



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İSVİÇRE ESMERİ İNEK VE DÜVELERDE
GEÇİŞ DÖNEMİNDE VİTAMİN, İZ ELEMENT VE
MİNERAL MADDE UYGULAMALARININ
FERTİLİTEYE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Murat Onur YAZLIK

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Rifat VURAL**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İSVİÇRE ESMERİ İNEK VE DÜVELERDE
GEÇİŞ DÖNEMİNDE VİTAMİN, İZ ELEMENT VE
MİNERAL MADDE UYGULAMALARININ
FERTİLİTEYE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Murat Onur YAZLIK

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Rifat VURAL**

**ANKARA
2018**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İsviçre Esmeri ırkı inek ve düvelerde geçiş döneminde vitamin, iz element ve mineral madde uygulamalarının fertiliteye etkisinin araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında
Murat Onur YAZLIK tarafından hazırlanan
“İsviçre Esmeri İnek ve Düvelerde Geçiş Döneminde Vitamin, İz Element ve
Mineral Madde Uygulamalarının Fertiliteye Etkisinin Araştırılması” adlı tez
çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/~~OY~~
~~GOKLUĞU~~ ile kabul/~~ret~~ edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17.05.2018

Prof. Dr. Şükri KÜPLÜLÜ
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mert PEKCAN
Ankara Üniversitesi
Raportör

Prof. Dr. Mehmet Rifat VURAL
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Cihan KAÇAR
Kafkas Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Erhan ÖZENÇ
Aydın Kocatepe Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Sürü Bazında Reprodüktif Hedefler	2
1.2. Kuru Dönem Başlangıcı ve Fizyolojisi	3
1.3. Periparturient 3 Haftalık Süreç ve Fizyolojisi	10
1.4. Doğum Sonrası 3 Haftalık Süreç ve Fizyolojisi	15
1.5. Geçiş Döneminde İmmunité	22
1.6. Geçiş Döneminde Serbest Radikallerin Rolü	26
1.7. Vitamin ve İz Elementlerin Önemi ve İşlevi	29
1.8. Etkili İz Element Uygulama Stratejileri	32
1.9. Metabolik Profil	33
1.9.1. Enerji Dengesinin Değerlendirilmesi	34
1.9.2. Protein Dengesinin Değerlendirilmesi	36
1.9.3. Mineral Dengesinin Değerlendirilmesi	37
1.9.4. Serum Enzimlerinin Değerlendirilmesi	38
1.10. Süt İneklerinde Postpartum Uterus ve Ovaryum Fizyolojisi	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	48
2.1. Gereç	48
2.1.1. Hayvan Materyali	48
2.1.2. Hayvanların Beslenmesi	48
2.1.3. Ultrasonografi Cihazı	50
2.1.4. Kan Serum Tüpleri	50
2.1.5. Santrifüj Cihazı	50

2.1.6.	Derin Dondurucu	50
2.1.7.	Laboratuvar Malzeme ve Aletleri	51
2.1.7.1.	Test Kitleri	51
2.1.7.2.	Otoanalizör	51
2.1.7.3.	Elisa Okuyucu	51
2.2.	Yöntem	52
2.2.1.	Hayvanların Gruplara Ayrılması	52
2.2.2.	Vitamin ve İz Element Uygulamaları	52
2.2.2.1.	Vitamin ve İz Element Uygulama Günleri	53
2.2.3.	Kan Örneklerinin Alınması	53
2.2.3.1.	Uygulama ve Kontrol Gruplarındaki Kan İyon ve Metabolit Düzeylerinin Değerlendirilmesinde Kabul Edilen Referans Değerleri	54
2.2.4.	Vücut Kondisyon Skorunun Belirlenmesi	54
2.2.5.	Doğumhane Sürecinin Takibi	54
2.2.6.	Postpartum 30±5 Günlerde Vagina Uterus ve Ovaryum Muayenesi	56
2.2.7.	Tohumlama ve Fertilite Parametreleri	58
2.2.8.	İstatistiksel Analiz	58
3.	BULGULAR	60
3.1.	Tanımlayıcı Veriler	60
3.2.	Klinik Biyokimyasal Parametreler	60
3.2.1.	Enerji ve Protein Metabolizması Belirteçleri	60
3.2.2.	Enzimler ve Karaciğer Fonksiyon Belirteçleri	64
3.2.3.	Mineral Madde Düzeyleri	65
3.3.	Periparturient Dönem Bulguları	68
3.4.	Doğum Sonrası 30±5 Günlerde Genital Organ Muayene Bulguları	69
3.5.	Fertilite Parametreleri	69
4.	TARTIŞMA	73
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	88
	ÖZET	89
	SUMMARY	90
	KAYNAKLAR	91

EKLER	109
Ek-1. ETİK KURUL ONAYI	109
ÖZGEÇMİŞ	110



ÖNSÖZ

Günümüzde sanayii tipi inekçilikte rekabet ortamı, bir inekten olabildiğince fazla süt verimi elde etme felsefesi üzerine kurulmuştur. Bu amaca yönelik olarak yapılan seleksiyon çalışmaları sonucunda 1970 yıllarında 6500 kg olan süt üretimi 2000’li yılların başında 8800 kg’a kadar yükselmiştir. Süt inekçiliği işletmelerinde reproduksiyon parametresi en önemli yere sahip olan verim parametresidir. Reprodüktif verim parametrelerinin beklenen hedefin dışında kalması, işletmeler açısından ekonomik zarar anlamına gelir. Seleksiyon çalışmalarına bağlı olarak artan süt verimi ve metabolik sorunlarla birlikte; güç doğum, retensiyo sekundinarium, abomazum deplasmanı, uterus enfeksiyonları, mastitisler ve ovaryum patolojilerine rastlanma olasılığı da artar. Doğum sonrasında şekillenen bu bozuklukların tamamı kuru dönem ve geçiş dönemi yönetiminin bir yansımasıdır. Özellikle geçiş döneminde fütüsün hızlı büyümesi, kolostrogenezis ve laktasyonun başlaması gibi bir takım kritik olaylar şekillenir. Bu dönemde ani artan enerji ihtiyacına yanıt olarak yağ dokuda lipomobilizasyon şekillenir. Lipomobilizasyon sonucunda kanda başta esterleşmemiş yağ asitleri artar. Esterleşmemiş yağ asitleri ruminantlarda karaciğerin sınırlı metabolize etme yeteneğinden dolayı tamamen kullanılamaz ve bir kısmı keton cisimciklerine dönüşürken, bir kısmı da trigliserid formunda depo edilerek organın işlev yeteneklerini olumsuz etkiler. Gerek kuru madde alımındaki kaçınılmaz düşüş, gerekse hiyerarşi etkisinde rasyona katılan vitamin, mineral madde ve iz elementlerin her hayvan tarafından eşit miktarda tüketilememesi veya yetersiz miktarda tüketimleri nedeniyle enerji dengesinde ve mineral dengesinde negatif yönlü bozulmaya neden olur. Ayrıca bazı metallerin hidroksipolimerizasyona olan yatkınlığından dolayı emilim güçlükleri ile sindirim sisteminin iyon yapısına bağlı olarak rasyon aracılığı ile alınan iz element ve vitaminler vücut tarafından kullanılamaz hale gelebilir. Öte yandan lipomobilizasyonun bir diğer sonucu da reaktif oksijen türlerinin artması ve oksidatif stres oluşmasıdır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan metabolitlerin hücrelere ve dokulara zarar vermesinin önüne geçmek amacıyla vücut tarafından vitaminler ve iz elementler gibi antioksidanlar kullanılır. Böylece ortaya çıkan

metabolitler hücre ve dokulara zararsız hale getirilerek çeşitli formlarda hücre ve dokulardan uzaklaştırılır.

Metabolizma ve immunité yönünden düve ve birden fazla doğum yapan ineklerin farklılık gösterdiği bilinmektedir. İneklerde postpartum dönemde yaşam payının yanında süt verimi için enerji kullanılırken, düvelerde yaşam payı, süt verimi ve büyüme için enerji gereksinimi vardır. Ayrıca düveler postpartum dönem sorunları ile daha önce karşılaşmadıkları için duyarlılıkları yüksektir. Fakat bu alanda oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle geçiş döneminde, ani ortaya çıkan; enerji, vitamin ve iz element ihtiyaçlarının enjeksiyon yoluyla desteklenmesi aracılığı ile metabolik ve işlevsel olumlu etkiler sağlayacağı düşünülmektedir. Bu kapsamda kuru dönemden itibaren vitamin, iz element ve mineral madde uygulamalarının biyokimyasal parametreler, periparturent dönem sorunları ile fertilité parametrelerinin üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sunulan doktora tez çalışmasının gerek planlanması gerekse yürülmesi süreci ile doktora eğitimim sırasında desteği ve engin bilgileri ile her zaman yanımda hissettiğim danışmanım Prof. Dr.Rıfat Vural'a gerek doktora öğrenimim gerekse tez yazım sürecinde değerli bilgi ve düşüncelerini esirgemeyen Prof. Dr. Şükrü Küplülü'ye, laboratuvar çalışmaları ve analizlerin yorumlanması sırasında bilgi ve desteğini bir an olsun eksik etmeyen Doç. Dr. Mert Pekcan'a, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayhan Baştan, Prof. Dr. Mustafa Kaymaz ve Doç. Dr. Halit Kanca ve diğer görevli öğretim elemanı ve personeline, bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde emeği geçen Araş. Gör. Ufuk Kaya ve Araş. Gör. Pınar Ambarcıoğlu'na, laboratuvar analizleri sürecinde yardımlarından dolayı Doktora öğrencisi Veteriner Hekim Merve Menekşe Yıldırım'a doktora tez çalışmam için gerekli olan enjeksiyonluk iz element çözeltilerini sağlayan Alke firmasına, laboratuvarlarını kullanmama izin veren Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Tanı Laboratuvarı yönetimi ve personeline, bana gerekli imkanları hazırlayan ve sunan Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü ve Anadolu Tarım İşletmesi personellerine, deneyimleri ve dostluğu ile her zaman yanımda olan Dr. Esra Çolakoğlu'na ve desteklerini, fedakarlıklarını, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrad Derece
<	Küçüktür
>	Büyüktür
≥	Büyük Eşit
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
Asetil-CoA	Asetil Koenzim A
AST	Asparatat Aminotransferaz
BHB	Beta Hidroksi Bütirik Asit
Ca	Kalsiyum
CK	Kreatinin Kinaz
Cl	Klor
Co	Kobalt
CPT	Carnitine Palmitoyl Transferase
Cu	Bakır
DBIL	Direkt Bilirubin
dl	Desilitre
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Fe	Demir
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
g	Gram
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GH	Büyüme Hormonu
GLDH	Glutamat Laktat Dehidrogenaz
GLUT	Glikoz Transfer Edici Molekül
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
Ig	Immunoglobulin
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL	İnterlökin
INRA	Institut National De La Recherche Agronomique (Ulusal Tarım Araştırmaları Enstitüsü)
IU	İnternasyonal Ünite
K	Potasyum
kg	Kilogram
Kl	Korpus Luteum (Corpus Luteum)
L	Litre
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LH	Lüteinleştirici Hormon
Mcal	Mega Kalori
mEq	Miliequivalen
mg	Miligram

Mg	Magnezyum
mGPAT	Gliserol Fosfat Asil Transferaz
MHz	Megahertz
mm	Milimetre
mmol	Milimol
Mn	Mangan
mRNA	Haberci RNA
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum Klorür
NADPH	Nikotinamin-Adenin Dinükleotid Fosfat
NAPDH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NRC	National Research Council (Ulusal Araştırma Konseyi)
NED	Negatif Enerji Dengesi
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asitleri
ng	Nanogram
NOX	Nitrojen Oksit
O₂⁻	Superoksid
O₂	Oksijen
P	Fosfor
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PGF_{2α}	Prostaglandin F ₂ Alfa
pH	Power Of Hydrogen (Hidrojenin Gücü)
phox	Phagocyte Oxidase System
PMN	Polimornüklear Lökosit
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon İlişkili Protein
R	Kayıtlı Ürün (Registered Mark)
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
rpm	Devir/Dakika
Se	Selenyum
SGLT	Sodyum Bağlı Glikoz Transfer Edici Molekül
SOD	Süperoksid Dismutaz
Spp	Türleri
TBIL	Toplam Bilirubin
TCA	Trikarboksilik Asid
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VKS	Vücut Kondisyon Skoru
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
x±Sx	Ortalama ve Standart Hata
Zn	Çinko
α	Alfa
β	Beta
μ	Mikro
μg	Mikrogram
μmol	Mikromol

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Uterus involüsyonunun ilerleyişi.	40
Şekil 1.2 .	İneklerde doğumdan sonra plazma FSH, LH ve progesteron konsantrasyonları.	44
Şekil 1.3.	Postpartum dönemde şekillenen ilk dominant folikülün izlediği 3 muhtemel yol.	44
Şekil 2.1.	Vaginal akıntılarının değerlendirilmesinde kullanılan akıntı karakter ve skorları.	56



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Doğum öncesi süreçte fötüsün günlük ortalama ihtiyaçları.	12
Çizelge 1.2.	Uterus ortamından izole edilen bakteriler.	42
Çizelge 2.1.	İnek ve düvelerde gebelik ve laktasyon dönemine göre uygulanan rasyon içerikleri.	49
Çizelge 2.2.	Çalışmada kullanılan test kitlerine ait katalog bilgileri, uygulanan analitik yöntemler ve yüzdesel sapma düzeyleri.	55
Çizelge 3.1.	İneklerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri.	62-63
Çizelge 3.2.	Düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri.	66-67
Çizelge 3.3.	İnek ve düvelerde doğumhane sürecinde muayene bulguları.	68
Çizelge 3.4.	İnek ve düvelerde doğum sonrası 30±5. Günlerde yapılan genital organ muayene bulguları ve fertilité parametreleri.	71
Çizelge 3.5.	İnek ve düvelerde ultrasonografik ölçüm yöntemiyle belirlenen serviks ve kornu uteri çap ölçüm değerleri.	72

1. GİRİŞ

Günümüzde süt inekçiliği endüstrisi küresel bir aktör olmuştur. Küreselleşme etkisi altında gelişen ulaşım ve iletişim teknolojileri sayesinde yaşadığımız dönemde insanların ürünlerden haberdar olmaları ve ürünlerin pazarlara ulaşımı hızlı bir hal almıştır. Böylece ülkeler bazında hayvancılık uluslararası rekabete açık hale gelmiştir. Küresel rekabet ortamında maliyeti en alt düzeyde tutmak temel amaç olmuştur. Bu kapsamda ülkelerin coğrafi, toplumsal ve ekonomik özelliklerine uygun hayvancılık modelleri kurgulanmıştır. Kimi ülkelerde coğrafi koşulların izin verdiği ölçüde meraların kullanımı ön plana çıkarılmışken bazı ülkelerde de yüksek verimli inekçiliğin en önemli ihtiyacı olan kaliteli kaba ve konsantre yem üretiminin artırıldığı gözlenmektedir. İnekçilik felsefesi rekabet koşullarının etkisiyle birim inekten daha fazla verim elde etmeyi benimsemiştir. Bu doğrultuda yüksek süt verimine sahip hayvanların sürülerde damızlık olarak tutulması bir seleksiyon yöntemi olmuştur (Barkema ve ark., 2015). Literatür taramalarında görüldüğü gibi 1960'larda Amerika Birleşik Devletlerinde ineklerden ortalama bir laktasyonda 5 ton süt elde edilirken seleksiyona bağlı olarak süt veriminin 12 tonun üzerine ulaştığı belirtilmektedir (Hansen, 2000). Bu süreçte süt artışının aksine infertilite sorunları artmıştır. Zira 1960'larda bir düvenin gebe kalması için gerekli tohumlama indeksi 1,2 iken 2015 yılında düvelerin tohumlama sayısı 1,2 olarak kalmış, ancak ineklerdeki tohumlama indeksi 1,6'dan 2,8 hatta 3'e yükselmiştir. Bunun yegane sebebi olarak gebeliğin son döneminde fötüsün hızlı büyümesi, kolostrogenezisin başlaması ve doğumdan sonra ani olarak laktasyonla birlikte enerji ve vitamin-mineral ihtiyacının artışı ileri sürülmektedir. Kuru dönemde ad libitum beslenen inekler doğum yaklaşırken laktasyona adaptasyon beslemesine geçmekle birlikte rumen papillalarının yetersizliği, artan uterus hacminin rumene baskısı sonucu ineklerin ihtiyacı kadar kuru madde tüketememesi, gebelik hormonlarının oluşturduğu stresler gibi ana faktörlerden dolayı geçiş döneminde ineklerde hipoglisemi ve mineral madde eksiklikleri sık olarak görülmektedir. Negatif enerji ve mineral dengesine bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı artışı antioksidanlar tarafından dengelenemez ise hücre, doku ve organlarda metabolik stres oluşarak ketozis, abomazum deplasmanı, topallık ve retensiyo sekundinarum gibi bir

takım metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına ortam hazırlanır. Böylece süt verimi düşer, enfeksiyonlara duyarlılık ve fertilité sorunları artar (Leslie ve Petersson-Wolfe, 2012). Profesyonel inekçilikte özellikle denetlenmesi ve kontrol edilmesi gereken en önemli sürecin geçiş dönemi olduğu bilinmektedir. Bu sürecin teknoloji ve parametrelerin bilinçli kullanılmasıyla takibi ve kritik kontrol noktalarında rasyon yoluyla alınamayan iz element ve vitaminlerin uygulanması ilerleyen süreçte başarılı fertilité sonuçlarını ortaya çıkarmak adına ön koşuldur.

1.1. Sürü Bazında Reprodüktif Hedefler

Süt inekçiliğinin ana hedeflerinden biri viyabilitesi ve gelişim kabiliyeti yüksek buzağı yetiştiriciliğı ve hijyenik yüksek süt üretimidir. Bu koşulların devamlılığını sağlamak adına sürünün enfeksiyonlar ve metabolik sorunlardan korunması ve buna yönelik koruyucu hekimlik uygulamalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Başarılı sonuçların ortaya çıkabilmesi için reprodüktif performans bilimsel standartlara uygun olmalı ve işletmelerde reprodüktif verim yönünden optimum parametreler hedeflenmiştir (Barkema ve ark., 2015). Örneğın işletmenin devamlılığında kritik role sahip olan buzağların mortalite oranı doğumdan süttten kesme yaş aralığına kadar %10'un altında olmalıdır. İneklerde postpartum dönemde ilk östrus aralığı 45-50 gün arasında olmalıdır. Yine karlılığı sağlamak adına gebelik başına tohumlama sayısı 1,5-1,6'yı geçmemelidir. Sürdürülebilir bir karlılık amacıyla buzağılama aralığı 365 gün olarak hedeflenmelidir. Başarılı işletmelerde infertilite nedeniyle sürüden çıkarılan inek oranı, metabolizma hastalıkları görülme oranı, uterus enfeksiyonları ve ovaryum kistlerinin insidensi %10' un abortus oranı ise %4'ün altında olmalıdır (Hivorel, 2001; Hanks ve Kossaibati, 2010). Ayrıca ineklerin %30-50'si postpartum dönem ilk 1 ay içerisinde enfeksiyöz ve metabolik hastalıklara duyarlı hale gelmektedir. Bu dönemde şekillenen sorunlar bahsedilen hedeflere ulaşmayı engeller. Sürülerde fertilité parametrelerinin beklenen düzeye ulaşmasını engelleyen sorunlar, genelde, kuru döneme girişten başlayarak geçiş dönemi içerisinde gözlenir (Le Blanc, 2010). Bu nedenle kuru dönem ve geçiş dönemi kaynaklı ortaya

ıkabilecek olası patolojilerin engellenmesi amacıyla adı geçen dönemlerin fizyolojisine hakim olmak gerekir.

1.2. Kuru Dönem Başlangıcı ve Fizyolojisi

Kuru dönem, süt ineklerinde doğumdan yaklaşık 45 ila 60 gün önce sağımın ve süt üretimini durması ile başlayan ve doğumla birlikte yeniden süt üretimini gerçekleştiği zaman aralığını ifade eder. Bu evre; meme bezinin rejenerasyonu ile ineklerin gelecek laktasyondaki süt üretimine hazırlanması, kaliteli kolostrum üretilmesi ve mevcut meme içi enfeksiyonların uzaklaştırılması yönünden önemlidir (Collier ve ark., 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 40 günün altında kuru dönem uzunluğuna sahip hayvanlar, kuru dönem süresi 70 gün ve üzerinde olan hayvanlarla karşılaştırıldığında mortalite oranının erken postpartum dönemde %37 daha az olduğu ve doğum sonrası ilk bir ay içerisinde enerji dengesini pozitifte tuttuğu, mastitis, ketozis gibi sorunların görülme oranının daha düşük olduğu ve süt protein oranının yükseldiği belirlenmiştir (Van Kneysel ve ark., 2013; Shahid ve ark., 2015). Ancak kısa kuru döneme sahip ineklerin ilk laktasyonda % 30, ikinci laktasyonda ise % 50 oranında süt veriminde düşüş gözlenmiştir (Nickerson, 2010). Diğer taraftan 70 günün üzerinde uzun kuru dönem süresine sahip ineklerde vücut kondisyon skorunun (VKS) artışına bağlı olarak metabolik sorunların görülme insidensi, mortalite oranının arttığı ve doğum sonrası açık gün süresinin uzadığı saptanmıştır (Shahid ve ark., 2015).

Laktasyondan kuru döneme geçişte meme dokusunda bir takım fizyolojik değişimler şekillenir. İlk değişimin gerçekleştiği aktif involüsyon dönemi yaklaşık iki hafta sürer. Bu dönemde sağım durduğundan memede süt birikimi olur. Aktif involüsyon döneminde meme bezindeki alveol ve epitel hücrelerinin atrofisi şekillenir. Alveoler sistemin involüsyonu ile memenin i yüzey alanı azalır. Sonuçta, sadece büyük süt kanalları varlığını devam ettirir (Hogan ve Smith, 2003). Kuru dönem başlangıcından kısa süre sonra meme başı keratin bir plak tarafından kapatılır. Ancak genetik faktörler ve travmatik nedenler sonucu doğrudan meme başı yapısından

kaynaklanan sorunlara bağlı olarak hayvanların %23'ünde keratin plağın 6. haftada kapanmadığı belirtilmektedir (Kr mker ve Friedrich, 2009).

Aktif involüsyon aŗamasında meme sekresyonlarının hacim ve kompozisyonlarında da değişimler olur. Bu dönem içerisinde meme dokusunda gözle görülen bir dolgunluk vardır. Bu dolgunluk bir hafta kadar sürer. Histolojik değerlendirme yapıldığında aktif involusyon aŗamasının baŗlangıcında alveol epitel hücrelerinde lizozom sayısında artıŗ vardır. Lizozomlar involüsyon için gerekli olan otofagositozis iŗlemine katılırlar. Sekret rik hücrelerde lizozom aktivitesine bağlı dejenerasyon baŗladıķķa bazal membrandan ayrıŗma şekillenir. Bu s reden sonra meme dokusu hızla küçülür. Hücresel aktivasyona ek olarak meme sekresyonlarında plazmin aktivasyonu artar ve önce kazein     n r ve yıkımlanmaya uğrar. Ayrıca süt yağ oranı d ŗer. İmmunoglobulin (Ig) konsantrasyonu artar. Fakat bu artıŗ hiçbir zaman kolostrogenesis aŗamasındaki düzeye ulaŗamaz. Aktif involüsyon sürecinde laktoferrin konsantrasyonunda da artıŗ meydana gelir. Laktoferrin, globuler yapılı antimikrobiyal fonksiyonlu proteindir. Memenin mukozal immunitesinde görev alır. Laktoferrin nötrofil lökositlerin ikincil granüllerinde bulunur. Bu hücrelerin fagositik aktivitesinin artmasında görev alır. Laktoferrin ayrıca bir antioksidandır. Yangı ve involüsyon döneminde şekillenen hücresel farklılaŗmaların neden olduğu oksidatif dejenerasyonu sınırlandırır. Meme dokusunda demire bağlanarak bakteriler tarafından kullanımını engelleyen laktoferrin konsantrasyonu artarken, bakterilerin demiri kullanmasını sağlayan sitrat konsantrasyonu d ŗer (Hogan ve Smith, 2003, Seeth ve ark., 2015). İneklerde kuru dönem baŗlangıcında antioksidan mekanizmalarda önemli rol oynayan selenyum (Se), mangan (Mn), bakır (Cu),  inkonun (Zn) ve A, D, E vitaminlerini düzeyleri meme laktoferrin aktivasyonunu pozitif yönde etkilemektedir. Ayrıca, enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkabilecek yangısal reaksiyonların uzamasına bağlı oluŗacak olumsuz etkileri önlemektedir (Spears ve Weiss, 2008). Aktif involüsyon sürecinde meme dokusunda şekillenen süt birikimi, meme baŗından süt kaçağı, meme dezenfeksiyonunun durması, meme sekresyonunda meydana gelen bir takım fizyolojik değişimlere bağlı olarak kuru dönem baŗlangıcında yeni enfeksiyonlara duyarlılık artabilir. Bu dönemde meme dokusunda enfeksiyona neden olan etkenler farklılık gösterebilir. Aktif involüsyon döneminde meme içi enfeksiyon

oluşturma kabiliyeti yüksek bakteriler genellikle koliformlar (Hogan ve Smith, 2003; Biggs, 2009) ve streptokokus'lardır (Nickerson, 2010).

Aktif involüsyonu durağan involüsyon süreci izler. Meme dokusunda bu süreçte çok az miktarda sekresyon bulunur. Bu durum bakterilerin üremesini engeller. Durağan involüsyon fazında antimikrobiyal faktörlerin sekresyonlarının yüksek oluşu ve bakterilerin meme başı kanalından invazyon oranı düştüğü için meme dokusu yeni enfeksiyonlara karşı daha da dirençlidir. Aktif involüsyon döneminde olduğu gibi laktoferrin ve immunoglobulin konsantrasyonu oldukça yüksek iken, sitrat konsantrasyonu düşük seviyededir. Meme dokusunda Sitrat/Laktoferrin oranı laktasyon sürecinden 100 kat daha düşüktür. Meme dokusu histolojik açıdan değerlendirildiğinde etkin bağışıklık hücreleri lenfositlerdir. Makrofajlar da oldukça yoğun şekilde meme dokusunda bulunurlar. Nötrofil lökositlerin miktarı ise oldukça düşük seviyededir. İmmun hücrelerin ve sekresyon karakteristiğinin etkisiyle durağan involüsyon döneminde antioksidan mekanizması yüksek hayvanlarda şekillenebilecek meme içi enfeksiyonlar klinik aşamaya gelmeden ortadan kalkar. Özellikle durağan involüsyon aşamasında meme dokusu koliform mastitis etkenlerine karşı oldukça dirençli iken; *Streptococcus uberis* ve *Streptococcus agalactiae* etkenlerinin neden olduğu mastitislere ise oldukça duyarlıdır (Seeth ve ark., 2015).

Sitokinlerin veya yangısal indikatörlerin ineklerde kuru dönem başlangıcından itibaren artışı mastitis veya yangısal sorunlar ile doğrudan ilgilidir (Trevisi ve ark., 2015). Kuru dönem başlangıcından itibaren kuru madde alımı, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), serum amiloid A ve laktat gibi belirteçlerin konsantrasyonlarının takibi yapılarak postpartum dönemde olası retensiyon sekondinarum ve topallık riskleri belirlenebilir (Dervishi ve ark., 2016, Zhang ve ark., 2015). Kuru dönem başlangıcında kas doku metabolizmasının değerimi veya meme dokusu yangılarına bağlı olarak artan laktat konsantrasyonu, T-lenfositlerin bakterilere karşı sitotoksik etkilerini ve dendritik hücrelerin antijen sunma yeteneğini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Bu durum doğrudan nötrofil lökositlerin hareket ve bakterileri öldürme kapasitesini olumsuz olarak etkiler. Doğumdan 8 hafta önce yangısal reaksiyonlara bağlı olarak artan IL-1 ve IL-6 hepatositlerden serum

amiloid A ve haptoglobulin gibi akut faz proteinlerinin salınımına neden olur. Serum amiloid A yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanır. Bu sayede karaciğerde endotoksinlerin temizlenmesinde görev alır. Haptoglobulin hemoglobine bağlanarak kan dolaşımında bakterilerin demiri kullanmasına engel olur. Ancak bu reaksiyonun plasentomlar üzerindeki negatif etkisi nedeniyle doğum sonrası retensiyon sekondinarum oluşma insidensi yüksektir (Dervishi ve ark., 2016).

Düvelerde, anne karnında başlayan meme bezi gelişimi, gebeliğin son iki ayında isometrik evreden allometrik evreye geçerek devam eder (Akers, 2017). Kuru dönemde meme gelişimi hormonal profil ile yakından ilişkilidir. Meme gelişimi üzerine östrojen ve progesteron sinerjistik etki yaparlar. Kuru dönem başlangıcından itibaren yüksek seyreden östron sülfat meme dokusunda progesteron reseptör sayısını artırır (Tucker, 2000). Hormonal etki ile meme dokusunda duktal uzama, dallanma, duktal genişleme, hücre proliferasyonu ve lobuloalveoller gelişim şekillenir (Akers, 2017). Mammogenik etkisi bulunan östrojen hormonu; hipofiz bezi ve böbreklerden büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Östrojen ayrıca lokal büyüme faktörlerini de etkileyerek otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığı ile mammogenezisi etkiler (Tucker, 2000). Meme gelişimi üzerine; insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming Growth Factor; TGF), fibroblast büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, makrofaj koloni stimule edici büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin de önemli etkileri bulunmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada TGF- β 'nın mammogenezisi inhibe ettiği ancak ineklerde TGF- β 'nın etkisinin konsantrasyonuna bağlı olarak meme dokusunda stimulator ve inhibitör bir mekanizmaya yol açtığı belirlenmiştir (Tucker, 2000). Meaney, 1981; Trinidad ve ark., 1990; Myllys, 1995, düvelerde prepartum meme içi enfeksiyonların % 20 ila 97 arasında değiştiğini vurgulamışlardır. Ancak bu dönemde klinik mastitis insidensi düşük; subklinik mastitis insidensi yüksektir (Fox, 2009). Prepartum enfeksiyon oranı yüksek olmasına karşın düvelerde meme dokusunun ne zaman ve nasıl enfekte oldukları tam olarak bilinmemektedir. Patojenlerin geçişi hayvanların birbirini emme davranışı, sineklerin varlığı, kuru dönemdeki inek ve düvelerin beraber tutulması ve hayvanların yaşadığı çevrenin hijyenik olmamasına bağlı olarak meydana geldiği hipotezleri mevcuttur. Doğum öncesi meme başının keratin plağın kaybolmasına bağlı

olarak açılması düvelerde meme enfeksiyonuna neden olur. Düvelerde doğumdan 80 gün önce meme kanalı açık değilken doğumdan 60 gün önce meme başı kanallarının yarısının açıldığı gözlenmiştir (Krömker ve Friedrich, 2009). Doğum zamanında şekillenen düve mastitislerinin %77'sinin kaynağı doğum öncesi süreç ve bu süreçte enfeksiyona maruz kalma durumudur (De Vliegher ve ark., 2012).

Düvelerde 14 ila 26 aylık yaş aralığında enfekte olmayan meme dokularında alveoller küçük, tek katlı küçük luminal boşluğu çevreleyen küboidal hücreler ve çok az sekresyon belirlenmiş; meme loblarının yarısında interalveoler bağ doku saptanmış; az sayıda lökosit ve lenfosit gözlenmiştir. *S.aureus* ile enfekte meme dokusunda aşırı miktarda interalveoler bağ doku, luminal alanlarda azalma, luminal ve stromal alan içerisinde özellikle lenfosit ve nötrofil lökosit infiltrasyonu, kanalların epitel katmanlarında ve sisternalarda hiperpilazi, paraneşim dokuda makroskobik ve mikroskobik apseler belirlenmiştir. Enfekte meme dokularında lökositozisin daha ciddi düzeyde olduğu saptanmıştır. Ayrıca bez sisternası ve sekretör dokularda daha yüksek düzeyde lökosit infiltrasyonu artışı tespit edilmiştir (Trinidad ve ark., 1990).

Düvelerde selenyum ve E vitamini emjeksiyonlarının, klinik mastitis insidensini azaltması üzerindeki etkinlikleri çelişkilidir. Selenyum, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini artırır. Her ne kadar meme içi enfeksiyon oranı ve somatik hücre sayısı düşürse de (De Vliegher ve ark., 2012); enfeksiyon risk oranını azaltmadığı gözlenmiştir (Ceballos- Marquez ve ark., 2010). LeBlanc ve ark., (2002) doğum öncesi parenteral E vitamini uygulamalarının klinik mastitis olgularının azaltılması üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını; Bouwstra ve ark., (2010a) ise klinik mastitis insidensini artırdığını açıklamışlardır. Bağışıklık hücreleri ve somatik hücreler için önemli bir role sahip olduğu bilinen bakır elementi, antioksidan etkinliği ile klinik mastitis insidensini azaltır (Heinrichs ve ark., 2009). Çinko meme epitelinde bariyer görevine sahip olup keratin plak oluşumunda görev alır. Ancak düvelerde meme sağlığı üzerine etkinliği tam olarak belirlenememiştir (Heinrichs ve ark., 2009).

Kuru dönem başlangıcında ineklerde rasyon değişimine bağlı olarak rumende laktat üreten bakterilerin (*Streptococcus bovis*) sayısı azalır. Dolayısıyla laktat; asetat, propiyonat ve uzun zincirli yağ asitlerine dönüştüren bakterilerin (*Megasphaera elsdenii*, *Selenomas ruminantium*) oranı düşer. Kaba yem tüketiminin artması ile birlikte selülitik bakteri ve metan üreten bakteri sayısı artar. Ayrıca rumen papillalarının uzunluğu azalır ve rumen mukozasının uçucu yağ asitleri emilim kapasitesi düşer. Son yıllarda yapılan çalışmalarda papilla uzunluğu ve genişliğinin yanısıra papilla yoğunluğunun da emilim üzerine etkisi bulunduğu belirlenmiştir (Steele ve ark., 2016). Düvelerde de kuru dönem başlangıcında ineklerdekine benzer bir rumen mikrobiyal florası bulunmaktadır. Erişkin ruminantlarda rumende kompleks anaerobik mikrobiyel ekosistem vardır. Bu sistemde protozoalar, selülotik bakteriler, sülfat indirgeyici bakteriler, hidrojen kullanan türler (methanogenler) ve mantarlar bulunur. Bu floranın gelişimi doğumla beraber başlar ve vaginal kanal, fekal materyal, deri, saliva ve kolostrum florasından etkilenir. Düvelerde rumen mikrobiyomu doğrudan buzağılık aşamasından etkilenir (Khan ve ark., 2016). Buzağılık aşamasındaki yem tüketimine bağlı olarak mikrobiyom karakteristiği şekillenir. Ancak rumenin çekirdek mikrobiyomu hayvandan hayvana farklılık gösterir ve rasyon değişimi ile konağın genetiği gibi faktörlerden etkilenmez (Jami ve Mizrahi, 2012; Petri ve ark., 2012). Rumenin hücresel farklılaşması ve epitel gelişiminden sorumlu genler de meme dokusunda olduğu gibi TGF- β ekspresyonu tarafından kontrol edilir (Steele ve ark., 2016).

Kuru dönem başlangıcında VKS'nin postpartum sağlık, verim, metabolizma üzerine etkileri ile ilgili detaylı çalışmalar bulunmamaktadır. Yüksek verimli hayvanlarda VKS'nin kuru dönemde artışına bağlı olarak süt verimi artar (Domecq ve ark., 1997). Kuru döneme girişte VKS 4 puan ve üzeri olan hayvanlarda postpartum dönemde daha fazla reproduktif ve lokomotor sistem problemleri gözlenir (Gearhart ve ark., 1990). Ayrıca kuru dönem içerisinde VKS kaybı postpartum VKS değişimini olumsuz etkilemekte, kayıp yaşayan hayvanlarda daha yüksek oranda sürüden çıkma, topallık ve reproduktif problemler ile karşılaşmaktadır (Bjerre-Harpøth ve ark., 2014).

Kuru dönemde VKS değişimi rasyon ile doğrudan ilişkilidir (Bjerre-Harpøth ve ark., 2014). Kuru dönem besleme stratejisinin karaciğer yağ metabolizması üzerine doğrudan etkisi bulunur (Damgaard ve ark., 2013). Kuru dönem rasyonlarında rasyon içeriği ve rasyondaki enerji oranı; esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), beta hidroksi bütirik asit (BHB), glikoz, triasilgliserol gibi metabolik belirteçleri etkiler (Damgaard ve ark., 2013; Janovick ve ark., 2011). Kuru dönem başlangıcından itibaren düşük enerjili rasyon ile besleme fizyolojik olarak daha sağlıklı ve daha başarılı erken laktasyon süreci sağlar. Kuru dönemde aşırı besleme yapılan hayvanlarda postpartum dönemde adipoz dokuda lipolizis kapasitesi artarken; esterifikasyon kapasitesi azalmıştır (Bjerre-Harpøth ve ark., 2014). Dann ve ark., (2006) kuru dönemin ilk yarısında aşırı enerji içeren rasyon ile besleme sonucunda erken laktasyonda metabolik fonksiyon bozuklukları ile karşılaşılabilceğini bildirmiştir. Ancak diğer bir çalışmada ise kuru dönem başlangıcında aşırı besleme doğum sonrası süt üretimini etkilememekle birlikte metabolik profilde pozitif yönlü bir etkileşim ortaya çıkarmıştır (Roche ve ark., 2017). Farklı çalışmalarda ortaya çıkan değişik sonuçlar; aşırı besleme seviyelerinde farklılık, rasyon içerikleri ve doğum anı VKS'si gibi faktörlerin etkisi altındadır (Roche ve ark., 2017). VKS sadece kuru dönemde değil kuruya çıkarmadan önceki ileri dönem laktasyondaki rasyondan da etkilenebilir. Bu etkilenmenin sonucunda postpartum VKS ilişkili sorunlar gözlenebilir (Roche ve ark., 2017).

Gebeliğin son dönemi metabolik ihtiyaçların arttığı bir süreçtir. Gebeliğin ilk 180 gününde metabolik enerji ihtiyacı yaklaşık %16 artar. Gebeliğin son 3 ayında ise bu ihtiyaç %175 artış gösterir. Yine bu dönemde vücudun ısı üretim kapasitesi % 59 artar (Collier ve ark., 2017). Bu süreçte fetal büyüklük 25 kg'dır ve fötüsün günlük enerji ihtiyacı yaklaşık 567 kcal/gündür. Protein ihtiyacı 62g/gün; kalsiyum (Ca) ihtiyacı 23g/gün, fosfor (P) ihtiyacı günlük 16g'dır. Gebeliğin 250. günü ile postpartum 4. günde enerji ve ihtiyaç düzeyleri karşılaştırıldığında; glikoz ihtiyacı 3, aminoasit ihtiyacı 2 ve yağ asidi ihtiyacı 5, kalsiyum ihtiyacı 4 kat artar (Waldron, 2007).

Kuru döneme girişte kanda progesteron ve östron sülfat düzeyleri yüksektir. Ayrıca gebelik spesifik protein B, gebelik ilişkili glikoproteinler yüksek bir seyir izler (Kindahl ve ark., 2002).

1.3. Periparturient 3 Haftalık Süreç ve Fizyolojisi

Sürü sağlığı açısından en kritik dönemden birisi kuru dönemden laktasyona geçiştir. İneklerde geçiş dönemi; gebeliğin son aşaması, doğum ve laktasyonun başlangıç dönemini içine alan süreçtir. Diğer bir deyişle doğumdan 3 hafta öncesi ile doğum sonrası 3 haftayı içine alır (Bell, 1995).

Gebeliğin son 2-3 haftası boyunca rasyon içerikleri laktasyona adaptasyon amacıyla değiştirilir. Özellikle bu dönemde artan enerji, protein, vitamin ve mineral ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla rasyonda tane yem oranı kademeli olarak artar (Zebeli ve ark., 2015). Rasyonda meydana gelen bu kademeli değişim prepartum 9. haftadan itibaren küçülen rumen papillalarının uzamaya başlamasını, rumen epitel yüzeyinin ve mikrobiyotasının yüksek tane yem içeren rasyona adaptasyonunu sağlar (Zebeli ve ark., 2015; Martens ve ark., 2012). Doğum zamanına yakın süreçte VKS belirli sınırlar içerisinde tutularak istenmeyen aşırı enerji alımından korunma sağlanabilir (Zebeli ve ark., 2015). Fizyolojik olarak rumen pH'sı yem tüketiminden sonra düşer ancak hızlı yem tüketimi sonrasında pH'daki düşüşün seviyesi daha da artar. Bu durum, salivasyonun azalmasına bağlı olarak rumenin tampon kapasitesinin düşmesi ile açıklanır (Beauchemin ve ark., 2008). Ancak sık ve yavaş yem tüketimi ile rumen pH'sı korunabilir. Rumen pH'sını korumak adına geçiş dönemindeki hayvanlara total miks rasyon dağıtım sıklığı ile yem tüketimi açısından hayvan başına düşen alan artırılmalı ve stres faktörleri ortadan kaldırılmalıdır (Zebeli ve ark., 2015).

Gebeliğin son üç haftasında metabolik ihtiyaçlar en üst düzeye ulaşır. Kuru dönem başına göre kuru madde alımı %10 ila 30 arasında düşer. Her ne kadar kuru madde alımını azaltan mekanizma tam olarak bilinmese de bu durum üzerine doğum sürecindeki steroid hormon konsantrasyonu değişiminin etkili olduğu düşünülmektedir (Drackley ve ark., 2005). Doğumun gerçekleştiği gün yem tüketimde güçlü bir düşüş şekillenir (Huzzey ve ark., 2007). Doğumu izleyen ilk 4 gün kuru madde alımının düşmesinde periparturient steroid hormon değişimleri ve endorfin

salınımının artmasına bağlı olarak gastrointestinal sistem motilitesindeki azalmanın önemli etkisi vardır (Collier ve ark., 2017).

Kuru madde düşüşünü etkileyen faktörlerden birisi de karaciğer metabolizmasıdır. Kuru dönemde ad-libitum besleme stratejisi ile yüksek enerjili rasyon tüketen hayvanlarda postpartum 1. günde karaciğerin esterifikasyon kapasitesi artarken, oksidasyon kapasitesi ise düşer (Drackley ve ark., 2005). Bu durum karaciğerde trigliserid birikimini artırır (Litherland ve ark., 2011). Kuru dönemin sonlarında enerji ihtiyacını karşılamak üzere adipoz dokuların metabolize olması sonucu ortaya çıkan NEFA'nın mitokondri tarafından ne şekilde değerlendirileceğini mitokondrial membran belirler. Mitokondrial membran aracılığı ile NEFA mitokondriye girer, oksidasyona uğrar veya mikrozomal esterifikasyon aracılığı ile gliserid oluşumuna katılır. İkincil olarak gliserol fosfat asil transferaz (mGPAT) mitokondrial form aracılığı ile asiltrigliserid sentezini gerçekleştirir. Kuru dönem süresince hepatik mGPAT mRNA miktarı düşer (Drackley ve ark., 2005). Ancak kuru dönemde aşırı beslenenlerde mGPAT'nın periparturient dönemde sabit kaldığı da bildirilmiştir (Van Den Top ve ark., 1995).

Esterleşmemiş yağ asitlerinin metabolize olmak amacıyla karaciğere geliş miktarı veya beta oksidasyon aktivitesi, trigliserid birikimini belirleyen esterifikasyon enzimlerinden daha önemlidir. NEFA'nın mitokondride karbondioksite veya keton cisimlerine dönüşümünü kontrol eden enzim carnitine palmitoyl transferase (CPT-1)'dir. Propiyonat metabolizması süresince CPT-1 enzim aktivitesi asetil-coA karboksilaz ürünü olan malonyl-coa tarafından engellenir. Malonyl-CoA aktivitesi enerji durumuna göre farklılık gösterebilir. Carnitine Palmitoyl Transferase -1 enzim aktivitesi prepartum süreçte düşük iken; postpartum 1 ve 14. günde % 35 oranında daha yüksektir (Dann ve ark., 2005; Drackley ve ark., 2005). Aşırı besleme yapılan hayvanlar ile sınırlı besleme stratejisi uygulanan hayvanlar arasında esterifikasyon kapasitelerinin oldukça düşük düzeyde farklılık gösterdiği gözlenmiştir ancak CPT-1 aktivitesinin malonyl-coA'ya daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Drackley ve ark., 2005). Bu nedenle kuru dönem besleme stratejilerinin hücresel düzeyde enerji metabolizması üzerine etkili olduğu unutulmamalıdır.

Düvelerde ise ineklerden daha farklı bir durum gözlenir. Düvelerde doğumdan önceki 3 hafta ile 1 hafta arasındaki sürede kuru madde tüketimi vücut ağırlığının %1,7'si kadarken; doğum öncesi son haftada bu değer en fazla %1,23 düzeyindedir (Hayırlı ve ark., 2002). İneklerle kıyaslandığında periparturient dönemde yem tüketimindeki düşüşün az olmasına bağlı olarak düvelerde postpartum sağlık problemleri daha az oranda gözlenir (Heinrichs ve ark., 2009).

Doğumdan önceki üç haftalık süreçte fötusun gelişimi için enerji, protein ve mineral madde gereksinimleri çizelge 1.1'de sunulmuştur.

Çizelge 1.1. Doğum öncesi süreçte fötüsün günlük ortalama ihtiyaçları (Nakada, 2006; Beverly ve ark., 2008).

Gebelik günü/ Günlük ihtiyaç	240. Gün	270. Gün
Fötal Büyüklük (kg)	25	45
Enerji (kcal/gün)	567	821
Protein (g/gün)	62	117
Ca (g/gün)	2,3	10,3
P (g/gün)	1,6	5,4

Fötal büyümedeki ciddi artışa ek olarak geçiş döneminde 10 kg kolostrum üretimi için 11 Mcal enerji, 140 g protein 23 gram kalsiyum ve 9 gram fosfor ihtiyacı doğar (Moran, 2005). Bu artan ihtiyaçlarla kolostrogeneziste immunoglobulin transferi de artar. Çünkü kolostrogenezis periparturient dönem fizyolojisi içerisinde gerçekleşen prepartum maternal Ig'lerin meme dokusu sekresyonuna geçişini kapsayan olaydır (Aleri ve ark., 2016). Kolostrogenezis aşamasında meme dokusundaki Ig konsantrasyonu dolaşımdakinin 5-10 katı kadardır (Larson ve Fox, 1992). Meme sekresyonunda dominant olan immunoglobulin IgG₁'dir. Bu Ig'in meme dokusuna transferi progesteron, östrojen, prolaktin gibi doğum ve laktasyonla ilişkili hormonların değişimine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Immunoglobulinlerin meme dokusuna geçişinde hormonal uyarımların etkisi olduğu gibi; antikörlerin yarı ömürlerini belirleyen ve IgG'lere bağlanarak katabolize edilmelerini engelleyen

neonatal Fc reseptörleri de etkilidir (Kacskovics, 2004). Evrimsel perspektifte ele alındığında yavrunun yaşamasını (fötusun gelişimi, kolostrogenesis ve laktogenesis) etkileyen ihtiyaçlar annenin sağlığından daha önemlidir. Dolayısıyla maternal antikorların yavruya geçişinde sadece kolostrumdaki IgG miktarı önemli değildir. Ayrıca üretilen kolostrum miktarı da yavrunun sağlığı açısından önem taşımaktadır. Kaliteli düzeydeki kolostrumda 50 mg/ml düzeyinde IgG₁ bulunurken; üretilen kolostrumların sadece %30 kadarı bu seviyede Ig içermektedir (McGuirk ve Collins, 2004; Aleri ve ark., 2016).

Prepartum son üç haftalık süreçte düvelerde meme ödemi olarak adlandırılan meme bezindeki intraselüler dokulardaki boşluklara aşırı sıvı birikimi ile karakterize periparturient dönem sorunu ile karşılaşılır. Ciddi olgularda meme dışında ödem, umbilikal alan, vulva ve toraksa kadar yayılım gösterir. Memeye lenf ve venöz akış bozuklukları, pelvik kaviteye fötusun baskısı veya memeye artan kan akış hızına rağmen memeden çıkış yapan kan akış hızının yavaş olması, venöz basınç artışı, etki mekanizması tam bilinmese de doğum öncesi steroid hormon konsantrasyonlarının değişimi meme ödeminin oluşum ve ciddiyetini artırır. Kandaki proteinler (özellikle globülin) konsantrasyonlarının düşmesi vasküler permabiliteyi artırır. Bu da meme ödeminin oluşumuna ortam hazırlar. Düvelerde E vitamini ve çinko eksikliğine bağlı olarak meme ödemi oluşur veya şekillenen olguların ciddiyeti artabilir. Ortamda demirin aşırı bulunması durumunda E vitamini etkisini kaybederken, demir bulunan ortamda çinko ve E vitamininin beraber bulunması sinerjistik etkiye sahip olup ödemin oluşumunu engeller (NRC, 2001).

Prepartum dönemde beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak pre-postpartum VKS kaybı olabilir (Çolakoğlu ve ark., 2017). Bu hayvanların enfeksiyonlara dirençlilikleri azalır. VKS düzeyinde meydana gelen düşüş metabolize edilebilir protein konsantrasyonunu azaltır böylece dolaylı olarak immun supresyona ortam hazırlanır (Houdijk ve ark., 2001). VKS’de meydana gelen düşüş karaciğer dokusunda trigliserid artışına neden olarak yüzey moleküllerinin ekspresyonu azalır. Bu da antikor bağımlı-bağımsız sitotoksitede değişme neden olur. Aşırı kondisyonlu ineklerde orta kondisyonu ve düşük kondisyonlu ineklere göre lenfositlerin

fonksiyonel karakterisitigi değişmiştir. Kuru dönemde yüksek VKS'ye sahip hayvanlarda doğum sonrasında daha ciddi düzeyde VKS kaybı yaşandığından mitojen uyarılmış lenfositler doğumdan itibaren daha düşük seviyede IgM salgırlar (Drackley ve ark, 2005).

Geçiş döneminin en kritik noktalarından bir tanesi de doğum sürecidir. Doğum, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler ile iletişim ve koordinasyon içerisinde üretilen glikokortikoidler tarafından indüklenen stres olgusudur. Bu süreç içerisinde steroid hormon konsantrasyonları başta olmak üzere bir çok mediatör salınımı artar. Beklenen doğum zamanından bir ay önce plazma progesteron hormon konsantrasyonu düşmeye başlar. Aynı anda ftal kortizol artışı ile birlikte östrojen hormonunda da artışı gözlenir. Doğumun yaklaşması ile birlikte maternal glikokortikoid konsantrasyonu ani artışı gösterir. Doğum haricinde fizyolojik ve patolojik faktörlerin uyarıldığı hipotalamus-hipofiz- adrenal bezler akisinden birbirine benzer stres yanıtı oluşur (Diez-Fraile ve ark., 2003). Stres olaylarında norepinefrin, epinefrin ve glikokortikoidler gibi efektör moleküller üretilir. Böylece dolaşıma geçiş yapan norepinefrin ve epinefrin, TGF- β ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Bu sitokinler yangısal yanıt sonucunda ortaya çıkan TNF- α ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Bu proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin kesilmesi immunsupresyon oluşturur ve bu durum hastalıklara duyarlılıkları artırır. Böylece hücresel immunit baskılanırken, antikor ilişkili immunitede artışı meydana gelir. İneklerde baskın glikokortikoid, kortizoldr ve kandaki kortizol seviyesi; T-hücre proliferasyonu, T-hücre gelişimi, komplement moleküllerin etkilerinin modifikasyonu ve immungloblinler üzerine etkili olur. Glikokortikoidlerin doğum sürecindeki hücresel yanıt üzerine etkisi sadece proinflamatuvar salınımı baskılamak değildir. Dolaşımdaki glikokortikoidler hücre yüzeyindeki adezyon molekülü olan L-selektin ve fibrinojen ile toksinleri tanımlayan CD-18 gibi nötrofil yüzeyindeki f reseptörlerinin sayısını azaltarak immun yanıt üzerine etkili olurlar (Mallard ve ark., 2009).

1.4. Doğum Sonrası 3 Haftalık Süreç ve Fizyolojisi

Laktogenezis meme epitel hücrelerinin sekretör olmayan aşamadan sekresyon fazına geçtiği iki aşamalı işlem olarak tanımlanır. Birinci aşamada alveoler epitel hücrelerinde sitolojik ve enzimatik farklılaşma şekillenirken, ikinci aşamada bir takım süt bileşenlerinin salınımı gerçekleşir. Laktogenezis aynı zamanda RNA:DNA oranının meme epitel hücrelerinde artması işlemidir. Laktasyon sürecindeütün önemli bileşenleri olan laktoz, kazein, yağ asitleri ve bir çok mikro besin, vitamin ve mineralin üretimi veya meme lümenine mobilizasyonu gerekir (Zerbe ve ark., 2000). Doğumun yaklaşmasıyla artan östrojen konsantrasyonu ön hipofizden prolaktin salınımına neden olur ve meme hücrelerinde prolaktin reseptör sayısını artırarak laktasyonu uyarır (Tucker, 2000). Aynı zamanda doğumda artan glikokortikoidler de laktogenik etkiye sahiptir. Laktasyon sürecinde meme dokusunun glikoz tüketimi tüm vücuttaki glikozun % 50-85'ini kapsar. Kuru dönem sonuyla kıyaslandığında laktasyonun 3. haftasında glikoz ihtiyacı yaklaşık 2,5 kat artış gösterir. Bir kilogram süt üretimi için 72 g glikoza ihtiyaç vardır. Glikoz, alveollerdeki epitelial hücrelere transfer edilir ve burada laktoza dönüştürülür. Meme dokusuna süt üretimi amacıyla glikoz transferi glikoz transfer edici moleküller (GLUT) aracılığı ile sağlanır. Bu transferde özellikle GLUT 1, GLUT 8, GLUT 12 ve sodyum bağlı glikoz transfer edici molekül (SGLT) 1 ve SGLT 2 görev alır. Ancak bu mekanizmalar içerisinde en önemlisi GLUT 1'dir. Bu molekülün ekspresyonu ve protein yapısı kuru dönemde neredeyse belirlenemeyecek düzeydedir. Laktasyonun başlaması ile birlikte artan glikoz ihtiyacını karşılamak üzere GLUT 1 konsantrasyonu da birkaç kat artar (De Koster ve Opsomer, 2013).

Geçiş döneminde metabolik adaptasyonun sağlanmasında besleme yönetimi önemli role sahiptir (Graugnard ve ark., 2012). Postpartum dönemde kuru madde tüketimi sınırlı iken; enerji, vitamin, mineral ve iz element ihtiyaçları en üst seviyededir. Artan ihtiyaçların vücut rezervlerinden karşılanması ile negatif enerji dengesi (NED) oluşur ve ortaya çıkan bu durumu erken postpartum dönemde vitamin ve iz element ihtiyacı takip eder. Postpartum dönemde azalan kuru madde alımına bağlı olarak ortaya çıkan enerji, vitamin, mineral ve iz element ihtiyacını en alt

seviyede tutumak amacıyla konsantre yem ile besleme yapılır. Böylece lifçe zengin yem miktarı rasyonda düşer ve rumen olumsuz etkilenebilir (Zebeli ve ark., 2010).

Rumende mikrobiyal çeşitlilik ve yoğunluk, epitel yüzey alanı ile birlikte değerlendirildiğinde; bu organın sadece sindirim sisteminde değil konağın immun sistemi ve genel sağlığında da rolü olduğunu göstermiştir (Zebeli ve Metzler- Zebeli, 2012). Rumen mikrobiyal florası dinamik bir role sahiptir. Özellikle mikrobiyal floradaki fizyolojik-simbiyotik ilişkinin bozulması hayvanların sistemik metabolizmasını doğrudan etkiler. Ruminantların postpartal dönemde ortaya çıkan negatif enerji dengesinin olumsuz etkisini yüzeysel seviyede geçirmeleri amacıyla yüksek enerjili rasyon ile beslenmeleri, rumen ortamını doğrudan etkiler. Rumende pH asidik hal alırken ozmotik basınç artar ve rumen mikroorganizmalarının parçalama ve sindirim işlevleri sonucu ortaya çıkan ürünler ile birinci aşamada rumen epiteli karşılaşır. Rumen epiteli ortaya çıkan maddelerin olumsuz etkilerine karşı savunma görevi üstlenir. Böylece postpartum dönemde olası rumen kaynaklı toksikasyonların ciddiyeti azaltılabilir (Chen ve ark., 2012; Hollman ve ark., 2013).

Doğumdan itibaren rumen papillalarında histolojik, morfolojik ve transkriptomik değişimler şekillenerek laktasyona adaptasyon gerçekleşir. Bu değişimi rasyondaki enerji konsantrasyonu doğrudan etkiler. Laktasyona adaptasyonda, keratinositlerin deskuamasyonu ve hücresel farklılaşması, hücreler arası ilişki genleri ve büyüme faktörlerinin salınımlarının değişimi gözlenir (Steele ve ark., 2016). Laktasyona adaptasyon amacıyla geçiş döneminde uygun beslenme stratejileri uygulanarak rumenin bütünlüğü korunabilir. Rumen sağlığı ve bütünlüğü amacıyla yakın kuru dönemden, erken laktasyon dönemine geçiş bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Rasyon içerikleri ruminal pH'yı fizyolojik sınırlar içerisinde tutmak için dengelenmelidir. Rumende sindirilebilir nişasta, rasyondaki toplam nişasta ve kuru madde tüketimine göre ruminal pH düzeyi farklılık gösterebilir. Erken laktasyonda kuru madde tüketimi günlük maksimum 18 kg'dır. Bu tüketimin yaklaşık olarak %16-20'si de rumende sindirilebilen nişastadan oluşmaktadır. Bu düzeyde bir tüketim ruminal pH'yı 6,2'de tutmaya yeterlidir ve bu pH konsantrasyonu ile erken laktasyonda optimal rumen fonksiyonu sağlanabilir (Zebeli ve ark., 2010).

Geçiş dönemi içerisinde metabolizmada meydana gelen değişimlerle birlikte meme dokusu %73, karaciğer, kalp ve akciğerler %22-25 arasında, gastrointestinal sistem organları %29 civarında büyürken enerji tüketimi %28 artar (Lor ve ark., 2013; Collier ve ark., 2017). Doğum sonrası laktasyonun ani başlaması ve laktogenezis mekanizmasına bağlı olarak glikoz doğrudan meme tarafından kullanılır ve glikoza ihtiyaç artar ancak bu süreçte kuru madde tüketimindeki fizyolojik düşüşten dolayı rasyon kaynaklı glikoz üretimi düşer. Birçok karbonhidrat rumende fermente edildiğinden sindirim sisteminden (özellikle bağırsaklardan) çok düşük oranda glikoz emilimi gerçekleşir. Bu mekanizma dolayısı ile glikoz ihtiyacı karaciğerin propiyonatı glikoza çevirmesi ile sağlanır. Postpartum dönemde yem tüketiminin düşmesi, glikoz sentezi için propiyonat ihtiyacının düşmesi anlamına gelir. Meydana gelen glikoz ihtiyacı mikrobiyal ve besinsel proteinlerin sindirimi ile ya da iskelet kaslarının yıkımlanması ile ortaya çıkan amino asitler ve gliserolden elde edilebilir (Collier ve ark., 2017).

Glikoz, bütün yaşayan organizmalarda temel öneme sahip olan eritrosit, beyin ve böbrek hücrelerince kullanılan enerji kaynağıdır. Diğer memelilerle karşılaştırıldığında ruminantların daha farklı bir glikoz metabolizması bulunmaktadır. Ruminantlar diğer türlere göre periferik dokularda daha düşük glikoz ve insülin konsantrasyonuna sahiptir. Monogastrik hayvanlarda glikozun neredeyse tamamı bağırsaklardan emilirken; ruminantlarda bağırsaklardan glikoz emilimi oldukça düşük düzeydedir. Bu canlılarda glikozun büyük kısmı hepatik veya renal glikoneogenezis tarafından sağlanır. Ruminantlarda glikoz üretiminde endojen veya ekzojen substratlar kullanılır. Rasyon aracılığıyla alınan karbonhidratlar rumende fermentasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitlerini şekillendirir. Bu yağ asitleri arasında propiyonat, izobütirat ve valerat bulunur. Laktasyon dönemlerine göre farklılık göstermesine rağmen yem tüketimi, doku mobilizasyonu ve enerji dengesine bağlı olarak glikojenik prekürsörler glikoneogeneziste farklı düzeyde kullanılırlar. Glikoneogenezis amacıyla kullanılan propiyonat %60-74; laktat %16-26; alanin %3-5; izobütirat %5-6; gliserol ve diğer aminoasitler %8-11 kadardır. Laktat endojen ve ekzojen kaynaklı olabilir. Yüksek konsantrasyon içeren rasyonlar rumen florasını selülotikten nişastayı

enzimatik olarak hidrolize etme yeteneği anlamına gelen amilolitik hale dönüşmesine neden olur. Amilolitik flora laktatın üretiminden sorumludur. Ortaya çıkan laktat karaciğerdan glikoz üretimini sağlar. Ancak laktatın aşırı üretimi ineklerin yaşamında problemlere neden olur. Rumende pH konsantrasyonunu düşürerek (sub)linik rumen asidozu riskini artırır. Laktatın bir diğerkaynağı ise iskelet kasları ve diğerkokularda glikozun anaerob oksidasyonudur. Erken laktasyonda laktatı purivata çeviren LDH enzimi artarken, iskelet kaslarında sitrik asit siklusunda görev alan ana enzimler azalır (Kuhla ve ark., 2011; De Koster ve Opsomer, 2013). Özellikle glikoz ihtiyacının ciddi artış gösterdiği süreçte birçok aminoasit glikoza dönüşür. Rasyonda alınan yüksek düzeydeki proteinler ile aminoasitlerin intestinal emilimi gerçekleşir. Bu gibi durumda deri ve iskelet kaslarında protein sentezi azalırken; iskelet kaslarında protein parçalanması artar. İskelet kaslarında glikoz katabolizması laktat üretimini artırır ve indirekt olarak glikoneogenesis desteklenir. Bu dönemde enerji ihtiyacını karşılamak üzere adipoz dokulardan gliserol mobilizasyonu gerçekleşir. Salınan gliserol glikoneogeneziste görev alır (Drackley ve ark. 2001).

Karaciğerkve iskelet kaslarındaki glikojen depoları ineklerde glikozun depo edilmesini sağlar. Kan glikoz konsantrasyonu düştüğünde veya yüksek glikoz ihtiyacı ortaya çıktığında bu depolar mobilize olabilir. Ancak sadece karaciğerdaki glikojen depoları doğrudan kan glikozunu destekler. Bunun nedeni karaciğerdan glikoz-6-fosfatı glikoza çevirme yeteneğidir. İskelet kasları glikoz-6-fosfataz enzimini barındırmaz ve kas dokuda glikoz oluşumu sağlanamaz. Bu nedenle iskelet kaslarındaki glikojen depoları doğrudan kan glikoz seviyesini etkileyemez (Cox ve Nelson, 2004; De Koster ve Opsomer, 2013).

Postpartum dönemde bütün hayvanlar değışen derecede enerji açığına maruz kalırlar. Başarılı bir geçiş dönemi yaşayan sağlıklı hayvanlarda dahi toplam enerji alımı enerji ihtiyacı ile eşitlenemez (Bell, 1995). Büyüme hormonu (GH):insülin oranının artışına bağılı olarak enerji ihtiyacını kapatmak üzere adipoz dokudan NEFA mobilizasyonu gerçekleşir. Doğum zamanında ve erken laktasyonda ön hipofizden salgılanan somatotropin, tıpkı doğum zamanında ve stres anında salınan norepinefrinin etkisine benzer olarak, adipoz dokuların lipolitik sinyallere yanıtını artırır. Negatif

enerji dengesi seviyesindeki artışa bağılı olarak kanda NEFA konsantrasyonu artar. Postpartum dönemde adipoz doku kaynakları lipid birikiminden ziyade NEFA mobilizasyonuna yatkınlık gösterir (Loor ve ark., 2013). Beslenme yönetimi bozukluğu, doğum sonrası dönemde kuru madde alımındaki fizyolojik düşüş ve stres faktörlerine karşı artan duyarlılık NEFA salınımını artırır. Aynı zamanda stres, travma, enfeksiyon sonucu salınan sitokinler NEFA salınımını artırarak karaciğerde yağ birikimini artırır. Postpartum dönemde artan lipolizis, sadece NEFA üzerine etkili değildir. Aynı zamanda plazma lipid fraksiyonlarında değişime neden olur. NEFA karaciğer tarafından metabolize edilir. Yağ asitleri karaciğere geldiğinde trikarboksil asit çemberinde (TCA) tam oksidasyon; çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak karaciğer dışına nakil; beta-oksidasyon yolağı veya peroksimal oksidasyon ile keton cisimciklerine dönüşüm ve trigliserid olarak karaciğerde birikim gibi 4 yolağı takip eder (Drackley ve ark., 2001). Trigliserid ve diğer lipid metabolitleri hepatositlerde ve diğer hücrelerde fiziksel hasara, hücre içi basıncın artışına, hücre boyutunda ve hücre organel sayısında düşüşe neden olur (Bobe ve ark., 2004). Trigliserid birikimi sonucunda insülinin metabolize olma oranı düşerken; karaciğer tarafından üretilen ve vücut açısından oldukça önemli olan toplam protein ve albümin sentezi etkilenmez (Strang ve ark., 1998a). Ancak NEFA'nın artan konsantrasyonu ana taşıyıcı metaboliti olan albüminin fizyolojik fonksiyonlarını etkiler. Albumin bir negatif akut faz proteindir ve sistemik yangı altında konsantrasyonu düşer (Murata ve ark., 2004). Süt ineklerinde doğum sonrası 1. hafta içerisinde albümin konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (Carlson ve ark., 2007; Seifi ve ark., 2007; Trevisi ve ark., 2009). Geçiş döneminde albümin konsantrasyonunun düşmesi ve lipid mobilizasyonuna bağılı olarak NEFA konsantrasyonunda meydana gelen artış, NEFA:albumin oranını artırır. Artan bu konsantrasyon antioksidanların albümine bağlanma özelliklerini de olumsuz etkiler. Yağ asitlerinin aşırı artışı ve albümine bağlanmasıyla bakırın prooksidan aktivite gösterebilmesi için albümine bağlanması güçleşir ve bu nedenle antioksidan aktivite düşer (Gryzunow ve ark., 2003). Negatif enerji dengesi ve karbonhidrat yetersizliğine bağılı olarak postpartum dönemde keton cisimcikleri üretimi artar. Böylece ketozis şekillenir. Yüksek enerjili rasyonla kuru dönem süresince besleme yapmak postpartum birinci günde NEFA'nın esterifikasyon kapasitesini artırır ve karaciğerin NEFA'yı oksidasyon kapasitesini azaltır (Dann ve

ark., 2005). Postpartum dönemde karaciğerin yağ asitleri metabolizmasına adaptasyonunda peroksimal yağ asidi oksidasyon sistemi yardımcı yolak olarak görev alır. Bu yolak vücut adipoz doku mobilizasyonu ile açığa çıkan NEFA'nın artan seviyeleri, peroksimal yağ asidi oksidasyon sisteminin kapasitesinde artıştan etkilenebilir (Grum ve ark., 2002). Böylece karaciğerde yağ birikimi engellenebilir.

Optimal karaciğer fonksiyonunun sağlanması ile ani yüksek süt üretimine kolay bir geçiş sağlanabilir. Geçiş dönemi sürecinde karaciğere yağ infiltrason derecesi artışı karaciğer fonksiyonları ile ters ilişkilidir. Karaciğerde yağ infiltrasyonuna bağlı olarak glikoneogenesis olumsuz etkilenir (Drackley ve ark., 2001; Loo ve ark., 2013). Yağ infiltrasyonu etkisi altında karaciğerin amonyağı ürete detoksifiye etme yeteneği azalır. Doğumdan hemen sonraki süreçte kan amonyak seviyesi ile yağ birikimi arasında pozitif ilişki bulunur (Zhu ve ark., 2000). Geçiş dönemi içerisinde karaciğerin endotoksinleri detoksifiye etme kabiliyeti düşer. Hatta inekler endotoksemik şok ve ölüme duyarlı hale gelir. Karaciğere yağ infiltrasyonu karaciğer fonksiyonlarına doğrudan etkili olmaz, ancak durumun oluşmasına katkı sağlayan faktörlerden birisidir (Rehage, 1996).

Başarılı bir laktasyon için dolaşımdaki kalsiyumun uygun yoğunlukta olması gerekir. İskelet sistemi vücuttaki kalsiyumun %99'unu, fosforun ise %80'ini yapısında bulundurur. Kalsiyum havuzları sıkı bir homeostatik kontrol altındayken, fosfor havuzları ise daha serbest durumdadırlar. Maternal kalsiyum homeostazisini birkaç mekanizma düzenler ve bu mekanizmalar aracılığı ile hipokalsemi engellenebilir. Bu adaptasyonlar; kalsiyumun intestinal emiliminin artması, renal atılımın engellenmesi, kemik rezorbsiyonu ile kalsiyum mobilizasyonunun artışı kapsar. Bu mekanizmalarda üç ana kalsitotropik hormon adaptasyonu sağlar. Bunlar kalsitriol, paratiroid hormon ve kalsitonindir (Weaver ve ark., 2016). Ruminantlarda kalsiyum temelde kemik rezorbsiyonundan sağlanır. Kalsiyum kaybı doğum zamanı bütün memelilerde gözlenirken (Wysolmerski, 2012), bir inek laktasyonun ilk 30 günü içerisinde kalsiyum hemostazisini sağlamak üzere kemik kütlesinin % 9-13 kadarını kaybeder (Goff, 2014). Böbreklerden aktif transport ve bağırsaklardan pasif transport memenin ihtiyacı olan minerali sağlayamaz. Yüksek verimli hayvanlar kemiklerden

mobilize olan kalsiyumu yerine koyamazlar, çünkü kalsiyum yüksek oranda süt ve kolostrumda kullanılmaktadır (Laktasyonda günlük Ca ihtiyacı 50g/güne kadar artar). Kalsiyum homeostazisi ana olarak paratiroid bezleri ile kontrol edilir. Bu bezler kanda kalsiyum konsantrasyonunun düşüşüne ve hipokalsemiye yanıt olarak parathormon salgılar. Laktasyonda kemikten rezorbsiyon işlemi parathormon ilişkili protein (PTHrP) tarafından düzenlenir. Parathormon ilişkili protein, paratiroid hormonu ile aynı G-protein reseptörünü kullanır (Wysolmerski, 2012). Kemik demineralizasyonunda osteoblastlardaki PTHrP sinyal G-protein reseptörleri aracılığı ile osteoblast hücre proliferasyonu azalarak, osteoklast hücre farklılaşmasından sorumlu genlerin üretimi artar. Bu yol aracılığı ile meme dokusu ilişkili PTHrP annenin kemik dokusunda kalsiyum konsantrasyonunu restore etmek için mineral ayrışması, kalsiyum salınımı ve ilgili sinyallerin başlamasından sorumludur.

Kalsiyumun %50'si albümine bağlanırken, %42-48 kadarı iyonize formdadır. İyonize form kalsiyumun kandaki aktif formudur. Diğer kalan %2-8 kadarı ise sitrat, fosfat, bikarbonat ve sülfat gibi çözünebilir anyonlara bağlanır. 600 kg'lık bir inekte plazma havuzunda 3-3,5 gram kadar kalsiyum bulunur. Diğer 8-9 g kalsiyum kemikler dışında ekstraselüler sıvıda bulunur. 7,8-8,5 kg kalsiyum iskelette yer alır. Paratiroid hücreleri kalsiyum duyarlı reseptör aracılığı ile ekstraselüler iyonize kalsiyum miktarını belirler. Bu reseptörler paratiroid hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve iyonize kalsiyuma bağlanır. Parathormon proksimal renal tubuler sıvıdan kalsiyum reabsorbsiyonunu sağlar (Goff, 2014).

Fizyolojik koşullarda 1,25-dihidroksivitamin-D intestinal emilimi artırmaktan ve kalsiyumun renal absorbsiyonu ile kalsiyum ve fosforun kemik reabsorbsiyonunun artışından sorumludur. Bu hormon böbrekler tarafından kan parathormon (PTH) seviyesinin artışına yanıt olarak vitamin D kullanımı ile oluşturulur. Paratiroid hormon renal fosfat atılımını ve daha önemlisi salyada fosfat sekresyonunu artırır. Kalsitonin; artan serum Ca miktarına karşılık olarak tiroid bezinden salgılanır ve kemikte mineral birikimini artırır. İntestinal emilimi azaltır ve idrar ile kalsiyum atılımını artırır (Goff ve ark., 2002).

Laktasyon başlangıcında her inek belirli bir seviyede hipokalsemi yaşar. Ancak hipokalseminin süresi ve klinik-subklinik seyirli olması ineğin bireysel kalsiyum homeostazis mekanizması ile ilgilidir (Goff, 2014). Subklinik hipokalsemili hayvanlarda daha fazla derecede vücut yağ mobilizasyonu şekillenerek, daha yüksek düzeyde NEFA konsantrasyonu mevcuttur. Yine bu hayvanlarda normokalsemik hayvanlara kıyasla ketozis ve yağlı karaciğer riski yüksektir.

1.5. Geçiş Döneminde İmmunité

İnekler hastalıklara karşı yapısında karmaşık ilişkisi bulunan hücreler ve çözünebilir mediatörler bulunduran dinamik bir immun sistem tarafından korunur. Bu immun sistem doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık olarak isimlendirilen iki farklı kısımdan meydana gelir. Doğuştan gelen immunité aynı zamanda spesifik olmayan yanıt olarak da bilinir. Genellikle nötrofil lökositlerin aracılık ettiğı ve bunlara ek olarak natural killer hücreleri ve makrofajların bulunduğu sistemdir. Doğuştan gelen bağışıklık mekanizması konağı patojen girişı ile aktive olur. İmmun savunma sistemi içerisinde nötrofil lökositler predominanttır ve aktivasyona yanıt olarak enfeksiyon bölgesine göç ederler. Nötrofiller patojenleri fagosite edip bakterisidal etkilerini respiratörük yakma aracılığıyla kullanılarak öldürürler ve ortaya reaktif oksijen türleri çıkar. Kazanılmış immunité veya spesifik immunité ise patojen spesifik olmayan immun sisteminden kurtulduğunda veya bu sistem tarafından elemine edilemediğinde harekete geçer. Antijen spesifik yanıt oluşur. İmmünolojik hafıza sayesinde immun reaktivite sağlanır ve antijen elimine edilir (Sordillo ve ark., 1997).

Memelilerde spesifik olmayan immunitenin hücresel ve moleküler kollarını polimorfnüklear lökositler (PMN) oluşturur. Polimorfnüklear lökositler vücutta en hayati ve en birinci sırada olan mobil fagositlerdir (Mehrzağ, 2012). Polimorfnüklear lökositlerin şemotaksis, diapedezisi, fagositozisi ve mikrobisidal aktiviteleri oldukça karmaşık olaylardır. İnvaze olan patojen mikroorganizmalara karşı mikrobisidal etkili bir çok farklı enzim bulunmakta ve mikroorganizmaların lipid, protein ve

karbonhidratlarını parçalamaktadır. Bu enzimler hücre içerisinde bulunup etki gösterebildiği gibi hücre dışında da etkili olabilirler. İnvaze olan patojenlere karşı PMN etkinliği yüksek oranda diapedezis oranı ile ilişkili olduğu gibi, bu hücrelerin reaktif oksijen türleri (ROS) üretme kapasiteleri de oldukça büyük öneme sahiptir (Mehrzağ ve ark., 2001). Nötrofil lökositlerde yüksek miktarda ROS üretimini sağlayarak patojenlerin ortadan kalkmasına neden olan bir savunma sistemi de bulunmaktadır. Bakteri PMN yüzey reseptörlerine tutunduktan sonra fagositozis ve respiratörük yakma kapasitelerinde ciddi bir artış şekillenir. Fagositozis işlemi enerji-bağımlı bir olay olup, bu işlemin gerçekleşmesinde hücresel yapının bozulmamış olması gerekir. Reseptör uyarımı sonrasında mikroorganizmanın etrafı sarılarak fermuar mekanizması ile tamamen kaplanır. Nötrofiller proteolitik enzimlerle fagolizozom içerisindeki mikrobiyayı yok edebildiği gibi daha önemli görev yapan bir sisteme de sahiptirler. Bu sistem sayesinde, fagolizozom içerisindeki moleküller oksijen, reaktif oksijen türlerine dönüştürülerek fagosite edilen mikroorganizmaların yok edilmesi sağlanmaktadır. Bu sistemdeki ROS üretim mekanizması phagocyte oxidase system (phox) ve nikotinamin-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz tarafından sağlanır (Mehrzağ ve ark., 2001; Mehrzağ, 2012). Nötrofil lökosit sitozolünde NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile nitrojen oksit (NOX) pompası elektronları ortaya çıkarak, phox'un temel bileşeni olan flavositokrom b 558 sayesinde fagolizozomal membrandan geçiş sağlar ve fagolizozom içerisindeki moleküller oksijenin süperoksid anyonuna (O_2^-) indirgenmesi sağlanır. Böylece respiratörük yakmanın ilk basamak reaksiyonu başlar. Hücre içerisine alınan patojenin daha etkili sindiriminde fagozom içerisindeki asidik pH'nın sağlanması amacıyla NOX aktivitesi ve potasyum (K) akışı önemlidir. Normal şartlar altında fagolizozom içerisindeki pH 10 dakikadan kısa bir süre içerisinde yaklaşık 4'e kadar düşer. Mikrobiyal ajanın sindirilmesinde görevli birçok peptid ve enzim bu pH'da aktivite gösterir. Bakteri hücre membranına tutunduktan sonra hücre tarafından ROS üretimi başlar ve bu üretim bakteri hücre içine alındığında da devam eder. Hücre içine bakteri alınmadan önce ROS salınımı hücre dışına olurken, hücre içine alınınca salınım hücre içinde devam eder (Mehrzağ, 2012).

İmmünsupresyon, nötrofil trafiğinin, fagositozis ve oksidatif yakma

kapasitesinin bozulması ile karakterizedir. Polimorfnükleer lökosit fonksiyon bozukluğu multifaktöriyel olup metabolik ve hormonal faktörler bu durumu olumsuz etkiler (Suriyasathaporn ve ark., 2000; Lai ve Gallo, 2009). Strese maruz kalan hayvanlarda yangısal yanıtta gecikme şekillenir (Shuster ve ark., 1996). Doğumun mekanizması içerisinde görev alan glikokortikoidler immunsupresant olarak bilinirler. Fakat meydana getirdikleri immunsupresif etkinin oldukça kısa olması nedeniyle uzayan immunsupresyona glikokortikoidler tek başına neden olmamaktadır (Roth ve Kaeberle, 1981). Laktasyon sürecinde, immun yanıtın düşmesinden sorumlu, glikokortikoidler ile büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in üretimi devam eder (Preisler ve ark., 2000; Aleri ve ark., 2016). Her ne kadar laktasyonun ani başlangıcına bağlı olarak immun yanıtın düştüğü düşünülse de mastektomize ve normal hayvanlarda doğumla beraber benzer immun yanıt oluştuğu saptanmış, meme dokusunun immunitenin düşüşüne belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Fakat mastektomize edilmeyen hayvanlarda immun yanıtındaki düşüş daha uzun süreli bir seyir izlemiştir. Dolayısı ile laktasyonun immunsupresyonun süresini uzatabileceği düşünülmektedir. Doğum sürecinde artan kortizol konsantrasyonu ile immun hücre yüzey reseptörlerinin sayısı azalıp dolaylı bir immunsupresyon oluşurken; laktasyon sürecinde artan prolaktin immun stimulatör bir etkiye sahiptir (Aleri ve ark., 2016). Kehrli, 2015 tarafından yayınlanan bir derlemede, Roth ve ark., (1983) tarafından yapılan çalışma sonucunda östrus siklusunda foliküler fazdaki östrojenin veya yüksek oranda östrojen enjeksiyonunun nötrofil lökosit üzerine herhangi bir etkisi bulunmazken, supra-fizyolojik östradiol konsantrasyonu nötrofil lökosit fonksiyonlarını baskılandığı; Comline ve ark., (1974) tarafından yapılan çalışmada ise yüksek konsantrasyondaki östrojenler immunsupresyon ile ilişkili olup, doğum öncesinde toplam plazma östradiol konsantrasyonu ineklerde normal östrus konsantrasyonundan 10 kat fazlasına kadar artabileceği bildirilmiştir. Gebeliğin son döneminde bu hormonal artışa duyarlı olan immun hücrelerin fonksiyon kaybı ile sonuçlanır (Kehrli, 2015). Doğum zamanı meydana gelen immunsupresyonun nedeni tam olarak anlaşılmasa da laktasyonun başlaması ile ortaya çıkan metabolik değişikliklere bağlı oluşan çeşitli faktörler immunsupresyon üzerine etkilidir (Goff, 2006). Periferik kan mononükleer hücrelerin popülasyonu, fonksiyonu ve kompozisyonu laktasyonun başlaması ile ortaya çıkan metabolik taleplerden direkt

olarak etkilenirler (Kimura ve ark., 2002).

Polimorf nüklear lökositlerde glikojen konsantrasyonu doğumdan sonraki 1-3 haftalar arasında düşüktür ve kontaminasyona oluşturulan yanıt düşük düzeydedir (Galvao ve ark., 2010). Kan glikoz konsantrasyonu PMN glikojen konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olup, glikoz konsantrasyonunun kandaki düşüklüğüne bağlı olarak PMN glikojen miktarı da düşer. Kan glikoz seviyesindeki düşüş doğum öncesi dönemde başlar (Vazquez- Anon ve ark., 1994). Lökositler için glikoz önemli bir enerji kaynağı olmasına rağmen, doğum sırasında şekillenebilen akut hipoglisemi lökosit fonksiyonlarını bozarak, enfeksiyon oluşum riskini artırır (Ohtsuka ve ark., 2006; Blondet ve Beilman, 2007). Periparturient dönemde şekillenen negatif enerji dengesi, ineklerde PMN fonksiyon ve aktivitesini olumsuz etkiler. Yüksek NEFA konsantrasyonu immun sistemdeki doğal ve kazanılmış bağışıklığın bozulmasından sorumludur (Hammon ve ark., 2006). Benzer olarak PMN'lerin in vitro fagositik ve bakterisidal kapasiteleri keton cisimciklerinin konsantrasyonuna bağlı olarak doğum zamanında düşüş gösterir (Suriyasathaporn ve ark., 1999). Polimorf nüklear lökosit aktivitesinin belirlenmesinde PMN fagositosis yeteneği ve oksidatif yakma kapasitesinin ölçümü önemli olmasına rağmen, kapillar venlerden enfeksiyon alanına göç yeteneği ve yeteri miktarda PMN üretimi de öneme sahiptir (Mendonça ve ark., 2013).

Hipokalsemi ineklerde stres yapıcı faktördür. Doğumun başlangıcında süt ineklerinde plazma kortizol seviyesi 3-4 kat, subklinik hipokalsemi olgularında 5-7 kat, klinik hipokalsemi olgularında ise 10-15 kat artış gösterir (Horst ve Jorgensen, 1982). Hipokalsemi mononüklear hücrelerdeki endoplazmik retikulum ve mitokondrilerdeki depolarda kalsiyum miktarının düşüşünden sorumludur. Antijenler, sitokinler ve diğer aktif uyaranlara karşı yanıtta hücre içi depolardan sitozol içerisine kalsiyum salınımını azalarak, intraselüler depolarda kalsiyum seviyesinde düşüş meydana gelir ve immun yanıt zayıflar (Kimura ve ark., 2002). İntraselüler kalsiyum ikincil mesajcıdır. İmmun hücrelerde ve nötrofillerde ROS üretimi, intraselüler pH

değişimi, granüler salınım gibi kısa ve sitokin ekspresyonu, nötrofillerin hücre dışı tuzak oluşturma formasyonu gibi uzun dönem hücre faaliyetlerinden sorumludur. İntraselüler kalsiyum yolağının moleküler mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Hücre içi organellerin lümeninde Ca konsantrasyonunda meydana gelen düşüş G-protein reseptörlerinin aktivasyonu ile hücrelerde Ca kanallarının açılmasını sağlar. Bu şekilde alınan Ca; hücre proliferasyonu, hücre ölümü, enzimatik olaylar, respiratorik yakma, degranulasyon, nötrofillerin motilitesi gibi hücresel fonksiyonları doğrudan etkiler (Burgos ve ark., 2011). Fagositozisin, sadece kalsiyum bağlantılı bir işlev olmamasına rağmen, başlangıcı için sitosolik Ca^{+2} ihtiyacı vardır (Sayeed, 2000). Ayrıca bakterisidal aktivitede fagozomal membran ile sekonder granüllerin kaynaşması amacıyla Ca^{+2} gerekmektedir. Nötrofil aktivasyonu fosfolipaz C, protein kinaz C ve inositol 1,4,5- trifosfat gibi sitozolik bileşenlerin aktivasyonu sonrasında nötrofil yüzeyindeki reseptörlere yangısal mediatörlerin bağlanmasını içerir. Bu transdüksiyon mekanizması endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımını artırarak, sitosolik Ca^{+2} miktarını bazal seviyenin 10 kat üstüne çıkarır (Brechard ve Tschihart, 2008). Yüksek Ca^{+2} ROS üretmek için NADPH oksidaz aktivasyonunu sağlayarak, fagosite edilen patojenlerin üretilen ROS'lar ile etkili bir şekilde yok edilmesini sağlar (Martinez ve ark., 2012).

1.6. Geçiş Döneminde Serbest Radikallerin Rolü

Serbest radikaller okside edici ajanlardır ve yörüngelerinin en dış katmanında bir veya daha fazla sayıda serbest elektron bulundurma karakterine sahip atom veya moleküllerdir. Oksidan maddeler sadece radikaller değildir. Hidrojen peroksit, Singlet oksijen ve peroxynitrit gibi yörüngesinde serbest elektron bulundurmayan diğer moleküller de oksidanlar arasında bulunur (Abuelo ve ark., 2015). Oksidanlar, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri olmak üzere iki kategoriye göre sınıflandırılırlar. Biyolojik sistemlerde büyük yoğunlukta reaktif oksijen türleri bulunur (Miller ve ark., 1993). Reaktif oksijen türleri hücresel farklılaşma, proliferasyon, mitokondrial elektron transport zinciri veya NADPH uyarımı

sonucunda oluşurlar (Abuelo ve ark., 2015). Reaktif oksijen türlerinin ana biyolojik hedefleri arasında lipidler, proteiner, DNA ve diğer makromoleküller yer alır ve böylece artışında memelilerde önemli derecede hücre ve doku hasarı şekillenir (Sordillo ve Aitken, 2009). Reaktif oksijen türleri konağın immun yanıtında önemli role sahiptirler. Reaktif oksijen türlerinin üretimi fagosite edilmiş patojenlerin yıkımı için kullanıldığı gibi, sitokin, eicosanoidler ve diğer immun modülatör maddeler gibi hücre sinyal moleküllerinin ekspresyonuna dahil olurlar (Asehnoune ve ark., 2004). Reaktif oksijen türlerinin üretimi aşırı miktarlara ulaştığında ve artan bu üretimi nötralize eden antioksidanların miktarları ve fonksiyonları yetersiz kaldığında oksidatif stres ile karşılaşılır. Antioksidanlar oksidanlara elektron bağışlama yeteneğine sahip olup, oksidanların olumsuz etkisini kontrollü bir şekilde ortadan kaldırırlar (Sordillo ve Aitken, 2009).

Hücresel savunma mekanizması oksidan etkisini ortadan kaldırma fonksiyonuna göre oksidatif hasarı düzenleme, oksidatif hasarı ortadan kaldırma ve onarılamaz hasarı kapsama şeklinde etkili olurlar. Oksidanlara karşı savunma mekanizması hücrenin yapısında bulunan antioksidan ağı ile sağlanır (Abuelo ve ark., 2015). Antioksidanlar oksidanlara elektron verme eğilimindedir. Böylece oksidanların olumsuz etkisi kontrollü bir şekilde ortadan kalkarak, hücresel makromoleküllere zararsız hale gelir. Böylece antioksidanlar kendileri de radikal olurlar. Ancak ortaya çıkan bu yapılar tepkime öncesine göre daha kararlıdırlar ve hücrelere zarar verme yetenekleri yoktur. Antioksidan aę yüksek moleküler ağırlıklı ve düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar E vitamini içerirken enzimatik antioksidanlar ise superoksid dismutazı (SOD) içerir (Lykkesfeldt ve Svendsen, 2007). Geçiş döneminde oksidatif metabolizmada meydana gelen değişimler sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres süt ineklerinin hastalıklara karşı duyarlılığını artırır (Sordillo ve Aitken, 2009). Hayvanların bu dönemde vitamin ve iz elementler ile desteklenmesi aşırı serbest radikal üretimini ortadan kaldırıp hastalıkların oluşum insidensini azaltır (Politis, 2012). Süt ineklerinin besin ihtiyaçlarının hesaplanmasında kullanılan sistemler (NRC, INRA); rasyonun, gebelik, büyüme ve laktasyonun devamlılığını sağlamaya yarayan vitamin ve iz element ihtiyacını tayin eder. NRC (2001), bazı iz elementler

yönünden ihtiyaçları küçümsemektedir. Yetersiz seviyede iz element ve vitaminlerin bir etkisi olarak pro-oksidan mücadele sırasında optimal antioksidan savunma seviyesini sağlamak adına lökosit popülasyonunun fonksiyonel kapasitesi düşer (Spears, 2000). Ancak bu iz element ve vitamin miktarının aşırı uygulanması da sorunların oluşumunu ortadan kaldırmamaktadır. Çünkü oksidatif stres mekanizması içerisinde bir homeostaziz bulunmaktadır. Aşırı miktarda vitamin ve iz element uygulamaları sonucunda antioksidan varlığında meydana gelen artış sonucunda prooksidan üretimi artar. Böylece denge mekanizması tekrar bozulur ve hastalıklara duyarlılık artar (Bouwstra ve ark., 2010 a, b). Hayvanların bu dönemde vitamin ve iz elementler ile desteklenmesi aşırı serbest radikal üretimini ortadan kaldırıp hastalıkların oluşum insidensini azaltır (Politis, 2012). Yetersiz seviyede iz element ve vitaminlerin bir etkisi olarak pro-oksidan mücadele sırasında lökosit popülasyonunun fonksiyonel kapasitesi düşer (Spears, 2000).

Geçiş dönemine başarılı bir adaptasyon ile inekçilik endüstrisinde başarılı sonuçlar elde edilebilir. Geçiş döneminde artan taleplere adaptasyon şekillenmez ise metabolik stres ortaya çıkar. Bu durum fizyolojik homeostazisin dengesizliğinde hipermetabolik katabolik yanıt olarak tanımlanabilir. Bu dengesizliğin ana nedeni genellikle enerji metabolizması çerçevesinde ortaya çıkan hipoglisemi olgusu ve bu olgunun negatif etkisini yok etmek üzere lipolizis sonucu ortaya çıkan ürünlerin tam olarak metabolize edilememesidir. (Sordillo ve Raphael, 2013). Enerji üretimi amacıyla NEFA'nın beta oksidasyonu sonucunda ROS üretimi artar (Schönfeld ve Wojtczak, 2008). Oksidatif strese bağlı olarak ekstra lipolizisin şiddeti artar her iki durumun karşılıklı etkileşiminden dolayı periparturient dönemdeki hayvanlarda NEFA konsantrasyonunda artış gözlemlenebilir (Sordillo ve Raphael, 2013). Geçiş döneminde yüksek NEFA konsantrasyonu ve ROS üretimi metabolik stresin karakteristiği olup, bu dönemde mastitis, retensiyo sekundinarum, ketozis ve yağlı karaciğer sendromu gibi hastalıklara yatkınlığı artırır (Herdt, 2000; Sordillo ve Raphael, 2013).

1.7. Vitamin ve İz Elementlerin Önemi ve İşlevleri

Vitamin ve iz elementler büyüme, reproduksiyon ve immunité açısından oldukça önemli role sahiptirler (Andrieu, 2008). Hayvanların immun sistemleri ile ilişkili olan bu maddeler bazı enzimlerin ko-faktörü olarak görev alırlar ve hücrelerin aktivitelerini artırırılar. Birçok vitamin ve iz elementler antioksidan savunma sisteminin bir parçası olarak rol alırlar ve eksikliklerinde geçiş dönemindeki ineklerde immunitenin baskılandığı gözlemlenmiştir (Spears ve Weiss, 2008).

A vitamini rumende kolaylıkla indirgenerek kullanılamaz hale gelir. Endometriyum mukozasının korunması, implantasyonun şekillenmesi, embriyo canlılığının devam etmesi ve plasentanın gelişimi gibi birçok temel görevde yer alır. Eksikliğinde vagina epitelinde dejenerasyon ve embriyonik ölümler görülür (Hayırlı ve Çolak, 2011). Bu vitamin antioksidan savunma sistemini oksidatif strese karşı hareketlendirir (Kleczkowski ve ark., 2005).

Metabolik taleplerde meydana gelen artış D vitamini ihtiyacını da doğrudan etkiler ve geçiş döneminde kanda 25(OH)D vitamin konsantrasyonu düşer (Holcombe ve ark., 2017). Vitamin D hem doğuştan hem de kazanılmış immun yanıt üzerine etkilidir (Nelson ve ark., 2010). Gün ışığına maruz kalan hayvanlarda yeterince D vitamini oluşmaktadır ancak, yeterli gün ışığı alamayan hayvanlarda bu vitaminin eksikliğine rastlanır. Geçiş döneminde Vitamin D uygulamaları doğuştan gelen bağışıklığı uyarır. Böylece tanımlayıcı reseptörlerin üretimi uyarılarak antimikrobiyal peptidleri, sitokinleri, metabolik ve reproduktif parametreleri etkiler (Lean ve ark., 2013). D vitamini, kalsiyum metabolizmasında önemli bir role sahip olup, ayrıca progesteron üretiminde de görev alır (Shemesh ve ark., 1984).

E vitamini yağda çözünen bir vitamin olup antioksidan özellikleri bulunan nötrofil lökositler gibi immun hücre fonksiyonlarını artıran bir bileşiktir (Pontes ve ark., 2015). Yağda çözünme özelliğine sahip olup, serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonuna karşı önemli role sahiptir (Abuelo ve ark., 2015). E vitamini hücre

zarlarında tokoferollerin birleşmesini sağlar. Böylece antioksidan aktivite artar ve hücre zarı ROS hasarından korunur (Lauridsen ve Jensen, 2012). E vitamininin fötüs ve kolostrum üretimi amacıyla kullanılmasına bağlı olarak kandaki konsantrasyonu doğum zamanı yaklaştıkça düşer. Böylece retensiyo sekundinarum gibi postpartum sorunların oluşum riski artar (LeBlanc ve ark., 2002). 1000 IU alfa tokoferolün doğum öncesi haftada 1 defa olmak üzere 3 hafta uygulanmasının retensiyo sekundinarum insidensini %20,1'den 13,5'e düşürdüğü saptanmıştır (Pontes ve ark., 2015). Rasyon veya periferal yoldan alınan E vitamini periparturient ineklerde nötrofil lökosit fagositik aktivitesi üzerine etkili değilken, nötrofillerin bakterileri sindirme yeteneğini artırdığı bildirilmiştir (Hogan ve ark., 1992). E vitamini immun yanıtı artırmayı prostaglandin E₂ (PGE₂) salınımını artırarak sağlar. Aynı zamanda araşidonik asidi peroksidasyondan korur, bu durum immun hücrelerin görevlerini eksiksiz yapmasını sağlar (Chew, 1995).

Selenyum antioksidan sistemin fonksiyonlarını yerine getirmesi açısından oldukça önemli ve gerekli olan bir birleşen olup; glutatyon peroksidaz enzimleri ailesinin de bir parçasıdır. Bu enzimler hidrojen peroksidi ve aynı zamanda lipid hidroperoksidleri imha etmekte görev alırlar (Spears ve Weiss, 2008). Selenyum eksikliğine bağlı olarak kan ve sütte nötrofillerin bakterileri öldürme kapasitesi düşer. İneklerde kan selenyum düzeyi nötrofil adezyonu ile pozitif korelasyona sahiptir. Kan selenyum düzeyinin doğrudan meme sağlığına etkili olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (Jukola ve ark., 1996). Aşırı miktarda selenyum toksisite ile ilişkilidir (Sordillo ve Aitken, 2009). Selenyum prostaglandin salınımında rol oynayan, plasenta, ovaryum ve hipofizde birikme eğilimi gösteren bir mikromineraldir (Brown ve Artur, 2001). Selenyum ve E vitamini eksikliklerine bağlı olarak retensiyo sekundinarum, metritis, ovaryum kisti ve mastitis insidensi artar (Kim ve ark., 1997).

Bakır, antioksidan sistemde yer alan diğer bir bileşiktir. Bakır-çinko-superoksid dismutaz (CuZn-SOD) ve seruloplazminin yapısında bulunur. Bakır-çinko-SOD, sitozol içerisinde hidrojen peroksitten superoksid radikallerinin dismutasyonundan sorumludur. Seruloplazmin bakır taşıyıcı bir proteindir ve düzeyi oksidaz aktivitesini ortaya koyar. Seruloplazmin ferrik demiri (Fe⁺³) ferröz demire

(Fe⁺²) okside eder. Bunu yaparken, dokularda oksidasyon ve peroksidasyona neden olan serbest Fe⁺ iyonu oluşturmaz (Abuelo ve ark., 2015). Bakır immun sistemde önemli rolü olan bir iz elementtir. Bakır fagositik aktivite ve spesifik immun fonksiyonlar üzerine önemli role sahiptir (Weiss ve Spears, 2006). Doğum zamanında güçlü immun sistemin sağlanabilmesi amacıyla uygulanan bakırın, nötrofillerdeki fagositik aktiviteyi belirgin olarak pre-post-partum dönemde artırdığı bildirilmiştir (Dang ve ark., 2011). Bakırın bir kısmı potansiyel bağlanma alanlarına bağlanarak, fazlası ise dokularda serbest halde varlığını devam ettirir. Serbest bakır oksidatif reaksiyonları katalize eder, akut veya kronik bakır toksisitesine bağlı olarak hızlı ve ani ölümler şekillenebilir (Lean ve ark., 2013). Bakır progesteron sentezinde yer alır ve ovulasyonun gerçekleşmesi, östrusun belirginleşmesi, abortusun engellenmesi ve gebelik oranının artışı ile embriyonik ölümleri azaltma özelliğine sahiptir (Hayırlı ve Çolak, 2011).

Çinko birçok enzim yapısında yer alan önemli bir bileşim olup, DNA ve RNA sentezinde görevli enzimler de dahil olmak üzere metabolizmadaki 300 kadar enzimin yapısında bütünleyici olarak bulunur (McCall, 2000). Süt ineklerinde çinko bir çok iyileşme işlemi içerisinde görev almasının yanı sıra katalitik, yapısal ve düzenleyici mekanizmalar (Keratinizasyon) içerisinde de yer alır (Tomlinson ve ark., 2004). Çinko doğal öldürücü hücrelerin aktivitesi ile nötrofil lökositler ve makrofajların fagositozisinde görev alır (Dang ve ark., 2011). Çinko, timik hormon aktivitesi için gereklidir. Bu hormon gelişmemiş T hücrelerinin farklılaşmasını sağlar (Nagalakshmi ve ark., 2016). Antioksidan sistemde bakıldığında ise Cu-Zn SOD bileşimi içerisinde yer alır. Çinko, aynı zamanda bir metal bağlayıcı protein olan ve hidrokside radikallerin temizlenmesinde görev alan metallothionein sentezinde yer alır (Prasad ve ark., 2004). Çinko antioksidan sistemdeki rolünün yanında, immun sistemde de etkili olup ayrıca aynı zamanda GH, insülin, tiroid, testesteron, osteokalsin gibi hormonların yapısında da bulunur. Çinkonun immun sistem içerisinde hücre replikasyonu ve proliferasyonuna da etki eder. Çinko eksikliğine bağlı olarak immun yanıt yetersiz kalır ve hastalıklara karşı duyarlılık artar (Shankar ve Prasad, 1998). Plazma çinko konsantrasyonu doğumla beraber düşer ve tekrar normal sınıra ulaşması 3 gün sürer

(Goff ve Stabel, 1990). Çinko östrusun başlaması, abortusun engellenmesi, embriyonik gelişimin desteklenmesinde role sahiptir (Hayırlı ve Çolak, 2011).

Mangan, bir çok enzimin yapısında bulunur. Süperoksid dismutaz yapısında yer alır ve antioksidan koruma sağlar. Mangan, kemik büyümesinde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını, sinir sistemi, reproduktif sistem ve immun sistem fonksiyonlarını etkileyen bir iz elementtir. Mangan steroid ve mukopolisakkaritlerin sentezinde rol alır. Eksikliğinde östrus düzensizliği, suböstrus ve konsepsiyon oranında düşüş meydana gelir (Hidiroglou, 1979).

1.8. Etkili İz Element Uygulama Stratejileri

Mangan, demir ve kobalt (Co) gibi metal iyonları arasında ortak antagonizm emilim sayesinde şekillenebildiği gibi ve bu iyonların emilimi yarışmalı olarak da gerçekleşebilir (NRC, 2001). Bakırın emilimi sülfür ve molibdenyum varlığında düşer. Sülfür rumende sülfid'e dönüşür. Rumende bir araya gelen bu iki element bakır sülfid çökeltisi oluşturur böylece bakırın emilimi engellenir. Ayrıca, sülfür ve molibdenyum rumende etkileşime geçerek tetrathiomolibdat oluşur. Bu bileşik bakıra bağlanarak çözünemeyen kompleks bir bileşik oluşturup bakırın emilimini engeller. Bazı metallerin hidroksi-polimerizasyona olan yatkınlığından dolayı emilimleri oldukça güçtür. Genelde Mn, Zn, Cu gibi hidrolitik metallerin emiliminde bu durum görülür. Kolaylıkla asitte çözünebilen bu metaller, ince bağırsaklarda alkalizasyona maruz kalabilirler. İlişkili su molekülleri, hidroksi metal oluşturmak için protonlarını kaybeder. Böylece hidroksi metal türlerinde polimerizasyonun yayılımına liderlik eder ve metallerin emilimi mümkün olmayan hale gelir (Andrieu, 2008). İntestinal sindirim sırasında, ince bağırsağın villilerine doğru itilen luminal besinler, ilk olarak mukozal yapışkan mukus tabakası tarafından ve ardından karıştırılmamış su katmanı ile karşılaşırlar. Normal şartlar altında metal iyonlarının bağırsaklardaki mukozal katmandan emilebilmeleri için karıştırılmamış su katmanının pH düzeyi etkilidir (Whitehead ve ark., 1996). Ancak negatif yüklü mukus katmanı metal katyon bağlanmasına yüksek affinite gösterir, böylece emilim olumsuz etkilenir.

Bağırsaklardaki mikro ortamın yapısı, katmanlar arası iyon ve pH düzeyleri, intestinal lümeninden enterosit membrana geçişteki etkileşimler iz elementlerin emilimi üzerine etkilidir (Andrieu, 2008). Bu nedenle özellikle geçiş döneminde kuru madde alımında düşüş, rumen pH'sında değişim, gerek sistemik gerek intestinal ortamda meydana gelen iyon değişimleri ve emilim sorunlarına bağlı olarak metabolik, immün ve oksidatif sistem fonksiyonları için gerekli olan iz elementlerin emilimi olumsuz etkilenebilir. Bu faktörlerin etkisi altında kuru dönem başlangıcı ve geçiş dönemini içine alan süreçte rasyona ek olarak iz elementlerin enjeksiyon formlarının kullanımı gerekebilir.

1.9. Metabolik Profil

Süt ineği işletmelerinde metabolik profil testlerinin kullanılması, hayvanların içinde bulundukları durumun belirlenmesi ve ortaya çıkan ya da çıkabilecek sorunlara karşı önlem almak açısından önemlidir. Ancak unutulmamalıdır ki tek başına kan alınarak metabolik profilin belirlenmesi kesin bir sonuç sağlamayabilir. Metabolik profile ek olarak diğer verilerle birlikte toplu bir değerlendirme yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu kapsamda; yönetim, VKS, çevre, hastalıkların oranı ve diğer problemler adına bilgi toplanmalıdır (Bertoni ve Trevisi, 2013).

Metabolik profilin belirlenmesi ile, subklinik yangısal problemlerin belirlenip, sürülerde bunlara yönelik önlemler alınabilir. Yangı sadece klinik hastalıklarda öneme sahip değildir. Aynı zamanda subklinik sorunların da oluşum nedenleri arasında yer alır (Bertoni ve ark., 2008). Ayrıca yangının etkileri geçiş döneminde önemli bir yere sahiptir (Trevisi ve ark., 2010). Yangı bu dönemde şekillenen düşük kuru madde alımı, artan lipomobilizasyon, karaciğer fonksiyonlarının yetersiz kalması, enerji giderlerinin artması gibi fizyolojik ve metabolik olayları olumsuz etkiler (Trevisi ve ark., 2010). Enfeksiyonlar, metabolik problemler, travma, sindirim sorunları, ateş ve oksidatif stres gibi doğum öncesi ve sonrası yangıya neden olabilecek sorunlardan kaçınmak gerekir. Subklinik yangısal reaksiyon sonucunda metabolizma olumsuz etkilenecek, ketozis ve yağlı karaciğer sendromu riski artar (Ingvarsen, 2006).

Metabolik profil testleri sayesinde bazı kan parametrelerinin laboratuvar şartlarında ölçülmesiyle beslenme kaynaklı metabolizma hastalıklarının erken dönemde belirlenebilmesi ve bu problemlere karşı önlemler alınması sağlanabilir (Van Saun, 2007).

1.9.1. Enerji Dengesinin Değerlendirilmesi

Enerji dengesi hayvanın sağlığını, laktasyon ve üreme performansını etkileyen oldukça önemli bir faktördür. Enerji dengesi, hayvanın gıdalarla aldığı enerjiden harcadığı enerjinin farkı olarak tanımlanmaktadır. Besinler yoluyla sağlanan enerji yaşama ve verim payları açısından yeterli olmaktadır. Ancak; negatif enerji dengesi etkisi altında metabolik hastalıkların insidensi artar. Ortaya çıkan bu durumun önceden belirlenerek gerekli önlemlerin alınması, üretimin karlılığını ve sürü sağlığını önemli oranda etkiler (Duffield ve ark., 2003). Enerji dengesinin değerlendirilmesinde NEFA, BHB, glikoz, kolesterol ve trigliserid kullanılan bazı metabolitlerdir.

Prepartum dönemde NED ve karaciğer yağlanması belirlenebilmesi için prepartum 2-14. günler arasında NEFA düzeyi kontrol edilmelidir. Prepartum dönemde NEFA düzeyi 0,4 mmol/L'nin altında olmalıdır (Duffield ve ark., 2003; Quiroz-Rocha ve ark., 2009). Olası enerji yetersizliği durumunda serum NEFA ve BHB konsantrasyonları benzer hareketlilik göstermekle birlikte NEFA konsantrasyonu BHB'e göre daha hızlı artış gösterir (LeBlanc, 2010).

Bir keton cisimciği olan BHB konsantrasyonu özellikle doğumdan sonra önem kazanır ve laktasyonun 5 ila 50. günleri arasında subklinik ketozisin belirlenmesinde kullanılır. Serum BHB seviyesi laktasyonda 1 mmol/L'nin altında olmalıdır. Bu değer 1.4 mmol/L'den yüksek ise klinik ketozis olgularıyla karşılaşılır (Duffield ve ark., 2003).

Sığırlarda kan glikoz düzeyi 45-75 mg/dl gibi geniş bir aralıkta dağılım gösterir

ve bu değer NEFA ve BHB'e kıyasla daha az güvenilirdir. Laktasyonun ilk aylarında kan glikoz konsantrasyonunun düşüklüğü, hayvanların NED etkisi altında olduğunu gösterir (LeBlanc, 2010).

Sığırlarda kan serum kolesterolü hem serbest hem de kolesterol esterlerinden meydana gelir. Her iki parametrenin ölçümü de total kolesterol olarak isimlendirilir. İneklerde kolesterol hem rasyondan alınır hem de karaciğer tarafından sentezlenir. Sığırlarda kan kolesterol değeri 80-180 mg/dL'dir. Fazla miktardaki kolesterol safra aracılığı ile ekskrete edilir. Hepatoselüler hastalıklar kolesterol sentezinde azalmaya ve serum kolesterol seviyesinin düşmesine neden olur. Karaciğer yağlanması ve anoreksi olgularında serum kolesterol seviyesi düşer (Quiroz-Rocha ve ark., 2009). Sığırlarda doğum öncesi dönemde kan serum kolesterol düzeyi fizyolojik olarak artarken; karaciğer yağlanması, abomazum deplasmanı, ketozis ve retensiyo sekundinarum gibi patolojilerin etkisinde de bu değer düşme gösterir (Nakagawa ve Katoh, 1998). Şiddetli karaciğer yağlanması olgularında serum kolesterol seviyesi ciddi bir düşüş gösterir ve bu düşüşün karaciğer yağlanması tanısında kullanılması mümkündür (Quiroz-Rocha ve ark., 2009).

Karaciğer yağlanmasında yağ dokuda artan lipolizis sonucunda kanda serbest yağ asitleri artar. Bu ortaya çıkan yağın sindirim ve absorpsiyonunu takiben karaciğer tarafından trigliseridler sentezlenir. Trigliseridler öncelikle intestinal lenf ve daha sonra da kan içerisinde şilomikronlar tarafından taşınır (Turgut, 2000). Trigliseridler ya karaciğerde depolanır ya da VLDL ile taşınır. Ancak ruminantlarda diğer türlere göre trigliseridlerin taşınması oldukça düşük düzeydedir. Artan trigliserid sentezinin VLDL sentezlenip dolaşıma katılma hızını aşması sonucunda hepatik lipidosis şekillenir (Kennerman, 2011).

1.9.2. Protein Dengesinin Değerlendirilmesi

Ruminantlarda protein düzeyinin eksikliği veya fazlalığı üreme performansı üzerine negatif etkiye sahiptir. Protein miktarındaki yetersizlikler sonucunda östrus belirtileri azalır ve konsepsiyon oranında düşüş meydana gelir. Hayvanlara sunulan rasyonda azot kaynağı fazla ve kısa zinciri yağ asidi miktarı az ise mikrobiyel protein sentezi gerçekleşmez. Bakteriler tarafından rumende amonyum iyonları formunda fazla miktarda azot salınır. Açığa çıkan amonyum rumenden emilerek dolaşıma geçer ve karaciğere gelir. Karaciğerde amonyumdan üre oluşumu gerçekleşir. Karaciğerin üreyi detoksifiye etme kapasitesi sınırlıdır ve hepatik lipidozis altında bu oran daha da düşer. Bir miktar üre idrar ile atılırken, diğer bir kısmı ince bağırsağa ulaşarak mikrobiyel protein ve bypass protein aminoasit monomerlerine parçalanır. Aminoasitlerin bir kısmı glukoneogenez yoluyla glikoz üretimi için kullanılırken, büyük bir kısmı yaşama payı, gebelik ve laktasyon amacıyla kullanılır. Vücutta üre sentezi arttıkça dengeleme mekanizması çalışır. Bu dengelenme mekanizmasında süt ve kan plazması ana role sahiptir (Hayırlı ve Çolak, 2011). Fazla amonyak etkisi altında uterus ortamının pH'sı düşer ve embriyonik yaşam olumsuz etkilenir, NED şiddeti artar, progesteron seviyesi düşer, PGF_{2α} sekresyonu artar, luteal faz kısa sürer, konsepsiyon oranı düşer ve tohumlama sayısı artar.

Protein metabolizması; rasyondaki protein oranı ve rumende sindirilebilirliği, diyet aminoasit konsantrasyonu, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kas doku yıkımlanması, diyet karbonhidrat miktarı ve rumende sindirilebilirlik derecesi gibi parametreler ile doğrudan ilişkilidir. Protein dengesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; toplam protein, albümin, globülin ve üredir (Radostitis, 2004). Proteinler pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynarlar. Dokuların temel yapılarını oluşturmalarının yanında enzim ve hormon reaksiyonları gibi birçok kimyasal reaksiyonu düzenlerler. Toplam protein; albümin ve globülin miktarının toplamından oluşur ve sığırlarda bu parametrenin normal değeri 6,7- 7,5 g/dl'dir (Turgut, 2000).

Sığırlarda kan albümin düzeyinin normal değeri 3-3,6 g/dl'dir. Karaciğerde üretim yetersizliğinde aşırı albümin kaybı veya protein bakımından yetersiz beslenme durumunda, sindirim ve emilim bozukluklarında hipoalbuminemi oluşur. Hiperalbuminemi ise sadece dehidrasyon durumunda meydana gelmektedir. Albüminin uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle hipoalbuminemide karaciğer hastalıkları kronik ve şiddetli olmaktadır. Ayrıca uzun süre boyunca protein bakımından yetersiz beslenen sürülerde hipoalbuminemi gözlemlenebilir (Quiroz-Rocha ve ark., 2009).

Üre protein metabolizmasının nihai ürünüdür. Vücüttaki tüm hücre ve dokulara nüfuz eder. Böylece kan dolaşımına, reproduktif dokulara, meme bezlerine ve süte kolaylıkla geçer. Bu nedenle üre hem kanda hem de süte ölçülebilir (Godden ve ark., 2001).

1.9.3. Mineral Dengesinin Değerlendirilmesi

Kalsiyum, P, sodyum (Na), K, klor (Cl) ve magnezyum (Mg) mineral dengesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. Metabolik profil testlerinde özellikle kalsiyum ve fosfor düzeylerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu elektrolitlerin kandaki konsantrasyonları rasyonla birebir ilişkilidir. Kalsiyum, kas kasılması, kanın pıhtılaşması, enzim aktivitesi, sinirsel uyarım, hormonların salınması ve membranların geçirgenliği gibi bir çok olayda anahtar rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak kalsiyum iskeletin yapısı için çok önemli bir elemettir. Sığırlarda serum kalsiyum düzeyi 9,7-12,4 mg/dl'dir (Quiroz-Rocha ve ark., 2009). Özellikle gebeliğin son dönemindeki ineklerde kalsiyumun normal sınırlar içinde olması önemlidir.

Fosfor organizmanın başlıca yapısal öğelerinden biri olup, organizmadaki birçok metabolik, nörolojik ve hücrel fonksiyonda da görev almaktadır. Vücuttaki fosforun yaklaşık %80'i kemik ve dişlerde bulunur. Vücudun hemen hemen her hücresinde bulunan fosfor yüksek enerjili bağların şekillenmesi veya parçalanmasında rol

oyunmaktadır. Fosfor, kan ve diğer vücut sıvılarının asit-baz tampon sistemleri ile hücre duvarı ve hücre içi bileşeni olarak fosfolipid, fosfoprotein ve nükleik asitlerin yapısında yer almaktadır. Fosfor rumende selüloz sindirimi ve mikrobiyel protein sentezi içinde mikroorganizmalar tarafından ihtiyaç duyulan bir mineraldir (Turgut, 2000). Fosfor eksikliğine bağlı olarak abomazum deplasmanı, yatalak inek sendromu ve hipokalsemi gibi birçok metabolik sorunda süte önemli miktarda geçen fosfor hipofosfatemide neden olabilir (Radostitis ve ark., 2004; Quiroz-Rocha ve ark., 2009). Reprodüktif açıdan bakıldığında ise hipofosfatemide ovaryum aktivitesinin azaldığı, östrus siklusunun düzensizleştiği ve ovaryum kistlerine rastlanma oranının arttığı belirlenmiştir (Hayırlı ve Çolak, 2011).

1.9.4. Serum Enzimlerinin Değerlendirilmesi

Protein yapısında biyolojik katalizör olan enzimler, biyokimyasal reaksiyonların hızını artırır. Hatta bir reaksiyonun tek bir basamağında görev yapacak kadar spesifik özelliklere sahiptirler (LeBlanc, 2010). Çoğu enzimler yaşamsal olayları düzenlediklerinden, bunların aktivitelerindeki artış ve azalışlar normal fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kanda bulunan enzim düzeyleri bazı hastalıkların tanısına olanak sağladığı gibi, hastalığın şiddetinin ortaya konulması ve hastalığın prognozunun belirlenmesi açısından önemlidir (Turgut, 2000). Sığırlarda klinik olarak; aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), glutamat dehidrogenaz (GLDH), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT) ve kreatinin kinaz (CK) enzimleri değerlendirilmektedir (LeBlanc, 2010). Kreatinin kinaz ve AST aktivitelerindeki yükselmeler kas hasarını gösterirken, AST, LDH ve ALP aktivitelerindeki yükselmeler ise karaciğer hasarını gösterir (Kennerman, 2011). Kreatinin kinaz aktivitesindeki belirgin fakat geçici yükselmeler kısa süreli kas ve karaciğer harabiyetinde görülürken, AST dereceli yükselir ve yüksek aktivitesi daha uzun süreli olur (Quiroz-Rocha ve ark., 2009). Ayrıca bu iki enzimin düzeylerinde meydana gelen değişim klinik endometritislerin tanısında kullanılabilir (Kaçar ve ark., 2010). Laktat dehidrogenaz aktivitesi hücresel hasarın olduğu karaciğer ve kas hasarında artarken bu durumda CK aktivitesi normal

ise hepatoselüler membran permabilitesinin arttığı düşünülmelidir (Turgut, 2000). Plazma GGT aktivitesinde artışın en önemli nedeni karaciğer hastalıkları ve biliyer obstrüksiyonlardır.

Süt ineği işletmelerinde düzenli aralıklarla yapılan metabolik profil testleri hayvanların beslenme durumlarının ortaya konulmasına, subklinik seyirli hastalıkların erken dönemde tanınmasına, sürü sağlığının korunmasına ve olası ekonomik kayıpların azaltılmasına yarar sağlayan uygulamalardır (Kennerman, 2011).

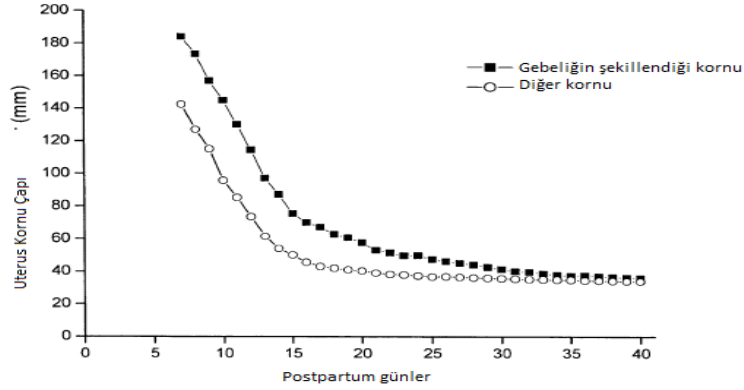
1.10. Süt İneklerinde Postpartum Uterus ve Ovaryum Fizyolojisi

İneklerde doğumdan sonra tekrar gebeliğin şekilleneceği döneme kadar ki süreçte uterus involüsyonu, endometriyum rejenerasyonu, uterusun bakteriyel kontaminasyonunun eliminasyonu ve ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması gibi bir takım kritik fizyolojik olaylar şekillenir. Bu fizyolojik olayların şekillenmesi için gerekli uyarım fötusun doğması, yavru zarlarının atılımı ve yavru sularının boşalımı ile başlar.

Genital organların boyutundaki azalma involüsyon olarak isimlendirilir. Involüsyon logaritmik ölçümdeki düşüştür. İneklerde uterusda meydana gelen bu küçülme durumu en çok doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde şekillenir. Doğum sürecinde başlayan uterus kontraksiyonları doğumdan sonra da belli bir süre devam eder. Fakat her geçen gün uterus kontraksiyonlarının sıklığı, frekansı, büyüklüğü ve süresi azalır. Uterus involüsyonu; sadece uterusun boyut olarak küçülmesini değil, uterus kontraksiyonları, fiziksel büzüşme, nekroz, karanküllerin dökülmesi ve endometriyum rejenerasyonunu kapsar (Sheldon, 2004).

Myofibrillerdeki atrofi postpartum birinci günde boyutunun 750 μm 'den 400 μm 'ye düşmesiyle kendini gösterir. Myofibrillerin boyutları sonraki birkaç gün içerisinde 200 μm 'ye kadar düşer. Doku değişim miktarı uterusun ağırlığı ile tahmin

edilebilir. Öyle ki doğum sırasında 9 kg olan bir uterus postpartum otuzuncu günde 1 kg ağırlığa kadar düşer. Ağırlıkta meydana gelen değişimin yanısıra; uterus involüsyonu yinelenen transrektal ultrasonografi veya rektal muayeneler ile takip edilebilir (Sheldon, 2004).



Şekil 1.1. : Uterus involüsyonunun ilerleyişi (Sheldon, 2004).

Postpartum ikinci haftada normal involüsyon süreci yaşayan tüm hayvanlarda transrektal palpasyon ile tüm dişi genital sistem muayene edilebilir. Bu dönemde gebeliğin tamamlanmış oluşu kornu daha uzun ve daha geniş olarak fark edilir. Bu farklılık postpartum dördüncü haftaya kadar belirlenebilir (Şekil 1.1; Sheldon, 2004).

Uterus involüsyonunda gecikmeye neden olan faktörler büyük öneme sahiptir. Çünkü bu faktörler ileri dönemlerde subfertiliteye neden olabilir. Uterus involüsyonunda gecikmeye neden olan faktörler;

- Güç doğum,
- Hipokalsemi,
- Retensiyo sekundinarum,
- Metritis ve
- Endometritistir (Sheldon ve Dobson, 2004).

Allantokoryonun uzaklaşmasından sonra uterusda karanküllerin nekrozu başlar ve 12 gün boyunca sürer. Postpartum dönemde, loşya akıntısı, uterusda kalan sıvılar ve umblikusun yırtılmasıyla biriken kan dışarı atılır. Loşya; genellikle sarı- kahverengi

renkte, visköz yapıda, kötü kokulu olmayan sıvıdır. Uterusta doğum sonrasında yaklaşık 1-2 Lt. loşya bulunur ve en çok postpartum ilk 2-3 gün içerisinde dışarı atılır. Postpartum 14-18'inci günlerde loşya kendiliğinden kaybolur (Sheldon, 2004). Endometriyumun superfisiyal katmanının rejenerasyonu postpartum 25 gün civarında tamamlanırken, daha derin katmanlarda bu süre 6-8 haftaya kadar uzar (Küplülü ve ark., 2011).

Doğumdan kısa bir süre sonra veya doğum sırasında vulvanın relaksasyonu ve serviksin dilatasyonu sonucunda hayvanların yaşam ortamında bulunan mikroorganizmalar uterus lümenini kontamine ederler (Sheldon, 2004). İneklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu büyük çoğunlukla doğum sonrası ilk iki hafta içerisinde şekillenir. Uterusun bakteriyel florası doğum sonrasında 7 hafta boyunca involüsyon sürecine bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu dönemde bakteriyel kontaminasyon, temizlenme, yeniden kontaminasyon seyirli bir döngü ile karşılaşılabilir (Sheldon ve ark., 2002).

Postpartum uterus aerobik ve anaerobik birçok bakterinin büyümesi için uygun ortam sağlar. Postpartum 7-14 gün aralığında uterusun bakteriyel yükünde artış meydana gelmekte iken; uterus ortamından bakteri izolasyonu 16-30'uncu günlerde %78, 31-45'inci günlerde %50, 46- 60'ncü günlerde %9'dur (Sheldon, 2004). Uterustan izole edilen birçok bakteriden hangisinin asıl patojen hangisinin ise fırsatçı olduğu çalışmalara göre farklılık gösterir. Kabaca uterus enfeksiyonlarına neden olan bakteriler;

- Endometriyum lezyonlarına neden olan etkenler,
- Endometritislerde sıklıkla karşılaşılan fakat uterusta herhangi bir lezyona neden olmayan, uterus lümeninden izole edilen potansiyel patojenler
- Fırsatçı organizmalar, uterus lümeninden fazla izole edilmeyen mikroorganizmalar olarak sınıflandırılır (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.2. Uterus ortamından izole edilen bakteriler (Williams ve ark., 2005).

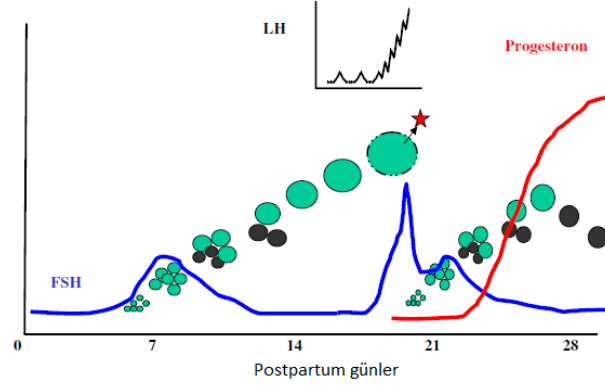
Bakteriyel Kategori		
1	2	3
<i>Trupurella pyogenes</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Aerococcus viridans</i>
<i>Prevotella</i> spp	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Clostridium butyricum</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Haemophilus somnus</i>	<i>Corynebacterium</i> spp
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Peptostreptococcus</i> spp	<i>Micrococcus</i> spp
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Streptococcus uberis</i>	<i>Providencia stuartii</i>
		<i>Proteus</i> spp
		<i>Propionobacterium granulosa</i>
		<i>Staphylococcus</i> türleri
		<i>α-hemolitik streptococci</i>
		<i>Streptococcus acidominimus</i>
		Koliformlar
		<i>Aspergillus</i> spp
		Mantarlar
		<i>Bacteriodes</i> spp
		<i>Aeromonas</i> spp

1:Uterus endometriyumunda lezyonlarla ilişkili uterus patojenleri, 2:İneklerde uterus lümeninden sıklıkla izole edilen uterus patojenler, fakat bu patojenler endometriyumda lezyonlara neden olmazlar. 3: Fırsatçı organizmalar uterus lümeninden geçici olarak izole edilirler ve endometriyum ile ilişkili değildirler.

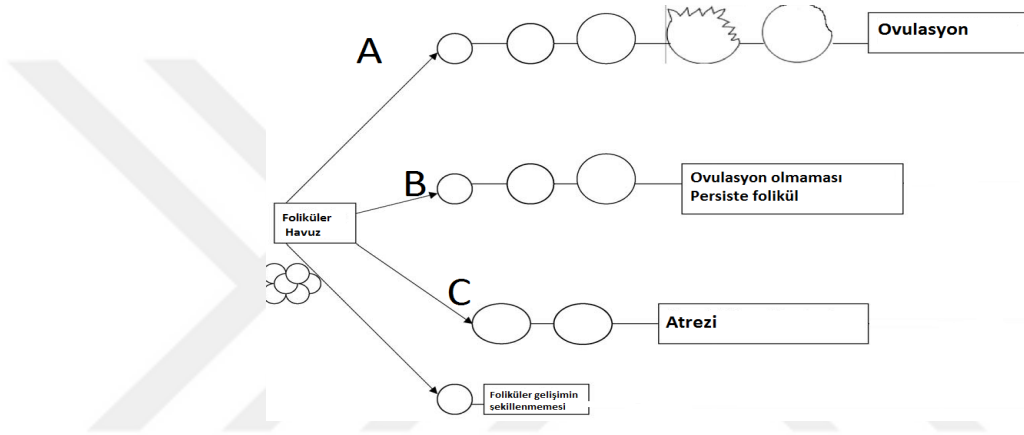
Endometritislerde yangı endometriyumda sınırlanmıştır ve stratum spongiosumdan daha derine inmez. Endomeritiste yüzey epitelinde dejeneratif değişiklikler, stromada ödem ve vasküler konjesyon, nötrofil ve diğer yangı hücrelerinin (lenfosit- plazma hüceleri) endometriyum ve uterus kavitesine göçü ile karakterizedir. Metritisler sonrasında tam bir iyileşme olmaz ise uterus *T. pyogenes* ve GN obligat anaeroblar ile enfekte olarak kalırlar ya da çevreden bu patojenlerle yeniden enfekte olurlar böylece klinik endometritis gelişir. Endometritisin bu formunda hayvanların genel durumlarında herhangi bir bozukluk şekillenmez. Yalnızca endometritisin derecesine göre gri-sarıdan purulente kadar değişen karakterde akıntı gözlenebilir ve purulent karakterli akıntı aylarca varlığını sürdürebilir (Sheldon ve Dobson, 2004). Klinik endometritislerin tanısında postpartum 21 gün veya sonrasında purulent vaginal mukus varlığı veya 7,5 cm'den büyük servikal çap varlığı veya postpartum 26'ncı günden sonra vaginada mukopurulent

eksudat varlığı tanıda belirleyici faktördür (Földi ve ark., 2006). Endometritise yaklaşımda geleneksel tanı yöntemi inekleri postpartum 2-8 hafta arasında muayene ederek normal involüsyon yaşamayanları ortaya çıkarmaktır. Endometritislerde; klinik olarak fertilité problemi yaşayacak ineklerin belirlenmesi ve problemlerin giderilmesi amacı güdülmelidir. Endometritislerde servikal çap büyüklüğü ve postpartum belirli günlerdeki vaginada görülen uterus kaynaklı eksudatın muayenesi ile tanısall bir başarı elde edilebilir (LeBlanc, 2008). Endometritislerin tanısında kullanılan diğér bir metod vaginoskopidir. Vaginoskopide amaç akıntının karakterinin belirlenmesi ve böylece klinik tanının daha net bir şekilde ortaya konulmasıdır (Williams ve ark., 2005). Vaginoskopi dışında Metrichcek® isimli aygıtın kullanılması ile de endometritislerde tanı konulabilir (McDougall ve ark., 2011). Ultrasonografi endometritislerin tanısında kullanılan ve oldukça başarılı olan bir yöntemdir. Endometritis olgularında ultrasonografide uterus lümeninde içerik varlığı, uterus duvarının kalınlaşması ve yangıya bağılı patolojik değışiklikler kolayca tespit edilebilir (Meira ve ark., 2012).

Gebelik süresince yüksek steroid hormon konsantrasyonuna maruz kalan hipotalamo-hipofiziyel eksende baskılanma meydana gelir. Aynı zamanda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonu yetersiz uyarım şekillendirdiğinden Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH sekresyonlarını engellenir. Gebeliğın son ayında baskılanan foliküler dalga faaliyetleri doğum sırasında tekrar harekete geçer. Doğum esnasında plazma steroid hormon konsantrasyonu bazal seviyeye iner ve FSH konsantrasyonunda artış meydana gelir. Plazma FSH konsantrasyonunda meydana gelen artış beslenme, emzirme, postpartum anöstrus aralığından etkilenmez ve her 7-10 günde bir düzenli olarak artar (Duffy ve ark., 2000).



Şekil 1.2. İneklerde doğumdan sonra plazma FSH, LH ve progesteron konsantrasyonları (Sheldon, 2004).



Şekil 1.3. Postpartum dönemde şekillenen ilk dominant folikülü izlediği 3 muhtemel yol.

A) Ovulasyon ve postpartum ilk korpus luteum (KL) formasyonu (ovaryum aktivitesinin başlaması) B) Ovaryumlarda foliküler kist şekillenmesidir C) Ovulasyon olmadan atrezi şekillenmesi (Anöstrus) (Beam ve Butler 1997; Peter ve ark., 2009).

İlk postpartum dominant folikülün kaderi tamamen LH'nın etkisi altındadır. LH pulsatil salınım sıklığı ovaryumların sıklık aktivitelerinin başlamasında kilit role sahiptir. Ovulasyon şekillenmemesi olarak birçok neden gösterilse de genellikle LH yetersizliği üzerinde durulmaktadır. Yüksek pulsatil LH frekansı sonucunda ovulasyon şekillenirken, düşük pulsatil LH konsantrasyonu ise atrezi, orta düzeyde bir salınım ise persiste folikül durumlarını ortaya çıkarmaktadır. Atreziye uğrayan/uğrayacak foliküller persiste olacak olan ya da ovule olan foliküllere oranla düşük düzeyde östradiol üretimine ve konsantrasyonuna sahiptir. Atretik ve uzun süre kalıcılığını devam ettiren foliküllerle ilgili bir problem de, postpartum ilk ovulasyon aralığının 50 günden fazla olmasıdır (Peter ve ark., 2009; Sheldon, 2004).

İneklerde postpartum 10-14'üncü günler arasında GnRH salınımı ve bu salınımına bağlı olarak LH konsantrasyonunda artış meydana gelir. Düşük LH konsantrasyonunun da ana kaynağı olarak NED gösterilmektedir. İneklerde ovulasyon için gerekli olan pulsatil LH salınımı ancak doğum sonrasında şekillenen ciddi negatif enerji dengesinden en kısa sürede kurtulmaya bağlıdır. Postpartum anovulatör anöstrus oranı %20 civarındadır ve bu oranın büyük bir kısmı yüksek süt verimine sahip olan hayvanlardır. İnsülin ve IGF-1 gibi metabolik hormonlar da hipofiz üzerinde etki oluşturarak LH sekresyonunda düşüşe, ovaryumlarda ise östradiol üretiminde azalmaya neden olur. Tüketilen yemlerin yağ rezervleri ile zenginleştirilmesi sonrasında negatif enerji dengesindeki ciddiyet azalarak yüksek östradiol konsantrasyonu olduğu böylece anovulatör dönemin süresinin kısaldığı bildirilmektedir (Dobson ve Smith, 1995). Hormonlar ve metabolik durumlar dışında fiziksel ve fizyolojik strese ovaryumda siklik aktivitenin başlaması üzerine etki ederler (Karsch ve ark., 2002; Sheldon 2004). Postpartum 25-35. gün aralığı gerek uterus enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisinde gerekse ovaryum patolojilerinin belirlenmesinde oldukça önemli role sahiptir. Bu süreçte ovaryum muayenelerinde inaktif ovaryum, dirençli folikül, kistik ovaryum folikülleri ve enfeksiyonlara bağlı kalıcı korpus luteum olgularıyla karşılaşılabilceği gibi tedavi için de en uygun zaman aralığıdır.

Hipotez;

Süt ineği işletmelerinde; verim ve ekonomik karlılığı etkileyen faktörlerin başında, elde edilen buzağı sayısı ve süt verimi gelir. Entansif inekçilikte canlı buzağı sayısı, süt verimi ve fertilitiyi sıklıkla postpartum dönemde şekillenen uterus enfeksiyonları ve metabolik bozuklukların etkiler. Postpartum dönemde karşılaşılan metabolik ve enfeksiyöz sorunlar kuru ve geçiş döneminin bir yansımasıdır. Geçiş döneminde fötusun hızlı büyümesi, kolostrogenezis ve doğumla birlikte laktasyonun ani başlaması ineğin enerji, vitamin ve mineral madde ihtiyacını ortalama 8 kat artırır. Prepartum dönemde ruminal flora ve papillaların absorpsiyon yeteneğinin zayıflığı, uterusun rumen üzerine baskı yapması ve yeterince kuru madde alınamaması negatif enerji dengesi ve mineral eksikliğinin nedeni olarak görülür. Sindirim sisteminde bazı besin maddeleri ve metal iyonlarının emilimi arasında negatif yönlü bir ilişki bulur. Ruminant rasyonları metal bağlayıcı özellikte içerikler barındırdığından iyonların sindirim sisteminden emilimi oldukça güçleşir. Bu nedenle iz elementlerin enjeksiyon formlarının kullanılmasının daha faydalı olacağı görüşü yaygındır. Özellikle geçiş döneminde, ani ortaya çıkan enerji, vitamin ve iz element ihtiyaçlarının enjeksiyon yoluyla desteklenmesinin gerek immunolojik gerekse metabolik ve işlevsel olumlu etkiler sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu konuda ülkemiz koşullarında 500 baş ve üzeri işletmelerde yapısal organizasyonlar, personel yeterliliği, laktasyon dönemi ve süt verimlerine göre gerçekleştirilen beslenme ve idarenin; metabolik ve diğer göstergesel ölçütlerle desteklendiğinde doğum sonrası şekillenen sorunlara ne gibi yansıması olduğu konusunda bir örnek bulunmamaktadır. Dolayısıyla iz element ve vitaminlerin ineklerde gebeliğin son dönemlerinde ve erken puerperal dönemde uygulanmasının, postpartum sorunlar ve fertilitiyeye etkisini ortaya koymak, sürü sağlığını korumak ve ekonomik katma değer yaratmak önemli bir hedef olmaktadır.

Sunulan çalışmada; yaş ve fizyolojik duruma göre rasyon düzenlenen profesyonel bir inek işletmesinde inek ve düvelerin kuru dönem başlangıcından geçiş dönemini de kapsayan süreçte, vitamin, iz element ve mineral madde destekleri

uygulanarak klinik-biyokimyasal parametrelerin izlenmesi, periparturent dönem sorunları ile fertilite parametreleri üzerine etkisinin araştırılması ile elde edilen bulguların sürü sevk ve idaresinde kullanılabilmesi amaçlandı.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Çalışma, İç Anadolu Bölgesi'nde (Eskişehir, Mahmudiye), toplam 3580 hayvanın barındırıldığı, serbest duraklı sisteme sahip, kritik kontrol noktalarında koruyucu hekimlik hizmetlerinin sunulduğu, Westfalia paralel sağım sistemi ile günde iki kez sağım uygulanan, bireysel süt verim ortalaması 6 ton ve üzeri olan profesyonel bir inekçilik ünitesinde 2016 Ekim- 2017 Şubat ayları arasında gerçekleştirildi. Çalışma materyalini, yaş ve laktasyon dönemine göre rasyon düzenlemeleri yapılan; düzenli serolojik kontroller (Brusellozis, Toksoplazmozis, Klostridyal enfeksiyonlar, Neosporosis, Karaciğer fonksiyon testleri) ve aşılamaları (Bovine Herpes Virus-1, Bovine Viral Diyare Virus, Coronavirus, Rotavirus, *Escherichia coli*) gerçekleştirilen ve herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan, laktasyon sayıları 2-4 arasında olan gebe İsviçre Esmeri inek (n=60) ve düveler (n=60) oluşturdu.

2.1.2. Hayvanların Beslenmesi

Çalışma grubunu oluşturan düve ve inekler pik laktasyon (70-150 gün) dönemine kadar kendi gruplarında tutuldu. Bu dönemde düve ve ineklere işletme stratejileri doğrultusunda beslenme uygulandı (Çizelge 2.1). Doğumdan önceki 60 ile 30 gün aralığında (-60 günden -30 günlük sürede) inek ve düveler farklı uzak kuru dönem rasyonu; doğum öncesi 30. günden itibaren ise farklı yakın kuru dönem rasyonu ile beslendi (Çizelge 2.1). Doğum zamanı inek ve düveler bireysel doğum ünitelerine alındı. Doğumhanede 3 günlük takip sürecinin sonunda postpartum 70. güne kadar inekler fresh inek; düveler ise fresh düve grubuna dahil edilerek farklı rasyon uygulamasına devam edildi (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. İnek ve düvelerde gebelik ve laktasyon dönemine göre uygulanan rasyon içerikleri.

GRUPLAR	YONCA OTU		MISIR SİLAJI		FİĞ OTU		BUĞDAY SAPI		KESİF YEM		TÜKETİLEN KURU MADDE	KESİF/ KABA YEM ORANI %	YEM TÜRÜ
	Günlük (kg)	Toplam (kg)	Günlük (kg)	Toplam (kg)	Günlük (kg)	Toplam (kg)	Günlük (kg)	Toplam (kg)	Günlük (kg)	Toplam (kg)			
Fresh Düve*	3,0	270	19,0	1.710		0		0	8,5	765	16	53	2.745 SÜT
Fresh İnek*	3,5	413	19,0	2.242		0		0	10,5	1.239	18	57	3.894 SÜT
70-150 gün Rasyonu*	4,5	666	21,0	3.108		0		0	11,0	1.628	20	54	5.402 SÜT
Yakın Kuru İnek*	1,5	150	10,0	1.000		0	4,5	450	5,0	500	13	39	2100 3 KG SÜT + 2 KG KURU
Yakın Kuru Düve*	1,5	135	10,0	900		0	4,5	405	5,0	450	13	39	1890 3 KG SÜT + 2 KG KURU
Uzak Kuru Düve	1,5	150	10,0	1.000	2,5	250	2,0	200	3,0	300	11	27	1900 KURU
Uzak Kuru İnek	1	100	8,0	800	2,0	200	4,0	400	2,5	250	11	23	1750 KURU

*: Pre ve postpartum dönemde vitamin ve iz element kombinasyonu (%29 Ca, %2 P, %5 Mg, %2 Na, 1400 mg/kg Cu, 150mg/kg Se, 50g/kg Mn, 50g/kg Zn, 10g/kg Cu, 400kIU A vitamini, 80kIU D vitamini, 1400 IU/kg E vitamini) içermektedir.

2.1.3. Ultrasonografi Cihazı

Çalışmaya ait inek ve düvelerin doğum sonrası dönemdeki ovaryum ve uterus muayenelerinde 6,5-9 MHz lineer prob donanımlı; zoom, görüntü kaydetme ve video alabilme özelliğine sahip, M ve B görüntü modlarını içeren Real-time taşınabilir veteriner ultrasonografi cihazı (SIUI[®], CTS 800, Çin) kullanıldı.

2.1.4. Kan Serum Tüpleri

Çalışmada esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), beta hidroksi bütirik asit (BHB), glutamat dehidrogenaz (GLDH), glikoz, albumin, toplam protein, üre, kreatinin kinaz (CK), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), kolesterol, trigliserid, toplam bilirubin (TBIL), direkt bilirubin (DBIL), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl) parametrelerinin kan serumunda belirlenmesi amacıyla (Hoedemaker ve ark., 2004) kan örnekleri 9 ml hacimli, vakumlu, antikoagulan içermeyen steril kuru tüplere alındı (Hema&Tube[®]). Çıkarılan serum örneklerinin saklanması amacıyla 2 ml ölçekli yarı saydam polipropilen Eppendorf[®] tüpler kullanıldı.

2.1.5. Santrifüj Cihazı

Serum örnekleri 500-5000 rpm devir ayarına sahip, 12 tüplü santrifüj cihazı (Yuda[®] 80-2A) aracılığı ile kandan ayrıştırıldı.

2.1.6. Derin Dondurucu

Serum örnekleri, analizleri yapılana kadar -20⁰C'ye kadar soğutma özelliğine sahip derin dondurucuda (Arçelik[®] 4263-N) saklandı.

2.1.7. Laboratuvar Malzeme ve Aletleri

2.1.7.1. Test Kitleri

Çalışmada kullanılan test kitlerinin adı, analitik ölçüm metodları, referans/katalog numaraları ve üretici firma adları çizelge 2.2’de sunuldu.

2.1.7.2. Otoanalizör

Elde edilen serum örneklerindeki NEFA, BHB, glikoz, albumin, toplam protein, üre, CK, ALT, ALP, AST, GGT, LDH, kolesterol, trigliserid, toplam ve direk bilirubin, Ca, P, Mg, K, Na, Cl düzeylerinin belirlenmesinde çoktan rastgele erişimli multianalizör sisteme sahip, spektrofotometrik ve iyon seçici elektrot (ISE) prensipleri ile çalışan, bilgisayar ve yazıcı donanımlı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Tanı Laboratuvarına ait biyokimya otoanalizörü (ERBA® XL 600, Almanya) kullanıldı.

2.1.7.3. Elisa Okuyucu

Elde edilen serum örneklerinden GLDH düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalına ait spektral dalga aralığı 400-750 nm olan, Magellan TM data analiz yazılımına sahip 96 kuyulu mikropate okuyucu cihazı (Sunrise®, Tecan, İsviçre) aracılığı ile belirlendi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Hayvanların Gruplara Ayrılması

Çalışmada toplam 120 hayvan kuru dönem başlangıcında düve ve inek olarak iki ana gruba (Grup-1 inek; n= 60 ve Grup-2 Düve; n= 60) ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 ye ait hayvanlar, ayrıca, kendi içerisinde, uygulama ve kontrol alt gruplarına ayrıldı. Her ana grup kontrol (KON, n=30), iz element-vitamin kombinasyonu (IZ-VIT, n=30) uygulananlar olarak tanımlandı. Uygulama grupları benzer vücut kondisyon skoru, süt verimi ve yaşa sahip olan inekler arasından randomizasyon prosedürleri dikkate alınarak oluşturuldu. Her grup için hayvanlar belirlenirken DairyPlan (GEA®, Almanya) yazılımından alınan hayvan numaraları Excel® (Microsoft, Redmond, WA)’e girildi. Gruplara ayırmada Excel ‘s_sayı üret’ fonksiyonundan faydalanılarak başlangıç rakamı tesadüfi belirlendi. O sayıdan sonraki her ikinci sayıya karşılık gelen hayvan grubuna dahil edildi. Çalışmada kullanılan hayvanlara ait tüm bilgiler işletme verileri irdelenerek kayıt altına alındı. Gruplarda bir örnekliğin sağlanması amacı ile her gruba ait birinci denekler tamamlandıktan sonra diğer sıralı deneklere geçildi.

2.2.2. Vitamin ve İz Element Uygulamaları

Grup 1 ve 2’nin uygulama gruplarına, A vitamini 500 000 IU/ml, D vitamini 75 000 IU/ml ve E vitamini 50 mg/ml içeren bileşikten (ADEMİN®, Ceva, Fransa) 10 ml; 2,5 mg/ml bakır (Cu), 1,25 mg/ml selenyum (Se), 5 mg/ml mangan (Mn) ve 5 mg/ml çinko (Zn) içeren iz element bileşiminden (ACTIVATE®, ALKE, Türkiye) 8 ml intramuskuler yol ile enjekte edildi.

Çalışmanın kontrol gruplarına; uygulama gruplarına yapılan vitamin ve iz element uygulamaları yerine aynı hacim ve uygulama yolu ile %0,9’luk izotonik sodyum klorür (NaCl) verildi.

Uygulama ve kontrol gruplarına ayırım yapılmaksızın doğumun tamamlanmasını izleyen ilk üç gün, günde bir kez, koruyucu dozda, kalsiyum ve fosfor solüsyonları parenteral yol ile uygulandı.

2.2.2.1. Vitamin ve İz Element Uygulama Günleri

Çalışmaya grubunu oluşturan hayvanlara enjeksiyonlar kuru dönemin başlangıcında; beklenen doğumdan önceki 28-21. günler arasında; doğumun gerçekleştiği gün; doğumu izleyen 30-35 gün aralığında uygulandı.

2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Beklenen doğum tarihinden önceki 7 ± 4 . gün, doğumu izleyen 3 ± 2 . ve 30 ± 5 . günlerde kuyruk venalarından asepti, antisepti kurallarına uyularak serum NEFA, BHB, GLDH, glikoz, albumin, toplam protein, üre, CK, ALT, ALP, AST, GGT, LDH, kolesterol, trigliserid, TBIL, DBIL, Ca, P, Mg, K, Na, Cl düzeyleri belirlenmek üzere kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sabah beslemesinden önce 9 ml'lik antikoagulan içermeyen kan tüplerine toplandı (Little ve ark., 2017). Soğuk zincir altında çiftlik laboratuvarına ulaştırılan kan örnekleri ilk 15-60 dakika içerisinde $1300\times g$ devirde $+4^{\circ}C$ 'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi.

Bu süre sonunda elde edilen serum örnekleri üzerinde kulak numarası, uygulama grubu, kan alım tarihi gibi bilgiler bulunan 1,5 ml'lik test tüplerine nakledilerek, çiftlik laboratuvarındaki derin dondurucuda $-20^{\circ}C$ 'de saklandı (Little ve ark., 2017). Çalışmanın örnek toplama işlemi tamamlandığında biyolojik örnek taşıma çantası içerisindeki buz kalıplarına yerleştirilen serum örnekleri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırıldı.

2.2.3.1. Uygulama ve Kontrol Gruplarındaki Kan İyon ve Metabolit Düzeylerinin Değerlendirilmesinde Kabul Edilen Referans Değerleri

Çalışmada lipomobilizasyonun değerlendirilmesinde McArt ve ark., (2012)'ın önerdiği NEFA için fizyolojik üst sınır, doğum öncesi dönemde 0,3 mEq/L; doğum sonrası ise 0,7 mEq/L ölçüt olarak alındı. Negatif enerji dengesinin göstergesi olarak BHB için referans konsantrasyon düzeyi postpartum 3-30. günler arası 1200 µmol/L üzeri olanlar kabul edildi (Ospina ve ark, 2010).

Goff, (2014)'e göre çalışma sürecinde kan serum toplam Ca konsantrasyonu 8,5 mg/dl ve altında ölçülen olgular, subklinik hipokalsemi olarak tanımlandı. Fosfor konsantrasyonunun fizyolojik sınırı ise NRC (2001) ve Grünberg (2014)'e göre 4-8 mg/dl olarak kabul edildi.

2.2.4. Vücut Kondüsyon Skorunun Belirlenmesi

Çalışma grubu oluşturan hayvanların vücut kondüsyon skorları kan örneklerinin alınma günlerinde (Prepartum -7±4, Postpartum 3±2 ve 30±5), Ferguson ve ark. (1994)'ın tanımladığı 1.0'den 5.0'e kadar değerlendirme ölçütü olan 0,25 değişim birimi ile inspeksiyon yöntemiyle belirlendi. Çalışma sürecinde bütün deneklere aynı kişi tarafından skortlama işlemi gerçekleştirildi.

2.2.5. Doğumhane Sürecinin Takibi

Doğumhane sürecinde; doğum şekli ve skortlamasında Heins ve ark. (2006)'nın belirlediği sistem kullanılarak, ölü-canlı doğum, yavru cinsiyetleri kayıt altına alındı. Doğumhane sürecinde postpartum 3 gün boyunca günde iki defa olmak üzere beden ısısı, iştah ve rumen dolgunluğu açısından muayeneler yapılarak sonuçlar kayıt altına alındı. İştahın ölçülmesinde hayvanların önüne konulan yemleri tüketim oranları (%25-50-75-100) kayıt altına alındı.

Çizelge 2.2. Çalışmada kullanılan test kitlerine ait katalog bilgileri, uygulanan analitik yöntemler ve yüzdesel sapma düzeyleri.

Test adı	Analitik metod	Referans/Katalog Numarası	Üretici firma adı	İnterassay CV (%)	İntraassay CV (%)
Protein ve Enerji Metabolizması Belirteçleri					
NEFA	Kolorimetrik	434-91795	Wako Diagnostic	8.1	4.5
BHB	Siklik-enzimatik	413-73501	Wako Diagnostic	10	8.2
Glikoz	Hekzokinase, Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PDH)	XSYS012	ERBA Diagnostic	1.19	1.05
Toplam protein	Biurent reaksiyonu	XSYS0018	ERBA Diagnostic	1.15	1.46
Albumin	Albumin bromkresol yeşil (BCG) metodu	XSYS0001	ERBA Diagnostic	1.29	0.88
Trigliserid	Enzimatik: Gliserol-3-fosfat oksidaz (GPO)-PAP	XSYS0041	ERBA Diagnostic	1.56	0.9
Üre	UV kinetik	XSYS0020	ERBA Diagnostic	1.58	0,94
Enzimler ve Karaciğer Fonksiyon Belirteçler					
ALT	IFCC 37°C (P5 P kullanılmadan)	XSYS0017	ERBA Diagnostic	3.12	1.2
AST	IFCC 37°C (piridoksal-5-fostat (P5 P) kullanılmadan)	XSYS0016	ERBA Diagnostic	1.37	0.54
ALP	IFCC 37°C	XSYS0002	ERBA Diagnostic	2.68	1.07
GGT	Standardize edilmiş sıvı Szasz	XSYS0011	ERBA Diagnostic	1.91	0.9
CK	Klinik biyokimya ve laboratuvar tıbbi federasyonu metodu (IFCC) 37°C	XSYS0028	ERBA Diagnostic	3.42	0.94
GLDH	Kolorimetrik	10197734001	Sigma aldrich	1.2	0.8
LDH	Optimize edilmiş (Alman Klinik kimya Topluluğu) (DGKC) metodu	XSYS0013	ERBA Diagnostic	2.43	0.99
Kolesterol	Enzimatik:kolesterol oksidaz (CHOD)-PAP	XSYS0009	ERBA Diagnostic	1.65	0.96
BIT	N,N-dietil-p-fenilendiamin	XSYS0023	ERBA Diagnostic	1.67	0.93
BID	Jendrassik	XSYS0028	ERBA Diagnostic	3.37	2.10
Mineraller					
Ca	Kolorimetrik: o-kresolfitalein komplekson	XSYS0007	ERBA Diagnostic	2.26	0.89
P	Fosfomolibdat	XSYS0015	ERBA Diagnostic	3.75	1.87
Mg	Xylyridyl Mavi	XSYS0040	ERBA Diagnostic	3.66	2.05
K	İyon Seçici Elektrot	XSYS0068	ERBA Diagnostic	2.75	1.52
Na	İyon Seçici Elektrot	XSYS0068	ERBA Diagnostic	2.75	1.52
Cl	İyon Seçici Elektrot	XSYS0068	ERBA Diagnostic	2.75	1.52

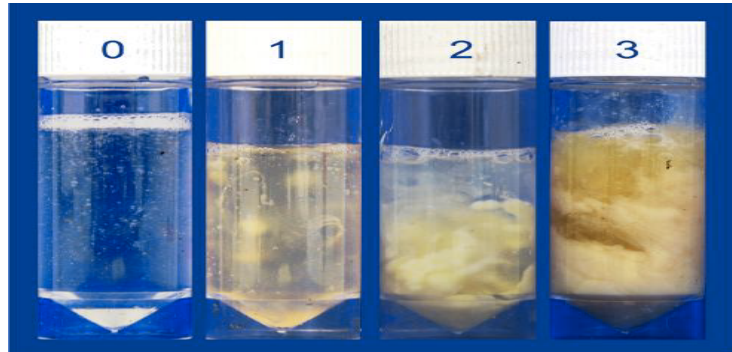
İnterassay Coefficient Variations (CV)= Ardarda yapılan iki analiz sonuçları arasındaki yüzdesel sapma

İntraassay Coefficient Variations (CV)= Farklı zamanlarda yapılan aynı analizin sonuçları arasındaki yüzdesel sapma

Rumen dolgunluğunun değerlendirilmesi amacıyla sol fossa paralumbalis üzerine stetoskop tamburu ile bastırıldı. Dolgunluk, hareketler ve ritim incelendi. Muayene en az 5 dakikalık bir sürede gerçekleştirildi. Kontraksiyon şiddeti ve sıklığı kayıt altına alındı. Rumen hareketleri 10-12/5 dakika referans alınarak değerlendirildi.

2.2.6. Postpartum 30±5. Günlerde Vagina, Uterus ve Ovaryum Muayenesi

Vaginal akıntı skorlaması amacıyla vaginanın el ile muayenesi gerçekleştirildi. Muayene öncesinde vulva kağıt mendil kullanılarak temizlendi. Eldiven giyilmiş ve kayganlaştırıcı sürülen el aracılığı ile ön vaginada biriken akıntı avuç içersine toplandı (Little ve ark., 2017). Tespit edilen vaginal akıntılar Williams ve ark. (2005)'na göre değerlendirilerek (Şekil 2.1.) kayıt altına alındı. Bu amaçla şeffaf ve temiz mukus belirlenen olgular 0, akıntıda hafif içerik veya flakon belirlenen olgular 1, % 50'den az miktarda kirli mukopurulent yapıda içerik bulunan olgular 2 ve %50'den fazla prulent içerik ise 3 olarak skorlandı. Vaginal muayene sonucu 1 ve üzeri olan hayvanlara çiftlik protokollerine uygun intrauterin tedavi uygulandı. Ayrıca her çalışma grubunun toplam olgu puanı; vaginal akıntı skorunun, o gruptaki olgu sayısı ile matematiksel çarpımı ve sonuçların toplanması ile belirlendi (Toplam vaginal akıntı skoru= Vaginal akıntı karakteri X olgu sayısı). Muayene zamanında mukopurulent, purulent veya kötü kokulu akıntıya sahip olan hayvanlar klinik endometritisli olarak teşhis edildi.



Şekil 2.1. Vaginal akıntılarının değerlendirilmesinde kullanılan akıntı karakter ve skorları (Williams ve ark.,2005).

Ovaryumların transrektal yoldan ultrasonografik muayenesi 6,5-9 MHz frekansa sahip lineer prob ile gerçekleştirildi. Muayene anında ovaryumlarındaki rastlantısal 9 mm'den büyük 20 mm'den küçük çapa sahip foliküllerin varlığı belirlendi ve ölçüleri kayıt altına alındı (Tanaka ve ark., 2008). Muayene günlerindeki en büyük folikül çapı saptamasında; oval anekoik yapıların, kısa ve uzun çaplarından, uzun olan çap değerlendirildi. Korpus luteum yokluğunda rastlantısal folikül çapı 9 mm'den küçük olan hayvanlar inaktif ovaryuma sahip kabul edildi. Ovaryumların ultrasonografik muayenesinde korpus luteum yokluğunda boyutları 2,5 cm ve üzerinde olan yapılar ovaryum kisti olarak kabul edildi (Silvia ve ark., 2005). Ovaryum muayenelerinde ovulasyonun göstergesi olarak değerlendirilen korpus luteum varlığı da araştırıldı. Korpus luteum belirlenen hayvanların siklik aktivite gösterdiği kabul edildi. Muayene sırasında; korpus luteum belirlenen hayvanlara 25 mg dinoprost içeren PGF_{2α} (Enzoprost-T[®], CEVA, Fransa) preparatı uygulandı. Ovaryumun kistik dejenerasyonu olguları tedavi edildi. İnaktif ovaryum saptanan hayvanlara 100 mcg Gonadorelin diasetat tetrahidrat içeren GnRH (Ovarelin[®], CEVA, Fransa) preparatı enjekte edildi. Uterus involusyon sorunu ve klinik endometritis olgusu saptanan hayvanlara Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü tarafından belirlenen özel intrauterin tedavi protokolü ile birlikte diğer parenteral tedavi protokolleri gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil olan düve ve ineklerde uterus involüsyonunu belirlemek amacıyla Kamimura ve ark. (1993)'nın belirlediği yöntem doğrultusunda transrektal ultrasonografik muayene uygulandı. Bu yöntemle göre kornu uterilerin korpus uteriye yakın 1/3'lük kesitinde dorsal yüzeyine (curvatura majör) dorso ventral pozisyonda prob yerleştirilerek endometriyum ve stratum vascularis tabakalarını içine alan alt ve üst seroza tabakaları (Hiperekoik çizgiler) arasındaki mesafenin ölçümü gerçekleştirildi. Yine muayenelerde uterus kornu çaplarına ek olarak servikal çap ölçümü de gerçekleştirildi. Muayeneler sonucunda elde edilen görüntüler ile kornu uteri çapları ultrasonografi cihazının taşınabilir belleğine kayıt edildi ve görüntüler bilgisayar ortamına aktararak değerlendirildi.

2.2.7. Tohumlama ve Fertilité Parametreleri

Doğum sonrası dönemde gönüllü bekleme süresi olan 50. günden itibaren östrus belirtileri deneyimli çiftlik personeli tarafından tespit edildi. Jinekolojik muayene sonrası uygun bulunan ve östrusları kesinleştirilen hayvanlar suni tohumlama yöntemi ile tohumlandı. Tohumlama sonrası 17-25. günler arasında çeviren inek ve düvelerin östrusları yine bu yöntem aracılığı ile belirlendi. Çeviren her inek çalışma sürecinde en fazla 3 defa tohumlandı. Çalışma grubunu oluşturan hayvanlar doğum sonrası 150. güne kadar izlendi. Tohumlama sonrasında 45 ve 60-90. günler arasında iki adet transrektal ultrasonografi muayenesi yapılarak gebe olan veya olmayan hayvanlar belirlenerek sonuçlar kayıt altına alındı (Lee ve Kim, 2006).

Çalışmaya dahil edilmiş inek ve düvelerin ilk üç tohumlama sonucunda elde edilen 1., 2., 3. ve toplam gebelik oranları, tohumlama sayısı, doğum tarihinden itibaren gebelik saptanan tohumlama arasındaki süre doğum-gebe kalma aralığı kabul edilerek kayıt altına alındı. Çalışma gruplarının tohumlama başına gebelik oranları yüzde (%), doğum- ilk tohumlama aralığı ile doğum-gebe kalma aralığı gün ve tohumlama sayısı ise sayı değerleri olarak değerlendirildi (Hoedemaker ve ark., 2009).

2.2.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce parametrik test varsayımlarından normallik yönünden Shapiro Wilk testi, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler “Aritmetik Ortalama $\pm$ Std.hata” şeklinde gösterildi. İnek-düve gruplarında ve iki grubun benzer alt gruplarında; korpus luteum, gebelik oranları, uterus enfeksiyon varlığı ve postpartum sorun varlığı açısından ki-kare testi, ilk tohumlama, doğum gebe kalma aralığı, tohumlama sayısı ve laktasyon verimi açısından ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Rumen hareketi ve iştah parametrelerinin zaman içerisinde değerlendirilmesinde Friedman testi kullanıldı.

Beden ısısı, NEFA, BHB, glikoz, albumin, toplam protein, üre, CK, GLDH, ALT, ALP, AST, GGT, kolesterol, trigliserid, bilirubin, Ca, P, K, Mg, Na ve Cl düzeyleri üzerine grup, örnekleme zamanı ve bunların etkileşimlerinin etkisi aşağıdaki model kullanılarak MIXED prosedürü ile analiz edildi.

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + Z_j + (G \times Z)_{ij} + e_{ijk}$$

Y_{ijk} , bağımlı değişken; μ , genel ortalama; G_i , grup etkisi; Z_j , örnekleme zamanı etkisi; $(G \times Z)_{ij}$, grup ve zaman etkileşimi ve e_{ijk} , hata terimi.

Modele gruptaki hayvanlar rastgele etkiler, grup, örnekleme zamanı ve bunları etkileşimleri sabit etkiler olarak dahil edildi. Etkileşim teriminin anlamlı bulunduğu durumlar için Bonferroni düzeltmeli basit etki analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. Tüm analizler SPSS (V22.0) paket programı aracılığı ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1. Tanımlayıcı Veriler

İsviçre Esmeri inek ve düvelerde kuru dönem başlangıcı ve geçiş döneminde profesyonel beslenme ve yönetim sistemi ile birlikte vitamin, iz element ve mineral madde enjeksiyonlarının metabolizma, postpartum patolojiler ve fertilité parametreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, elde edilen bulgular metin ve çizelge şeklinde sunuldu. İnek uygulama grubundan 6 hayvan, inek kontrol ile düve uygulama ve kontrol grubundan 8'er hayvan herhangi bir sorun bulunmamasına rağmen işletme politikaları gereği sürüden uzaklaştırılmışlardır.

3.2. Klinik Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada ölçümü gerçekleştirilen biyokimyasal parametreler ve bu ölçümler sonrası elde edilen veriler, klinik-biyokimya yönüyle uygulamaların, enerji ve protein metabolizması belirteçleri, enzimler ve karaciğer fonksiyon belirteçleri ve mineral madde düzeyleri üzerine etkileri olarak değerlendirildi.

3.2.1. Enerji ve Protein Metabolizması Belirteçleri

İnek ve düvelerde tüm gruplarda VKS'ları pre ve postpartum dönemde kabul edilebilir sınırlar içerisinde olup istatistiksel bir farklılık belirlenmedi ($P>0,05$). Ancak düvelerde postpartum 30 ± 5 . günde uygulama grubunda VKS değerinin inek grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($P<0,05$).

İneklerde doğum öncesi dönemde vitamin ve iz element uygulanan hayvanlarda NEFA düzeyinin ($0,48\pm0,11$ mEq/L) yükselmesi ile birlikte serum glikoz, toplam protein, albümin ve üre düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bir seyir

izlediği saptandı ($P<0,05$; Çizelge 3.1). Düvelerde ise prepartum dönemde anılan parametreler yönünden kontrol grubu ile belirgin bir farklılık göstermedi. Ancak uygulama grubunda trigliserid düzeyi daha yüksek ölçüldü ($P<0,05$; Çizelge 3.2).

İneklerde doğumu izleyen ilk üç günlük süreçte serum NEFA düzeyi yüksek seyrini devam ettirmesine rağmen, kabul edilebilir sınırlardaydı ($0,58 \pm 0,05$ mEq/L). Prepartum dönemde daha düşük bir seyir gösteren glikoz ve üre düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Ancak bu değerler de NEFA değerlerinde olduğu gibi fizyolojik sınırlar içerisindeydi (Çizelge 3.1). Bu dönemde, düvelerde, enerji, protein metabolizması belirteçleri fizyolojik sınırlar içerisinde olup uygulama ve kontrol grupları arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi (Çizelge 3.2).

Doğum sonrası 30 ± 5 . günde, ineklerde, serum albumin konsantrasyonunun ($2,95 \pm 0,08$ g/dl), kontrol grubuna göre ($3,23 \pm 0,09$ g/dl) daha düşük bulunurken, diğer enerji ve protein metabolizması parametreleri benzerdi (Çizelge 3.1). Düvelerde ise bu dönemde enerji ve protein metabolizması belirteçleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık bulunamadı.

İneklerde vitamin ve iz element uygulamalarının NEFA ($P=0,007$), glikoz ($P=0,005$), toplam protein ($P=0,001$) ve üre ($P=0,01$) değerleri üzerine, zaman içindeki etkisel değişimleri (prepartum- postpartum 30 ± 5 . gün), istatistiksel olarak pozitif yönde önemli bulundu (Çizelge 3.1). Düvelerde ise ineklerden farklı olarak uygulamaların, anılan enerji ve protein metabolizması belirteçleri üzerinde serum trigliserid ($P=0,001$) düzeyi haricinde zaman içerisindeki etkileri önemsizdi (Çizelge 3.2)

Çizelge 3.1. İneklerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri ($\bar{x} \pm SH$).

	Prepartum	Postpartum		Uygulama	P değeri	
	-7±4 Gün	3±2 Gün	30±5 Gün		Zaman	Uygulama*Zaman
Enerji ve Protein Metabolizması Belirteçleri						
NEFA (mEq/L)						
IZ-VIT	0,48 ± 0,11 ^{ab, A}	0,58 ± 0,05 ^{a, A}	0,30 ± 0,03 ^b	0,000	0,004	0,007
KON	0,11 ± 0,003 ^{b, B}	0,32 ± 0,04 ^{a, B}	0,27 ± 0,03 ^{ab}			
BHB (µmol/L)						
IZ-VIT	-	836,91±113,53	648,64±104,83	0,133	0,904	0,210
KON	-	473,14±43,86	602,53±78,76			
Glikoz (mg/dl)						
IZ-VIT	60,17±1,65 ^B	61,96±3,20 ^A	57,13±2,29	0,740	0,014	0,005
KON	67,69±1,71 ^{a, A}	52,44±2,78 ^{b, B}	57,44±2,25 ^b			
T. Protein (g/dl)						
IZ-VIT	6,38 ± 0,18 ^{b, B}	6,68 ± 0,17 ^{ab}	7,31 ± 0,26 ^a	0,121	0,000	0,001
KON	7,61 ± 0,14 ^{a, A}	6,27 ± 0,29 ^b	7,48 ± 0,25 ^a			
Albumin (g/dl)						
IZ-VIT	3,19 ± 0,06 ^b	3,47 ± 0,06 ^a	2,95 ± 0,08 ^{b, B}	0,369	0,003	0,003
KON	3,35 ± 0,07	3,24 ± 0,1	3,23 ± 0,09 ^A			
Trigliserid (mg/dl)						
IZ-VIT	36,18 ± 1,50	24,30 ± 1,56	25,10 ± 2,32	0,003	0,000	0,611
KON	29,36 ± 2,19	20,95 ± 1,75	19,57 ± 1,66			
Üre (mg/dl)						
IZ-VIT	24,99±1,30 ^{b, B}	37,88±3,34 ^{a, A}	32,60±3,26 ^a	0,476	0,008	0,010
KON	29,26±1,34 ^A	29,18±2,66 ^B	31,37±1,79			
Mineraller						
Ca (mg/dl)						
IZ-VIT	8,20 ± 0,21 ^{b, B}	8,54 ± 0,21 ^{ab}	9,16 ± 0,13 ^a	0,073	0,000	0,000
KON	9,93 ± 0,09 ^{a, A}	8,07 ± 0,33 ^c	8,92 ± 0,20 ^b			
P (mg/dl)						
IZ-VIT	6,08±0,20 ^B	5,88±0,27 ^A	6,70±0,49	0,714	0,000	0,005
KON	7,12±0,21 ^{a, A}	4,50±0,22 ^{b, B}	6,67±0,60 ^a			

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

A, B, Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

Çizelge 3.1. (Devam): İneklerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri ($\bar{x} \pm SH$).

	Prepartum	Postpartum		Uygulama	P değeri	
	-7±4 Gün	3±2 Gün	30±5 Gün		Zaman	Uygulama*Zaman
Enzimler ve Karaciğer Fonksiyon Belirteçler						
ALT (IU/L)						
IZ-VIT	19,70±1,04 ^B	20,53±1,23	21,90±1,67	0,139	0,077	0,003
KON	27,08±2,23 ^{a, A}	20,63±1,35 ^b	21,40±1,06 ^b			
AST (IU/L)						
IZ-VIT	80,59±2,49	103,12±5,03	90,73±5,21	0,205	0,000	0,153
KON	78,53±3,31	111,91±10,15	87,36±5,37			
ALP (IU/L)						
IZ-VIT	29,50±4,05	34,88±4,94	40,46±8,47 ^A	0,130	0,369	0,053
KON	26,20±2,80	30,50±2,99	20,80±2,31 ^B			
GGT (IU/L)						
IZ-VIT	16,95±1,61	14,20±1,26	22,60±3,57	0,283	0,153	0,060
KON	16,43±1,85	15,62±2,01	14,92±1,44			
CK (U/L)						
IZ-VIT	207,36±40,65	199,32±26,61	230,31±62,41	0,280	0,478	0,510
KON	324,25±78,94	207,10±22,34	249,24±62,48			
LDH (IU/L)						
IZ-VIT	1795,71±40,97	2327,29±33,65	2157,63±68,17	0,026	0,000	0,199
KON	1774,92±146,95	2032,30±69,07	1950,95±107,41			
Kolesterol (mg/dl)						
IZ-VIT	84,17±4,23 ^b	76,38±4,93 ^b	104,54±6,32 ^{a, B}	0,267	0,000	0,000
KON	82,85±3,38 ^b	64,85±4,86 ^c	136,35±7,43 ^{a, A}			
BIT (mg/dl)						
IZ-VIT	0,14±0,02	0,30±0,04	0,12±0,01	0,025	0,000	0,133
KON	0,07±0,01	0,20±0,03	0,11±0,02			
BID (mg/dl)						
IZ-VIT	0,141±0,014	0,196±0,029	0,078±0,014	0,001	0,000	0,187
KON	0,057±0,010	0,113±0,021	0,041±0,010			

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir ($P < 0,05$).

A, B, Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p < 0,05$)

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

3.2.2. Enzimler ve Karaciğer Fonksiyon Belirteçleri

İnek ve düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının karaciğer fonksiyon belirteçleri ve enzimler üzerindeki etkinliği kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak çizelge 3.1 ve çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

İneklerde doğum öncesi dönemde alınan kan örneklerinde serum AST, ALP, GGT, CK, LDH, GLDH, kolesterol, BIT, BID düzeylerinde gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$). Bu değerler aynı zamanda fizyolojik sınırlar içerisindeydi. Anılan dönemde uygulama grubunda serum ALT düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu değer fizyolojik sınırlar arasındaydı (sırasıyla $19,7\pm1,04$; $27,08\pm2,23$ IU/L). Düvelerde doğum öncesi dönemde tüm enzimler ve karaciğer fonksiyon belirteçleri uygulama ve kontrol gruplarında benzer düzeyde ölçüldü ($P>0,05$).

Doğumu izleyen 3 ± 2 günde düvelerde LDH değeri her ne kadar uygulama grubunda daha yüksek bulunsun da gerek düvelerde gerekse ineklerde karaciğer fonksiyon belirteçleri ve enzimler yönünden gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Doğum sonrası 30 ± 5 . günde ineklerde uygulama grubunda ALP düzeyinin yüksek (sırasıyla $40,46\pm8,47$; $20,80\pm2,31$ IU/L) kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $104,54\pm6,32$; $136,35\pm7,43$ mg/dl). Ancak bu değerlerde fizyolojik sınırlar içerisindeydi. Düvelerde ise postpartum 30 ± 5 . günde anılan değerler yönünden gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

İnek ve düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının karaciğer fonksiyon belirteçleri ve enzim değerleri üzerinde zaman içerisindeki değişimlere etkisi izlendiğinde pozitif ve negatif yönde belirgin bir etkinliğin olmadığı gözlemlendi.

3.2.3. Mineral Madde Düzeyleri

İneklerde vitamin ve iz element uygulanan grupta doğum öncesi dönemde kalsiyum (sırasıyla $8,20 \pm 0,21$ ve $9,93 \pm 0,09$ mg/dl) ve fosfor düzeyleri (sırasıyla $6,08 \pm 0,20$ ve $7,12 \pm 0,21$ mg/dl) kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Serum kalsiyum seviyesindeki azalma subklinik hipokalsemi düzeyindeydi. Doğum öncesi dönemdeki serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin negatif yönde sapmalarının benzer şekilde enerji ve protein metabolizması sapmaları ile paralellik göstermesi dikkat çekti. Ancak doğum sonrası ilk 3 ± 2 gün ve 30 ± 5 . gün örneklerde uygulama grubunda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri fizyolojik sınırlar içerisinde daha yüksek bulundu (Çizelge 3.1). İlginç olan nokta her iki gruba da doğumla birlikte parenteral kalsiyum ve fosfor enjeksiyonları yapılsa da kontrol grubunda, doğum sonrası 3 ± 2 . gündeki serum kalsiyum seviyesi subklinik hipokalsemi düzeyindeydi (Çizelge 3.1).

Düvelerde ise gerek doğum öncesi dönemde gerekse doğum sonrası 3 ± 2 ve 30 ± 5 günlerde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri uygulama ve kontrol gruplarında paralel bir seyir izledi. Tüm örnekleme dönemlerinde anılan parametreler fizyolojik sınırlar içerisinde bulundu (Çizelge 3.2).

Vitamin ve iz element uygulamalarının ineklerde serum kalsiyum ($P=0,001$) ve fosfor ($P=0,005$) düzeylerinin zaman içerisindeki değişimlere etkisi önemli bulundu. Düvelerde ise vitamin ve iz element uygulamaların belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (Ca: $P=0,714$; P: $P=0,667$).

Çalışmada inek ve düvelerde sodyum, potasyum, klor ve magnezyum düzeyleri uygulama ve kontrol gruplarında benzerdi (Çizelge olarak sunulmadı).

Çizelge 3.2. Düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri ($\bar{x} \pm SH$).

	Prepartum	Postpartum			P değeri	
	-7±4 Gün	3±2 Gün	30±5 Gün	Uygulama	Zaman	Uygulama*Zaman
Enerji ve Protein Metabolizması Belirteçleri						
NEFA (mEq/L)						
IZ-VIT	0,15 ± 0,01	0,54 ± 0,05	0,34 ± 0,03	0,727	0,000	0,479
KON	0,21 ± 0,03	0,52 ± 0,05	0,33 ± 0,03			
BHB (μmol/L)						
IZ-VIT	-	726,69±110,03	643,76±101,58	0,193	0,431	0,907
KON	-	791,77±98,99	653,08±71,36			
Glikoz (mg/dl)						
IZ-VIT	71,84±1,52	65,10±3,59	62,52±2,33	0,117	0,000	0,243
KON	72,38±2,40	56,83±3,34	59,59±2,09			
T. Protein (g/dl)						
IZ-VIT	6,26 ± 0,19	6,15 ± 0,14	7,34 ± 0,18	0,658	0,000	0,827
KON	6,45 ± 0,16	6,19 ± 0,18	7,30 ± 0,22			
Albumin (g/dl)						
IZ-VIT	3,4 ± 0,02	3,28 ± 0,07	3,27 ± 0,08	0,090	0,061	0,384
KON	3,33 ± 0,04	3,25 ± 0,07	3,04 ± 0,13			
Trigliserid (mg/dl)						
IZ-VIT	44,95 ± 2,49 ^{a, A}	23,33 ± 1,83 ^b	15,75 ± 2,29 ^c	0,045	0,000	0,001
KON	32,03 ± 2,45 ^{a, B}	20,43 ± 2,02 ^b	19,24 ± 1,90 ^b			
Üre (mg/dl)						
IZ-VIT	21,76±0,67	32,74±1,87	27,88±1,92	0,637	0,000	0,683
KON	19,30±1,65	32,98±2,30	27,98±1,71			
Mineraller						
Ca (mg/dl)						
IZ-VIT	9,29 ± 0,18	8,78 ± 0,20	9,59 ± 0,19	0,008	0,012	0,714
KON	9,05 ± 0,19	8,5 ± 0,28	8,98 ± 0,22			
P (mg/dl)						
IZ-VIT	6,45±0,16	5,18±0,25	7,20±0,47	0,420	0,018	0,667
KON	6,37±0,15	6,07±1,11	7,65±0,74			

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

A, B, Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

Çizelge 3.2. (Devam) Düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının pre-postpartum dönemde kan serum metabolit düzeyleri üzerine zaman içerisindeki etkileri ($\bar{x} \pm SH$).

	Prepartum	Postpartum			P Değeri	
	-7±4 Gün	3±2 Gün	30±5 Gün	Uygulama	Zaman	Uygulama*Zaman
Enzimler ve Karaciğer Fonksiyon Belirteçler						
ALT (IU/L)						
IZ-VIT	25,81±1,12	27,96±8,66	23,90±1,58	0,127	0,657	0,658
KON	22,32±1,27	20,15±1,52	20,05±1,62			
AST (IU/L)						
IZ-VIT	80,59±2,49	103,12±5,03	90,73±5,21	0,829	0,000	0,446
KON	78,53±3,31	111,91±10,15	87,36±5,37			
ALP (IU/L)						
IZ-VIT	54,84±2,96	53,05±5,14	33,16±3,78	0,408	0,000	0,421
KON	54,40±5,26	61,70±9,36	42,50±6,72			
GGT (IU/L)						
IZ-VIT	19,29±1,65	21,51±2,44	15,55±1,46	0,657	0,173	0,489
KON	17,75±1,12	21,83±3,55	19,37±2,66			
CK (U/L)						
IZ-VIT	335,05±96,54	286,08±26,23	153,67±8,76	0,890	0,386	0,097
KON	216,14±39,59	268,54±56,91	270,01±61,09			
LDH (IU/L)						
IZ-VIT	2104±43,21 ^b	2377,16±42,58 ^{a,A}	2200,26±51,64 ^{ab}	0,683	0,244	0,017
KON	2208,20±40,89	2134,40±110,40 ^B	2272,90±57,14			
Kolesterol (mg/dl)						
IZ-VIT	98,05±1,72	71,89±2,68	118,68±7,03	0,139	0,000	0,292
KON	86,70±2,84	73,85±3,58	106,60±9,43			
BIT (mg/dl)						
IZ-VIT	0,08±0,01	0,31±0,06	0,12±0,02	0,222	0,000	0,491
KON	0,09±0,01	0,33±0,05	0,20±0,05			
BID (mg/dl)						
IZ-VIT	0,093±0,011	0,161±0,024	0,073±0,012	0,445	0,000	0,130
KON	0,071±0,009	0,215±0,031	0,084±0,020			

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir ($P < 0,05$).

A, B, Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arası ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir ($P < 0,05$).

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

3.3. Periparturient Dönem Bulguları

Çalışmada uygulama ve kontrol gruplarını oluşturan inekler benzer laktasyon sayısına sahipti ($P>0.05$; Çizelge 3.3). Doğumhane süreci içerisinde inek ve düvelerde şekillenebilecek metabolik ve enfeksiyöz sorunları erken dönemde belirlemek amacıyla beden ısısı, ruminasyon ve iştah düzeyleri günde iki defa kayıt altına alındı. Bu bağlamda doğumu izleyen üç günlük süreçte inek ve düvelerde her iki grupta da beden ısısı, iştah ve ruminasyon değerlerinde bir farklılık olmadığı ve fizyolojik sınırlar içerisinde bulunduğu belirlendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3’de de görüldüğü üzere inek vitamin ve iz element uygulama grubunda bir hayvanda güç doğum olgusu ile karşılaşıldı. Gerek inek gerekse düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının retensiyo sekundinarum olguları üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Çizelge 3.3. İnek ve düvelerde doğumhane sürecinde muayene bulguları ($\bar{x} \pm SH$).

Parametre	İnek		P	Düve		P
	IZ-VIT (n=24)	KON (n=22)		IZ-VIT (n=22)	KON (n=22)	
Laktasyon Sayısı	3,25±0,31	3,45±0,26	0,397	-	-	-
Güç Doğum (%)	8,3	0		0	0	
Beden Isısı	38,65±0,04	38,71±0,08	0,456	38,74±0,04	38,62±0,07	0,702
Ruminasyon	2,00±0,15/3	2,11±0,16/3	0,957	2,00±0,16/3	2,04±0,19/3	0,802
Retensiyo sekundinarum (%)	20,8	18,1	0,594	9,09	9,09	0,995

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

‰:Yüzde

Klinik yönüyle her iki grupta ketozis, hipokalsemi, abomazum deplasmanı, mastitis, puerperal metritis olgularıyla karşılaşıldı.

3.4. Doğum Sonrası 30±5. Günlerde Genital Organ Muayene Bulguları

Doğum sonrası 30±5. günde genital organ muayenesinde sırasıyla vagina, vaginal akıntılar, uterus ve ovaryum dokuları muayene edildi. Elde edilen bulgular çizelge 3.4 ve 3.5’de sunuldu.

Çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda klinik endometritis tanısı vaginal akıntı skorlama yöntemi ile uyumlandırılarak değerlendirildi. Bu bağlamda çalışma gruplarını oluşturan hayvanlarda vaginal akıntı skoru ile uyumlu olarak klinik endometritis olgu sayıları (İnek P=0,210; Düve P=0,133) ve korpus luteum pozitif inek sayıları yönünden gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi (İnek P=0,092; Düve P=0,086). İstatistiksel farklılık olmamasına rağmen inaktif ovaryum olguları sayısal yönden düve uygulama ve kontrol gruplarında benzer şekilde daha yüksekti (Çizelge 3.4). Gruplar arasında ovaryum kisti olguları ve korpus luteumun yokluğunda 12 ila 20 mm çap aralığında foliküler yapıya sahip hayvan sayılarında da belirgin bir farklılık bulunmadı (Çizelge 3.4).

Sunulan çalışmada ultrasonografik ölçüm yöntemiyle belirlenen serviks ve kornu uteri çap ölçüm değerleri inek ve düvelerde gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermedi (Çizelge 3.5).

3.5. Fertilite Parametreleri

İnek ve düvelerde tüm gruplara ait doğum-ilk tohumlama aralığı, doğum- gebelik kalma aralığı, tohumlama sayısı birinci, ikinci, üçüncü tohumlamalardaki gebelik oranları ve toplam gebelik oranı çizelge 3.4’te paylaşıldı. İneklerde doğum ilk tohumlama aralığında uygulama (91,84±9,65 gün) ve kontrol (105,48±7,40) grupları arasında bir farklılık gözlenemezken (P=0,3); düve uygulama grubunda (87,19± 7,64) kontrol grubuna (112,13±7,71) göre daha erken doğum ilk tohumlama aralığı belirlendi (P=0,021). İnek uygulama grubunda ikinci tohumlamada gebelik oranı

(%80) ve 150. gündeki toplam gebelik oranı (%95,8) kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artış gösterdi (sırasıyla $P=0,005$; $P=0,003$).

Düve uygulama ve kontrol gruplarında üç tohumlamadaki gebelik oranları (sırasıyla %30-50 ve %29,41-50) ve toplam gebelik oranları (sırasıyla %63,63; %59,09) benzerdi. Anılan oranların inek uygulama grubu ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde kaldığı belirlendi (Çizelge 3.4). Çalışma gruplarında ayrıca doğum-gebe kalma aralığı ve gebelik başına düşen tohumlama sayıları benzer bulundu (Çizelge 3.4).



Çizelge 3. 4. İnek ve düvelerde doğum sonrası 30±5. Günlerde yapılan genital organ muayene bulguları ve fertilite parametreleri.

Bulgular	İnek		P	Düve		P
	IZ-VIT (n=24)	KON (n=22)		IZ-VIT (n=22)	KON (n=22)	
Klinik Endometritis	10/24	6/22	0,210	8/22	9/22	0,133
Vaginal Akıntı Skoru*	23	11	-	20	25	-
KL Varlığı	16/24	10/22	0,092	9/22	5/22	0,086
İnaktif Ovaryum	3/24	4/22	-	7/22	8/22	-
Ovaryum Kisti	1/24	1/22	-	0/22	1/22	-
KL yokluğunda 12-20 mm Arası Çaplı Foliküle Sahip Hayvan Sayısı	4/24	7/22	-	6/22	8/22	-
Doğum-İlk Tohumlama Aralığı (Gün) ($\bar{x} \pm SH$)	91,84±9,65	105,48±7,40	0,300	87,19±7,64 ^a	112,13±7,71 ^b	0,021
Doğum-Gebe Kalma Aralığı(Gün) ($\bar{x} \pm SH$)	121,69±13,28	111,27±11,7	0,527	99,31±11,26	125,20±14,64	0,192
Tohumlama Sayısı ($\bar{x} \pm SH$)	1,65±0,15	1,87±0,19	0,564	1,70±0,18	1,81±0,21	0,836
İlk Tohumlamada Gebelik Oranı (%)	41,18	28	0,374	30	29,41	0,969
İkinci Tohumlamada Gebelik Oranı(%)	80 ^{B,a}	21,43 ^A	0,005	30 ^b	37,50	0,737
Üçüncü Tohumlamada Gebelik Oranı (%)	100	83,33	0,659	50	50	0,995
Toplam Gebelik Oranı (%)	95,8 ^{B,a}	59,09 ^A	0,003	63,63 ^b	59,09	0,757

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan farklı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

A, B, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (p<0,05).

IZ-VIT= İz element ve vitamin kombinasyonu grubu KON= Kontrol grubu

($\bar{x}$): Aritmetik Ortalama

SH:Standart Hata

*: Toplam vaginal akıntı skoru= Vaginal akıntı karakteri X olgu sayısı.

Vaginal akıntı karakteri: 0/ 1/ 2/ 3 (Gereç ve Yöntem 2.2.6'ya bakınız).

KL= Korpus Luteum

Çizelge 3. 5. İnek ve düvelerde ultrasonografik ölçüm yöntemiyle belirlenen serviks ve kornu uteri çap ölçüm değerleri.

Ölçüm Bölgesi	İnek	Medyan	Std.Hata	Minimum	Maksimum	p	Düve	Medyan	Std. Hata	Minimum	Maksimum	p
Sağ Kornu Uteri Çapı (mm)	KON	21,80	1,56	14,53	47,24	0,42	KON	21,80	3,28	14,53	63,59	0,40
	İZ-VİT	24,08	2,29	2,36	47,27		İZ-VİT	21,80	3,07	14,48	62,13	
Sol Kornu Uteri Çapı (mm)	KON	21,80	1,47	16,35	43,94	0,19	KON	23,62	2,11	16,35	41,79	0,10
	İZ-VİT	24,53	2,47	1,35	49,00		İZ-VİT	22,47	2,38	14,53	52,68	
Serviks Uteri Çapı (mm)	KON	35,42	1,27	27,25	51,73	0,54	KON	39,97	3,14	22,60	73,00	0,11
	İZ-VİT	39,97	3,49	3,09	71,00		İZ-VİT	40,01	1,26	29,07	47,13	

4. TARTIŞMA

Sütçü ineklerde geçiş dönemi; metabolik ve hormonal bir çok faktörün etkili olduğu kritik bir süreç olup, mevcut çalışmada geçiş döneminde antioksidan vitamin ve iz element uygulamalarının metabolik profil ve reproduktif performans üzerine etkileri değerlendirildi.

Geçiş dönemi süresince vitamin ve iz element eksikliklerine bağlı olarak retensiyon sekondinarum ve mastitis gibi puerperal problemler ile karşılaşılabilir. Bu nedenle vitamin ve iz element enjeksiyonlarının kuru dönem başlangıcı, gebeliğin son 3 haftası, doğum sonrası ve postpartum 30. günde uygulanmasıyla immün yanıtın ve reproduktif parametrelerin olumlu yönde etkileneceği düşünüldü. Enjeksiyon formda iz element ve vitamin uygulamalarının düvelerde gebelik oranına herhangi bir etkisi gözlenmezken; multipar isviçre esmeri ineklerde toplam gebelik oranlarını pozitif yönde etkilediği saptandı. Literatür verilerde vitamin ve iz element uygulamalarının fertilite parametreleri üzerine birbiri ile uyuşmayan sonuçlar mevcuttur. Campbell ve ark. (1999), iz element uygulamalarının fertilite üzerine pozitif rol oynadığını ve iz element uygulamalarının doğum-ilk östrus arasındaki süreyi kısalttığını bildirmiştir. Griffiths ve ark. (2007), iz element uygulamalarının; Pontes ve ark. (2015), ise vitamin uygulamalarının gebelik oranını artırdığını bildirmişlerdir. İz element uygulamalarının embriyo transfer başarısını da olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir (Sales ve ark., 2011). Ancak, Machado ve ark., (2013) elementlerin fertilite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını hatta bu uygulamaların metritis riskini artırdığını açıklamıştır. Bach ve ark., (2015) iz element uygulamalarının reproduksiyon üzerine etkisinin bilinmediğini rapor etmiştir. Ancak iz elementlerin reproduktif parametreler üzerine etkisini bildiren birkaç teori mevcuttur. Vitamin ve iz elementler; steroidogenezis, küçük foliküllerde hücre proliferasyonu ve embriyo gelişimini ile ilgili enzimatik ve metabolik yollar üzerine etkilidirler (Griffiths ve ark., 2007; Faes ve ark., 2009). Ayrıca, iz elementler erken postpartum dönem uterus enfeksiyonlarının oluşum ve gelişiminde rol alan uterus mikrobiotasında bazı bakteri cinslerinin sayısını etkiler (Machado ve ark., 2012). Vitamin ve iz element uygulamaları sonucunda doğuştan

gelen ve kazanılmış bağışıklık uyarılarak erken postpartum dönemde enfeksiyon oluşumu engellenebildiği gibi, antioksidan sistemin yapısında görev alarak gerek vücut hücreleri gerekse immün yanıtta görev alan hücrelerden salgılanan reaktif oksijen türlerinin olumsuz etkisini ortadan kaldırır (Wintergerst ve ark., 2007). İstatistiksel olarak farklılık gözlenmese de sayısal anlamda ineklerde vitamin ve iz element uygulanan grupta klinik endometritisli hayvan sayısının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Galvao ve ark., (2010) endometritisli ineklerde daha ciddi negatif enerji dengesi gözlemlemişlerdir. Mevcut çalışmada postpartum süreçte NEFA ve BHB konsantrasyonları fizyolojik düzeydeyken iz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum dönemde daha yüksek NEFA konsantrasyonu ile karşılaşıldı. Bicalho ve ark., (2014) ise endometritisli ineklerde kan serum Ca düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kan serum NEFA konsantrasyonu artışı ile paralel olarak iz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum kan serum Ca düzeyinin daha düşük olduğu belirlendi. Mevcut çalışmada vitamin ve iz element uygulamalarının beraber yapılmasının ineklerde gebelik oranını pozitif etkilediği saptanırken düvelerde doğum ilk tohumlama aralığında belirgin bir düşüş saptandı. Meydana gelen bu farklılığın özellikle ineklerde vitamin ve iz element uygulamalarına ihtiyaç bulunduğu, düvelerde daha yüzeysel bir iz element ve vitamin ihtiyacı olabileceği bu nedenle uygulamalar sonrası pro-oksidan üretimi oluşup (Abuelo ve ark., 2015) gebelik üzerine negatif etkileri olabileceği sonucuna varıldı.

Yüksek VKS ile doğuma giren veya doğum sonrası dönemde aşırı VKS kaybı ile karşı karşıya kalan ineklerde periparturient dönem sorunlarının insidensi daha yüksektir (Roche ve ark., 2009). Vücut kondisyon skoru işletmeler açısından enerji dengesini belirlemek amacıyla kullanılabilen pratik bir ölçüttür ve enerji dengesi ile VKS kaybı arasında kuvvetli bir ilişki söz konusudur (McDougall ve ark., 2011). İz element uygulamalarının VKS ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut olup; geçiş döneminde iz element uygulamalarının VKS'yi etkilemediği bildirilmiştir (Sales ve ark., 2011; Bicalho ve ark., 2014; Machado ve ark., 2014). İnek uygulama ve kontrol grupları kıyaslandığında Bicalho ve ark., (2014) ile Machado ve ark., (2014)'a benzer sonuçlar elde edildi. Ancak, düve uygulama ve kontrol grupları VKS'lerinde çalışma sürecinde dramatik bir düşüş gözlemlendi ve uygulama grubunda VKS düzeyinin daha

yüksek düzeyde olduğu saptandı. Bu nedenle kritik kontrol noktalarında uygulanan vitamin ve iz element uygulamalarının düvelerde VKS'nu pozitif yönde etkilediği kanısına varıldı. Mevcut çalışmadan farklı olarak düvelerde iz element uygulamalarının VKS üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı da bildirilmiştir (Sales ve ark. 2011). Ancak Sales ve ark., (2011) farklı çiftliklerde yaptıkları çalışmada toplam gebelik oranlarının maksimum %55 olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada ise kontrol grubunda dahi yaklaşık %60'lık bir gebelik oranı elde edilmiştir. Her iki çalışma arasında meydana gelen farklılığın işletme faktörlerinden etkilenebileceği gibi düvelerde vitamin ve iz element uygulamaları sonucu daha yüzeysel düşüş gösteren VKS'nin çalışmalar arasında gebelik oranlarında ortaya çıkan bu farklılığı etkileyebileceği kanaati oluştu.

Özellikle geçiş dönemi fizyolojisi içerisinde metabolik taleplerin artışına neden olan kolostrogenesis, hızlı fetal büyüme, hormonal değişimler, doğum ve laktogenesis gibi fizyolojik stres olayları meydana gelir. Bu olayların etkisiyle kuru madde alımında meydana gelen düşüş kaçınılmaz negatif enerji dengesine neden olur. Negatif enerji dengesinin bir sonucu olarak glikoneogenesis mekanizması zayıflar ve beraberinde adipoz dokularda yağ mobilizasyonu artar. Böylece hipoglisemi olgusu şekillenerek negatif enerji dengesinin ciddiyeti artar (Joksimović-Todorović ve Davidović, 2012). Mevcut çalışmada iz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum dönemde kan serum glikoz konsantrasyonu kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeyde belirlendi. Aynı dönemde glikoz seviyesine paralel olarak NEFA konsantrasyonu uygulama grubunda daha yüksek düzeydeydi. Geçiş döneminde vitamin ve iz element uygulamalarının kan glikoz konsantrasyonu üzerine etkisi olmadığı bildirilse de (Avcı ve Kızıl, 2013) manganın karbonhidrat metabolizması üzerine etkisinden dolayı geçiş döneminde vitamin ve iz element uygulamalarının kan glikoz düzeyini olumsuz etkilediği de bildirilmiştir (Ömür ve ark., 2016). Nayyar ve ark., (2003) çalışmalarına benzer olarak iz element ve vitamin uygulanan hayvanlarda kan serum glikoz konsantrasyonu postpartum 3. günde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde saptandı. Selenyum in vivo ve in vitro yağ asitlerinin sentezi, glikoz alımının uyarılması gibi insülin benzeri aktiviteler ile glikolizis ve glikoneogenesis yollarında görev alır (Stapleton, 2000). Bu nedenle ineklerde doğumla birlikte vitamin ve iz

element uygulamalarının kan serum glikoz konsantrasyonunu artırabileceği kanısına varıldı. Kan serum NEFA konsantrasyonunun doğum zamanında artması beklenen bir durumdur. Meydana gelen bu artış yukarıda bahsedilen fizyoloji gereği lipogenezis mekanizmasının enerji üretimi amacıyla lipolize kaymasındandır. Lipomobilizasyon olarak adlandırılan bu değişim süreci artan ihtiyaçlara karşı bir fizyolojik adaptasyon mekanizmasının ürünüdür (Douglas ve ark., 2007). Böylece ortaya çıkan NEFA hücre içi sinyal görevi, hücresel fonksiyonların modifikasyonu ve enerji substratı olarak çeşitli görevlerde bulunur (Contreras ve ark., 2010). Bu fizyolojik ve metabolik işlevler sonucunda karaciğerde trigliserid konsantrasyonu artar ve bu artış doğum sürecinde de yüksek kalmaya devam eder. Kan serum NEFA konsantrasyonu ile birlikte trigliserid konsantrasyonu artışı metabolik sorunların ortaya çıkmasına neden olur (Vazquez-Anon ve ark., 1994). Yağ asitlerinin alımında artış sonrası, yağ asitleri esterifikasyonu ve kana trigliserid salınımı artarken, ruminantlarda metabolizma tam olarak bu şekilde değildir. Doğuma yakın dönemde plazma trigliserid konsantrasyonunun düştüğü ve karaciğerde lipid konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Gerloff ve ark., 1986; Moreira et al., 2015; Chandra et al., 2018). Mevcut çalışmada da iz element ve vitamin uygulanan düvelerde serum trigliserid konsantrasyonunun düştüğü gözlemlendi ve meydana gelen bu düşüşün süt yağ prekürsörü olan trigliseridin meme dokusu tarafından kullanılması nedeniyle düştüğü kanaatine varıldı. Van den Trop ve ark. (2005) ise sağlıklı veya yağlı karaciğer sendromuna sahip ineklerde doğum öncesi ve sonrası kan trigliserid konsantrasyonunun değişmediğini bildirmişlerdir. İnek uygulama ve kontrol gruplarında trigliserid düzeyleri benzer olmasına rağmen, düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının prepartum serum trigliserid konsantrasyonunu fizyolojik düzeyde artırabileceği böylece uygulamalara bağlı olarak prepartum karaciğer metabolizmasının olumlu etkilenebileceği düşünülmektedir.

Prepartum dönemde NEFA konsantrasyonu belirlenerek, hayvanın içinde bulunduğu enerji durumu hakkında fikir sahibi olunabilir (LeBlanc, 2006). Prepartum dönemde artan NEFA konsantrasyonu ($\geq 0,4$ mEq/L) retensiyon sekondinarum, metritis, abomazum deplasmanı ve ketosis gibi enfeksiyöz ve metabolizma nedenli sorunlara karşı tanımlayıcı bir risk faktörüdür (LeBlanc ve ark., 2006; Ospina ve ark.,

2010; Chapinal ve ark., 2011). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında doğum sonrası NEFA konsantrasyonu ile subklinik ketozis arasında doğrudan bir ilişki saptanamamış, özellikle postpartum NEFA konsantrasyonunun sadece lipomobilizasyon hakkında bilgi verebileceği bildirilmiştir (Gonzales ve ark., 2011). Laktasyon sürecinde düşük yağ mobilizasyonu durumunda NEFA konsantrasyonunu $\leq 0,25$ mEq/L; yüksek yağ mobilizasyonunda ise $> 0,4$ mEq/L olduğu bildirilmiştir (Fonseca ve ark., 2004; Oetzel, 2004). Geçiş dönemindeki ineklere iz element uygulamalarının NEFA konsantrasyonu üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Avcı ve Kızıl, 2013). Mevcut çalışmada düve uygulama ve kontrol grupları karşılaştırıldığında postpartum NEFA konsantrasyonlarının fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu saptandı. Çalışma sürecinde uygulamaların etkisiyle lipomobilizasyonun seviyesinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Ancak kan serum NEFA konsantrasyonu vitamin ve iz element uygulanan ineklerde prepartum dönemde ve doğum sonrası 3 ± 2 . günde kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyede idi. Bu grupta daha yüksek lipomobilizasyonun ortaya çıktığı gözlemlendi. Fakat postpartum 30 ± 5 . günde itibaren NEFA konsantrasyonlarının belirlenen sınırlar içerisinde olduğu ve lipomobilizasyonun gruplar arasında benzer seviyede olduğu gözlemlendi. Bu nedenle ineklerde vitamin ve iz element uygulamalarının prepartum ve erken doğum sonrası dönemde lipomobilizasyonun ciddiyetini artırabileceği veya bir takım metabolik ve enfeksiyöz problemler açısından uygulama ve kontrol grupları arasında farklılık bulunmadığından bu uygulamaların artan lipomobilizasyonun olumsuz etkisini ortadan kaldırabileceği kanaati oluştu. Ayrıca enerji durumu yani dolaylı olarak artan NEFA konsantrasyonu ile immun yanıt arasında bir ilişki bulunmaktadır (Hammon ve ark., 2006). Ancak, NEFA'nın immun yanıtı etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Scalia ve ark., 2006; Melendez ve ark., 2009). Dahası, Hidalgo ve ark., (2011) bazı konsantrasyonları artan yağ asitlerinin in vitro nötrofillerin aktivasyonuna neden olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, sadece NEFA konsantrasyonu değil, NEFA'yı meydana getiren yağ asitlerinin profilinin de önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Contreras ve ark., 2010). Mevcut çalışmada da ineklerde iz element ve vitamin uygulanan grupta artan NEFA konsantrasyonuna karşı periparturient sorunların insidansının benzer olduğu saptandı.

İneklerde karaciğer, enerji üretimi için dolaşımda bulunan NEFA'nın metabolize edilmesinden sorumludur (Reynolds ve ark., 2003). Kan dolaşımındaki NEFA'nın bir kısmı dokular tarafından kullanılabilirken, karaciğer üzerinde bu dönemde artan metabolik yükten ötürü büyük bir çoğunluğu hepatositler tarafından β -oksidasyon yoluyla asetil-koenzim A (Asetil-CoA)'ya dönüştürülür. Asetil-CoA kolesterol sentezinde görev alabileceği gibi, keton cisimciklerine de dönüştürülerek, kalp, beyin, karaciğer ve meme dokusu tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Dolaşımda aşırı artan keton cisimcikleri hiperketonemiye neden olabilir (Lassen ve ark., 2004; Drackley ve Andersen, 2006; Nielsen ve Ingvarsen, 2004). Ruminantlardaki predominant keton cisimciği β -hidroksibütirat'tır. Keton cisimciklerinin aşırı artışına bağlı olarak subklinik veya klinik ketozis olguları ile karşılaşılabilir (Andersen ve ark., 1988). Ayrıca kan keton cisimciği konsantrasyonu karaciğer sağlığı ve mastitis ve metritis gibi bir çok enfeksiyon ile ilişkilidir. Özellikle et üretim özellikleri yüksek ineklerde iz element uygulamalarının lipolizisi artışı bilinmektedir (Stahlhut ve ark., 2006). Ancak Machado ve ark. (2014) iz element uygulanan hayvanlarda BHB konsantrasyonun kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Ancak lipolizis artırmasına rağmen kan BHB konsantrasyonu düşüklüğüne hangi mekanizmanın etkili olduğu hala bilinmemektedir. Mevcut çalışmada inek ve düvelerde vitamin, ve iz element uygulamalarının kan serum BHB konsantrasyonu üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Özellikle yüksek NEFA konsantrasyonuna rağmen doğum sonrası dönemde inek uygulama grubunda BHB konsantrasyonunun kontrol grubu ile benzerlik göstermesinin nedeni olarak McCarthy ve ark. (2015) belirttiği üzere NEFA ve BHB arasında zayıf bir korelasyon bulunması bu nedenle metabolitlerden birinin artması diğerinin konsantrasyonunun artacağı anlamına gelemeyeceği görüşü benimsendi.

Geçiş döneminde kolesterol konsantrasyonu ile ilişkili olarak farklı görüşler bulunmaktadır. Kolesterol konsantrasyonunda meydana gelen artışın yağ alımı ve daha iyi bir enerji dengesi sağladığı (Cavestany ve ark., 2005) veya artan kolesterol konsantrasyonunun enerji yetersizliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Bruss, 1997). Chandra ve ark., (2018) vitamin ve iz element uygulamalarının postpartum dönemde kolesterol konsantrasyonunu artırdığını bildirmiştir. Mevcut çalışmada da

vitamin ve iz element uygulamalarının ineklerde kolesterol konsantrasyonunu postpartum süreçte artırdığı gözlenmiştir. Ömür ve ark., (2016) ise iz element ve vitamin kombinasyonlarının kolesterol konsantrasyonunu düşürdüğünü saptamıştır. İneklerde doğumla birlikte kolesterol konsantrasyonlarının düştüğü ancak düvelerde ise kolesterol konsantrasyonunun benzer olduğu saptandı. Gerek lipid metabolizması ürünleri gerekse glikoz konsantrasyonu da bu çerçevede ele alındığında ineklerde uygulama grubunda doğum sonrası 30 ± 5 . günde düşmüş olan kolesterol konsantrasyonunun enerji dengesi ile pozitif yönlü ilişkili olabileceği ve vitamin ile iz element uygulamalarının kolesterol konsantrasyonu üzerine olumlu etkisinin olduğu kanaati oluştu. Serum kolesterol konsantrasyonu ile serum trigliserid konsantrasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Schlumbohm ve ark., 1997). Gebeliğin son döneminde hedef dokuların insüline yanıtı düştüğünden, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarının artışına predispozisyon oluşturabilir (Schlumbohm et al., 1997). Mevcut çalışmada da ineklerde serum NEFA konsantrasyonu bu durumu desteklemektedir. Düvelerde kolesterol ve NEFA konsantrasyonları arasında herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmezken; ineklerde kolesterolün doğum anında düşmesini NEFA konsantrasyonunun artışı takip etmiştir. Meydana gelen bu değişimin Nazifi ve ark., (2002)'nin belirttiği gibi lipogenezis ve esterifikasyonun düşmesi ve norepinefrin, epinefrin uyarılmış serbest yağ asitlerinin salınımının artışı ile ilişkili olabileceği ve ineklerde iz element ve vitamin uygulamalarının yağ asitlerinin salınımını artırabileceği kanaati oluştu.

Rumen florası proteini üreden sentezler. Üre böbreklerde glomerulustan süzülür ve tubullerin dışına pasif difüzyon ile geçer. Geriye kalan üre idrar yoluyla atılır. Üre karaciğerde amonyağı detoksifiye etmek için üretilir. Proteinler ve aminoasitlerin gastrointestinal organlar tarafından sindirimi sonucu ortaya çıkan amonyak bağırsaklar tarafından emilerek kan dolaşımına, portal dolaşım ile de karaciğere taşınır. Burada amonyak hepatik üre siklusu ile üreye dönüşür. Ruminantlarda artan amonyak konsantrasyonu üre toksikozisi ile beraber görülür. Ruminantlarda kan üre konsantrasyonu rasyon ve hepatik fonksiyonlardan etkilenir (Strang ve ark., 1998b). Chandra ve ark., (2018)'in aksine mevcut çalışmada iz element ve vitamin uygulanan ineklerde serum üre konsantrasyonunun doğumdan

sonra arttığı ancak düve gruplarında üre konsantrasyonunda zaman içerisinde herhangi bir değişim olmadığı gözlemlendi. Meydana gelen bu farklılığın özellikle iz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum dönemde artmış olan NEFA ve düşen glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak vücut protein rezervlerinin kullanılmasıyla şekillenebileceği kanaati oluştu. Dokularda proteinlerin katabolize edilmesi ve karaciğer fonksiyonlarının meydana gelen üreyi nötralize edememesi en önemli faktörlerden biridir (O'Callahan ve ark., 2001). Postpartum dönemde rasyonda meydana gelen farklılıklar da üre konsantrasyonunda değişime neden olabilir ancak mevcut çalışmada tüm hayvanlara aynı rasyon sunulmuştur.

Albumin karaciğerden sentezlenen ve ana görevi plazma onkotik basıncının ayarlanması olan bir proteindir. Albümin bir negatif akut faz proteindir ve sistemik enfeksiyon durumunda konsantrasyonu düşer (Murata ve ark., 2004). Hipoalbuminemi; albüminin aşırı kaybı veya albümin ihtiyacının karaciğer tarafından karşılanmaması durumu olup yetersiz üretim veya aşırı kullanım sonucu ortaya çıkar. Ciddi seviyede kronik karaciğer hastalığı veya yetersiz protein alımı, sindirim veya emilim sonucunda yetersiz albümin konsantrasyonu ile karşılaşılır. Ruminantlarda albüminin yarı ömrü 16,5 gün olup, karaciğerde yüksek düzeyde rezervleri bulunur (Kaneko ve ark., 1997). Hipoalbuminemi oluşması için karaciğerde meydana gelen sorun ciddi ve kronik olmalıdır. Geçiş döneminde albümin konsantrasyonu değerlendirilerek bazı postpartum dönem sorunları hakkında fikir sahibi olunabilir (Van Saun, 2007). Kanda artan NEFA konsantrasyonuna bağlı olarak NEFA'nın temel taşıyıcısı olan albüminin fizyolojik fonksiyonları etkilenir (Contreras ve ark., 2010). Düşük plazma albümin konsantrasyonu glikoneogenesis için yüksek oranda aminoasit kullanımının bir sonucu olabilir (Bell ve ark., 2000). Uçar ve ark. (2011) mineral uygulaması yapılan hayvanlarda albümin konsantrasyonunun değişmediğini bildirmiştir. Avcı ve Kızıl (2013)'e göre iz element uygulaması sonrasında albümin konsantrasyonunun düştüğünü bildirmiştir. Mevcut çalışmada da Djokovic ve ark., (2015); Ömur ve ark., (2016) ve Chandra ve ark., (2018) çalışmalarına benzer olarak düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının geçiş döneminde albümin konsantrasyonunu değiştirmediği belirlendi.

Toplam protein konsantrasyonunda meydana gelen değişimlere bağlı olarak hayvanların dehidrasyon durumları hakkında fikir sahibi olunabilir (Russel ve Roussel, 2007). Tóthová ve ark. (2008)' e göre postpartum dönemde serum toplam protein konsantrasyonunun prepartum döneme kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir. Fakat düve uygulama ve kontrol gruplarında toplam protein konsantrasyonunun çalışma süresince benzer olduğu, ortaya çıkan bu durumun hayvanların rasyon yolu ile protein alma kabiliyetlerinin düşmemesi veya postpartum dönemde dehidrasyon problemi yaşamamalarından kaynaklandığı kanısı oluştu. Avcı ve Kızıl (2013) ise, iz element uygulamalarında doğum zamanı toplam protein konsantrasyonunun düştüğünü bildirmiştir. İz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum dönemde toplam protein konsantrasyonunun daha düşük seviyede olduğu, bu durumun artan NEFA ve düşen glikoz konsantrasyonu ile ilgili olarak kuru madde alımının düşüşü ile ilgili olabileceğı kanaati oluştu. Ayrıca Ömür ve ark. (2016)'ya göre, geçiş döneminde herhangi bir uygulama yapılmayan hayvanlarda serum toplam protein konsantrasyonunun doğum sonrası düştüğü bildirilmiş, bu durum mevcut çalışma verileri ile desteklenmiştir.

Hepatik enzim aktiviteleri ve karaciğer fonksiyon belirteçleri kullanılarak geçiş döneminde karaciğerde hücre bütünlüğü hakkında bilgi sahibi olunabilir (Bertoni ve Trevisi, 2013). AST genellikle karaciğer ve kas olmak üzere bir çok dokuda bulunan önemli bir enzimdir. Kas doku yıkımlanması ve nekroz gibi olgularda artış gösteren AST hücre hasarı sonrasında da artış gösteren bir enzim olup yağlı karaciğer sendromunda konsantrasyonu artar (Bobe ve ark., 2004). AST konsantrasyonu doğumdan itibaren fizyolojik bir artış gösterir (West, 1989). Ayrıca AST konsantrasyonu hayvanın fizyolojik durumundan etkilenebildiğı gibi yönetim şekli dahil bir çok durumdan etkilenebilir (Abuelo ve ark., 2015). Mevcut çalışmada kan serum AST düzeylerinin referans aralıklarda olduğu, doğum sonrası süreçte fizyolojik bir yükselme gösterdiği gruplar arasında vitamin ve iz element uygulamalarının bu enzim üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı kanaati oluştu. Sevinç ve ark., (2003) AST ve GGT aktivitelerinin artması yağlı karaciğer sendromu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. GGT membran-bağlayıcı bir enzim olup, sekresyon veya absorpsiyondan sorumlu hücrelerde bulunur. Aynı zamanda GGT bir

çok dokuda aktivitelere sahip olup, kolestazis ile ilişkili hepatobiliyer sistem hastalıklarının tanısında bir serum belirteci olarak kullanılabilir (Kaneko ve ark., 1997). İnek ve düve uygulama ve kontrol gruplarında herhangi bir farklılık görülmedi. Ancak postpartum dönemde GGT düzeyinde zaman içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi. Bu yüzeysel artışın özellikle D vitaminin metabolize edilmesi sonrasında böbrekten üretilen 1 α , 25 (OH) $_2$ 'nin önce kalsitroik asite sonrasında da karaciğerden safra eksresyonuna (Kitson ve Roberts, 2012) neden oluşuna bağlı olarak enjeksiyonların etkisinde oluşabileceği kanaati oluştu. Mevcut çalışmada da Schäfers ve ark., (2018) iz element ve vitamin uygulamaları inek ve düvelerde AST ve GGT konsantrasyonları fizyolojik sınırlar içerisinde belirlendi. Her ne kadar iz element ve vitamin uygulanan ineklerde prepartum NEFA konsantrasyonu yüksek olsa da iz element ve vitamin uygulamaları artan NEFA konsantrasyonunun olumsuz etkisini ortadan kaldıracı bir kanısına varıldı. Glutamat laktat dehidrogenaz, klinik herhangi bir semptom göstermeyen ineklerde karaciğer hasarını belirleme için kullanılan önemli bir belirteçtir (Hoedemaker ve ark., 2009). Özellikle kronik karaciğer problemlerinde ciddi artış gösterir. Doğum ile ilişkili olarak herhangi bir değişim gösterme yeteneği bulunmamaktadır. Hızla artan GLDH aktivitesi akut hepatoselüler hasarı yansıtır (West, 1989). Mevcut çalışmada Schäfers ve ark., (2018)'nin çalışmasına benzer olarak inek ve düvelerde vitamin ve mineral enjeksiyonlarının GLDH konsantrasyonu üzerine olumsuz bir etkisinin bulunmadığı kanısına varıldı.

Alkelen fosfataz bağırsak, böbrek, karaciğer, kemik gibi dokularda bulunur. Bu organlarda meydana gelen hasara bağlı olarak kan da ALP konsantrasyonu artar. ALP kolestazis durumunda artışı olan hepatositler tarafından da üretilen bir enzimdir (Russel ve Roussel, 2007). Alkelen fosfataz bir çok hayvanda sindirim sisteminin immunitesinde önemli rol oynar (Vaishnava ve Hooper, 2007). ALP'nin bağırsak mikrobiyomu üzerine etkili olabildiği gibi, bağırsak yangılarında patojen ilişkili moleküler modellerin azalmasında rol oynar (Fawley ve Gourlay, 2016). Weatherly ve ark., (2018) da aflatoksin maruz kalan hayvanlarda ALP konsantrasyonunun arttığını bildirmiştir. Bu çalışmada düve uygulama ve kontrol grupları kıyaslandığında kan serum ALP konsantrasyonunun referans aralıklarında olduğu vitamin ve iz element

uygulamalarının ALP konsantrasyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı; ancak her ne kadar referans aralıklarda olsa da inek uygulama grubunda 30 ± 5 günde meydana gelen artışın albümin düşüşüyle birlikte ele alındığında uterus enfeksiyonların ile ilgili enfeksiyon tablosunun şekillenmiş olabileceği kanısı oluştu.

Özellikle pet hayvanlarında ALT karaciğer spesifik bir enzim olmasına rağmen, ruminantlarda hepatositlerde ALT aktivitesi oldukça düşüktür. ALT'nin yüksek aktivitesi iskelet kaslarında şekillenmektedir (Russel ve Roussel, 2007). Bir çok myopati ile ilişkili olarak ruminantlarda ALT aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Bender, 2003). Hepatik hücre fonksiyonu ile ALT konsantrasyonu ters yönlü ilişkilidir (Wan ve ark., 2014). ALT konsantrasyonu klinik/subklinik ketoziste artar (Kozat ve Yüksek, 2017; Du ve ark., 2017). Vitamin ve iz element uygulamalarının serum ALT konsantrasyonu üzerine etkisinin bulunmadığı (Uçar ve ark., 2011) ya da artış gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Ömür ve ark., 2016). Mevcut çalışmada düve serum ALT konsantrasyonunun vitamin ve iz element enjeksiyonlarından etkilenmediği gözlemlendi. Bu çalışmada her ne kadar inek uygulama grubunda prepartum ALT konsantrasyonu düşmüş, bu hayvanlar her ne kadar enerji problemi yaşasa da ALT konsantrasyonları iz element ve vitamin uygulamaları sonucunda olumlu etkilenmiştir.

Bilirubin hemoglobinin yıkımlanması ile ortaya çıkan bir üründür. Kan dolaşımında konjuge olmamış bilirubin albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Burada konjuge bilirubin haline gelir ve safra içerisine eksrete edilir. Sağlıklı ruminantlarda toplam bilirubin konsantrasyonu diğer türlere kıyasla oldukça düşük seviyededir. Hastalıklar sonucunda da bu üründe ciddi bir artış şekillenmeyebilir (Cornelius, 1989). Kolestatik karaciğer hastalıkları sonrasında orta düzeyde hiperbilirubinemi ile karşılaşılabilir. Akut hemoliz olgularında konjuge olmamış yanı sıra indirekt bilirubin konsantrasyonunda artış şekillenir. Fakat direk bilirubinindeki konsantrasyonundaki artış intra veya ekstra hepatik biliyer tıkanıklık olgularında şekillenir (Russel ve Roussel, 2007). Mevcut çalışmada Schäfers ve ark., (2018)'nin çalışmasına benzer olarak uygulama ve kontrol gruplarında doğumdan hemen sonra bilirubin konsantrasyonunun arttığı gözlemlendi. Doğum zamanında artan bilirubin

konsantrasyonunun olası nedeni karaciğer proteinlerinin üretimini düşüren yangı olarak açıklanmıştır (Bertoni ve Trevisi, 2013). Karaciğer proteinlerinin düşüşü ile birlikte, safra içerisine bilirubini boşaltan sorumlu enzimlerin konsantrasyonlarının düşüşüne bağlı olarak safra konsantrasyonu artar (Schäfers ve ark., 2018).

LDH, özellikle kas ve karaciğer dokusunda bunun yanında ise çeşitli dokularda bulunan önemli bir enzimdir. Özellikle hücresel düzeyde laktatın pürivata dönüştürülmesinde görev alır (Sheldon ve ark., 2017). Eritrositlerde yüksek aktivite gösterir. Kas doku hasarı veya nekroza bağlı olarak LDH konsantrasyonu artar. Ancak LDH kas dokuya spesifik bir enzim değildir. Artan LDH konsantrasyonunun kaynağını belirlemek için mutlaka diğer kas ve karaciğer spesifik enzimler ile beraber değerlendirme yapılmalıdır (Russel ve Roussel, 2007). İz element uygulamaları sonucunda LDH konsantrasyonunun değişmediği bildirilmiştir (Uçar ve ark., 2011). Mevcut çalışmada vitamin ve iz element uygulamalarının düvelerde erken postpartum dönemde LDH konsantrasyonunu düşük düzeyde artırdığı, bu enzimin laktatı pruvata çeviriminde kullanıldığından, mevcut artışın düvelerde enerji ihtiyacına yönelik şekillenmiş olabileceği kanısına varıldı.

Kreatinin kinaz kas doku hasarını belirlemede kullanılan duyarlı ve spesifik bir indikatördür. Kreatinin kinaz aynı zamanda kreatinini kreatinin fosfata ve ATP'nin ADP'ye dönüşümlerinde görev alarak enerji transferinde önemli bir rol oynar (Galitzer ve Oehme, 1985). Kas ve beyin gibi yüksek enerji kullanımı gereken dokularda CK aktivitesi daha yüksektir. İneklerde CK'nın 3 adet izoenzimi bulunmaktadır. Bunlar kas doku spesifik (CK-MM), kalp spesifik (CK-MB) ve beyin derive (CK-BB)'dir (Sattler ve Füll, 2004). İneklerde ölçülen CK izomeri CK-MM'dir. Ancak gebeliğin son dönemlerinde enerji ihtiyacının artışına bağlı olarak CK-BB ve CK-MB izomerleri de insan ve farklı hayvan çalışmalarında belirlenmiştir (Clark ve ark., 1994). Fizyolojik artışın yanı sıra, hastalık, egzersiz ve intramusküler enjeksiyonlar sonrasında CK aktivitesinde bir artış şekillenebilir (Anderson ve ark., 1976). Özellikle yatalak inek sendromunda ikincil basınç hasarına bağlı olarak CK aktivitesi 100 kata kadar artış gösterebilir. Ancak yatalak inek sendromu olmayan hayvanlarda CK aktivitesinde bir artış şekillendiğinde primer myopati veya beyaz kas hastalığı ile

karşılaşılabılır (Russel ve Roussel, 2007). Mevcut çalışmada uygulama ve kontrol grupları arasında CK konsantrasyonları benzer olarak saptanırken, hayvanlarda geçiş döneminde kas dokuda herhangi bir sorun yaşanmadığı kanaati oluştu.

Kalsiyum, immunité ilişkili hücreler ile kas hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemli role sahip olan bir mineraldir. İneklerde toplam serum kalsiyum düzeyinin %50'si biyolojik olarak aktif form olan iyonize kalsiyum, %40'ı albümine bağlanmış iyonize olmayan ve %10'u da anyonlar ile bileşik oluşturmuş şekildedir. Geçiş dönemi içerisinde kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen düşüşe bağlı olarak uterus atonileri ve dolayısıyla retensiyó sekundinarum olgularının insidensi artar (Arthur ve ark., 1992). Kalsiyum konsantrasyonunda düşüşün derecesine göre pre-postpartum süreçte subklinik ve klinik hipokalsemi ile karşılaşılabılır (Goff, 2008). Subklinik hipokalsemi süt inekçiliğinin önemli bir sorunu olup, kolostrum sentezi ve laktasyonun başlamasına bağlı olarak artan kalsiyum ihtiyacının karşılanamaması ile karakterizedir (Reinhardt ve ark., 2011). Kalsiyum metabolizmasında meydana gelen düşüşe vücudun verdiği hızlı yanıt yetersizdir (Goff, 2008). İneklerin kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlara getirebilmesi için en az bir ya da iki güne ihtiyacı vardır (McLaren et al., 2006; Reinhardt et al, 2011). Geçiş dönemi içerisinde kalsiyum immun yanıtta meydana gelebilecek yetersizlikleri önceden belirlemek adına kullanılabilecek bir belirteç olabilir. Martinez ve ark., (2012) subklinik hipokalsemi ile nötrofil lökositlerin fagositik aktiviteleri ve bakterileri öldürme yetenekleri arasında bir ilişkinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Kalsiyum yetersizliği immun hücreler üzerine etkisini doğrudan veya dolaylı olarak gösterebilir. Hipokalsiemi kortizol konsantrasyonu üzerinde role sahiptir. Kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen düşüşe bağlı olarak kan kortizol seviyesinde artış şekillenir (Horst ve Jorgensen, 1982). Böylece nötrofillerde şemotaksis ve bakterisidal aktivite düşer (Salak-Johnson ve McGlone, 2007). Kalsiyum doğrudan etkisini ise nötrofil lökositlerde sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonunu etkileyerek gösterir. Her ne kadar fagositozis kalsiyum ile doğrudan bağlantılı bir etki göstermese de bu aktivitenin başlaması için gerekli olan bir mineraldir (Sayeed ve ark., 2000). Aynı zamanda Ca^{2+} bakterisidal aktivite esnasında ikincil granüllerin fagozomal membran birleşmesi için gereklidir (Jaconi ve ark., 1990). Kan serum veya plazma toplam kalsiyum

konsantrasyonundaki düşüş immün hücrelerdeki Ca^{2+} konsantrasyonunu etkiler. Nötrofillerin aktivasyon işleminde nötrofil lökositlerin içerisinde bulunan Ca^{2+} konsantrasyonu bazal konsantrasyona kıyasla yaklaşık 10 kat artar (Brécharde ve Tschirhat, 2008). İmmün hücreler tarafından fagosite edilen bakterilerin parçalanması için reaktif oksijen türleri üretilir ve Ca^{2+} 'nin yüksek konsantrasyonları bu üretime katılır. Hücre içi Ca^{2+} artışında meydana gelen bir aksama sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretimi ve immün hücre fonksiyonları düşer (Martinez ve ark., 2012). Mevcut çalışmada düve uygulama ve kontrol gruplarında kalsiyum konsantrasyonları arasında bir fark bulunmazken; inek uygulama grubunda prepartum kan serum Ca konsantrasyonu subklinik hipokalsemi düzeyinde gözlemlendi. İnek uygulama grubunda prepartum kan serum NEFA, glikoz ve Ca konsantrasyonları bir araya getirildiğinde postpartum süreçte klinik endometritis oranının yükselmiş olmasının prepartum immün yetersizliklere bağlı olabileceği kanısına varıldı. Düşen kalsiyum ile birlikte glikoz seviyesinin azalması ve NEFA konsantrasyonundaki artışın olası nedeni, adipositlerin kalsiyum duyarlı reseptör agonistleri tarafından uyarılarak bazal lipolizisin azalması ancak, aşırı lipolizisin kalsiyum düzeyini düşürmesidir (Cifuentes ve Rojas, 2008). Kalsiyum hepatositlerdeki enerji metabolizmasında ikincil mesajcı olarak da görev alır. Böylece doğrudan trikarboksilik asit siklusunu etkiler. Kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine bağlı olarak, karbonhidrat metabolizması ve trikarboksilik asit siklusu bozulur ve enerji dengesinin ciddiyeti artar (Chamberlin ve ark., 2013). Mevcut çalışmada, ineklerde doğum sürecinden itibaren iz element ve vitamin enjeksiyonlarıyla birlikte koruyucu amaçlı uygulanan kalsiyumun serum kalsiyum düzeyini artırabileceği ve negatif enerji dengesini fizyolojik sınırlar içerisinde tutabileceği kanaati oluştu.

Fosfor homeostazisi kalsiyumun homeostatik mekanizmasından etkilenebilir. Bu etkileşim sonucunda kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları beraber seyir izleyebilir. Her iki mineralinde büyük bir kısmı kemiklerde bulunur. Hem Ca hem de P tüm vücut düşünüldüğünde oldukça küçük fraksiyonlar halinde bulunurlar ve bu minerallerin serum konsantrasyonlarını öğrenerek bütün vücut konsantrasyonları hakkında fikir sahibi olunması pek mümkün değildir. Kan serumunda fosfor, çözülmüş fosforik asit şeklinde bulunur (Russel ve Roussel, 2007). düvelerde de fosfor konsantrasyonları

Çalışma periyodunda benzerlik gösterdi. Ancak prepartum dönemde ineklerde herhangi bir uygulama yapılmayan grupta fosfor konsantrasyonun daha yüksek, erken postpartum dönemde ise daha düşük olduğu saptandı. Ortaya çıkan bu durumun kalsiyum konsantrasyonu ile fosfor konsantrasyonu arasındaki etkileşimden kaynaklanabileceği düşünüldü.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İsviçre Esmeri ırkı inek ve düvelerde vitamin ve iz element enjeksiyonlarının klinik-biyokimyasal parametreler ve fertilite üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışma sonucunda ulaşılan sonuçlar ve bu bağlamda öneriler aşağıda özetlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar:

1. İneklerde IZ-VIT grubunda doğumu izleyen 150 güne kadar toplam gebelik oranını belirgin olarak yükselttiği,
2. Düvelerde iz element ve vitamin uygulamalarının doğum-ilk tohumlama aralığını belirgin olarak düşürdüğü; ancak toplam gebelik oranı etkilenmediği,
3. İneklerde, düvelerden tamamen farklı olarak vitamin ve iz element uygulamalarının doğum sonrası Ca seviyesini pozitif etkilediği sonucuna ulaşıldı.

Öneriler;

1. Özellikle sanayii tipi işletmelerde rasyon içeriklerinde var olmasına rağmen vitamin ve iz elementlerin enjeksiyon formlarının da uygulanması ile fertilite problemlerinin ile azaltılabileceği,
2. Özellikle primipar hayvanlarda vitamin ve iz element uygulamalarından önce mutlaka sunulan rasyon içeriğinin analizinin yapılması ve böylece eksiklik var olduğunda düvelere enjeksiyon formunda vitamin ve mineral uygulamalarının endike olabileceği,
3. İnek ve düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının fertilite ve metabolizma üzerindeki moleküler düzeyde etkinliğinin belirlenmesi adına daha kapsamlı çalışmalar yapılarak elde edilen sonuçların sürü sevk ve idaresine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

ÖZET

İsviçre Esmeri inek ve düvelerde geçiş döneminde vitamin, iz element ve mineral madde uygulamalarının fertilitate etkisinin araştırılması

Sunulan çalışmada; profesyonel sevk ve yönetim uygulanan sütçü inek ve düvelerde, kuru dönem başlangıcında ve geçiş döneminin kritik evrelerinde; vitamin ve iz element enjeksiyonlarının, klinik-biyokimyasal parametreler, periparturent dönem sorunları ile fertilitate parametrelerinin üzerine etkisinin araştırılması ile elde edilen bulguların sürü sevk ve idaresinde kullanılabilmesi amaçlandı.

Bu çalışmada profesyonel inek işletmesine ait ve ayrı olarak barındırılan toplam 120 adet inek ve düve materyal olarak kullanıldı. Hayvan materyali, inekler (Grup-1, n=60) ve düveler (Grup-2, n=60) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2'ye ait olan hayvanlar, ayrıca, kendi içerisinde, yapılan uygulamaya göre iki gruba bölündü. Bu gruplar ve iz element-vitamin kombinasyonu (IZ-VIT, n=30) uygulananlar ve izotonik %0,9'luk NaCl uygulananlar-kontrol (KON, n=30) olarak isimlendirildi. Vitamin ve iz element enjeksiyonları kuru döneme girişte (doğumdan 2 ay önce, -60 gün), doğumdan 21 gün önce (-21 gün), doğumun gerçekleştiği gün (0.gün) ve doğumu izleyen 30-35. günlerde (PP 30±5) gerçekleştirildi.

Kan serum örneklerinde, doğum öncesi 7±4. gün, doğumu izleyen 3±2 ve 30±5. günlerde metabolik profil belirlemek amacıyla, esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), beta hidroksi bütirik asit (BHB), glikoz, albumin, toplam protein, üre, kreatinin kinaz (CK), glutamat dehidrojenaz (GLDH), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), kolesterol, trigliserid, toplam ve direkt bilirubin, laktat dehidrojenaz (LDH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl) düzeyleri ölçüldü. Doğum sonrası 30±5. günde genital organ muayeneleri yapılarak ovaryumlardaki yapılar ile uterusu ait veriler kayıt altına alındı. Kan alım günlerinde inek ve düvelerin vücut kondüsyon skorları (VKS) belirlendi. Doğum sonrası 50. günden itibaren östrus gösteren hayvanlara suni tohumlama yapılarak, tohumlama sonrası 30±2. günlerde ultrasonografik yöntemle gebelik muayeneleri gerçekleştirildi.

İneklerde vitamin ve iz element uygulamalarının NEFA (P=0,007), glikoz (P=0,005), toplam protein (P=0,001) ve üre (P=0,01) değerleri üzerine, zaman içindeki etkişel değişimleri (prepartum- postpartum 30±5. gün), istatistiksel olarak pozitif yönde önemli bulundu. Düvelerde ise ineklerden farklı olarak uygulamaların, anılan enerji ve protein metabolizması belirteçleri üzerinde serum trigliserid (P=0,001) düzeyi haricinde zaman içerisindeki etkileri önemsizdi. İnek ve düvelerde vitamin ve iz element uygulamalarının karaciğer fonksiyon belirteçleri ve enzim değerleri üzerinde zaman içerisindeki değişimlere etkisi izlendiğinde pozitif ve negatif yönde belirgin bir etkinliğin olmadığı gözlemlendi. Vitamin ve iz element uygulamalarının ineklerde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin zaman içerisindeki değişimlere etkisi önemli bulundu. Düvelerde ise vitamin ve iz element uygulamaların belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen ineklerde doğum-ilk tohumlama aralığı, doğum-gebe kalma aralığı ve tohumlama sayıları arasında herhangi bir istatistiksel farklılık belirlenmedi (P>0,05). Ancak düve uygulama gruplarında doğum-ilk tohumlama aralığının daha düşük olduğu belirlendi. Doğumu izleyen 150 gün içerisinde ineklerde KON grubunda %59,09 oranında; IZ-VIT grupta ise %95,8 toplam gebelik oranına ulaşılırken, düvelerde kontrol grubunda %59,09; IZ-VIT grubunda ise %63,63 olarak belirlendi.

Sonuç olarak; vitamin ve iz element kombine uygulamalarının; ineklerde doğumu izleyen 150 güne kadar toplam gebelik oranını belirgin olarak artırdığı; düvelerde ise doğum ilk tohumlama aralığını kısaltırken toplam gebelik oranı üzerinde belirgin bir etkisi bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İnek, vitamin ve iz element, geçiş dönemi, metabolik profil, fertilitate parametreleri

SUMMARY

Effect of injectable vitamin and trace element administrations during transition period on fertility in Brown Swiss dairy cows

The aim of this study was to examine the effect of injectable vitamin and trace element combination on clinical-biochemical parameters, periparturient period complications and fertility parameters in dairy cows and heifers.

One hundred twenty cows and heifers were enrolled to study. Animals were randomly allocated two main groups as Group 1 (cows, n=60) and group 2 (heifers, n=60). These groups were also divided to 2 groups as trace element-vitamin combination (TE-VIT, n=30) and %0.9 NaCl injection-control (CON, n=30). Animals received 4 injections at the beginning of dry period (2 months before expected calving date, -60 days), 21 days before expected parturition (-21 days), the day of parturition (day 0) and postpartum 30-35 days (PP 30±5 days).

Serum non-esterified fatty acids (NEFA), beta hydroxyl butyric acid (BHB), glucose, albumin, total protein, urea, creatinine kinase (CK), glutamate dehydrogenase (GLDH), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), cholesterol, triglyceride, total and direct bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), potassium (K), sodium (Na) and chloride (Cl) concentrations were measured at -7±4, 3±2, and 30±5 days relative to parturition. Body condition scores were determined at blood sampling days. Genital tract examinations were performed at 30±5 days postpartum. Cows that showed visual estrus signs 50 days after parturition, were inseminated artificially. Pregnancy diagnosis was done by ultrasonographically 30±2 days post insemination.

Effect of vitamin and trace element administrations on NEFA, glucose, total protein, and urea level changes within time were statistically significant. In heifers there were no effect of vitamin and trace element injections on protein traits and energy metabolism markers, except triglyceride concentrations. There were no significant effect of administrations on enzymes and hepatic markers in dairy cows and heifers. Although effect of vitamin and trace element on serum calcium and phosphorus levels were significant in dairy cows, the same impact was not determined in heifers.

Calving to first artificial insemination (AI) interval, calving to conception interval and insemination index were not influenced by treatments in cows ($P>0,05$). But in heifers calving to first AI interval was shorter in TE-VIT subgroup. In cows, total pregnancy rate was 95,8% and 59,09%, in TE-VIT and CON sub-groups, respectively. However, in heifer, was 63,63%, 59,09%, respectively at 150 days postpartum.

In conclusion, the injection of trace element and vitamin combination at critical control points together with professional herd management, have shortened calving to first AI interval in heifers and have significantly increased pregnancy rate up to 150th days postpartum in cows.

Key words: Cow, vitamin and trace element, transition period, metabolic profile, fertility parameters

KAYNAKLAR

- ABUELO A, HERNÁNDEZ J, BENEDITO JL, CASTILLO C (2015). The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. *Journal of Animal Physiology And Animal Nutrition*, **99(6)**: 1003-1016.
- AKERS RM (2017). A 100-Year Review: Mammary development and lactation. *Journal of Dairy Science*, **100(12)**:10332-10352.
- ALERI JW, HINE BC, PYMAN MF, MANSELL PD, WALES WJ, MALLARD B, FISHER AD (2016). Periparturient immunosuppression and strategies to improve dairy cow health during the periparturient period. *Research in Veterinary Science*, **108**:8-17.
- ANDERSEN B, GOLDSMITH GH, SPAGNUOLO PJ (1988). Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **111**: 275–285.
- ANDERSON PH, PERRET S, PATTERSON DS (1976). The significance of elevated plasma creatine phosphokinase activity in muscle disease of cattle. *Journal of Comparative Pathology*, **86**: 531–538.
- ANDRIEU S (2008). Is there a role for organic trace element supplements in transition cow health? *The Veterinary Journal* **176**: 77–83.
- ARTHUR GH, NOAKES DE, PEARSON H (1992). *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 6th ed. Bailliere Tindall, London. p283-293.
- ASEHNOUNE K, STRASSHEIM D, MITRA S, KIM JY, ABRAHAM E (2004). Involvement of reactive oxygen species in Toll- like receptor 4-dependent activation of NF-kB. *Journal of Immunology*, **172**: 2522–2529.
- AVCI C, KIZIL O (2013) The effects of injectable trace elements on metabolic parameters in transition cow. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* **19 (A)**: 73-78.
- BACH A, PINTO A, BLANCH M (2015). Association between chelated trace mineral supplementation and milk yield, reproductive performance, and lameness in dairy cattle. *Livestock Science*, **182**:69-75.
- BARKEMA HW, VON KEYSERLINGK MAG, KASTELIC JP, LAM T, LUBY C, ROY JP, KELTON DF (2015). Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. *Journal of Dairy Science*, **98(11)**: 7426-7445.
- BEAUCHEMIN KA, ERIKSEN L, NØRGAARD P, RODE LM (2008). Salivary secretion during meals in lactating dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **91(5)**: 2077-2081.
- BEAM SW, BUTLER WR (1997). Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of Reproduction*, **56**:133-142.
- BELL AW, (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science*, **73**: 2804-2819.
- BELL AW, BURHANS WS, OVERTON TR. (2000). Protein nutrition in late pregnancy, maternal protein reserves and lactation performance in dairy cows. *The Proceedings of the Nutrition Society*, **59**:119–126.

- BENDER HS. MUSCLE. IN: (2003), In: Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: clinical pathology. 4th edition. Ed: Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW Iowa: Iowa State Press, 260–269.
- BERTONI G, TREVISI E (2013). Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **29(2)**: 413-431.
- BERTONI G, TREVISI E, HAN X, BIONAZ, M (2008). Effects of inflammatory conditions on liver activity in the puerperium and consequences for performance in dairy cows *Journal of Dairy Science*, **91**:3300–3310.
- BEVERLY JR, SPROTT LR, CARPENTER BB (2008). Determining Pregnancy in Cattle. Texas FARMER Collection.
- BICALHO MLS, LIMA FS, GANDA EK, FODITSCH C, MEIRA EBS, MACHADO VS, BICALHO RC (2014). Effect of trace mineral supplementation on selected minerals, energy metabolites, oxidative stress, and immune parameters and its association with uterine diseases in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **97(7)**:4281-4295.
- BJERRE-HARPØTH V, LARSEN M, FRIGGENS NC, LARSEN T, WEISBJERG MR, DAMGAARD BM (2014). Effect of dietary energy supply to dry Holstein cows with high or low body condition score at dry off on production and metabolism in early lactation. *Livestock Science*, **168**: 60-75.
- BLONDET JJ, BEILMAN GJ (2007). Glycemic control and prevention of perioperative infection. *Current Opinion in Critical Care*, **13(4)**:421-427.
- BOBE G, YOUNG JW, BEITZ DC (2004). Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **87**: 3105-3124.
- BOUWSTRA RJ, NIELEN M, NEWBOLD JR, JANSEN EHJM, JELINEK HF, VAN WERVEN T (2010b). Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part II: oxidative stress following vitamin E supplementation may increase clinical mastitis incidence post-partum. *Journal of Dairy Science*, **93**: 5696–5706.
- BOUWSTRA RJ, NIELEN M, STEGEMAN JA, DOBBELAAR P, NEWBOLD JR, JANSEN EHJM, VAN WERVEN T (2010a). Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part I: adverse effect on incidence of mastitis postpartum in a double-blind randomized field trial. *Journal of Dairy Science*, **93**: 5684– 5695.
- BRÉCHARD S, TSCHIRHART EJ (2008). Regulation of superoxide production in neutrophils: role of calcium influx. *Journal of Leukocyte Biology*, **84(5)**:1223-1237.
- BROWN KM, ARTHUR JR (2001). Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutrition*, **4(2b)**: 593-599.
- BRUSS ML (1997). Lipids and ketones. In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals Ed: Kaneko J, Harvey JW, Bruss ML Academic Press, New York, 86–105.
- BURGOS RA, CONEJEROS I, HIDALGO MA, WERLING D, HERMOSILLA C (2011). Calcium influx, a new potential therapeutic target in the control of neutrophil-dependent inflammatory diseases in bovines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **143(1-2)**:1-10.
- CAMPBELL MH, MILLER JK, SCHRICK FN (1999). Effect of additional cobalt, copper, manganese, and zinc on reproduction and milk yield of lactating dairy cows receiving bovine somatotropin. *Journal of Dairy Science*, **82(5)**: 1019-1025.

- CARLSON DB, MCFADDEN JW, D'ANGELO A, WOODWORTH JC, DRACKLEY JK (2007). Dietary l-carnitine affects periparturient nutrient metabolism and lactation in multiparous cows. *Journal of Dairy Science*, **90**:3422–3441.
- CAVESTANY D, BLANCH JE, KULCSAR M, URIARTE G, CHILIBROSTE P, MEIKLE A, FEBEL H, FERRARIS A, KRALL E (2005). Studies of the transition cow under a pasture-based milk production system: metabolic profiles. *Journal of Veterinary Medicine*, **52**: 1–7.
- CEBALLOS-MARQUEZ A, BARKEMA HW, STRYHN H, WICHTEL JJ, NEUMANN J, MELLA A, WITWER F (2010). The effect of selenium supplementation before calving on early-lactation udder health in pastured dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, **93**(10):4602-4612.
- CHAMBERLIN WG, MIDDLETON JR, SPAIN JN, JOHNSON GC, ELLERSIECK MR, PITHUA P (2013). Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **96**(11): 7001-7013.
- CHANDRA G, AGGARWAL, A, KUMAR, M, SINGH, A. K. (2018). Effect of zinc and vitamin E supplementation on hormones and blood biochemicals in peri-partum Sahiwal cows. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.015
- CHAPINAL N, CARSON M, DUFFIELD TF, CAPEL M, GODDEN S, OVERTON M, SANTOS JE, LEBLANC SJ (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science*, **94**: 4897-4903.
- CHEN Y, OBA M (2012). Variation of bacterial communities and expression of Toll-like receptor genes in the rumen of steers differing in susceptibility to subacute ruminal acidosis. *Veterinary Microbiology*, **159**(3-4):451-459.
- CHEW BP (1995). Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. *Journal of Nutrition*, **125**: 1804-1808.
- CIFUENTES M, ROJAS CV (2008). Antilipolytic effect of calcium-sensing receptor in human adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **319**(1-2): 17-21.
- CLARK JF, KUZNETSOV AV, KHUCHUA Z, VEKSLER V, VENTURA R, SAKS V (1994). Creatine kinase function in mitochondria isolated from gravid and non-gravid guinea-pig uteri. *Febs Letters*, **347**: 147–151.
- COLLIER RJ, ANNEN-DAWSON EL, PEZESHKI A (2012). Effects of continuous lactation and short dry periods on mammary function and animal health. *Animal*, **6**(03): 403-414.
- COLLIER RJ, RENQUIST BJ, XIAO Y (2017). A 100-Year Review: Stress physiology including heat stress. *Journal of Dairy Science*, **100**(12): 10367-10380.
- COMLINE RS, HALL LW, LAVELLE RB, NATHANIELSZ PW, SILVER M (1974). Parturition in the cow: endocrine changes in animals with chronically implanted catheters in the foetal and maternal circulations. *Journal of Endocrinology*, **63**:451-472.
- CONTRERAS GA, O'BOYLE NJ, HERDT TH, SORDILLO LM (2010). Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids. *Journal of Dairy Science*, **93**(6): 2508-2516.
- CORNELIUS CE (1989). Liver function. In: Clinical biochemistry of domestic animals. 4th edition, Ed: Kaneko JJ San Diego: Academic Press, 364–397.
- COX M, NELSON DL(2004). Principles of Biochemistry. Ed: Lehninger A, Nelson D, Cox M.,

Palgrave Macmillan, London.

- COLAKOGLU HE, POLAT IM, VURAL MR, KUPLULU S, PEKCAN M, YAZLIK MO, BAKLACI C (2017). Associations between leptin, body condition score, and energy metabolites in Holstein primiparous and multiparous cows from 2 to 8 weeks postpartum. *Revue De Medecine Veterinaire*, **168(4-6)**: 93-101.
- DAMGAARD BM, WEISBJERG MR, LARSEN T (2013). Priming the cow for lactation by rapeseed supplementation in the dry period. *Journal of Dairy Science*, **96(6)**: 3652-3661.
- DANG AK, PRASAD S, DE K, PAL S, MUKHERJEE J, SANDEEP IVR, KAPILA R (2013). Effect of supplementation of vitamin E, copper and zinc on the in vitro phagocytic activity and lymphocyte proliferation index of peripartum Sahiwal (*Bos indicus*) cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **97(2)**: 315-321.
- DANN HM, LITHERLAND NB, UNDERWOOD JP, BIONAZ M, D'ANGELO A, MCFADDEN JW, DRACKLEY JK (2006). Diets During Far-Off and Close-Up Dry Periods Affect Periparturient Metabolism and Lactation in Multiparous Cows1. *Journal of Dairy Science*, **89(9)**: 3563-3577.
- DANN HM, MORIN DE, BOLLERO GA, MURPHY MR, DRACKLEY JK (2005). Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **88(9)**:3249-3264.
- DE KOSTER JD, OPSOMER G (2013). Insulin resistance in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **29(2)**: 299-322.
- DE Vlieghe S, FOX LK, PIEPERS S, MCDougall S, BARKEMA HW (2012). Invited review: Mastitis in dairy heifers: Nature of the disease, potential impact, prevention, and control. *Journal of Dairy Science*, **95(3)**: 1025-1040.
- DERVISHI E, ZHANG G, HAILEMARIAM D, DUNN SM, AMETAJ BN (2016). Occurrence of retained placenta is preceded by an inflammatory state and alterations of energy metabolism in transition dairy cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **7(1)**: 26.
- DIEZ-FRAILE A, MEYER E, BURVENICH C. (2003). Sympathoadrenal and immune system activation during the periparturient period and their association with bovine coliform mastitis. A review. *Veterinary Quarterly*, **25(1)**: 31-44.
- DJOKOVIĆ R, CINCOVIĆ M, BELIĆ B, TOHOLJ B, DAVIDOV I, HRISTOVSKA T (2015). Relationship between blood metabolic hormones, metabolites and energy balance in Simmental dairy cows during peripartum period and lactation. *Pakistan Veterinary Journal*, **35(2)**:163-167.
- DOBSON H, SMITH RF (1995). Stress and reproduction in farm animals. *Journal of Reproduction and Fertility* . **45**:451-461.
- DOMECQ JJ, SKIDMORE AL, LLOYD JW, KANEENE JB (1997). Relationship Between Body Condition Scores and Milk Yield in a Large Dairy Herd of High Yielding Holstein Cows1. *Journal of Dairy Science*, **80(1)**:101-112.
- DOUGLAS GN, REHAGE J, BEAULIEU AD, BAHAA AO, DRACKLEY JK (2007). Prepartum nutrition alters fatty acid composition in plasma, adipose tissue, and liver lipids of periparturient dairy cows. *Journal Of Dairy Science*, **90(6)**:2941-2959.
- DRACKLEY JK, ANDERSEN JB (2006). Splanchnic metabolism of long-chain fatty acids in ruminants. In: Ruminant physiology: digestion, metabolism and impact of nutrition on gene expression, immunology and stress. Wageningen, The Netherlands: Academic Publishers. 199-224.

- DRACKLEY JK, DANN HM, DOUGLAS N, GURETZKY NAI, LITHERLAND NB, UNDERWOOD JP, LOOR JJ (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian Journal of Animal Science*, **4(4)**: 323-344.
- DRACKLEY JK, OVERTON TR, DOUGLAS NG (2001). Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, **84**:100–112.
- DU X, CHEN L, HUANG D, PENG Z, ZHAO C, ZHANG Y, LIU G (2017). Elevated Apoptosis in the Liver of Dairy Cows with Ketosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43(2)**: 568-578.
- DUFFIELD TF, LEBLANC S, BAGG R, LESLIE K, TEN HAG J, DICK P. (2003). Effect of a monensin controlled release capsule on metabolic parameters in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **86(4)**:1171-6.
- DUFFY P, CROWE MA, BOLAND MP, ROCHE JF (2000). Effect of exogenous LH pulses on the fate of the first dominant follicle in postpartum beef cows nursing calves. *Journal of Reproduction and Fertility*, **118(1)**: 9-17.
- FAES MR, CALDAS-BUSSIÉRE MC, VIANA KS, DIAS BL, COSTA FR, ESCOCARD RM (2009). Nitric oxide regulates steroid synthesis by bovine antral granulosa cells in a chemically defined medium. *Animal Reproduction Science*, **110(3-4)**:222-236.
- FAWLEY J, GOURLAY DM (2016). Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease. *Journal of Surgical Research*, **202(1)**:225-234.
- FERGUSON JD, GALLIGAN DT, THOMSEN N (1994). Principal descriptors of body condition score in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, **77(9)**: 2695-2703.
- FÖLDI J, KULCSAR M, PECSI A, HUYGHE B, DE SA C, LOHUIS JACM, HUSZENICZA G (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal Reproduction Science*, **96(3)**: 265-281.
- FONSECA LFL, RODRIGUES PHM, SANTOS MV, LIMA AP, LUCCI CS (2004). Supplementation of dairy cows with propylene glycol during the periparturient period: effects on body condition score, milk yield, first estrus post-partum, β -hydroxybutyrate, non-esterified fatty acids and glucose concentrations. *Ciência Rural*, **34**: 897-903.
- FOX LK (2009). Prevalence, incidence and risk factors of heifer mastitis. *Veterinary Microbiology*, **134(1-2)**: 82-88.
- GALITZER SJ, OEHME FW (1985). Creatine kinase isoenzymes in bovine tissue. *American Journal of Veterinary Research*, **46**: 1427–1429.
- GALVÃO KN, FLAMINIO M, BRITTIN SB, SPER R, FRAGA M, CAIXETA L, GILBERT RO (2010). Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, **93(7)**: 2926-2937.
- GEARHART MA, CURTIS CR, ERB HN, SMITH RD, SNIFFEN CJ, CHASE LE, COOPER MD (1990). Relationship of changes in condition score to cow health in Holsteins. *Journal of Dairy Science*, **73(11)**:3132-3140.
- GERLOFF BJ, HERDT TH, EMERY RS (1986). Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **8**: 845–850.

- GODDEN SM, KELTON DF, LISSEMORE KD, WALTON JS, LESLIE KE, LUMSDEN JH (2001). Milk urea testing as a tool to monitor reproductive performance in Ontario dairy herds. *Journal of Dairy Science*, **84**(6): 1397-406.
- GOFF JP (2006). Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *Journal of Dairy Science*, **89**(4):1292-1301.
- GOFF JP (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, **76**:50–57.
- GOFF JP (2014). Calcium and magnesium disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **30**(2): 359-381.
- GOFF JP, KIMURA K, HORST RL (2002). Effect of mastectomy on milk fever, energy, and vitamins A, E, and β -carotene status at parturition. *Journal of Dairy Science*, **85**:1427–1436.
- GOFF JP, STABEL JR (1990). Decreased plasma retinol, alpha tocopherol and zinc concentration during the periparturient period: effect of milk fever. *Journal of Dairy Science*, **73**:3195–3199.
- GONZÁLEZ FD, MUIÑO R, PEREIRA V, CAMPOS R, BENEDITO JL (2011). Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science*, **12**(3): 251-255.
- GRAUGNARD DE, BIONAZ M, TREVISI E, MOYES KM, SALAK-JOHNSON JL, WALLACE RL, LOOR JJ (2012). Blood immunometabolic indices and polymorphonuclear neutrophil function in peripartum dairy cows are altered by level of dietary energy prepartum1. *Journal of Dairy Science*, **95**(4): 1749-1758.
- GRIFFITHS LM, LOEFFLER SH, SOCHA MT, TOMLINSON DJ, JOHNSON AB (2007). Effects of supplementing complexed zinc, manganese, copper and cobalt on lactation and reproductive performance of intensively grazed lactating dairy cattle on the South Island of New Zealand. *Animal Feed Science and Technology*, **137**(1-2): 69-83.
- GRUM DE, DRACKLEY JK, CLARK JH (2002). Fatty Acid Metabolism in Liver of Dairy Cows Fed Supplemental Fat and Nicotinic Acid During an Entire Lactation1. *Journal of Dairy Science*, **85**(11):3026-3034.
- GRÜNBERG W (2014). Treatment of phosphorus balance disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **30**(2):383-408.
- GRYZUNOV YA, ARROYO A, VIGNE JL, ZHAO Q, TYURIN VA, HUBEL CA, Kagan, V. E (2003). Binding of fatty acids facilitates oxidation of cysteine-34 and converts copper–albumin complexes from antioxidants to prooxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **413**: 53–66.
- HAMMON DS, EVJEN IM, DHIMAN TR, GOFF JP, WALTERS JL (2006). Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **113**(1-2): 21-29.
- HANKS, J., KOSSAIBATI, M. (2010). Key performance indicators for the UK national dairy herd in 2010—A study of herd performance in 500 milk recording herds. Erişim: 158 [<http://www.veeru.rdg.ac.uk/documents/HolsteinFriesian500HerdsSept2011.pdf>]. Erişim Tarihi: 10.12.2016.
- HANSEN LB (2000). Consequences of selection for milk yield from a geneticist's viewpoint. *Journal of Dairy Science*, **83**(5): 1145-1150.

- HAYIRLI A, ÇOLAK A (2011). İneklerin kuru ve geçiş dönemlerinde sevk-idare ve besleme stratejileri: postpartum süreçte metabolik profil, sağlık durumu ve fertiliteye etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal Of Veterinary Science*, **2**:1-35.
- HAYIRLI A, GRUMMER RR, NORDHEIM EV, CRUMP PM (2002). Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition periods in Holsteins. *Journal of Dairy Science*, **85**: 3430-3443.
- HEINRICHS AJ, COSTELLO SS, JONES CM (2009). Control of heifer mastitis by nutrition. *Veterinary Microbiology*, **134**(1-2):172-176.
- HEINS BJ; HANSEN LB, SEYKORA AJ (2006). Calving difficulty and stillbirths of pure Holsteins versus crossbreds of Holstein with Normande, Montbeliarde, and Scandinavian Red. *Journal of Dairy Science*, **89**(7): 2805-2810
- HERDT TH (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, **16**: 215-230.
- HIDIROGLOU M (1979). Trace element deficiencies and fertility in ruminants: a review. *Journal of Dairy Science*, **62**(8): 1195-1206.
- HIVOREL P (2001). Reproductive Parameters: standart values. In: PRID. Ed.: F. Deletang, Ph. Hivorel. Sanofi.
- HIDALGO MA, NAHUEL PAN C, MANOSALVA C, JARA E, CARRETTA MD, CONEJEROS I, BURGOS RA (2011). Oleic acid induces intracellular calcium mobilization, MAPK phosphorylation, superoxide production and granule release in bovine neutrophils. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **409**(2): 280-286.
- HOEDEMAKER H, PRANGE D, GUNDELACH Y (2009). Body condition change ante- and postpartum, health and reproductive performance in German Holstein cows. *Reproduction in Domestic Animals*, **44**: 167-173.
- HOEDEMAKER M, PRANGE D, ZERBE H, FRANK J, DAXENBERGER A, MEYER HHD (2004). Peripartal propylene glycol supplementation and metabolism, animal health, fertility, and production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **87**(7): 2136-2145.
- HOGAN J, SMITH KL (2003). Coliform mastitis. *Veterinary Research*, **34**(5): 507-519.
- HOGAN JS, WEISS WP, TODHUNTER DA, SMITH KL, SCHOENBERG PS (1992). Bovine neutrophil responses to parenteral vitamin E. *Journal of Dairy Science*, **73**: 399-405.
- HOLCOMBE SJ, WISNIESKI L, GANDY J, NORBY B, SORDILLO LM (2017). Reduced serum vitamin D concentrations in healthy early-lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. **101**:1488-1494.
- HOLLMANN M, MILLER I, HUMMEL K, SABITZER S, METZLER-ZEBELI BU, RAZZAZI-FAZELI E, ZEBELI Q (2013). Downregulation of cellular protective factors of rumen epithelium in goats fed high energy diet. *PLoS One*, **8**(12):e81602.
- HORST RL, JORGENSEN NA (1982). Elevated plasma cortisol during induced and spontaneous hypocalcemia in ruminants. *Journal of Dairy Science*, **65**(12):2332-2337.
- HOUDIJK JG, JESSOP NS, KYRIAZAKIS I (2001). Nutrient partitioning between reproductive and immune functions in animals. *Proceedings of the Nutrition Society*, **60**(4):515-525.
- HUZZEY JM, VEIRA DM, WEARY DM, VON KEYSERLINGK MAG (2007). Prepartum behavior

- and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *Journal of Dairy Science*, **90(7)**: 3220-3233.
- INGVARTSEN KL (2006). Feeding- and management-related diseases in the transition cow: physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology*, **126**:175–213.
- JACONI ME, LEW DP, CARPENTIER JL, MAGNUSSON KE, SJÖGREN M, STENDAHL O (1990). Cytosolic free calcium elevation mediates the phagosome-lysosome fusion during phagocytosis in human neutrophils. *The Journal of Cell Biology*, **110(5)**:1555-1564.
- JAMI E, MIZRAHI I (2012). Composition and similarity of bovine rumen microbiota across individual animals. *PloS one*, **7(3)**: e33306.
- JANOVICK NA, BOISCLAIR YR, DRACKLEY JK (2011). Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows¹. *Journal of Dairy Science*, **94(3)**: 1385-1400.
- JOKSIMOVIĆ TODOROVIĆ M, DAVIDOVIĆ V (2012). Changes in white blood pictures and some biochemical parameters of dairy cows in peripartum period and early lactation. *Mljekarstvo: Časopis Za Unaprjeđenje Proizvodnje I Prerade Mlijeka*, **62(2)**: 151-158.
- JUKOLA E, HAKKARAINEN J, SALONIEMI H, SANKARI S (1996). Blood selenium, vitamin E, vitamin A, and b-carotene concentrations and udder health, fertility treatments, and fertility. *Journal of Dairy Science*, **79**: 838–845.
- KAÇAR C, ATAĞIŞI E, SOMALI M, KAYA D, ZONTURLU AK, KAYA S, GUNGOR O, ASLAN S (2010). Effectiveness of two different intrauterine and a conventional PGF2 alpha treatments on creatine kinase/aspartate aminotransferase levels and reproductive performance in cows with chronic endometritis. ESDAR, 15-18 September, Eger, Hungary. 2010.
- KACSKOVICS I (2004). Fc receptors in livestock species. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **102(4)**:351-362.
- KAMIMURA S, TSUTOMU O, MASANOBU T, TATSUSHI T (1993). Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in Holstein cows. *Journal of Veterinary Medicine Science*, **55**: 643-647.
- KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML (1997). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed., Academic Press, Tokyo, 890-891
- KARSCH FJ, BATTAGLIA DF, BREEN KM, DEBUS N, HARRIS TG (2002). Mechanism for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress. *Stress*, **5(2)**:101-112.
- KEHRLI ME (2015). Immunological dysfunction in periparturient cows: evidence, causes and ramifications. In Proc. Florida Nutr. Conf. 14-29.
- KENNERMAN E (2011). Süt Sığırlarında Metabolik Profil Test. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, **2(2)**: 96-101.
- KHAN MA, BACH A, WEARY DM, VON KEYSERLINGK M (2016). Invited review: Transitioning from milk to solid feed in dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, **99(2)**:885-902.
- KIM HS, LEE JM, PARK SB, JEONG SG, JUNG JK, IM KS (1997). Effect of vitamin E and selenium on reproductive performance in dairy cows. *Asian- Australian Journal of Animal Science*; **10**:308-12

- KIMURA K, GOFF JP, KEHRLI JR ME, HARP JA, NONNECKE BJ (2002). Effects of Mastectomy on Composition of Peripheral Blood Mononuclear Cell Populations in Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, **85(6)**:1437-1444.
- KINDAHL H, KORNMATITSUK B, KÖNIGSSON K, GUSTAFSSON H (2002). Endocrine changes in late bovine pregnancy with special emphasis on fetal well-being. *Domestic Animal Endocrinology*, **23(1-2)**:321-328.
- KITSON MT, ROBERTS SK (2012). D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, **57(4)**: 897-909.
- KLECZKOWSKI M, KLUCINSKI W, SHAKTUR A, SIKORA J (2005). Concentrations of ascorbic acid in the blood of cows with subclinical mastitis. *Polish Journal of Veterinary Science*, **8**: 121-125.
- KOZAT S, YÜKSEK N (2017). Evaluation of Total Antioxidant, Total Calcium, Selenium, Insulin, Free Triiodothyronine and Free Thyroxine Levels in Cows with Ketosis. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, **7(3)**: 393-399.
- KRÖMKER V, FRIEDRICH J (2009). Teat canal closure in non-lactating heifers and its association with udder health in the consecutive lactation. *Veterinary Microbiology*, **134(1-2)**: 100-105.
- KUHLA B, NÜRNBERG G, ALBRECHT D, GÖRS S, HAMMON HM, METGES CC (2011). Involvement of skeletal muscle protein, glycogen, and fat metabolism in the adaptation on early lactation of dairy cows. *Journal of Proteome Research*, **10(9)**:4252-4262.
- KÜPLÜLÜ Ş, VURAL R, POLAT İM (2011). İneklerde Uterus Enfeksiyonlarının Etiyopatogenezi, Klinik Semptomları ve Sağaltım Girişimleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, **2(1)**: 58-65.
- LAI Y, GALLO RL (2009). AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in Immunology*, **30(3)**:131-141.
- LAURIDSEN C, JENSEN SK (2012). α -Tocopherol incorporation in mitochondria and microsomes upon supranutritional vitamin E supplementation. *Genes & Nutrition*, **7(4)**: 475-482.
- LARSON BL, FOX P (1992). Immunoglobulins of the mammary secretions. *Advanced Dairy Chemistry-1: Proteins*, 231-254.
- LASSEN ED, FETTMAN MJ (2004). Laboratory evaluation of lipids. In: *Veterinary hematology and clinical chemistry*. Ed: Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, DeNicola D, Fettman MJ, Lassen ED. Baltimore, MD, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 421-431.
- LEAN IJ, VAN SAUN R, DEGARIS PJ (2013). Mineral and antioxidant management of transition dairy cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **29(2)**: 367-386.
- LEBLANC S (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*. **56**: 29-35.
- LEBLANC SJ (2006). Monitoring programs for transition dairy cows. In *Proceedings of the 26th World Biometrics Congress, Nice*, 460-472.
- LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, LESLIE KE, BATEMAN KG, TENHAG J, WALTON JS, JOHNSON WH (2002). The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **85(6)**: 1416-1426.

- LEBLANC SJ, LISSEMORE KD, KELTON DF, DUFFIELD TF, LESLIE KE (2006). Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **89**: 1267–1279.
- LEBLANC SJ (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *The Veterinary Journal*, **176**(1): 102-114.
- LEE JY, KIM IH (2006). Advancing parity is associated with high milk production at the cost of body condition and increased periparturient disorders in dairy herds. *Journal of Veterinary Science*, **7**: 161-166.
- LESLIE KE, PETERSSON-WOLFE CS (2012). Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **28**(2): 289-305.
- LITTLE MW, O'CONNELL NE, WELSH MD, MULLIGAN FJ, FERRIS CP (2017). Concentrate supplementation of a diet based on medium-quality grass silage for 4 weeks prepartum: Effects on cow performance, health, metabolic status, and immune function. *Journal of Dairy Science*, **100**(6): 4457-4474.
- LITHERLAND NB, DANN HM, DRACKLEY JK (2011). Prepartum nutrient intake alters palmitate metabolism by liver slices from peripartal dairy cows¹. *Journal of Dairy Science*, **94**(4):1928-1940.
- LOOR JJ, BIONAZ M, DRACKLEY JK (2013). Systems physiology in dairy cattle: Nutritional genomics and beyond. *Annual Review Of Animal Biosciences*, **1**(1):365-392.
- LYKKESFELDT J, SVENDSEN O (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, **173**(3): 502-511.
- MACHADO VS, BICALHO MLS, PEREIRA RV, CAIXETA LS, KNAUER WA, OIKONOMOU G, BICALHO RC (2013). Effect of an injectable trace mineral supplement containing selenium, copper, zinc, and manganese on the health and production of lactating Holstein cows. *The Veterinary Journal*, **197**(2): 451-456.
- MACHADO VS, OIKONOMOU G, BICALHO MLS, KNAUER WA, GILBERT R, BICALHO RC (2012). Investigation of postpartum dairy cows' uterine microbial diversity using metagenomic pyrosequencing of the 16S rRNA gene. *Veterinary Microbiology*, **159**(3-4): 460-469.
- MACHADO VS, OIKONOMOU G, LIMA SF, BICALHO MLS, KACAR C, FODITSCH C, BICALHO RC (2014). The effect of injectable trace minerals (selenium, copper, zinc, and manganese) on peripheral blood leukocyte activity and serum superoxide dismutase activity of lactating Holstein cows. *The Veterinary Journal*, **200**(2):299-304.
- MALLARD BA, MCBRIDE BW, KEHRLE ME, COUSSENS PM (2009). Bovine immunophysiology and genetics: A review of the research and career of Jeanne L. Burton. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **128**:96-103.
- MARTENS H, RABBANI I, SHEN Z, STUMPF F, DEINER C (2012). Changes in rumen absorption processes during transition. *Animal Feed Science and Technology*, **172**(1-2): 95-102.
- MARTINEZ N, RISCO CA, LIMA FS, BISINOTTO RS, GRECO LF, RIBEIRO ES, SANTOS JEP (2012). Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*, **95**(12): 7158-7172.
- McART JA, NYDAM DV, OETZEL GR (2012). Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **95**:505-566.

- McCALL KA, HUANG CC, FIERKE CA (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal Of Nutrition*, **130**(5): 1437-1446.
- McCARTHY MM, MANN S, NYDAM DV, OVERTON TR, MCART JAA (2015). Concentrations of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in dairy cows are not well correlated during the transition period. *Journal Of Dairy Science*, **98**(9): 6284-6290.
- McDOUGALL S, HUSSEIN H, ABERDEIN D, BUCKLE K, ROCHE J, BURKE C, MEIER S (2011). Relationships between cytology, bacteriology and vaginal discharge scores and reproductive performance in dairy cattle. *Theriogenology*, **76**(2): 229-240.
- McGUIRK SM, COLLINS M (2004). Managing the production, storage, and delivery of colostrum. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, **20**(3):593-603.
- McLAREN CJ, KD LISSEMORE TF, DUFFIELD KE, LESLIE DF, KELTON, B GREXTON (2006). The relationship between herd level disease incidence and a return over feed index in Ontario dairy herds. *Canadian Veterinary Journal*, **47**:767-773.
- MEANEY WJ (1981). Mastitis levels in spring-calving dairy heifers. *Irish Veterinary Journal*, **35**:205-209.
- MEHRZAD J (2012). Molecular aspects of neutrophils as pivotal circulating cellular innate immune systems to protect mammary gland from pathogens. In Recent advances in immunology to target cancer, inflammation and infections, Ed: Kanwar J., InTech, Croatia. 383-422.
- MEHRZAD J, DOSOGNE H, MEYER E, HEYNEMAN R, BURVENICH C (2001). Respiratory burst activity of blood and milk neutrophils in dairy cows during different stages of lactation. *Journal of Dairy Research*, **68**(3):399-415.
- MEIRA EBS, HENRIQUES LCS, SÁ LRM, GREGORY L (2012). Comparison of ultrasonography and histopathology for the diagnosis of endometritis in Holstein-Friesian cows. *Journal of Dairy Science*, **95**(12): 6969-6973.
- MELLENDEZ P, MARIN MP, ROBLES J, RIOS C, DUCHENS M, ARCHBALD L (2009). Relationship between serum nonesterified fatty acids at calving and the incidence of periparturient diseases in Holstein dairy cows. *Theriogenology*, **72**(6): 826-833.
- MENDONÇA LGD, LITHERLAND NB, LUCY MC, KEISLER DH, BALLOU MA, HANSEN LB, CHEBEL RC (2013). Comparison of innate immune responses and somatotrophic axis components of Holstein and Montbéliarde-sired crossbred dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science*, **96**(6): 3588-3598.
- MILLER JK, BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA E, MADSEN FC (1993): Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of Dairy Science*, **76**: 2812-2823.
- MORAN J (2005). Tropical dairy farming: feeding management for small holder dairy farmers in the humid tropics. Ed: Moran J., *Csiro Publishing*, Australia 51-59.
- MOREIRA TF, FACURY FILHO EJ, MENESES RM, MENDONÇA FLM, LIMA JAM, CARVALHO AU (2015). Energetic status of crossbreed dairy cows during transition period in two different seasons. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, **67**(5): 1327-1334.
- MURATA H, SHIMADA N, YOSHIOKA M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, **168**: 28-40.

- MYLLYS V (1995). Staphylococci in heifer mastitis before and after parturition. *Journal of Dairy Research*, **62**(1): 51-60.
- NAGALAKSHMI D, RAO KS, KUMARI GA, SRIDHAR K, SATYANARAYANA M. (2016). Comparative evaluation of organic zinc supplementation as proteinate with inorganic zinc in buffalo heifers on health and immunity. *The Indian Journal of Animal Science*, **86**(3): 322-328.
- NAKADA K (2006). How to improve reproductive efficacy from now in Japan? Find out the factors of late lactation to predict postpartum reproductive diseases. *Journal of Reproduction and Development*, **52**(1):177-183.
- NAKAGAWA H, KATOH N (1998). Reduced activity of lecithin: cholesterol acyltransferase in the serum of cows with ketosis and left displacement of the abomasum. *Veterinary Research Communications*, **22**(8): 517-524.
- NAYYAR S, GILL, VK, MALIK, VS, ROY, KS, SINGH R (2003). Vitamin E and selenium improve the blood biochemical composition of anoestrus buffalo heifers. *Indian Journal of Animal Sciences*, **73**: 654-656.
- NAZIFI S, SAEB M, GHAVAMI SM (2002). Serum lipid profile in iranian fat-tailed sheep in late pregnancy, at parturition and during the post-parturition period. *Transboundary and Emerging Diseases*, **49**(1): 9-12.
- NELSON CD, REINHARDT TA, BEITZ DC, LIPPOLIS JD (2010). In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection. *PLoS one*, **5**(11): e15469.
- NICKERSON S (2010). Importance of Dry Cow Management in the Control of Mastitis. Erişim Adresi: <http://articles.extension.org/pages/21321/importance-of-dry-cow-management-in-the-control-of-mastitis> Erişim Tarihi: 20.02.2018.
- NIELSEN NI, INGVAARTSEN KL (2004). Propylene glycol for dairy cows. A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology*, **115**: 191-213.
- NRC (2001) Minerals. In: Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th edition. Ed: Norman Grossblatt. Washington, DC: National Academy of Science; 109-117.
- O'CALLAHAN D, LOZANO JM, FAHEY J, GATH V, SNIJDERS S, BOLAND MP (2001). Relationships between nutrition and fertility in cattle. In: Fertility in the high-producing dairy cow. *BSAP Occasional Publication*, 26(1): 147-159.
- OETZEL GR (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, **20**: 651-674.
- OHTSUKA S, MURAO K, IMACHI H, CAO WM, YU X, LI J, ISHIDA T (2006). Prolactin regulatory element binding protein as a potential transcriptional factor for the insulin gene in response to glucose stimulation. *Diabetologia*, **49**(7): 1599-1607.
- OSPINA PA, NYDAM DV, STOKOL T, OVERTON TR (2010). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science*, **93**:3595-3601.
- ÖMÜR A, KIRBAŞ A, AKSUE, KANDEMİR F, DORMAN E, KAYNAR O, UÇAR O (2016). Effects of antioxidant vitamins (A, D, E) and trace elements (Cu, Mn, Se, Zn) on some metabolic and

- reproductive profiles in dairy cows during transition period. *Polish Journal Of Veterinary Sciences*, **19(4)**: 697-706.
- PETER AT, VOS PLAM, AMBROSE DJ (2009). Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*, **71(9)**: 1333-1342.
- PETRI RM, FORSTER RJ, YANG W, MCKINNON JJ, MCALLISTER TA (2012). Characterization of rumen bacterial diversity and fermentation parameters in concentrate fed cattle with and without forage. *Journal of Applied Microbiology*, **112(6)**: 1152-1162.
- POLITIS I (2012). Reevaluation of vitamin E supplementation of dairy cows: bio- availability, animal health and milk quality. *Animal*, **6**: 1427–1434.
- PONTES GCS, MONTEIRO PLJ, PRATA AB, GUARDIEIRO MM, PINTO DAM. FERNANDES GO, SARTORI R (2015). Effect of injectable vitamin E on incidence of retained fetal membranes and reproductive performance of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **98(4)**: 2437-2449.
- PRASAD AS, BAO B, BECK JRFW, KUCUK O, SARKAR FH (2004). Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, **37**: 1182–1190.
- PREISLER MT, WEBER PS, TEMPELMAN RJ, ERSKINE RJ, HUNT H, BURTON JL (2000). Glucocorticoid receptor down-regulation in neutrophils of periparturient cows. *American Journal of Veterinary Research*, **61(1)**: 14-19.
- QUIROZ-ROCHA GF, LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, WOOD D, LESLIE KE, JACOBS RM (2009). Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. *Canadian Veterinary Journal* **50(4)**:383-388.
- RADOSTITIS OM, BLOOD DC, GAY CC, HINCHCLIFF KW (2004). Metabolic profile test. Textbook of Veterinary Medicine. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1118-1120.
- REHAGE J (1996). Investigations about the risk of liver failure in dairy cows with fatty liver in the model of cows with left abomasal displacement. Habil-Thesis, Hannover School of Veterinary Medicine, Hannover, Germany.
- REINHARDT TA, JD LIPPOLIS, BJ MC CLUSKEY, JP GOFF, RL HORST (2011). Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Veterinary Journal*, **188**:122–124.
- REYNOLDS CK, AIKMAN PC, LUPOLI B, HUMPHRIES DJ, BEEVER DE (2003). Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*, **86(4)**: 1201-1217.
- ROCHE JR, FRIGGENS NC, KAY JK, FISHER MW, STAFFORD KJ, BERRY DP (2009). Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *Journal of Dairy Science*, **92(12)**: 5769-5801.
- ROCHE JR, HEISER A, MITCHELL MD, CROOKENDEN MA, WALKER CG, KAY JK, MEIER S (2017). Strategies to gain body condition score in pasture-based dairy cows during late lactation and the far-off nonlactating period and their interaction with close-up dry matter intake. *Journal of Dairy Science*, **100(3)**: 1720-1738.
- ROTH JA, KAEBERLE ML (1981). Effects of in vivo dexamethasone administration on in vitro bovine polymorphonuclear leukocyte function. *Infection and Immunity*, **33(2)**:434-441.
- ROTH JA, KAEBERLE ML, APPELL LH, NACHREINER RF (1983). Association of increased estradiol and progesterone blood values with altered bovine polymorphonuclear leukocyte

- function. *American Journal of Veterinary Research*, **44(2)**:247-253.
- RUSSELL KE, ROUSSEL AJ (2007). Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **23(3)**: 403-426.
- SALAK-JOHNSON JL, MCGLONE JJ (2007). Making sense of apparently conflicting data: Stress and immunity in swine and cattle. *Journal of Animal Science*, **85(13)**:E81-E88.
- SALES JNS, PEREIRA RVV, BICALHO RC, BARUSELLI PS (2011). Effect of injectable copper, selenium, zinc and manganese on the pregnancy rate of crossbred heifers (Bos indicus× Bos taurus) synchronized for timed embryo transfer. *Livestock Science*, **142(1)**:59-62.
- SATTLER T, FÜRL M (2004). Creatine kinase and aspartate aminotransferase in cows as indicators for endometritis. *Transboundary and Emerging Diseases*, **51(3)**: 132-137.
- SAYEED MM (2000). Exuberant Ca²⁺ signaling in neutrophils: a cause for concern. *Physiology*, **15(3)**:130-136.
- SCALIA D, LACETERA N, BERNABUCCI U, DEMEYERE K, DUCHATEAU L, BURVENICH C (2006). In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *Journal of Dairy Science*, **89(1)**:147-154.
- SCHÄFERS S, VON SOOSTEN D, MEYER U, DRONG C, FRAHM J, TRÖSCHER A, DÄNICKE S (2018). Influence of conjugated linoleic acids and vitamin E on biochemical, hematological, and immunological variables of dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science*, **101(2)**: 1585-1600.
- SCHLUMBOHM C, SPORLEDER HP, GURTNER H, HARMEYER J (1997). The influence of insulin on metabolism of glucose, free fatty acids and glycerol in normo- and hypocalcemic ewes during different reproductive states. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, **104(9)**: 359-365.
- SCHÖNFELD P, WOJTCZAK L (2008). Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, **45**: 231–241.
- SEETH MT, HOEDEMAEKER M, KROEMKER V (2015). Physiological processes in the mammary gland tissue of dairy cows during the dry period. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, **128(1-2)**: 76-83.
- SEIFI HA, DALIR-NAGHADEH B, FARZANEH N, MOHRI M, GORJI-DOOZ M (2007). Metabolic changes in cows with or without retained fetal membranes in transition period. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **54**:92–97.
- SEVİNÇ M, BAŞOĞLU A, GÜZELBEKTAŞ H, BOYDAK M (2003). Lipid and lipoprotein levels in dairy cows with fatty liver. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **27(2)**: 295-299.
- SHAHID MQ, RENEAU JK, CHESTER-JONES H, CHEBEL RC, ENDRES MI (2015). Cow- and herd-level risk factors for on-farm mortality in Midwest US dairy herds. *Journal of Dairy Science*, **98(7)**:4401-4413.
- SHANKAR AH, PRASAD AS (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *American Journal of Clinical Nutrition*, **64**: 447S–463S.
- SHELDON IM (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **20(3)**: 569-591.
- SHELDON IM, CRONIN JG, POSPIECH M, TURNER ML (2017). Mechanisms linking metabolic stress with innate immunity in the endometrium. *Journal of Dairy Science*, **101(4)**:3655-3664.

- SHELDON IM, DOBSON H (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science*, **82**: 295-306.
- SHELDON IM, NOAKES DE, RYCROFT AN, DOBSON H (2002). Effect of postpartum manual examination of the vagina on uterine bacterial contamination in cows. *Veterinary Record*, **151(18)**: 531-534.
- SHEMESH M, HANSEL W, STRAUSS JF (1984). Calcium-dependent, cyclic nucleotide-independent steroidogenesis in the bovine placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **81(20)**: 6403-6407.
- SHUSTER DE, LEE EK, KEHRLI JM (1996). Bacterial growth, inflammatory cytokine production, and neutrophil recruitment during coliform mastitis in cows within ten days after calving, compared with cows at midlactation. *American Journal of Veterinary Research*, **57(11)**:1569-1575.
- SILVIA WJ, MCGINNIS AS, HATLER TB (2005). A comparison of adrenal gland function in lactating dairy cows with or without ovarian follicular cysts. *Reproductive Biology*, **5(1)**: 19-29.
- SORDILLO LM, AITKEN SL (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **128**: 104–109.
- SORDILLO LM, RAPHAEL W (2013). Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, **29**: 267– 278.
- SORDILLO LM, SHAFER-WEAVER K, DEROSA D (1997). Immunobiology of the mammary gland. *Journal of Dairy Science*, **80(8)**:1851-1865.
- SPEARS JW (2000). Micronutrients and immune function in cattle. *The Proceedings of the Nutrition Society*, **59**: 587–594.
- SPEARS JW, WEISS WP (2008). Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The Veterinary Journal*, **176(1)**: 70-76.
- STAHLHUT HS, WHISNANT CS, LLOYD KE, BAIRD EJ, LEGLEITER LR, HANSEN SL, SPEARS J W (2006). Effect of chromium supplementation and copper status on glucose and lipid metabolism in Angus and Simmental beef cows. *Animal Feed Science and Technology*, **128(3)**: 253-265.
- STAPLETON SR (2000). Selenium: an insulin mimetic. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, **57(13-14)**:1874-1879.
- STEELE MA, PENNER GB, CHAUCHEYRAS-DURAND F (2016). Development and physiology of the rumen and the lower gut: Targets for improving gut health1. *Journal of Dairy Science*, **99(6)**: 4955-4966.
- STRANG BD, BERTICS SJ, GRUMMER RR, ARMENTANO LE (1998a). Relationship of triglyceride accumulation to insulin clearance and hormonal responsiveness in bovine hepatocytes. *Journal of Dairy Science*, **81**:740–747.
- STRANG BD, BERTICS SJ, GRUMMER RR, ARMENTANO LE (1998b). Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes. *Journal of Dairy Science*, **81**:728–739.
- SURIYASATHAPORN WC, HEUER EN, NOORDHUIZEN S, SCHUKKEN YH (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: A review. *Veterinary Research*, **31**:397–

- TANAKA T, ARAI M, OHTANI S, UEMURA S, KUROIWA T, KIM S, KAMOMAE H (2008). Influence of parity on follicular dynamics and resumption of ovarian cycle in postpartum dairy cows. *Animal Reproduction Science*, **108**: 134-143.
- TOMLINSON DJ, MULLING CH, FAKLER TM (2004). Invited review: formation of keratins in the bovine claw: roles of hormones, minerals and vitamins in functional claw integrity. *Journal of Dairy Science*, **87**: 797–809.
- TÓTHOVÁ CS, NAGY O, SEIDEL H, KONVIČNÁ J, FARKAŠOVÁ Z, KOVÁČ G (2008). Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre-and postpartal period. *Acta Veterinaria Brno*, **77(1)**: 51-57.
- TREVISI E, AMADORI M, BAKUDILA AM, BERTONI G (2009) Metabolic changes in dairy cows induced by oral, low-dose interferon-alpha treatment. *Journal of Animal Science*, **87(9)**: 3020-3029.
- TREVISI E, FERRARI A, PICCIOLI-CAPPELLI F (2010). An additional study on the relationship between the inflammatory condition at calving time and net energy efficiency in dairy cows. In: Energy and protein metabolism and nutrition. Ed: Crovetto M. Wageningen Academic Publishers, Netherlands. 489–490.
- TREVISI E, JAHAN N, BERTONI G, FERRARI A, MINUTI A. (2015). Pro-inflammatory cytokine profile in dairy cows: consequences for new lactation. *Italian Journal of Animal Science*, **14(3)**: 3862.
- TRINIDAD P, NICKERSON SC, ALLEY TK (1990). Prevalence of Intramammary Infection and Teat Canal Colonization In Unbred and Primigravid Dairy Heifers¹. *Journal of Dairy Science*, **73(1)**:107-114.
- TUCKER HA (2000). Hormones, Mammary Growth, and Lactation: a 41-Year Perspective¹. *Journal of Dairy Science*, **83(4)**:874-884.
- TURGUT K (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. Baskı. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ; .180-201.
- UÇAR Ö, ÖZKANLAR S, KAYA M, ÖZKANLAR Y, ŞENOCAK MG, POLAT H (2011). Ovsynch synchronisation programme combined with vitamins and minerals in underfed cows: biochemical, hormonal and reproductive traits. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **17 (6)**: 963-970.
- VAISHNAVA S, HOOPER LV (2007). Alkaline phosphatase: keeping the peace at the gut epithelial surface. *Cell Host & Microbe*, **2(6)**: 365-367.
- VAN DEN TOP AM, WENSING T, GEELEN MJH, WENTINK GH, VAN'T KLOOSTER AT, BEYNEN AC (1995). Time Trends of Plasma Lipids and Enzymes Synthesizing Hepatic Triacylglycerol During Postpartum Development of Fatty Liver in Dairy Cows¹. *Journal of Dairy Science*, **78(10)**: 2208-2220.
- VAN DEN TROP AM, VAN TOL A, JANSEN H, GEELEN MJH, BEYNEN AC (2005). Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. *Journal of Dairy Research*, **72**: 129–137.
- VAN KNEGSEL AT, VAN DER DRIFT SG, ČERMÁKOVÁ J, KEMP B (2013). Effects of shortening the dry period of dairy cows on milk production, energy balance, health, and fertility: A systematic review. *The Veterinary Journal*, **198**: 707-713.

- VAN SAUN RJ (2007). Application of a pooled sample metabolic profile for use as a herd screening tool. Danish Bovine Practitioner Seminar. Middelfart, Denmark, 24-25.
- VAZQUEZ-ANON M, BERTICS S, LUCK M, GRUMMER RR, PINHEIRO J (1994). Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, **77**(6):1521-1528.
- WALDRON MR (2007). Nutritional strategies to enhance immunity during the transition period of dairy cows. In Proc. Florida Rum. Nutr. Symposium, Gainesville, Florida.
- WAN TC, LIU YT, DUANN LT, YU KH, CHEN CM, LIN LC, SAKATA R (2014). Effects of animal liver and bile extracts on biochemical values of rat ethanol-induced fatty liver. *Animal Science Journal*, **85**(1): 75-80.
- WEATHERLY ME, PATE RT, ROTTINGHAUS GE, ROBERTI FILHO FO, CARDOSO FC (2018). Physiological responses to a yeast and clay-based adsorbent during an aflatoxin challenge in Holstein cows. *Animal Feed Science and Technology*, **235**:147-157.
- WEAVER CM, ALEXANDER DD, BOUSHEY CJ, DAWSON-HUGHES B, LAPPE JM, LEBOFF MS, WANG DD (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, **27**(1):367-376.
- WEISS WP, SPEARS JW (2006). Vitamin and trace mineral effects on immune function of ruminants. In: Ruminant Physiology, Ed: Sejrsen, K., Hvelplund, T., Nielsen, M.O. *Wageningen Academic Publishers, Utrecht*, 473–496.
- WEST HJ (1989). Liver function of dairy cows in late pregnancy and early lactation. *Research in Veterinary Science*, **46**: 231–237
- WHITEHEAD MW, THOMPSON RPH, POWELL JJ (1996). Regulation of metal absorption in the gastrointestinal tract. *Gut*, **39**: 625–628.
- WILLIAMS EJ, FISCHER DP, PHEIFFER DU, ENGLAND GCW, NOAKES DE, DOBSON H, SHELDON IM (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, **63**: 102-117.
- WINTERGERST ES, MAGGINI S, HORNIG DH (2007). Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **51**(4): 301-323.
- WYSOLMERSKI JJ (2012). Parathyroid hormone-related protein: an update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**(9): 2947-2956.
- ZEBELI Q, DUNN SM, AMETAJ BN (2010). Strong associations among rumen endotoxin and acute phase proteins with plasma minerals in lactating cows fed graded amounts of concentrate. *Journal of Animal Science*, **88**(4): 1545-1553.
- ZEBELI Q, GHAREEB K, HUMER E, METZLER-ZEBELI BU, BESENFELDER U (2015). Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, **103**:126-136.
- ZEBELI, Q., & METZLER-ZEBELI, B. U. (2012). Interplay between rumen digestive disorders and diet-induced inflammation in dairy cattle. *Research In Veterinary Science*, **93**(3):1099-1108.
- ZERBE H, SCHNEIDER N, LEIBOLD W, WENSING T, KRUIP TAM, SCHUBERTH HJ (2000). Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology*, **54**(5): 771-786.

ZHANG G, HAILEMARIAM D, DERVISHI E, DENG Q, GOLDANSAZ SA, DUNN SM, AMETAJ BN (2015). Alterations of innate immunity reactants in transition dairy cows before clinical signs of lameness. *Animals*, **5**(3): 717-747.

ZHU LH, ARMENTANO LE, BREMMER DR, GRUMMER RR, BERTICS SJ (2000). Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. *Journal of Dairy Science*, **83**(4): 734-740.



HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 15/07/2015
TOPLANTI NO : 2015-12
DOSYA NO : 2015-99
KARAR NO : 2015-12-139

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Rıfat Vural'ın yaptığı ve araştırmacı olarak Araş.Gör.Murat Onur Yazlık'ın katıldığı "İsviçre Esmeri İnek ve Düvelerde Geçiş Döneminde Vitamin, İz Element ve Mineral Madde Uygulamalarının Fertiliteye Etkisinin Araştırılması" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup; söz konusu çalışmanın Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılması oy birliğiyle karar verilmiştir.

Hayvan Türü : İnek
Hayvan Sayısı : 120
Geçerlilik Süresi : 06/10/2015-06/10/2017

ASLININ AYNIYDIR
15/07/2015



Prof.Dr.Oğuz SARİMEHMETOĞLU
A.Ü. HADYЕК Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Murat Onur
Soyadı : YAZLIK
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 15.04.1988
Uyruğu : TC
Medeni Durum : Bekar
İletişim Adresi ve Telefonu : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
Dışkapı, Ankara
(0312) 317 03 15/4470
yazlik@ankara.edu.tr

II. Eğitimi

- Hannover Veteriner Yüksekokulu Sığır Kliniği'nde çalışma, 03.04.2017-03.07.2017 (3 ay), Hannover, Almanya.
- Fransa Ulusal Agronomik Araştırma Enstitüsü (INRA), Multi-Scale Imaging For The Study Of Reproduction eğitimi (Tam Burslu), 21-24.06.2016, Tours, Fransa (Bu eğitime dünya çapında 15 katılımcı kabul edilmiş olup, Türkiye'den tek davetli katılımcıyım).
- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencisi, 2012- Halen
- Varşova Yaşam Bilimleri Üniversitesi Erasmus Staj Hareketliliği 2011 (4 ay)
- Varşova Yaşam Bilimleri Üniversitesi Erasmus Öğrenim ve Staj hareketliliği 2010 (6 ay)
- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Eğitimi, 2006-2012
- Ankara Üniversitesi İngilizce Hazırlık 2006-2007
- Milli Eğitim Vakfı Özel Ankara Fen Lisesi 2002-2006
- Milli Eğitim Vakfı Özel Ankara Fen Lisesi İngilizce Hazırlık 2002 -2003
- Yabancı Dil: İngilizce (Puanı: 81,25)
- Ales Puanı: 79,37

III. Ünvanları

Veteriner Hekim, Temmuz 2012
Araştırma Görevlisi, Aralık 2013

IV. Akademik- İdari Görevleri

- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği
- Prof. Dr. Selahattin Nejat Yalkı Acil Kliniği Görevi
- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gezici Klinik Görevi

V. Bilimsel İlgi Alanları

1. Yayınlar

- ÇOLAKOĞLU, H.E., POLAT, İ.M., YAZLIK, M.O., ÇAĞATAY, E. Postmastectomy Life-threatening Hypersensitivity Reactions Induced by Rifamycin SV in Companion Animals: Evaluation of 7 Cases. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 13(1):92-97, 2018.
- COLAKOGLU, H.E., YAZLIK, M.O., KAYA, U, COLAKOGLU, E.Ç., KURT S., OZ B., BAYRAMOGLU, R., VURAL, M. R., KUPLULU, S. MDA and GSH-Px activity in transition dairy cows under seasonal variations and their relationship with reproductive performance. *Journal Of Veterinary Research* 2017 Doi: 10.1515/jvetres-2017-0067.
- YAZLIK, M.O., ÇOLAKOĞLU, H.E., KAYA, U. İsviçre esmeri ineklerde kistik ve dominant folikül sıvılarının metabolik ve iyon kompozisyonlarının karşılaştırılması. *Vet Hekim Der Derg* 88(2): 15-25, 2017.
- H.E. COLAKOGLU, I.M. POLAT, M.R. VURAL, S. KUPLULU, M. PEKCAN, M.O. YAZLIK, C. BAKLACI. Associations between leptin, body condition score, and energy metabolites in Holstein primiparous and multiparous cows from 2 to 8 weeks postpartum. *Revue Méd. Vét.*, 2017, 168, 4-6, 93-101
- COLAKOGLU, H. E., KUPLULU, O., VURAL, M. R., KUPLULU, S., YAZLIK, M. O., POLAT, I. M., OZ, B., KAYA, U., BAYRAMOGLU, R. Evaluation of the relationship between milk glutathione peroxidase activity, milk composition and various parameters of subclinical mastitis under seasonal variations. *Veterinarski Arhiv*, 2017, 87(5), 557-570.
- Ş KÜPLÜLÜ, HE ÇOLAKOĞLU, MR VURAL, MO YAZLIK. Köpeklerde Güç Doğum. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics* 2016; 2(2):67-74.
- CANATAN, H., ERGIN, I., POLAT, I., YAZLIK, M. (2015). Unusual cases of vaginal prolapse concurrent with cystocele in two dogs. *Revue Méd. Vét.*, 2015, 166, 1-2, 43-46
- POLAT İM, ALÇIĞIR E, PEKCAN M, VURAL SA, ÖZENÇ E, CANATAN HE, KÜPLÜLÜ Ş, DAL GE, YAZLIK MO, BAKLACI C, VURAL MR (2015). Characterization of transforming growth factor beta superfamily, growth factors, transcriptional factors, and lipopolysaccharide in bovine cystic ovarian follicles. *Theriogenology*, 84(6), 1043-1052.

- VURAL MR, KÜPLÜLÜ Ş, **YAZLIK MO**, CANATAN HE, ÖZ B (2015). Prolaktin ve İnhibitörleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics* 2015;1(2):26-35. On-line ISSN :2149-5955.
- KÜPLÜLÜ Ş, VURAL MR, CANATAN HE, **YAZLIK MO**, BABAŞ A (2015). Üremede Prostaglandin F2 alfa ve Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics* 2015;1(2):97-105. On-line ISSN :2149-5955.

2. Sözlü Bildiriler

- **Murat Onur Yazlık**, Hatice Esra Colakoglu, Mert Pekcan, Ufuk Kaya, Serdal Kurt, Sukru Kuplulu, Cihan Kacar, Ahmet Bas, Rifat Vural (2017). Comparison of serum macromineral concentrations and metabolite profiles in Brown Swiss cows that healthy and developed clinical endometritis. *27th International Scientific Conference*. 01-02.06.2017, Bulgaristan-Stara Zagora (Sözlü Bildiri).
- Hatice Esra Colakoglu, **Murat Onur Yazlık**, Ufuk Kaya, Serdal Kurt, Rustem Bayramoglu, Rifat Vural, Sukru Kuplulu (2017). Relationship Between Body Condition Score, Blood Metabolites, Oxidative Stress and Reproductive Performance in Transition Dairy Cows. *27th International Scientific Conference*. 01-02.06.2017, Bulgaristan-Stara Zagora (Sözlü Bildiri).
- Hatice Esra Çolakoğlu, **Murat Onur Yazlık**, Ufuk Kaya, Rüstem Bayramoğlu, Serdal Kurt, Mehmet Rifat Vural, Şükrü Küplülü (2017). İneklerde Oksidatif Stresin Buzağı İmmünolojisi ve Kolostrum Kalitesi ile İlişkisi. *Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal- I. Uluslararası Kongresi* 12-15.10.2017, Türkiye-Marmaris (Sözlü Bildiri).
- Hatice Esra Çolakoğlu, **Murat Onur Yazlık**, Şükrü Küplülü, Mert Pekcan, Ufuk Kaya, Cihan Kaçar, Ahmet Baş, Serdal Kurt, Mehmet Rifat Vural (2017). İsviçre Esmeri İneklerde Doğum Öncesi Vücut Kondisyon Skoru Kaybının Serum Metabolit, İyon Parametreleri ve Fertilite Üzerine Etkisi. *Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal- I. Uluslararası Kongresi* 12-15.10.2017 Türkiye- Marmaris (Sözlü Bildiri).
- Çolakoğlu E, **Yazlık MO**, Polat M, Bayramoğlu R, Küplülü Ş, Vural MR, Kaya U (2015). Süt GSH-PX aktivitesinin laktasyon süresince değişimi, süt kompozisyonu ve bazı subklinik mastitis parametreleri ile ilişkisinin mevsimsel etki altında değerlendirilmesi. *VI. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 15-18 Ekim, Liberty Hotel, Fethiye, Muğla. Proceeding, sayfa : 136-137. (Sözlü Bildiri)
- H.E.Canatan, M. Polat, Ş. Küplülü, R. Vural, M. Pekcan, C. Baklacı, **M.O. Yazlık**, E. Kuter. (2013). Sütçü ineklerde postpartum dönemde leptin, NEFA, B-HBA ve bazı enerji metabolitlerinin postpartum reproduktif parametreler ile ilişkisinin

araştırılması. *IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 31 Ekim-03 Kasım, Antalya (Sözlü Bildiri).

3. Poster Bildiriler

- G.Yucel Tenekeci, S. Atalay Vural, **M.O. Yazlık**, O. Ozoner (2017). Multicentric Hemangiosarcoma In A Dog: Pathological Findings. *42ND World Small Animal Veterinary Association Congress and Fecava 23RD Eurocongres* 25-28 Eylül Kopenhag Danimarka (Poster Sunumu).
- **Yazlik MO**, Vural MR, Tunc AS, Colakoglu HE, Kuplulu S, Polat M, Oz B, Atalay Vural S. (2016): The evaluation of cell differentiation markers in dog adenomyosis. *18th International Congress of Animal Reproduction*. 26-30.06.2016, Fransa – Tours (Poster Sunumu).
- **Yazlik MO**, Colakoglu HE, Polat M, Aloglu E, Baklacı C, Kaya U, Kuplulu S, Oz B, Kurt S, Yagci G, Vural MR. (2016): Effect of lactation stage on the degree of rumination time decline, using collarmount sensor technology, during the periestrus period, and pregnancy rate. *18th International Congress of Animal Reproduction*. 26-30.06.2016, Fransa – Tours (Poster Sunumu).
- HE Colakoglu, **MO Yazlik**, S Kuplulu, MR Vural, R Bayramoglu, B Oz, S Kurt, EC Colakoglu, U Kaya (2016): MDA and GSH-Px activity in transition dairy cow under seasonal variations and their relationship with reproductive performance. *18th International Congress of Animal Reproduction*. 26-30.06.2016, Fransa – Tours (Poster Sunumu).
- Colakoglu, H.E., **Yazlik, M.O.**, Oz, B., Babas, A., Ergin, I., Tunc, A.S. (2015). Pelvic organ prolapse in two djungarian hamsters with ovarian cystic papillar hyperplasia. *18th EVSSAR Congress*, 11-12 Eylül 2015, Hannover, Almanya p:157.(Poster Sunumu).
- H.E.Canatan, İ. Ergin, M. Polat, **M.O. Yazlık**, E. Kuter, D. Şeker, G. Onur. (2013). İdrar kesesi retrofleksiyonu ile seyreden vaginal prolapsus: İki olgu sunumu . *IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 31 Ekim - 03 Kasım, Antalya (Poster Sunumu).

VI. Bilimsel Etkinlikleri

Projeleri

- Ankara Üniversitesi **Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü** (16B0239001): İsviçre Esmeri inek ve düvelerde iz element ve vitamin enjeksiyonlarının nötrofil lökosit aktivitesi ve fertilite üzerine etkisi (Araştırmacı).

Seminerleri

- İneklerde folliküler ve lüteal yetersizlikler ile uterus ortamının embriyo viabilitesi üzerine etkisi
- Süt ineklerinde uterus enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testlerin güvenilirliklerinin değerlendirilmesi ve güncel tedavi protokollerinin etkinliklerinin karşılaştırılması

VII. Diğer Bilgiler

- Hannover Veteriner Yüksekokulu Sığır Kliniği'nde çalışma, 03.04.2017-03.07.2017 (3 ay), Hannover, Almanya.
- Fransa Ulusal Agronomik Araştırma Enstitüsü (INRA), Multi-Scale Imaging For The Study Of Reproduction eğitimi (Tam Burslu), 21-24.06.2016, Tours, Fransa (Bu eğitime dünya çapında 15 katılımcı kabul edilmiş olup, Türkiye'den tek davetli katılımcıyım).
- Veteriner Jinekoloji Kongresi Katılım Sertifikası, Marmaris, (2017)
- 27th International Scientific Conference Katılım Sertifikası. 01-02.06.2017, Bulgaristan-Stara Zagora.
- 18th International Congress of Animal Reproduction. Katılım Sertifikası 26-30.06.2016, Fransa – Tours
- Veteriner Jinekoloji Kongresi Katılım Sertifikası, Fethiye, (2015)
- 18th EVSSAR Congress Katılım Sertifikası, 11-12 Eylül 2015, Hannover, Almanya
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2016