35	-
TNF- α (pg/ml)	247,52±75,53	137,2	48,46±11,84	47,79	-
IL-2 (pg/ml)	331,05±105,43	222	487,67±119,14	304,4	-
IL-4 (pg/ml)	741,10±201,11	343,7	1115,59±138,54	1024	-
IL-5 (pg/ml)	127,67±30,27	115,60	26,45±3,87	25,06	*
IL-10 (pg/ml)	183,53±68,31	16,36	220,59±44,57	170,6	-
SOCS3 (ng/ml)	1,35±0,54	0,57	1,95±0,58	1,59	-

-. P>0,05, *. P<0,05.

Tablo 12’de doğum şekline göre RS şekillenen ineklerdeki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu verilmiştir. Buna göre ND (+) ineklerde sadece IL-5 konsantrasyonunda artış görülmesine rağmen Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon dengesinin değişmediği tespit edildi.

Tablo 12: Doğum Şekline Göre Retensiyo Sekundinarum Şekillenen Hayvanların Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁				Th ₂	
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND(+) (n=11)		↔			↑	
GD(+) (n=11)	↔		↔	↔		↔

↑ : Sitokin düzeyinin yüksek,
 ↔ : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

Tablo 13’te doğum şekline göre ayak hastalıkları şekillenen hayvanların serum sitokin düzeyleri verilmiştir. Buna göre; serum IL-5 düzeyi ND yapanlarda daha yüksek ($176,8 \pm 47,78$ pg/ml) bulunurken ($P < 0,05$), IL-10 düzeyi GD yapanlarda daha yüksek ($324,18 \pm 35,38$ pg/ml) tespit edildi ($P < 0,001$). Serum IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4 ve SOCS3 düzeylerinde ise anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P > 0,05$).

Tablo 13: Doğum Şekline Göre Ayak Hastalıkları Şekillenen Hayvanların Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokin	ND (n=11)		GD (n=11)		P
	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	Mediyan	
IFN- γ (pg/ml)	44,85 $\pm$ 6,30	35,41	97,95 $\pm$ 24,96	60,99	-
TNF- α (pg/ml)	61,15 $\pm$ 27,24	16,02	16,50 $\pm$ 1,50	16,93	-
IL-2 (pg/ml)	272,9 $\pm$ 87,1	113,7	215,7 $\pm$ 45,79	173,25	-
IL-4 (pg/ml)	898,63 $\pm$ 144,72	873	943,75 $\pm$ 79,24	1024	-
IL-5 (pg/ml)	176,8 $\pm$ 47,78	124	34,10 $\pm$ 8,55	24,73	*
IL-10 (pg/ml)	45,08 $\pm$ 11,47	32,72	324,18 $\pm$ 35,38	367,65	***
SOCS3 (ng/ml)	1,285 $\pm$ 0,37	0,92	0,81 $\pm$ 0,12	0,68	-

-.: P>0,05, *: P<0,05, ***: P<0,001.

Tablo 14'te doğum şekline göre ayak hastalıkları şekillenen ineklerdeki Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu verildi. Bu tabloya göre ND (+) grubunda IL-5 konsantrasyonunda, GD (+) grubunda IL-10 konsantrasyonunda artış görülmesine rağmen Th₁/Th₂ sitokin polarizasyon dengesinin değişmediği tespit edildi.

Tablo 14: Doğum Şekline Göre Ayak Hastalıkları Şekillenen Hayvanların Th₁/Th₂ Sitokin Polarizasyonu

	Th ₁				Th ₂	
	IFN- γ	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10
ND(+)						
(n=11)		↔			↑	
GD(+)						
(n=11)	↔		↔	↔		↑

↑ : Sitokin düzeyinin yüksek,
↔ : Sitokin düzeyini değişmediğini simgelemektedir.

6.TARTIŞMA ve SONUÇ

Süt ineklerinde geçiş dönemi dediğimiz periparturient dönem daha önceleri Grummer (124) ve Drackley (125) tarafından doğum öncesi ve doğum sonrası 3 haftalık aralık olarak tanımlanmıştır. Periparturient dönem sağlığı, sonraki dönemlerde üreme ve üretim performansı açısından önemli bir belirleyicidir (126). Birçok araştırmacı, ani fizyolojik değışikliklerle karakterize olan bu dönemi değışik şekillerde tanımlamışlardır (124, 125, 127, 128). Ancak birçok faktörü minimum düzeye indirgeyerek belli başlı birkaç kritik noktaya değinmişlerdir. Bunlar NED, oksidatif stres, yangı, bağışıklık ve Ca seviyesindeki azalma gibi konulardır. Bu değışikliklerin çoğu pp dönemde yoğunlaşırken prepartum dönemde bağışıklık sistemindeki değışiklikler daha önemlidir (129). Periparturient dönemde oluşan hormonal, metabolik, sindirim, bağışıklık ya da nörolojik sistemlerde meydana gelen değışiklikler sadece metabolizma hastalıklarının değil aynı zamanda metritis ve mastitis gibi enfeksiyöz hastalıkların da riskini artırmaktadır (130). Metritis gibi uterus enfeksiyonları doğumdan sonraki ilk 3 hafta boyunca uterusun patojenik bakteriyel enfeksiyonunun sonucu olarak şekillenmektedir. Bu enfeksiyonlar süt ineklerinin sağlığını ve fertilitelerini etkilediğı için önem arz etmektedir. Azalan süt verimi, tedavi maliyetleri ve fertilitede düşüklüklere neden olması sebebiyle uterus enfeksiyonlarının Amerika Birleşik Devletlerinde süt endüstrisinde yıllık 650 milyon doları aşan maddi bir zararı olduğu bildirilmiştir (9, 131, 132).

Yine RS insidansının yüksek olması da süt ineklerinin üretkenlik ve üreme performansı açısından pp dönemde önemli reproduktif problemlere neden olması sebebiyle büyük ekonomik kayıplarla sonuçlanmaktadır (133). Sti işletmeler için büyük bir problem olan mastitis ve ayak hastalıkları da ekonomik kayıplar açısından önem arz etmektedir. Periparturient dönemde Şekillenen bu tür bozuklukların tedavi, koruma ve kontrolünde hayvanın immün sisteminin güçlü tutulması önemli bir rol oynamaktadır.

Sitokinler; inflamasyon ve baĒıĒıklık dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreci etkileyen çözünür proteinlerdir. Yabancı antijenlere ve ajanlara karĒı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası iliĒkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta görev alırlar (134, 135).

İnterferon- γ , doĒal ve adaptif baĒıĒıklıĒın birbirleriyle olan iletiĒiminde rol alır ve hücre içi patojenlere karĒı konak baĒıĒıklıĒı için kritik öneme sahiptir (135). Vitanberga-Verza ve ark., (99) yaptıkları alıĒmada, klinik ve subklinik mastitisli ineklerde 6 gün boyunca sitokin düzeylerini incelemiĒlerdir. Sonuçta klinik mastitisli ineklerde IFN- γ düzeyi yüksek bulunmuĒtur. Ancak, semptomların hafiflemesiyle IFN- γ 'nın da azalma eĒiliminde olduĒunu bildirmiĒlerdir. Ayak hastalıklarıyla ilgili yapılan bir alıĒmada ise bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak IFN- γ konsantrasyonunda da artıĒ olduĒu ileri srlmĒtur (136). İneklerde doĒum anındaki IFN- γ konsantrasyonları ve hastalıklarla olan iliĒkisi üzerine alıĒma bulunmamaktadır.

Sunulan tezde de doğum anındaki serum IFN- γ düzeyinin ND ve GD yapan inekler arasında farklı olmadığı, ancak GD yapıp ayak hastalığı şekillenen ineklerde IFN- γ konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tümör nekrozis faktör- α vücut için hem yararlı hem de zararlı özelliklere sahip proinflamatuvar bir sitokindir. Tümör nekrozis faktör- α 'nın sistemik etkileri, ateşin indüklenmesini ve akut faz protein sentezini içerir. Bu lokal ve sistemik etkiler, enfeksiyona karşı konağın doğal bağışıklık savunması için faydalı olsa da TNF- α konağın yaşamını tehdit edebilen yüksek inflamatuvar yanıtlarla da ilişkilidir. Spesifik olarak, TNF- α 'nın şok, doku yaralanması, vasküler sızıntı, çoklu organ yetmezliği ve düzensiz koagülopatiyi indüklediği bildirilmiştir (135). İneklerde doğumun şekillendiği gün plazma TNF- α 'nın önemli oranda arttığı buna bağlı olarak fetal membranların ayrılması ve atılmasının inflamatuvar sürecinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (133). Adı geçen çalışmada, Karan Fries ve Sahiwal ırkı ineklerde prepartum 21, 14, 7. günde, buzağılama günü, pp 1 ve 2. günlerde plazma örnekleri alınmış ve plazma TNF- α düzeylerinin buzağılamaya doğru arttığını ancak buzağılama gününde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada buzağılama gününde ve buzağılamadan bir gün önce, her iki ırkta da RS şekillenmeyenlere kıyasla RS gelişen ineklerde önemli ölçüde daha düşük TNF- α konsantrasyonları gözlenmiştir. Chandra ve ark.,'nın (137) yaptıkları çalışmada da benzer bulgular bildirilmiştir. İneklerde doğum şekli ile TNF- α düzeyleri yine doğumun şekline göre RS şekillenme oranları ile TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki üzerine herhangi bir literatüre rastlanmamıştır.

Sunulan tezde ise ND yapan RS gelişen ve GD yapan RS gelişen hayvanlar arasında TNF- α düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak, GD yapanlara nazaran ND yapanlarda TNF- α düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Galvao ve ark.,'nın (138) yaptıkları çalışmada serum TNF- α konsantrasyonunun buzağılamada ve pp 7 ile 21. günlerde sağlıklı ineklere kıyasla metritisli ineklerde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Cui ve ark.,'nın (139) yaptıkları çalışmada ise prepartum 7, buzağılama günü ve pp 7. günlerdeki TNF- α konsantrasyonunun pp döneminde şekillenen metritislerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Sunulan tezde de ND ve GD yapanlarda pp döneminde şekillenen klinik metritislerle TNF- α düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tümör nekrozis faktör- α ve diğer sitokinlerin hayvanı sistemik olarak etkileyebilmesi için konsantrasyonlarının çok yüksek olması ve hayvanın klinik semptom göstermesi gerektiği ileri sürülmektedir (140). Sunulan tezde kullanılan ineklerde genel durumunu etkileyecek bir tablo söz konusu olmaması ve dolayısıyla sistemik bir probleme sahip olmamaları sebebiyle TNF- α konsantrasyonlarının metritisli hayvanlarda doğum şekline göre değişmediği düşünülebilir.

Doku hasarına ve mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak bağışıklık hücreleri, involüsyon veya doğum sırasında uterus ve meme bezini istila eder ve IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek seviyelerde üretirler (141). Erken laktasyon döneminde prepartum döneme kıyasla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (141,142).

Deneysel olarak *Escherichia coli* lipopolisakkaridi (LPS) verilerek mastitis oluşturulan bir çalışmada (143) ineklerde plazmada, infüzyondan 4 saat sonra, yani maksimum klinik skorun gözlemlendiği zaman noktasında IL-6'da ve TNF- α 'da bir artış eğilimi olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, mastitiste IL-6 ve TNF- α 'nın yükseldiğini gösteren önceki birkaç çalışma ile de paralel bulunmuştur (144–146). Shaheen ve ark., (95) subklinik ve klinik mastitisli melez süt ineklerinde TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki artışın bu sitokinlerin mastitis gelişiminin erken evresindeki rollerini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Lehtolainen ve ark., (147) deneysel olarak oluşturdukları *Escherichia coli* enfeksiyonunda TNF- α 'nın sütte saptandığını, ancak serumda hem erken laktasyonda hem de geç laktasyonda saptanmadığını bildirmişlerdir. Doğum şeklinin pp dönemde mastitis oluşmasındaki rolü üzerine TNF- α 'nın etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Sunulan tezde mastitis şekillenen hayvanların doğum şekline göre hayvanların serum sitokin düzeyleri incelendiğinde ise TNF- α 'nın ND yapan hayvanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür ($P<0,05$).

Nazifi ve ark.,'nın (136) yaptıkları bir çalışmada bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak inflamatuvar medyatörlerin (TNF- α , IFN- γ) ve akut faz proteinlerinin (serum amiloid A, haptoglobulin) konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Prepartum dönemde ayak enfeksiyonu olan ineklerde yangıya ve endotoksemiye bağlı olarak TNF- α konsantrasyonunda artış olduğu ileri sürülmektedir (148). İneklerde ayak hastalıklarının gelişimi ile doğum anındaki serum TNF- α düzeyini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tezde ise ayak hastalığı şekillenen hayvanların doğum şekline göre TNF- α düzeylerinin farklı olmadığı tespit edildi. Tümör nekrozis faktör- α 'nın yangının şiddetiyle artış gösterdiği bilinmektedir.

Bu çalışmada da doğum anındaki sağlıklı inekler kullanıldığından gruplar arasında bir fark olmadığı düşünülmektedir.

İnterlökin-10, inflamasyonu sınırlamada ve enfeksiyona karşı adaptif bağışıklık tepkisinin doğasını etkilemede merkezi bir rol oynar. Tip 2 yardımcı T lenfositleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir (135).

Th₁ polarizasyonunun uyarılmasında önemli bir rol alan IL-10, IFN- γ ve IL-12' yi baskılayarak Th₁/Th₂ dengesini Th₂ yönünde değiştirmektedir (149). Islam ve ark.,'nın (110) yaptıkları bir çalışmada prepartum 15, buzağılama günü, pp 15 ve 30. gün aldıkları kan serumlarında IL-10 düzeyini incelemişlerdir. Buna göre pp döneminde klinik metritis gelişen ineklerin serum IL-10 düzeyleri prepartum 15, buzağılama günü ve pp 15. günde sağlıklı ineklere oranla daha yüksek bulunmuştur. Yine yapılan bir başka çalışmada buzağılama günü, pp 14 ve 21. günlerde alınan serum örneklerinde klinik metritisli ve sağlıklı hayvanlar karşılaştırıldığında buzağılama günündeki IL-10 konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (138). Sunulan bu tezde de doğum anında alınan serumlarda ND (-) grubunda IL-10 düzeyinin en yüksek olduğu, doğum şekline göre yapılan karşılaştırmada ise IL-10 düzeyleri arasında bir fark olmadığı tespit edildi. Sitokinlerin düzeylerinin hava sıcaklığı, ırk, yaş, rasyon ve stresler gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Sunulan bu tezde de önemli bir fark çıkmama nedeninin hayvanların yaşlarının ve ırklarının diğer çalışmalarda kullanılan hayvan materyalinin yaş ve ırklarından farklı olmasından ya da farklı rasyonla beslenmeleri gibi sebeplerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Shahen ve ark., (95) klinik mastitis, subklinik mastitis ve sağlıklı süt ineklerindeki IL-10 düzeyini incelediklerinde klinik mastitisli hayvanlarda diğer iki gruba göre bu sitokinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bochniarz ve ark., da (150) subklinik mastitisli ineklerde serum antiinflamatuvar IL-10 düzeyinin sağlıklı ineklere oranla anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. şafak ve ark. (151) SHS ve IL-10 düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları bir çalışmada ise SHS ile IL-10 arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaların tersine Shen ve ark. (152) yaptıkları çalışmada sağlıklı, subklinik ve klinik mastitisli inekleri karşılaştırdığında IL-10 düzeyinin subklinik mastitisli ineklerde önemli bulunurken, klinik mastitisli ineklerde çok önemli bir şekilde yüksek çıktığını bildirmişlerdir. Bunun nedeninin de klinik mastitisli ineklerde inflamatuvar semptomların daha belirgin olması ve akut proinflamatuvar faktörlerin yükselmesinin meme dokularına ve hatta tüm vcoda zarar vermesi olabileceğini bildirmişlerdir. Sunulan bu tezde de doğum şekline göre mastitis şekillenen hayvanların serum sitokin düzeyleri incelendiğinde IL-10 düzeyi GD yapanlarda daha yüksek tespit edildi. G doğumun daha büyük bir stres kaynağı olması nedeniyle IL-10 düzeyinin bu grupta daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

IL-4 ise adaptif hümoral immüniteye aracılık eder ve hücrelerin hem indükleyicisi hem de efektörü olarak işlev gören Th₂ hücrelerinin önemli bir sitokinidir. Ayrıca IL-4, IFN- γ 'nın makrofaj aktive edici etkilerini antagonize eder ve böylece hücre aracılı immün reaksiyonları inhibe eder. Bochniarz ve ark.'nın (150) yaptıkları çalışmada, subklinik mastitisli ineklerde IL-4 düzeyinin sağlıklı ineklere oranla önemli derecede artış gösterdiği ileri srlmştır. şafak ve

ark.,'nın (153) yaptıkları çalışmada *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* kaynaklı mastitislerde sağlıklı hayvanlara oranla IL-4 düzeyini düşük olarak saptamışlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Fonseca ve ark., (154) mastitisli ve sağlıklı hayvanlarda IL-4 konsantrasyonlarında farklılık tespit edememişlerdir.

Doğum şeklinin pp dönemde mastitis oluşmasındaki rolü üzerine IL-4'ün etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Sunulan tezde mastitis şekillenen hayvanların doğum şekline göre hayvanların serum sitokin düzeyleri incelendiğinde ise ND yapan hayvanlarda serum IL-4 düzeyi daha yüksek tespit edildi.

İnterlökin-2, diğer Helper ve Sitotoksik T hücre popülasyonlarının replikasyonuna ve klonal farklılaşmasına ve nihayetinde immün yanıtın ve immünolojik belleğin başlamasına yol açan, aktive edilmiş T lenfositleri tarafından salgılanan bir sitokindir (155). Yapılan bir çalışmada RS olan ineklerle sağlıklı inekler karşılaştırıldığında IL-2 düzeyinin RS olan ineklerde önemli derecede düşük olduğu bildirilmiştir (156). Bu tezde de RS şekillenen hayvanların doğum şekline göre hayvanların serum sitokin düzeyleri incelendiğinde ise doğum şekline göre IL-2 düzeyinin değişmediği tespit edildi.

Šerstnova ve ark., (157)'nın yaptıkları bir çalışmada mastitisli ve sağlıklı inekler karşılaştırıldığında süt IL-2 konsantrasyonlarının mastitisli ineklerde yüksek olduğunu ve üç gün boyunca yapılan ölçümlerde stabil kaldığını bildirmişlerdir. Ancak başka bir çalışmada ise deneysel olarak *Staphylococcus aureus* ile enfekte olmuş sığır meme bezinde, IL-2 düzeyinin, erken inflamasyon sırasında önemli ölçüde sürekli bir düşüş gösterdiği ileri sürülmüştür (158). Sunulan bu tezde de ND (-) hayvanlarda IL-2 düzeyinin en yüksek olduğu ve pp

dönemde mastitis gelişen ineklerin doğum anındaki serum IL-2 düzeylerinin doğum şekline göre değişmediği tespit edildi. İnterlökin-2 seviyesindeki bu farklılığının inflamasyonun dönemi, ırk ve rasyon farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sitokin sinyal baskılayıcı 3, sitokin sinyal iletim yolunu negatif olarak düzenleyen bir proteindir (159). Yapılan bir çalışmada SOCS3'ün çeşitli inflamasyonlu uyarılarla modüle edilebileceği ve bağışıklık moleküllerinin sinyal etkileşimlerini engellediği gösterilmiştir (160). İlginç bir şekilde başka bir çalışmada (161) SOCS3 interferansının, LPS ile indüklenen 3T3-L1 adiposit inflamasyon modelinde TNF- α ve IL-1 β 'nın yukarı regülasyonunu bloke ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, sığır mastitisinde inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde SOCS3'ün rolü hala belirsizdir (161). Sığır bağışıklığının sürdürülebilmesi için normal IL-6 ve IFN- γ seviyeleri gereklidir. Ayrıca SOCS3'ün, IL-6 ve IFN- γ 'nın anahtar inhibitörlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Bu durum, SOCS3'ün süt ineklerinde mastitis gelişiminde potansiyel bir rolü olabileceğini göstermektedir (162). Sitokin sinyal baskılayıcı 3 ile ilgili veteriner hekimlikte yapılan çalışmalar çok azdır. Bu tezde de ND yapan ancak hastalık şekillenmeyen hayvanlarda SOCS3 konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla da doğum şekline göre ele alınan dört hastalık düzeyinde de anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sunulan bu tezde GD yapan pp hastalık şekillenen hayvanlarda serum sitokin konsantrasyonları genel olarak daha düşük belirlenmiştir. Bu durumun güç doğumun hayvanı normal doğumdan daha fazla strese sokması ve daha yüksek kortizol salınımına sebep olmasına bağlı olarak immun sistemin baskılanması sebebiyle gelişebileceği düşünülmektedir.

Yine bu noktada da SOCS3'ün sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkilerinin güç doğumla birlikte daha da artacağı ileri sürülebilir. Ancak sığırlarda SOCS3 ile pp dönem hastalıklarını inceleyen yayınların sayısının az olduğu da aşıkardır.

Th₁ hücreleri IFN- γ , IL-2 ve TNF- α dahil olmak üzere fagosit aracılı konak savunması ve hücre içi patojenlere karşı koruyucu bir dizi inflamatuvar sitokin üretir. Th₂ hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi birçok antiinflamatuvar sitokin üretir. İnterlökin-4 ve IL-10, antiinflamatuvar sitokin olarak kabul edilirken, IL-6'nın proinflamatuvar özelliği de vardır (163). Bu sitokin grupları yangı durumlarında önemli rol oynamaktadır. İnflamasyonun seyrine göre artış veya azalış göstermektedirler. Bu değişimlerin, aynı gruba ait sitokinlerde aynı anda Th₁ grubunda ya da Th₂ grubunda artış ya da azalış olması beklenmez. Artan veya azalan sitokinler çoğunlukla hangi gruptaysa o gruba göre yorumlaması yapılır (140,164).

İnsanlarda gebelik sırasında Th₂ grubunun baskın olduğu, doğum sonrası normal Th₁/Th₂ oranına geri dönüldüğü bildirilmiştir (165). Gebe ineklerde de Th₂ grubunun baskın olduğu ileri sürülmektedir (166). Gebelik sırasında Th₁ grubunun baskın olmasıyla gebelik kayıpları olduğu bildirilse de gebelikteki Th₁/Th₂ polarizasyonu ineklerde net değildir (166, 167).

Süt ineklerinde doğum şekli ve hastalık şekillenip şekillenmemesine göre Th₁ ve Th₂ hücrelerinden üretilen sitokin gruplarının ayrı ayrı değerlendirilmesini yapan ve bu dengenin hangi yönde değiştiğine dair literatür bulunmamıştır. Yapılan çalışmalar çoğunlukla prepartum dönemi ve pp dönemi kapsamaktadır. Doğum anına ilişkin çalışmalar çok az bulunmakta ve bunlarda genelde ND yapan inekler üzerinedir, GD yapan ineklerde sitokin düzeylerine dair çalışma

bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar genellikle TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10 üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle IL-5 ve SOCS3 üzerine yapılan çalışmalar yok denecek kadar sınırlıdır. Sunulan tezde, doğum şekli ve hastalıklara göre yapılan dördütlü gruplandırmada ND(-) grubunda IFN- γ , TNF- α ve IL-2 konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonunun Th₁ yönünde olduğu bulundu. Yani hücresel immünitinin güçlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı. Bunu sağlamak için de bakır, çinko, A vitamini, selenyum, E vitamini, D3 (*Cholecalciferol*) ve D2 (*Ergocalciferol*) formundaki D vitamini takviyeleri tavsiye edilmektedir. Bunların dışında ineğin NED'ne girmesini engelleyecek kan keton seviyesini düşürecek beslenme programlarının düzenlenmesi tavsiye edilmektedir.

Normal doğum yapan grupta Th₁ grubundan TNF- α ve IL-2 düzeyinde ve yine ND yapan grupta Th₂ grubundan IL-4, IL-5 ve IL-10 düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında doğum şekline göre ND yapan ineklerde Th₁/Th₂ polarizasyon dengesinin Th₂ yönüne kaydığı ve bu durumlarda Th₂ yönü ile ilgili uygulamalar yapılarak hümmoral immünitinin güçlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı. Hümmoral immünitinin güçlendirilmesi için de Ig seviyelerini yüksek tutan aşı uygulamalarının yapılması (168), Ig düzeyinde artışlara neden olan *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamaları (169), homeopatik ilaçlar (Healwell VT-6, Dolisovet) (170,171), çeşitli peptitler (Melittin gibi) (172) yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Hastalık şekillenip şekillenmemesine göre Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonuna konu alan literatürde pek çalışma bulunmamaktadır. Şafak ve ark.,'nın (153) subklinik mastitisli ineklerde etkenlere göre yaptıkları çalışmada *Escherichia coli*

grubunda TNF- α ve IFN- γ konsantrasyonlarında artış olduğu ve buna bağlı olarak Th₁/Th₂ polarizasyon dengesinin Th₁ yönüne kaydığı, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus agalactiae* gruplarında ise TNF- α ve IFN- γ konsantrasyonlarında azalış olduğu ve buna bağlı olarak ise Th₁/Th₂ polarizasyon dengesinin Th₂ yönüne kaydığını bildirmişlerdir. Bu tezde hastalık (-) ve hastalık (+) karşılaştırıldığında Th₁/Th₂ polarizasyon dengesinin değişmediği belirlenmesine rağmen sonuçlar doğum şekli ve hastalıklara göre incelendiğinde ise ND yapıp da pp dönemde mastitis şekillenen ineklerde IL-4 ve IL-5 konsantrasyonunda artışa bağlı olarak Th₁/Th₂ polarizasyonunun Th₂ yönüne kaydığı görüldü. Bu sonuç Şafak ve ark.,'nın (153) verileriyle paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar neticesinde ND yapıp pp dönemde mastitis şekillenen ineklerde Th₂ yönünün yani hümmoral immünitenin desteklenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; bu tezden elde edilen veriler ışığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- Doğum şekline göre ND yapan ineklerde, kan serumu Th₁/Th₂ sitokin düzeylerine göre Th₂ polarizasyonunun olduğu tespit edildi. İneklerde periparturient dönemde immün sistemin baskılanmasıyla RS, uterus enfeksiyonları, mastitis ve fertilité problemlerinin daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu hastalıkların birçoğunun minimal düzeye indirilebilmesi için özellikle ND yapan ineklerde hümmoral immüniteyi destekleyecek girişimlerin yapılmasının yararlı olacağı,

- Sitokin sinyal baskılayıcı 3'ün doğum anındaki serum düzeyiyle doğum şekli ya da pp şekillenen hastalıklarla bir ilişkisi belirlenememesine rağmen SOCS3'e dair çalışmaların artırılmasının ineklerde immün sistemle ilgili çalışmalara katkı sağlayacağı,

- Veteriner hekimlikte özellikle TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi sitokinler üzerine yoğunlaşan çalışmalar bulunmasına rağmen Th₁/Th₂ polarizasyonuna yönelik çalışmaların az olduğu, bu sebeple Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonu ve pp dönemde şekillenebilecek önemli reproduktif hastalıklara karşı geliştirilecek koruma ve kontrol tedbirlerinde Th₁/Th₂ sitokin polarizasyonunu baz alan araştırmaların sayısının artırılmasının yararlı olacağı kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. TÜİK. "Tarım ve Orman Bakanlığı Hayvancılık Genel Müdürlüğü Temmuz2020." <https://www.tarimorman.gov.tr/sgb/Belgeler/SagMenuVeriler/HAYGEM.pdf> 07.09.2020.
2. Yılmaz Ö, Risvanli A. Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar-II. Evreklioğlu C (Editör). Gece Kitaplığı. 2020a.
3. Özsayın D. Economic Analysis of Dairy Cattle Farms in Turkey: A Case of Karacabey District. *Turkjans* 2019; 6(4): 759–765.
4. Roche JF. The Effect of Nutritional Management of the Dairy Cow on Reproductive Efficiency. *Anim Reprod Sci* 2006; 96(3–4): 282–296.
5. Gençoğlu H. İneklerde Beslenme-Retensiyon Sekundinarum İlişkisi. Türkiye klinikleri. 2012.
6. Peter AT, Vos PLAM, Ambrose DJ. Postpartum Anestrus in Dairy Cattle. *Theriogenology* 2009;71(9): 1333–1342.
7. Öcal H, Kalkan C. Puerperal Dönem Fizyolojisi. Editörler: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Medisan. 2019: 251–272.
8. Sheldon IM, Williams EJ, Miller ANA, Nash DM, Herath S. Uterine Diseases in Cattle after Parturition. *Vet J* 2008; 176(1): 115–121.
9. Sheldon IM, Cronin JG, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ. Defining Postpartum Uterine Disease and the Mechanisms of Infection and Immunity in the Female Reproductive Tract in Cattle. *Biolog Reprod* 2009; 81: 1025–1032.
10. Alaçam E. Sütçü İneklerde Geçiş Dönemi ve Önemli Sorunları. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi 2011; 2(2): 85-95.
11. Santos JEP, Rutigliano HM, Filho MFS. Risk Factors for Resumption of Postpartum Estrous Cycles and Embryonic Survival in Lactating Dairy Cows. *Anim Reprod Sci* 2009; 110(3–4):207–221.
12. Vergara CF, Döpfer D, Cook NB, et al. Risk Factors for Postpartum Problems in Dairy Cows: Explanatory and Predictive Modeling. *J Dairy Sci* 2014; 97: 4127–4140.
13. Noakes DE. The Puerperium and Care of the New Born. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW (Eds). *Arthur's Veterinary Reproduction and*

Obstetrics. 2009: 843.

14. Leslie KE. The Events of Normal and Abnormal Postpartum Reproductive Endocrinology and Uterine Involution in Dairy Cows: A Review. Can Vet J 1983; 24(3): 67–71.

15. Öcal H. Puerperal Dönem ve Sorunları. Editör: Alaçam E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, Medisan:Ankara 2015:223-240.

16. LeBlanc SJ. Postpartum Uterine Disease and Dairy Herd Reproductive Performance: A Review. Vet J 2008; 176(1): 102–114.

17. Sheldon IM. The Metritis Complex in Cattle. Veterinary Reproduction and Obstetrics. Tenth Edit. Elsevier Ltd. 2018.

18. Elmetwally MA. Uterine Involution and Ovarian Activity in Postpartum Holstein Dairy Cows. A Review. JVHC 2018; 1(4): 29–40.

19. Wathes DC, Cheng Z, Bourne N, et al. Differences between Primiparous and Multiparous Dairy Cows in the Inter-Relationships between Metabolic Traits, Milk Yield and Body Condition Score in the Periparturient Period. Domes Anim Endocrin 2007; 33(2): 203–225.

20. Crowe MA. Resumption of Ovarian Cyclicity in Post-Partum Beef and Dairy Cows. Reprod Domest Anim 2008; 5 : 20-28.

21. Kawashima C, Kaneko E, Montoya CA, et al. Relationship between the First Ovulation within Three Weeks Postpartum and Subsequent Ovarian Cycles and Fertility in High Producing Dairy Cows. J Reprod Dev 2006; 52(4): 479–486.

22. Sakaguchi M. Practical Aspects of the Fertility of Dairy Cattle. J Reprod Dev 2011; 57(1): 17-33.

23. Drillich M, Mahlstedt M, Reichert U, Tenhagen BA, Heuwieser W. Strategies to Improve the Therapy of Retained Fetal Membranes in Dairy Cows. J Dairy Sci 2006; 89(2): 627–635.

24. Dervishi E, Ametaj BN. Retained Placenta: A Systems Veterinary Approach. In: Ametaj BN(Editors). Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach. Springer International 2017: 1-276.

25. Mordak R, Anthony SP. Periparturient Stress and Immune Suppression as a Potential Cause of Retained Placenta in Highly Productive Dairy Cows: Examples of Prevention. Acta Vet Scand 2015; 57(1): 1–8.

26. Gürbulak K, Bademkiran S. Puerperal Dönem Sorunları. Editörler: Köker A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A. Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji. 3rd Edition, Medisan: Ankara 2019: 273-293.
27. Civelek T. Süt Sığırlarında Periparturient Dönem Hastalıklar ve Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri 2011; 7–10.
28. Tucho TT. Review on Retention of Placenta in Dairy Cows and It Is Economic and Reproductive Impacts. J Nat Sci Res 2017; 7(7).
29. Rohidas UA, Pande VV, Girme A, Kulkarni ND. Physiology and Causes of Retention of Fetal Membrane in Dairy Cows: An Overview. J P Sci 2018; 5(3): 1962-1968.
30. Kalkan C, Öcal H, Rişvanlı A, Aydın M. İneklerde Retensiyon Sekundinarum Olgularının Etiyopatogenezisi, Postpartum Uterus Enfeksiyonlarındaki Rolü, Sağaltım ve Korunma Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi 2011; 2(1): 49–57.
31. Özyurtlu N, Küçükbaşlan İ. Veteriner Doğum ve Jinekolojide Kullanılan Bazı Alternatif Tedavi Yöntemleri. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2019; 12(1): 60-65.
32. Djuricic D , Vince S, Ablondi M, Dobranic T, Samardzija M. Intrauterine Ozone Treatment of Retained Fetal Membrane in Simmental Cows. Anim Reprod Sci 2012; 134: 119–124.
33. Credille BC, Woolums AR, Giguère S, et al. Prevalence of Bacteremia in Dairy Cattle with Acute Puerperal Metritis.” J Vet Intern Med 2014; 28(5): 1606–1612.
34. Haimperl P, Arlt S, Borchardt S, Heuwieser W. Antibiotic Treatment of Metritis in Dairy Cows—A Meta-Analysis. J Dairy Sci 2017; 100(5): 3783–3795.
35. Küplülü Ş. İneklerde Uterus Enfeksiyonlarının Etiyopatogenezisi , Klinik Semptomları ve Sağaltım Girişimleri. Türkiye klinikleri 2011; 58-65.
36. Azawi OI. Postpartum Uterine Infection in Cattle. Anim Reprod Sci 2008; 105(3–4):187–208.
37. Sheldon IM, Cronin JG, Bromfield JJ. Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. Annu Rev Anim Biosci 2019; 7: 361–384.
38. Vural R, Ergün Y, Özenç E. Büyük ruminantlarda mastitis. In: Kaymaz

M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. (Editörler). Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları. Medipress 2016: 149-259.

39. Baştan A. Süt İneklerinde Mastitisin Dölverimi Üzerine Etkisi. Türkiye Klinikleri 2018; 66-71.

40. Ballou MA. Growth and Development Symposium: Inflammation: Role in the Etiology and Pathophysiology of Clinical Mastitis in Dairy Cows. J Anim Sci 2012; 90(5):1466–1478.

41. Ruegg PL. A 100-Year Review: Mastitis Detection, Management, and Prevention. J Dairy Sci 2017; 100(12): 10381–10397.

42. Baştan A. İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları. 2nd Edition, Ankara, 2013.

43. Atasever S, Erdem H. Estimation of Milk Yield and Financial Losses Related to Somatic Cell Count in Holstein Cows Raised in Turkey. J Anim Vet Adv 2009; 8(8): 1491-1494.

44. Sabuncuoğlu N, Çoban Ö. Mastitis Ekonomisi. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg 2006; 1: 1-5.

45. Şafak T, Rişvanlı A. Meme Sağlığı Üzerine Virüslerin Etkileri. Veteriner Hekimlikte Güncel Yaklaşımlar. Akademisyen Yayınevi. 2020: 55-70.

46. Singha S, Koop G, Persson Y, et al. Incidence, Etiology, and Risk Factors of Clinical Mastitis in Dairy Cows under Semi-Tropical Circumstances in Chattogram, Bangladesh. Animals 2021; 11(8): 2255.

47. İlhan Z. Mastitiste Teşhis ve İmmünoprofilaksi. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimler Dergisi 2018; 1-6.

48. El-Sayed A, Kamel M. Bovine Mastitis Prevention and Control in the Post-Antibiotic Era. Trop Anim Health Prod 2021; 53(2): 236.

49. Krömker V, Leimbach S. Mastitis Treatment—Reduction in Antibiotic Usage in Dairy Cows. Reprod Domes Anim 2017; 52: 21–29.

50. Rişvanlı A. Mastitisin Tedavisi. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi 2018; 7-12.

51. Baştan A, Gürbulak K. Metabolik Bozukluklar. Editörler: Köker A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A. Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji. 3rd

Edition, Medisan: Ankara 2019: 295–320.

52. Zhang G, Dervishi E, Ametaj BN. Milk Fever in Dairy Cows Is Preceded by Activation of Innate Immunity and Alterations in Carbohydrate Metabolism Prior to Disease Occurrence. *Res Vet Sci* 2018; 117: 167–77.

53. Bernard C, Kandiwa E, Mushonga B, Sajeni S, Habarugira G. A Study of the Incidence of Milk Fever in Jersey and Holstein Cows at a Dairy Farm in Beatrice, Zimbabwe. *J S Afr Vet Assoc* 2017; 88(1): 6–11.

54. Hernández-Castellano LE, Hernandez LL, Bruckmaier RM. Review: Endocrine Pathways to Regulate Calcium Homeostasis around Parturition and the Prevention of Hypocalcemia in Periparturient Dairy Cows. *Animal* 2020; 14(2): 330–338.

55. DeGaris PJ, Lean LJ. Milk Fever in Dairy Cows: A Review of Pathophysiology and Control Principles. *Vet J* 2008; 176(1):58–69.

56. Goff JP. The Monitoring, Prevention, and Treatment of Milk Fever and Subclinical Hypocalcemia in Dairy Cows.” *Vet J* 2008; 176(1): 50–57.

57. Blood DC, Radostits OM. *Veterinary Medicine*. 7nd Editio. Bailliere Tindall: Philadelphia. 1989.

58. Sevinç M, Başoğlu A. Sütçü Sığırlarda Ketozis ve Karaciğer Yağlanması Etiyopatogenezi ve Abomasum Deplasmanları İle İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi* 2011; 2(2): 123-130.

59. Gordon JL, LeBlanc SJ, Duffield TF. Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2013; 29(2): 433–445.

60. Hayırlı A, Kaynar Ö, Serbester U. Hepatik Lipidoz ve Ketozis. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi* 2012; 3(1): 38–69.

61. Şahal M. Ketozis ve Yağlı Karaciğer Sendromunun Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Tedavideki Başarısızlığın Nedenleri. 2011; 2(2): 140–150.

62. Mcart JAA, Nydam DV, Oetzel GR. Epidemiology of Subclinical Ketosis in Early Lactation Dairy Cattle. *J Dairy Sci* 2012; 95(9): 5056–5066.

63. Oetzel GR. Monitoring and Testing Dairy Herds for Metabolic Disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2004; 20(3): 651–674.

64. Doll K, Sickinger M, Seeger T. New Aspects in the Pathogenesis of Abomasal Displacement. *Veterinary J* 2009; 181(2): 90–96.

65. Biricik H. Süt sığırlarında abomasum deplasmanı. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi 2012; 3(1): 32-37.
66. Geishauser T, Leslie K, Duffield T. Metabolic Aspects in the Etiology of Displaced Abomasum. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2000; 16(2): 255-265.
67. Aksoy G. Abomasum Deplasmanı ve Torsiyonu. Türkiye Klinikleri 2014.
68. Caixeta LS, Herman JA, Johnson GW, McArt JAA. Herd-Level Monitoring and Prevention of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2018; 34(1): 83–99.
69. Akköse M, İzci C. Süt İneklerinde Yatma Süresinin Topallıklara Etkisi ve Yatma Süresini Etkileyen Faktörler Lalahan Hay Araşt Enst Derg 2017; 57(1): 44–51.
70. Yaylak E. Süt Sığırlarında Topallık ve Topallığın Bazı Özelliklere Etkisi. Hayvansal Üretim 49(1): 47-56.
71. Belge A, Bakir B, Gönenci R, Ormanci S. Subclinical Laminitis in Dairy Cattle: 205 Selected Cases. Turk J Vet Anim Sci 2005; 29(1):9–15.
72. Dutton R, Kate J, Barnes TS, Wright JD, Rabiee AR. Lameness in Dairy Cows: Farmer Perceptions and Automated Detection Technology. J Dairy Res 2020; 87(1): 67–71.
73. Pinedo P, Velez J, Manriquez D, Bothe H. Treatment Options for Lameness Disorders in Organic Dairies. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2017; 33(2): 377–87.
74. Yılmaz Ö, Risvanli A. İneklerde Periparturient Dönemde Sitokin Düzeylerine Etki Eden Faktörler. Veteriner Hekimlikte Güncel Yaklaşımlar. Akademisyen Yayınevi. 2020b.
75. Sordillo LM. Nutritional Strategies to Optimize Dairy Cattle Immunity. J Dairy Sci 2016; 99(6): 4967–4982.
76. Dadarwal D, Palmer C, Griebel P. Mucosal Immunity of the Postpartum Bovine Genital Tract. Therio 2017; 104: 62–71.
77. Sheldon IM. The Postpartum Uterus The Postpartum Period and Uterine Disease View Project The Impact of Metabolism on Host Cell Resilience to

Cholesterol-Dependent Cytolysins View Project. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2004; 20(3): 569-591.

78. Pascottini OB, LeBlanc SJ. Modulation of Immune Function in the Bovine Uterus Peripartum. *Theriogenology* 2020; 150: 193–200.

79. Sheldon IM, Bromfield JJ, Molinari PCC, Ormsby TJR. Preventing Postpartum Uterine Disease in Dairy Cattle Depends on Avoiding, Tolerating and Resisting Pathogenic Bacteria. *Theriogenology* 2020; 150: 158–165.

80. Dahiya S, Kumari S, Rani P, Kumar SO, Singh D. Postpartum Uterine Infection & Ovarian Dysfunction. *Indian J Med Res* 2018; 148(1): 64-70.

81. Sheldon IM, Cronin JG, Healey GD, et al. Innate Immunity and Inflammation of the Bovine Female Reproductive Tract in Health and Disease.” *Reprod* 2014; 148(3): 41-51.

82. Sheldon IM, Bromfield JJ, Molinari PCC, Ormsby TJR. Preventing Postpartum Uterine Disease in Dairy Cattle Depends on Avoiding, Tolerating and Resisting Pathogenic Bacteria. *Theriogenology* 2020; 150: 158–165.

83. Şentürk T. İmmün Sistemin Yanıtları. VIII. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 2011.

84. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 5th Edition, Elsevier, 2015.

85. Şengül A. Hücrel İmmün Yanıt. Türkiye Klinikleri Enfeksiyöz Hastalıkları 2008; 1(2): 19–22.

86. Akbulut H. Hümmoral İmmün Yanıt ve Antikorlar. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Konular 2008; 1(2): 6-13.

87. Kunkl M, Frasca S, Amormino C, et al. Cells T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells* 2020; 9(2): 482.

88. Wynn TA. Fibrotic Disease and The TH1/TH2 Paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(8): 583-594.

89. Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 Cell Development and Function. *Nat Rev Immunol* 2017; 18(2): 121–133.

90. Zhu J, Paul WE. CD4 T Cells: Fates, Functions, and Faults. *Blood* 2008; 112(5): 1557–1569.

91. Yang L, Wang P, Mi H, et al. Comparison of Th1 and Th2 Cytokines

Production in Ovine Lymph Nodes during Early Pregnancy. *Theriogenology* 2019; 123: 177–184.

92. Kapucu S. Kanser Hastalarında İnterlökin-2 Kullanımı ve Hemşirelik Yönetimi. *Hacettepe Üniv Hemşirelik Fakül Derg* 2015; 49–59.

93. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annual Rev Immunol* 2018; 36: 411-433.

94. Ramirez NA, Woytschak J, Boyman O. Interleukin-2: Biology, Design and Application. *Trends Immunol* 2015; 36(12):763–777.

95. Shaheen T, Ahmad SB, Rehman MU, et al. Investigations on Cytokines and Proteins in Lactating Cows with and without Naturally Occurring Mastitis. *Journal of King Saud University - Science* 2020; 32(6): 2863–2867.

96. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : An Overview of Signals, Mechanisms and Functions. 2004; *J Leukoc Biol* 75(2): 163–189.

97. De Weerd NA, Nguyen T. The Interferons and Their Receptors-Distribution and Regulation. *Immunol Cell Biol* 2012; 90(5): 483–491.

98. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon- γ During Innate and Adaptive Immune Responses. *Adv Immunol* 2007; 96: 41–101.

99. Vitenberga-Verza Z, Pilmane M, Serstnova K. et al. Identification of Inflammatory and Regulatory Cytokines IL-1 α -, IL-4-, IL-6-, IL-12-, IL-13-, IL-17A-, TNF- α -, and IFN- γ -Producing Cells in the Milk of Dairy Cows with Subclinical and Clinical Mastitis. *Pathogens* 2022; 11.

100. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem* 2017; 119(1): 105-110.

101. Diker K. 2005. İmmünoloji. 2nd Editio. Medisan.

102. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5): 733.

103. Boro P, Kumaresan A, Singh AK, et al. Expression of Short Chain Fatty Acid Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines in Utero-Placental Tissues Is Altered in Cows Developing Retention of Fetal Membranes. *Placenta* 2014;

35(7):455–460.

104. Yılmaz Ö, Risvanli A. İneklerde Postpartum Dönemdeki Hastalıklarda Sitokin Düzeyleri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2020c; 116–121.

105. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Cells Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis. *Cells* 2021; 10(11): 3000.

106. Milner J, Awasthi A, Oliver PM, Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front. Immunol* 2018; 9: 888.

107. Kelly-welch AE, Hanson EM, Boothby MB, et al. Interleukin-4 and Interleukin-13 Signaling Connections Maps. *Science* 2003; 300(5625): 1527–1528.

108. Huaxing W, Li B, Sun A, Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1172: 79–96.

109. Sascha R, Ouyag W. Regulation of Interleukin-10 Expression. *Adv Exp Med Biol* 2016; 941: 89–116.

110. Islam R, Kumar H, Nandi S, Rai RB. Determination of Anti-Inflammatory Cytokine in Periparturient Cows for Prediction of Postpartum Reproductive Diseases. *Theriogenology* 2013; 79(6): 974–979.

111. Jegalian AG, Wu H. Differential Roles of SOCS Family Members in EpoR Signal Transduction. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22(8): 853–860.

112. Linossi EM, Nicholson SE. Kinase Inhibition, Competitive Binding and Proteasomal Degradation: Resolving the Molecular Function of the Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS) Proteins. *Immunol* 2015; 266(1): 123–133.

113. Ilangumaran S, Ramanathan S, Rottapel R. Regulation of the Immune System by SOCS Family Adaptor Proteins. *Sem Immunolog* 2004; 16(6): 351–365.

114. Fujimoto M, Naka T. Regulation of Cytokine Signaling by SOCS Family Molecules. *Trends Immunol* 2003; 24(12): 659–666.

115. Lebrun P, Obberghen EV. SOCS Proteins Causing Trouble in Insulin Action. *Acta Physiol* 2008; 192(1): 29–36.

116. Dai L, Li Z, Tao Y, et al. Emerging Roles of Suppressor of Cytokine

Signaling 3 in Human Cancers. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112262.

117. Yu G, Zhao H, Wang P, Wang J, Zou L. The Roles of SOCS3 and STAT3 in Bacterial Infection and Inflammatory Diseases. *Scand Immunol* 2018; 88(6): 12727.

118. Cohen, J. 1988. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Pp. 237–406 in *The analysis of variance and covariance*, edited by J. Cohen.

119. Musal B, Köker A. Güç Doğumlar. Editörler: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Medisan*. 2019: 187–234.

120. Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB. Mechanisms and Therapy for Retained Fetal Membranes and Uterine Infections of Cows: A Review. *Theriogenology* 1986; 25(3): 353–381.

121. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining Postpartum Uterine Disease in Cattle. *Theriogenology* 2006; 65(8): 1516–1530.

122. Ruegg PL, Erskine RJ. Mammary Gland Health. *Large Anim Int Med* 2014: 1015-1043.

123. Can Sahna K, Rişvanli A. Th1/Th2 Cytokine Balance and SOCS3 Levels of Female Offspring Born from Rats with Gestational Diabetes Mellitus. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2015; 21(6): 837–40.

124. Grummer RR. Impact of Changes in Organic Nutrient Metabolism on Feeding the Transition Dairy Cow. *J Animl Sci* 1995; 73(9): 2820–2833.

125. Drackley JK. ADSA Foundation Scholar Award: Biology of Dairy Cows during the Transition Period: The Final Frontier?. *J Dairy Sci* 1999; 82(11): 2259–2273.

126. Ferguson JD. Nutrition and Reproduction in Dairy Herds. *Vet Clin North Am: Food Anim Pract* 2005; 21(2): 325–47.

127. Trevisi E, Amadori M, Archetti I, Lacetera N, Berton G. Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. *Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases*. 2011.

128. Goff JP, Horst RL. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. *J Dairy Sci* 1997; 80(7): 1260–1268.

129. Trevisi E, Minuti A. Assessment of the Innate Immune Response in the Periparturient Cow. *Res Vet Sci* 2018; 116: 47–54.
130. Ingvarlsen KL, Moyes KM. Factors Contributing to Immunosuppression in the Dairy Cow during the Periparturient Period. *Jpn J Vet Res* 2015; 63: 15–24.
131. Drillich M, Beetz O, Pfützner A, et al. Evaluation of a Systemic Antibiotic Treatment of Toxic Puerperal Metritis in Dairy Cows. *J Dairy Sci* 2001; 84(9): 2010–2017.
132. Bromfield JJ, Watt MM, Lacovides SM. Characterisation Of Peripheral Blood Mononuclear Cell Populations In Periparturient Dairy Cows That Develop Metritis. *Vet Immunol Immunopathol* 2018; 10:69-75.
133. Boro P, Kumaresan A, Pathak R, et al. Alteration in Peripheral Blood Concentration of Certain Pro-Inflammatory Cytokines in Cows Developing Retention of Fetal Membranes. *Anim Reprod Sci* 2015; 157: 11-16.
134. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *T Klin J Med Sci* 1998; 18(2):77–84.
135. Bannerman DD. Pathogen-dependent induction of cytokines and other soluble inflammatory mediators during intramammary infection of dairy cows. *J Anim Sci* 2009; 87(13): 10-25.
136. Nazifi S, Esmailnezhad Z, Haghighi M, Ghadirian S, Mirzaei A. Acute Phase Response in Lame Cattle with Interdigital Dermatitis.” *World J Microbiol Biotechnol* 2012; 28(4): 1791–96.
137. Chandra G, Aggarwal A, Singh AK, Kumar M. TNF- α Level and Metabolic Status in α -Tocopheryl Acetate Supplemented High Body Condition Periparturient Crossbred Cows during Summer and Winter. *Indian J Anim Sci* 2012; 82(9): 999–1003.
138. Galvão KN. Uterine Diseases in Dairy Cows : Understanding the Causes and Seeking Solutions. *Anim Reprod* 2013; 10(3): 228–238.
139. Cui L, Wang H, Ding Y, Li J, Li J. Changes in the Blood Routine, Biochemical Indexes and the pro-Inflammatory Cytokine Expressions of Peripheral Leukocytes in Postpartum Dairy Cows with Metritis. *BMC Vet Res* 2019; 15(1): 1–10.

140. Sordillo LM. Mammary gland immunobiology and resistance to mastitis. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract* 2018; 34(3): 507-523.
141. Kuhla B. Review: Pro-Inflammatory Cytokines and Hypothalamic Inflammation: Implications for Insufficient Feed Intake of Transition Dairy Cows. *Animal* 2020; 14(1): 65–77.
142. Ishikawa Y, Nakada K, Hagiwara K, et al. Changes in Interleukin-6 Concentration in Peripheral Blood of Pre-and Post-Partum Dairy Cattle and Its Relationship to Postpartum Reproductive Diseases. *J Vet Med Sci* 2004; 66(11): 1403–1408.
143. Saas P, Faldyna M, Johnzon CF, et al. The Effect of Lipopolysaccharide-Induced Experimental Bovine Mastitis on Clinical Parameters, Inflammatory Markers, and the Metabolome: A Kinetic Approach. *Immunol* 2018; 9: 1487.
144. Nakajima Y, Mikami O, Yoshioka M, et al. Elevated Levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6) Activities in the Sera and Milk of Cows with Naturally Occurring Coliform Mastitis. *Res Vet Sci* 1997; 62(3): 297–298.
145. Persson W, Colditz KIG, Lun S, Östensson K. Cytokines in Mammary Lymph and Milk during Endotoxin-Induced Bovine Mastitis. *Res Vet Sci* 2003; 74(1): 31–36.
146. Blum SE, Elimelech DH, Shamay J, Krifucks O, Leitner G. Comparison of the Immune Responses Associated with Experimental Bovine Mastitis Caused by Different Strains of *Escherichia Coli*. *J Dairy Res* 2017. 84(2):190–197.
147. Lehtaloinen T, Røntved C, Pyörälä S. Serum Amyloid A and TNF- α in Serum and Milk During Experimental Endotoxin Mastitis. *Vet Res* 2004; 35: 651–659.
148. Zhang G, Hailemariam D, Dervishi E, et al. Alterations of Innate Immunity Reactants in Transition Dairy Cows before Clinical Signs of Lameness. *Animals* 2015; 5: 717–747.
149. Mocellin S, Marincola F, Rossi CR, Nitti D, Lise M. The Multifaceted Relationship between IL-10 and Adaptive Immunity: Putting Together the Pieces

of a Puzzle. Cytokine Growth Factor Rev 2004; 15(1): 61–76.

150. Bochniarz M, Zdzisińska B, Wawron W, Szczubiańska M, Roman D. Milk and Serum IL-4, IL-6, IL 10, and Amyloid A Concentrations in Cows with Subclinical Mastitis Caused by Coagulase-Negative Staphylococci. J Dairy Sci 2017; 100(12): 9674-9680.

151. Safak T, Risvanli A, Asci-Toraman Z. Th1 / Th2 Cytokine Polarization in Milk According to Different Pathogens Causing Subclinical Mastitis in Cows. Mljekarstvo 2022a; 72(2): 105–113.

152. Shen L, Qian B, You L, et al. 2020. Effect of a Natural Plant Ingredient-Pulsatilla Saponin B4 on Clinical Mastitis and Serum Inflammatory Indices in Dairy Cows. Res Squ 2020.

153. Safak T, Risvanli A, Asci-Toraman Z. Th1 / Th2 Cytokine Polarization in Milk According to Different Pathogens Causing Subclinical Mastitis in Cows. Mljekarstvo 2022b; 72(2): 105–113.

154. Fonseca I, Silva PV, Lange CC, et al. Expression Profile of Genes Associated with Mastitis in Dairy Cattle. Genet Mol Biol 2009; 32(4): 776-781.

155. Zecconi A, Piccinini R, Fiorina S, et al. Evaluation of Interleukin-2 Treatment for Prevention of Intramammary Infections in Cows after Calving. Comp Immunol Microbiol Inf Dis 2009; 32: 439–451.

156. Li Y, Zhao Z, Yu Y, et al. Plasma Metabolomics Reveals Pathogenesis of Retained Placenta in Dairy Cows. Front Vet Sci 2021; 8: 1–12.

157. Šerstņova, K, Pilmane M, Vitenberga-Verza Z, et al. Expression of Anti-Inflammatory Markers IL-2, IL-10, TGF-β1, BDNF-2, BDNF-3 and Cathelicidin LL37 in Dairy Cattle Milk with Different Health Status of the Udder. Pol J Vet Sci 2022; 25(2): 237–248.

158. Alluwaimi AM, Leutenegger CM, Farver TB, et al. The Cytokine Markers in Staphylococcus Aureus Mastitis of Bovine Mammary Gland. J Vet Med 2003; 50(3): 105-111.

159. Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, Yasukawa H, Yoshimura A. Suppressors of Cytokine Signaling (SOCS) Proteins and JAK/STAT Pathways: Regulation of T-Cell Inflammation by SOCS1 and SOCS3. Arterioscler, Thromb, Vasc Biol 2011; 31(5): 980–985.

160. Latvala S, Miettinen M, Kekkonen RA, Korpela R, Julkunen I. Lactobacillus Rhamnosus GG and Streptococcus Thermophilus Induce Suppressor of Cytokine Signalling 3 (SOCS3) Gene Expression Directly and Indirectly via Interleukin-10 in Human Primary Macrophages. Clin Exp Immunol 2011; 165(1): 94-103.
161. Liu Z, Gan L, Zhou Z, Jin W, Sun C. SOCS3 Promotes Inflammation and Apoptosis via Inhibiting JAK2/STAT3 Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocyte. Immunobiolog 2015; 220: 947–953.
162. Khan MZ, Khan A, Xiao J, et al. Role of the JAK-STAT Pathway in Bovine Mastitis and Milk Production. Animals 2020; 10(11): 2107.
163. Sykes L, Macintyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 Dichotomy of Pregnancy and Preterm Labour. Mediators Inflamm 2012; 967629.
164. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System the Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Mica Haley, 2015.
165. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative Analysis of Peripheral Blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 Cell Ratio during Normal Human Pregnancy and Preeclampsia. Clin Exp Immunol 1999; 117(3): 550-555.
166. Maeda Y, Ohtsuka H, Tomioka M, et al. Effect of Progesterone on Th1/Th2/Th17 and Regulatory T Cell-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells during Pregnancy in Cows. Vet Res Com 2012; 37(1).
167. Peter AT, Vos PLAM, Ambrose DJ. Postpartum Anestrus in Dairy Cattle. Theriogenology 2009;71(9): 1333–1342.
168. Middleton JR, Luby CD, Adams DS. Efficacy of Vaccination against Staphylococcal Mastitis: A Review and New Data. Vet Microbiol 2009; 134(1–2): 192–198.
169. Saat N, Yuksel M, Toroman Z, Risvanlı A. The efficiency of Corynebacterium cutis lysate in cows with subclinical mastitis. Res Opin Anim Vet Sci 2016; 6(3): 108-110.
170. Varshney JP, Naresh R. Comparative efficacy of homeopathic and allopathic systems of medicine in the management of clinical mastitis of Indian dairy cows. Homeopathy 2005; 94(2): 81-85.

171. Eléonore A, Issautier MN, Champomier D, Terzan L. Early Udder Inflammation in Dairy Cows Treated by a Homeopathic Medicine (Dolisovet®): A Prospective Observational Pilot Study. *Homeopathy* 2013; 102(2): 139–144.

172. Jeong CH, Cheng WN, Bae H, et al. Bee Venom Decreases LPS-Induced Inflammatory Responses in Bovine Mammary Epithelial Cells. *J Microbiol Biotechnol* 2017; 27(10): 1827–1836.



8.EKLER

