



T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KOLOSTRAL PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN NEONATAL BUZAĞI
SAĞLIĞI VE PASİF TRANSFER İMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Melek AYDEMİR

DANIŞMAN

Prof.Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

AKSARAY-2025



T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOSTRAL PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN NEONATAL BUZAĞI
SAĞLIĞI VE PASİF TRANSFER İMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
Melek AYDEMİR

DANIŞMAN

Prof.Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

Bu araştırma TÜBİTAK başkanlığı tarafından 123O658 proje numarası ile
desteklenmiştir.

AKSARAY-2025

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Melek Aydemir tarafından savunulan '**Kolostral Pentraksin-3 düzeyinin neonatal buzağı sağlığı ve pasif transfer immünite ile ilişkisinin araştırılması**' isimli çalışma, jürimiz tarafından Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet
ÇİTİL
Erciyes Üniversitesi

Onaylıyorum ☐

Onaylamıyorum ☐

Danışman: Prof. Dr. Hidayet Metin
ERDOĞAN
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐

Onaylamıyorum ☐

Üye: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi

Onaylıyorum ☐

Onaylamıyorum ☐

Üye: Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐

Onaylamıyorum ☐

Üye: Doç. Dr. Şükrü DURSUN
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐

Onaylamıyorum ☐

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Funda ÇETİNKAYA
Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

‘Kolostral Pentraksin-3 Düzeyinin Neonatal Buzağı Sağlığı Ve Pasif Transfer İmmünite İle İlişkisinin Araştırılması’ Doktora tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza
Melek AYDEMİR

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca; ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmalarım sırasında bana yol gösteren ve tereddütsüz güvenen, klinisyen ve akademisyen olarak yetişmemde yoğun çaba ve sabır gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN’a, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’ndaki hocalarım Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN ve Doç. Dr. Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU’na, mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Nihan AVCI, Arş. Gör. Dr. Fehmiye GÜMÜŞ ÖZDİL, Arş. Gör. Enes ÇERÇİ, Vet. Hekim Selime Kübra SAKA ve Arş.Gör. Berna ÖZTÜRK’e,

Tezimin araştırma kısmının gerçekleştirilmesinde çiftliğinin tüm imkanlarını sunan çiftlik sahibine, veteriner sağlık çalışanlarına ve teknik ekibe (yasal mevzuat nedeniyle isimlerini açıklayamadığımız), maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK başkanlığına, yardım ve tüm imkanlarını kullanımına açan ve desteklerinden dolayı Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi dekanlığına ve sayın dekanımız Prof.Dr. Tahir KARAŞAHİN’e, ölçümlerimin bir kısmını gerçekleştirmemde yardımlarını esirgemeyen Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa MAKAV’a,

Manevi desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli Vet.Hekim Sezen EVRENCAYA TAŞKIN’a, veteriner hekimlik mesleğini bana sevdiren, bilgi ve tecrübelerini benimle sabırla paylaşan, her zaman hoşgörüsüyle yaklaşan değerli Vet. Hekim Göktuğ YILMAZ ve Vet. Hekim Mehmet KOÇAK’a,

Hayatımın her anında sabırla ve sevgiyle doğru yolu gösteren ve bana olan güvenlerini ve inançlarını hiçbir zaman kaybetmeyen sevgili babam Adem AYDEMİR, annem Sultan AYDEMİR, abim Ahmet AYDEMİR ve değerli eşi Ebru AYDEMİR, kardeşim Merve AYDEMİR ve biricik yeğenim Alya Sultan AYDEMİR’e teşekkürlerimi borç bilirim.

Melek AYDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolostrum	3
2.1.1. Kolostrumun kompozisyonu.....	4
2.1.1.1. Karbonhidrat	7
2.1.1.2. Yağlar.....	8
2.1.1.3. Proteinler.....	8
2.1.1.4. İmmunoglobülinler	9
2.1.1.5. Büyüme faktörü ve hormonlar	183
2.1.1.6. Enzimler ve inhibitörler	185
2.1.1.7. Sitokinler ve interlökinler	186
2.1.1.8. Lökositler	187
2.1.1.9. Nükleotidler ve nükleosidazlar	188
2.1.1.10. Vitaminler ve mineraller	188
2.2. Kolostrogenesis	188
2.2. Kolostrumun Önemi.....	188
2.4. Pasif Transfer ve Önemi	19
2.4.1. Pasif transfer düzeyinin belirlenmesi.....	222
2.4.1.1. Pasif transfer düzeyinin belirlenmesinde direkt testler	222
2.4.1.2. Pasif transfer düzeyinin belirlenmesinde indirekt testler.....	223
2.5. Akut Faz Proteinler	233
2.5.1. Pentraksin	24
2.5.1.1. Pentraksin-3	266
2.5.2. Sitokinler ve Pentraksin-3.....	31

2.5.3. Pentraksin-3 ve doğal immunité	32
2.6. Buzağlarda Fetal Stres ve Bağışıklık	33
2.7. Hipotalamus-Ptüiter Adrenal Eksen ve Pentraksin-3	34
2.8. Anne Sütü ve Pentraksin-3	35
2.9. Tezin Amacı	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İşletme ve Hayvan Seçimi	37
3.2. İşletme Yönetim Uygulamaları	37
3.3. Buzağı Seçimi, Bakımı ve Beslenmesi	38
3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	38
3.4.1. Birinci grup	38
3.4.2. İkinci grup	39
3.5. Klinik Muayene ve Tanı	41
3.6. Örneklerin Alınması ve Analizleri	50
3.6.1. Kan örneklerinin alınması	50
3.6.2. Kolostrum/Süt örneklerinin alınması	51
3.7. Serum ve Kolostrumda/Sütte Biyobelirteçlerin Ölçümü	53
3.8. İstatiksel Analiz	59
4. BULGULAR	61
4.1. Klinik Muayene Bulguları	61
4.2. Laboratuvar Analiz Ölçüm Sonuçları	62
4.2.1 I. grup buzağlara ait serum PTX-3 ve IgG ölçüm sonuçları	62
4.2.2 II. grup buzağı ve annelerine ait serum ve kolostrum/ süt PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β ölçüm sonuçları	75
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
KAYNAKLAR	109
EK'LER	130
EK-1: Etik Kurul Onayı	130
ÖZGEÇMİŞ	131

DOKTORA TEZİ

KOLOSTRAL PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN NEONATAL BUZAĞI SAĞLIĞI VE PASİF TRANSFER İMMÜNİTE İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan Melek Aydemir

**Aksaray Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

ÖZET

Bu çalışma, pentraxin-3 (PTX-3)'ün neonatal buzağı sağlığı, kolostrum kalitesi ve pasif transfer immünite üzerindeki rolünü ve zamana bağlı değişimini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Neonatal buzağı sağlığı ile sPTX-3 arasındaki ilişki, I. gruptaki buzağılarda (n=80) incelenirken; buzağı serumu ile kolostrum/süt PTX-3 konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimi, immünoglobulin G (IgG), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) ile olan ilişkisi, II. grupta (15 buzağı ve anneleri) değerlendirilmiştir. Neonatal dönem buzağı sağlığı günlük olarak takip edilmiştir. I. gruptaki buzağların (n=80) sPTX-3 değerleri 2,61 (0,05-3,92) ng/ml, sIgG değerleri ise 4,86 (0,99-10,86) mg/ml olarak ölçülmüş ve bu iki parametre arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (p=0,003). sPTX-3 ve sIgG konsantrasyonları, hastalık durumları açısından karşılaştırıldığında, sağlıklı kalan buzağların daha yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu belirlenmiştir (p<0,05). sPTX-3 konsantrasyonları 3 ng/ml'nin altında olan buzağılarda hastalık riskinin 12,5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,0006). II. gruptaki buzağların 0. saatteki sPTX-3 değerleri 1,18 (0,45-1,89) ng/ml, sIgG değerleri ise 0,24 (0,05-1,69) mg/l olarak ölçülmüştür. Her iki parametrede de 3., 7., 14. ve 28. günlerde belirgin düşüşler gözlemlenmiştir (p<0,05). Zamana bağlı bu düşüşler, kolostrum/süt değerlerinde de benzer şekilde tespit edilmiştir. Benzer eğilimler, serum ve kolostrum/sütteki IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonlarında da gözlemlenmiş (p<0,05) ve bu parametrelerin sPTX-3 ile bazı günlerde korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, neonatal dönemde sPTX-3 konsantrasyonlarının sIgG ile paralel bir değişim gösterdiği ve kolostrum

alımının sPTX-3 konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Bu artışa paralel olarak, buzağılarda hastalık riskinin azaldığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular, PTX-3'ün neonatal buzağı sağlığı ve pasif transfer immünitede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, IgG, IL-1 β , kolostrum, neonatal dönemi, pasif bağışıklık, PTX-3, TNF- α .

Ocak, 2025; 131 sayfa



PhD. THESIS

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF COLOSTRAL PENTRAXIN-3 LEVEL WITH NEONATAL CALF HEALTH AND PASSIVE TRANSFER IMMUNITY

Melek AYDEMİR

**Aksaray University
Graduate School of Health Sciences
Department of Veterinary Internal Medicine**

Supervisor: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

ABSTRACT

This study was conducted to investigate the role of pentraxin-3 (PTX-3) in neonatal calf health, colostrum quality, and passive immunity transfer, as well as its time-dependent changes. The relationship between neonatal calf health and serum PTX-3 (sPTX-3) was examined in Group I calves (n=80), while the time-dependent changes in calf serum and colostrum/milk PTX-3 concentrations, along with their relationship with immunoglobulin G (IgG), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-1 beta (IL-1 β), were evaluated in Group II (15 calves and their mothers). Neonatal calf health was monitored daily during the neonatal period. In Group I calves (n=80), sPTX-3 levels were 2.61 (0.05–3.92) ng/ml, and serum IgG (sIgG) levels were 4.86 (0.99–10.86) mg/ml. A positive correlation was found between these two parameters (p=0.003). When sPTX-3 and sIgG concentrations were compared based in terms of disease status, healthy calves had higher concentrations (p<0.05). Calves with sPTX-3 concentrations below 3 ng/ml had a 12.5 times higher risk of disease (p=0.0006). In Group II calves, sPTX-3 and sIgG levels at 0 hours were 1.18 (0.45–1.89) ng/ml and 0.24 (0.05–1.69) mg/ml, respectively. Significant decreases in both parameters were observed on days 3, 7, 14, and 28 (p<0.05). Similar time-dependent declines were also detected in colostrum/milk PTX-3 and IgG concentrations. Parallel trends were observed in serum and colostrum/milk IL-1 β and TNF- α concentrations (p<0.05), and these parameters were found to correlate with sPTX-3 on certain days. In conclusion, sPTX-3 concentrations during the neonatal period showed a parallel change with sIgG, and colostrum intake significantly increased sPTX-3 concentrations. This increase was

associated with a reduced risk of disease in calves. The findings suggest that PTX-3 may play an important role in neonatal calf health and passive transfer of immunity.

Keywords: Calf, colostrum, IgG, IL-1 β , neonatal period, passive immunity, PTX-3, TNF- α .

January, 2025; 131 pages



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kolostrumun immun bileşenlerinin şematik gösterimi	6
Şekil 2.2. İmmünoglobulinin temel yapısının şematik gösterimi.	9
Şekil 2.3. Kolostrum bileşenleri içerisinde en iyi tanımlanmış olan bazı temel protein bileşenlerini gösteren şema	12
Şekil 2.4. CRP, SAP ve PTX-3'ün birincil yapısının karşılaştırılması	26
Şekil 2.5. Uzun ve kısa pentraksinler.....	27
Şekil 2.6. Pentraksin protein ailesi dizi homolojileri.....	28
Şekil 2.7. PTX-3'ün hücresel kaynakları ve fonksiyonları	29
Şekil 2.8. Kompleman aktivasyonunun başlatılması ve düzenlenmesinde PTX-3'ün rolü	30
Şekil 2.9. Hipotalamus-Pituitar Adrenal ve inflamatuvar eksen.....	35
Şekil 3.1. Yenidoğan buzağı ve annesi	39
Şekil 3.2. I. gruba dahil edilen sağlıklı bir buzağı	40
Şekil 3.3. II. gruba dahil edilen sağlıklı bir buzağı.....	41
Şekil 3.4. Buzağının rutin muayenesi yapılırken	44
Şekil 3.5.a. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkının kıvamı, skoru: Normal.....	44
Şekil 3.5.b. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı hafif cıvık ve iyi sınırlanmış şekilde yığılır vaziyette. Dışkının kıvamı, skoru: 1.....	45
Şekil 3.5.c. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı sınırları hafif belirgin ve sulu, belirsiz bir kümelenme var. Dışkının kıvamı, skoru: 2.....	45
Şekil 3.5.d. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı sınırları belirgin değil, çok sulu ve belirsiz bir kümelenme yok. Dışkının kıvamı, skoru: 3.	46
Şekil 3.6.a. Göbek skoru normal olan sağlıklı bir buzağı.....	47
Şekil 3.6.b. Göbek skoru normal olan sağlıklı bir buzağı	47
Şekil 3.6.c. Göbek skoru 3 puan olan bir buzağı	48
Şekil 3.7. Mukoprlent burun akıntılı, solunum sistemi muayene bulguları yüksek skorlandırılan bir buzağı	48
Şekil 3.8.a. Miks hastalık tanılı bir buzağının görünümü. Kulaklar düşük, sternum üzerinde yatış, hareketsiz kalma, dış uyarlara karşı tepki yok. Davranış ve letraji skoru: 3.....	49
Şekil 3.8.b. Miks enfeksiyon tanılı bir buzağının uzaktan görünümü	49

Şekil 3.9. Buzağılardan alınan kanların santrifüj sonrası elde edilen serumlarının görünümü.....	50
Şekil 3.10. Soğutmalı santrifüj cihazı.....	52
Şekil 3.11. Süt örneklerinin santrifüj öncesi (1, 2) ve sonrası (3) görünümleri.....	52
Şekil 3.12. Kolostrum örneklerinin soğuk santrifüj cihazında, santrifüj edildikten sonraki görünümü	53
Şekil 3.13. ELISA ölçüm plakları.....	54
Şekil 3.14.a. PTX-3 OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller.....	55
Şekil 3.14.b. IgG OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller.....	56
Şekil 3.14.c. TNF- α OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller.....	57
Şekil 3.14.d. IL-1 β OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller.....	58
Şekil 4.1.a. I. gruba dahil edilen buzağuların cinsiyetlerine göre sPTX-3 konsantrasyon değerleri.....	64
Şekil 4.1.b. I. gruba dahil edilen buzağuların cinsiyetlerine göre sIgG konsantrasyon değerleri.....	64
Şekil 4.2.a. I. grup sağlıklı ve hasta buzağuların serum PTX-3 konsantrasyonlarının karşılaştırılması.	66
Şekil 4.2.b. I. grup sağlıklı ve hasta buzağuların serum IgG konsantrasyonlarının karşılaştırılması.	66
Şekil 4.3.a. I. grup hasta ve sağlıklı buzağuların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.....	70
Şekil 4.3.b. I. grup hasta ve sağlıklı buzağuların serum IgG konsantrasyonlarının ROC analizi.	71
Şekil 4.4.a. I. grup enteritis tanılı buzağularda serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.	72
Şekil 4.4.b. I. grup omfalitis tanılı buzağularda serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.....	73
Şekil 4.4.c. I. grup pnömoni tanılı buzağularda serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.....	74

Şekil 4.4.d. I. grup miks hastalık tanılı buzağılarda serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.....	75
Şekil 4.5.a. II. grup buzağının yaşamlarının 0. saat, 1., 3., 5., 7., 14. ve 28. günlerde ölçülen sPTX-3 konsantrasyonlarının değişimi	78
Şekil 4.5.b. . II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cPTX-3 konsantrasyon değerlerinin değişimi.....	78
Şekil 4.6.a. II. grup buzağının yaşamlarının 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen sIgG konsantrasyonlarının değişimi.....	79
Şekil 4.6.b. II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cIgG konsantrasyonlarının değişimi.....	80
Şekil 4.7.a. II. grup buzağının yaşamlarının 0. saat, 1., 3., 5., 7., 14. ve 28. günlerde ölçülen sTNF- α konsantrasyonlarının değişimi	81
Şekil 4.7.b. II. gruba dahil buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cTNF- α konsantrasyonlarının değişimi.	81
Şekil 4.8.a. II. grup buzağının yaşamlarının 0. saat, 1., 3., 5., 7., 14. ve 28. günlerde ölçülen sIL-1 β konsantrasyonlarının değişimi.	82
Şekil 4.8.b. II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cIL-1 β konsantrasyonlarının değişimi.....	83

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kolostrum (doğumun ilk 24 saati) kompozisyonu.	4
Çizelge 2.1 (devamı). Kolostrum (doğumun ilk 24 saati) kompozisyonu.	5
Çizelge 2.3. Kolostrumda bulunan bazı maddelerin süte dönüşüm zamanına bağlı değerleri.....	7
Çizelge 3.1.a. Çalışma buzağılarına ait hastalık ve vaka tanımı.	42
Çizelge 3.1.b. Buzağıkların klinik skorlandırma formu.	43
Çizelge 4.1. Neonatal dönem morbidite ve mortalite oranları.	62
Çizelge 4.2. I. gruptaki buzağıkların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları ve korelasyonu.	63
Çizelge 4.3. I. gruptaki buzağıkların cinsiyetlerine göre serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları.	63
Çizelge 4.4. I. grup sağlıklı ve hasta buzağıkların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	65
Çizelge 4.5. I. grup buzağıkların klinik skorlamaya göre serum PTX-3 ve IgG değerlerinin dağılımı.	67
Çizelge 4.6. I. grup buzağıklarda serum PTX-3 (ng/ml) ve IgG (mg/ml) kategorizasyonu ve hastalık riski ile ilişkisi.	68
Çizelge 4.7. I. grup buzağıklarda serum PTX-3 (ng/ml) ve IgG (mg/ml) kategorizasyonu ve hastalık riski ile ilişkisinin yeniden düzenlenmesi.....	69
Çizelge 4.8. II. grup serum PTX-3, IgG, TNF- α , IL-1 β konsantrasyon değerleri ile kolostrumun/süt PTX-3, IgG, TNF- α , IL-1 β konsantrasyon değerlerinin günlere göre dağılımı.	77
Çizelge 4.9. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ile cPTX-3 arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.	85
Çizelge 4.10. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sIgG ve cIgG arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.....	86
Çizelge 4.10. (devamı)	87
Çizelge 4.11. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sTNF- α ve cTNF- α arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.....	88
Çizelge 4.11. (devamı)	89

Çizelge 4.12. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sIL-1 β ve cIL-1 β arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.....	90
Çizelge 4.12. (devamı)	91



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenal kortikotropin hormon
AFP	Akut faz proteinlerin
AFY	Akut faz yanıt
AREG	Amphiregulin
BTC	Betacellulin
CRP	C-reaktif protein
Cryo-EM	Kriyo-elektron mikroskobu
CD	Yüzey farklılaşma antijeni
DAMP	Patojen ile ilişkili moleküler desenleri
DC	Dendritik hücre
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EC	Endotel hücre
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EREG	Epiregulin
F_{ab}	Antijen bağlanma bölgesi
FBF	Fibroblast büyüme faktörü
FcRn	Neonatal fragment-c reseptörü
FcGRT	Neonatal fragment-c gamma reseptör ve taşıyıcısı
FH	Faktör- H
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GC	Glukokortikotropin hormon
GH	Büyüme hormonu
GHRF	Büyüme hormonu serbest bırakma faktörü
HPA	Hipotalamus-pituiter adrenal eksen
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörüdür
IGFBP	IGF bağlayıcı proteinler
Ig	İmmünoglobülin
IgA	İmmünoglobülin-A
IgG	İmmünoglobülin-G
IgM	İmmünoglobülin-M

IL-1	İnterlökin-1
IL-1β	İnterlökin-1β
IL-3	İnterlökin-3
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IL-13	İnterlökin-13
IL-16	İnterlökin-16
IL-18	İnterlökin-18
INF-γ	İnterferon gama
LBP	Lipopolysaccharide binding protein
LF	Laktoferrin
LPO	Laktoperoksidaz
MAMP	Mikrobiyal ilişkili moleküler desen
MFG-E8	Epidermal büyüme faktörü-faktör 8 (Süt yağı küreciği)
MHC-1	Majör doku uyumluluk kompleksi
NET	Nötrofil hücre dışı tuzakları
NK	Doğal öldürücü hücreler
NPTX-1	Nöronal Pentraksin-1
NPTX-2	Nöronal Pentraksin-2
NPTX-R	Nöronal Pentraksin Reseptörü-R
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGDF	Trombosit türevi büyüme faktörü
PPR	Desen tanıma reseptörü
PTY	Pasif Transfer Yetmezlik
PTX-3	Pentraksin-3
sPTX-3	Serum pentraksin-3
cPTX-3	Kolostrum/Süt pentraksin-3
PTX-4	Pentraksin-4
RID	Radial İmmunodiffusion

SAP	Serum amiloid P
SRID	Single Radial İmmunodiffusion
TGF	Transforming büyüme faktörü
TIA	Türbidimetrik Immunoassay
TNF-α	Tümör nekroz faktör
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ω-3	Omega-3
ω-6	Omega-6
β2MFG	Membran ilişkisini sağlayan β 2 reseptörü



1. GİRİŞ

Neonatal dönem, tüm türlerde olduğu gibi buzağılar için de kritik öneme sahiptir. Çünkü yeni doğan buzağılar fizyolojik olarak henüz immunkompetan olmadıklarından hastalıklara predispozitedirler, dolayısıyla neonatal dönem morbidite ve mortaliteleri yüksektir. Bu dönemin kayıpsız atlatılması işletme ekonomisi için önemli olduğu kadar ülke ekonomisi ve gıda arzı açısından da değerlidir. Bu dönem kayıpların minimize edilmesinde maliyetsiz ve en etkili yöntem, yenidoğan buzağının kaliteli kolostrum beslemesiyle pasif transfer immüniteyi sağlamaktır.

Kolostrum immunglobulin ve diğer immunkomponentlerin (peptidler, laktoferrin, antioksidanlar, antimikrobiyel proteinler, akut faz proteinler, lizozomlar, sitokinler vb.) yanında büyüme faktörleri, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat gibi aynı zamanda yaşamın ilk evrelerinde yavru için çok önemli bir besin kaynağıdır. Geleneksel olarak kolostrum kalitesini içerdiği IgG oranı belirlemektedir ve immunglobulinler yenidoğanlar için yaşamın ilk evrelerinde enfeksiyöz hastalıklara karşı korunmada yaşamsal olmakla birlikte, tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir.

Kolostrumda, yavrunun hastalıklardan korunmasında rol oynayan başka önemli bileşenlerin olduğu bilinmektedir. Kolostrumda günümüze kadar yüzden fazla biyoaktif bileşenin tanımlandığı, ilerleyen her zaman diliminde bunlara yenilerinin eklendiği ve muhtemeldir ki henüz keşfedilmemiş bileşenler olduğu gibi keşfedilip fonksiyonları tanımlanmamış olanlarının da mevcut olduğu bilinmektedir. Kolostrum ile ilgili yapılan çalışmalar yeni immün bileşenlerin ve bunların fonksiyonlarının keşfedilmesinin, yetiştiricilik pratiğine aktarılmasının, artan bir ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Kolostrumda mevcut olan ve konakçı bağışıklığında rol oynayan proteinler, efektör ve patojen tanıma özelliklerine sahiptir. Efektör proteinler (laktoferrin, lizozom, laktoperoksidaz, kazein, katelisin, beta defensin, serum amiloid A3 vb.) antimikrobiyel aktiviteye sahiptirler ve patojen tanıma özelliği olan proteinler (lipopolysaccharide binding protein-LBP, CD14, RNases, cartilage glycoproteins vb.) ise doğumsal immünitinin aktivasyonunda rol alırlar. Kolostrum, bağışıklıkta önemli roller üstlenen makrofaj, lenfosit ve nötrofil yönünden de oldukça zengindir. Kolostrum, akut faz yanıtın immuno-regülasyonunda rol alan TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ gibi önemli proinflamatuvar sitokinleri içerdiği bilinmektedir.

Buzağların kolostrum ile beslenemesinden sonra enfeksiyonlarla mücadelede önemli roller üstlenen akut faz yanıt artmakta ve yenidoğan hastalıklara karşı korumaktadır.

Bir akut faz protein olan Pentraksin-3 (PTX-3), yangısal değişikliklerde ve doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynar. Hücrelerde üretimi özellikle TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar uyaranlar tarafından indüklenmektedir. PTX-3 çok fonksiyonlu bir protein olup, mikroorganizmanın tanınması, immunregülasyon ve doku onarımında önemli görevler almaktadır. Ayrıca PTX-3'ün viral veya bakteriyel etkenleri direkt veya indirekt olarak da inhibe veya elemine ettiği de bilinmektedir. Bu zamana kadar efektör ile patojen tanıma özelliği bulunan PTX-3'ün sığır kolostrumunda varlığı ve buzağlarda kolostrum beslemesi öncesi ve sonrası düzeylerinin belirlendiğine dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada sığır kolostrumunda ve buzağlarda PTX-3 düzeyleri ve dinamiği ölçülerek pasif transfer immunité ve buzağı sağılığı ile ilişkisi belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kolostrum

İneklerde doğumdan yaklaşık olarak 7-10 gün önce meme bezleri tarafından üretilen ve doğumla birlikte salgılanan ilk süt ‘kolostrum’ veya halk arasında ‘ağız sütü’ olarak tanımlanır (Sert ve Açık, 2020) ve ayrıca ‘Altın Sıvı’ olarak da adlandırılmaktadır (Koyuncu ve Karaca, 2018). Kolostrum, rengi, kokusu, kıvamı, tadı, sindirilebilirliği, içerdiği besin maddeleri ve sağladığı enerji bakımından süttten çok farklı olup (Kıyıcı ve Sevişoğlu, 2022) kompozisyonu zamana bağlı olarak değişim göstermekte ve zamanla normal (olgun) süte dönüşmektedir. İlk süt, ilk iki gün (48 saat) kolostrum olarak adlandırılırken, 48-72. saatlerde kolostrum kompozisyonuna bağlı ‘trans süt veya geçiş sütü’ olarak adlandırılır ve 72. saatten sonra ise normal süt olarak tanımlanır (Erdem ve Atasever, 2005).

Kolostrum içerdiği kırmızı kan hücreleri ve beta karoten ($0,68 \mu\text{g./g}^{-1}$) sebebiyle hafif kırmızımsı-sarı renktedir. Olgun süte göre viskozitesi yüksektir. Kolostrumun pH’sı, laktasyon döneminde üretilen süte göre daha düşüktür. Ortalama kolostrum pH’sı ortalama 6,32 olarak bilinmektedir. Kolostrum içermiş olduğu komponentler ve yenidoğanda meydana getirdiği etkisi bakımından dünyadaki en önemli tek gıda olarak nitelendirilmeye devam edilmektedir (McCarthy ve Singh, 2009; Godhia ve Patel, 2013).

Kolostrum kompozisyonunda yüzden fazla biyoaktif bileşenin bulunduğu, bunlara her geçen gün yenilerinin eklendiği, kolostrumda henüz keşfedilmemiş bileşenler olduğu gibi, keşfedilip fonksiyonları tanımlanmamış bileşenlerin de mevcut olduğu bilinmektedir (McGrath vd., 2016). Kolostrum bileşenleri içerisinde en iyi tanımlanmış olanlar; büyüme faktörleri, sitokinler, lökositler, akut faz proteinleri, laktoferrin, antioksidanlar, besinler (karbonhidratlar, yağlar, vitaminler ve mineraller) ve tanımlanmamış faktörler olarak sıralanabilir (Orro vd., 2008; McGrath vd., 2016; Gökçe ve Erdoğan, 2013).

2.1.1 Kolostrumun kompozisyonu

Kolostrum, yenidoğan bir canlının ihtiyaç duyduğu temel besin maddelerinin (protein, karbonhidrat, yağ), vitamin ve minerallerin yanında spesifik fonksiyonları için gerekli olan biyoaktif bileşenlere de sahiptir. Kolostrumun içerdiği besinsel ve aktif biyolojik bileşenler farklı konsantrasyonlarda bulunur (Çizelge 2.1.). Her bir bileşenin sahip olduğu rol ve etki biçimi birbirinden farklıdır. Besin bileşenleri yavruya enerji sağlarken; biyoaktif bileşenler patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı mücadele ederek koruyucu etki sağlar ve toksinleri nötralize eder. Aynı zamanda büyüme ve gelişmeyi de destekler (Godhia ve Patel, 2013).

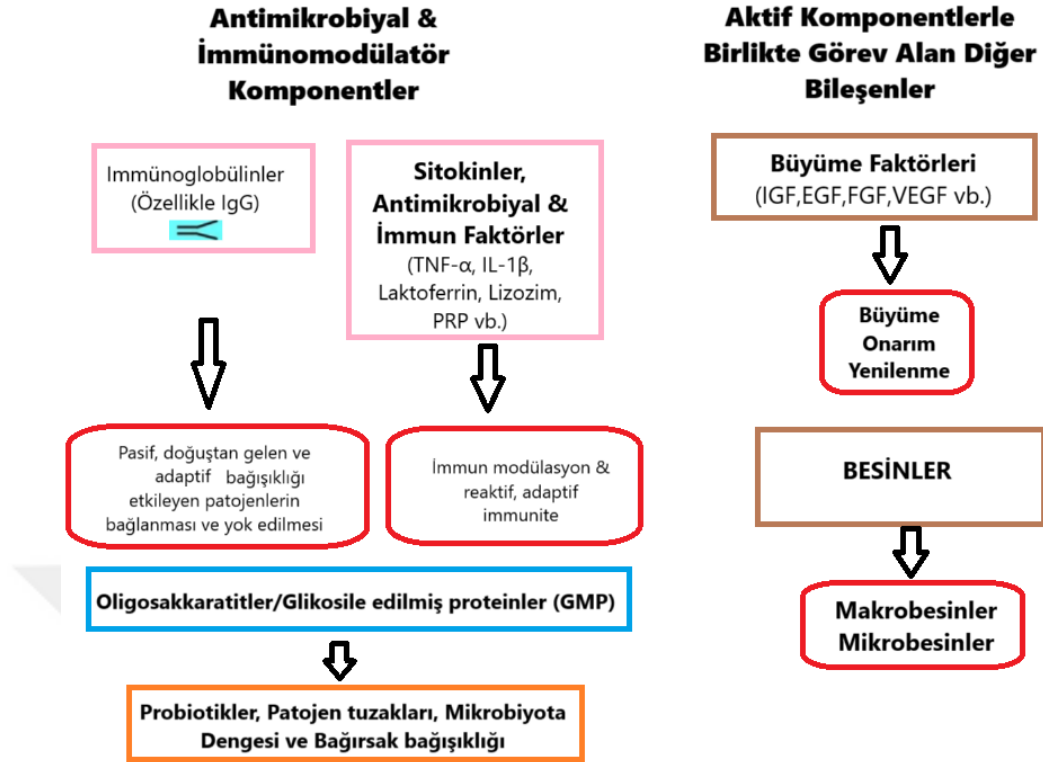
Çizelge 2.1. Kolostrum (doğumun ilk 24 saati) kompozisyonu (Düzer, 2020; Yıldız vd., 2001).

Besin Maddeleri	Kolostrum	Süt
Yağ %	3,6	3,5
Yağsız Kuru Madde (YKM) %	18,5	8,6
Protein %	14,3	3,25
Kazein %	5,2	2,6
Albumin %	1,5	0,47
B-laktoglobulin %	0,80	0,30
Laktoglobulin %	0,27	0,13
Serum albumin %	0,13	0,04
İmmunoglobulin %	5,5-6,8	0,09
Laktoz %	3,10	4,60
Kül %	0,97	0,75
Ca %	0,26	0,13
P %	0,24	0,11
Mg %	0,04	0,01
K %	0,14	0,15
Na %	0,07	0,04
Cl %	0,12	0,07
Fe (mg/100 gr)	0,20	0,01-0,07

Çizelge 2.1. (devam)

Besin Maddeleri	Kolostrum	Süt
Cu (mg/100 gr)	0,06	0,01-0,03
Co (mg/100 gr)	0,5	0,05-0,06
Mn (mg/100 gr)	0,016	0,0003
Vit A (mg/gr)	42-48	8
Vit D (IU/gr)	0,9-1,8	0,6
Vit E (mg/gr)	100-150	20
Tiamin (mg/100 gr)	60-100	40
Riboflavin (mg/100 gr)	450	150
Nikotinik asit (mg/100 gr)	80-100	80
Pantotenik asit (mg/100 gr)	200	350
Biotin (mg/100 gr)	2-8	2
Kolin (mg/100 gr)	37-69	13
Vit B12 (mg/100 gr)	1-5	0,5
Folik asit (mg/100 gr)	0,1-0,8	0,1
Askorbik asit (mg/100 gr)	2,5	2

Kolostrumda en önemli biyoaktif bileşenler antimikrobiyal bileşenler ile büyüme faktörleridir. Bunlardan hemen sonra ise sitokinler ve hormonlar yer almaktadır (Şekil 2.1.; Yüceer, 2008).



Şekil 2.1. Kolostrumun immun bileşenlerinin şematik gösterimi (Playford ve Weiser, 2021).

Normal süt ile kolostrumun kompozisyonları arasındaki farklar Çizelge 2.3.'de gösterilmiştir. Sütün kuru madde oranı ortalama %12 iken, kolostrumda bu oran %22-28 arasında olduğu bildirilmiştir (Erdoğan ve Dayıoğlu, 2011; Düzer, 2020) ve en önemli fark ise immünglobulin konsantrasyonlarında görülmektedir. İmmünglobulinler, kolostrumun sahip olduğu en önemli antimikrobiyal bileşen olup süte kıyasla çok yüksek düzeyde bulunurlar (Aydoğdu, 2014).

Çizelge 2.3. Kolostrumda bulunan bazı maddelerin süte dönüşüm zamanına bağlı değerleri (Erdem ve Atasever, 2005).

	Kolostrum	Transit Süt		Normal Süt
İçerik	1. gün	2. gün	3. gün	>3. gün
Özgül Ağırlık	1,056	1,040	1,035	1,032
Kuru Madde (%)	23,9	17,9	14,1	12,9
Yağ (%)	6,7	5,4	3,9	4,0
Yağsız Kuru Madde (%)	16,7	12,2	9,8	8,8
Toplam Protein (%)	14,0	8,4	5,1	3,1
Ig (%)	6,0	4,2	2,4	0,09
IgG (g/100mL)	3,2	2,5	1,5	0,06
Albumin mg/ml	6,0	4,2	2,4	0,5
Laktoz (%)	2,7	3,9	4,4	5,0
IGF-I (µ/L)	341	242	144	15
Mineral (%)	1,1	1,0	0,8	0,7

2.1.1.1 Karbonhidrat

Kolostrumdaki karbonhidratlar, laktoz, oligosakkaritler, glikolipitler, glikoproteinler ve nükleotit şekerlerdir. En yoğun bulunan ise laktozdur (Godden vd., 2019).

Kolostral laktoz, glikoz ve galaktoz olmak üzere iki heksozdan oluşur. Kolostrumdaki laktoz konsantrasyonu süte oranla düşüktür ve yaklaşık olarak bu oran %2,5'tir (Puppel vd., 2019). Yağ, protein ve kül gibi diğer bileşenlerle ters yönde seyir gösterir. Laktoz konsantrasyonları, zamana bağlı olarak artış gösterir ve 7. günden itibaren normal konsantrasyon seviyelerine ulaşabilir (McGrath vd., 2016). Laktozun en temel görevlerinden biri buzağı için enerji kaynağı olmasıdır. Çünkü kalp, karaciğer, sinir hücreleri hayati organların gelişiminden, bu hücrelerin fonksiyonundan ve enerji sağlanmasından sorumludur (Playford ve Weiser, 2021). Sütteki osmotik basıncın yaklaşık olarak %50'sinden laktoz sorumludur. Suyun meme epitel hücrelerinden, süte geçmesini sağlar. Bu sayede sütün viskozitesini, hacmini kazein konsantrasyonunu

düzenler. Laktoz, yenidoğan ruminantlarda mekonyumun atılmasında lakzatif olarak ta rol oynar (McGrath vd., 2016).

Oligosakkaritlerin kolostrum konsantrasyonu 1 g/l'dir. Sütteki değerinin neredeyse iki katı arasındadır. Oligosakkaritler ince bağırsakta sindirilmeden, kolona geçerler. Kolondaki bakteriler için substrat görevi görürler ve prebiyotik etki gösterirler. Oligosakkaritler, bağırsak yüzeyindeki epitel hücrelere bağlanarak, patojen mikroorganizmalara karşı yarışmalı inhibitör etki gösterirler (Playford ve Weiser, 2021).

2.1.1.2 Yağlar

Yenidoğan buzağuların yaşamlarını sağlıklı devam ettirebilmeleri için birçok besin maddesine ihtiyaç duyarlar ve yağlar bunlardan biridir. Çünkü yenidoğan bir buzağının enerji rezervi yetersizdir ve vücut ağırlığının yaklaşık olarak %3'ünü yağlar oluşturmaktadır (McGrath vd., 2016). Kolostrumun yağ içeriği ise süte kıyasla oldukça fazladır. Yağlar buzağının hem ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamada hem de vücut ısısının korunmasında önemli role sahiptir (Godden vd., 2019).

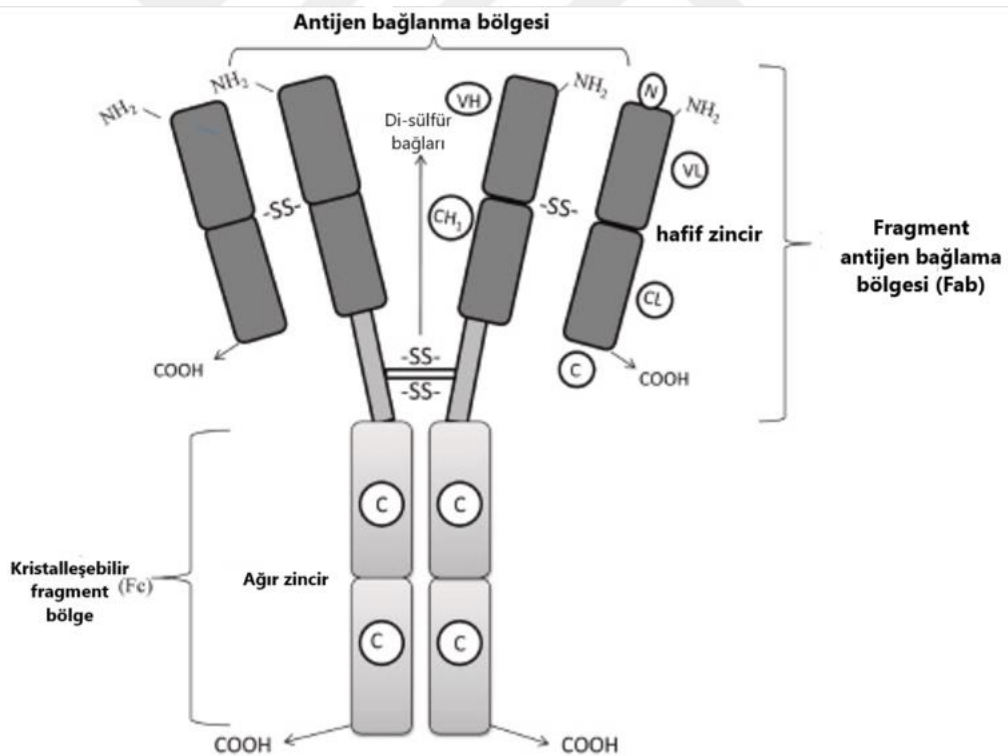
Kolostrum, süt yağı globüllerinden oluşur ve bu oran %7'dir. Lipid fraksiyonları: omega (ω)-3 ve -6, çoklu doymamış yağ asitleri, konjuge linoleik asit, kısa zincirli yağ asitleri, gangliositler ve fosfolipidler dahil olmak üzere birden fazla bileşeni içerebilmektedir. Kolostrumda daha çok önem arz eden yağ asitleri palmitik ve oleik asittir; bunlar toplam yağ asitlerinin sırasıyla %40 ve %21'ini oluştururlar. Ksantin oksidaz ve sfingolipidler gibi önemli süt yağ globulin membran bileşenleri antibakteriyel etkinliğe de sahiptir (Playford ve Weiser, 2021).

2.1.1.3 Proteinler

Kolostrumun içerdiği protein değeri, sütle kıyaslandığında oldukça yüksektir ve bu değer yaklaşık olarak %14-26'dır (Kara, 2019). Bu fark, protein yapıda ve çeşitli fonksiyonlara sahip biyoaktif moleküllerin kolostrumda daha fazla olmasından kaynaklıdır. En önemli protein fraksiyonu ise immunglobulinlerdir. Diğerleri ise: kazein, beta-laktoglobulin, alfa-laktoglobulin, laktoferrin ve peynir altı suyu proteinleri olan transferrin ve serum albümindir (Aydoğdu, 2014).

2.1.1.4 İmmunoglobülinler

İmmunoglobülinler, temel olarak polipeptit zincirlerinden oluşan, iki ağır ve iki de hafif zincire sahip, birbirlerine disülfür bağlarıyla bağlı mono- veya polimerik proteinlerdir. İmmunoglobülinlerin sahip olduğu ağır zincire göre, farklı biyolojik fonksiyonlar gösterirler (Bergmann-Leitner vd., 2008; Puppel vd., 2019). Disülfür bağları ‘Y’ şeklindedir. Yapılarında iki fragment bulunur. Bunlar antijen bağlama (F_{ab}) ve kristalleştirilebilir bölge fragmentleridir (F_c) (Şekil 2.2.) (Feeny vd., 2018). İmmunoglobülinler, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve antijenik özelliklerine göre sığırlarda üç ana gruba ayrılır, IgG, IgM ve IgA’dır (Puppel vd., 2019). IgG monomerik, IgA ve IgM ise polimeriktir. Kolostrumda en çok IgG bulunur ve bu sırayı IgM ve IgA takip eder. Kolostrumda bulunma oranları sırasıyla %85-90 oranında IgG, %7-10 arasında IgM ve %5 oranında IgA olarak belirlenmiştir (Gökçe ve Erdoğan, 2013a; Feeny vd., 2018).



Şekil 2.2. İmmüoglobulinin temel yapısının şematik gösterimi (Mehra vd., 2021).

IgM, birincil enfeksiyonlarda, vücudun ilk kez karşılaştığı antijene karşı savunma oluşturan immunglobülinidir. Kan ve lenf sıvısında bulunur ve fagositozu sağlar. Kolostrum konsantrasyon değeri 5 g/l'dir (Uğur, 2014; Mehra vd., 2021).

IgA, mukozal bağışıklıkta rol alan ana immunglobülinidir. Sindirim enzimlerinin salınımını, mukoza yüzeylerine ise patojenlerin tutunmasını engeller. Bağışıklık homeostazisini koruyarak toksin ve enfeksiyonlarına karşı yüzeysel immun direnç gösterir. Kolostrum konsantrasyon değeri 3,5 g/l'dir (Uğur, 2014).

IgG, kolostrumun en önemli immunoglobülin olup, buzağılarda pasif transferin gerçekleşmesini sağlayan monomer bir yapıdadır. IgG'nin iki temel alt tipi vardır: IgG₁ ve IgG₂ (Hurley ve Theil, 2011; Mehra vd., 2021).

IgG₁, IgG'nin %80-90'nını oluşturan primer subizotipidir. Buzağılarda kolostrogenesis ile pasif immüitenin gelişmesinden sorumlu Ig'dir. Sistemik bağışıklığı sağlar, toksin ve enfeksiyöz ajanları yok eder. IgG₂, serumda yüksek; kolostrum, süt ve salyada ise düşük konsantrasyonlarda bulunur (Gökçe ve Erdoğan, 2013b; Aydoğdu, 2014). Kolostrumda IgG₁ konsantrasyonu 15-180 g/l; IgG₂ konsantrasyonu ise 1-3 g/l'dir (Atkinson vd., 2017). Kolostrumda IgG, gebeliğin son 3 haftasında meme bezinde üreilmeye başlar ve meme bezine aktarılarak burada birikir. IgG₁ pasif olarak, IgG₂ ise seçici olarak aktarılır. Bu nedenle IgG₂ kolostrumdan ziyade serumda daha yüksek oranlarda bulunur (Puppel vd., 2019).

Immunoglobulinler, termolabil özelliktedir. Özellikle ısı değışimlerinden oldukça etkilenmektedirler. Çünkü ısı uygulamaları, immunoglobulinlerin antijen bağlama etkisini azaltıcı bir etki gösterir. Bunun yanında kuru dönem, sağım sıklığı, annenin yaşı ve ırkı, kaçınıcı doğumu yaptığı gibi durumlar immunoglobulin konsantrasyonuna etki eden faktörlerdir (Phipps vd., 2016; Bogahawaththa vd., 2017).

Immunoglobülinlerin üretimi ve absorbsiyonu

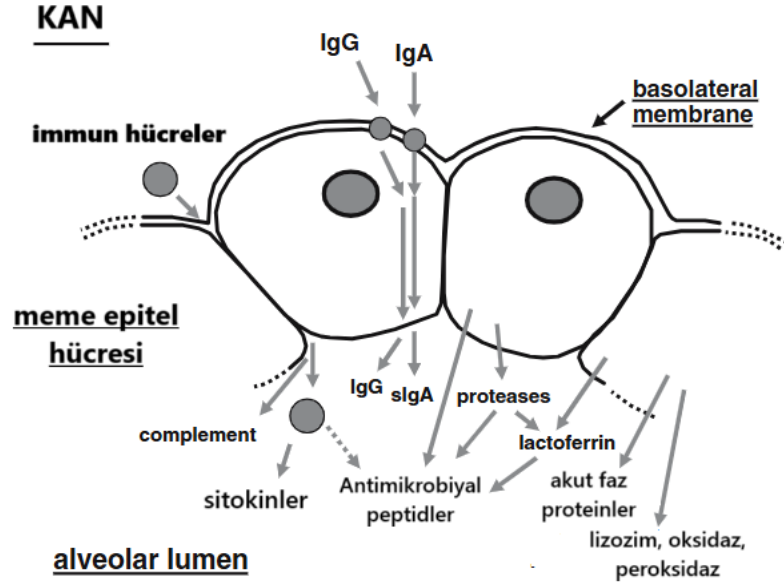
Kolostrum, kompozisyonu bakımından birçok antimikrobiyal, antiviral, antifungal ve immün düzenleyici madde içererek neonatal dönemde yavrunun hem büyüüp gelişmesi hem de immun sisteminin olgunlaşması açısından oldukça önemli bir gıdadır (Barrington vd., 2001; Yüceer, 2008; McGrath vd., 2016).

Kolostrogenesis; doğum öncesi immünoglobulinlerin maternal dolaşımdan meme salgılarına transferi olarak tanımlanan ve doğumdan çok kısa bir süre önce tamamlanan önemli bir aşamadır. Kolostral IgG'nin büyük bir kısmı maternal dolaşımdan aktif transport ile taşınır. Küçük bir kısmı da IgG sentezleyen meme

epitellerinde üretilir. Maternal IgG transportu, doğumdan yaklaşık 3 hafta önce başlar ve doğumdan hemen sonra aniden biter (Aydoğdu, 2014; Kara, 2019). Meme bezi salgısına, bu süre boyunca haftada >500 gram kadar IgG taşınabilmektedir. IgG₁ ve IgG₂'nin maternal serum konsantrasyonları birbirine çok yakın değerlerdeyken, kolostrumda IgG₁ konsantrasyonu oldukça yüksek seviyelere ulaşabilmektedir (5-10 kat yüksek konsantrasyona sahip). Maternal dolaşımdaki IgG₁ ve kolostrum IgG₁ konsantrasyonları arasındaki bu fark, IgG₁ transportunda özel bir taşıyıcı sistemin olabileceğini düşündürmüştür (Düzer, 2020).

Maternal kan dolaşımdaki immünoglobulinlerin, ilk olarak meme epitel hücresinin bazolateral yüzeylerindeki reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler immünoglobulin molekülünün sahip olduğu Fc kısmına spesifiktir. IgG'nin kolostruma transsitozundan sorumlu bu reseptöre FcRn veya neonatal Fc reseptörü adı verilmektedir. Ekstraselüler sıvıdaki (maternal kan dolaşımındaki) IgG, meme alveolar epitel hücrenin bazolateral kısmında bulunan FcRn reseptörlerine bağlanır. Daha sonra endositoz ile hücre içerisine aktarılır. Hücrenin apikal kısmına taşınarak, alveolar lümene salınır ve kolostrum kompozisyonuna dahil olur. Meme alveolar epitel hücrelerinin, luminal sekresyonu yerine getirebilmesi için iki özelliğe sahip olmaları gerekir. Bunlardan ilki transportu yapılan immünglobulini internalize etmek (sindirmek, özümsemek) ve hemen ardından ikinci adım olan transsitoz (taşınacak molekülün endositoz ile kesecikler oluşturarak hücre içinden, başka bir yere transfer işlemi) ile transportu yapılan immünglobülinin alveolar lümene bırakılmasıdır (Şekil 2.3.) (Hurley ve Theil, 2011; Aydoğdu, 2014; Kara, 2019; Düzer, 2020).

IgA ve IgM, büyük bir kısmı meme bezlerindeki plazmositlerden lokal olarak sentezlenir. Bir kısmı da maternal kandan aktif transport ile taşınmaktadır (Düzer, 2020).



Şekil 2.3. Kolostrum bileşenleri içerisinde en iyi tanımlanmış olan bazı temel protein bileşenlerini gösteren şema (Wheeler vd., 2007).

FcRn reseptörü

IgG'nin, anneden yavruya taşınmasında sorumlu reseptöre FcRn (Neonatal fragment crystallizable) reseptörü denir. IgG'leri bağlayan FcGRT ve membran ilişkisini sağlayan β 2MFG olmak üzere iki proteinden oluşmaktadır. Sığır FcRn'si majör doku uyumluluk kompleksi (MHC-1) heterodimeridir, bu sayede albümin ile IgG'yi bağlayarak lizozomal yıkımlanmadan korur ve yarı ömürlerini uzatır. β 2-MFG, FcRn'nin, membranla birleşmesini ve endoplazmik retikulumdan çıkmasını sağlar. Ayrıca IgG'nin FcRn tarafından uygun pH'da bağlanmasında da rolü büyüktür (Stark vd.; 2013; Baumrucker vd., 2021).

Tüm türlerde FcRn reseptörü, pH bağımlı olarak IgG'nin Fc kısmına bağlanma affinitesi gösterir. Bu bağlanma endositik vakuollerin asidik ortamında ($\text{pH} \leq 6,5$) gerçekleşirken; nötr ve bazik ortamlarda gerçekleşmemektedir. FcRn ile bağlanan IgG, membran füzyonundan sonra hücre dışı ortamda, nötr pH'da ($\sim 7,0$) IgG'yi serbest bırakır. IgG'nin Fc kısmı histidin içerir ve β 2M ve FcRn a-zincirindeki kısımlara yüksek bağlanma afinitesi göstermektedir (Baumrucker vd., 2021). FcRn reseptörünün, IgG'yi 2:1 oranında bağladığı bildirilmiştir (Huber vd., 1993).

2.1.1.5. Büyüme faktörleri ve hormonlar

Kolostrumda büyüme faktörleri, olgun süte kıyasla daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Ancak zamana bağlı olarak konsantrasyonu yavaş bir şekilde azalma gösterir. Kolostrumda bulunan büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü ve en önemli faktör olan insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF). Bazı çalışmalarda, kolostrumdaki büyüme faktörlerinin doğumdan 48-72 saat sonra konsantrasyonlarında belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Büyüme faktörleri ayrı ayrı tanımlansalarda işlevleri bakımından birbirleriyle yakın ilişkilidirler. Bu faktörlerin başlıca görevi, hücrel farklılaşma, gelişme ve çoğalmayı sağlamaktır (Xiao vd., 2002; Playford ve Weiser, 2019).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) veya diğer adıyla bilinen Somatomedin- C, IGF-I ve IGF-II şeklinde bulunur. IGF-I karaciğerde, IGF-II ise çeşitli vücut hücrelerinde üretilir. IGF; hücrelerin büyümesini ve gelişimini sağlar. Aynı zamanda bu hücrelerin DNA sentezinde, kemiklerin onarımında, sinir hücrelerinin rejenerasyonunda, özellikle gastrointestinal sistem hücrelerinin gelişiminde ve glikoz kullanımında, fetal gelişimde rol almaktadır (Janssen, 2020). Isı ve asite karşı dirençli olduklarından dolayı gastrointestinal sistemden geçiş sırasında biyolojik olarak bozulmadan emilmeleri muhtemeldir (Lowe, 1991). Çünkü IGF'ler serbest ve bağlı formda bulunabilirler. Sıklıkla perinatal dönemde serbest formda bulunurken, doğuma yakın zaman diliminde IGF, IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından bağlanarak proteolizden korunurlar. IGF-I, protein birikimini teşvik eder, anabolik bir etki gösterir ve büyüme hormonunun görevini yerine getirmesinde aracılık eder (Mehra vd., 2021).

Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü, betaselülin ve memeden üretilen büyüme faktörü II'yi içerir. Duodenumdaki brunner bezi ve tükürük bezi tarafından üretilirler. Kazein veya tripsin inhibitörleri varlığında proteolizise uğramazlar. Daha çok doku ve yara iyileşmesinde, epidermal hücrelerin farklılaşmasında görev alırlar. Çünkü EGF reseptörleri bazolateral membranlarda bulunurlarken, apikal kısımda (yani lümeninde) bulunmazlar. Bazolateral reseptörün mevcut olduğu yerde 'luminal gözetleme peptidi' olarak görev yaparak, doku ve hücrelerin onarım sürecini başlatırlar. Yenidoğan buzağlarının olgunlaşmamış

bağırsağında EGF'lerin, bazolateral reseptörlere erişebildiği ve bakteriyel translokasyonu önleyebildikleri bildirilmiştir (Tang vd., 2016; Yalçıntaş vd., 2024).

Süt yağı globülü (Epidermal büyüme faktörü-8, MFG-E8), kolostrumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Yenidoğan yavrunun bağışıklık ve onarım faaliyetlerinde görev alır. MFG-E8, fagositoz ile hasarlı ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasını, Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile de anjiyogenezi uyarır (Chatterton vd., 2013; Yi, 2016; Playford vd., 2020).

Transforming büyüme faktörü (TGF), TGF- α ve TGF- β olarak ikiye ayrılır. Trombositler ve diğer vücut hücreleri tarafından üretilirler. TGF- α , daha çok gastrointestinal mukozada büyüme, gelişme ve onarımda görev alır. Aynı zamanda gastrointestinal asit salgısını inhibe eder. TGF- β 'nın immunmodülatör bir etkisi vardır. Nötrofiller için kemotaksis görevi görür ve inflamatuvar dokunun epiteliyal hücre göçünü artırır. Böylece hücre onarımının ilk basamağını aktifleştirebilir (Dignass ve Podolsky, 1993; Filipp vd., 2001).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörüyle birbirlerine disülfid bağı ile bağlanan iki polipeptit zincirden oluşan ve makrofajlar tarafından salgılanan, aside dayanıklı bir büyüme faktörüdür. Fibroblast ve arteriyel düz kas hücreleri de dahi birçok hücrenin proliferasyonunda görev alır. Ayrıca ülser ve yaraların iyileşmesinde, bağ doku onarımında da rol almaktadır (Shing ve Klagsbrun, 1987; Playford vd., 2000).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), heparin bağlayıcı bir glikoproteindir. Proliferasyon, anjiyogenez ve vasküler geçirgenliğin arttırılması gibi etkileri tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda laktasyonun ilk yedi günü yüksek konsantrasyonlarda ölçülmüştür (Siafakas vd., 1999; Mehra vd., 2021).

Büyüme hormonu (GH) ve Büyüme hormonu salınım faktörü (GHRF), hem sütte hem de kolostrumda bulunur. Büyüme hormonu kolostrumda ortalama 41 ng/l, olgun sütte ise 0,03 ng/l'dir. Neonatal dönem yenidoğanların dolaşımında yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum aynı zamanda hipofiz bezinden endojen yolla GH üretilmesini teşvik edici bir yoldur. GH, hem kendisi için hemde IGF için proliferatif bir etki gösterir (Amit vd., 1997; Georgiev, 2008).

2.1.1.6 Enzimler ve inhibitörler

Kolostrumdaki enzim ve inhibitörler, biyolojik olarak kimyasal reaksiyonları kolaylaştırmak için bulunurlar. Enzimler; süt yağı globülünden, somatik hücrelerden ve hücre stoplazmalarından salgılanırlar. Süte kıyasla kolostrumdaki konsantrasyonları daha fazladır. Zamana bağlı olarak azalma eğilimindedirler (Mehra vd., 2021). Kolostrumun içerdiği diğer bileşenler arasında lizozim, laktoferrin ve lektoperoksidaz gibi spesifik olmayan bakteriyosidal ve bakteriositatik açıdan önemli protein gruplarını da içermektedir (Georgiev vd., 2008; Puppel vd., 2019).

Laktoperoksidaz (LPO), antimikrobiyel bir glikoproteindir. Kolostrum ve sütteki konsantrasyon değeri benzer aralıktadır. Laktoperoksidaz, kolostrumda 13-30 mg/l, sütte ise 11-45 mg/l'dir. Laktoperoksidaz enzimi gram pozitif ve gram negatif bakterilerde reaktif oksijen türlerini üretir. Bu reaktif oksijenler, bakterideki proteinlerle etkileşime girerek, bakterinin metabolizma ve replikasyonunu inhibe ederek yok eder (Khan vd., 2019; Duan vd., 2024).

Kolostrumda bulunan laktoferrinin buzağı bağırsak epitelinde büyüme ve gelişme sağladığı, mortalite risklerini azalttığı yapılan çalışmalar sonucu tespit edilmiştir. (Seifu vd., 2005; Buttar vd., 2017; Khan vd., 2019; Duan vd., 2024).

Laktoferrin (LF), demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Bağırsakta demiri bağlama kapasitesi sayesinde bakteriyostatik bir etki göstererek, bakteri çoğalmasında olumsuz bir rol oynar. Sütün 'kırmızı proteini' olarak da bilinmektedir. Kolostruma ek olarak gözyaşı, tükürük gibi mukus üreten bezler, nötrofiller ile inflamatuvar dokulardan salgılanırlar ve kan-beyin bariyerini geçebilirler. Kolostrumda 1,5- 5 mg/ml; sütte ise 0,02-0,75 mg/ml arasında bulunur. Laktoferrin, güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra antiinflamatuvar, anti-kanser ve anti-mikrobiyal özelliklere de sahip bir proteindir. Ek olarak lipopolisakkarit bağlama, bağırsak epitel hücrelerinin ve fibroblastların büyümesini uyarma gibi immunmodülatör etkileride vardır. Kolostrumda bulunan laktoferrinin buzağı bağırsak epitelinde büyüme ve gelişme sağladığı, mortalite risklerini azalttığı bildirilmiştir. Laktoferrinin aslında doğuştan ve edinilmiş bağışıklık arasında bir bağlantı kurmaktadır. Asıl görevi ise mikroorganizmanın ihtiyacı olan demiri bağlayarak, patojeni nötralize etmektir. Laktoferrinde bulunan glikolizasyon bölgeleri sayesinde de antiviral bir özellik sağlayarak, vücudu virüslara karşı

koruyabilmektedir (Korhonen vd., 2000; Arslan vd., 2021). Asidik ortamlarda laktoferrinin bağırsaktaki bakteriyostatik özelliği negatif yönde bir değişikliğe uğradığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda laktoferrinin yenidoğanlarda yararlı bir besin takviyesi olarak kullanılabilineceği sonucuna varılmıştır (Korhonen vd., 2000; Gökçe vd., 2014; Arslan vd., 2021).

Laktoalbumin, immunmodülatördür. Glutasyon sentezini arttırabilir. Laktoferrinle ile birlikte sitotoksik T ve doğal öldürücü (NK) hücreleri indükleyerek apoptotik aktiviteyi gerçekleştirebilir (Mehra vd., 2021).

Lizozim, bakterilerin hücre duvarında bulunan ve suda çözünmeyen peptidoglikan yapıdaki muramik asit (N-Asetil-muramik asit) ile N-Asetilglukozamin arasındaki beta 1-4 glikozid bağını kırarak antimikrobiyal bir etki sağlar (Clare vd., 2003; Mehra vd., 2021). Lizozim kolostrumda bakteriyosidal bir etki gösterir. Laktoferrinde olduğu gibi asidik ortamlarda aktivitesi olumsuz yönde etkilenir. Fakat gastrointestinal sistemdeki proteaz enzimlere karşı kendini koruyabilir (Puppel vd., 2019; Ahmann vd., 2021). Ayrıca kolostrumda süte kıyasla tripsin inhibitörü 100 kat daha fazla bulunmaktadır ve bu sayede IgG ve diğer kolostral proteinler gastarointestinal sistemde yıkımlanmadan dolaşıma geçebilirler. Laktoperoksidaz enziminin kolostrumda hem bakteriyosidal hem bakteriositatik bir etkisi vardır (Van Hoojdonk vd., 2000).

Kolostrumda yüksek konsantrasyonlarda bulunan plazmin ve tripsin inhibitörleri, immunoglobülinlerin proteolitik reaksiyonlardan korunmasında rolleri bulunmaktadır (Mehra vd., 2021).

2.1.1.7 Sitokinler ve interlökinler

Sitokinler, T- yardımcı hücreleri ve makrofajlardan salınan, immun sistemin stimülasyonunda görevli proteinlerdir. Pikomolar konsantrasyonlarda bulunur ve organizma üzerinde etkileri bilinmektedir. Sitokinlerin birçok alt türü vardır ve biyolojik aktivitede büyük rol oynarlar. Bu sitokinler: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, INF- γ , TNF- α ve - γ reseptörleridir. Sitokinler hem doğuştan gelen bağışıklıktan hem de adaptif bağışıklıktan sorumludurlar. Neonatal dönemdeki yavrularda bağışıklık sisteminin gelişiminden birincil olarak

görev almaktadırlar (Playford ve Weiser, 2021; Duan vd., 2024). Özetle yenidoğan buzağılarda kolostrum ile alınan sitokinlerin, neonatal immünite fonksiyonlarının gelişmesine katkı sağladığı görülmüştür (Hagiwara 2000; Sobczuk-Szul vd., 2013).

Diğer bağışıklık düzenleyicilerden biri de microRNA'dır. Gastrointestinal sistemden emilerek bağırsaktaki lenfoid hücre fonksiyonunu modüle ederler (Van Hese vd., 2020). Kolostrinin ise aşırı inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alır. Sitokinlerin üretimin düzenlenmesine yardımcı olur ve reaktif oksijen üretimini sınırlayabilir veya engelleyebilir (Kruzel vd., 2001; Zabłocka vd., 2020).

2.1.1.8 Lökositler

Kolostrumun en önemli aktif biyolojik bileşenlerden biridir. Kolostrumda >1.000.000 hücre/ml konsantrasyonda bulunabilirler (Playford ve Weiser, 2021). Kolostrumdaki lökositler, periferik kandaki konsantrasyonlara yakın yüzdeliklerde, nötrofiller, T ve B hücreleri ile birlikte bulunurlar. Bu maternal lökositler, kolostrum alımından 24 saat sonra en yüksek seviyelere ulaşarak, dentrik hücre gibi antijen sunan hücrelerin gelişimini hızlandırır. Bu sayede lökositler neonatal buzağının patojenlerden korunmasında savunmacı bir rol oynamasında görev alarak, immün sistemin gelişmesine katkı sağlarlar (Paape vd., 2003; Reber vd., 2005; Mehra vd., 2021).

Sığır kolostrumu yaklaşık 10^6 lökosit/ml içerir. Bu değer annelerin yaşına, ırkına, sağlık durumuna ve bireysel immün durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Kolostrum ile yavruya aktarılan maternal lökositler, immünkompetandır ve immün cevabın başlatılmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda antikor üretimini kolaylaştıran T hücresi aktivasyonunu artırabilir (Playford ve Weiser, 2021).

Bir çalışmada kolostrumla oral olarak alınan maternal antikorların, yavruya ilk 24 saatte periferik kanda pik yaptığı ve 36 saat sonra ise periferik kanda bu konsantrasyonun azaldığı görülmüştür. Çalışma sonucunda kolostral lökositlerin yutulduktan sonra mezenterik lenf düğümlerine, peyer plaklarına ve dalağa göç ettiği ve sekonder lenfoid dokularda immün sistem gelişimini uyarmak için sitokin salımlarını indüklediği tespit edilmiştir (Riedel-Caspari 1993; Aldridge vd., 1998; Tizard, 2004; Reber vd., 2005) Lenfosit yüzeyinde bulunan L-selektin, endotel hücre ile venül duvar

arasındaki bağlantı süresini artırarak, lenfositlerin dolaşıma katılmasını sağlar. T hücrelerinin artışı ile (CD11b⁺) L-selektinin seviyelerinde azalma meydana gelmektedir. Bu sayede yenidoğan buzağlarda immun sistem gelişimi başlatılabilmektedir (Lee 1992; Reber vd., 2008).

2.1.1.9 Nükleotidler ve nükleosidazlar

Nükleotidler ve nükleosidazlar aktif metabolitlerdir ve kolostrumdaki konsantrasyonları süte göre daha yüksektir. Bağırsaktan demirin emilimi ve yağ asitlerinin sentezi gibi vücut fonksiyonlarında görev alırlar (Schaller vd., 2004).

2.1.1.10 Vitaminler ve mineraller

Kolostrumda hem yağda hem de suda çözünebilen vitaminler bulunur. Özellikle A ve E vitamin konsantrasyonları, süte kıyasla kolostrumda oldukça fazladır. E ve C vitamini antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. A, D ve E vitamini immun sistemin gelişmesinde rol oynamaktadır. Bu vitaminlerin yanı sıra magnezyum ve çinko gibi minerallerde, vitaminlerle birlikte buzağların immun sisteminin gelişmesinde ve aktifleşmesinde önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir (Kıvrak ve Uçar, 2012; Karlıdağ, 2020).

2.2. Kolostrogenesis

Sığırlarda doğuma yaklaşık 5 hafta önce, Ig ve diğer biyoaktif moleküllerin maternal dolaşımdan, memedeki alveollere taşınmasına kolostrogenesis denir. Özellikle IgG'nin spesifik transitoz mekanizması yoluyla meme alveollerine taşınması, laktasyonun ilk ve sınırlı bir safası olarak tanımlanmıştır (Erdoğan ve Gökçe, 2013; Aydoğdu, 2014). Kolostrogenesis, progesteron ve prolaktin gibi laktogenik hormonlarında etkileri ile düzenlenen ve kolostrum üretimi ile sonuçlanan önemli bir süreçtir.

2.3 Kolostrumun Önemi

Tüm memelilerde maternal bağışıklığın yavruya aktarılması plasenta tipine bağlıdır. Ruminantlar syndesmochrial plasenta tipine sahiptirler. Bu plasenta tipi maternal ve fetal kan arasında bariyer görevi yaparak, immunglobulin (Ig) gibi makromoleküllerin

yavruya geçişini engeller. Dolayısıyla yavrular hipogamaglobunemik olarak dünyaya gelirler. Buzağların patojen veya apatojen tüm mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasını geliştirmesi ise ilk 28 günü kapsayan neonatal dönemde kaliteli, yeterli ve doğru zamanda alınmış kolostruma bağlıdır. Kolostrum, bir yavrunun immün sisteminin gelişmesinde en önemli basamaktır (Gökçe ve Erdoğan, 2013). Çünkü kolostrum, süte kıyasla; kuru madde (yaklaşık 2 kat), protein (5 kat) ve mineral madde (3 kat) bakımından oldukça zengin bir gıdadır. Ayrıca buzağı için gerekli olan enerjinin sağlanmasındaki besinlere, vitaminlere, hormonlara (insülin, prolaktin, tiroid hormonları, kortizol), büyüme faktörlerine, sitokinlere, akut faz proteinlere (C1-glikoprotein), nükleotidlere, poliaminlere, enzimlere ve immunoglobülinlere sahiptir (Georgiev, 2008; Sert ve Açık, 2020; Taş ve Kozat, 2023). Kolostrum yağda ve suda çözünen vitaminler bakımından (3-5 katı kadar) oldukça zengin bir gıdadır. Mineral açısından da yüksek konsantrasyona sahip olup, içerdiği demir miktarı sütün 10-17 katı kadar fazladır (Koyuncu ve Karaca, 2018).

Kolostral besinler ve en önemlisi immunglobülinler, yavrunun ağız yolu ile kolostrumu tüketmesi sonucu yenidoğan buzağıya geçer. Bu yola kolostrogenesis denir. Maternal antikorlar, yavruya aktararak pasif transfer gerçekleşmiş olur. Kolostrumla yeterli düzeyde IgG'nin yavruya aktarılmasıyla da pasif transfer yetmezliği (PTY) riski önlenmiş olmaktadır (Kıyıcı ve Sevişoğlu, 2022). Kolostrum, ayrıca yenidoğan yavrunun vücut sıcaklığının korunmasında ve mekonyumun atılmasında da rol almaktadır (Koyuncu ve Karaca, 2018).

2.4 Pasif Transfer ve Önemi

Süt ineklerinin sağlıklı bir yaşam sürmeleri ve sürünün üreme düzeyini koruma ihtiyacı, buzağlarının sağlıklı bir şekilde yetiştirilmeleriyle yakın ilişkilidir. Bu yakın ilişkinin temel taşı ise kolostrum ile sağlanan başarılı bir pasif transferdir. Günümüze kadar yapılan güncel çalışmalarda pasif transferin başarısız olmasının nedenleri tanımlanmış olsa da, Türkiye'de ve diğer ülkelerde buzağı sağlığında en önemli ve güncel bir sorun olmaya devam etmektedir. Çünkü yetersiz pasif transfer; buzağlarda sindirim ve solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırırken, neonatal dönemin ilk haftalarında morbidite ve mortalite riskini de arttırmaktadır (Furman-Fratczak vd., 2011; Lora vd., 2018)

Pasif bağışıklık transferi, yenidoğan bir buzağının ilk 24 saat içinde, kolostrum ile aldığı maternal immunoglobülinlerin bağırsaklar tarafından emilimi olarak tanımlanabilmektedir. Pasif bağışıklık transferi, immunoglobülin G'nin (IgG) buzağı serumunda ölçülen konsantrasyon değerlerine göre başarılı olup olmadığı belirlenir. Bunu belirlerken de direkt veya indirekt yöntemlere başvurulmaktadır (Lima vd., 2024).

Kolostral immunoglobülinlerin, buzağı tarafından emilerek alınması yavrunun bağışıklık sistemi gelişene kadar, doğduğu işletme veya bölgede yaygın görülen hastalıklara karşı koruma sağlar. Bu nedenle yenidoğan buzağıya ilk 24 saat içerisinde başarılı bir pasif bağışıklık aktarımı elde etmek için, kaliteli kolostrum almaları ve IgG'yi absorbe etmeleri gerekmektedir (Godden vd., 2009). Araştırmacıların çoğu başarılı bir pasif transfer için serum IgG konsantrasyon eşik değerini IgG >10 mg/ml olarak kabul etmişlerdir (Beam vd., 2009; Atkinson vd., 2017; Urie vd., 2018). Bir çalışmada pasif transfer yetmezlikleri ile serum IgG konsantrasyonları karşılaştırılmış; serum IgG >15 mg/ml olan buzağılarda mortalite ve morbidite riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Urie vd., 2018). Lombard vd., (2020) de pasif transfer için serum IgG seviyelerine göre aşağıdaki gibi bir sınıflandırma yapmıştır:

- Serum IgG düzeyi $\geq 25,0$ mg/ml: Mükemmel
- Serum IgG düzeyi 18,0-24,9 mg/ml: İyi
- Serum IgG düzeyi 10,0-17,9 mg/ml: Orta
- Serum IgG düzeyi <10,0 mg/ml: Kötü

Pasif bağışıklık transferi, buzağuları neonatal dönem boyunca hastalıklardan koruyarak mortalite risklerini azaltır, büyüme ve gelişmesinde ise anahtar rol üstlenir. Ayrıca ilk laktasyon döneminde yüksek oranda süt üretebilirler (Renaud vd., 2018; Kozat 2019; Fischer-Tlustos vd., 2021; Mellado vd., 2024).

Ruminantların plasentaları sindesmokoriyal olduğundan anne karnında immunoglobulinlerin kan yoluyla buzağıya geçişi minimum düzeyde olmakta, yeni doğan buzağılar hipo-/a-gammaglobulinemik olarak doğdukları için en kısa sürede kolostrum almak zorundadırlar (Aydoğdu, 2014). Bu durumla ilişkili olarak süt işletmelerinde en kritik süreç hastalıkların mortalite ve morbidite risklerinin yüksek olması nedeniyle neonatal dönemdir. Pasif transfer yetmezliği gelişmiş buzağılarda

özellikle *Escherichia coli* , *Rotavirüs* , *Koronavirüs* ve *Cryptosporidium parvum* gibi ishale sebep olan patojenlerin yanı sıra solunum yolları hastalıkları kompleksine (BRDC) daha duyarlı hale gelirler. Hastalıkları atlatan buzağılarda ise verim kaybı ve gelişme geriliği sıklıkla karşılaşılan ekonomik bir problemdir. Yapılan çalışmalar da neonatal dönemin ikinci haftasına kadar ishal olmuş ve iyileşmiş buzağılarda, sonraki dönemlerde solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı oldukları tespit edilmiştir (Furman-Fratczak vd., 2011; Lora vd., 2018).

Buzağının doğumdan 24-48 saat sonra kan dolaşımında bulunan IgG seviyesinin 10 mg/ml'den düşük olması PTY olarak tanımlanmaktadır. Pasif immunité, buzağının annesinden kolostrumla immünglobulin alması yoluyla gerçekleşir. Pasif transfer yetmezliğine neden olan en önemli faktörler arasında, ilk kolostrumu alma zamanı ve alınan kolostrumdaki immünglobulinlerin miktarı yer almaktadır (Gökçe ve Erdoğan, 2013; Aydoğdu, 2014; Erkıılıç, 2015). Doğumdan 24 saat sonra, buzağının sindirim kanalından immünglobulinleri absorbe etme kapasiteleri azaldığından, doğumdan hemen sonra buzağının kolostrum almaları oldukça önemlidir. Buzağılar, doğumdan sonra yaklaşık 10. günde immunoglobulin üretmeye başlar ve normal Ig seviyelerine 8 hafta sonunda ulaşır. PTY'liği bulunan buzağı gruplarının hastalıklara yakalanma ve bu hastalıklara bağılı ölüm oranları, yeterli seviyede bağıışıklığa ulaşmış buzağı gruplarına göre oldukça yüksektir (Çakıroğlu vd., 2010). Buzağılarda kolostrumun erken alınması pasif transferin oluşması için çok önemlidir. Buzağı anneyi kendisi emerse antikorlar maksimum düzeyde emilir. Yavru, sağılan kolostrum ile beslenirse bu emilim %25-30 oranında azalır (Güngör, 2006). Sütçü buzağılarda PTY oranlarının %35-40 civarında olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Veri tabanına göre sütçü buzağılardaki PTY oranının 1991 yılında %41 olduğu ve bu oranın azalarak 2007 yılında %19,2'ye gerilediğı belirtilmektedir (Aydoğdu, 2014). Tyler vd., (1999), 3479 buzağıda yaptığı araştırmada, PTY oranının ortalama %34,5 olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda PTY prevalansını; Erdoğan vd., (2009) 90 buzağıda %12,9, Yüceer ve Özbeyaz, (2010) 90 buzağıda %14,4, Genç, (2015) 90 buzağıda %18,89, Topal vd., (2018) 60 buzağıda %30, Aydoğdu ve Güzelbekteş, (2018) %14,58, Kara (2019) 400 buzağıda %17,25 olarak belirlemişlerdir.

2.4.1 Pasif transfer düzeyinin belirlenmesi

Pasif transfer düzeyinin belirlenmesi koruyucu hekimlik ve buzağı performansı hakkında fikir vermesi açısından önemlidir (Gökçe vd., 2013). Çünkü ilk doğdukları andan 6 aylık periyoda kadar bir işletmenin sağlık ve ekonomik şartlarının ne derece iyi veya kötü olacağını pasif transfer düzeyinin başarısı belirlemektedir. Pasif transferin başarılı bir şekilde yavruya aktarılmasıyla, buzağının sürü bazlı sağlıklı bir şekilde büyüüp geliştiği, neonatal dönemde sık rastlanılan hastalık ve ölüm oranlarının azaldığı, hem canlı ağırlık kazanımlarında hem de ileriki yaşlarda süt, et ve döl verimi artışları gibi verim yönünden daha iyi sonuçlar elde edilebildiği görülmüştür (Weaver vd., 2000; Godden vd., 2008).

Pasif transferi başarısız olan hayvanların mortalite ve morbidite riskleri başarılı olanlara göre 6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, başarılı pasif transferin daha iyi büyüme performansı ve yetişkinlikte yüksek süt üretimi ile de ilişkilendirilmiştir (McGuirk ve Collins, 2004). Türkiye’de farklı illerinde neonatal dönemde benzer morbidite ve mortalite oranlarının belirlenmiş olması ulusal bir koruma-kontrol stratejisinin geliştirilmesini de zorunlu kılmaktadır. Pasif transfer düzeyinin başarısını belirlemede kullanılan bazı test yöntemleri vardır. Bu testler direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır (Lee vd., 2008).

2.4.1.1 Pasif transfer düzeyinin belirlenmesinde direkt testler

Direkt olarak serum-plazma IgG düzeyini belirleyen testlerdir. Bunlar: Single Radial İmmunodiffusion (SRID ve RID), Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) ve Türbidimetrik Immunoassay (TIA)’dır (Gökçe vd., 2013).

Ticari olarak SRID, TIA ve ELISA kitleri temin edilmekte olup, kullanımında deneyimli teknik personel tarafından yapılması daha uygundur. RID, sığır IgG’sinin doğrudan kantitatif bir testidir ve altın standart olarak kabul edilir (De Souza vd., 2021). RID testinin en önemli dezavantajı uzun sürede (18-72 saat) sonuç veriyor olmasıdır. ELISA ve TIA yöntemleri ise 1-2 saat içerisinde sonuç verebilmektedir. ELISA da yarı kantitatif bir immünoglobulin konsantrasyon testidir. RID gibi ELISA da bir laboratuvar testidir ve aynı pratik sınırlamalara sahiptir, ancak daha fazla

bulunabilirliği nedeniyle RID'den daha ucuzdur ve IgG ölçümünde daha çok tercih edilme sebebidir.

Bu üç test yöntemi, pasif immünitinin periyodik olarak kontrol edilmesinde kabul edilebilir ve güvenli testlerdir. Fakat daha kapsamlı ekipman ve laboratuvar ortamının olması, deneyimli teknik kişiler tarafından testlerin uygulanması, numune gönderimlerin zahmetli ve ekonomik olmaması açısından pratikte tercih edilen yöntemlerden değildirler (Godden, 2008).

2.4.1.2 Pasif transfer düzeyinin belirlenmesinde indirekt testler

İndirekt olarak serum-plazma IgG konsantrasyonunun tahmin edilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Bunlar: çinkosülfat türbidite testi, sodyumsülfat türbidite testi, glutaraldehit koagülasyon testi, gamma- glutamil transferaz testi ve refraktometre yöntemleridir (Gökçe ve Erdoğan, 2013; De Souza vd., 2021).

2.5 Akut Faz Proteinler

Kolostrum, yenidoğanlar için koruyucu faktörler içeren ve adaptif bağışıklığın gelişmesinde etkili olan immünomodülatör moleküllerin kaynağıdır. Yenidoğanların bağışıklık sistemi ile akuz faz proteinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinler aracılığıyla uyarıldıklarında fizyolojik olarak fonksiyonel hale gelebilirler (Peetsalu vd., 2022). Kolostrum pro-inflamatuar sitokinlerin yanı sıra AFP, immünoglobulinler, laktoferrin ve lökositler gibi bir dizi bağışıklık bileşeni içerebilmektedir ve bu sayede neonatal dönemde patojenlere karşı akut faz yanıt oluşturabilme yeteneği kazanabilmektedirler (Hagiwara vd., 2000; Peetsalu vd., 2022). Enfeksiyon, doku hasarı, stres, immünolojik bozukluklar veya mikroorganizmalar tarafından başlatılan, aynı zamanda doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak kabul edilen akut faz yanıt, immun sistemin birinci basamağıdır (Peetsalu vd., 2022; Gruys vd., 2005).

Akut Faz Yanıt (AFY), canlı organizmanın enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ajanların neden olduğu doku hasarını takiben meydana gelen non-spesifik veya kompleks bir reaksiyondur (Sekin vd., 1999). Akut faz yanıt sonucu tespit edilen proteinler, karaciğer başta olmak farklı doku ve hücrelerden sentezlenir ve büyük bir kısmı glikoprotein yapıdadır. Salgılanmaları proinflatör sitokinler tarafından

düzenlenmektedir. Doku hasarının bulunduğu bölgede oluşan inflamatuvar yanıtı cevap olarak sentezlenir ve plazma seviyelerindeki artışları da hızlıdır. Enfeksiyon, inflamasyon ve travmayı takiben konsantrasyonları değişen akut faz proteinleri, hastalık tanısı veya prognozunda kullanılabilmektedir (Taşçene, 2017).

AFP üretimi, kan serum konsantrasyonları arasındaki üretim ve yıkım arasındaki dengeye bağlıdır. Bu konsantrasyonlar; yaş, cinsiyet ve genetik faktör gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Ek olarak enfeksiyon ve inflamasyon varlığında, AFP'nin serum konsantrasyonlarında hızlı bir artış görülmüştür (Kent, 1992; Hayes, 1994). Yapılan çalışmalar sonucunda AFP'ler, belirli bir hastalık veya inflamasyona bağlı olmaksızın, bireysel ya da sürü taramalarında kullanılmaktadır (Petersen vd., 2004; Ganheim vd., 2007).

AFP olarak bilinen PTX-3 (Zlibuta vd., 2019); enfeksiyon, immünolojik reaksiyon, neoplazi, travma gibi birçok nedene bağlı olarak gelişen doku hasarının şekillenmesiyle oluşan inflamatuvar yanıtta kısa sürede salınır (Taşçene, 2017). Veteriner hekimlikte de enfeksiyon, inflamasyon ve travma sonucu plazma değerleri hızla değişen serum PTX-3 konsantrasyonları ile hastalıklar arasında ciddi bir korelasyon görülmesi, bu alanda çalışmaları arttırmış ve PTX-3'ün hastalıkların şiddetini, prognozunu belirlemede biyobelirteç olarak kullanımının mümkün olabileceğini göstermiştir (Okutani, 2006).

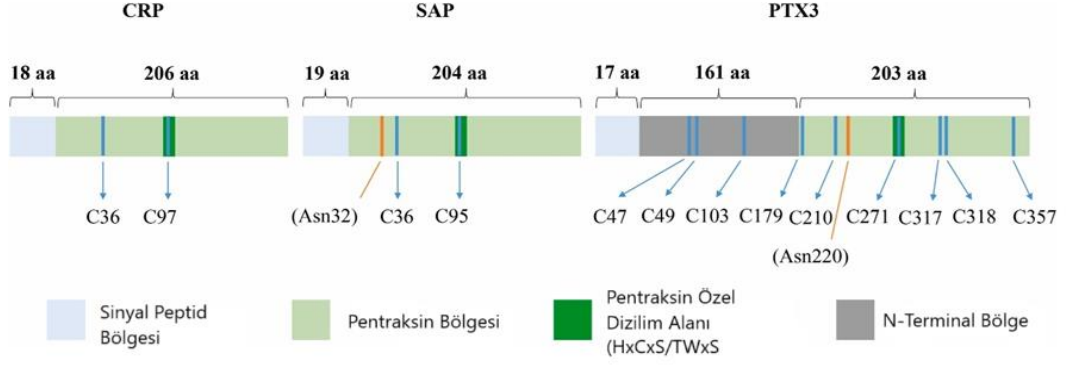
Kolostrumda mevcut olan ve konakçı bağışıklığında rol oynayan proteinler efektör ve patojen tanıma özelliklerine sahiptir. Efektör proteinler (laktoferrin, lizozim, laktoperoksidaz, kazein, katelisin, beta defensin, serum amiloid A3 vb.) antimikrobiyel aktiviteye sahiptirler ve patojen tanıma özelliği olan proteinler (lipopolisakkarit bağlayıcı protein -LBP, CD14, RNase, kıkırdak glikoproteinleri vb.) doğmasal immunitenin aktivasyonunda rol alırlar (Wheeler vd., 2012; Gomes vd., 2017; Peetsalu vd., 2022). Kolostrum bağışıklıkta önemli roller üstlenen makrofaj, lenfosit ve nötrofil yönünden de zengindir. Kolostrumun akut faz yanıtın regülasyonunda rol alan TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ gibi önemli proinflamatuvar sitokinleri içerdiği bilinmektedir (Hagiwara vd., 2000; Peetsalu vd., 2022) ve kolostrum beslemesinden sonra buzağılarda enfeksiyonlarla mücadelede önemli roller

üstlenen akut faz yanıtın arttığı bildirilmiştir (Orro vd., 2008; Tothova vd., 2015, Peetsalu vd., 2022).

2.5.1 Pentraksin

Pentraksinler, sekiz amino asit dizisi içeren, karboksi-terminal (C-terminal) bölgesinde bulunan, çok işlevli, evrimsel olarak korunmuş bir protein süper ailesidir (Günaştı vd., 2017; Bottazzi vd., 2009). Pentraksin ailesinde C- ve N- terminal alanları bulunur. PTX-3 proteini, C-terminal alanında HxCxS/TWxS motifi (burada x herhangi bir amino asittir) olarak bilinen sekiz korunmuş aminoasit dizisinin varlığıyla karakterizedir (Şekil 2.4.; Zhang vd., 2022; Deban vd., 2009). Protein dizisinin uzunluğuna göre pentraksinler, kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılırlar. Kısa pentraksinler; C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP)'dir. Uzun pentraksinler ise; nöronal pentraksin 1 (NPTX-1), nöronal pentraksin 2 (NPTX-2), nöronal pentraksin reseptörü (NPTX-R), PTX-3 ve PTX-4'tür (Garlanda vd., 2005; Günaştı vd., 2017; Pepys vd., 2003; Wu vd., 2020). PTX-3, diğer kısa pentraksinlerle homolog C- terminal alanı ve diğer proteinlerle hiçbir benzerliği olmayan N-terminal alanına sahip tipik bir uzun pentraksindir (Agrawal vd., 2009) (Şekil 2.4.). Yapısal benzerliklerine rağmen CRP, SAP ve PTX-3 proteinler, hücrelerden üretildikleri ve moleküler indükleyicileri açısından farklılık gösterir (Divella vd., 2021).

Uzun pentraksin ailesinden olan PTX-3, seçilmiş patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde belirlenmiş rollere sahip desen tanıma reseptörleridir (PPR). Birçok sistemik enfeksiyonda biyokimyasal ve genetik biyobelirteç olarak prognostik/tanısal potansiyele sahiptir (Ma ve Garred, 2018).



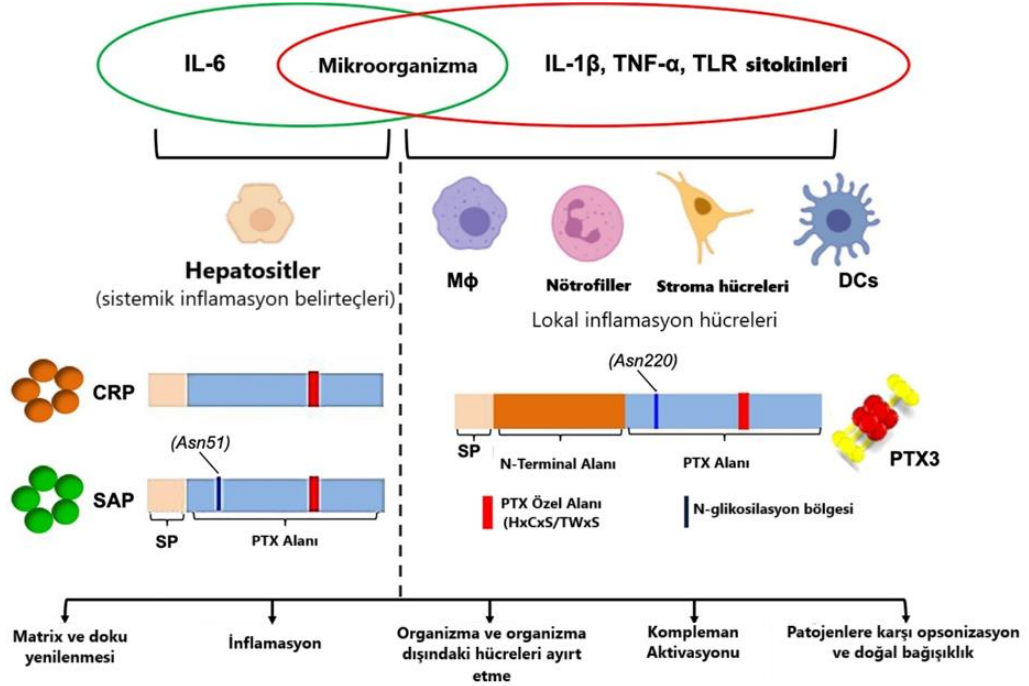
Şekil 2.4. CRP, SAP ve PTX-3'ün birincil yapısının karşılaştırılması. N-term bölgesi: ilişkisiz uzun N-terminal bölgesi (Wang vd., 2023).

2.5.1.1. Pentraksin-3

PTX-3, akut ve kronik inflamasyonda, doğuştan kazanılan bağışıklıkta rol oynayan akut faz bir plazma proteinidir. PTX-3, tümör nekroz faktörü (TNF) ile indüklenebilen gen 14 proteini olarak bilinir (Zlibut vd., 2019).

İlk zamanlarda PTX-3'ün vasküler endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından üretildiği bildirilmiş olsa da, güncel çalışmalar daha çok makrofajlar ve miyeloid dendritik hücreler (DC) tarafından üretildiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca PTX-3'ün, nötrofil granüllerinde depolanan ve mikrobiyal uyarı üzerine hemen salınan işlevsel bir 'hazır' formda bulunduğu da bildirilmiştir (Wu vd., 2020; Zhang vd., 2022). Son çalışmalarda elde edilen bulgulara, hücre içi işaretleme ile insan nötrofillerinin spesifik laktoferrin-pozitif granüllerinde PTX-3 varlığını gözlemlenmiş fakat, eozinofil ve bazofiller de ise rastlanmamıştır (Jaillon, 2007).

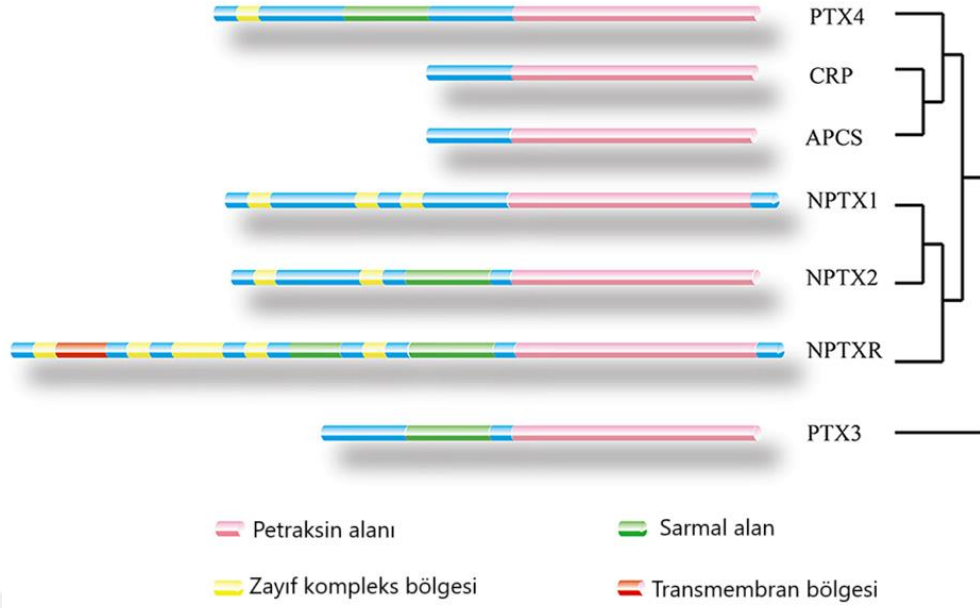
PTX-3, inflamatuvar sitokinler (yani, interlökin-1 β , IL-1 β ve tümör nekroz faktörü- α , TNF- α), mikrobiyal kısımlar (yani, lipopolisakkarit, LPS) ve mikroorganizmalar tarafından uyarılarak çeşitli hücre tipleri tarafından üretilirler (Şekil 2.5.). İnterlökin-6 (IL-6), PTX-3 için bir pro-inflamatör sitokin değildir. Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda çoğunlukla karaciğerden sentezlenen interlökin-6 (IL-6), CRP için önemli bir indükleyici pro-inflamatör sitokindir (Arslanoğlu, 2012; Parente vd., 2021).



Şekil 2.5. Uzun ve kısa pentraksinler (Parente vd., 2021).

PTX-3, inflamasyon bölgesindeki hücreler tarafından sentezlenir. Bu hücreler mononükleer fagositler, dendritik hücreler, fibroblastlar ve endotel hücrelerde (EC) parakrin bir şekilde etki ederek salınabilir. EC'de, PTX-3 ekspresyonu, TNF- α ve IL-1 β tarafından kolayca indüklenir. Anti-inflamatuar durumdan, prokoagülan ve proinflammatuar bir duruma geçiş sağlayarak mikrovasküler modülasyonu sağlar. Bu nedenle, PTX-3 seviyeleri inflamasyon bölgelerindeki hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır (Infarzato vd., 2006; Massimino, 2023).

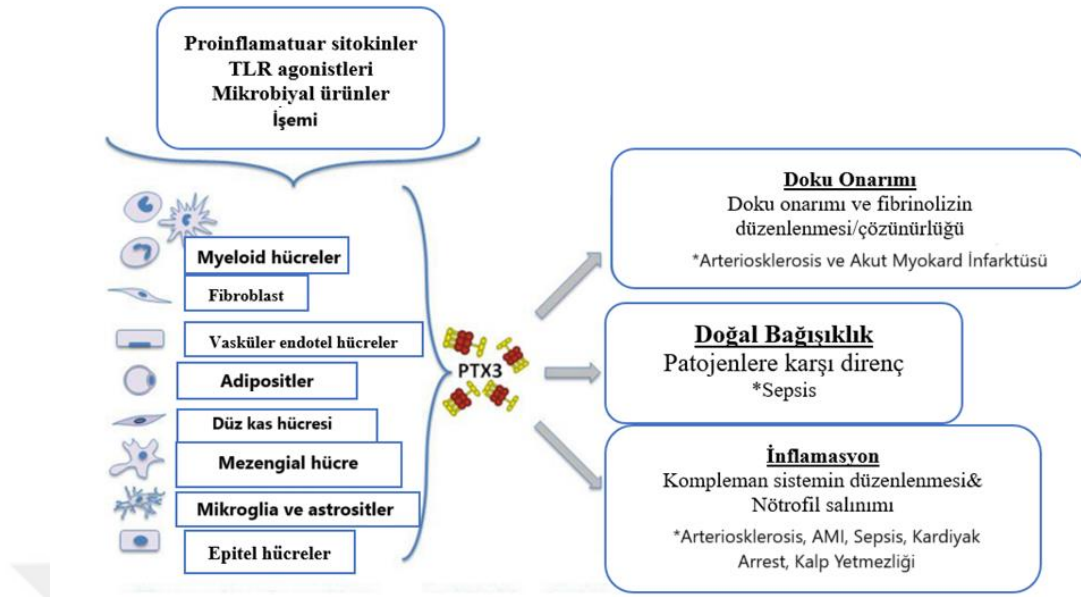
Kriyo-elektron mikroskobu (Cryo-EM) ile oluşturulan üç boyutlu (3B) Pentraksin haritasında (Şekil 2.6.), pentraksin motifinin his kalıntısının proksimalinde iki su molekülü bulunmuştur; bu kalıntının su ile H-bağları kurabileceği ve böylelikle mikroçevrenin pH'ı bir sensör olarak algılayıp hareket edebileceği olasılığını artırmaktadır. Asidik pH değerlerinin PTX-3'ün ekstrasellüler matrikslerin (ECM) işlevi üzerinde temel bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Noone vd., 2021; 2022).



Şekil 2.6. Pentraksin protein ailesi dizi homolojileri. Pembe sarmal: Pentraxin alanı. Yeşil sarmal: Sarmal bobin. Sarı sarmal: Düşük kompleks bölgesi. Kırmızı sarmal: Transmembran bölgesi. (Wang vd., 2020).

Pentraksin-3'ün sentezlendiği yerler

PTX-3'ün ana kaynağı myeloid dendritik hücrelerdir. Ayrıca; fibroblast, endotel hücresi, monosit, nötrofil, makrofaj, düz kas hücresi, böbrek epitel hücresi, sinoviyal hücre, kondrositler, adipositler ve alveolar epitel hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (Şekil 2.7.). T ve B lenfositlerde ise PTX-3 üretimine rastlanmamıştır (Arslanoğlu, 2012). PTX-3'ün üretimi IL-1, IL-8, IL-10, TNF- α , interferon (IFN- γ) gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir (Öztelcan, 2010).



Şekil 2.7. PTX-3'ün hücresel kaynakları ve fonksiyonları (Ristagno vd., 2019).

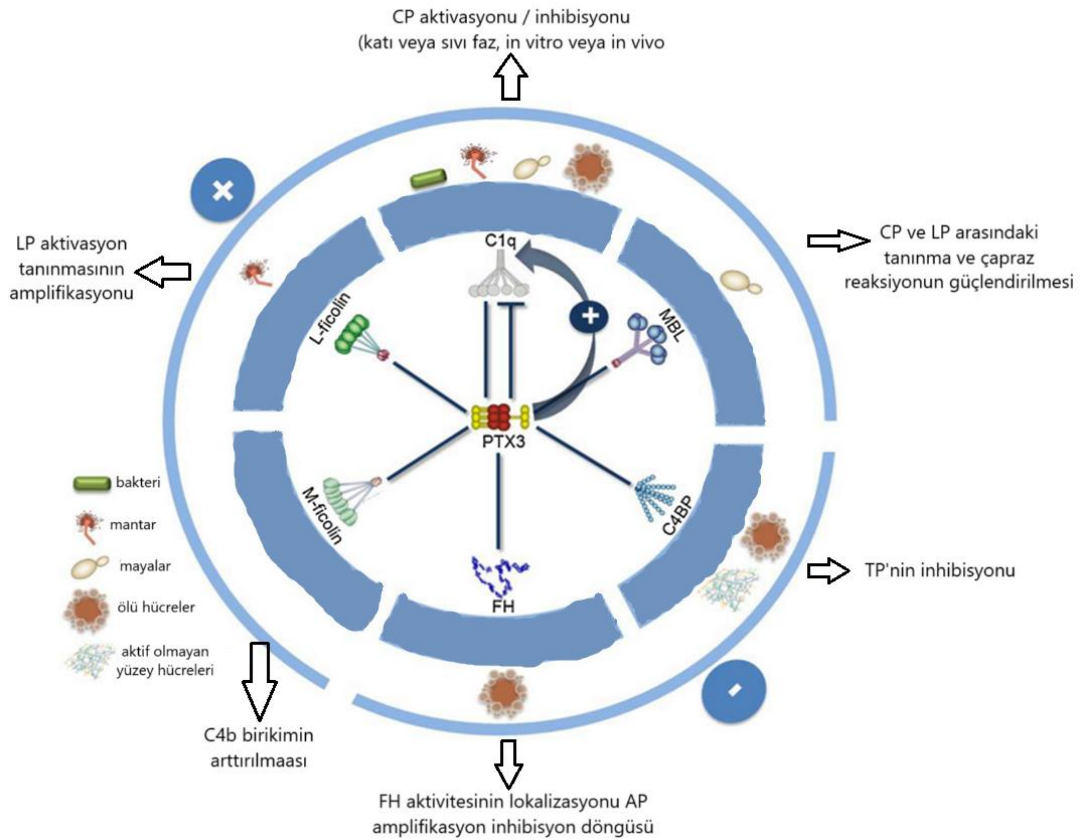
PTX-3, birincil proinflammatory uyarılar, TLR, mikroorganizma tanıma, miyeloid ve stromal hücreler ile iskemi durumlarında yapımı indüklenir. PTX-3, fibrin birikiminin düzenlenmesi yoluyla doku onarımının düzenlenmesinde rol oynayan çok işlevli bir akut faz proteindir ve inflamasyonu düzenler, kompleman aktivitesini modüle eder, yangılı dokularda nötrofil infiltrasyonunu sınırlar. PTX-3 doğal bağışıklığın bir molekülüdür ve opsonin olarak hareket eden seçilmiş patojenlere karşı koruyucu roller üstlenir. PTX-3 biyolojik belirteç olarak araştırılmıştır ve işlevi hakkında çok az bilgiler mevcuttur (Ma vd., 2009; Ristagno vd., 2019; Zhang vd., 2024).

Pentraksin-3 ve epidermal büyüme faktörü etkisi

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda gonadotropinlerin, sitokinlerin ve oosit büyüme faktörlerinin PTX-3 ekspresyonunu indüklemedeki rolleri araştırılmıştır. Li vd., (2024), granülosa hücrelerinden ürettiği epidermal büyüme faktörünün PTX-3 proteinini üzerine nasıl bir etkisi olduğunu incelemişlerdir. Amphiregulin (AREG), betacellulin (BTC) ve epiregulin (EREG) içeren epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri faktörlerin etkisiyle ilk 3 saatte PTX-3 mRNA seviyelerinin yükselmeye başladığı, 6 saatte ise en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilmiş ve bu çalışma sonucunda PTX-3 ekspresyonu üzerinde pozitif bir etkisi olduğu tespit edilmiştir (Playford vd., 2022).

Pentraksin-3 ve kompleman sistem aktivasyonu

Kompleman sistemi, özel PRM'ler tarafından patojen mikroorganizmaların veya değişime uğramış kendi hücrelerinin tanınması üzerine aktive olur. Bu sistem üç yol ile aktifleştirilir: klasik yol, lektin yolu ve alternatif yol (Erreni vd., 2017; Divella vd., 2021). Kompleman sistemi organizmayı tehdit eden sinyalleri algıladığında, patojen mikroorganizmaların temizlenmesi için aktifleşir. Fakat bu aktifleşme kontrol edilmez ise patolojik bir duruma sebep olabilir (Daigo vd., 2016; Deban vd., 2011; Wang vd., 2023). Pentraksinler, kompleman sistem aktivasyonunda ikili role sahiptir. Başlıca kompleman başlatıcı moleküller (C1q, ficolin-2, MBL ve collectin-12) ve kompleman düzenleyicileri (C4BP ve FH) ile çapraz etkileşim yoluyla hem kompleman aktivasyonuna hem de düzenlenmesine katılırlar (Şekil 2.8.). PTX-3 aktivitesi ortamın pH'sına bağlıdır, yani asidik bir ortamda en uygun etkileşim (pH: 5,5– 6,5) sağlanır (Deban vd., 2009; Inforzato vd., 2013; Wang vd., 2023).



Şekil 2.8. Kompleman aktivasyonunun başlatılması ve düzenlenmesinde PTX-3'ün rolü (Inforzato vd., 2013).

PTX-3, CRP ve SAP, kompleman sistemin tanıma molekülü olan C1q'ya bağlanarak klasik yolu aktive ederler. PTX-3'ün ilk tanımlanan ve en iyi karakterize edilen ligandı kompleman bileşeni C1q'dur. CRP ve SAP'den farklı olarak PTX-3 proteinin önceden agregasyonu olmaksızın kalsiyumdan bağımsız bir şekilde C1q ile etkileşime girebilir. Bu durum başka bir çalışmada ise CRP ve SAP'nin metal bağlanma bölgesinin disülfür köprüsü ve N-glikolizasyon bölgesi ile değiştiğini; bu durumda muhtemelen PTX-3'ün ligandının çoğunun Ca^{+2} 'den bağımsız bir şekilde tanımasına neden olduğu şeklinde açıklanmıştır (Inforzato vd., 2008; Massimino vd., 2023; Noone vd., 2022). PTX-3'ün C1q ile etkileşimi, C3 ve C4 birikiminin artmasıyla klasik kompleman yolunun aktivasyonuna neden olur (Doni vd., 2012). PTX-3, Ficolin-1, Ficolin-2 ve MBL ile etkileşime girerek lektin yolunu aktive edebilir. Alternatif yol için PTX-3, Faktör- H (FH)'ye bağlanarak FH ve iC3b birikimini artırır ve kompleman sistemin aşırı aktivasyonu engeller (Deban vd., 2008; Inforzato vd., 2006).

Bazı çalışmalar, PTX-3'ün aynı zamanda inflamasyonun bir modülatörü olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, PTX-3'ün P-selektin ile glikozilasyona bağlı bir şekilde etkileşime girdiği ve negatif bir geri bildirim mekanizması yoluyla, nötrofillerin doku hasarı bölgelerine P-selektin aracılı ekstrasvazyonunu azalttığı bilinmektedir. Ayrıca PTX-3, dendritik hücreler tarafından alımlarını düzenleyerek, geç apoptotik nötrofiller için "beni ye" sinyali göndererek apoptotik hücrelerin ve döküntülerin (histonlar dahil) temizlenmesine katılır. Aynı zamanda ölmekte olan hücrelerde de kompleman aktivasyonunu düzenler. Yapılan çalışmalar neticesinde bu bulgular PTX-3'ün hem anti-inflamatuar hem de pro-inflamatuar etkiler gösterdiğini ve vücudun inflamatuvar dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Massimino vd., 2023; Li vd., 2023).

2.5.2 Sitokinler ve Pentraksin-3

Yenidoğan buzağılarda bağışıklık sisteminin gelişimi kolostruma bağlıdır. Çünkü patojen mikroorganizmalara karşı immunoglobülinlerin koruyucu bir rol oynadıkları bilinmektedir. Bu zamana kadar kolostrumda birden fazla sitokinlerin varlığı bildirilmiştir. Kolostrum ile alınan IL-1 β 'nın, dolaşımdaki lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür. Ayrıca IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın da immün aktivasyonda güçlendirici bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışma da

sitokinlerin yavru serumunda, kolostrum beslemesinden 12 saat sonra tespit edilebilir seviyelere geldiği ve 24 saat sonra pik seviyeye ulaştığı, zaman geçtikçe kademeli olarak azaldığını tespit etmişlerdir (Yamanaka vd., 2003). Hagiwara vd. (2000) kolostrumda bulunan IL-1 β , IL-6, TNF- α sitokinlerinin mRNA'ları 0.günde tespit edilebilirken, 5. günde IL-1 β haricinde diğer sitokinlerin mRNA'ları tespit edememişlerdir. Araştırmalarının sonucunda kolostrumdaki sitokinlerin gebeliğin son birkaç gününde meme bezi tarafından sentezlendiğini bildirmişlerdir (Hagiwara vd., 2000). Okada vd. (1997) de IL-1, IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin meme epitel hücrelerinde üretildiğini in vitro olarak tespit etmişlerdir. Yamanaka vd. (2003) yenidoğan buzağuları kolostrumla besledikten sonraki 12. saatte IL-1 β , IL-6, TNF- α sitokinlerini tespit edilebilmiş ve 24. saatte ise bu sitokinlerin konsantrasyonlarını pik seviyede ölçmüşlerdir.

IL-1 β , TLR, TNF- α , IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokin sinyallerine yanıt olarak akut faz proteinleri üretimi gerçekleşir. Bir akut faz proteini olan pentraksin-3, inflammatuar sinyallere yanıt olarak monositler/makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri ve dendritik hücreler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Kolostrumda kompozisyonunda bulunan sitokinlerden özellikle IL-1 β 'nın neonatal yavruda granülositik hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu ve aynı zamanda PTX-3 üretiminide indüklediği dikkat çekmektedir (Mantovani vd., 2008; Öztelcan, 2010).

2.5.3 Pentaksin-3 ve doğal immunité

Doğal immunité, hücresel ve humoral olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bağışıklığın mikroorganizmaları veya endojen molekülleri tanınmasını sağlayan ise desen tanıma reseptörleridir (PPR). Doğal immünitenin humoral kısmında ise; kollektinler, ficolinler ve pentraksinlerden oluşan PPR'ler yer almaktadır. Hücresel kısımdan sorumlu (sıvı fazlı) PPR'ler, 'antikorun öncüsü' olarak kritik bir rol oynarlar (Deban vd., 2011; Gündüz vd., 2023; Wang vd., 2023).

Makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller gibi çeşitli hücreler tarafından üretimi uyarılan PTX-3, Fc γ R reseptörüne bağlanır. Makrofajlar ve nötrofiller üzerindeki Fc γ reseptörü IIa ve CD11b/CD18 ile etkileşime girerek opsonizasyon ve fagositozun gerçekleşmesinde etkili olarak, patojenlere karşı proinflammatuar yanıtın erken tanınmasında ve immun cevabın verilmesinde önemli bir rol üstlenir. Ayrıca

tamamlayıcı aktivasyonu düzenleyerek ve de nötrofil hücre dışı tuzakları (NET) oluşturup düzenleyerek, doğal immünitenin düzenlenmesine katkı sağlar (Garlanda vd., 2002; Diniz vd., 2004; Deban vd., 2008; Moalli vd., 2010; Doni vd., 2012).

Pentraksinlerin doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynamasının bir diğer mekanizması da immünoglobulinlerin Fc reseptörleriyle etkileşimidir. FcRn ve FcεRII reseptörleri hariç, Fc reseptörleri immünoglobulin süper ailesine aittir. Antikor aracılı humoral ve hücresel bağışıklık için önemlidirler. Bağışıklık komplekslerinin Fc reseptörlerine bağlanması; fagositozu, IgG-opsonize partiküllerin endositozu, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ve antikor bağımlı hücresel sitotoksositeye yol açan efektör hücreleri aktive eder (Lu vd., 2008; 2012; 2018). PTX-3, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller tarafından FcγR'ye bağlı bir şekilde, mikrobiyal tanınma ve fagositoz aktivasyonu için bir opsonin gibi davranabilir. Yapılan araştırma sonuçlarına göre PTX-3'ün Ig'si tükenmiş serumda fagositozu kolaylaştırabildiği ve PTX-3'ün opsonizasyonunun Ig'den bağımsız olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (Deban vd., 2008; Lu vd., 2008).

Patojen tanıma ve uzaklaştırmanın yanında PPR'ler, dokuların yeniden gelişip oluşmasında hasarlı veya patojen ile ilişkili moleküler desenleri (DAMP)'leri tanıyarak doku yenilenmesi için biyokimyasal mesajları iletirler. PPR'lerin sıvı fazlarının, doğal immünite ile etkileşime girdiğine dair çalışmalar mevcut olup, Pentaksin-3 bu etkileşimin bir örneğidir (Zhang vd., 2022).

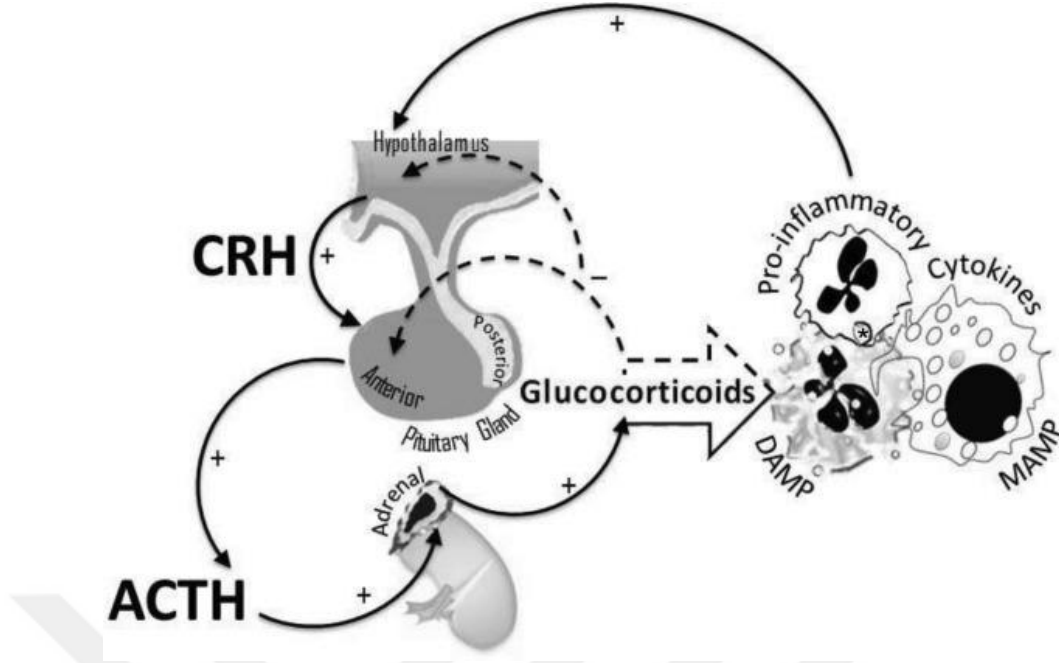
2.6 Buzağılarda Fetal Stres ve Bağışıklık

Buzağılarda stres faktörlerine karşı, fizyolojik ve davranışsal tepkilerine katkıda bulunan iç ve dış uyaranların daha iyi anlaşılması, morbidite ve mortalite riskini azaltmak için gereklidir. Bunun için gerekli olan en temel etken ise kolostrumdur. Çünkü morbidite ve mortalite riskinin azalması başarılı bir pasif transfere bağlıdır (Şekil 2.9.). Buzağı doğum anından süttten kesilme dönemine kadarki süreçte birden fazla stres faktörüne maruz kalmaktadırlar. Yapılan bir araştırmada süttten kesim öncesi dönemde buzağının yaşadığı stres, düve ömürlerinin %4'ünü, buzağının ise %10'unu etkilemektedir. Fakat bu stres faktörleri immun sistemin gelişimini ve tüm yaşam boyu performansını etkileyebilmektedir (Hulbert vd., 2011, 2012).

2.7 Hipotalamus-Ptuiter Adrenal (HPA-immun eksen) Eksen ve Pentraksin-3

Yenidoğan bir buzağının immun sisteminde fagositik ve granülositik hücreler (makrofajlar ve lökositler) bulunmaktadır. Buzağılar aslında hücresel ve humoral tamamlayıcı faktörlerle doğarlar ancak mikrobiyal ilişkili moleküler desenlere (MAMP) maruz kalmadan önce tamamen işlevseldir. MAMP ve sitokin uyarımına cevap veren yenidoğan buzağı nötrofillerinin ömrü 24 saattir ve her 24 saatte bir yenilenirler. Kolostrum ile pasif bağışıklık yeteneği kazanan buzağılar, patojen mikroorganizmalara karşı yeterli cevabı verebilirler (Matthews, 2002; Paape vd., 2003).

Antikorlar, pro-inflamatuar hücreyle yanıtların üretimini sınırlayarak, doğuştan gelen bağışıklık yanıtını kontrol altında tutar. Bu sebeple yenidoğan bir buzağının immummodülatör veya immunstimülatör faktörü Hipotalamus-Ptuiter Adrenal (HPA) eksenidir. Bu stres faktörleri adrenal kortikotropin hormon (ACTH) salgılamasına neden olur. Yenidoğan yavruda IL-1 üretimi, doğrudan hipofiz bezini uyarak ACTH ve Glukokortikoid (GC) üretimine neden olur. GC tarafından yavruda negatif geri bildirim engellenerek, fetal dolaşımında GC ve IL-1 seviyeleri artış gösterir. Bu stres durumu P-selektine etki ederek nötrofilin göçünü düzenler. PTX-3'ün, P-selektin ile etkileşimi inflamasyonda immun düzenleyici rol oynayarak nötrofil salınımını ve kompleman sistem aktivasyonunu düzenler. Böylelikle yavruda, nötrofiller ve makrofajlar tarafından doğuştan gelen bağışıklık uyarılmaya başlar. Ek olarak artan GC seviyeleri, karaciğer ve enerji homeostazisinin gelişimine katkı sağlar. Sindirim ve solunum yollarında hücresel bağlantı ve mukozal oluşumu direk olarak etkiler (Şekil 2.9) (Hulbert ve Ballou vd., 2012; Foo vd., 2015; Hulbert ve Moisés, 2016).



Şekil 2.9. Hipotalamus-Pituiter Adrenal ve inflammatuar eksen (HPA-İmmun eksen) (Hulbert ve Moisé, 2016)

2.8 Anne Sütü ve Pentraksin-3

Galli vd., (2008) tarafından yapılan çalışmada, ortalama plazma PTX-3 seviyeleri >1 yaşındaki çocuklarda 4,28 ng/ml, bebeklerde 6,07 ng/ml ve yeni doğanlarda 11,69 ng/ml şeklinde ölçülmüştür. Sezaryenle operasyonuyla doğan yavrularda ortalama plazma PTX-3 değeri 13,24 ng/ml, normal doğanlarda ise bu değer ortalama 18,41 ng/ml olarak ölçülmüştür (Szymkowiak vd., 2020).

Jaillon vd., (2013) yaptığı çalışmada, yenidoğanlarda (n= 11) plazma PTX-3 seviyelerini $0,45 \pm 0,05$ ng/ml olarak ölçmüştür. Yenidoğanlarda in vivo şartlarda PTX-3 üretim kapasitesini ve plazma PTX-3 seviyelerini değerlendirmek amacıyla LPS, yenidoğan ve yetişkin farelere enjekte edilmiştir. Plazma PTX-3 seviyeleri yetişkin farelerde $378,95 \pm 15,64$ ng/ml; yenidoğanlarda ise $175,86 \pm 29,94$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Plazma PTX-3 seviyelerindeki farklara bakıldığında, anne sütünün yeni doğanlarda bağışıklık sistemindeki açığı telafi edebileceğini düşüncesini akla getirmiştir. Fakat yapılan plazma PTX-3 ölçümleri sonucunda; annenin yüksek plazma PTX-3 seviyelerinin, anne sütünde bulunan plazma PTX-3 ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle meme dokusu ve meme epitel hücrelerinin PTX-3

üretip üretmediği üzerinde durulmuş ve meme bezinde yapısal olarak PTX-3'ün eksprese edildiği, TNF- α ve IL-1 β tarafından indüklendiği tespit edilmiştir. Fareler üzerinde kolostrumda bulunan plazma PTX-3'ün koruyucu etkisi araştırılmış ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi tarafından oluşturulan enfeksiyonda, enfeksiyondan 24 saat sonra plazma PTX-3'ün koruyucu etkisi gözlemlenmiş ve 48 saat sonra ise kısmen bu etkinin kaybolduğu görülmüştür. Sonuç olarak PTX-3'ün meme epitel hücrelerinden TNF- α ve IL-1 β ile yapımının indüklendiği ve bu sayede kolostrumda bulunduğu tespit edilmiş ve kolostrumdaki mevcut plazma PTX-3'ün ise 48 saat sonra kısmen etkisinin kaybolmasıyla birlikte uzun süreli koruyucu etkisinin olmadığı kanaatine varmışlardır (Jaillon vd., 2013).

2.9 Tezin Amacı

PTX-3'ün bağışıklıkta önemli roller üstlendiği; viral, bakteriyel ve fungal etkenleri direk veya dolaylı olarak inhibe ve elimine ettiği, kolostrum ve sütte önemli düzeylerde bulunabileceği, kolostrum beslemesiyle yeni doğanlarda üretiminin indüklenebileceği ve tüm dokulara dağılabileceği bildirimleri ışığında; immunolojik ve antienfektive özellikleri dikkate alınarak PTX-3'ün, kolostrum immun bileşenlerinin önemli bir parçası ve koruyucu rol üstlenme potansiyelinin olabileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada, kolostral ve buzağı serum PTX-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülerek, neonatal buzağı sağlığı arasındaki ilişki belirlenecektir. Ölçülen serum ve kolostrum PTX-3 konsantrasyonları ile IgG konsantrasyonları karşılaştırılarak, pasif transferin etkinliğinin ve immünitedeki rolünün belirlenmesi, kolostrum alımından hemen sonra ve neonatal dönem boyunca ölçülen serum ve kolostral PTX-3 konsantrasyonları sayesinde buzağların hastalık riskinin önceden tahmin edilebilirliği değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 İşletme ve Hayvan Seçimi

Bu çalışma, Aksaray ilinde 250 baş kapasiteli, 100 adet Holstein ırkı sağmal ineğe sahip özel bir işletmede gerçekleştirildi. Araştırmanın hayvan materyalini ilk kez doğum yapan 95 inek ve bu ineklerin buzağıları oluşturdu.

3.2 İşletme Yönetim Uygulamaları

İşletme yarı açık barınak sistemine sahip olup inekler laktasyonun ilk, orta ve son dönem, kuru dönem ve doğum öncesi alıştırma dönemi olmak üzere farklı bölmelere ayrılmaktadır. Doğuma yaklaşık 3 günü kalan sığırlar, bireysel doğum bölmelerine alınıp geniş ve rahat bir ortamda doğum yapabilmeleri sağlanmakta, doğum yaptıktan hemen sonra ise yavrular annelerinden ayrılmaktadır. İşletme politikası olarak dişi buzağı elde etmek amacıyla düveler dişi sperma ile tohumlanmaktadır.

İşletmede laktasyonda ve kuru dönemde olan düvelere farklı bölmelerde barındırılmakta ve farklı rasyonlar ile beslenilmektedir. Laktasyon dönemindeki inekler, mix rasyonla beslenlenmekte ve *ad libitum* olarak su sağlanmaktaydı. Rasyonda mısır silajı, mısır flake, saman, kuru yonca ile vitamin/mineral içeren premiksler ve konsantre yem kullanıldı. Konsantre yemde (CP Yem, Mersin); kuru madde en az %88, ham protein en az %16, ham selüloz en çok %14, ham kül en çok % 9, HCl'de çözünmeyen kül en çok %1, kalsiyum %0,8-1,5 arasında, fosfor en az % 0,5, sodyum % 0,2-0,4 arasında, NaCl en çok %1, metabolik enerjisi en az 2400 kcal/kg'dır. Rasyon, yem karma makinaları tarafından hazırlanıp günde 2 kez yemleme yapılmaktadır. Bu işletmede kuru dönem 60 günlük bir süreyi kapsamakta ve rasyonda saman ile *ad libitum* su verilmektedir. Gebeliğin son 6 haftasında *Rotavirüs*, *Koronavirüs* ve *Escherichia coli* 99 suşuna karşı anneler aşı prospektüsüne uygun olarak (gebeliğin son 1 ayında, iki doz; 2 ml, intramuskuler) aşılanmaktadır. Buzağılarının tümüne doğduktan hemen sonra ticari hiperimmün serum subkutan olarak uygulanmaktadır.

3.3 Buzağı Seçimi, Bakımı ve Beslenmesi

Çalışmaya dahil olan düvelerin hepsi normal doğum yaptı, çok az sayıda ineğe yardım edildi (bazı buzağının doğum kanalından çıkmasını kolaylaştırmak için elle çekmek gibi). Buzağı doğduktan hemen sonra göbek dezenfeksiyonu (tentürdiyot %10) kullanılarak yapıldı. Buzağı annesi tarafından kurutulduktan sonra bireysel buzağı kulübesine ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen buzağının doğum esnasında ve kolostrum aldıktan sonraki ilk 24 ± 4 saat içinde anomaliler de dahil olmak üzere herhangi bir sağlık probleminin olmaması dikkate alındı. Örnekleme zamanında sadece sağlıklı olan buzağın seçildi. Buzağının yaşamlarının ilk 24 ± 4 . saatinde canlı ağırlıklarının %10'u (bunun %60'ı ilk 2-4 saat geri kalanı 8-12 saat sonra) kadar kolostrum almaları (biberon ile) sağlandı. Kolostrum örneği alınacak annelerin de sağlıklı olmalarına dikkat edildi.

3.4 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmanın temel amacı sığır kolostrumunda ve buzağılarda PTX-3 düzeylerini ölçmek ve pasif transfer immunité ve buzağı sağlığı ile ilişkisini belirlemektir. Çalışma dizaynı bu çerçevede planlanarak i) buzağının serum IgG ve PTX-3 düzeyleri ile neonatal buzağı sağlığı arasındaki ilişkiyi belirlemek ve PTX-3'ün pasif transfer immunitédeki rolünün belirlenmesi amacıyla I. grup buzağın, ii) kolostrum ve sütte PTX-3 düzeyleri belirlenerek, buzağılarda kolostrum beslemesinden önce ve sonra, neonatal dönemde zamana bağlı değişiklikler belirlenerek, PTX-3'ün salınımını indükleyen inflamatuvar uyarıların (TNF- α ve IL-1 β) etkisinin tespiti ve kolostral immün kalitenin belirlenmesinde alternatif olarak kullanılabilirliğinin tespiti amacıyla II. grup buzağın aşağıda ifade edildiği şekilde belirlendi.

3.4.1 Birinci grup

Serum PTX-3 düzeyleri ile neonatal buzağı sağlığı arasındaki ilişkiyi belirlemek ve PTX-3'ün pasif transfer immunitédeki rolünün belirlenmesi amacıyla yeni doğan ve kolostrum almış yaşamlarının 24 ± 4 saatinde olan 80 adet buzağı bu grubu oluşturdu (Şekil 3.1.). Çalışmaya dahil olan buzağılarda yaşamın 24 ± 4 saat içerisinde sağlıklı olma ve yukarıda izah edildiği şekilde kolostrum almış olma şartı arandı. Bu gruba,

çalışmaya dahil olma kriteri sağlayan tüm buzağılar dahil edildi ve rutin çiftlik ziyaretlerinde klinik muayeneye tabii tutularak sağlık durumları kayıt altına alındı.

I. grup buzağılardan doğduktan sonra 24 ± 4 saat içinde bir kez kan alınarak serum PTX-3 ve IgG düzeyleri ile neonatal dönem boyunca tespit edilen hastalıklar arasındaki ilişki değerlendirildi.

I. grup buzağılara ait serum PTX-3 ve IgG konsantrasyon ölçümleri, bulgular kısmında sPTX-3 ve sIgG şeklinde kısaltma kullanılarak belirtilmiştir.



Şekil 3.1. Yenidoğan buzağı ve annesi.

3.4.2 İkinci grup

Kolostrum/sütte PTX-3 düzeyleri belirlenerek, buzağılarda kolostrum besleme öncesi ve sonrasında neonatal dönemde 0. saat, 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen serum PTX-3 konsantrasyonlarında zamana bağlı değişiklikler ve PTX-3'ün salınımını indükleyen inflamatuvar uyaranların (TNF- α ve IL-1 β) etkisinin belirlenmesi amacıyla yeni doğmuş ve henüz kolostrum ile beslenmemiş, yaşamlarının 0. saatinde olan 15 adet sağlıklı buzağı ($n=15$) ve anneleri bu grubu oluşturdu. II. gruptaki buzağılardan kolostrum beslemesinden önce (0. saat) ve kolostrum beslemesinden sonra ise 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde kan örnekleri alınarak serum PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki değişim ve bu değerlerin birbiri ile olan ilişkileri araştırıldı. Bu

gruptaki buzağların annelerinden de kolostrum/süt örnekleri (0. saat, 1, 3, 7, 14 ve 28. günler) alınarak PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki değişimler belirlendi.

Çalışmaya dahil olan buzağlarda, kolostrum beslemesinden önce (0. saat) ve sonrasındaki 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde sağlıklı olma şartı arandı (Şekil 3.3.). Klinik olarak 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde sağlıklı olmayan buzağlar II. gruptan çıkarılıp, I. grup buzağlara dahil edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. I. gruba dahil edilen sağlıklı bir buzağı.



Şekil 3.3. II. gruba dahil edilen sağlıklı bir buzağı.

II. grup buzağılara ait serum PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyon ölçümleri, bulgular kısmında sPTX-3, sIgG, sTNF- α ve sIL-1 β şeklinde kısaltma kullanılarak belirtilmiştir.

II. gruba dahil edilen buzağların annelerinden alınan kolostrum/ süt numunelerinin PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyon ölçümleri de seruma benzer şekilde, bulgular kısmında cPTX-3, cIgG, cTNF- α ve cIL-1 β şeklinde kısaltma kullanılarak belirtilmiştir.

3.5 Klinik Muayene ve Tanı

Çalışmaya dahil edilen tüm buzağların ırk, yaş, cinsiyet, doğum tarihi ve saati, küpe numarası, aşılama ve sağlık bilgileri kaydedildi. Tüm buzağların rutin klinik muayeneleri yapıldı. Neonatal buzağı sağlığının değerlendirildiği klinik skorlandırma

formu dikkate alınarak (Çizelge 3.1.a. ve 1.b.) tüm buzağuların neonatal dönem süresince her gün klinik muayeneleri yapıldı (Şekil 3.4.). Rutin muayenelere ait görseller Şekil 3.5.a,b,c,d.; Şekil 3.6.a,b,c.; Şekil 3.7.; Şekil 3.8.a,b.'de verilmiştir. Birinci gruba dahil olan buzağuların anneleri buzağıdan kan örneği alınana kadar (24 ± 4 . saat), ikinci gruba dahil olan buzağuların anneleri ise neonatal dönem süresince sağlık durumları takip edildi.

Çizelge 3.1.a. Çalışma buzağularına ait hastalık ve vaka tanımı (Windeyer vd., 2014; Todd vd., 2018'den modifiye edilmiştir).

Hastalık	Vaka Tanımı
Solunum sistemi enfeksiyonu	Dinlenme halinde artan solunum frekansı ve oskültasyon seslerinde anormallikler ve bunu izleyen yüksek ateş bulguları ($>39,5$ °C), burun akıntısı veya tüylerde karışıklık gibi bir veya birden fazla belirtilerin olması (Şekil 3.7.)
Enteritis	Dışkının ≥ 2 günlük buzağılarda daha sulu kıvamda olması (Şekil 3.5a., 5b., 5c. ve 5d.)
Göbek kordonu enfeksiyonu	Enfeksiyon nedeniyle göbek bağı yapılarında sıcaklık artışı, kalınlaşmanın olması veya kötü kokulu akıntı varlığı (Şekil 3.6a., 6b ve 6c.)
Miks seyreden enfeksiyonlar	Solunum sistemi enfeksiyonu, omfalit ve enteritis hastalıklarının en az ikisinin birlikte seyrettiği durumlar (Şekil 3.8a. ve 8b.)

Çizelge 3.1.b. Buzağuların klinik skorlandırma formu (Topal, 2018 modifiye edilerek alınmıştır).

BUZAĞILARIN KLİNİK SKORLANDIRMA FORMU				
Kulak No:	Yaşı: günlük	Cinsiyeti: D/E	Annenin yaşı: Kaçınıcı buzağı:	Muayene tarihi:
	Klinik Parametre	Skor 1 Klinik Olarak Sağlıklı	Skor 2 Sağlığı şüpheli	Skor 3 Hastalık Belirtisi
İnspeksiyon Bulguları	Duruş	Normal	Omuzlar düşük	Durgun, sırtta kamburluk, kuyruk hafif kalkık
	Gözlerin bakışı	Canlı	Canlı değil	Donuk
	Emme refleksi	İyi	Orta	Zayıf-Yok
	Kulakların hareketi	Var	Azalmış	Yok
	Kulakların pozisyonu	Dik	Dike yakın, orta düzeyde	Düşük
	Palpebral refleks	Var	Hafif Azalmış	Belirgin Azalmış / Kaybolmuş
	Davranış, letharji skoru	Kulaklar normal, ayakta ve hareketli, dış uyarılara karşı tepkili tepkili: 0-1	Kulaklar hafif düşük, ayakta veya yatar pozisyonda, hareket etmede isteksizlik, dış uyarılara karşı orta tepki: 2	Kulaklar düşük, sternum üzerinde yatış, hareketsiz kalma, dış uyarılara karşı tepki yok: 3-4
Beden Sıcaklığı Parametreleri	Rektal derece (°C)	38,5-39,4	38,0 - 38,5 39,5 - 39,7	<38,0; >39,7
	Merme-burun ucunun sıcaklığı	Beden sıcaklığında, ılık	Hafif soğuk	Soğuk
	Ağız içi sıcaklığı	Beden sıcaklığında, ılık	Hafif soğuk	Soğuk
	Kulakların sıcaklığı	Beden sıcaklığında, ılık	Hafif soğuk	Soğuk
Sistemik Dolaşım ve Dehidrasyon Bulguları	Kalp frekansı	90-130	80-90, 130-140	<80, >140
	Kalbin oskultasyonu	Normal, (fizyolojik)	Normal dışı	Patolojik
	Enoftalmus	Yok	Hafif	Orta-Şiddetli
	Deri elastikiyeti, sn	<2	2-4	>4
	Konjunktiva ve mukozaların rengi	Normal-pembe	Hafif Solgun Hiperemik	Orta - şiddetli Solgun, Hiperemik Siyanotik
	CFT, sn	1-2	>2	>3
	Mermenin görünümü	Nemli	Hafif nemli	Kuru
Solunum Sistemi Bulguları	Gözyaşı akıntısı	Yok	Hafif	Orta-şiddetli
	Burun akıntısı	Yok	Hafif	Orta-şiddetli
	Solunum frekansı	20-40	16-20, 40-44	<16, >44
	Akciğerlerin oskultasyonu	Normal (Fizyolojik)	Hafif yoğunlaşmış	Orta-şiddetli yoğunlaşmış, patolojik
	Öksürük	Yok	Trakeal palpasyonla oluşturulan tek sefer öksürük	Spontan oluşan birden çok öksürük
Sindirim Sistemi Bulguları	Dışkıının kıvamı, skoru	Dışkı hafif cıvık ve iyi sınırlanmış şekilde yığılır: 1	Dışkı sınırları hafif belirgin ve sulu, belirsiz bir kümelenme var: 2	Dışkı sınırları belirgin değil, çok sulu ve belirsiz bir kümelenme yok: 3
	Dışkıının kokusu	Normal	Hafif kokulu	Pis kokulu
	Dışkıının rengi	Açık kahverengi	Sarı	Gri
Diğer Muayeneler	Göbek kordonu	Omfalitis	Hernia ve urachus fistülü	Omfaloflebitis/artritis
	omfalitis	Kurşun kaleminden biraz büyük, kuru ve ağrısız	Kurşun kaleminden büyük, ıslak ve ağrılı	Önemli derecede büyük, irinli ve ağrılı
	Artritis	Hafif şiş	Şiş, ağrılı	Şiş ağrılı, topallık
	Diğer			

Hastalık tanısı konulan buzağılar çiftlik veteriner hekimine bildirilerek tedavi hekiminin kararı doğrultusunda belirlenen prosedürlerin uygulanması sağlandı. Araştırmacılar çiftliğin rutin koruyucu hekimlik ve tedavi uygulamalarına müdahil olmadı.



Şekil 3.4. Buzağının rutin muayenesi yapılırken.



Şekil 3.5.a. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkının kıvamı, skoru: Normal.



Şekil 3.5.b. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı hafif cıvık ve iyi sınırlanmış şekilde yığılır vaziyette. Dışkının kıvamı, skoru: 1.



Şekil 3.5.c. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı sınırları hafif belirgin ve sulu, belirsiz bir kümelenme var. Dışkının kıvamı, skoru: 2.



Şekil 3.5.d. I. grupta yer alan buzağı dışkısı. Dışkı sınırları belirgin değil, çok sulu ve belirsiz bir kümelenme yok. Dışkının kıvamı, skoru: 3.



Şekil 3.6.a. Göbek skoru normal olan sağlıklı bir buzağı.



Şekil 3.6.b. Göbek skoru normal olan sağlıklı bir buzağı.



Şekil 3.6.c. Göbek skoru 3 puan olan bir buzağı.



Şekil 3.7. Mukoprümlent burun akıntılı, solunum sistemi muayene bulguları yüksek skorlandırılan bir buzağı.



Şekil 3.8.a. Miks hastalık tanılı bir buzağının görünümü. Kulaklar düşük, sternum üzerinde yatış, hareketsiz kalma, dış uyrayılara karşı tepki yok. Davranış ve letraji skoru: 3.

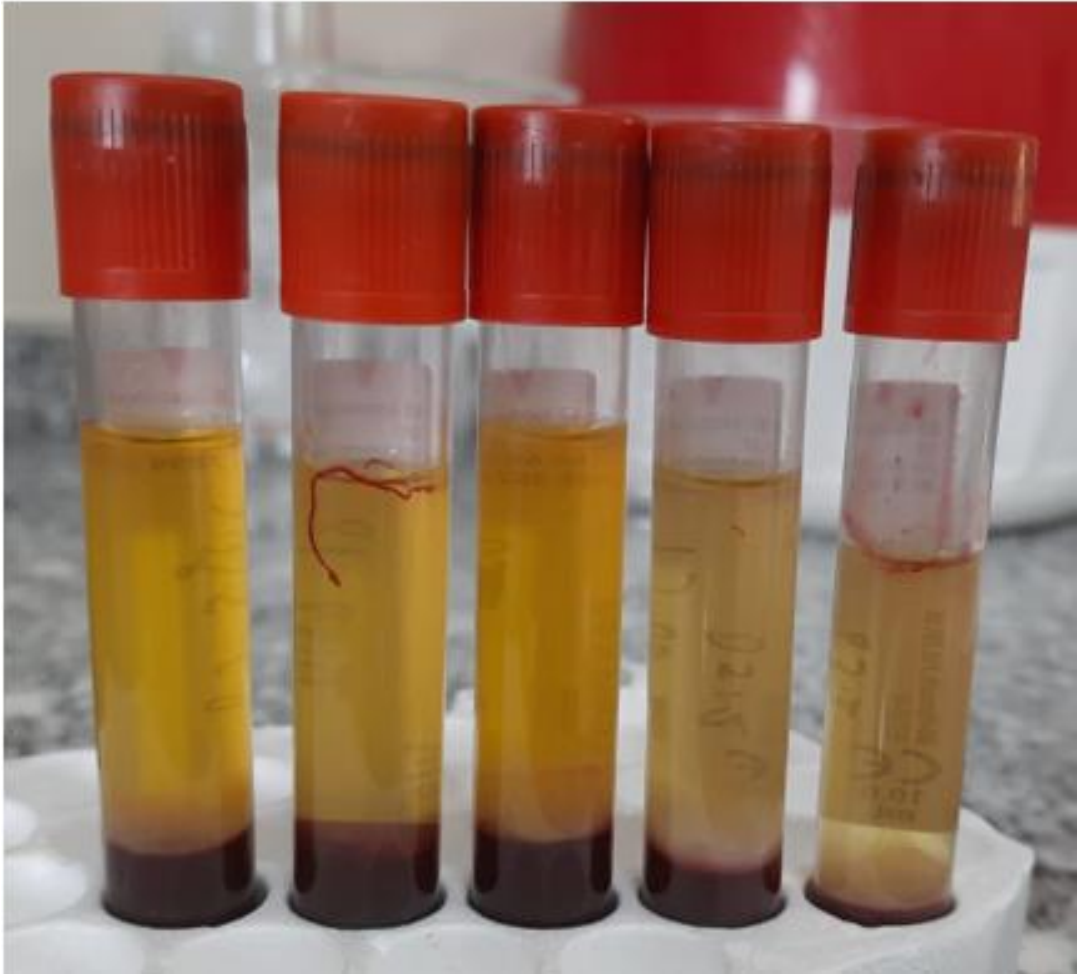


Şekil 3.8.b. Miks hastalık tanılı bir buzağının uzaktan görünümü.

3.6 Örneklerin Alınması ve Analizeri

3.6.1 Kan örneklerinin alınması

Çalışmada I. grup (n= 80) buzağılardan doğumdan sonraki 24±4. saatte bir kez kan alınırken II. grup (n= 15) buzağılardan doğumdan sonra kolostrum almadan önce (0. saat) ve kolostrum aldıktan sonra 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde kan alındı. Tüm buzağılarda vena jugularisten, antikoagulansız 9 ml'lik vakumlu tüplere (Vacusera, Türkiye) alınan kan örnekleri soğuk zincir ile laboratuvara taşındı. Laboratuvara getirilen kan örnekleri, soğutmalı santrifüjde (NF 1200, Türkiye) 4000 devirde, +4 °C derecede, 10 dk santrifüj edilerek serumları çıkartıldı (Şekil 3.9.) ve 1,5 ml'lik eppendorf tüplere (Isolab, Almanya) konularak analizler yapılabancaya kadar -80 °C'de saklandı.



Şekil 3.9. Buzağılardan alınan kanların santrifüj sonrası elde edilen serumlarının görünümü.

3.6.2 Kolostrum/Süt örneklerinin alınması

Kolostrum örnekleri sadece II. grup (n= 15) buzağuların annelerinden 0. saatte, 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde toplandı. Kolostrum/süt örneklerini almadan önce memeler temizlenip dezenfekte edildi ve her bir memeden ilk süt dışarı atıldıktan sonra 15 ml'lik falkon tüplere (Isolab, Almanya) örnek alındı. Alınan örnekler çiftlikten laboratuvara soğuk zincir ile taşındı. Laboratuvarda soğutmalı santrifüjde 3 aşamalı şekilde santrifüj edildi (Şekil 3.10.). Bu aşamalar sırasıyla,

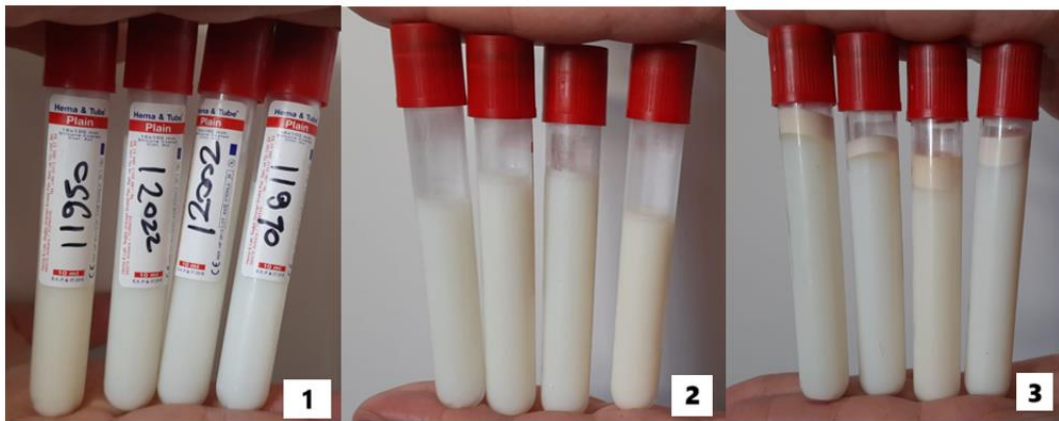
I. 4000 rpm devirde, 0 °C derecede, 30 dk,

II. 4000 rpm devirde, 0 °C derecede, 10 dk,

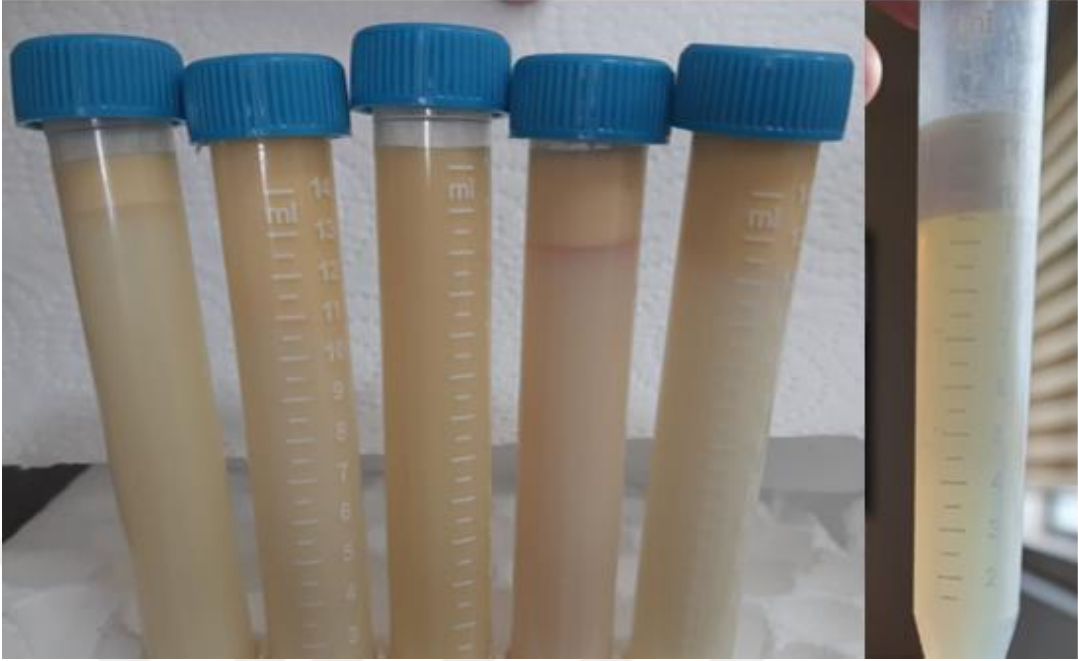
III. 4000 rpm devirde, 0 °C derecede, 30 dk santrifüj edilerek kolostrum/süt serumu elde edildi (Şekil 3.11. ve 3.12.). Serumlar 1,5 ml'lik eppendorf tüplere konularak, analiz yapılacak zamana kadar -80 °C'de saklandı.



Şekil 3.10. Soğutmalı santrifüj cihazı (NF 1200R, Türkiye)



Şekil 3.11. Süt örneklerinin santrifüj öncesi (1, 2) ve sonrası (3) görünüşleri.



Şekil 3.12. Kolostrum örneklerinin soğuk santrifüj cihazında, santrifüj edildikten sonraki görünümü.

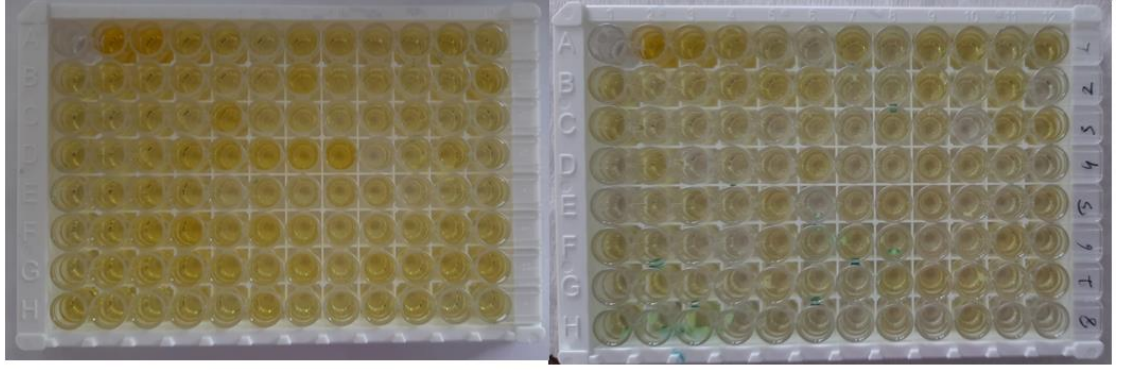
3.7 Serum ve Kolostrumda/Sütte Biyobelirteçlerin Ölçümü

Serum ve kolostrum/sütte PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonları sığırlara spesifik ticari ELISA kitler kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçümleri yapıldı. Kullanılan kitler aşağıda verilmiştir.

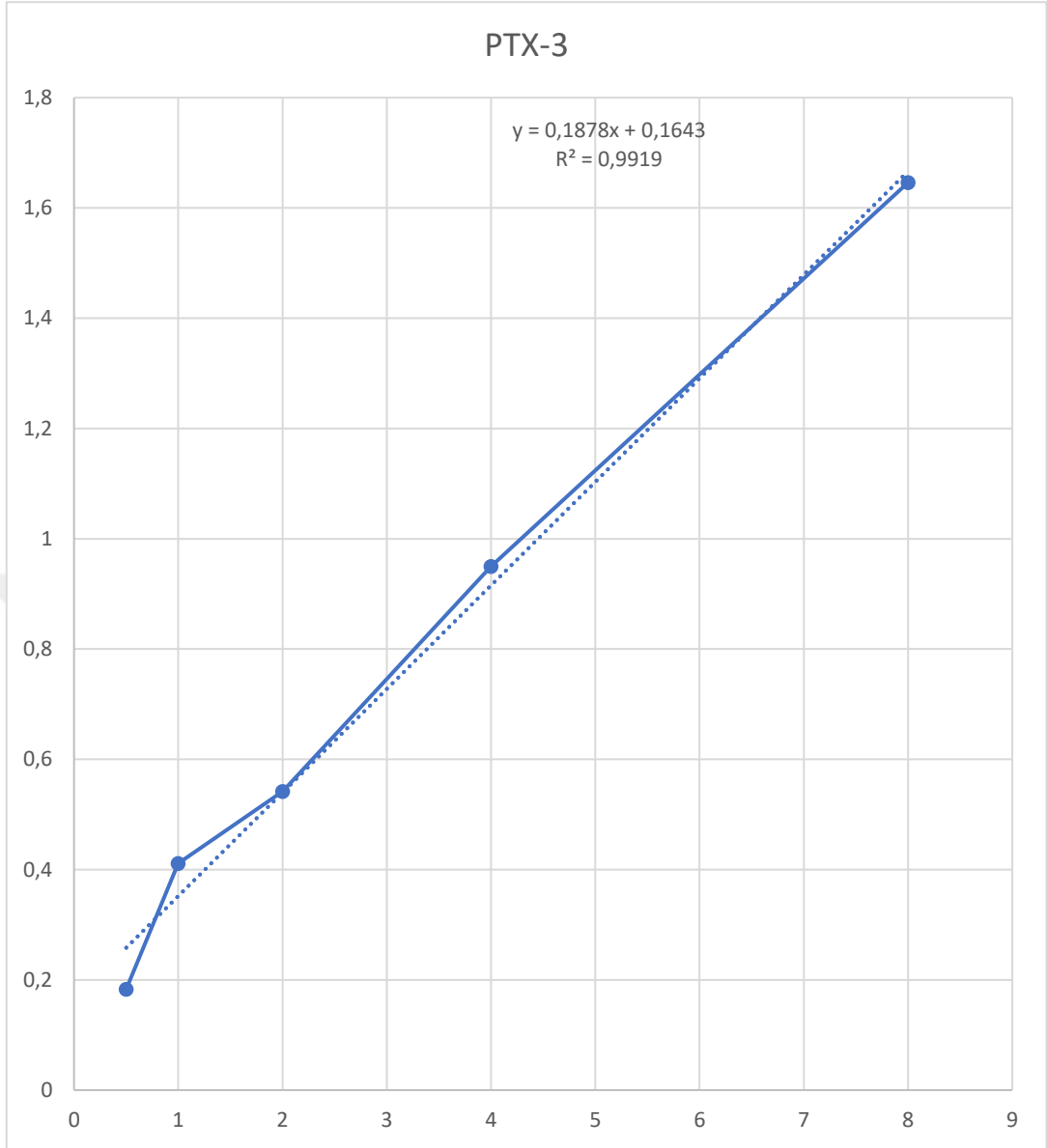
- a) *PTX-3*: Bovine Pentraxin 3 (PTX3) ELISA kitinin (SunRed Bio, Çin) en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 0,05 ng/ml-15 ng/ml ve test duyarlılığı ise 0,042 ng/ml olarak belirtilmiştir.
- b) *IgG*: Bovine IgG ELISA kitinin (SunRed Bio, Çin) en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 0,3 mg/ml-15 mg/ml, ve test duyarlılığı ise 0,213 mg/ml olarak rapor edilmiştir.
- c) *TNF- α* : Bovine TNF- α ELISA kitinin (SunRed Bio, Çin) en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 15 ng/l-4000 ng/l ve duyarlılığı ise 14,155 ng/l olarak belirtilmiştir.

d) *IL-1 β* : Bovine IL-1 β ELISA kit (SunRed Bio, Çin) için rapor edilen minimum ve maksimum ölçüm aralık 1,5 pg/ml-400 pg/ml ve test duyarlılığı ise 1,053 pg/ml'dir.

Serum ve kolostrum/süt örnekleri spektrofotometrik olarak (BioTek 800 TS Absorbance Reader, ABD) 450 nm'de okunarak optik dansiteler (OD) elde edildi (Şekil 3.13.). Optik dansitelere eş değer konsantrasyonlar ise standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından karşılık gelen numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin OD değerleri regresyon denkleminde uygulandı. Her bir parametrenin ELISA ölçümlerinde konsantrasyonların belirlendiği standart curve ve formülleri aşağıda Şekil 3.14.a.; 14.b.; 14.c. ;14.d.'de verilmiştir.



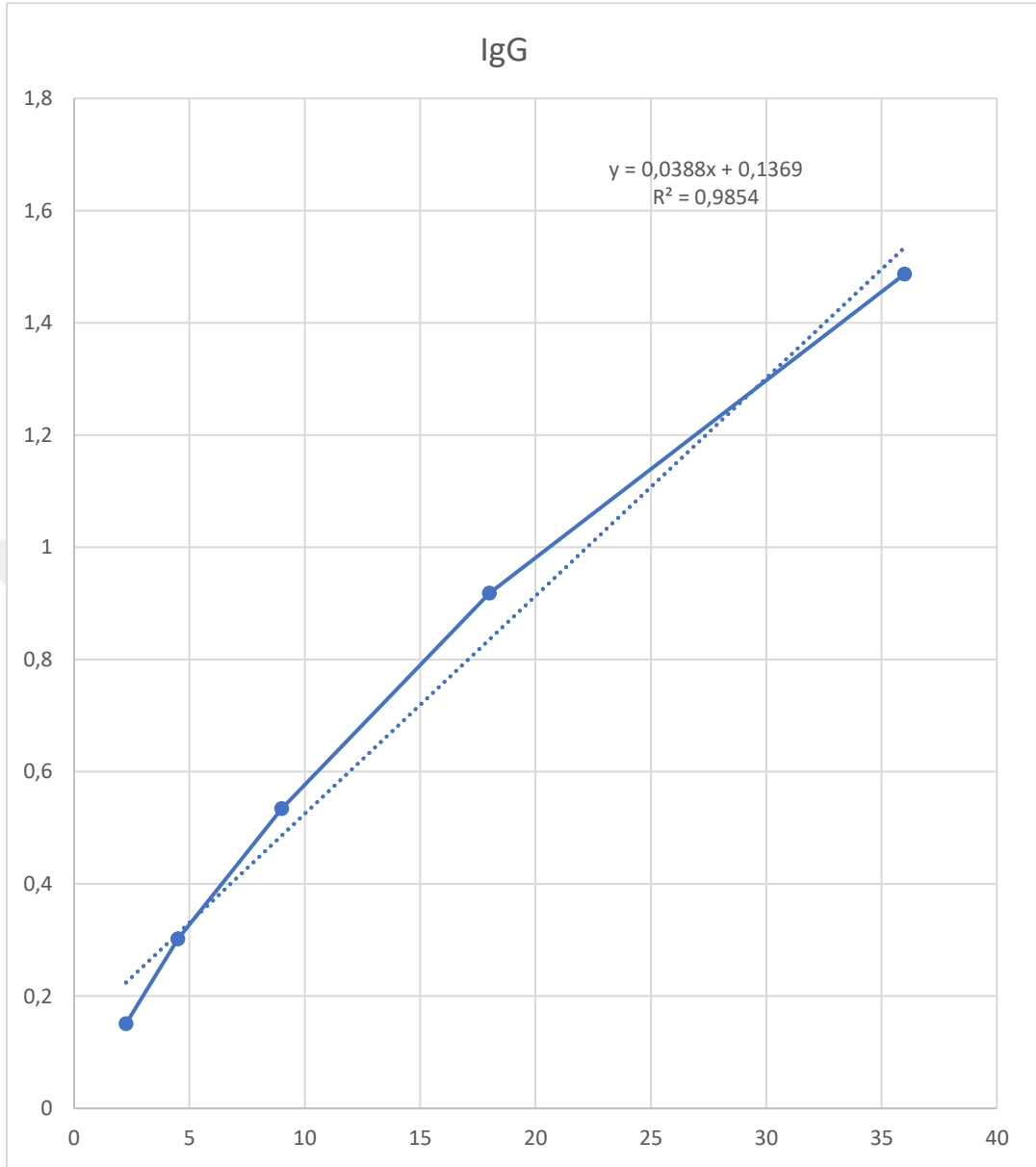
Şekil 3.13. ELISA ölçüm plakaları.



Şekil 3.14.a. PTX-3 OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller. (PTX-3: Pentraksin-3).

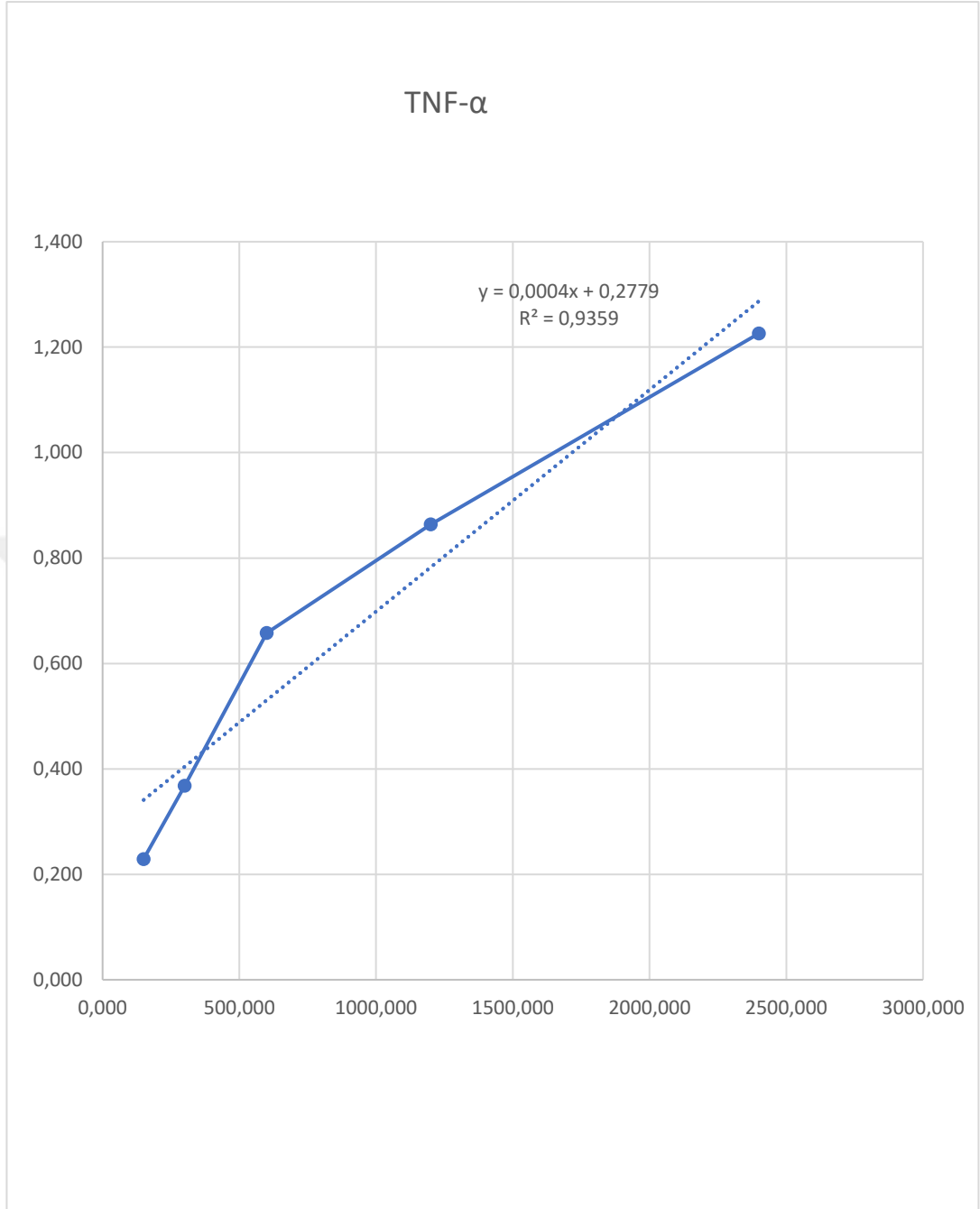
----- Testte kullanılan standardın optik dansitesi

———— Prospektüste kullanılan standardın optik dansitesi



Şekil 3.14.b. IgG OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller. (IgG: Immunoglobülin G).

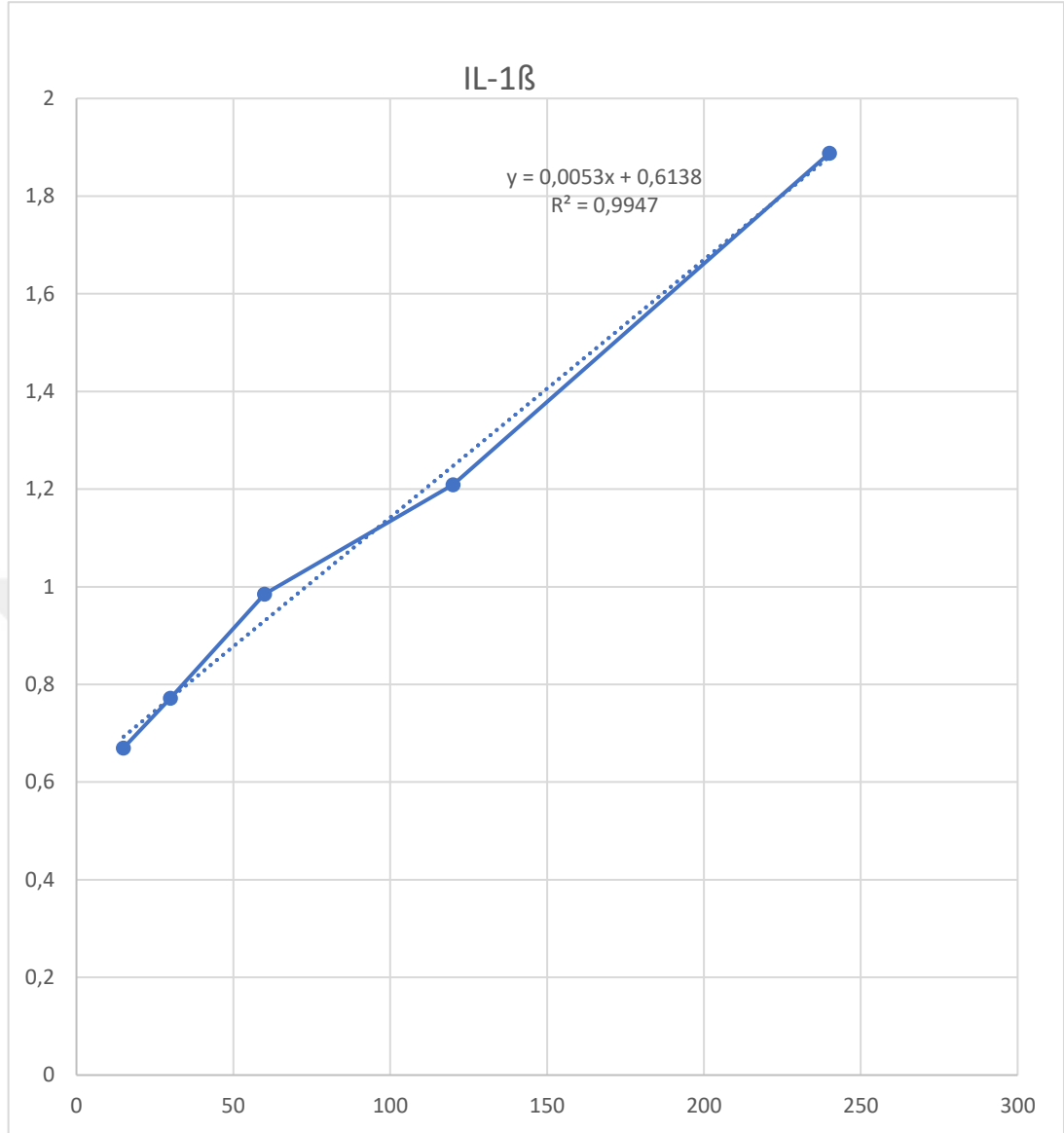
- Testte kullanılan standardın optik dansitesi
—— Prospektüste kullanılan standardın optik dansitesi



Şekil 3.14.c. TNF- α OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller. (TNF- α : Tümör nekroz faktör- α).

----- Testte kullanılan standardın optik dansitesi

———— Prospektüste kullanılan standardın optik dansitesi



Şekil 3.14.d. IL-1 β OD'sinin konsantrasyonlara çevriminde kullanılan standart curve ve formüller. (IL-1 β : Interlökin 1- β).

----- Testte kullanılan standardın optik dansitesi

— Prospektüste kullanılan standardın optik dansitesi

3.8 İstatiksel Analiz

Çalışma sırasında elde edilen klinik ve laboratuvar verileri Microsoft Excel programında oluşturulan veri tabanına yüklendi ve istatistiksel analizleri SPSS 26.0 (ABD), MedCalc Software (Belçika), Statistix (Avusturya) programları kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Dolayısıyla veriler medyan (minim-maksimum değer) olarak belirtildi. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Neonatal dönem boyunca rutin yapılan klinik muayeneler sonucu I. grup buzağılar sağlıklı ve hasta olarak kategorize edildi. Daha sonra hastalar kendi aralarında tanı konulan hastalıklar (enteritis-diyare, penumoni, omfalit ve miks hastalık-birden fazla hastalığın tanımlandığı buzağı) yönünden tekrar gruplandırıldı. Hastalık tanımlanmasında Çizelge 3.1.a ve 1.b’de belirtilen kriterler temel alındı. Hasta buzağılardan neonatal dönem içerisinde ölenler kaydedildi. Klinik skorlama sonucu buzağılar sağlıklı (skor toplamı <5), hafif şiddette hasta (skor toplamı= 5-10), orta şiddette hasta (skor toplamı= 10-15) ve şiddetli hasta (skor toplamı >15) olarak kategorize edildi. I. grup için belirlenen serum IgG ve PTX-3 konsantrasyonları ile neonatal buzağı sağlığı arasındaki ilişki Mann Whitney U test ile belirlendi. Farklı hastalık grupları ve hastalık skorları için serum IgG ve PTX-3 arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis-Test post-hoc Dunn-Bonferroni-Test ile belirlendi. II. gruptaki sağlıklı buzağılarda 0, 1, 3, 7, 14, ve 28. günlerdeki serum IgG, PTX-3, TNF- α ve IL-1 β değişim düzeyleri Friedman test post-hoc Dunn-Bonferroni-Testi kullanılarak karşılaştırıldı. I. gruptaki kolostrum/süt ve serumda ölçülen IgG ile PTX-3 konsantrasyonları arasındaki korrelasyon Spearman Correlation testi kullanılarak belirlendi. II. gruptaki sağlıklı buzağının serumları ile annelerinin kolostrumlarında/sütlerinde 0, 1, 3, 7, 14, ve 28. günlerde ölçülen IgG, PTX-3, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyon değerleri arasındaki korelasyonda Spearman Correlation testi kullanılarak belirlendi. Serum PTX-3 seviyesinin hastalıkla ilişkili konsantrasyon değeri (Bottazi vd., 2009; Aygün ve Yıldız, 2018) ile serum IgG seviyesinin pasif immunityle ilişkili konsantrasyon değeri (Lee vd., 2018; Gökçe ve Erdoğan, 2013) buzağı sayısı ve ölçüm sonuçları dikkate alınarak yapıldı. Belirlenen eşik değerlerin tanısal doğruluğunu saptamak amacıyla Receiver operating characteristic (ROC)

analizleri yapılarak yeniden değerlendirildi. Buzağı sayısının az olması sebebiyle eşik değerler yeniden düzenlendi. Chi square test for trend testi kullanılarak serum PTX-3 (<2, 2-3 ve >3 ng/ml) ve IgG (<4, 4-5 ve >5 mg/ml) için üç farklı eşik değeri belirlendi. Yates düzeltilmiş Chi square testi kullanılarak serum PTX-3 (<3 ve >3 ng/ml) ve IgG (<5 mg/ml ve >5 mg/ml) eşik değerlerinin hastalık riski ile ilişkisi değerlendirildi. ROC curve analizi, hastalıklarla ilişkili optimal eşik değerlerin belirlenmesinde kullanıldı. Elde edilen eşik değerlerin tanısal performansını değerlendirmek için Area Under Curve (AUC) değerleri belirlendi. Bir testin ayırt edici gücünün göstergesi olan AUC değerinin 0,50 veya daha az olması başarısız, 0,6-0,7 olması yeterli, 0,7-0,8 olması iyi, 0,8-0,9 olması çok iyi ve 0,9-1,0 olması mükemmel olarak değerlendirildi (Simundic, 2009). Analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 95 düvenin hepsi sağlıklı ve normal bir şekilde doğumlarını gerçekleştirdi. Çok az sayıdaki düveye doğum sırasında müdahalede (elle buzağının ayaklarından çekerek doğum kanalından çıkarma) bulunuldu. Çalışmaya dahil olan gebe düvelerin hepsi Holstein ırkı olup, ilk kez doğumlarını yaptı. Gebeliğin son 1/3'lük dönemi süresince ve sonrasında sağlık yönünden takip edilen ineklerde anormal bir sağlık durumu tespit edilmemiştir. Yenidoğan buzağılarda anomali ve çoklu doğum görülmedi. Toplamda 95 adet sağlıklı holstein ırkı buzağı dünyaya geldi ve bunların 90 tanesinin dişi ve sadece 5 tanesinin erkek olduğu tespit edildi.

4.1 Klinik Muayene Bulguları

Buzağılar, doğumu takiben rutin klinik muayeneye tabi tutuldular. Çalışmaya toplamda 95 adet Holstein buzağı dahil edildi. Doğan buzağılarda ilk 24 saat içinde güç doğum, prematüre doğum, respiratorik distress, travma veya anomali saptanmadı. I. gruptaki buzağılar doğum esnasında ve kolostrum aldıktan sonraki 24±4 saatte klinik olarak sağlıklı olarak tespit edildi ve neonatal dönem boyunca günlük ziyaret edilerek karşılaşılan sağlık problemleri kaydedildi. Bu değerlendirmeler, daha önceden hazırlanan buzağı skorlandırma formuna göre yapıldı. Neonatal dönemde sıklıkla karşılaşılan hastalıklar diyare (enterit), pneumöni, omfalitis ve miks hastalıklar yönünden değerlendirilip skorlandırıldı.

I. gruptaki muayene edilen buzağılarının hastalık durumu Çizelge 4.1. 'de sunulmuştur. Neonatal dönemde hasta buzağı oranı (43/80) %53,75 olarak bulundu ve en yaygın problemler miks hastalıklar (%22,5), enteritis (%17,5), omfalitis (%7,5) ve pnömoni (%6,25) olarak tespit edildi. Miks hastalarda çoğunlukla enteritis ve omfalitis beraber seyrettiği belirlendi. Hastalanan buzağılarının 6 tanesi (%7,5) bu dönemde öldü. Skorum sonucunda hastaların çoğunluğu hafif seyredirken orta ve şiddetli vakaların oranları eşit olarak belirlendi (Çizelge 4.1.). Ölen buzağılarının hepsi şiddetli hastalık seyreden gruptandı.

Hasta buzağılarda, toplam 14 enteritis tanılı buzağılarının 8'i (%57,1), miks enfeksiyon tanılı 18 hastanın 10'u (%55,5) ve ölen 6 buzağının 4'ü (%66,6) 1 haftalıktan büyüktü.

Toplam omfalitis tanılı 6 buzağının 6'sı ve pnömoni tanılı 5 buzağının 5'inin yaşı ise 1 haftadan küçüktü.

Çizelge 4.1. Neonatal dönem morbidite ve mortalite oranları.

Hastalık	Buzağı sayısı(n)	Morbidite	Mortalite	Vaka ölüm oranları
Enteritis	14	%14,5 (14/80)	%1,25 (1/80)	%7,14 (1/14)
Omfalitis	6	%7,5 (6/80)	0	0
Pnömoni	5	%6,25 (5/80)	0	0
Miks	18	%22,5 (18/80)	%6,25 (5/80)	%27,77 (5/18)
Toplam	43	%53,75 (43/80)	%7,5 (6/80)	%13,95 (6/43)
		Skor= 5-9 (hafif)	Skor= 10-15 (orta)	Skor >15 (şiddetli)
		%44,18 (19/43)	%27,91 (12/43)	%27,91 (12/43)

4.2 Laboratuvar Analiz Ölçüm Sonuçları

4.2.1 I. grup buzağılara ait serum PTX-3 ve IgG ölçüm sonuçları

Kolostrum ile beslenmiş ve yaşamlarının 24±4. saatinde olan I. grup buzağılarının serum PTX-3 ve IgG seviyeleri Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Serum PTX-3 konsantrasyonu medyan (min- max) değeri 2,61 (0,05-3,92) ng/ml olarak bulunurken serum IgG konsantrasyonu ise 4,86 (0,99-10,86) mg/ml olarak bulundu. I. grup buzağılarının serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları arasında istatistiksel önemde ($r= 0,33$; $p = 0,003$) pozitif bir korelasyon tespit edildi (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. I. gruptaki buzağların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları (ortalama±SD, medyan (min- max) ve korelasyonu.

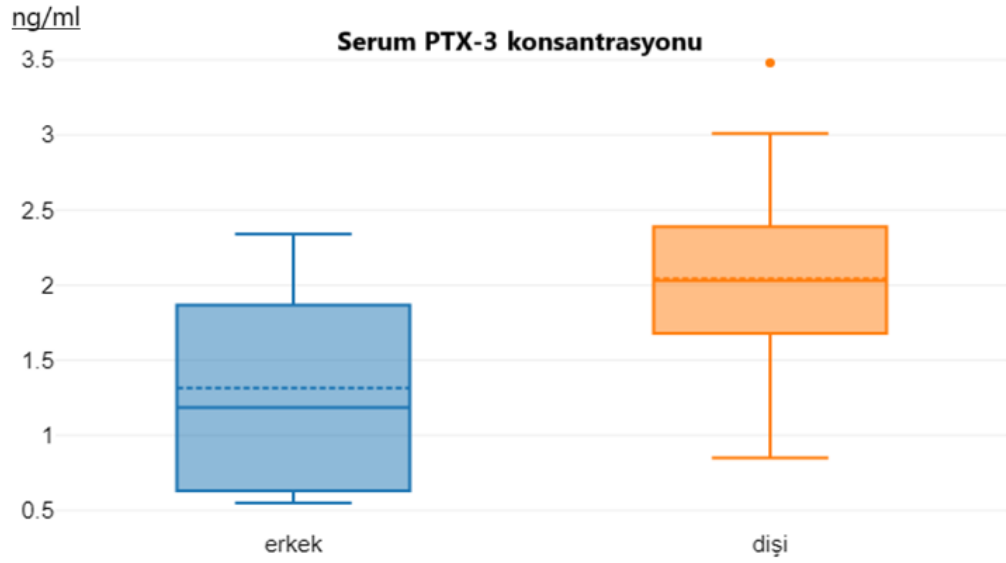
	Serum PTX-3 (ng/ml) Ortalama ± SD Medyan (min- max)	Serum IgG-24 (mg/ml) Ortalama ± SD Medyan (min- max)	r	p
Buzağı (n=80)	2,56±0,59 2,61 (0,05-3,92)	5,17±1,77 4,86 (0,99-10,86)	0,33	0,003

I.gruba dahil edilen buzağlar, cinsiyetlerine göre gruplandırıldı ve sPTX-3 ile sIgG konsantrasyonları ölçüldü. I. gruba dahil edilen erkek buzağlarda sPTX-3 konsantrasyon medyan (min-max) değeri 1,19 (0,55-2,34) ng/ml; sIgG konsantrasyon medyan (min-max) değeri ise 5,57 (1,09-7,9) mg/ml olarak bulundu. I. gruba dahil edilen dişi buzağlarda ise sPTX-3 konsantrasyon medyan (min-max) değeri 2,03 (0,85-3,48) ng/ml, sIgG konsantrasyon medyan (min-max) değeri ise 4,62 (0,99-10,86) mg/ml olarak bulundu (Çizelge 4.3.). Dişi buzağların sPTX-3 ve sIgG konsantrasyon değeri, erkek buzağlara göre yüksekti (Şekil 4.1.a. ve 1.b.)

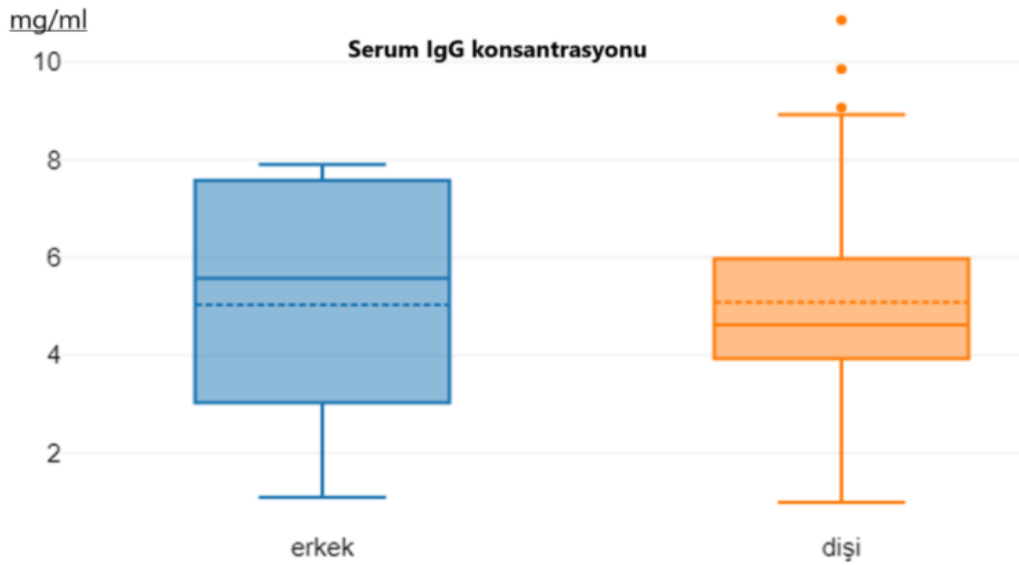
Çizelge 4.3. I. gruptaki buzağların cinsiyetlerine göre serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları (ortalama±SD, medyan (min- max)

Buzağı cinsiyeti	sPTX-3 (ng/ml) Ortalama ± SD Medyan (min- max)	sIgG (mg/ml) Ortalama ± SD Medyan (min- max)
Erkek	1,32±0,86 1,19 (0,55-2,34)	5,03±3,24 5,57 (1,09-7,9)
Dişi	2,04±0,5 2,03 (0,85-3,48)	5,09±1,74 4,62 (0,99-10,86)

*sPTX-3: Serum pentraksin-3, sIgG: Serum immunoglobülin G.



Şekil 4.1.a. I. gruba dahil edilen buzağların cinsiyetlerine göre sPTX-3 konsantrasyon değerleri.



Şekil 4.1.b. I. gruba dahil edilen buzağların cinsiyetlerine göre sIgG konsantrasyon değerleri.

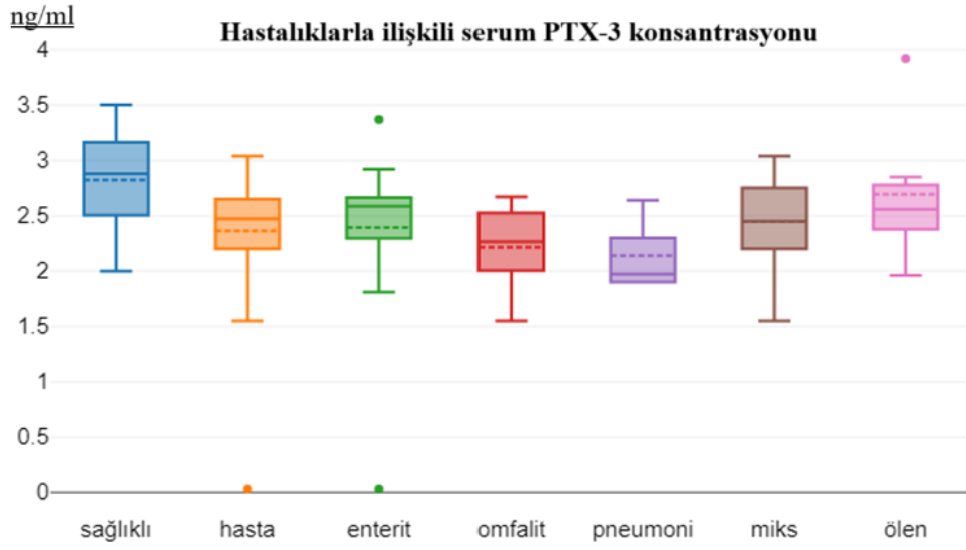
Neonatal dönemde sağlıklı kalan I. grup buzağların (n= 37) medyan (min- max) sPTX-3 değeri 2,87 (2,0-3,5) ng/ml ve sIgG değeri ise 5,82 (3,21-9,86) mg/ml olarak ölçülürken, bu dönemde hastalanan (n= 43) buzağların serumlarında ölçülen PTX-3 değeri 2,52 (0,05-3,92) ng/ml ve IgG değeri ise 4,32 (0,99-10,86) mg/ml olarak belirlendi. Hasta buzağılardaki sPTX-3 ve sIgG değerleri daha düşüktü. Neonatal dönem içinde sağlıklı kalan ve hastalanan I. grup buzağların serum medyan PTX-3 ve

IgG konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p < 0,001$; izelge 4.4.; Şekil 4.2.a. ve 2.b.).

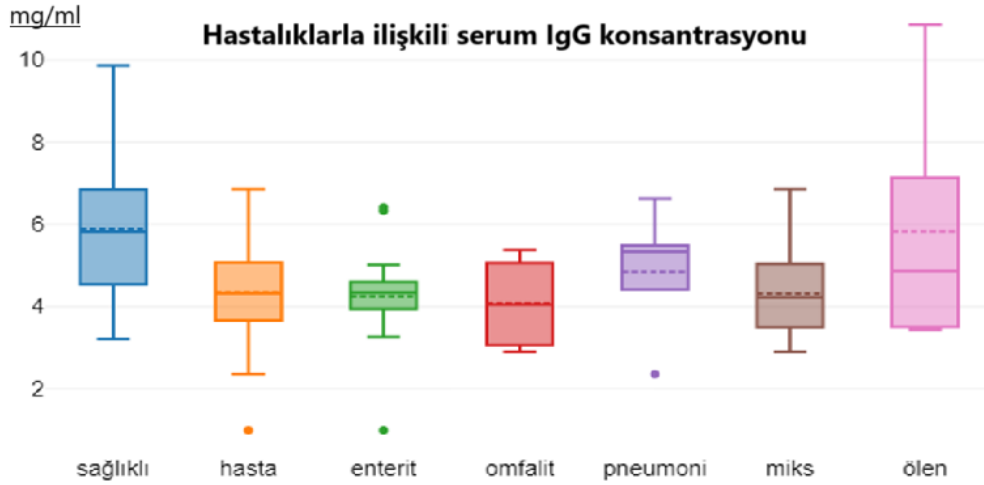
Çizelge 4.4. I. grup sağlıklı ve hasta buzağıların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

	(n)	Serum PTX-3 (ng/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (min- max)	Serum IgG (mg/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (min- max)
Sağlıklı Buzağı	37	2,81 $\pm$ 0,42 2,87 (2,0-3,5) ^a	5,89 $\pm$ 1,69 5,82 (3,21-9,86) ^a
Hasta Buzağı	43	2,41 $\pm$ 0,55 2,52 (0,05-3,92) ^b	4,55 $\pm$ 1,6 4,32 (0,99-10,86) ^b
Enteritis	14	2,39 $\pm$ 0,77 2,59 (0,05-3,37) ^b	4,25 $\pm$ 1,32 4,34 (0,99-6,41) ^b
Omfalitis	6	2,21 $\pm$ 0,42 2,27 (1,55-2,67) ^b	4,09 $\pm$ 1,17 4,05 (2,9-5,38) ^b
Pneumöni	5	2,14 $\pm$ 0,32 1,97 (1,9-2,64) ^b	4,85 $\pm$ 1,6 5,33 (2,36-6,63)
Miks	18	2,45 $\pm$ 0,39 2,45 (1,55-3,04) ^b	4,32 $\pm$ 1,04 4,22 (2,9-6,86) ^b
Ölen	6	2,7 $\pm$,67 2,56 (1,96-3,92)	5,83 $\pm$ 2,98 4,88 (3,43-10,86)

*Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel farklılığa işaret eder ($p < 0,05$).



Şekil 4.2.a. I. grup sağlıklı ve hasta buzağuların serum PTX-3 konsantrasyonlarının karşılaştırılması.



Şekil 4.2.b. I. grup sağlıklı ve hasta buzağuların serum IgG konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

I.grup buzağuların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları tanılanan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, neonatal dönem süresince sağlıklı kalan buzağuların serum PTX-3 medyan (min-max) değeri 2,87 (2,0-3,5) ng/ml; bu dönem içinde serum PTX-3 değeri tanılanan enteritis vakalarında 2,59 (0,05-3,37) ng/ml, omfalitis vakalarında 2,27 (1,55-2,67) ng/ml, pnömoni vakalarında 1,97 (1,9-2,64) ng/ml ve miks hastalık gelişen vakalarda ise 2,45 (1,55-3,04) ng/ml olarak belirlendi. Bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$, Çizelge 4.4., Şekil 4.3.a.). Ek olarak bu grup için serum IgG medyan (min-max) değerleri neonatal dönem boyunca sağlıklı kalan buzağılarda (5,82 (3,21-9,86) mg/ml), enteritis tanılı vakalarda (4,34 (0,99-6,41) mg/ml), omfalitis vakalarında (4,05 (2,9-5,38) mg/ml) ve miks hastalık gelişenlerden (4,22 (2,9-6,86) mg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0,05$), pnömoni gelişen buzağılardan (5,33 (2,36-6,63) ng/ml) yüksek olmakla birlikte istatistiksel bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Neonatal dönem içinde ölen buzağılar açısından hem serum PTX-3 hem de IgG değerleri, sağlıklı kalan buzağılarla kıyaslandığında elde edilen farklılık istatistiksel öneme sahip değildi ($p < 0,05$, Çizelge 4.4.; Şekil 4.2.a; 2.b.).

Hasta buzağılar, klinik skorlama puanlarına göre hafif, orta ve şiddetli hasta olarak sınıflandırıldı. Buzağılarda sPTX-3 medyan (min-max) değeri sağlıklı, hafif, orta ve şiddetli hastalarda sırasıyla 2,87 (2,0-3,50) ng/ml, 2,47 (1,55-2,92) ng/ml, 2,64 (2,19-3,04) ng/ml ve 2,25 (0,05-2,97) ng/ml olarak belirlendi (Çizelge 4.5.). Sağlıklı ile hafif şiddetli hastaların ($p < 0,001$) ve şiddetli hastaların ($p = 0,01$) sPTX-3 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulundu.

I. grup buzağılarının sIgG medyan (min-max) değerleri sağlıklı, hafif, orta ve şiddetli hasta buzağılarda sırayla; 5,82 (3,21-9,86) mg/ml, 4,32 (0,99-7,57) mg/ml, 4,44 (3,43-6,63) mg/ml ve 4,76 (2,36-6,86) mg/ml olarak bulundu. Sağlıklı buzağı değerleri ile hafif şiddetli ($p < 0,001$) ve orta şiddetli hasta ($p = 0,018$) arasında istatistiksel fark belirlendi (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. I. grup buzağılarının klinik skorlamaya göre serum PTX-3 ve IgG değerlerinin dağılımı (ortalama $\pm$ SD ve medyan (min- max)).

	Sağlıklı (n=37)	Hafif (n=19)	Orta (n=11)	Şiddetli (n=7)
sPTX-3 (ng/ml)				
Ortalama $\pm$ SD	2,81 $\pm$ 0,42	2,35 $\pm$ 0,39	2,59 $\pm$ 0,27	2,08 $\pm$ 0,97
Median (min-max)	2,87 (2,0-3,5) ^a	2,47 (1,55-2,92) ^{b*}	2,64 (2,19-3,04)	2,25 (0,05-2,97) ^{b**}
sIgG (mg/ml)				
Ortalama $\pm$ SD	5,89 $\pm$ 1,69	4,32 $\pm$ 1,46	4,44 $\pm$ 0,89	4,76 $\pm$ 1,52
Median (min-max)	5,82 (3,21-9,86) ^a	(0,99-7,57) ^{b*}	(3,43-6,63) ^{b***}	(2,36-6,86)

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farklılığa işaret eder. * $p < 0,001$, ** $p = 0,01$, *** $p = 0,018$, güven aralığı (CI, %95).

sPTX-3: Serum pentraksin-3, **sIgG:** Serum immunoglobülin G.

I.grup buzağılarda ölçülen sPTX-3 (>3 ng/ml, 2-3 ng/ml ve <2 ng/ml) ve IgG (> 5 mg/ml, 4-5 mg/ml ve <4 mg/ml) konsantrasyonları farklı değerlerde kategorize edilerek hastalıkla ilişkisi incelendiğinde, sPTX-3 konsantrasyonlarının düştükçe hastalık riskinin arttığı belirlendi (p= 0,00034). Benzer durum sIgG değerleri için de geçerli bulundu (p= 0,0006), sIgG konsantrasyonlarının düştükçe hastalık riskinin arttığı belirlendi (Çizelge 4.6.; Şekil 4.3.a ve 3.b.)

Çizelge 4.6. I. grup buzağılarda serum PTX-3 (ng/ml) ve IgG (mg/ml) kategorizasyonu ve hastalık riski ile ilişkisi.

	Hasta	Sağlıklı	OR	X²	p
sPTX-3 > 3	2	14	1		
sPTX-3 = 2-3	33	22	10,5		
sPTX-3 < 2	8	1	56	15,5	0,0008
sIgG > 5	13	26	1		
sIgG = 4-5	14	5	5,6		
sIgG < 4	16	6	5,33	10,2	0,001

*X²: chi square for trend, **OR**: risk oranı.

***sPTX-3**: Serum pentraksin-3, **sIgG**: Serum immunoglobülin G.

Çizelge 4.6. ve şekil 4.3.a. ve 3.b.’de belirlenen kategorilerde yeterli sayıda hasta buzağı olmadığından ROC analizi (Şekil 4.3.a ve 3.b.) dikkate alınarak serum PTX-3 konsantrasyonu <3 ng/ml ve >3 ng/ml olarak, serum IgG konsantrasyonu < 5 mg/ml ve > 5mg/ml olarak yeniden kategorize edildi. Buzağılarda hastalık riskinin görülme olasılığı serum PTX-3 konsantrasyonu <3 ng/ml ve IgG konsantrasyon değeri <5 mg/ml olan buzağılarda, serum PTX-3 >3ng/ml (OR= 7,72, p= 0,0005) ve IgG >5mg/ml (OR= 5,9, p=0,0029) olan buzağılara kıyasla daha yüksek olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.7.).

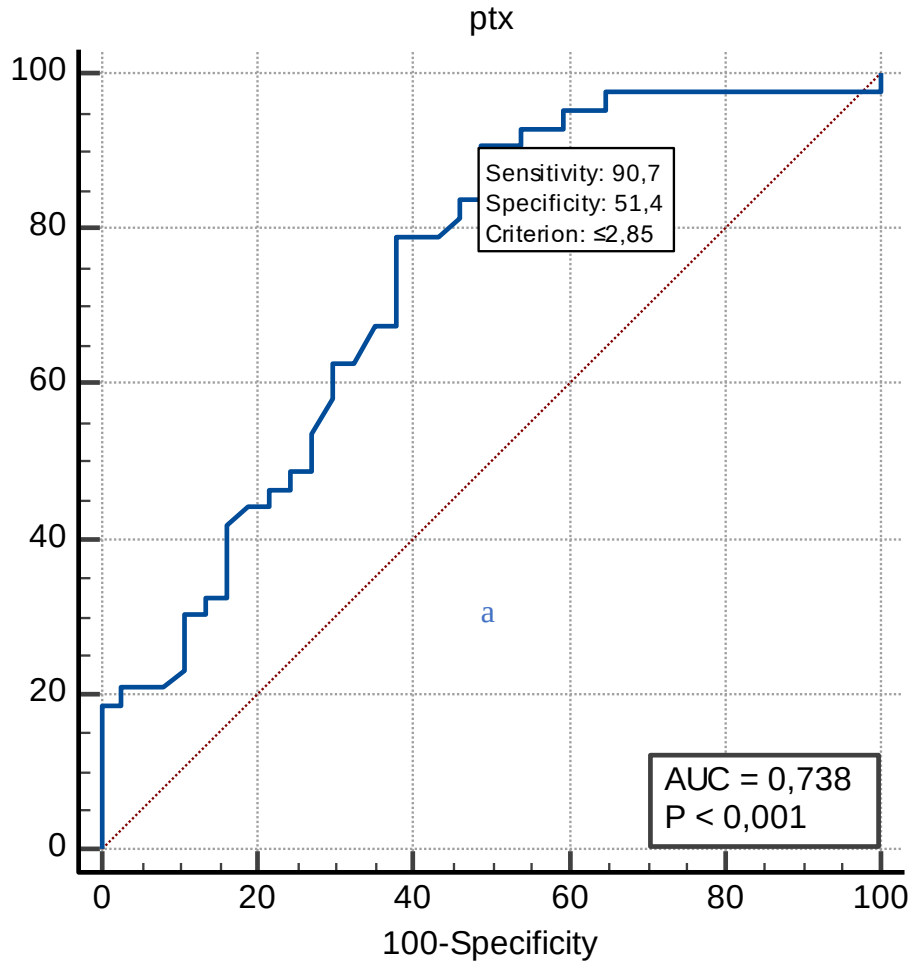
Çizelge 4.7. I. grup buzağılarda serum PTX-3 (ng/ml) ve IgG (mg/ml) kategorizasyonu ve hastalık riski ile ilişkisinin yeniden düzenlenmesi.

	Hasta (n)	Sağlıklı (n)	OR (%95 CI)	RR (%95 CI)
sPTX-3 < 3	41	23	12,48 (2,6-59,8)	5,13 (1,4-18,98)
sPTX-3 > 3	2	14		
$X^2 = 11,69$ $p = 0,0006$				
sIgG < 5	30	11	5,45 (2,1-14,2)	2,2 (1,4-3,6)
sIgG > 5	13	26		
$X^2 = 11,2$ $p = 0,0008$				

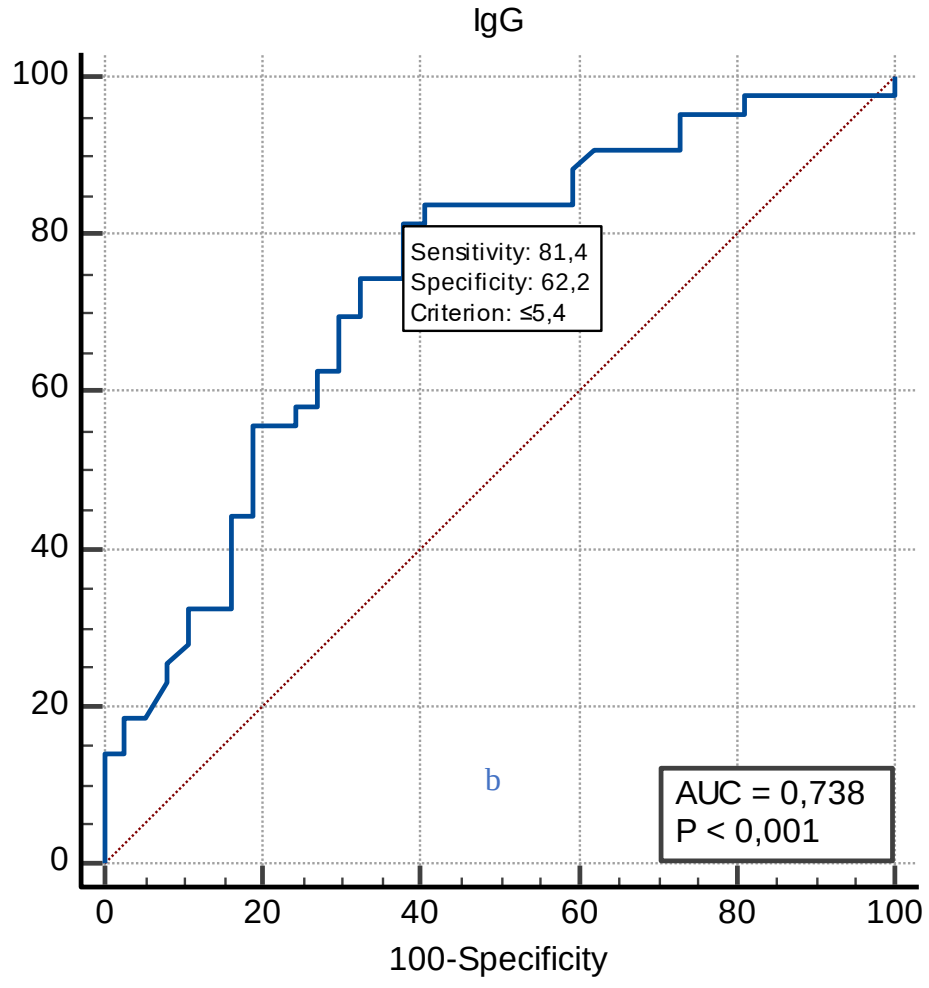
***X²**: chi square, güven aralığı (CI), **OR**: olasılık oranı, **RR**: risk oranı.

***sPTX-3**: Serum pentraksin-3, **sIgG**: Serum immunoglobülin G.

I. grup için hastalıklarla ilişkili optimal serum PTX-3 ve IgG eşik değerlerinin belirlenmesi için yapılan ROC analizi şekil 4.3.a. ve 4.3.b.'de verilmiştir. Buna göre optimal eşik değer sPTX-3 için $\leq 2,85$ ng/ml olarak belirlenirken, sensitivite %90,7, spesifite %51,4 ve AUC 0,738 olarak bulundu. Test performansı iyi olarak değerlendirildi ($p < 0,001$, Şekil 4.3.a.). Benzer olarak optimal sIgG için $\leq 5,4$ mg/ml olarak belirlenirken, sensitivite %81,4, spesifite %62,2 ve AUC 0,738 olarak bulundu. Test performansı IgG için de iyi olarak değerlendirildi ($p < 0,001$; Şekil 4.3.b.).

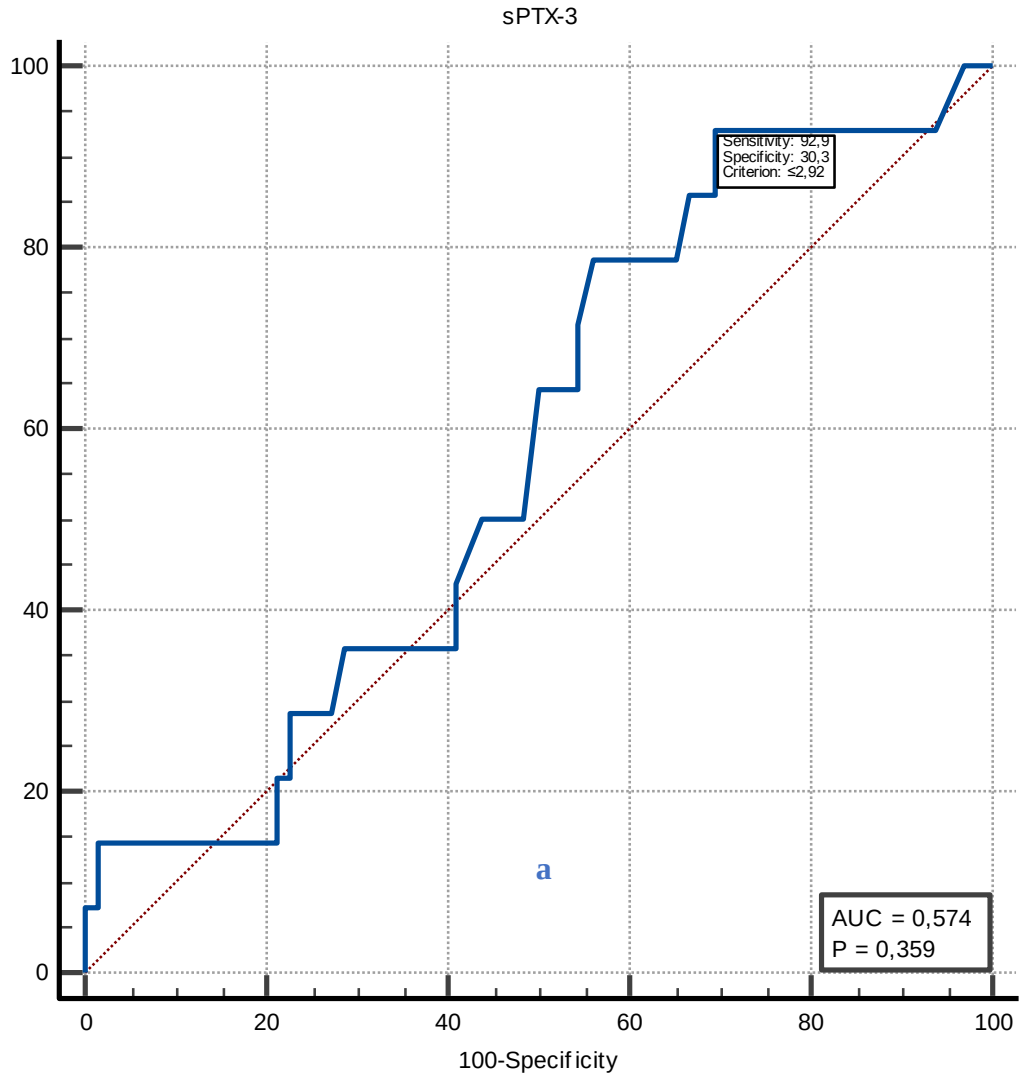


Şekil 4.3.a. I. grup hasta ve sağlıklı buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.

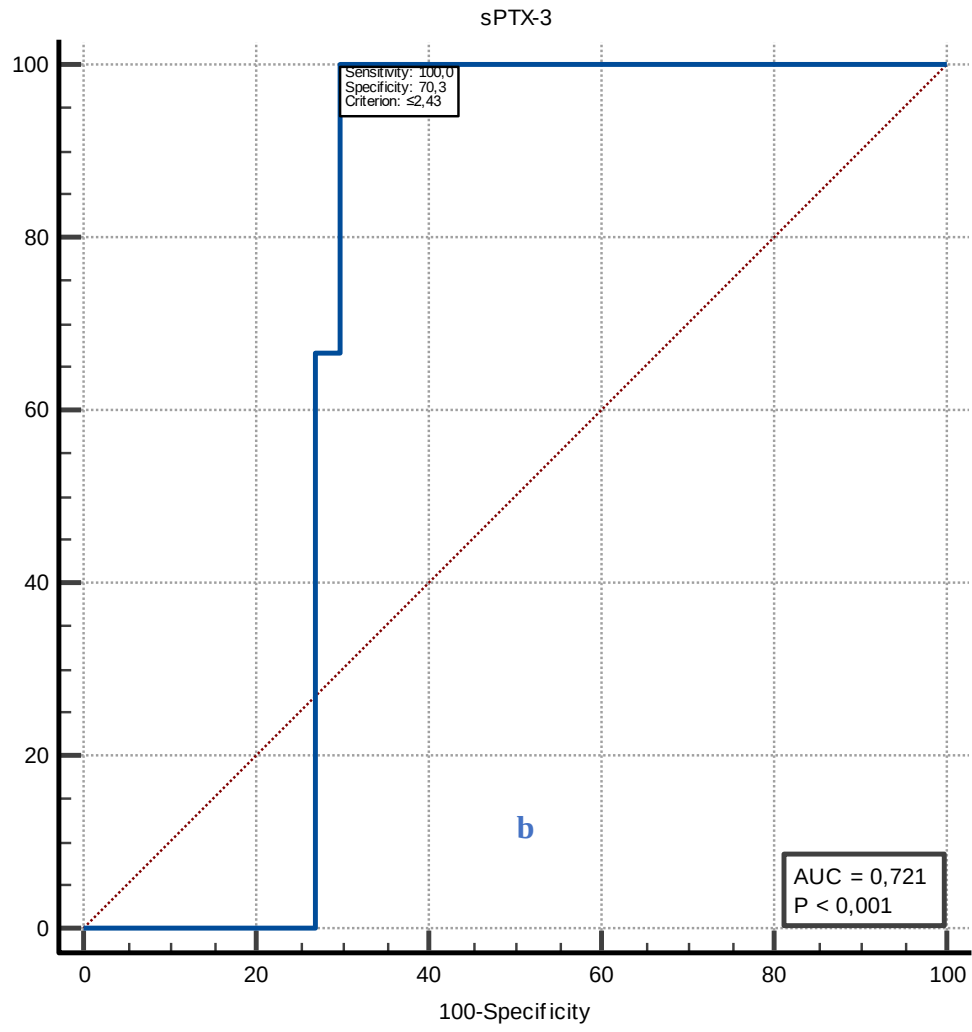


Şekil 4.3.b. I. grup hasta ve sağlıklı buzağların serum IgG konsantrasyonlarının ROC analizi.

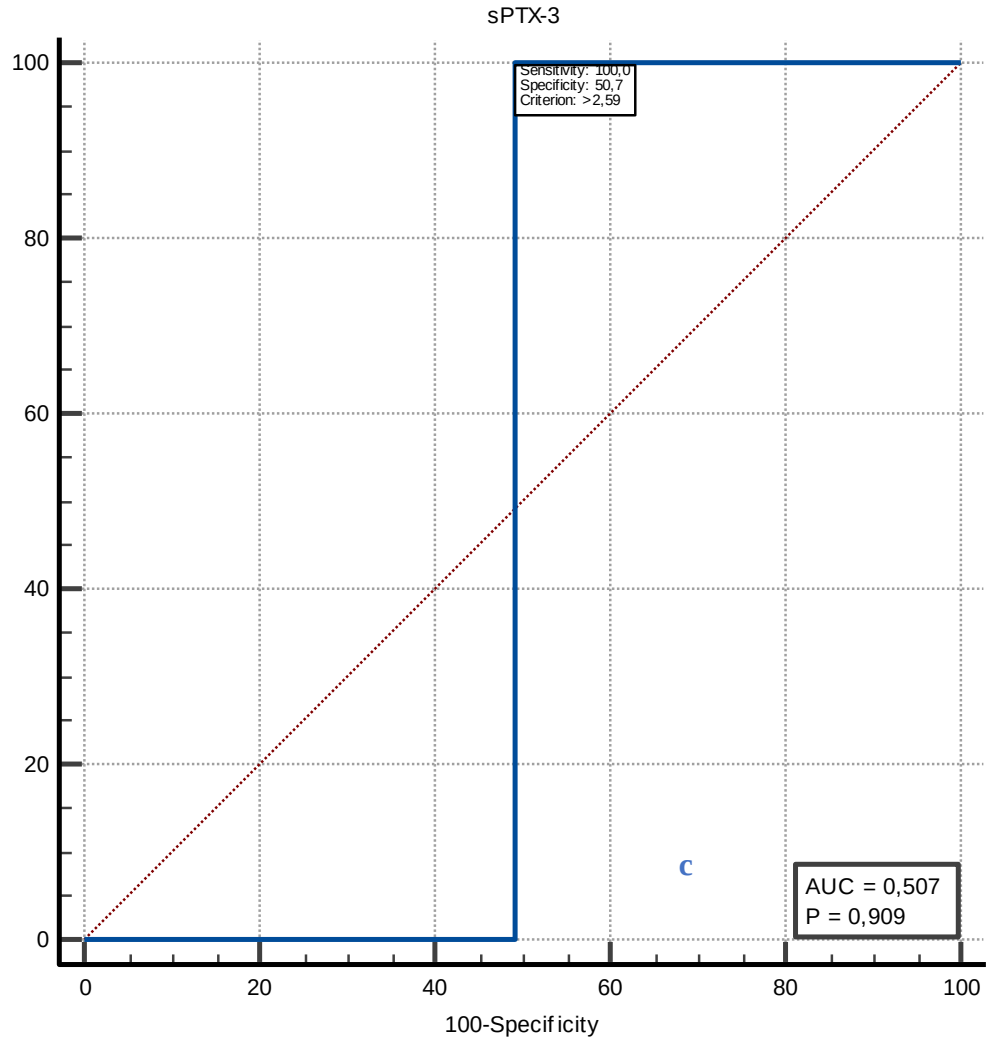
I.grup buzağılarda tanılanan hastalıklar değerlendirildiğinde ise enteritis (Şekil 4.4.a., optimal eşik değer $\leq 2,92$, sensitivite %92,86, spesifite % 30,3, AUC 0,57, $p= 0,3$) ve pnömoni (Şekil 4.4.c, optimal eşik değer $>2,592$, sensitivite %100, spesifite %50,7, AUC 0,51, $p= 0,9$) için AUC değerleri dikkate alındığında test performansı yetersiz olarak değerlendirildi. Ancak omfalitis (Şekil 4.4.b., optimal eşik değer $\leq 2,43$, sensitivite %100, spesifite %70, AUC 0,72, $p< 0,001$) ve miks hastalıklar için (Şekil 4.4.d., optimal eşik değer $\leq 2,59$, sensitivite %94,4, spesifite %66,13, AUC 0,69, $p= 0,0006$) için test performansı iyi olarak değerlendirildi.



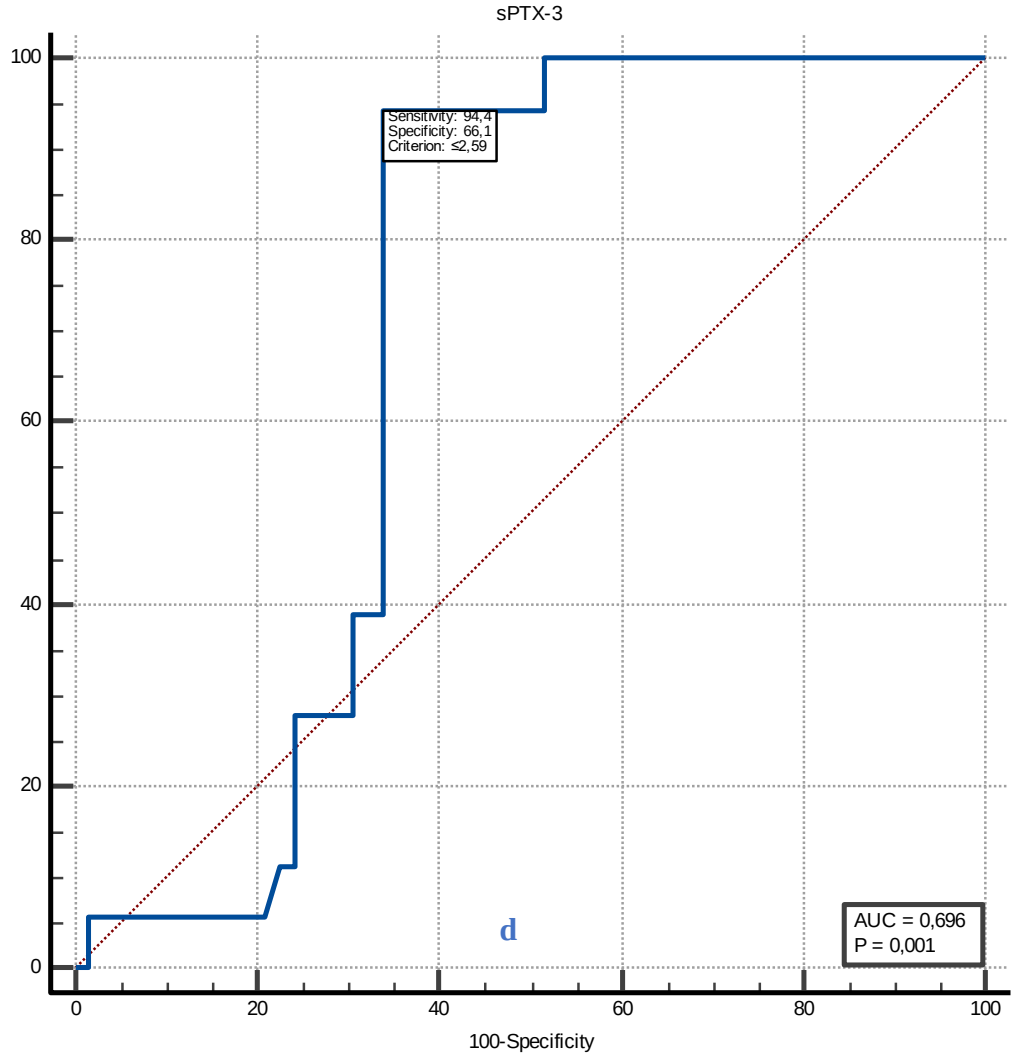
Şekil 4.4.a. I. grup enteritis tanılı buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.



Şekil 4.4.b. I. grup omfalitis tanılı buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.



Şekil 4.4.c. I. grup pnömoni tanılı buzağuların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.



Şekil 4.4.d. I. grup miks hastalık tanılı buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının ROC analizi.

4.2.2 II. grup buzağı ve annelerine ait serum ve kolostrum/ süt PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β ölçüm sonuçları

Bu gruptaki buzağlarda ve annelerinde serum ve kolostrum/süt PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β değerlerinde zamana bağlı ve kolostrum/süt beslemesine bağlı değişimler değerlendirildi (Çizelge 4.8.).

Buzağı sPTX-3 konsantrasyonunun, kolostrum ile besleme öncesi medyan değeri 1,18 (0,45-1,89) ng/ml olarak belirlendi ve kolostrum beslemesinden 1 gün sonra 1,67 (1,14-2,46) ng/ml olarak istatistiksel anlamlı artış gösterdi ($p = 0,002$). 3. gün [1,46

(0,92-1,79 ng/ml; $p= 0,015$), 7. gün [1,39 (0,95-1,88 ng/ml; $p= 0,002$)], 14. gün [1,3 (0,99-2,01 ng/ml; $p= 0,005$)] ve 28. günlerde [1,09 (0,73-1,55 ng/ml; $p< 0,001$)] ise sPTX-3 konsantrasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler belirlendi (Şekil 4.5.a.). Bu zamana bağlı değişim çizelge 4.8.'de verilmiştir. Buna mukabil cPTX-3 konsantrasyon düzeyi kolostrumun 0. saat ölçümünde medyan değeri 3,91 (1,09-4,66) ng/ml olarak belirlendi ve ilk 7 gün konsantrasyonu stabil kalırken 14 [2,84 (1,17-3,83 ng/ml; $p= 0,008$)] ve 28. gün [2,38 (0,6-5,08 ng/ml; $p< 0,001$)] değerlerinde önemli azalma tespit edildi (Çizelge 4.8.; Şekil 4.5.b.).



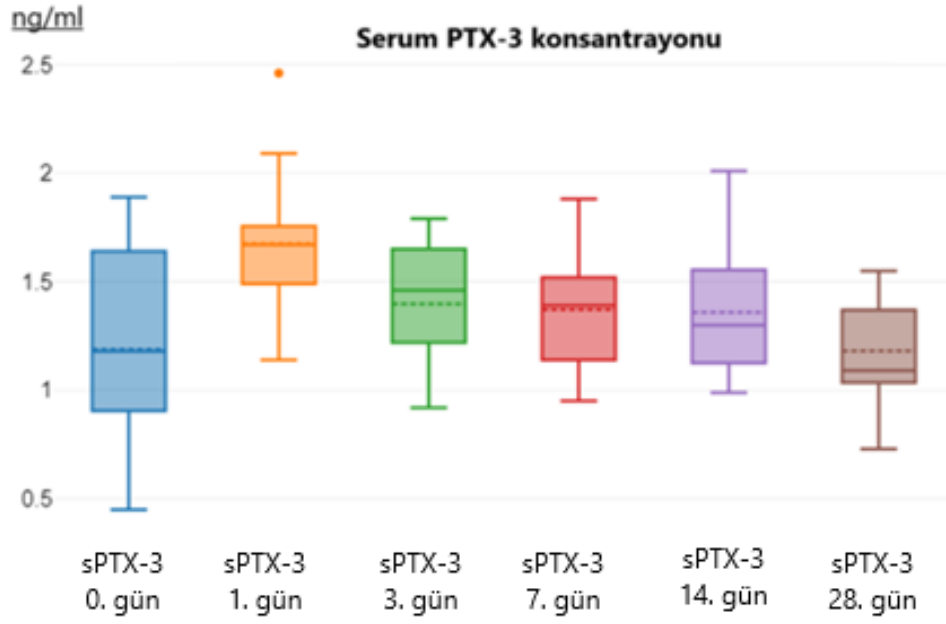
Çizelge 4.8. II. grup serum PTX-3, IgG, TNF- α , IL-1 β konsantrasyon değerleri ile kolostrum/süt PTX-3, IgG, TNF- α , IL-1 β konsantrasyon değerlerinin (Ortalama $\pm$ SD ve medyan (min- max) günlere göre dağılımı.

Parametre	Günler					
	0	1	3	7	14	28
sPTX-3 (ng/ml)	1,19 $\pm$ 0,48 1,18 (0,45-1,89) ^a	1,67 $\pm$ 0,32 1,67 (1,14-2,46) ^b	1,4 $\pm$ 0,3 1,46 (0,92-1,79) ^a	1,37 $\pm$ 0,28 1,39 (0,95-1,88) ^a	1,36 $\pm$,31 1,3 (0,99-2,01) ^a	1,18 $\pm$ 0,25 1,09 (0,73-1,55) ^a
cPTX-3 (ng/ml)	3,53 $\pm$ 1,17 3,91 (1,09-4,66) ^a	3,47 $\pm$ 0,61 3,34 (2,37-4,61) ^a	3,3 $\pm$ 0,56 3,17 (2,62-4,48) ^a	3,11 $\pm$ 0,74 3,08 (1,94-4,34) ^a	2,72 $\pm$ 0,71 2,84 (1,17-3,83) ^b	2,34 $\pm$ 1,06 2,38 (0,6-5,08) ^b
sIgG (mg/ml)	0,6 $\pm$ 0,63 0,24 (0,05-1,69) ^a	5,91 $\pm$ 1,79 6,3 (3,37-8,45) ^b	3,58 $\pm$ 1,44 3,05 (1,42-6,61) ^c	3,16 $\pm$ 1,38 3,01 (0,73-5,1) ^c	3,36 $\pm$ 1,44 3,31 (0,92-5,79) ^c	3,9 $\pm$ 2,32 3,56 (0,23-8,66) ^c
cIgG (mg/ml)	6,38 $\pm$ 1,27 6,38 (4,87-8,85) ^a	6,73 $\pm$ 0,82 6,97 (4,99-7,78) ^a	6,64 $\pm$ 1,41 6,6 (2,75-8,38) ^a	6,82 $\pm$ 1,35 6,75 (4,23-8,47) ^a	4,29 $\pm$ 1,46 4,06 (2,2-6,81) ^b	3,57 $\pm$ 1,14 3,33 (2,33-6,61) ^b
sTNF-α (ng/L)	729,24 $\pm$ 381,07 727,3 (98,6-1552,44) ^a	512,18 $\pm$ 375,67 355,73(71,53-1167,72) ^b	581,96 $\pm$ 365,26 582,3 (65,73-1544,71) ^b	576,64 $\pm$ 307,55 575,3 (23,2-1264,38) ^b	515,88 $\pm$ 216,09 514,3 (38,67-850,65) ^b	707,52 $\pm$ 370,05 702,3 (98,6-1471,24) ^a
cTNF-α (ng/L)	537,51 $\pm$ 125,83 537 (288,57-787,14) ^a	647,52 $\pm$ 89,17 634,29 (465,71-794,29) ^b	741,52 $\pm$ 86,56 747,14(548,57-848,57) ^b	665,52 $\pm$ 115,21 707,14 (400-874,29) ^b	477,14 $\pm$ 179,12 408,57(258,57-851,43) ^c	376,19 $\pm$ 135,81 331,43 (210-718,57) ^c
sIL-1β (pg/ml)	10,81 $\pm$ 2,36 11,29 (7,04-14,85) ^a	9,93 $\pm$ 3,07 9,94 (2,98-15,23) ^a	9,61 $\pm$ 3,64 10,36 (3,13-15,39) ^a	10,22 $\pm$ 3,65 9,82 (3,71-17,05) ^a	10,57 $\pm$ 3,68 10,67 (5,34-16,86) ^a	13,48 $\pm$ 2,65 13,15 (9,7-19,06) ^b
cIL-1β (pg/ml)	98,27 $\pm$ 11,14 98,16 (77,02-119,07) ^a	92,57 $\pm$ 16,51 93,61 (62,7-120,43) ^a	98,78 $\pm$ 19,74 104,07 (66,11-136,8) ^a	91,36 $\pm$ 41,11 79,52 (49,3-220,43) ^a	68,54 $\pm$ 27,94 67,7 (31,57-124,52) ^b	58,39 $\pm$ 28,97 56,57 (22,25-117,02) ^b

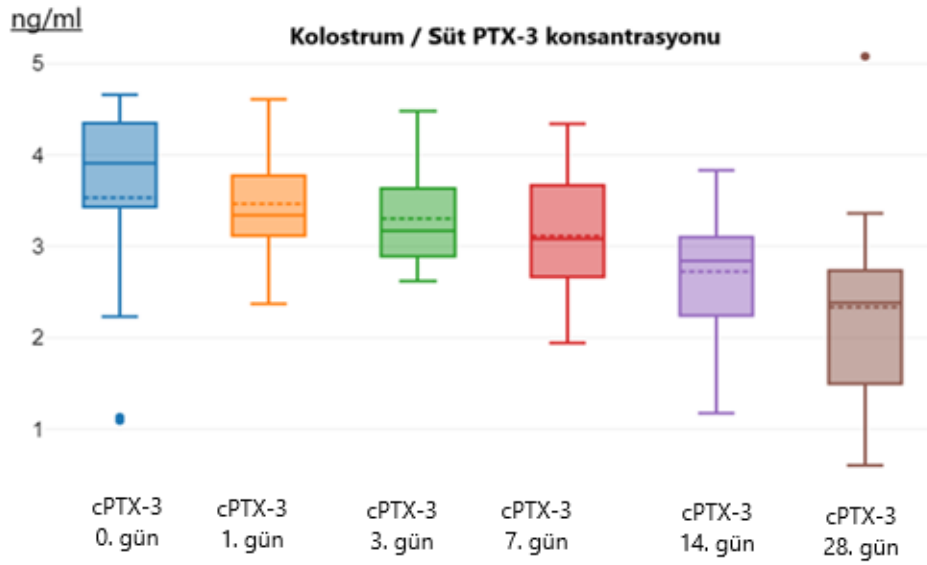
*Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan önemi ifade eder ($p < 0,05$).

sPTX-3: Serum pentraksin-3, **sIgG:** Serum immunoglobülin G, **sTNF- α :** Serum Tümör Nekroz Faktör- α , **sIL-1 β :** Serum Interlökin-1 β .

cPTX-3: Kolostrum/Süt pentraksin-3, **cIgG:** Kolostrum/Süt immunoglobülin G, **cTNF- α :** Kolostrum/Süt tümör nekroz faktör- α , **cIL-1 β :** Kolostrum/Süt interlökin-1 β



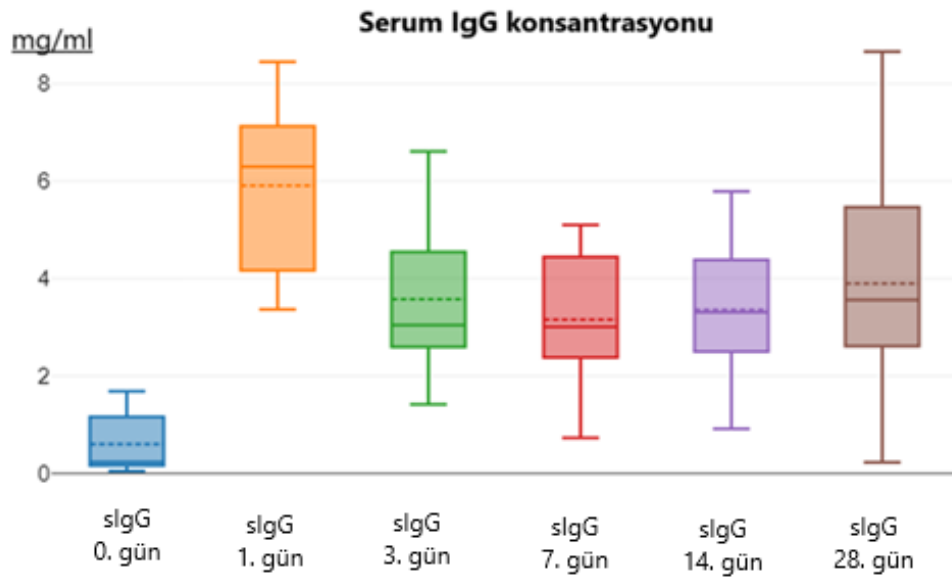
Şekil 4.5.a. II. grup buzağların yaşamlarının 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen sPTX-3 konsantrasyonlarının değişimi.



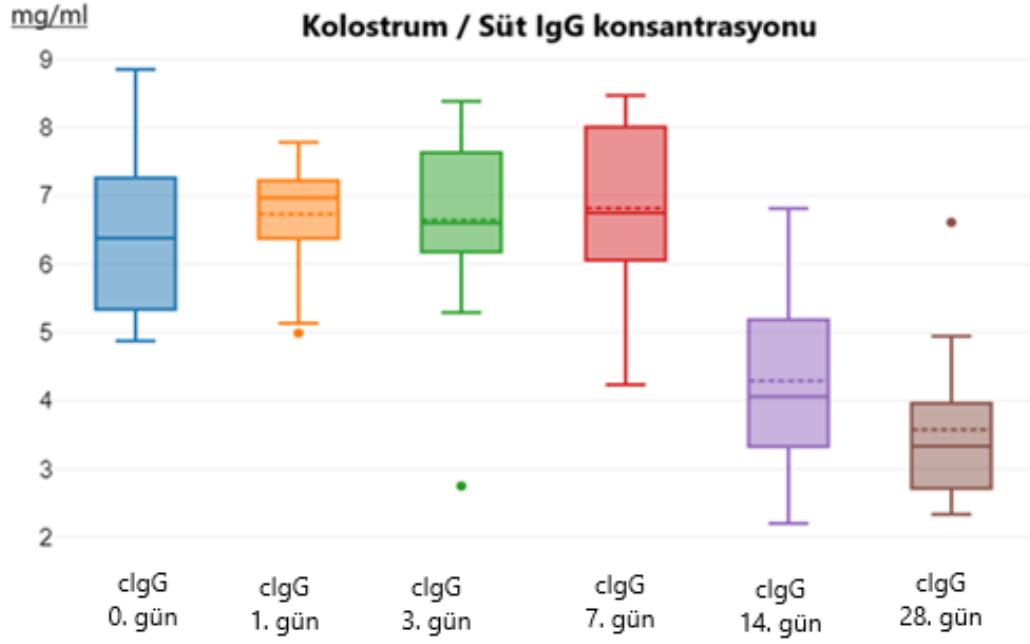
Şekil 4.5.b. II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cPTX-3 konsantrasyon değerlerinin değişimi.

cIgG konsantrasyonlarının seyri, cPTX-3 ile paralellik gösterdi. İlk bir hafta stabil kalan cIgG konsantrasyon değerleri [(6,38 (4,87-8,85) mg/ml- 6,75 (4,23-8,47) mg/ml)], 14. gün [4,06 (2,2-6,81; p= 0,004) mg/ml] ve 28. gün [3,33 (2,33-6,61; p< 0,001) mg/ml] cIgG değerleriyle karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı

düşüşler kaydedildi (Şekil 4.6.b.). Kolostrumla beslenmemiş buzağların sIgG medyan değeri (0. saat: 0,24 (0,05-1,69) mg/ml), kolostrum alan buzağların değerinden anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,001$). Kolostrum besleme ile sIgG medyan değeri 1. gün 6,3 (3,37-8,45) mg/ml seviyesine ulaştıktan sonra, 3. gün 3,05 (1,42-6,61) mg/ml değerine düştü ve çalışma boyunca konsantrasyon seviyeleri stabil kaldı. 1. gün buzağı sPTX-3 değeri, istatistiksel olarak diğer günlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.8.; Şekil 4.6.a).

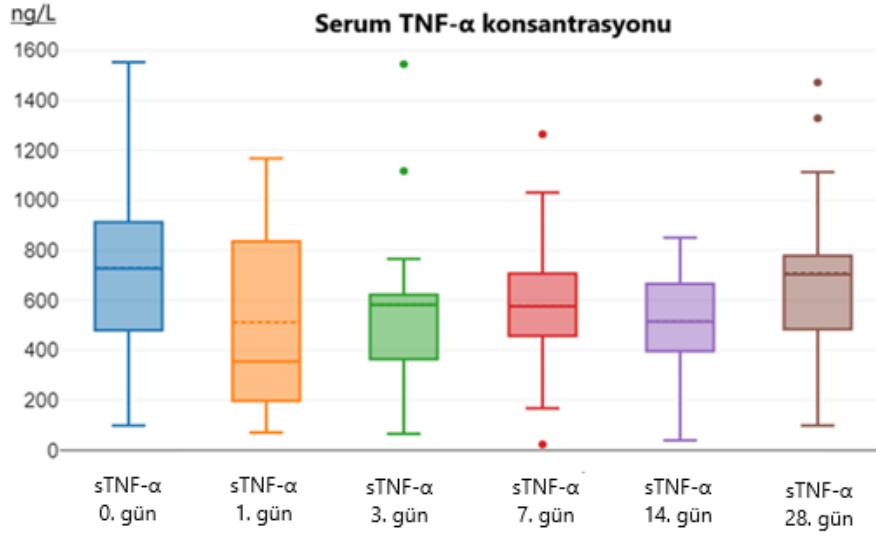


Şekil 4.6.a. II. grup buzağlarının yaşamlarının 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen sIgG konsantrasyonlarının değişimi.

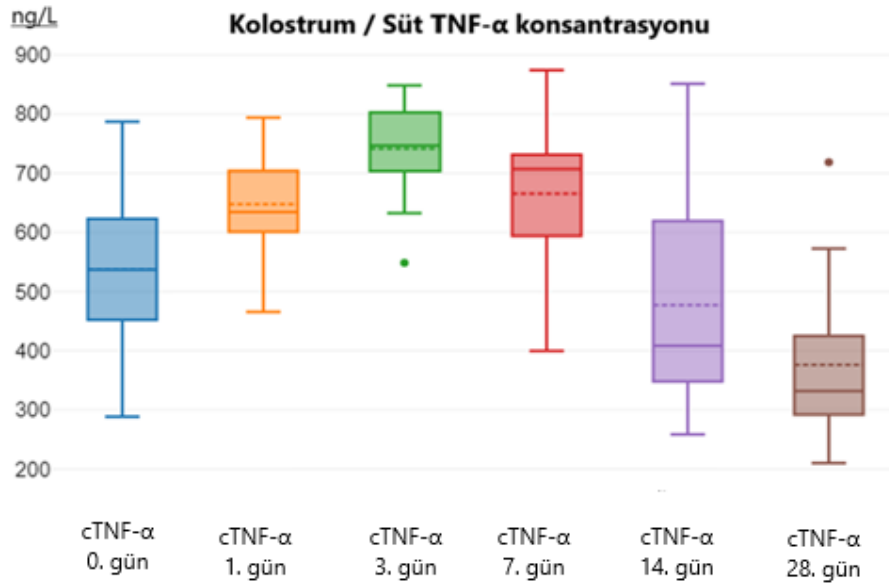


Şekil 4.6.b. II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cIgG konsantrasyonlarının değişimi.

II. grup buzağı sTNF- α medyan değeri, 0. saatte 727,3 (98,6-1552,44) ng/l olarak ölçüldü. Kolostrum alımından sonra ise (1. gün) 355,73 (71,53-1167,72) ng/l değerine düştü ($p= 0,001$). 28. gün ölçülen 702,3 (98,6-1471,24) ng/l serum TNF- α konsantrasyonu ise 0. gün değerine yakın olarak belirlendi. Buzağı serum TNF- α konsantrasyonu 0. saat ve 28. gün değerleri 1, 3, 7 ve 14. gün değerlerinden istatistiksel anlamda yüksek olarak belirlendi (Çizelge 4.8; Şekil 4.7.a). cTNF- α konsantrasyonun 0. gün medyan değeri 537 (288,57-787,14) ng/l olarak ölçüldü. Bu değer, 3. gün [747,14 (548,57-848,57 ng/l; $p= 0,002$)] ve 7. gün [707,14 (400-874,299 ng/l; $p=0,036$)] ng/l değerlerine kıyasla düşük bulunurken, 28. günde ölçülen [331,43 (210-718,57; $p=0,045$)] ng/l değerine kıyasla yüksek bulunmuştur. Benzer olarak, 1, 3 ve 7. gün cTNF- α konsantrasyon değerleri sırasıyla; 634,29 (465,71- 794,29) ng/l, 747,14 (548,57- 848,57) ng/l, 707,14 (400- 874,29) ng/l olarak ölçüldü. Bu değerler 14. gün 408,57 (258,57- 851,43) ng/l ve 28. günde ölçülen 331,43 (210-718,57) ng/l konsantrasyon değerlerinden yüksek olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8.; Şekil 4.7.b).



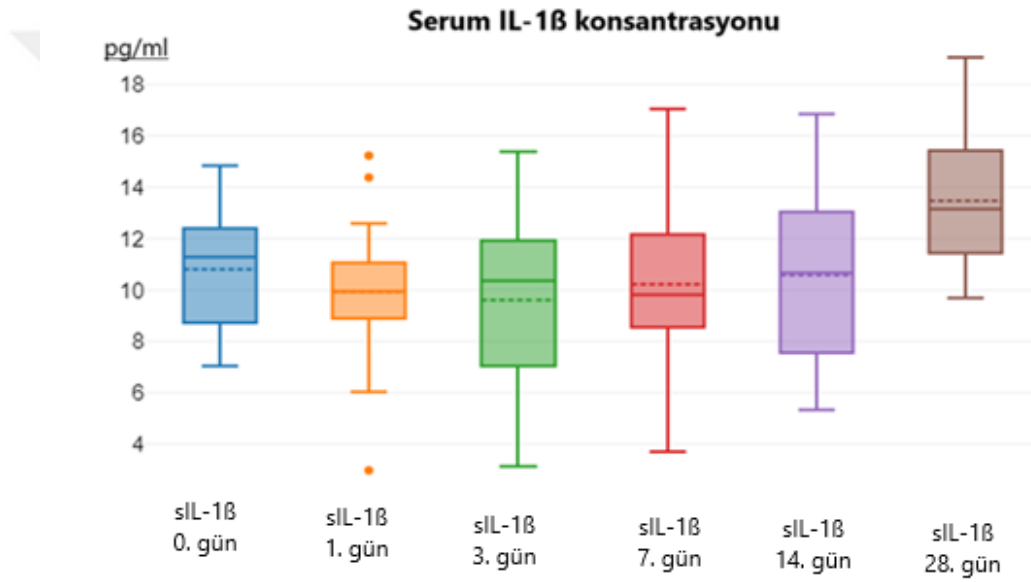
Şekil 4.7.a. II. grup buzağlarının yaşamlarının 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen sTNF- α konsantrasyonlarının değişimi.



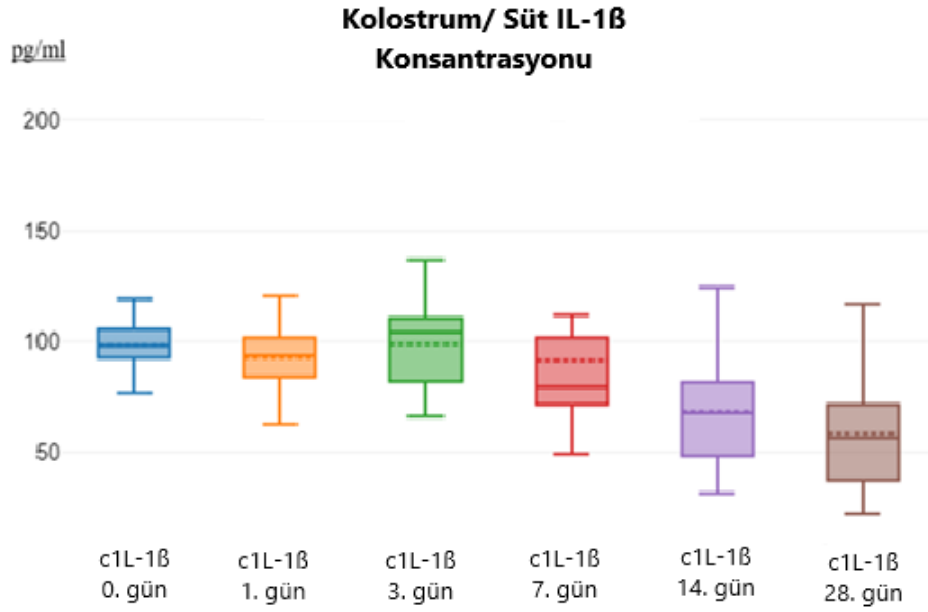
Şekil 4.7.b. II. gruba dahil buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cTNF- α konsantrasyonlarının değişimi.

Serum IL-1 β konsantrasyonu değişken bir seyir göstermiş ve 28. gün medyan (min - max) değeri 13,15 (9,7-19,06) pg/ml, 0. gün 11,29 (7,04-14,85; $p=0,025$) pg/ml, 1. gün 9,94 (2,98-15,23; $p=0,002$) pg/ml, 3. gün 10,36 (3,13-15,39; $p<0,001$) pg/ml,

7. gün 9,82 (3,71-17,05; $p=0,006$) pg/ml ve 14. gün 10,67 (5,34-16,86; $p=0,04$) pg/ml değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.8.; Şekil 4.8.a). cIL-1 β konsantrasyonu da değişken olmakla birlikte sIL-1 β in tam tersi bir seyir izledi. cIL-1 β konsantrasyonunun medyan (min-max) değeri sırayla 0. gün 98,16 (77,02-119,07), 1. gün 93,61 (62,7-120,43), 3. gün 104,07 (66,11-136,8) ve 7. gün 79,52 (49,3-220,43) pg/ml olarak ölçüldü. Bu değerler 14. gün 67,7 (31,57-124,52) pg/ml ve 28. gün 56,57 (22,25-117,02) pg/ml olarak ölçülen değerlerden yüksektir. Bu farklılık 7. gün hariç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.8.; Şekil 4.8.b.).



Şekil 4.8.a. II. grup buzağuların yaşamlarının 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen sIL-1 β konsantrasyonlarının değişimi.



Şekil 4.8.b. II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin doğumdan hemen sonraki 0. saat, 1, 3, 5, 7, 14 ve 28. günlerde ölçülen cIL-1β konsantrasyonlarının değişimi.

Kolostrum beslemenin sPTX-3 üzerinde etkisini belirlemek için cPTX-3, cIgG, cTNF- α ve cIL-1 β arasında korelasyon belirlendi. Çizelge 4.9.'da sPTX-3 ile cPTX-3 arasında ciddi anlamda bir korelasyonun olmadığı sadece 7. gün sPTX-3 ile 1. gün cPTX-3 arasında pozitif ($r=0,53$, $p=0,043$) ve 14. gün sPTX-3 ile 7. gün ($r=-0,55$, $p=0,036$) ve 28. gün ($r=-0,53$, $p=0,044$) cPTX-3 arasında negatif bir korelasyon belirlendi (Çizelge 4.9.).

sPTX-3 ile cIgG ve sIgG arasında korelasyon mevcudiyeti sınırlı olarak bulunmuştur. 0. gün sPTX-3 ile 3. gün cIgG ($r=0,6$, $p=0,017$) arasında, 1. gün sPTX-3 ile cIgG 28. gün ($r=0,59$, $p=0,021$) ve 7. gün sIgG ($r=0,57$, $p=0,027$) arasında, 3. gün sPTX-3 ile 28. gün cIgG ($r=0,59$, $p=0,021$) ve sIgG 7. gün ($r=0,61$, $p=0,016$) ve 28. gün ($r=0,52$, $p=0,046$) arasında, 7. gün sPTX-3 ile 1. gün cIgG ($r=0,53$, $p=0,043$), sIgG 7. gün ($r=0,53$, $p=0,041$), 14. gün ($r=0,55$, $p=0,034$), 28. gün ($r=0,54$, $p=0,037$) arasında, sPTX-3 14. gün ile cIgG 28. gün ($r=0,68$, $p=0,006$) arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 4.10)

3. gün cPTX-3 ile 3. gün sIgG ($r=0,55$, $p=0,032$) arasında, 14. gün cPTX-3 ile 3. gün sIgG ($r=0,58$, $p=0,023$) arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 4.10. (devamı)).

Buzağuların 0. gün sPTX-3 ile 0. gün cTNF- α ($r=-0,82$, $p<0,001$) arasında, 14. gün sPTX-3 ($r=-0,54$, $p=0,037$) ve 28.gün cTNF- α ($r=-0,53$, $p=0,04$) arasında negatif bir korelasyon tespit edilmesine rağmen diğer günler arasında önemli bir korelasyon mevcut değildi (Çizelge 4.11.).

1. gün cPTX-3 ile cTNF- α ($r=-0,58$, $p=0,022$) arasında, 3. gün cPTX-3 ile 0.gün cTNF- α ($r=-0,54$, $p=0,037$) arasında, 14. gün cPTX-3 ile 0. gün cTNF- α ($r=-0,72$, $p=0,022$) arasında negatif, 28. gün cPTX-3 ile cTNF- α ($r=0,64$, $p=0,01$) arasında ise pozitif bir korelasyon belirlendi (Tanlo 4.11. (devamı)).

Korelasyon analiz sonucu sadece 14. gün sPTX-3 ile 1. gün cIL-1 β ($r=0,52$, $p=0,048$) arasında pozitif bir ilişki belirlendi (Çizelge 4.12.). Diğer günler arasında anlamlı bir korelasyon belirlenmedi.

0. gün cPTX-3 ile cIL-1 β ($r=-0,67$, $p=0,06$) arasında negatif, 0. gün cPTX-3 ile 1. gün sIL-1 β ($r=0,55$, $p=0,034$) arasında pozitif korelasyon belirlendi. 3. gün cPTX-3 ile 14. gün sIL-1 β ($r=-0,67$, $p=0,006$) arasında, 7. gün cPTX-3 ile cIL-1 β 0. gün ($r=-0,54$, $p=0,037$) arasında negatif korelasyon, 7. gün cPTX-3 ile 14. gün cIL-1 β ($r=0,58$, $p=0,023$) arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 4.12. (devamı)).

Çizelge 4.9. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ile cPTX-3 arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.

		cPTX-3 0. gün	cPTX-3 1. gün	cPTX-3 3. gün	cPTX-3 7. gün	cPTX-3 14. gün	cPTX-3 28. gün
sPTX-3 0. gün	Korelasyon	-0,22	-0,41	0,51	0,07	0,51	-0,26
	p	0,431	0,132	0,051	0,81	0,054	0,351
sPTX-3 1. gün	Korelasyon	0,21	0,01	-0,12	-0,07	0,42	-0,2
	p	0,459	0,96	0,666	0,791	0,116	0,483
sPTX-3 3. gün	Korelasyon	-0,13	0,18	-0,04	-0,27	-0,18	-0,43
	p	0,642	0,523	0,889	0,336	0,521	0,107
sPTX-3 7. gün	Korelasyon	-0,34	0,53	-0,21	-0,01	0,13	-0,14
	p	0,221	0,043*	0,459	0,98	0,638	0,621
sPTX-3 14. gün	Korelasyon	-0,4	0,37	0,12	-0,55	0,04	-0,53
	p	0,143	0,179	0,661	0,036*	0,884	0,044*
sPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,16	0,5	-0,17	-0,06	-0,13	-0,05
	p	0,567	0,061	0,541	0,825	0,647	0,849

* istatistiksel fark var.

sPTX-3: Serum pentraksin-3, **cPTX-3:** Kolostrum/Süt pentraksin-3.

Çizelge 4.10. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sIgG ve cIgG arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.

		cIgG 0. gün	cIgG 1. gün	cIgG 3. gün	cIgG 7. gün	cIgG 14. gün	cIgG 28.gün	sIgG 0. gün	sIgG 1. gün	sIgG 3. gün	sIgG 7. gün	sIgG 14. gün	sIgG 28.gün
sPTX-3 0. gün	Korelasyon	-0,18	-0,13	0,6	-0,01	-0,19	0,07	0,2	0,03	-0,45	0,15	-0,02	0,14
	p	0,524	0,634	0,017*	0,965	0,491	0,805	0,474	0,919	0,096	0,584	0,945	0,629
sPTX-3 1. gün	Korelasyon	-0,02	0,01	-0,17	0,36	0,12	0,59	-0,04	-0,32	0,45	0,57	0,05	0,33
	p	0,93	0,98	0,55	0,187	0,666	0,021*	0,889	0,237	0,089	0,027*	0,869	0,232
sPTX-3 3. gün	Korelasyon	0,15	0,06	-0,34	-0,13	-0,01	0,68	0,09	-0,05	0,21	0,61	0,34	0,52
	p	0,597	0,819	0,215	0,647	0,98	0,006*	0,751	0,854	0,45	0,016*	0,217	0,046*
sPTX-3 7. gün	Korelasyon	0,13	0,53	0,15	0,19	0,34	0,4	-0,18	0,03*	0,03*	0,53	0,55	0,54
	p	0,639	0,043*	0,585	0,499	0,211	0,14	0,516	0,93	0,909	0,041*	0,034*	0,037*
sPTX-3 14. gün	Korelasyon	-0,11	-0,18	0,04	0,01	-0,18	0,68	0,15	-0,15	0,09	0,51	0,36	0,29
	p	0,685	0,528	0,894	0,97	0,52	0,006*	0,584	0,598	0,747	0,051	0,186	0,289
sPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,3	0,13	-0,04	0,18	0,5	0,43	-0,11	0,24	-0,03	0,02	0,4	0,16
	p	0,271	0,634	0,884	0,516	0,06	0,107	0,699	0,379	0,904	0,935	0,143	0,58

* istatistiksel fark var.

sPTX-3: Serum pentraksin-3, **sIgG:** Serum immunoglobülin G, **cIgG:** Kolostrum/Süt immunoglobülin G.

Çizelge 4.10. (devamı)

		cIgG 0. gün	cIgG 1. gün	cIgG 3. gün	cIgG 7. gün	cIgG 14. gün	cIgG 28.gün	sIgG 0. gün	sIgG 1. gün	sIgG 3. gün	sIgG 7. gün	sIgG 14. gün	sIgG 28.gün
cPTX-3 0. gün	Korelasyon	0,01	0,09	0,14	-0,05	-0,26	-0,26	-0,47	-0,05	-0,08	-0,09	0,47	-0,08
	p	0,98	0,752	0,63	0,869	0,348	0,348	0,076	0,869	0,781	0,742	0,076	0,771
cPTX-3 1. gün	Korelasyon	0,14	-0,15	0,29	0,13	0,3	0,23	0	0,43	-0,07	-0,03	0,52	0,41
	p	0,63	0,585	0,296	0,648	0,277	0,42	0,99	0,111	0,81	0,919	0,046	0,132
cPTX-3 3. gün	Korelasyon	0,09	0	-0,17	0	0,26	-0,23	-0,26	-0,34	0,55	-0,09	-0,13	-0,02
	p	0,752	0,99	0,541	0,99	0,355	0,405	0,348	0,211	0,032*	0,742	0,639	0,94
cPTX-3 7. gün	Korelasyon	-0,43	0,22	-0,07	-0,29	-0,28	0,24	-0,17	0,38	-0,06	0,19	0,23	-0,35
	p	0,111	0,435	0,8	0,296	0,308	0,39	0,533	0,16	0,84	0,499	0,413	0,201
cPTX-3 14. gün	Korelasyon	-0,17	-0,18	-0,02	0,26	-0,1	0,09	-0,28	0,09	0,58	0,27	-0,06	-0,04
	p	0,554	0,532	0,94	0,341	0,723	0,756	0,308	0,742	0,023*	0,334	0,825	0,874
cPTX-3 28. gün	Korelasyon	-0,26	0,1	-0,24	-0,3	0,06	0,23	0,19	-0,09	-0,12	0,13	-0,23	-0,4
	p	0,355	0,723	0,383	0,277	0,82	0,413	0,508	0,742	0,666	0,648	0,413	0,143

* istatistiksel fark var.

cPTX-3: Kolostrum/Süt pentraksin-3, **cIgG:** Kolostrum/Süt immunoglobülin G, **sIgG:** Serum immunoglobülin G.

Çizelge 4.11. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sTNF- α ve cTNF- α arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.

		cTNF- α 0. gün	cTNF- α 1. gün	cTNF- α 3. gün	cTNF- α 7. gün	cTNF- α 14. gün	cTNF- α 28. gün	sTNF- α 0. gün	sTNF- α 1. gün	sTNF- α 3. gün	sTNF- α 7. gün	sTNF- α 14. gün	sTNF- α 28. gün
sPTX-3 0. gün	Korelasyon	-0,82	0,31	0,25	-0,25	-0,22	-0,18	0,12	0,05	0,08	-0,13	0,28	0,15
	p	<.001*	0,264	0,365	0,379	0,435	0,532	0,671	0,864	0,766	0,634	0,321	0,593
sPTX-3 1. gün	Korelasyon	0,02	-0,17	-0,22	0,16	-0,25	-0,26	-0,13	-0,22	-0,22	-0,07	-0,22	-0,02
	p	0,94	0,545	0,42	0,567	0,369	0,358	0,639	0,428	0,435	0,81	0,435	0,94
sPTX-3 3. gün	Korelasyon	0,19	0,04	-0,26	0,25	-0,38	-0,44	0,01	-0,34	-0,28	0,36	0,06	-0,21
	p	0,49	0,874	0,35	0,364	0,167	0,098	0,965	0,217	0,313	0,188	0,829	0,45
sPTX-3 7. gün	Korelasyon	-0,14	-0,35	-0,29	0,06	0,03	0,22	0,16	-0,27	-0,17	0,25	0,12	0,15
	p	0,612	0,198	0,302	0,835	0,93	0,431	0,559	0,334	0,533	0,376	0,666	0,603
sPTX-3 14. gün	Korelasyon	0,05	-0,54	-0,12	0,09	-0,37	-0,53	0	0,09	-0,21	0,34	-0,06	-0,11
	p	0,859	0,037*	0,675	0,761	0,179	0,04*	0,995	0,751	0,447	0,21	0,825	0,704
sPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,06	-0,25	-0,45	0,26	0,05	-0,05	-0,14	-0,4	-0,35	0,03	-0,42	-0,08
	p	0,83	0,373	0,096	0,344	0,854	0,862	0,616	0,143	0,201	0,904	0,119	0,79

* istatistiksel fark var.

sPTX-3: Serum pentraksin-3, cTNF- α : Kolostrum/Süt tümör nekroz faktör- α , sTNF- α : Serum Tümör Nekroz Faktör- α .

Çizelge 4.11. (devamı)

		cTNF- α 0. gün	cTNF- α 1. gün	cTNF- α 3. gün	cTNF- α 7. gün	cTNF- α 14. gün	cTNF- α 28. gün	sTNF- α 0. gün	sTNF- α 1. gün	sTNF- α 3. gün	sTNF- α 7. gün	sTNF- α 14. gün	sTNF- α 28. gün
cPTX-3 0. gün	Korelasyon	0,12	0,28	0,2	0,09	0,24	-0,08	0,22	-0,05	0,1	0,11	-0,02	0,06
	p	0,666	0,311	0,483	0,747	0,398	0,785	0,435	0,85	0,713	0,704	0,93	0,82
cPTX-3 1. gün	Korelasyon	0,43	-0,58	-0,12	0,23	0,1	0,01	0,28	-0,1	-0,01	0,4	-0,18	-0,15
	p	0,111	0,022*	0,657	0,401	0,713	0,97	0,308	0,723	0,96	0,14	0,516	0,585
cPTX-3 3. gün	Korelasyon	-0,54	0,31	0,15	0,03	-0,23	-0,03	0,16	0,19	0,3	0,2	0,09	-0,07
	p	0,037*	0,262	0,603	0,909	0,405	0,914	0,567	0,499	0,277	0,467	0,752	0,791
cPTX-3 7. gün	Korelasyon	-0,17	0,35	0,36	-0,17	0,14	0,47	0,03	-0,3	0,38	-0,31	0,3	0,66
	p	0,541	0,2	0,182	0,537	0,612	0,08	0,909	0,283	0,16	0,265	0,271	0,008
cPTX-3 14. gün	Korelasyon	-0,72	0,02	0,18	-0,34	-0,17	0,26	0,17	0,3	0,27	-0,22	0,2	0,29
	p	0,002*	0,944	0,511	0,213	0,554	0,34	0,541	0,28	0,331	0,431	0,478	0,295
cPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,07	0,25	0,04	0,08	0,08	0,64	-0,38	0,15	0,11	-0,51	0,22	0,51
	p	0,81	0,364	0,899	0,766	0,791	0,01*	0,16	0,594	0,685	0,05	0,435	0,054

* istatistiksel fark var.

cPTX-3: Kolostrum/ Süt pentraksin-3, cTNF- α : Kolostrum/Süt tümör nekroz faktör- α , sTNF- α : Serum Tümör Nekroz Faktör- α .

Çizelge 4.12. II. gruba dahil edilen buzağı ve annelerinin sPTX-3 ve cPTX-3 ile sIL-1 β ve cIL-1 β arasındaki korelasyonun günlere göre dağılım çizelgesi.

		cIL-1β 0. gün	cIL-1β 1. gün	cIL-1β 3. gün	cIL-1β 7. gün	cIL-1β 14. gün	cIL-1β 28. gün	sIL-1β 0. gün	sIL-1β 1. gün	sIL-1β 3. gün	sIL-1β 7. gün	sIL-1β 14. gün	sIL-1β 28. gün
sPTX-3 0. gün	Korelasyon	0,12	0,11	-0,06	-0,2	-0,33	0,04	-0,38	-0,34	-0,24	0,03	-0,37	-0,49
	p	0,666	0,69	0,82	0,466	0,226	0,897	0,157	0,216	0,393	0,919	0,174	0,065
sPTX-3 1. gün	Korelasyon	-0,28	0,48	0,12	-0,13	0,06	-0,11	0,02	0,22	-0,49	-0,01	-0,25	0,18
	p	0,315	0,074	0,666	0,648	0,82	0,694	0,95	0,428	0,066	0,96	0,372	0,524
sPTX-3 3. gün	Korelasyon	-0,08	0,28	0,16	-0,19	-0,43	-0,28	0,14	-0,05	-0,14	0,09	-0,07	0,07
	p	0,785	0,307	0,571	0,494	0,113	0,303	0,617	0,859	0,631	0,761	0,812	0,8
sPTX-3 7. gün	Korelasyon	0,36	0,15	-0,17	-0,17	-0,26	-0,3	-0,36	-0,26	-0,15	-0,23	-0,09	-0,32
	p	0,182	0,594	0,55	0,541	0,341	0,28	0,182	0,355	0,602	0,416	0,761	0,242
sPTX-3 14. gün	Korelasyon	0,4	0,52	-0,31	0,02	-0,47	-0,47	-0,14	-0,01	-0,18	-0,28	-0,35	-0,01
	p	0,143	0,048*	0,262	0,955	0,078	0,075	0,624	0,975	0,528	0,307	0,2	0,97
sPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,1	0,27	0,16	-0,06	-0,13	-0,44	-0,02	0,33	0,18	-0,07	0,08	0,1
	p	0,718	0,324	0,562	0,845	0,643	0,104	0,939	0,231	0,53	0,815	0,768	0,718

* istatistiksel fark var.

sPTX-3: Serum pentraksin-3, **sIL-1 β :** Serum Interlökin-1 β , **cIL-1 β :** Kolostrum/Süt interlökin-1 β .

Çizelge 4.12. (devamı)

		cIL-1ß 0. gün	cIL-1ß 1. gün	cIL-1ß 3. gün	cIL-1ß 7. gün	cIL-1ß 14. gün	cIL-1ß 28. gün	sIL-1ß 0. gün	sIL-1ß 1. gün	sIL-1ß 3. gün	sIL-1ß 7. gün	sIL-1ß 14. gün	sIL-1ß 28. gün
cPTX-3 0. gün	Korelasyon	-0,67	-0,13	-0,02	0,19	0,41	0,09	0,42	0,55	0,21	0,26	0,04	0,25
	p	0,006*	0,648	0,94	0,491	0,128	0,751	0,116	0,034*	0,454	0,351	0,879	0,372
cPTX-3 1. gün	Korelasyon	0,31	0,09	-0,36	-0,02	0,05	-0,33	0,03	0,2	0,13	-0,19	0,22	0,2
	p	0,26	0,752	0,182	0,94	0,869	0,231	0,904	0,467	0,657	0,487	0,439	0,466
cPTX-3 3. gün	Korelasyon	0,23	0,04	-0,39	-0,2	-0,4	0,17	-0,22	-0,1	-0,13	-0,32	-0,67	-0,17
	p	0,42	0,899	0,152	0,475	0,136	0,541	0,435	0,713	0,643	0,242	0,006*	0,545
cPTX-3 7. gün	Korelasyon	-0,54	-0,08	0,41	0,36	0,58	0,13	-0,24	-0,25	-0,15	0,36	0,46	0,12
	p	0,037*	0,781	0,125	0,191	0,023*	0,652	0,394	0,369	0,584	0,188	0,085	0,671
cPTX-3 14. gün	Korelasyon	0,02	0,03	-0,31	-0,41	0	0,43	-0,36	-0,09	-0,47	-0,14	-0,57	-0,34
	p	0,955	0,924	0,262	0,13	0,99	0,114	0,193	0,737	0,075	0,624	0,026	0,218
cPTX-3 28. gün	Korelasyon	0,11	-0,28	0,2	0,08	0,46	0,35	-0,35	-0,41	-0,29	-0,23	-0,15	-0,07
	p	0,694	0,308	0,475	0,771	0,087	0,205	0,205	0,132	0,295	0,42	0,584	0,8

* istatistiksel fark var.

cPTX-3: Kolostrum/Süt pentraksin-3, **sIL-1ß:** Serum Interlökin-1ß, **cIL-1ß:** Kolostrum/Süt interlökin-1ß.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan bir canlının ilk temel besin maddesi olan kolostrum, besinler, antimikrobiyal ve büyüme faktörleri, hormonlar, proinflatuar sitokinler yönünden oldukça zengin bir sıvıdır (Playford vd., 2021). Günümüze kadar yapılan araştırmalar ile kolostrumun, yenidoğan pasif bağışıklık transferine ve bağırsak gelişimine nasıl bir etkisi olduğu belli bir seviyeye kadar anlaşılmış olmasına rağmen, hangi yolakların rol oynadığı kesin olarak tanımlanamamıştır (Duan vd., 2024). Çalışmalar sığır kolostrumunun yüksek konsantrasyonlarda sitokin içerdiği ve kolostral sitokinlerin yenidoğanlarda adaptif bağışıklığın gelişmesinde önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (Erkılıç, 2015; Duan vd., 2024). Bu çalışmamızda, pasif bağışıklık transferi için en önemli dönemi temsil eden ilk 24 saat ile akabinde buzağı sağlığının kritik dönemi olarak bilinen neonatal dönem süresince kolostrumun bazı bileşenlerinin konsantrasyonlarında, zamana bağlı değişimler incelendi. Buzağı serumu ile kolostrum ve sütteki PTX-3, TNF- α , IL-1 β ve IgG konsantrasyonlarının neonatal dönemdeki değişimi ve PTX-3 biyobelirtecinin IgG gibi pasif immünitedeki önemi ortaya konulmaya çalışıldı. İnek kolostrum ve sütünde PTX-3 seviyesi, ELISA yöntemi ile ilk kez ölçülerek doğum sonrası 28 günlük değişimi belirlendi. Buna paralel olarak buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının neonatal dönemdeki değişimi de ilk kez tespit edildi.

Yavru tarafından kolostrumun oral alımıyla birlikte maternal antikorlar tarafından sağlanan pasif transfer, neonatal dönem ve sonrasında yavrunun sağlıklı yaşam sürmesi ile doğrudan ilişkilidir (Erkılıç, 2015; Arslan vd., 2021). Pasif bağışıklığın transferi; kolostrumdaki immunoglobulin konsantrasyonuna, buzağının Ig emilim ve transferine, kolostrum kalitesini etkileyen faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Kolostrum ile yavruya yeterli düzeyde IgG transferi sağlanamaması, PTY olarak adlandırılır. Çünkü kolostrumdaki en yoğun bulunan antikor izotipini IgG temsil eder ve kolostrum kalitesini değerlendirmede de kritik önemdedir (Godden vd., 2019). IgG'lerin başarılı bir şekilde yavruya aktarılmasında, 3 kritik nokta yer almaktadır. Bunlar; kolostrumun kalitesi, miktarı ve verilme zamanıdır. IgG'lerin, yavrunun bağırsağından maksimum absorbe edilebildiği zaman dilimi, ilk 4 saattir. Başarılı bir pasif transferin sağlanmasında diğer bir kriter ise bu

zaman diliminde yavruya verilen kolostrumun miktarı (canlı ağırlığın %10'u) ve kalitesidir (kolostral IgG >50 g/l) (Arslan vd., 2021; Duan vd., 2024).

Buzağılarda pasif bağışıklık transferi ile kolostrum kalitesi, serum IgG ve toplam protein konsantrasyonu ile tespit edilmektedir. Buzağılarda yeterli düzeyde IgG transferinin sağlanıp sağlanmadığını kontrol edebilmek amacıyla, direkt ve indirekt yöntemler geliştirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda direkt test yöntemlerinden biri olan Radyal Immunodifüzyon (RID), IgG konsantrasyonunu özgül ağırlık, kırılma indeksi veya plazma toplam proteiniyle ilişkilendirerek IgG konsantrasyonunu tahmin eden, serum ve kolostrumdaki IgG'yi doğrudan ölçen ve konsantrasyonunu belirleyebilen tek yöntem olarak kullanılmıştır (Weaver vd., 2000). Zamanla geliştirilen test yöntemleri arasına, ELISA yöntemi de dahil edilmiştir. ELISA yöntemi, direkt test yöntemlerinden biridir ve pasif bağışıklığın aktarımını belirlemek için potansiyel olarak daha basit ve invaziv olmayan, ekonomik, zaman açısından daha kısa ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca son zamanlarda RID'in sınırlı ticari bulunabilirliği ve tecrübeli laboratuvar personeli gerekliliği nedeniyle alternatif olarak ELISA yöntemi daha çok tercih edildiğinden, bu çalışmada da ELISA yöntemi tercih edilmiştir (Gelsinger vd., 2015).

Başarılı pasif transfer için eşik değer, birçok serum ve plazma örneğinin RID ölçüm yöntemiyle belirlenmiştir (Tyler vd., 1996). Gelsinger vd., (2015) yaptığı çalışmada, ELISA'dan elde edilen sonuçların, RID değerleriyle önemli ölçüde ilişkili bulmuştur. Ancak bu korelasyonun göreceliğinin zayıflığı, ELISA ile RID sonuçlarının karşılaştırılmasında ise IgG konsantrasyonunun sürekli olarak düşük tahmin edilmesi nedeniyle, ELISA ve RID değerlerinin doğrudan karşılaştırılmasını önermemişlerdir (Gelsinger vd., 2015; Dunn vd., 2017). ELISA yöntemi buzağılarda pasif transferi değerlendirmek için rutin olarak kullanılacaksa, yeterli bir pasif transferi belirlemek için yeni bir eşik değerinin belirlenmesi gerektiği, aksi takdirde buzağılar pasif transfer yetersizliği yaşamadıkları şeklinde yanlış teşhis edilebileceği sonucuna varmışlardır (Gelsinger vd., 2015).

Çalışmamızdaki I. grup buzağı (n= 80) serum IgG konsantrasyon değeri 4,86 (0,99-10,86) mg/ml olarak bulundu. Neonatal dönem boyunca sağlıklı kalan (37/80) buzağılarda ise en yüksek konsantrasyona sahipti. I. gruba dahil edilen buzağılarda

olduğu gibi, II. gruba dahil edilen buzağılarda da serum IgG konsantrasyonları ölçüldü. Ek olarak II. gruba dahil edilen buzağı annelerinin de kolostrum/ süt IgG konsantrasyonları da pasif transfer yönünden değerlendirilmeye dahil edildi. Her iki grup içinde yer alan yenidoğan buzağılarda, yeterli bir pasif transfer için kolostrumun içermiş olduğu IgG (Ig'lerin %85'in oluşturduğundan) konsantrasyonu oldukça önemlidir. II. grup buzağı annelerinin kolostrum/ süt IgG konsantrasyonları ilk 7 gün yüksek ölçülürken, neonatal dönemin sonlarına doğru bu konsantrasyon değerinin azalmış olduğu görüldü. Bulduğumuz bu sonuç, daha önceki benzer çalışmalarla düşük olmakla birlikte uyum gösterdi ve IgG konsantrasyon düzeyinin kolostrumdan olgun süte geçişte zamanla azalma olduğu belirlendi (Foley ve Otterby, 1978; Blum ve Hammon, 2000; Kaçar vd., 2008; Godden, 2008; Gomes vd. 2011; Gökçe vd., 2013; Wilm vd., 2018; Erkılıç 2019). Elde ettiğimiz kolostrum ve sütteki IgG konsantrasyon değerlerinin, önceki çalışmalar ile sayısal farklılıkların sebebi olarak; daha önce de belirtildiği gibi annelerin düve ve ilk doğumlarını yapmaları, soğukluk stresi, beslenme durumları, kuruda kalma süreleri gibi çevresel etkenlerin de dahil olduğu faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Gullikse vd., 2008; Rocha vd., 2012; Gökçe ve Erdoğan, 2013; Aydoğdu, 2014).

Çalışmamızda II. grup buzağının kolostrum almadan önce 0. saatte en düşük IgG konsantrasyonuna sahipken, kolostrum alımını takiben 1. günde serum IgG konsantrasyonunun arttığı ve bu artışın istatistiksel anlamda önemli derecede yüksek olduğu görüldü. Kolostrumdaki IgG konsantrasyonlarına paralel olarak, II. grup buzağı serum IgG konsantrasyonları da yüksek olarak belirlendi. Benzer bir çalışmada, Erkılıç (2015), buzağının 0. saat, 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerdeki serum IgG seviyelerini ölçmüş ve sonuç olarak sırasıyla serum IgG seviyelerini $47,40 \pm 6,39$ mg/dl, $1534 \pm 109,46$ mg/dl, $1591,70 \pm 120,75$ mg/dl, $1319,60 \pm 96,97$ mg/dl, $1083,60 \pm 87,33$ mg/dl ve $820,15 \pm 74,38$ mg/dl olarak tespit etmiştir. Osaka vd., (2014) yapmış olduğu diğer bir çalışmada da buzağılarda serum IgG düzeylerinin kolostrum alımından sonraki ilk 24 saate yüksek seviyelere çıktığını, yaşamlarının 3. gününden sonra ise serum IgG düzeylerinde bir azalma olduğunu belirlemişlerdir. Serum IgG konsantrasyonunun kolostrum beslemeden sonra artmış olması, bizim çalışmamızda olduğu gibi daha önceki çalışmalarda da belirlenmiştir (Erkılıç, 2014).

Yapılan çalışmalarda pasif transfer yetmezliği için belirlenen buzağı serumu için eşik değer; <10 mg/ml altında olan buzağılar için yetersiz, >10 mg/ml üzerindeki buzağılar için ise yeterli bir pasif transfer şeklinde tanımlanmıştır (Tyler vd., 1996; Godden vd., 2008; Beam vd., 2009; Dunn vd., 2017). Verma vd., (2018) mandaların kolostral ve serum IgG konsantrasyonlarını ELISA yöntemi ile ölçmüşlerdir. Annede kolostral (0. gün) IgG değerinin 11-122,1 mg/ml arasında değiştiğini ve ortalamanın 56,98±5,71 mg/ml olduğunu; malaklarda serum IgG değerinin 4,2-14,88 mg/ml arasında değiştiğini ve ortalamanın 11,23±0,70 mg/ml olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, buzağının sağlıklı olması için >10 mg/ml'lik serum IgG konsantrasyonu önerilmiştir. Hampe vd., (2021) ELISA ve ticari hızlı tanı kiti kullanarak serum IgG düzeylerini kıyaslamış ve PTY için bir skor çizelgesi oluşturmuşlardır. Serum IgG <10 mg/ml PTY olarak tanımlanmış ve skor 1; serum IgG >10 mg/ml yeterli pasif transfer ve skor 3 olarak tanımlanmıştır. Ticari kitle soluk çizgi ise sınırda bir değer olarak kabul edilip, skor 2 olarak kabul edilmiştir. Erhard vd., (1995) yumurta sarısı antikorlarının oral olarak verildiği 123 buzağının doğumlarından 24 saat sonrası serum IgG konsantrasyon değerini ELISA yöntemi ile ölçmüş ve çalışmanın kontrol buzağı serum IgG ortalama değerini 5 mg/ml civarında bulmuştur. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Bizim çalışmamızda serum IgG konsantrasyonu ortalama olarak 5,17 mg/ml olarak belirlendi ki bu değer aynı zamanda Lee vd., (2008) tarafından PTY için ELISA yöntemiyle belirlenen 500 mg/dl IgG konsantrasyonuna yakındır.

II. grup buzağı serum IgG konsantrasyonunun zamana bağlı azalma eğilimi göstermesinin sebebi olarak, meme epitel hücrelerinden luminal sekresyon içerisine IgG makromolekülünün internalize ve transsitozunda azalma olduğu, bağırsakta pinositoz hücrelerinin yerine bazal hücrelerin gelmesi, gastrointestinal enzimlerin salgılanması ve kolostrumdan süte geçişte IgG konsantrasyonlarının giderek azalması şeklinde açıklanabilir (Aydoğdu, 2014; Erkilic 2015). Buzağıda aktif bağışıklığın yaklaşık 2. haftada etkin olduğu ve endojen IgG üretimi sonucu 14. günde serum IgG konsantrasyonunun tekrardan yükseltebileceği sonucuna varıldı (Wilm vd., 2018).

Yenidoğan buzağının neonatal dönemde en sık karşılaştığı hastalıklar ishal ve solunum sistemi hastalıkları olup, ciddi ekonomik kayıplarla sonuçlanmaktadır (Godden vd., 2019). Yüksek morbidite ve mortalite oranları; uygun olmayan sevk-

idare uygulamalarının yanı sıra, yetersiz pasif transfer immunité ile de ilişkilidir (Erdoğan vd., 2009). Çünkü yenidoğan buzağılar, syndesmo-chorial plasenta yapısından dolayı hipogammaglobunemik veya agammaglobünemik olarak dünyaya gelirler ve maternal immunolijik desteğe ihtiyaç duyarlar (Godden vd., 2019).

Yaptığımız çalışmada I. grup yenidoğan buzağuların yarısından fazlasının (%53,75), yaşamlarının ilk 4 haftasında hastalandığı ve yaklaşık her 13 buzağıdan 1 tanesinin bu dönemde öldüğü belirlendi. Bu durum Erdoğan vd., (2009) Kars ilinde yapmış olduğu çalışmayla uyumlu bulundu. Çalışmamızdaki I. grup buzağuların IgG konsantrasyon değeri 5 mg/ml altında olan 41 buzağının 30 tanesinde (%73,2) hastalık belirlendi. Bu gruptaki buzağuların 24 ± 4 . saatteki sPTX-3 ve sIgG konsantrasyonları farklı eşik değerlerde kategorize edilerek ki kare testi yapıldı. I. grup buzağılarda sPTX3 konsantrasyonları düştükçe hastalık riskinin arttığı belirlendi ($p = 0.00034$, $X^2 = 11,69$) ve bu benzer durum sIgG için de geçerli bulundu ($p = 0,0006$, $X^2 = 11,2$). Yüksek sPTX3 konsantrasyonuna sahip buzağılarda ise hastalık riski düştü ve konsantrasyon düştükçe hastalık riski de arttı. I. grup buzağılar için sağlıklı ve tanımlanan hastalıklar (enteritis, pnömoni, omfalitis ve miks) arasında da anlamlı farklılıklar mevcuttu. Buzağı sIgG ve sPTX-3 konsantrasyonları I. grup sağlıklı buzağılarda yüksek olarak ölçüldü. Sağlıklı ve hasta buzağuların sPTX-3 ile sIgG konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu, hastalıklarla ilişkisi açısından sPTX-3'ün, sIgG ile benzer bir seyir gösterdiği tespit edildi. Ayrıca sIgG konsantrasyonu ile hastalık arasında da ters orantı olduğu belirlendi. Bu veri daha önce yapılmış çalışmalarda belirtildiği gibi yeterli pasif immun durumun yeni doğanları hastalıklara karşı koruduğu gerçeği ile uyumludur (Gökçe ve Erdoğan, 2013).

Günümüze kadar yapılan kolostrum çalışmalarında pasif immunitenin gelişmesinde IgG'nin tek başına yeterli olmadığı, kolostrumun içermiş olduğu diğer faktörlerinde etkili olduğu görülmüştür (Duan vd., 2024). Bu faktörler arasında sitokinler, akut faz proteinler gibi diğer immunokomponentler olduğu varsayılmaktadır. Çünkü yeterli düzeyde buzağıya aktarılamayan maternal antikolar, o buzağının kesin hasta olacağını değil; hastalığa yakalanma ve ölüm görülme ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir. Çünkü çalışmalar yeteri kadar kolostrum almamış buzağuların da hastalanmadığını göstermiş olup, diğer immun bileşenlerin kolostral pasif transfer immünitede rol

alabileceğini göstermektedir (Weaver vd., 2000; Yamanaka vd., 2003; Playford vd., 2003). Bu noktadan hareketle bir akut faz protein olarak değerlendirilen PTX-3'ün, yenidoğan buzağılarda pasif immünite ve hastalıklarla ilişkisi belirlendi.

I.grup hasta buzağılarda, toplam 14 enteritis tanılı buzağının 8'i (%57,1), miks enfeksiyon tanılı 18 hastanın 10'u (%55,5) ve ölen 6 buzağının 4'ü (%66,6) 1 haftalıktan büyüktü. Toplam omfalitis tanılı 6 buzağının 6'sı (%100) ve pnömoni tanılı 5 buzağının 5'inin (%100) yaşı ise 1 haftadan küçüktü. Enteritis ve miks hastalıklara yakalanma ile ölüm görülme yaşı değerlendirildiğinde, çoğunlukla 1 haftadan büyük buzağılarda bu oranların arttığı dikkat çekti. Bu sonuçlardan yola çıkarak, kolostrum alımını takiben 0. saate kıyasla serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşan PTX-3'ün, IgG'ye benzer yararlı etkilerinin olduğunu ve buzağıları yaşamlarının ilk 7 güne kadar koruyabildiğini varsayabiliriz. Bu sonuca benzer olarak başka bir çalışmada, pentraksin ailesinden biri olan ve kısa pentraksin sınıfında tanımlanan Serum Amiloid-A (SAA) akut faz proteininin yaklaşık 1 hafta süre koruyucu rolünün olduğu bulunmuştur (Peetsalu vd., 2021). Kolostrumdaki patojen tanıma proteinlerinin, kolostrum alımını takiben yavruda mikroorganizmaları tanıması ve yok etmesi, yeterli bir pasif transfer için tartışmasız en önemli adımdır (McHeyzer-Williams vd., 2012; Victora vd., 2012; Chorny vd., 2016, 2017). Kolostral PTX-3'ün, enteritis tanılı buzağılar için özellikle gastrointestinal sistem üzerinde lokal veya sistemik etkilere sahip olduğunu, aynı zamanda miks enfeksiyonlu buzağılarda da benzer etkileri olabileceğini varsayıyoruz. Choryn vd., (2016) yaptığı çalışmada PTX-3'ün dalağın marjinal bölgesinde (MZ), dolaşımdaki nötrofillerden farklı olan ve farklı bir bağışıklık aktivasyonu ile ilişkili gen dizilimi olan nötrofil alt kümesi tarafından salındığını bulmuşlardır. Bu bölgeden salınan PTX-3'ün MZ-B hücreleri için endojen bir adjuvan görevi görerek doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemlerinin humoral kolları arasında köprü kurabileceği kanıtlanmıştır. Ek olarak T hücresinden bağımsız (TI) bir yol aracılığıyla da karbonhidrat ve lipid antijenlerine karşı büyük ölçüde mutasyona uğramamış IgM ve IgG yanıtlarını hızla oluşturduğunu, bu TI yolunun aktivasyonu DC'ler, makrofajlar, doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC'ler) ve nötrofiller tarafından üretilen sitokinleri de içerdiğini tespit etmişlerdir (Xu vd., 2015; Chorny vd., 2016). PTX-3'ün protein antijenlerine yanıt olarak CD4⁺-T hücreleriyle, antijen odaklı etkileşimler kurabildiğini, somatik hipermutasyon (SHM) ve sınıf

değiştirme rekombinasyonu (CSR) yoluyla da antikor gen çeşitlenmesini sağladığını tespit etmişlerdir (Victora ve Nussenzweig, 2012; Chorny vd., 2016). CSR mekanizması yoluyla da, IgM ve IgD'yi; IgG, IgA veya IgE antikorlarıyla değiştirerek antikor efektör fonksiyonlarını düzenlediğini bulmuşlardır. Bu sayede T hücresine bağımlı (TD) yoldan ortaya çıkan yüksek oranda mutasyona uğramış bellek B hücrelerinin ve antikor salgılayan plazma hücrelerinin (PC'ler), uzun vadede humoral koruma sağladığını tespit edilmişlerdir (McHeyzer-Williams vd, 2012). Yapılan bu araştırmalar sonucunda PTX-3'ün doğal bağışıklıkta hem hücresel hemde humoral fazda stratejik olarak konumlandırılması, yavrunun adaptif bağışıklığın işlevsel hale geldiği süre açıklığını dalağın MZ bölgesindeki nötrofillerden salınan PTX-3'ün, T-hücrelerinden bağımlı ve bağımsız olarak regüle edebildiğini, en önemlisi somatik hipermutasyon (SHM) ve sınıf değiştirme rekombinasyonu (CSR) yoluyla antikor gen çeşitlenmesine sebep olarak IgG oluşumunu gerçekleştirmesi sonucu, PTX-3'ün IgG gibi neonatal dönemin pasif tranfer gelişiminde oldukça önemli bir görevi olduğu, doğrudan yavru immün sistemi ile ilişkili olduğu sonucuna varmaktayız.

Neonatal dönemde başarılı bir pasif transferin gerçekleşmesinde ve buzağının bu süreçte sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürmesinde IgG'nin önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Çalışmamızda I. grup buzağının sPTX-3'ün, sIgG konsantrasyonları ile benzer seyir göstermesi, yaşamlarının ilk 24±4. saatinde yüksek konsantrasyonlara sahip buzağının sağlıklı iken, düşük konsantrasyona sahip buzağılarda hastalık riskinin artması, PTX-3'ün doğuştan gelen bağışıklığın hem hücresel hem de humoral kolunda aktif olduğunu düşündürmektedir. Çünkü PTX-3'ün viral ve bakteriyel gibi patojen mikroorganizmaların yok edilmesinde nötralizasyon, hemagglütinasyon ve viral nöraminidazın inhibisyonu, fagositoz, nötrofil ekstraselüler tuzak (NET), kompleman aktivasyon ve opsonizasyon mekanizmaları gibi birden fazla yolakla görev aldığı ve organizmayı koruduğu bilinmektedir (Brown ve Gordon, 2003; Diniz vd., 2004; Mantovanni vd., 2008; Reading vd., 2008; Doni vd., 2009; Daigo, 2012; Zhang vd., 2022).

Kolostrum alımının buzağılardaki AFP konsantrasyonunu etkilediğine dair kısıtlı çalışmalar mevcuttur (Playford vd., 2021). Kolostrumda yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve AFP konsantrasyonunu doğrudan etkileyen sitokinler arasında IL-1 β , IL-6, TNF- α yer almaktadır (Baumann ve Gauldie, 1994; Hagiwara vd., 2000; Ceciliani

vd., 2012). Bu proinflamatuvar sitokinlerin temel işlevlerinden biri, AFP'leri aktive etmektir. Kolostrumda yüksek miktarda proinflamatuvar sitokinlerin varlığı ve AFP'nin yenidoğan buzağuların sistemik AFP'si ile ilişkili olduğu, dolayısıyla yavruların bağışıklık sistemini dolaylı olarak etkilediğinden yola çıkarak (Playford vd., 2021; Duan vd., 2024), buzağuların AFP konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ve bunların IgG ile ilişkisi incelendi.

Çalışmamızda serum PTX-3 konsantrasyonları, I. grup buzağılarda ortalama 2,56 ng/ml olarak bulundu. Aygün vd. (2017), 1-20 günlük sağlıklı buzağuların ortalama serum PTX-3 konsantrasyon değerini $2,62 \pm 0,15$ ng/ml olarak belirlemişlerdir. Bu değer, bizim çalışmamız ile benzerdi. II. grup buzağılarda ise serum PTX-3 konsantrasyonu 0. saatte $1,19 \pm 0,48$ ng/ml iken, kolostrum alımından sonraki 1. günde $1,67 \pm 0,32$ ng/ml olarak ölçüldü. 3. günden sonra ise serum PTX-3 konsantrasyonlarında zamana bağlı istatistiksel bir düşüş belirlendi ($p < 0,05$). Galli vd. (2008)'nin yaptığı çalışmada serum PTX-3 konsantrasyonunu yenidoğanlarda 11,69; bebeklerde 6,07; çocuklarda 4,28 ve yetişkinlerde 1,5 ng/ml olarak ölçerken; diğer bir çalışmada yenidoğanlarda serum PTX-3 konsantrasyon düzeylerini, 3-7 günlük bebeklere kıyasla daha düşük seviyede ölçmüşlerdir (Lannegard vd., 2014). Neonatal buzağılarda serum PTX-3 değişimin ilk defa çalışılmış olması, kolostrum besleme ve zamanın etkisinin bilimsel verilerle tartışılmasını güçleştirmektedir (Jaillon vd., 2013). Yapılan beşeri çalışmalara paralel olarak II. grup buzağılarda kolostrum alımından önceki 0. saatte en düşük konsantrasyonlarda ölçülen serum PTX-3 değeri, kolostrum alımından sonraki 1. gün en yüksek seviyede ölçüldü. Kolostrum alımını takiben serum PTX-3 konsantrasyon artışının sebebi olarak, kolostrumda/ sütte PTX-3, IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonlarının yüksek olması ve bu sitokinlerinin PTX-3 üretimini indüklediği (Filipe vd. 2018) ayrıca kolostrogenesis sırasında tıpkı IgG gibi PTX-3'ünde Fc- reseptörüne bağlanıp, aynı transsitoz mekanizması ile taşınması olduğu düşünülmektedir (Lu vd., 2008; 2012; 2018). Bunlara ek olarak kolostrumun nötrofiller yönünden de oldukça zengin bir gıda olması ve PTX-3'ün polimorf nötrofillerin ikincil granüllerinde depolandığı, az bir seviyede de olsa birincil ve üçüncül granüllerde de depolandığı ve buna istinaden kolostrum alan buzağuların nötrofil granüllerinde depolanan PTX-3'ün serbest hale geçerek,

serum konsantrasyon değerinin yükselttiği sonucuna varmaktayız (Jaillon vd., 2007; Razvina vd., 2015).

İmmünoglobulinlerin yanı sıra kolostrumun, patojenlere karşı önemli bir birinci savunma hattı oluşturan ve hem meme bezinin kendisinde hem de emzirilen yenidoğanın sindirim sisteminde hareket eden bir dizi bağışıklık ile ilgili protein iğerdiği ortaya çıkmıştır (Baumann ve Gauldie, 1994; Koj, 1996; Wheeler vd., 2012). AFP süreci, birinci basamak antikor bağımsız savunma mekanizmasının bir parçası olduğundan, istilacı patojenlere karşı bağışıklık sistemi henüz gelişmemiş olan yenidoğan hayvanlar için hayati öneme sahiptir. Bu nedenle kolostrum sitokinleri yenidoğanın bağışıklık fonksiyonlarının olgunlaşmasına katkıda bulunur (Yamanaka vd, 2003). Akut faz proteini olarak bilinen Pentraksin-3'n (Zlibuta vd., 2019) zellikle immünolojik reaksiyonda kısa sürede salındığı (Taşçene, 2017) ve doğal bağışıklıkta önemli roller oynadığı, ayrıca organizmayı viral, bakteriyel ve fungal hastalıklara karşı koruduğu bildirilmiştir (Han vd., 2012). Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda da dışarıdan oral verilen rekombinant PTX-3'n fareleri *Pseudomanas aeruginosa*'ya karşı koruduğu tespit edilmiştir (Jaillon vd, 2013).

Kolostrumdaki/ sütteki PTX-3'n pasif immünitede rolünü ve konsantrasyon seyrini belirlemek için belirli zaman aralıklarında ölçümler yaptık. Çalışmamızda kolostrum/ süt PTX-3 düzeyleri en yüksek 0. satte ölçüldü. Ek olarak ilk 7 gün kolostrum/ süt konsantrasyonlarının stabil kaldığı ve zamana bağlı olarak 14 ve 28. günde azalma olduğu tespit edildi. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, kolostral PTX-3 konsantrasyonlarının doğumdan sonraki 1. ve 2. günlerde pik yaptığını, 5. ve 6. günlerde bu seviyelerde bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (Jaillon vd., 2013). Yaptığımız çalışmada ilk 3 günde kolostral PTX-3 konsantrasyonları yüksek ölçülürken, neonatal dönemin sonlarına doğru bir azalma eğilimi gösterdi ve insanlarda yapılmış olan çalışmalar ile uyumluydu (Jaillon vd., 2013). Süte kıyasla kolostrumda inflamatuvar sitokin genlerinin (IL-1 β ve TNF- α) baskın olması ve lökositlerin daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu (Curone vd., 2018), bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu sonucu meme epitel hücrelerinin apikal kısmında PTX-3'n ekspresyonu (Jaillon vd., 2013) sonucu, kolostrumda daha yüksek PTX-3 konsantrasyonlarının ölçülebildiği kanaatine varıldı. Ayrıca başka bir çalışmada ise PTX-3 gen ekspresyon düzeyinin 0. saatte en yüksek seviyede olurken, 14 ve 28.

günlerde mRNA ekspresyon hızında yaklaşık 4 katı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Curone vd., 2018). Bu durumun kolostruma kıyasla sütte PTX-3 konsantrasyonlarının azalmasının bir sebebi olarak düşünüldü.

PTX-3'ün en fazla ekspresyon gösterdiği yerlerden birinin meme bezi olmasının (Lutzow, 2008; Cremonesi, 2012; Filipe vd., 2018) yanı sıra, doğum öncesi dönemde meme epitel hücrelerinde meydana gelen immünolojik değişimlerde konsantrasyon değişimlerini etkileyebileceği düşünüldü. Bu konu ile araştırmalar oldukça fazla yapılmış olsa da, kolostrumda meydana gelen bazı moleküler mekanizmalar hakkında pek fazla şey hala bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda periparturient dönemde monosit ve polimorf nükleer lökositlerin (PMN) gebeliğin son 1-7. günleri arasında aktivasyon hızında bir yükseliş tespit edilmiştir. CD18 ile kısmen CD11b'in ekspresyonu ile yapışma molekülü olan L-selectin ve PMN'deki β_2 -integrin artışları bildirilmiştir (Garlanda vd., 2002; Moalli vd., 2010; Lu vd., 2012; Jaillon vd., 2014). Bu protein artışlarının immünolojik fonksiyonları güçlendirebildiği, bunun sonucu olarak meme epitel hücrelerinde PTX-3 üretimini uyarabildiği ve buna bağlı olarak da kolostral PTX-3 konsantrasyonlarını arttırabildiği sonucuna varılmıştır.

Peetsalu vd. (2021) buzağılarda kısa pentraksin ailesinin bir üyesi olan Serum Amilodi-A proteininin, yetişkin seviyelere gelmeden önce dalgalı bir şekilde yol izlediği ve neonatal dönemim ilk iki haftasında yüksek konsantrasyonlarda olduğu fark edilmiştir. Tóthová vd. (2015)'nin yaptığı çalışmada benzer olarak buzağılarda serum SAA konsantrasyonlarını en düşük 0. saatte tespit etmiş ve 7. güne kadar kademeli olarak arttığını bildirmişlerdir (Tóthová vd., 2015). Çalışmamızda da aynı ailenin uzun pentraksinler grubuna dahil olan PTX-3'ün, yetişkin hayvanlarda eşik değeri bilinmemekle birlikte, 7. günden itibaren neonatal dönem süresince konsantrasyonlarında dalgalı bir düşüş olduğu, yaşamlarının ilk iki haftasında serum PTX-3 konsantrasyonlarının artış gösterdiği tespit edilerek Peetsalu vd. (2000) ve Tóthová vd. (2015) çalışması ile uyumlu bulundu. Bunun bir sebebi olarak sitokin mRNA'larının 0. günde kolostral hücrelerde tespit edildiği fakat 5. günde sadece TNF- α sitokininin mRNA'sının bulunması (Hagiwara vd., 2000) sebebiyle IL-1 β 'nın 5. gün ve sonrasında daha düşük konsantrasyonlarında bulunabileceği düşünüldü. sTNF- α ve sIL-1 β konsantrasyonunun 14. günde düşükken, 28. günde yükselmesinin sebebi olarak, bu değişikliklerin hastalıklardan bağımsız yaşa bağlı fizyolojik

olabileceği gibi bazılarında subklinik enfeksiyon sonucu yükselebileceği kanısındayız.

Çalışmadaki sağlıklı grupta yer alan buzağların 0. saatte TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarının yüksek olduğu, 1. günde ise bu konsantrasyon değerlerinin azaldığı görüldü. Bunun sebebi olarak buzağların doğması için gerekli olan fetal stresin etkili olduğu düşünüldü. Çünkü doğumun gerçekleştiği ilk saatlerde glukokortikoid (GC) üretimine duyarlı HPA eksen, kısa süreli olarak GC tarafından hipofize gelen negatif geri bildirimin engellediği bildirilmiştir (Lay vd., 1997; Alkadhi, 2013). Yenidoğanlarda HPA ekseninin aktif olması ve GC üretiminin devamlı olarak sürdürülmesi, inflamasyon mekanizmasını şiddetlendirerek proinflamatuvar sitokin olan TNF- α ve IL-1 β 'nin üretimini arttırdığını düşündürmektedir. Zamanla doğum stresi ve HPA eksen etkinliğinin azalması, kolostrum alımı ile özellikle buzağı serum IL-1 β konsantrasyonunun artması sonucu hipofiz bezinin proinflamatuvar sitokinlere karşı duyarlılığının arttığı tespit edilmiştir (Blalock ve Smith, 2007). Yapılan çalışmalardan yola çıkarak HPA ekseninin serum TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonları üzerinde 0. saat ve 1. günde etkili olabileceği kanasına vardık.

II. grup buzağı annelerinin kolostrum/ süt TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarının özellikle ilk 3 gün yüksek seviyelerde seyrettiği, zamana bağlı olarak neonatal dönemin sonlarına doğru konsntrasyon düzeylerinin azaldığı görüldü. Kolostral IL- β ve TNF- α sitokinlerinin meme epitel hücrelerinde PTX-3 üretimini indükleyerek kolostral seviyelerini arttırdığı, kolostrumda yüksek miktarlarda PTX-3, IL-1 β ve TNF- α sitokinlerinin bulunması sonucu ve kolostrumla alınan monositlerin yavruda PTX-3 üretimi uyarmasıyla serum PTX-3 düzeylerini artırabileceği, ayrıca kolostral IgG'nin bağırsaklardan emilim mekanizmasıyla kolostrumdaki PTX-3'ün direkt alınması sonucu bu artışın görülebileceği düşünüldü (Jaillon vd., 2013). Zamana bağlı olarak gerçekleşen özellikle proinflamatuvar sitokinlerde, kolostrumdan olgun süte geçişte azalmanın sonucu olarak serum PTX-3 ekspresyonunun azalması bu düşüşleri açıklayan başka bir mekanizma olabilir. Nitekim, inflamasyon varlığında artan proinflamatuvar sitokin (IL-1 β ve TNF- α gibi) artışı, PTX-3 üretimini de arttırdığı bilinmekle birlikte, Hagiwara vd., (2000)'nin yaptığı çalışmayla uyumlu olarak süte

kıyasla kolostrumda daha yüksek sitokin konsantrasyonlarda tespit edildi (Hagiwara vd., 2000).

Neonatal dönemi kapsayan, son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı kolostrum proteinlerinin önemi üzerinde durulmuş fakat bu proteinlerin biyoaktif rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Bodemmer vd., 2013). Bağırsaktaki epitel hücre fonksiyonu, ‘tight junction (TJ)’ proteini olarak bilinen proteinlerin ekspresyonu ile düzenlenir ve TJ proteini olarak tanımlanan klaudin-2, selektif bir proteindir (Rosenthal vd., 2010). TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığında konsantrasyonunun arttığı, bağırsak epitel hücrelerinde katyon ve su akışının artmasına aracılık ederek daha düşük transepitelyal elektrik dirence (TER) neden olduğu ve bu etkisini 24 saat içerisinde gösterebildiği bildirilmiştir. (Bodemmer vd., 2013). Çalışmamızda 0, 1 ve 3. günlerde serum PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonu en yüksek değerlere sahiptir. TNF- α ’nın, klaudin-2’yi stimüle ettiği bilindiğinden, bağırsak epitel hücreleri arasındaki TJ bağlantısının gevşeyip, PTX-3 ve özellikle IgG’nin transsitozunu kolaylaştırdığı sonucuna varılabilir. Çalışmamızda her iki grupta da özellikle ilk 24 saat içindeki serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonlarının artışında, klaudin-2 proteinin de etkisi olabileceği kanaatindeyiz. Zamana bağlı olarak gerçekleşen özellikle proinflamatuvar sitokinlerde kolostrumdan olgun süte geçişte azalmanın sonucu olarak, serum PTX-3 ve IgG ekspresyonun azalması, bu düşüşleri açıklayan başka bir mekanizma olabilir. Sacerdote vd., (2013) çalışmasında kolostrumdaki ilk birkaç saatte bağışıklık tepkisinin pro- ve anti-inflamatuvar bileşenler arasında hassas bir dengede olduğunu ve bu tepkilerin manipüle edilmesinin özen gerektirdiği görüşünü vurgulamıştır.

Tüm bu mekanizmalara ek olarak kolostrumda yüksek konsantrasyonlarda bulunan, doğum sonrası büyüme, gelişme ve organogenezisten sorumlu hormon ve faktörler mevcuttur. Bunlar prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), Transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) dahil olmak üzere hormonların çeşitli bağışıklık olaylarını düzenlediği, doğuştan gelen immun sistemi uyaran sitokinlerle antagonist etkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (McCusker vd., 2006; O'Connor vd., 2008). Bu iki sistem arasında bir denge-kontrol sisteminin olduğu, özellikle GH ve IGF-I’in doğum sonrası büyümenin %80’inden fazlasını kontrol ettiği ve protein sentezini artırdığı,

proinflatuar sitokinlerin genellikle hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisini azaltan negatif düzenleyici sinyallerle hareket ettiği görülmüştür. IGF-I'in bağırsaklarda farklılaşma ve büyümeyi gerçekleştirdiği, gastrointestinal sistemde uyarıcı olarak görev alarak enzimlerin sentezini başlattığı ve epitel hücrelerde Transform edici büyüme faktör-beta (TGF- β) ile beraber birçok hücrede proliferasyon, farklılaşma ve adezyon gibi fonksiyonları kontrol edebildiği bilinmektedir. Tüm bu farklılaşmalar sonucunda yavrunun gastrointestinal sistemi gelişerek aktif hale gelir ve bunun sonucunda bağırsak absorpsiyonu yaşamlarının 12. Saattinden itibaren giderek azalır ve 24. saatte emilim minimum düzeye gelir (Johnson vd., 1997; Broussard vd., 2004; Strle vd., 2004; Hehlgers ve Pfeffer, 2005; McCusker vd., 2006; O'Connor vd., 2008). Çalışmamızda özellikle 0. saate kıyasla 1. gün buzağı serumlarında ölçülen PTX-3, IgG, TNF- α ve IL-1 β 'nin en yüksek konsantrasyonda belirleyebilmemizin sebebi olarak, bu mekanizmaların henüz maksimum aktiflikte çalışmamaları olabilir. Çünkü 1. günü takiben 3, 7, 14, ve 28. günlerde yaşa bağlı olarak konsantrasyonlarda bir azalış görmekteyiz. Ek olarak 1. günde PTX-3 ve IgG'nin yüksek konsantrasyonlarda ölçülebilmesinin sebeplerinden birinde yüksek seviyelerdeki TNF- α ve IL-1 β 'nin, özellikle IGF-I, GH ve TGF- β ile antagonist etkilerinin bir sonucu; konsantrasyonlarının daha düşük seviyelerde ve tam olarak fonksiyonel aktif konsantrasyonlara ulaşamamaları olduğunu düşünmekteyiz.

Kolostrum bileşenlerinin konsantrasyonlarındaki bu değişkenlik birden fazla faktöre bağlı olabilir. Bunlar temelde; anne-yavrunun bakım ve beslenmesi, doğum öncesi ve sonrası anne-yavru takibidir (Aydoğdu ve Güzelbekteş, 2018; Erkıılıç 2019). Doğumu takip eden saatlerde ise zamana bağlı bu aktif bileşenlerin konsantrasyonlarının azalma eğiliminde olmasıdır. Sacerdote vd., (2013) Holstein ineklerden topladığı kolostrum örneklerinde, doğumdan sonraki ilk 5 saat içinde kolostrumun en yoğun konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir. Daha sonraki saat dilimlerinde ise özellikle birçok çalışma tarafından bildirilen laktoferrin, sitokinler ve immunoglobülinlerde azalma olduğu bildirilmiştir. Kolostrumun tüm bileşen-zaman eğrisi esas alındığında ise 24., 48. ve 72.saatlerde kolostrum konsantrasyonlarının pik yaptığı zaman aralıkları olduğu bildirilmiş ve bu çalışma sonucu verilerimizle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk defa sığırlarda neonatal dönem süresince kolostrum, süt ve buzağı serumunda PTX-3 ölçüldü ve 28 günlük değişimi belirlenmiş oldu. Elde ettiğimiz veriler neonatal dönemde serum PTX-3 konsantrasyonunun, serum IgG ile paralel bir değişim seyri gösterdi. Doğumdan hemen sonra kolostrumla beslenmiş buzağılarda serum IgG ile benzer şekilde yüksek serum PTX-3 değerinin, özellikle ilk 1 haftada hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermesi; pasif immun transferin belirlenmesinde serum PTX-3'ün alternatif bir potansiyel olabileceği kanaatini oluşturdu.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan bu araştırma ile;

Bu çalışma ile inek kolostrumunda/ sütünde PTX-3 seviyesi ilk kez ELISA yöntemi ile ölçülerek doğum sonrası 28 günlük değişimi belirlendi ve buna paralel olarak buzağların serum PTX-3 konsantrasyonlarının neonatal dönemdeki değişimi de ilk kez tespit edildi.

Neonatal dönemdeki buzağlarda, yaşamlarının ilk 3 günü serum PTX-3, IL-1 β , TNF- α ve IgG konsantrasyonları yüksekti. Serumda olduğu gibi kolostrumda da (0. saat, 1. gün, 3. gün) bu parametreler benzer şekilde yüksek konsantrasyonlarda bulundu. Buzağlardaki 0. gün serum PTX-3 ile kolostral IgG, PTX-3, IL-1 β ve TNF- α arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Buzağı serumunda ölçülen 0. gün ile 1. gün PTX-3 konsantrasyonları arasında istatistiki olarak önemli artış tespit edildi. Bu artışın sebebi olarak, PTX-3'ün, kolostral IgG'nin pasif transferine benzer şekilde yavruya aktarıldığı düşünüldü.

Kolostrum ile beslenen buzağlarda serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonlarının istatistiksel önemde pozitif korelasyon gösterdiği, neonatal dönemde sağlıklı kalan ve hasta buzağların serum PTX-3 ve IgG konsantrasyonları arasında da istatistiksel olarak fark olduğu, serum PTX-3 konsantrasyonları arttıkça hastalık riskinin düştüğü tespit edildi.

Diğer çalışmalara benzer olarak, bizim çalışmamızda da serum IgG konsantrasyonu ile hastalık arasında ters orantı vardı. Bu ilişki aynı zamanda serum PTX-3 konsantrasyonları ile de benzerdi.

Buzağlarda hastalık riskinin görülme olasılığı, serum PTX-3 konsantrasyonu için <3 ng/ml ve serum IgG konsantrasyon değeri için <5 mg/ml olarak belirlendi.

80 buzağı arasında, neonatal dönem süresince sağlıklı kalan buzağların serum PTX-3 konsantrasyonları, enteritis, omfalitis, pnömoni ve miks hastalıkların geliştiği buzağlara kıyasla en yüksek serum PTX-3 konsantrasyonlarına sahipti.

Sağlıklı 15 buzağının 0. saat kolostrum PTX-3 konsantrasyonu $3,53 \pm 1,17$ ng/ml, buzağı serum PTX-3 konsantrasyonu $1,19 \pm 0,48$ ng/ml olarak ölçüldü. Bu konsantrasyondaki değişim durumu IgG için de benzerdir. Sonuç olarak kolostrum alımından sonra buzağı serum PTX-3 konsantrasyonundaki artışın, IgG pasif immun transferin gelişiminde rol oynayabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmamızda belirlenen kolostrum almış 24 ± 4 . saatte örneklenen buzağının ortalama serum PTX-3 değeri 2,56 ng/ml olarak ölçüldü.

Çalışmamızda I. grup buzağılarda optimal eşik değer serum PTX-3 için $\leq 2,85$ ng/ml olarak belirlenirken sensitivite %90,7, spesifisite %51,4 ve AUC 0,738 olarak bulundu. Test performansı iyi olarak değerlendirildi. Benzer olarak optimal serum IgG 5,4 mg/ml olarak belirlenirken sensitivite %81,4, spesifisite %62,2 ve AUC 0,738 olarak bulundu. Test performansı IgG için de iyi olarak değerlendirildi.

Elde ettiğimiz veriler, neonatal dönemde serum PTX-3 konsantrasyonunun serum IgG ile paralel bir değişim seyri göstermesi, doğumdan sonra kolostrumla beslenmiş buzağılarda IgG ile benzer şekilde yüksek serum PTX-3 değerinin hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermesi nedeniyle pasif immun transferin belirlenmesinde alternatif bir potansiyel olabileceği kanaatini oluşturmuştur.

Öneriler:

Kolostrum ve serum PTX-3 konsantrasyonunun belirlenmesi için daha çok sayıda anne ve yavruda çalışmaların yapılması,

Neonatal dönemde hasta ve sağlıklı buzağının önceden tahmin edilebilmesi için daha fazla sayıdaki hasta ve sağlıklı buzağılarda PTX-3 ölçümlerinin yapılması,

Kolostrumdaki laktoferrin, nötrofil ve PTX-3 konsantrasyonlarının birlikte değerlendirilmesi,

TJ proteini, klaudin-2, TNF- α ve PTX-3 arasındaki ilişkinin araştırılması.

Sonuç olarak;

Bu çalışmada sığırlarda ilk defa kolostrum/sütte PTX-3 ölçümlendi ve neonatal buzağılarda serum PTX-3'ün değişimi belirlenmiş oldu. Elde ettiğimiz veriler, neonatal dönemde serum PTX-3 konsantrasyonun, serum IgG ile paralel bir değişim seyri göstermesi, doğumdan sonra kolostrumla beslenmiş buzağılarda IgG ile benzer şekilde yüksek serum PTX-3 değerinin hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermesi nedeniyle pasif immun transferin belirlenmesinde alternatif bir potansiyel olabileceği kanaatini oluşturmuştur.

Sığır işletmelerinin en önemli ekonomik kayıplarının temelini, kolostrum ve pasif transfer belirlemektedir. Pasif transfer yetmezliği Türkiye'de hala güncel bir problem olarak devam etmektedir. Yeterli düzeyde pasif transferin gelişmediği buzağılarda morbidite ve mortalite riskinin önemli derecede yüksek olduğu fakat kesin olmadığı bilgisi, kolostrum kompozisyonunun araştırılmasında güncelliğini korumaya devam etmektedir.

Bu çalışma ile kolostrum kompozisyonunda yer alan, pasif transfer ile yavruya aktarılabildiğine dair ilk verilerin elde edildiği yeni bir biyobelirteç olan PTX-3, ilk kez kolostrumda ve neonatal buzağılarda farklı günlerinde ölçüldü. Bu veriler neonatal buzağı sağlığı araştırmalarında temel olarak kullanılabilineceği, aynı zamanda bu alanda yapılan yeni çalışmalara yol gösterebileceği kanaati oluşmuştur.

KAYNAKLAR

- Ahmann, J., Steinhoff-Wagner, J., & Büscher, W. (2021). Determining immunoglobulin content of bovine colostrum and factors affecting the outcome: A review. *Animals*, 11(12), 3587.
- Agrawal, A., Singh, P. P., Bottazzi, B., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Pattern recognition by pentraxins. *Advances In Experimental Medicine And Biology*. 653, 98–116.
- Aktenk, F., Ülkümen, B. A., Güvenç, Y., Pala, H. G., & Oran, A. (2016). Evaluation of the measurement of ACTH, fibronectin, pentraxin 3 levels and cervical length in pregnant women under threatened preterm delivery. *Perinatal Journal*, 24(2), 77-82.
- Aldridge, B. M., McGuirk, S. M., & Lunn, D. P. (1998). Effect of colostrum ingestion on immunoglobulin-positive cells in calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 62(1), 51-64.
- Alkadhi, K. (2013). Brain physiology and pathophysiology in mental stress. *International Scholarly Research Notices*, 2013(1), 806104.
- Amit, T., Dibner, C., & Barkey, R. J. (1997). Characterization of prolactin-and growth hormone-binding proteins in milk and their diversity among species. *Molecular and cellular endocrinology*, 130(1-2), 167-180.
- Arslan, A., Kaplan, M., Duman, H., Bayraktar, A., Ertürk, M., Henrick, B. M., ... & Karav, S. (2021). Bovine colostrum and its potential for human health and nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 8, 651721.
- Arslanoğlu, M. Ö. (2012). Yenidoğan Solunum Sistemi Hastalıklarında Pentraksin III (PTX3) Düzeyleri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Aygün, O., & Yıldız, R. (2018). Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis. *Veterinární medicína*, 63(7).
- Atkinson, D. J., Von Keyserlingk M. A. G., & Weary D. M. (2017). Benchmarking passive transfer of immunity and growth in dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 100, 3773-3782.

- Aydoğdu, U. (2014). Sütçü İneklerde Kolostrum Kompozisyonu ve Kalitesinin Buzağı Pasif İmmunitesine Etkileri. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 1-74, Konya.
- Aydoğdu, U., & Güzelbekteş, H. (2018). Effect of colostrum composition on passive calf immunity in primiparous and multiparous dairy cows. *Veterinárni medicína*, 63(1), 1-11.
- Baumann, H., & Gauldie, J. (1994). The acute phase response. *Immunology today*, 15(2), 74-80.
- Baumrucker, C. R., Macrina, A. L., & Bruckmaier, R. M. (2021). Colostrogenesis: role and mechanism of the bovine Fc receptor of the neonate (FcRn). *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 26(4), 419-453.
- Barrington, G. M., & Parish, S. M. (2001). Bovine neonatal immunology. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 17(3), 463-476.
- Beam A. L., Lombard, J. E., Kopral, C. A., Garber, L. P., Winter, A. L., Hicks, J. A., & Schlater, J. L. (2009). Prevalence of failure of passive transfer of immunity in newborn heifer calves and associated management practices on US dairy operations. *Journal of Dairy Science*, 92, 3973-3980.
- Bergmann-Leitner, E. S., Mease, R. M., Duncan, E. H., Khan, F., Waitumbi, J., & Angov, E. (2008). Evaluation of immunoglobulin purification methods and their impact on quality and yield of antigen-specific antibodies. *Malaria journal*, 7, 1-10.
- Blalock, J. E., & Smith, E. M. (2007). Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain, behavior, and immunity*, 21(1), 23-33.
- Blum, J. W., & Hammon, H. (2000). Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. *Livestock Production Science*, 66, 151-159.
- Bodammer, P., Kerkhoff, C., Maletzki, C., & Lamprecht, G. (2013). Bovine Colostrum Increases Pore-Forming Claudin-2 Protein Expression but Paradoxically Not Ion Permeability Possibly by a Change of the Intestinal Cytokine Milieu. *PLoS ONE*, 8(5), e64210.
- Bogahawaththa, D., Chandrapala, J., & Vasiljevic, T. (2017). Thermal denaturation of bovine immunoglobulin G and its association with other whey proteins. *Food Hydrocolloids*, 72, 350-357.

- Bottazzi, B., Garlanda, C., Cotena, A., Moalli, F., Jaillon, S., Deban, L., & Mantovani, A. (2009). The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunological reviews*, 227(1), 9-18.
- Broussard, S. R., McCusker, R. H., Novakofski, J. E., Strle, K., Shen, W. H., Johnson, R. W., ... & Kelley, K. W. (2004). IL-1 β impairs insulin-like growth factor I-induced differentiation and downstream activation signals of the insulin-like growth factor I receptor in myoblasts. *The Journal of Immunology*, 172(12), 7713-7720.
- Brown, G. D., & Gordon, S. (2003). Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19(3), 311-315.
- Buttar, H. S., Bagwe, S. M., Bhullar, S. K., & Kaur, G. Health benefits of bovine colostrum in children and adults. Watson, R. R. & Preedy, V. R. (2017). *In Dairy in human health and disease across the lifespan*. Academic Press.
- Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, 75(14), 4207-4231.
- Chatterton, D. E., Nguyen, D. N., Bering, S. B., & Sangild, P. T. (2013). Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(8), 1730-1747.
- Clare, D. A., Catignani, G. L., & Swaisgood, H. E. (2003). Biodefense properties of milk: the role of antimicrobial proteins and peptides. *Current pharmaceutical design*, 9(16), 1239-1255.
- Galli, A., Nuccetelli, M., Pierini, R., Tambucci, R., Mondì, V., Di Paolo, A., & Bernardini, S. (2008). PTX3 protein determination in neonatal and in childhood age. *Early Human Development*, 84, S144.
- Chorny, A., Casas-Recasens, S., Sintes, J., Shan, M., Polentarutti, N., García-Escudero, R., ... & Cerutti, A. (2016). The soluble pattern recognition receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 213(10), 2167-2185.
- Chorny, A., Casas-Recasens, S., Sintes, J., Shan, M., Polentarutti, N., García-Escudero, R., ... & Cerutti, A. (2017). Correction: The soluble pattern recognition

- receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 214(5), 1559-1559.
- Cremonesi, P. (2012). Response of the goat mammary gland to infection with *Staphylococcus aureus* revealed by gene expression profiling in milk somatic and white blood cells. *BioMed Central Genom*, 13, 540.
- Curone, G., Filipe, J., Cremonesi, P., Trevisi, E., Amadori, M., Pollera, C., ... & Riva, F. (2018). What we have lost: Mastitis resistance in Holstein Friesians and in a local cattle breed. *Research in veterinary science*, 116, 88-98.
- Çakıroğlu, D., Meral, Y., Pekmezci, D., Onuk, E. E., & Gökalp, G. (2010). Yeni doğan buzağılarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kolostral immunoglobulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24(1), 43-46.
- Daigo, K., Yamaguchi, N., Kawamura, T., Matsubara, K., Jiang, S., Ohashi, R., & Hamakubo, T. (2012). The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(6).
- Daigo, K., Mantovani, A., & Bottazzi, B. (2014). The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunology letters*, 161(1), 38-43.
- Daigo, K., Inforzato, A., Barajon, I., Garlanda, C., Bottazzi, B., Meri, S., & Mantovani, A. (2016). Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. *Immunological reviews*, 274(1), 202-217.
- De Souza, R. S., Dos Santos, L. B. C., Melo, I. O., Cerqueira, D. M., Dumas, J. V., Leme, F. D. O. P., & Facury-Filho, E. J. (2021). Current diagnostic methods for assessing transfer of passive immunity in calves and possible improvements: A literature review. *Animals*, 11(10), 2963.
- Deban, L., Jarva, H., Lehtinen, M. J., Bottazzi, B., Bastone, A., Doni, A., ... & Meri, S. (2008). Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: interacting domains and function in the regulation of complement activation. *The Journal of Immunology*, 181(12), 8433-8440.
- Deban, L., Bottazzi, B., Garlanda, C., de la Torre, Y. M., Mantovani, A. (2009). Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *Biofactors*, 35(2), 138-145.

- Deban, L., Jaillon, S., Garlanda, C., Bottazzi, B., & Mantovani, A. (2011). Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell and tissue research*, 343(1), 237-249.
- Dignass, A. U., & Podolsky, D. K. (1993). Cytokine modulation of intestinal epithelial cell restitution: central role of transforming growth factor β . *Gastroenterology*, 105(5), 1323-1332.
- Diniz, S. N., Nomizo, R., Cisalpino, P. S., Teixeira, M. M., Brown, G. D., Mantovani, A., ... & Dias, A. A. M. (2004). PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages. *Journal of Leucocyte Biology*, 75(4), 649-656.
- Divella, C., Stasi, A., Franzin, R., Rossini, M., Pontrelli, P., Sallustio, F., ... & Castellano, G. (2021). Pentraxin-3-mediated complement activation in a swine model of renal ischemia/reperfusion injury. *Aging (Albany NY)*, 13(8), 10920.
- Doni, A., Garlanda, C., & Bottazzi, B. (2012). Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system. *Immunobiology*, 217(11), 1122-8.
- Duan, H., Sun, Q., Chen, C., Wang, R., & Yan, W. (2024). A review: the effect of bovine colostrum on immunity in people of all ages. *Nutrients*, 16(13), 2007.
- Dunn, A., Duffy, C., Gordon, A., Morrison, S., Argüello, A., Welsh, M., & Earley, B. (2018). Comparison of single radial immunodiffusion and ELISA for the quantification of immunoglobulin G in bovine colostrum, milk and calf sera. *Journal of Applied Animal Research*, 46(1), 758-765.
- Düzer, M. (2020). Yenidoğan Buzağların Kolostrumu Emerek ve Suni Yollarla Değişik Oranlarda Verilmesinin Pasif İmmünite Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 1-34, Afyonkarahisar.
- Erhard, M. H., Lösch, U., & Stangassinger, M. (1995). Untersuchungen zur intestinalen Absorption von homologem und heterologem Immunglobulin G bei neugeborenen Kälbern. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 34(2), 160-163.
- Erdem, H., Atasever, S. 2005. Yenidoğan Buzağlarda kolostrumun önemi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 20(2), 79-84.
- Erdoğan, H. M., Ünver, A., Çitil, M., Güneş, V., Arslan, M. Ö., Tuzcu, M., & Gökce, H. I. (2009). Dairy farming in Kars district, Turkey: III. Neonatal calf health. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 33(3), 185-192.

- Erdoğan, N., & Dayıoğlu, H. (2011). Yenidoğan buzağlarda tabii bağışıklık enfeksiyon riski ve koruma tedbirleri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 21(2).
- Erdoğan, H. M., & Gökçe, E. Neonatal buzağlarda kolosrral immunoglobulinlerin pasif transferi. Erdoğan, H.M. (2013). *Türkiye Klinikleri*, 4, 18-46.
- Erkılıç, E. E. (2015). Neonatal Buzağlarda Kolostral Bazı İmmun Parametreler İle Hepsidin İlişkisi. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 1-127, Kars.
- Erreni, M., Manfredi, A. A., Garlanda, C., Mantovani, A., & Rovere-Querini, P. (2017). The long pentraxin PTX 3: A prototypical sensor of tissue injury and a regulator of homeostasis. *Immunological reviews*, 280(1), 112-125.
- Feeney, S., Morrin, S. T., Joshi, L., & Hickey, R. M. (2018). The role of immunoglobulins from bovine colostrum and milk in human health promotion. Novel Proteins for Food, Pharmaceuticals and Agriculture: Sources, Applications and Advances, 291-314.
- Filipp, D., Alizadeh-Khiavi, K., Richardson, C., Palma, A., Paredes, N., Takeuchi, O., ... & Julius, M. (2001). Soluble CD14 enriched in colostrum and milk induces B cell growth and differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 603-608.
- Filipe, J., Curone, G., Bronzo, V., Pisoni, G., Cremonesi, P., Pollera, C., ... & Riva, F. (2018). Pentraxin 3 is up-regulated in epithelial mammary cells during Staphylococcus aureus intra-mammary infection in goat. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 59, 8-16.
- Fischer-Tlustos, A. J., Lopez, A., Hare, K. S., Wood, K. M., & Steele, M. A. (2021). Effects of colostrum management on transfer of passive immunity and the potential role of colostrum bioactive components on neonatal calf development and metabolism. *Canadian Journal of Animal Science*, 101, 405-426.
- Foo, S., Reading, P.C., Jaillon, S., Mantovani, A., & Suresh, M. (2015). Pentraxins and collectins: Friend or foe during pathogen invasion. *Trends in Microbiology*, 23(12), 799-808.
- Filipe, J. (2018). Pentraxin 3 is up-regulated in epithelial mammary cells during Staphylococcus aureus intra-mammary infection in goat. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 59, 8–16.

- Foley, J. A., & Otterby, D. E. (1978). Availability, storage, treatment, composition, and feeding value of surplus colostrum: a review. *Journal of dairy science*, 61(8), 1033-1060.
- Fuquay, J. W., McSweeney, P. L., & Fox, P. F. (2011). *Encyclopedia of dairy sciences*. Academic Press.
- Furman-Fratczak, K., Rzas, A., & Stefaniak, T. (2011). The influence of colostral immunoglobulin concentration in heifer calves' serum on their health and growth. *Journal of dairy science*, 94(11), 5536-5543.
- Galli, A., Nuccetelli, M., Pierini, R., Tambucci, R., Mondì, V., Di Paolo, A., & Bernardini, S. (2008). PTX3 protein determination in neonatal and in childhood age. *Early Human Development*, 84, S144.
- Ganheim, C., Alenius, S., & Waller, K.P. (2007). Acute phase proteins as indicator of calf herd health. *The Veterinary Journal*, 173, 645-51.
- Garlanda, C., Hirsch, E., & Bozza, S. (2002). Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature*, 420, 182-186.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., & Mantovani, A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 337-366.
- Gelsinger, S. L., Smith, A. M., Jones, C. M., & Heinrichs, A. J. (2015). Comparison of radial immunodiffusion and ELISA for quantification of bovine immunoglobulin G in colostrum and plasma. *Journal of dairy science*, 98(6), 4084-4089.
- Genç, M. (2015). İsviçre esmeri ve siyah alaca sığırlarda bazı çevresel faktörlerin kolostrum kalitesi ve pasif immunité üzerine etkileri. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Erzurum.
- Georgiev, I. P. (2008). Effect of colostrum insulin-like growth factors on growth and development of neonatal calves. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 11(2), 75-88.
- Georgiev, I. P. (2008). Differences in chemical composition between cow colostrum and milk. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 11(1), 3-12.
- Gluckman, P. D., Sizonenko, S. V., & Bassett, N. S. (1999). The transition from fetus to neonate—an endocrine perspective. *Acta Pædiatrica*, 88, 5-11.
- Godden, S. (2008). Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(1), 19-39.

- Godden, S. M., Haines, D. M., & Hagman, D. (2009). Improving passive transfer of immunoglobulins in calves. I: Dose effect of feeding a commercial colostrum replacer. *Journal of dairy science*, 92(4), 1750-1757.
- Godden, S. M., Lombard, J. E., & Woolums, A. R. (2019). Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 35(3), 535-556.
- Godhia, M., & Patel, N. (2013). Colostrum- its composition, benefits as A nutraceutical: A review. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 1(1), 37-47
- Gomes, V., Madureira, K. M., Soriano, S., Libera, A. M. M. P. D., Blagitz, M. G., & Benesi, F. J. (2011). Factors affecting immunoglobulin concentration in colostrum of healthy Holstein cows immediately after delivery. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31, 53-56.
- Gökçe, E., & Erdoğan, H. M. (2013). Neonatal buzağılarda kolostral immunoglobulinlerin pasif transferi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(1), 18-46.
- Gökçe, E., Atakişi, O., Kırmızıgül, A. H., & Erdoğan, H. M. (2013a). Risk factors associated with passive immunity, health, birth weight and growth performance in lambs: II. Effects of passive immunity, gender and type of birth, birth weight, dam's age and lambing season on growth performance during the first 12 weeks of life. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(4), 619-627.
- Gökçe, E., Kırmızıgül, A. H., Çitil, M., & Erdoğan, H. M. (2013b). Risk factors associated with passive immunity, health, birth weight and growth performance in lambs: I. Effect of parity, dam's health, birth weight, gender, type of birth and lambing season on morbidity and mortality. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19 (Supplement - A), 153-160.
- Gökçe E., Atakişi O., Kırmızıgül A. H., Ünver A., & Erdoğan H. M. (2014). Passive immunity in lambs: Serum lactoferrin concentrations as a predictor of IgG concentration and its relation to health status from birth to 12 weeks of life. *Small Ruminant Research*, 116(2-3), 219-28.
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University-Science B*, 6(11), 1045-1056.

- Gulliksen, S. M., Lie, K. I., Sølverød, L., & Østerås, O. (2008). Risk factors associated with colostrum quality in Norwegian dairy cows. *Journal of dairy science*, 91(2), 704-712.
- Günaştı, N., Balcı, Ş., & Tamer, L. (2017). Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 65-69.
- Gündüz, B. Ö., Dinleyici, E. C., Tekin, N. A., Çolak, Ö., & Akşit, A. M. (2023). Exploring PTX3 as a Diagnostic and Prognostic Marker in Fetal Inflammatory Response Syndrome in Newborns: A Prospective Study. *Not Peer- Reviewed*, 8.
- Güngör, Ö. (2006). Newborn calves and colostrum. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(1), 103-108.
- Hagiwara, K., Kataoka, S., Yamanaka, H., Kirisawa, R., & Iwai, H. (2000). Detection of cytokines in bovine colostrum. *Veterinary immunology and immunopathology*, 76(3-4), 183-190.
- Hagiwara, K., Yamanaka, H., Higuchi, H., Nagahata, H., Kirisawa, R. & Iwai, H. (2001). *Vet. Immunol. Immunopathol*, 81, 59-69.
- Hampe, M., Söllner-Donat, S., Failing, K., & Wehrend, A. (2021). Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and Fassisi® bovine immunoglobulin G (IgG) immunoassay for quantification of bovine IgG in neonatal calf serum. *Veterinary World*, 14(12), 3211.
- Han, B., Ma, X., Zhang, J., Zhang, Y., Bai, X., Hwang, D. M., Keshavjee, S., Levy, G. A., McGilvray, I., & Liu, M. (2012) Protective effects of long pentraxin PTX3 on lung injury in a severe acute respiratory syndrome model in mice. *Laboratory Investigation*, 92(9), 1285-96.
- Hayes, M. A. (1994). Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden J.H. (ed) VIth Congress of the ISACB Proceedings. *Guelph Canada*, 1-7.
- Hehlgans, T. & Pfeffer, K. (2005). The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*, 115(1), 1-20.
- Huber, A. H., Kelley, R. F., Gastinel, L. N., & Bjorkman, P. J. (1993). Crystallization and stoichiometry of binding of a complex between a rat intestinal Fc receptor and Fc. *Journal of molecular biology*, 230(3), 1077-1083.

- Hulbert, L. E., Cobb, C. J., Carroll, J. A., & Ballou, M. A. (2011). Innate immune responses of Holstein calves fed milk replacer once vs. twice daily before and after weaning. *Journal of Dairy Science*, 94, 2557-2565.
- Hulbert, L. E., & Ballou, M. A. (2012). Innate immune responses and health of individually reared Holstein calves after placement into transition-pens 23 d after weaning. *Journal of dairy research*, 79(3), 333-340.
- Hulbert, L. E., & Moisé, S. J. (2016). Stress, immunity, and the management of calves. *Journal of dairy science*, 99(4), 3199-3216.
- Hurley, W. L., & Theil, P. K. (2011). Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*, 3(4), 442-474.
- Inforzato, A., Peri, G., & Doni, A., (2006). Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation. *Biochemistry*, 45(38), 11540–51.
- Inforzato, A., Rivieccio, V., Morreale, A. P., Bastone, A., Salustri, A., Scarchilli, L., ... & Salvatori, G. (2008). Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. *Journal of Biological Chemistry*, 283(15), 10147-10161.
- Inforzato, A., Doni, A., Barajona, I., Leone, R., Garlanda, C., Bottazzi, B., & Mantovani, A. (2013). PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the complement system. *Seminars in Immunology*, 25(1), 79–85.
- Jaillon, S. (2007). The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 204, 793–804.
- Jaillon, S., Mancuso, G., Hamon, Y., Beauvillain, C., Cotici, V., Midiri, A., Bottazzi, B., Nebuloni, M., Garlanda, C., Fre'aux, I., Gauchat, J., Descamps, P., Beninati, C., Mantovani, A., Jeannin, P., & Delneste, Y. (2013). Prototypic long pentraxin PTX3 is present in breast milk, spreads in tissues, and protects neonate mice from pseudomonas aeruginosa lung infection. *The Journal of Immunology*, 191(4), 1873–1882.
- Jaillon, S., Moalli, F., & Ragnarsdottir, B. (2014). The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity*, 40, 621-632.

- Janssen, J. A. (2020). New insights from IGF-IR stimulating activity analyses: Pathological considerations. *Cells*, 9(4), 862.
- Johnson, R. W., Arkins, S., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (1997). Hormones, lymphohemopoietic cytokines and the neuroimmune axis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 116(3), 183-201.
- Kaçar, C., Çitil, M., Karapehlivan, M., Yıldız, S., Öğün, M., & Erdoğan, H. M. (2008). The effect of L-Carnitine injection at prepartum period on the plasma IgG level and Gamma-Glutamyltransferase (GGT) activity in cows and calves. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1).
- Kara, E. (2019). Ankara Bölgesinde Süt Sığırı İşletmeciliği Yapılan Çiftliklerde 'Buzağılarda Pasif Transfer Yetmezliğinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Karlıdağ M. (2020). Kolostrum: Farmakolojik, nutrasötikal ve fonksiyonel özellikleri, Yüksek lisans tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Tekirdağ.
- Kent, J. (1992). Acute phase proteins; their use in veterinary diagnosis. *British Veterinary Journal*, 148, 279-282.
- Khan, I. T., Nadeem, M., Imran, M., Ullah, R., Ajmal, M., & Jaspal, M. H. (2019). Antioxidant properties of Milk and dairy products: A comprehensive review of the current knowledge. *Lipids in health and disease*, 18, 1-13.
- Kıvrak, A. O., & Uçar, G. (2012). Kolostrumun özellikleri ve sporcularda kullanımı. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi*, 14(2), 138-142.
- Kıyıcı, J. M., & Sevişoğlu, B. (2022). Farklı Sığır Irklarında Kolostrum Kalitesinin Araştırılması. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*, 5(1), 40-47.
- Koj, A. (1996). Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1317(2), 84-94.
- Korhonen, H., Marnila, P., & Gill, H. S. (2000). Milk immunoglobulins and complement factors. *British Journal of Nutrition*, 84(S1), 75-80.
- Koyuncu, M., & Karaca, M. (2018). Buzağılarda Yaşama Gücünün Anahtarı; Kolostrum. *Hayvansal Üretim*, 59(1), 67-78.

- Kozat, S. (2019). Yenidoğan buzağlarda kolostrum yönetiminin önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(3), 343-353.
- Kruzel, M. L., Janusz, M., Lisowski, J., Fischleigh, R. V., & Georgiades, J. A. (2001). Towards an understanding of biological role of colostrinin peptides. *Journal of Molecular Neuroscience*, 17, 379-389.
- Lannergård, A., Rosenström, F., Normann, E., & Larsson, A. (2014). Serum pentraxin 3 concentrations in neonates. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 119(1), 62-64.
- Lay Jr, D. C., Randel, R. D., Friend, T. H., Carroll, J. A., Welsh Jr, T. H., Jenkins, O. C., ... & Kapp, G. M. (1997). Effects of prenatal stress on the fetal calf. *Domestic Animal Endocrinology*, 14(2), 73-80.
- Lee, S. H., Jaekal, J., Bae, C. S., Chung, B. H., Yun, S. C., Gwak, M. J., & Noh, G. J., Lee, D. H. (2008). Enzyme-linked immunosorbent assay, single radial immunodiffusion, and indirect methods for the detection of failure of transfer of passive immunity in dairy calves. *Journal of veterinary internal medicine*, 22 (1), 212-218.
- Li, D., Hao, Z., Nan, Y., & Chen, Y. (2023). Role of long pentraxin PTX3 in cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, 23(8), 4401-4411.
- Li, Y., Chang, H. M., Zhu, H., Sun, Y. P., & Leung, P. C. (2024). EGF-like growth factors upregulate pentraxin 3 expression in human granulosa-lutein cells. *Journal of Ovarian Research*, 17(1), 97.
- Lima, P. P. A., Alcindo, J. F., Fioruci, J. C. R., Costa, L. R., de Oliveira, P. L., Boscolo, M. R. M., ... & de Almeida, B. F. M. (2024). Passive immunity transfer in bovine calves: analysis methods and their correlations with maternal and colostral parameters. *Comparative Clinical Pathology*, 33(4), 563-576.
- Lombard, J., Urie, N., Garry, F., Godden, S., Quigley, J., Earleywine, T., ... & Sterner, K. (2020). Consensus recommendations on calf-and herd-level passive immunity in dairy calves in the United States. *Journal of dairy science*, 103(8), 7611-7624.
- Lora, I., Gottardo, F., Contiero, B., Ava, B. D., Bonfanti, L., Stefani, A., & Barberio, A. (2018). Association between passive immunity and health status of dairy calves under 30 days of age. *Preventive veterinary medicine*, 152, 12-15.
- Lowe, W. L. Biological actions of the insulin-like growth factors. LeRoith, D. (1991). *Insulin-like growth factors: molecular and cellular aspects*. Chemical Rubber Company Press.

- Lu, J., Marnell, L. L., Marjon, K. D., Mold, C., Du Clos, T. W., & Sun, P. D. (2008). Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins. *Nature*, 456(7224), 989-992.
- Lu, J., Marjon, K. D., Mold, C., Du Clos, T. W., & Sun, P. D. (2012). Pentraxins and Fc receptors. *Immunological reviews*, 250(1), 230-238.
- Lu, J., Mold, C., Du Clos, T.W., & Sun, P.D. (2018). Pentraxins and Fc receptor-mediated immune responses. *Frontiers in Immunology*, 9, 2607.
- Lutzow, Y. C. S. (2008). Identification of immune genes and proteins involved in the response of bovine mammary tissue to *Staphylococcus aureus* infection. *BioMed Center Veterinary Research*. 4, 1.
- Ma, Y. J., Doni, A., Hummelshøj, T., Honoré, C., Bastone, A., Mantovani, A., & Garred, P. (2009). Synergy between ficolin-2 and pentraxin 3 boosts innate immune recognition and complement deposition. *Journal of Biological Chemistry*, 284(41), 28263-28275.
- Ma, Y. J., & Garred, P. (2018). Pentraxins in complement activation and regulation. *Frontiers in immunology*, 9, 3046.
- Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A., & Bottazzi, B. (2008). Pentraxins in innate immunity: From C-Reactive protein to the long pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology*, 28, 1–13.
- Massimino, A. M., Colella, F. E., Bottazzi, B., & Inforzato, A. (2023). Structural insights into the biological functions of the long pentraxin PTX3. *Frontiers in Immunology*, 14, 1274634.
- Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(9), 373-380.
- McCarthy, O. J., & Singh, H. (2009). Physico-chemical properties of milk. *Advanced Dairy Chemistry: Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents*, 691-758.
- McCusker, R. H., Strle, K., Broussard, S. R., Dantzer, R., Bluthé, R. M., & Kelley, K. W. (2006). Crosstalk between insulin-like growth factors and pro-inflammatory cytokines. *Psychoneuroimmunology*, 1, 171-191.
- McGrath, B. A., Fox, P. F., McSweeney, P. L., & Kelly, A. L. (2016). Composition and properties of bovine colostrum: a review. *Dairy Science & Technology*, 96, 133-158.

- McHeyzer-Williams, M., Okitsu, S., Wang, N., & McHeyzer-Williams, L. (2012). Molecular programming of B cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 12(1), 24-34.
- Mehra, R., Singh, R., Nayan, V., Buttar, H. S., Kumar, N., Kumar, S., ... & Kumar, H. (2021). Nutritional attributes of bovine colostrum components in human health and disease: A comprehensive review. *Food Bioscience*, 40, 100907.
- Mellado, M., Arroyo, N., García, J. E., Arias, N., Macías-Cruz, U., & Mellado, J. (2024). Climatic and calf-related risk factors associated with failure of transfer of passive immunity in Holstein calves in a hot environment. *Tropical Animal Health and Production*, 56(2), 1-7.
- Moalli, F., Doni, A., & Deban, L. (2010). Role of complement and Fc{gamma} receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood*, 116, 5170-5180.
- Noone, D. P., Van der Velden, T. T., & Sharp, T. H. (2021). Cryo-electron microscopy and biochemical analysis offer insights into the effects of acidic pH, such as occur during acidosis, on the complement binding properties of C-reactive protein. *Frontiers in Immunology*, 12, 757633.
- Noone, D. P., Dijkstra, D. J., van der Klugt, T. T., van Veelen, P. A., de Ru, A. H., Hensbergen, P. J., ... & Sharp, T. H. (2022). "PTX3 structure determination using a hybrid cryoelectron microscopy and AlphaFold approach offers insights into ligand binding and complement activation", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(33), e2208144119.
- O'Connor, J. C., McCusker, R. H., Strle, K., Johnson, R. W., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2008). Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cellular immunology*, 252(1-2), 91-110.
- Okada, H., Ito, T., Ohtsuka, H., Kirisawa, R., Iwai, H., Yamashita, K., & Rosol, T. J. (1997). Detection of interleukin-1 and interleukin-6 on cryopreserved bovine mammary epithelial cells in vitro. *Journal of veterinary medical science*, 59(7), 503-507.
- Okutani, D. (2006). The role of long pentraxin 3, a new inflammatory mediator in inflammatory responses. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 29(3), 107-113.

- Orro, T., Jacobsen, S., LePage, J. P., Niewold, T., Alasuutari, S., & Soveri, T. (2008). "Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves", *The Veterinary Journal*, 176(2), 182-187.
- Osaka, I., Matsui, Y., & Terada, F. (2014). Effect of the mass of immunoglobulin (Ig) G intake and age at first colostrum feeding on serum IgG concentration in Holstein calves. *Journal of dairy science*, 97(10), 6608-6612.
- Öztelcan, B. (2010). Preterm Yenidoğanlarda Umbilikal Kord Kanında İnflamasyon Parametrelerinin Ve Pentraksin III'ün (PTX3) Değerlendirilmesi. "Tıpta Uzmanlık Tezi", Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Eskişehir.
- Paape, M., Bannerman, D., Zhao, X., & Lee, J. W. (2003). The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. *Veterinary research*, 34(5), 597-627.
- Parente, R., Possetti, V., Erreni, M., D'Autilia, F., Bottazzi, B., Garlanda, C., ... & Doni, A. (2021). "Complementary roles of short and long pentraxins in the complement-mediated immune response to aspergillus fumigatus infections", *Frontiers in Immunology*, 12, 785883.
- Peetsalu, K., Niine, T., Loch, M., Dorbek-Kolin, E., Tummeleht, L., & Orro, T. (2022). Effect of colostrum on the acute-phase response in neonatal dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 105(7), 6207-6219.
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegard, P. M. H. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 35, 163-187.
- Phipps, A. J., Beggs, D. S., Murray, A. J., Mansell, P. D., Stevenson, M. A., & Pyman, M. F. (2016). Survey of bovine colostrum quality and hygiene on northern Victorian dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 99(11), 8981-8990.
- Playford, R. J., Macdonald, C. E., & Johnson, W. S. (2000). Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 5-14.
- Playford, R. J., Cattell, M., & Marchbank, T. (2020). Correction: Marked variability in bioactivity between commercially available bovine colostrum for human use; implications for clinical trials. *Plos one*, 15(10).

- Playford, R. J., & Weiser, M. J. (2021). Bovine colostrum: Its constituents and uses. *Nutrients*, 13(1), 265.
- Puppel, K., Gołębiewski, M., Grodkowski, G., Slószarz, J., Kunowska-Slósarz, M., Solarczyk, P., ... & Przysucha, T. (2019). Composition and factors affecting quality of bovine colostrum: A review. *Animals*, 9(12), 1070.
- Razvina, O., Jiang, S., Matsubara, K., Ohashi, R., Hasegawa, G., Aoyama, T., & Naito, M. (2015). Differential expression of pentraxin 3 in neutrophils. *Experimental and Molecular Pathology*, 98(1), 33-40.
- Reading, P. C., Bozza, S., Gilbertson, B., Tate, M., Moretti, S., Job, E. R., & Mantovani, A. (2008). Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. *The Journal of Immunology*, 180(5), 3391-3398.
- Reber, A. J., Hippen, A. R., & Hurley, D. J. (2005). Effects of the ingestion of whole colostrum or cell-free colostrum on the capacity of leukocytes in newborn calves to stimulate or respond in one-way mixed leukocyte cultures. *American journal of veterinary research*, 66(11), 1854-1860.
- Reber, A. J., Donovan, D. C., Gabbard, J., Galland, K., Aceves-Avila, M., Holbert, K. A., ... & Hurley, D. J. (2008). Transfer of maternal colostral leukocytes promotes development of the neonatal immune system: Part II. Effects on neonatal lymphocytes. *Veterinary immunology and immunopathology*, 123(3-4), 305-313.
- Renaud, D.L., Kelton, D.F., LeBlanc, S. J., Haley, D. B., & Duffield, T.F. (2018). Calf management risk factors on dairy farms associated with male calf mortality on veal farms. *Journal of Dairy Science*, 101(2), 1785-1794.
- Riedel-Caspari, G. (1993). The influence of colostral leukocytes on the course of an experimental Escherichia coli infection and serum antibodies in neonatal calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 35(3-4), 275-288.
- Ristagno, G., Fumagalli, F., Bottazzi, B., Mantovani, A., Olivari, D., Novelli, D., & Latini, R. (2019). Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 823.
- Rocha, T. G., Nociti, R. P., Sampaio, A. A., & Fagliari, J. J. (2012). Passive immunity transfer and serum constituents of crossbred calves. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32, 515-522.

- Rosenthal, R., Milatz, S., Krug, S. M., Oelrich, B., & Schulzke, J. D. (2010) Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *Journal Of Cell Science*, 123(11), 1913–21.
- Porte, R., Davoudian, S., Asgari, F., Parente, R., Mantovani, A., Garlanda, C. & Bottazzi, B. (2019) The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Frontiers in immunology*, 10, 794.
- Sacerdote, P., Mussano, F., Franchi, S., Panerai, A. E., Bussolati, G., Carossa, S., & Bussolati, B. (2013). Biological components in a standardized derivative of bovine colostrum. *Journal of Dairy Science*, 96(3), 1745-1754.
- Sekin, S., Elitok, Ö. M., & Elitok, B. (1999). Akut Faz Proteinlerden Haptoglobinin Hastalıkların Tanı ve Ayırıcı Tanısındaki Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1-2), 113-117.
- Schaller, J. P., Kuchan, M. J., Thomas, D. L., Cordle, C. T., Winship, T. R., & Buck, R. H. (2004). Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: humoral responses. *Pediatr Research*, 56, 883–890
- Seifu, E., Buys, E. M., & Donkin, E. F. (2005). Significance of the lactoperoxidase system in the dairy industry and its potential applications: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 16(4), 137-154.
- Sert, F., & Açık, İ. P. (2020). Yeni Doğan Buzağların Beslenmesinde Ağız Sütünün Önemi. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 193-198.
- Shing, Y., & Klagsbrun, M. (1987). Purification and characterization of a bovine colostrum-derived growth factor. *Molecular Endocrinology*, 1(5), 335-338.
- Siafakas, C. G., Anatolitou, F., Fusunyan, R. D., Walker, W. A., & Sanderson, I. R. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) is present in human breast milk and its receptor is present on intestinal epithelial cells. *Pediatric research*, 45(5), 652-657.
- Simundic, A. M. (2019). Measures of diagnostic accuracy: Basic definitions. *The Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 19(4), 203-11.

- Sobczuk-Szul, M., Wielgosz-Groth, Z., Wronski, M., & Rzemieniewski, A. (2013). Changes in the bioactive protein concentrations in the bovine colostrum of Jersey and Polish Holstein–Friesian cows. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 37(1), 43-49.
- Stark, A., Vachkova, E., Wellnitz, O., Bruckmaier, R., & Baumrucker, C. (2013). Colostrogenesis: candidate genes for I g G 1 transcytosis mechanisms in primary bovine mammary epithelial cells. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 97(6), 1114-1124.
- Strle, K., Broussard, S. R., McCusker, R. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., Freund, G. G., ... & Kelley, K. W. (2004). Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide. *Endocrinology*, 145(10), 4592-4602.
- Szymkowiak, M., Surmiak, P., & Baumert, M. (2020). Pentraxin 3 – possible uses in jaineonatology and paediatrics. *Pediatrics & Medycyna Rodzinna*, 16(3), 247–250.
- Tang, X., Liu, H., Yang, S., Li, Z., Zhong, J., & Fang, R. (2016). Epidermal growth factor and intestinal barrier function. *Mediators of inflammation*, 2016(1), 1927348.
- Taş, Ş., & Kozat, S. (2002). Muş ve İlçelerinde Yenidoğan İshalli Buzagılarda Rotavirus, Coronavirus, Cryptosporidium spp., Escherichia coli K99 ve Clostridium perfringens Etkenlerinin Prevalansı. *Van Veterinary Journal*, 34(2), 86-92.
- Taşçene, N. (2017). Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 57(1), 52-60.
- Tizard, I. R., & Schubot, R. M. (2004). *Veterinary immunology: an introduction*. Walter Burns Saunders Company.
- Todd, C. G., McGee, M., Tiernan, K., Crosson, P., O’riordan, E., McClure, J., & Earley, B. (2018). An observational study on passive immunity in Irish suckler beef and dairy calves: tests for failure of passive transfer of immunity and associations with health and performance. *Preventive veterinary medicine*, 159, 182-195.
- Topal, O. (2018). Buzagılarda neonatal dönem sağlığını değerlendirmede ilk onbeş günde önemli olan klinik bulguların belirlenmesi. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları, 1-97, Bursa.

- Topal, O., Batmaz, H., Mecitoğlu Z., & Uزابaci, E. (2018). Comparison of IgG and semiquantitative tests for evaluation of passive transfer immunity in calves. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 42(4), 302-309.
- Tóthová, C., Nagy, O., Nagyová, V., & Kováč, G. (2015). Changes in the concentrations of acute phase proteins in calves during the first month of life/promene koncentracije proteina akutne faze tokom prvog meseca života teladi. *Acta Veterinaria*, 65(2), 260-270.
- Tyler, J. W., Hancock, D. D., Thorne, J. G., Gay, C. C., & Gay, J. M. (1999). Partitioning the mortality risk associated with inadequate passive transfer of colostral immunoglobulins in dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 335-337.
- Urie, N. J., Lombard, J. E., Shivley, C. B., Kopral, C. A., Adams, A. E., Earleywine, T. J., & Garry, F. B. (2018). Preweaned heifer management on US dairy operations: Part V. Factors associated with morbidity and mortality in preweaned dairy heifer calves. *Journal of dairy science*, 101(10), 9229-9244.
- Van Hese, I., Goossens, K., Vandaele, L., & Opsomer, G. (2020). Invited review: MicroRNAs in bovine colostrum—Focus on their origin and potential health benefits for the calf. *Journal of dairy science*, 103(1), 1-15.
- Van Hooijdonk, A. C., Kussendrager, K. D., & Steijns, J. M. (2000). In vivo antimicrobial and antiviral activity of components in bovine milk and colostrum involved in non-specific defence. *British Journal of Nutrition*, 84(S1), 127-134.
- Victoria, G. D., & Nussenzweig, M. C. (2012). Germinal centers. *Annual review of immunology*, 30(1), 429-457.
- Wang, Z., Wang, X., Zou, H., Dai, Z., Feng, S., Zhang, M., ... & Cheng, Q. 2020. “The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression”, *Frontiers in Immunology*, 11, 1757.
- Wang, Y., Chen, W., Ding, S., Wang, W., & Wang, C. (2023). Pentraxins in invertebrates and vertebrates: From structure, function and evolution to clinical applications. *Developmental & Comparative Immunology*, 105064.
- Weaver, D. M., Tyler, J. W., VanMetre, D. C., Hostetler, D. E., & Barrington, G. M. (2000). Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *Journal of veterinary internal medicine*, 14(6), 569-577.

- Wheeler, T. T., Hodgkinson, A. J., Prosser, C. G., & Davis, S. R. (2007). Immune Components of Colostrum and Milk—A Historical Perspective. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 12(4), 237–247.
- Wheeler, T. T., Smolenski, G. A., Harris, D. P., Gupta, S. K., Haigh, B. J., Broadhurst, M. K., ... & Stelwagen, K. (2012). Host-defence-related proteins in cows' milk. *Animal*, 6(3), 415-422.
- Windeyer, M. C., Leslie, K. E., Godden, S. M., Hodgins, D. C., Lissemore, K. D., & LeBlanc, S. J. (2014). Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Preventive veterinary medicine*, 113(2), 231-240.
- Wilm, J., Costa, J. H., Neave, H. W., Weary, D. M., & von Keyserlingk, M. A. (2018). Serum total protein and immunoglobulin G concentrations in neonatal dairy calves over the first 10 days of age. *Journal of dairy science*, 101(7), 6430-6436.
- Wu, Q., Cao, F., Tao, J., Li, X., Zheng, S. G., & Pan, H. F. (2020). Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 19(12), 102584.
- Xiao, X., Xiong, A., Chen, X., Mao, X., & Zhou, X. (2002). Epidermal growth factor concentrations in human milk, cow's milk and cow's milk-based infant formulas. *Chinese medical journal*, 115(03), 451-454.
- Xu, J., Mu Y., Zhang, Y., Dong, W., Zhu, Y., Ma, J., Song, W., Pan, Z., Lu, C., & Yao, H. (2015). Antibacterial effect of porcine PTX3 against Streptococcus suis type 2 infection. *Microbial Pathogenesis*, 89(2015), 128-139.
- Verma, U. K., Kumar, S., Ghosh, A. K., Kumar, S., Barwal, R. S., & Sahi, B. N. (2018). Determination of immunoglobulin G (IgG) concentration in buffalo colostrum and serum of new born calves by indirect ELISA. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(6), 1233-1235.
- Yalçintaş, Y. M., Duman, H., López, J. M. M., Portocarrero, A. C. M., Lombardo, M., Khallouki, F., ... & Karav, S. (2024). Revealing the potency of growth factors in bovine colostrum. *Nutrients*, 16(14), 2359.
- Yamanaka, H., Hagiwara, K., Kirisawa, R., & Iwai, H. (2003). Transient detection of proinflammatory cytokines in sera of colostrum-fed newborn calves. *Journal of veterinary medical science*, 65(7), 813-816.

- Yi, Y. S. (2016). Functional role of milk fat globule-epidermal growth factor VIII in macrophage-mediated inflammatory responses and inflammatory/autoimmune diseases. *Mediators of inflammation*, 2016(1), 5628486.
- Yıldız, G. Buzağı Besleme İlkeleri. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Editör: Ergün, A., Tuncer, Ş. D. (2001). *Buzağı Besleme İlkeleri*. Medipres Matbacılık Yayıncılık.
- Yüceer B. (2008). Kolostrum almış buzağılarda bağışıklığın, büyüme, hastalık insidansı ve yaşama gücü üzerine etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Anabilim Dalı, Ankara.
- Yüceer B., Özbeyaz, C. (2010). Kolostrum Almış Buzağılarda Bağışıklığın, Büyüme, Hastalık insidansı ve yaşama gücü üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 57, 185-190.
- Zabłocka, A., Sokołowska, A., Macała, J., Bartoszewska, M., Mitkiewicz, M., Janusz, M., ... & Polanowski, A. (2020). Colostral proline-rich polypeptide complexes. Comparative study of the antioxidant properties, cytokine-inducing activity, and nitric oxide release of preparations produced by a laboratory and a large-scale method. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26, 685-694.
- Zhang, H., Wang, R., Wang, Z., Wu, W., Zhang, N., Zhang, L., & Cheng, Q. (2022). Molecular insight into pentraxin-3: Update advances in innate immunity, inflammation, tissue remodeling, diseases, and drug role. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113783.
- Zhang, Y., Li, X., Zhang, X., Wang, T., & Zhang, X. (2024). Progress in the study of pentraxin-3 (PTX-3) as a biomarker for sepsis. *Frontiers in Medicine*, 11, 1398024.
- Zlibut, A., Bocsan, I.C., & Agoston-Coldea, L. (2019). Pentraxin-3 And Endothelial Dysfunction. *Advances in Clinical Chemistry*, 91, 163-179.



*Erenyel düşünün
yereli gazeten...*