

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA VİTAMİN D
UYGULAMASININ KOAGÜLASYON PROFİLİ ÜZERİNE
ETKİSİ

MUTLU MANULBOĞA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. HASAN ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-20029 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2021

KABUL VE ONAY

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Veteriner Programı çerçevesinde Yüksek lisans kapsamında hazırlanan “Pnömonili Buzağılarda Vitamin D Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/11/2021

Üye (T.D.) : Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Serdar PAŞA Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Deniz ALIÇ URAL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI Harran Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitim ve öğretim hayatım boyunca mesleki olarak kendimi geliştirmem için elinden geleni yapan, gerek mesleki gerek hayat tecrübesiyle yoluma ışık tutan, her konuda yardımcı olan, merakımı gideren, ufkumu açan, tez hazırlama dönemim boyunca ilgisini benden esirgemeyen, bundan sonraki mesleki hayatımda rol modelim olacak olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince katkı ve yardımlarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Kerem URAL , Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA, Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN , Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a ,

Lisans eğitimimden bu yana tanıştığım çok kıymetli dostlarım ve arkadaşlarım olan Vet.Hek. Elif TÜRK, Vet.Hek.Gizem UÇMAN'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz ve akademik gelişimimizde bize yol arkadaşlığı yapan Uzm. Vet. Hekim Ali AYDIN başta olmak üzere tüm Yüksek Lisans ve Doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Eğitim hayatım süresince sürekli yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve gelişmeme katkıda bulunan çok kıymetli çalışma arkadaşlarım, meslek büyüğü abilerim Vet. Hekim Durmuş GÜLER ve Vet. Hekim Harun FİDAN'a,

Son olarak hayatım boyunca ayakta durmamı sağlayan ve desteklerini esiremeyen canım Aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Sınıflandırma	5
2.1.1. Bakteriyel Pnömoni	5
2.1.2. Süpüratif Bronkopnömoni (Lobüler Bronkopnömoni).....	6
2.1.3. Fibrinöz Pnömoni veya Fibrinöz Plöropnömoni (Fibrinöz Bronkopnömoni, Lober Pnömoni)	7
2.1.4. Kazeöz Bronkopnömoni (Mikoplazmal Pnömoni)	8
2.1.5. İnterstisyel Pnömoni	9
2.1.6. Akut İnterstisyel Pnömoni	10
2.1.7. Besi Sığırlarında İnterstisyel Pnömoni	10
2.1.8. Bronkointerstisyel Pnömoni	12
2.1.9. Aspirasyon Pnömonisi.....	12
2.1.10. Verminöz Pnömoni.....	13

2.2. Etiyopatogenez	14
2.3. Vitamin D	14
2.3.1. İmmun Sisteminde Vitamin D	15
2.3.2. Vitamin D ve Doğal İmmunité	16
2.3.4. Vitamin D ve Adaptif Bağışıklık Sistemi	17
2.3.5. İmmun Sistem Tarafından 1,25 (OH) ₂ D ₃ Sentezi	18
2.3.6. Pnömoni ve Vitamin D İlişkisi	19
2.3.7. Koagulasyon ve Vitamin D ilişkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereç	23
3.1.1. Hayvan Materyali ve Grupların Dizaynı	23
3.2. Yöntem	25
3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü	25
3.2.2. Örnekleme İşlemleri	26
3.2.3. Laboratuvar Analizleri	27
3.2.4. Hematolojik Analizler	27
3.2.5. Koagulasyon Profilinin Belirlenmesi	28
3.2.6. Protrombin Zamanının (PT) Belirlenmesi	30
3.2.7. Aktive Parsiyel Tromboplastin Süresi (APTT) Belirlenmesi	30
3.2.8. D- Vitamini Analizi	31
3.2.9. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	34
4.1. Klinik Bulgular	34
4.2. Laboratuvar Bulgular	35
4.2.1. Hematolojik Bulgular	35
4.2.1. Vitamin D ve Koagulasyon Belirteçleri Bulguları	41
5. TARTIŞMA	45

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	68
BİLİMSEL ETİK BEYANI	70
ÖZ GEÇMİŞ.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
3MI	: 3-metilindol
25 (OH) D	: 25 hidroksivitamin D
1,25 (OH)₂ D₃	: 1,25 dihidroksivitamin D ₃
AIP	: Akut interstisyel pnömoni
APC	: Antijen sunan hücre
AT	: Antitrombinin
APTT	:Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
BRD	: Sığırların solunum yolu hastalığı
BRDC	: Sığırların solunum yolu hastalığı kompleksi
BRSV	: Bovine respiratuar sinsityal virüs
BVD	: Bovine viral diare
BHV-1	: Sığır herpesvirüs-1
Ca²	: Kalsiyum
CD40	: Başkalaşım kümesi 40
DEFB	: Defensin β2
DIC	: Yaygın intravasküler pıhtılaşma
DVT	: Derin ven tromboemboli
DC	: Dentirik hücre
D₂	: Ergokalsiferol
IBR	: İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis,
IL10	: İnterlökin 10
INF γ	: interferon-γ

Ig	: İmmunoglobulin
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığını
D₃	: Kolekalsiferol
LPS	: Lipopolisakkarit
oks-LDL	: oksitlenmiş lipoprotein
LKT	: Leukotoxin
MHC	: Ana doku uyumluluk kompleksi
NK	: Doğal öldürücü hücre
NSAID	: Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
PI-3	: Parainfluenza-3
PAR2	: Proteazla aktive edilen reseptör 2
PT	: Protrombin zamanı
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü inhibitör yolu
TM	: Trombomodulin
TLR	: Toll benzeri reseptör
Th1	: Yardımcı T hücresi 1
TJ	: Tight junction
UVB	: Ultraviyole B
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VDR	: Vitamin D reseptörü

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kan alma işlemi.	27
Resim 2. Mindray BC-30 Vet kan sayım cihazı.	28
Resim 3. D-Dimer ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.	29
Resim 4. Fibrinojen ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.	30
Resim 5. Vitamin D (1-25 (OH) ₂ D ₃) ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.	32
Resim 6. Pnömonili buzağuların klinik muayenesi ve değerlendirilmesi.	35
Resim 7. WBC (10 ⁹ /L) ve LYM (10 ⁹ /L) seviyelerindeki değişimler.	37
Resim 8. MON (10 ⁹ /L) seviyelerindeki değişimler.	38
Resim 9. RBC (10 ⁹ /L) ve HGB (g/dL) seviyelerindeki değişimler.	39
Resim 10. MCV (fL) seviyelerindeki değişimler.	39
Resim 11. MCH (pg) ve MCHC (g/L) seviyelerindeki değişimler.	40
Resim 12. PLT (10 ⁹ /L) seviyelerindeki değişimler.	40
Resim 13. Vitamin D (ng/ml) ve Fibrinojen (mg/dl) konsantrasyonlarındaki değişimler.	42
Resim 14. D- dimer (mg/L) konsantrasyonundaki değişimler.	43
Resim 15. PT (sn) ve APTT (sn) zamanındaki değişimler.	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmada kullanılan buzağuların gruplandırılması	24
Şekil 2. Pnemonli buzağuların seçiminde incelenen parametreler.....	24
Şekil 3. Sağaltım uygulaması prosedürleri ve örnekleme işlemleri	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hematolojik bulgular	36
Tablo 2. Vitamin D ve koagulasyon analizi bulguları	41

ÖZET

PNÖMONİLİ BUZAĞILARDA VİTAMİN D UYGULAMASININ KOAGÜLASYON PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Manulboğa M. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021.

Amaç: Planlanan araştırma ile buzağılarda sepsis gelişimine neden olan pnömoni' nin koagülasyon profili üzerine olan etkileri ile vitamin D uygulamasının etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu kapsamda araştırma eşit sayıda hayvan barındıran (n=10) 4 grup olarak belirlendi. Grup I de sağlıklı kontrol hayvanları, Grup II, III ve IV' de pnömoni bulguları gösteren hayvanlar olarak belirlendi. Grup II' deki hayvanlara antibiyotik + non-steroidal antiinflamatuvar, Grup III' deki hayvanlara antibiyotik + vitamin D, Grup IV' de bulunan hayvanlara ise antibiyotik + non-steroidal antiinflamatuvar ve vitamin D' nin birlikte uygulanması yönü ile planlama yapıldı.

Bulgular: Vitamin D uygulamaları yapılan gruplarda bulunan buzağılarda D-dimer seviyelerinin ölçüm günlerine göre anlamlı farklılık şekillendirmeden seyrettiği buna karşın nonsteroidal ilaç uygulanan gruplarda ise D-dimer seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi. Fibrinojen seviyelerinde de Grup III buzağılarında meydana gelen ölçüm günlerindeki farklılıkların anlamlı olmadığı tespit edildi. PT ve APTT zamanlarının ise Grup III buzağılarında Grup II ve IV' e göre uzama eğiliminde olduğu belirlendi.

Sonuç: Vitamin D uygulamasının yangısal sürecin kontrolünde ve koagülasyon parametrelerinde regülatör bir görev üstlenebileceği sonucuna ulaşıldı. Pnömonili buzağılarda sağaltıma ilave edilecek olan vitamin D uygulamasının yangısal sürecin yönetiminde kullanılabilecek alternatif bir ajan olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Buzağı, D-dimer ,Pnömoni, Sepsis, Vitamin D,

ABSTRACT

EFFECT OF VITAMIN D ADMINISTRATION ON COAGULATION PROFILE IN CALVES WITH PNEUMONIA

Manulboğa M. Aydın Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2021

Objective: With the planned research, it was aimed to determine the effects of pneumonia, which causes the development of sepsis in calves, on the coagulation profile and the effectiveness of vitamin D application.

Material and Methods: In this context, the study was determined as 4 groups with an equal number of animals (n = 10). Healthy control animals in Group I were determined as animals with pneumonia findings in Groups II, III and IV. Planning was made to apply antibiotic + non-steroidal anti-inflammatory to animals in Group II, antibiotic + vitamin D to animals in Group III, and antibiotic + non-steroidal anti-inflammatory and vitamin D to animals in Group IV.

Results: It was determined that D-dimer levels in the calves in the groups treated with vitamin D did not differ significantly according to the measurement days, whereas the levels of D-dimer increased significantly in the groups treated with nonsteroidal drugs. It was determined that the differences in the measurement days in Group III calves in fibrinogen levels were not significant and also PT and APTT times tended to be longer in Group III calves compared to Group II and IV.

Conclusion: It was concluded that vitamin D administration can play a regulatory role in the control of the inflammatory process and coagulation parameters. It was thought that the application of vitamin D, which will be added to the treatment in calves with pneumonia, is an alternative agent that can be used in the management of the inflammatory process.

Keywords: Calf, D-dimer , Pneumonia, Sepsis, Vitamin D,

1. GİRİŞ

Sığırların solunum sistemi hastalıkları erişkin ineklerde, buzağılarda ve besi sığırlarında yaygın görülen önemli hastalıklardandır. Bu solunum sistemi hastalıkları genel olarak Bovine respiratorik diesaese (BRD) olarak adlandırılmaktadır ve shipping fever, enzootik buzağı pnömonisi, bovine respiratorik disease kompleks (BRDC) gibi hastalıkları kapsamaktadır. Veteriner hekimler hastalığa neden olan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve tanımlanması, uygun tedavi protokolleri, hastalıktan korunmak için aşı uygulama protokollerini belirlenmesi, hastalık bulguları gösteren hayvanların belirlenmesi ve izolasyonu, hastalığa neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi gibi görevleri yeterine getirmekle yükümlüdür. Etçi besi sığırlarında BRD hastalığı ile ilişkili yüksek mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksektir. Enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları etiyolojik olarak değerlendirildiğinde; viral etkenler arasında bovine pestivirus, bovine viral diarrhoea virus (BVDV), enfeksiyöz bovine rhinotracheitis (IBR) bovine parainfluenza-3 (PI-3), corona virüs ve bovine respiratory syncytial virus (BRSV) yer almaktadır. Bakteriyal enfeksiyonlar arasında *Mannheimia haemolytica* (eski adı *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (eski adıyla *Haemophilus somnus*) ve *Mycoplasma bovis* gibi etkenler yer almaktadır. Bu etkenlerin hepsi sığır solunum sistemi mukozasında kommensal olarak bulunabilmektedir. Bovine viral diarrhoea virus immun sistemi baskılaması ve diğer patojenlerle sinerjik etkileşime girmesi nedeniyle solunum sistemi hastalıklarında önemli rol oynamaktadır. Solunum yolları hastalıkları canlı ağırlık artışında azalma, yem kullanımında azalma, karkas kalitesinde azalma, koruma ve tedavi protokollerinin maliyeti gibi birçok faktöre bağlı olarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri et sığır enstitüsünün ulusal araştırmasında, Amerika'da besi kulübelerine alınan sığırların %14,4 'ünün solunum sistemi hastalıklarına yakalandığını bildirmektedir (NAHMS, 2000). Solunum sistemi hastalıkları besi sığırlarında görülen hastalıkların %75'ini oluşturduğu, besi sığırlarında görülen ölümlerin nedeninin %70-75'ini solunum sistemi hastalıklarından kaynaklandığı bildirilmektedir (Loneragan ve diğerleri,2001; Edwards ve diğerleri,2010). Tedavi edilen bir hastanın tedavi masrafının direkt ve indirekt olarak ortalama 92 amerikan doları olduğu bildirilmektedir (Schneider ve diğerleri,2009). Tedavi, koruma ve kontrol gibi faktörlere bağlı olarak endüstriyel maliyetin birkaç milyar dolar olduğu bildirilmektedir (Griffin, 2006;

Snowder ve diğeri, 2007). Urban-Chmiel ve Groom (2012) yaptığı çalışma ile besi sığırlarında solunum sistemi hastalıklardan koruma ve kontrol stratejilerini bildirmektedir.

Sepsis, bir enfeksiyona karşı konakçı savunma sisteminin dengesiz bir yanıtı sonucu organ disfonksiyonlarına neden olan heterojen bir durumdur (Singer ve diğeri, 2016; Van der poll ve diğeri, 2017). Sepsis genel olarak prokoagulant durumla ilişkilidir ve etkilenen hastalarda klinik olarak hemostatik değişiklikler meydana gelmektedir (Levi ve Van der pool, 2017). Yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) ve mikrovasküler tromboz pıhtılaşma sisteminin güçlü aktivasyonu ve doğal antikoagülan mekanizmaların eş zamanlı bozulmasına bağlı olarak sepsisin en yaygın komplikasyonları arasında yer almaktadır (Gando ve diğeri,2016; Levi ve Van der pool, 2017). Deneysel çalışmalar, mikrovaskülatürde pıhtılaşma aktivasyonu ve trombüs oluşumu ile sepsise bağlı organ disfonksiyonu ve mortalite arasında önemli bir korelasyonun olduğunu göstermektedir (Gando ve diğeri, 2016; Levi ve Van der pool, 2017). Pıhtılaşma sistemi geleneksel olarak ekstrinsik ve intrinsik olarak 2 sisteme ayrılmaktadır (Gando ve diğeri,2016; Long ve diğeri, 2016; Levi ve Van der pool, 2017). Ekstirnsik faktör olarak, doku faktörü (TF)-faktör VIIa ve sepsis koagülasyon aktivasyonunun ana itici gücü olarak etki etmektedir (Levi ve Van der pool, 2017). İnsan olmayan primatlarda yapılan çalışmalarda TF-FVII'nin inhibisyonu, pıhtılaşma aktivasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği intravenöz bakteri infüzyonuyla oluşturulan deneysel sepsiste çoklu organ yetmezliğini önlediği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (Levi ve Van der pool, 2017). İntrinsik yolda, FXIIa tarafından FXI bölünerek aktif FXI elde edilmektedir. Ek olarak, FXIIa, proinflamatuvar kallikrein-kinin sistemi aktive edilerek pıhtılaşma sistemini uyarmaktadır (Long ve diğeri, 2016; Naudin ve diğeri, 2017). Bununla birlikte, FXII, babunlarda ölümcül bakteriyemide pıhtılaşma sisteminin sistemik aktivasyonu için gerekli olmasa da FXII eksikliği olan fareler, çok sayıda endotelial hasarın neden olduğu oklüzif venöz ve arteriyel trombozdan büyük ölçüde koruduğu bildirilmektedir (Long ve diğeri 2016; Naudin ve diğeri, 2017). İnsanlarda sepsis vakalarının yaklaşık %50'si alt solunum yolu enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır (Abraham ve diğeri, 2003 ;Bernand ve diğeri, 2001;).

Homeostazis pıhtı oluşumu ve pıhtı oluşumunu engelleyen mekanizma arasındaki dinamik bir süreci ifade etmektedir (Nagpal ve diğeri, 2004). Vücudun trombojenik bileşenleri TF, protrombin, fibrinojen, von Willebrand faktörü, kollajen, trombosit aktive edici faktör, trombositler ve aktif endotelden oluşmaktadır. Anti-trombojenik bileşenler arasında ise antitrombin, plazminojen, doku plazminojen aktivatörü, heparin, trombomodulin, protein C ve S yer almaktadır (Nagpal ve diğeri, 2005). Vitamin D 'nin pıhtılaşma sisteminde yer alan

trombojenik ve antitrombojenik faktörler üzerinde antitrombotik etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (Dehghani ve diğerleri, 2019; Korzonek ve diğerleri, 2018; Wu ve He, 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik felçli hastalarda derin ven tromboembolizm gelişimi ile düşük vitamin D seviyesi arasında bir korelasyonun olduğu bildirilmektedir (Wu ve He, 2018). Benzer bir çalışmada 82 tane derin ven tromboemboli görülen hastaların aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı olanlara göre daha düşük 25(OH)D₃ düzeyine sahip olduğu bildirilmektedir (Khademvatani ve diğerleri, 2014). Yine yapılan bir çalışmada vitamin D seviyesi düşük olan bayanlar ve derin ven tromboemboli (DVT) bulunmayanlarda vitamin D takviyesinin koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir (Blondon ve diğerleri, 2015). Bu bulgular vitamin D yetersizliği olan tüm DVT hastalarının %40'lık kısmını oluşturan subklinik DVT'li hastalarda riski azalmak için vitamin D takviyesinin yapılması gerektiğini göstermektedir (Blondon ve diğerleri, 2015).

Vitamin D'nin non-kalsemik genlerinden olan Vitamin D reseptör (VDR) ligantları ile ilişkili olarak antitrombotik etki gösterdiği bildirilmektedir (Nagpal ve diğerleri, 2004). Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek kalsiyum veya düzenli kalsiyum diyeti ile beslenmede VDR ligantlarının antitrombotik etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu çalışmada Trombosit agregasyonunun arttığı, karaciğerde antitrombinin (AT) ve aort, karaciğer ve böbreklerde trombomodulin gen ekspresyonunun kalsiyum diyetlerine bakılmaksızın VDR farelerinde azaldığı, TF ekspresyonunun ise karaciğer ve böbrekte arttığı bildirilmektedir (Aihara ve diğerleri, 2004). Yapılan bir çalışmada tümör nekroz faktörü (TNF), lipopolisakkaritler (LPS) ve oksitlenmiş LDL (oks-LDL) ile uyarılan trombomodulin (TM) ve TF gen ekspresyonları üzerinde vitamin D ve güçlü analoglarının etkisi gösterilmektedir (Ohsawa ve diğerleri, 2000). Bu çalışmada, 1,25 (OH)₂D₃ gibi sentetik analogların TM' ekspresyonunu azalttığı, TF ekspresyonunu arttırdığı, monositik hücrelerde TNF ve oks-LDL'nin etkilerini inhibe ettiği bildirilmektedir. Bu analogların VDR 'ye affinitesi belirlenirse tüm bu durumlarda VDR 'nin biyolojik aktivitesinde analogların önemi belirlenecektir. Ayrıca bu güçlü analoglar, TF ve TM regülasyonunun moleküler mekanizmalarını incelemeye, enflamatuvar ve aterosklerotik hastalıkların tedavisinde yardımcı antitrombotik ajanlar olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (Ohsawa ve diğerleri, 2000). Anti-pıhtılaşma proteini olan doku faktörü inhibitör yolu (TFPI), hem TF / Faktör VIIa kompleksine hem de Faktör Xa'ya bağlanarak ikili bir pıhtılaşma inhibitörü olarak işlev görmektedir (Wood ve diğerleri, 2014). Vitamin D reseptör ekspresyonu TFPI'yi arttırdığı bildirilmektedir (Martinez-Moreno ve diğerleri, 2016).

Yapılan çalışmalarda 20 ng/ mL'den fazla 25(OH)₂D₃ ve TFPI seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu bildirilmektedir (Topaloğlu ve diğerleri, 2015).

Planlanan araştırma ile pnömoni bulguları gösteren buzağılarda sağlıklı buzağılara kıyasla vitamin D seviyelerindeki değişimler belirlenerek hasta buzağılara uygulanan vitamin D uygulamalarının pnömoniye bağlı gelişen sepsis üzerine olan etkileri ortaya konacaktır. Bununla birlikte pnömoni etiyojisine bağlı gelişen sepsis durumlarında meydana gelen koagölasyon parametrelerindeki değişimlerin ortaya konularak literatürdeki önemli bir boşluğun kapatılması planlanmaktadır. Aynı zamanda pnömoni sağaltımında sağaltıma ek olarak uygulanacak Vitamin D' nin sepsisin yönetimindeki etkileri belirlenerek rutin sağaltım uygulamalarını güçlendirebilecek sonuçlara ulaşılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Hava yollarının ve alveollerin yüzeyi epitel bir hücre tabakası ile korunur. Bu epitel havadaki etkenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur ve bulaşıcı partiküllerin organizmayı işgal etmesini önler. Ayrıca havadaki partikül maddeyi hapseder ve bunları hava yollarından uzaklaştırır ve bozulmaları algılar, bağışıklık tepkisini düzenler (Cromwell ve diğerleri, 1992). İnflamatuvar akciğer hastalıkları, enfeksiyöz akciğer hastalıklarını, alerjik tepkileri, astımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığını (KOAH) ortaya koyan heterojen bir hastalık varlığı oluşturur. Akciğer hasarı ve solunum sıkıntısı sendromuna duyarlılığı anlamlı derecede artırırlar (Ware ve Matthay, 2000). Epitel bariyerinin yıkılması solunum sıkıntısı sendromlarında bir özelliktir ve hastalardan bronko-alveolar lavajda yüksek moleküler ağırlıklı serum proteinlerinin ortaya çıkması ile tanımlanabilir (Holter ve diğerleri, 1986). Akciğer epitelinin bariyer fonksiyonu, sosyal sıkı bağlantılara (TJ) bağlıdır. Bu heteromerik protein kompleksleri, bitişik epitel hücreleri arasındaki sızdırmazlık tabakasını oluşturur (Schlingmann ve diğerleri, 2007). Sıkı bağlantı hasarı, akciğer iltihabı sırasındaki epitelyal bariyerin parçalanmasının ana nedenidir. Akciğer epitel bariyerinin bozulması yaşamı tehdit etse de akciğer epitelinin TJ'leri ve bunların sağlık ve hastalıktaki yapısı tam açıklanamamıştır.

2.1. Sınıflandırma

2.1.1. Bakteriyel Pnömoni

Sığır solunum virüslerinin şiddetli BRD ve bakteriyel pnömonileri tetiklemedeki rolü uzun zamandır bilinmektedir. Sığır herpesvirüs-1 (BHV-1), IBR, PI-3 ve BRSV, birincil solunum patojenleri olarak kabul edilmektedir.

Sığır herpesvirüs-1, PI-3, BRSV ve BVDV bir dereceye kadar akut solunum yolu hastalığına neden olabilir. Sığır herpesvirüs-1, kanamadan difteritik membranlara kadar değişen şiddetli üst solunum yolu lezyonlarının bir nedeni olarak iyi bilinmektedir (Maxie ,2007). Bazı BRSV vakaları dışında, ölüm genellikle tek başına bu enfeksiyonlarla ilişkili değildir. Bunun yerine, rolleri esas olarak pnömoni ile sonuçlanan birkaç patojenik bakteri tarafından

kolonizasyon ve çoğalmaya elverişli bir solunum ortamı oluşturmaya yardımcı olmaktadır (Confer, 2009; Confer ve diğerleri, 1990; Corbeil, 2007; Dabo ve diğerleri, 2007; Rice ve diğerleri, 2007). Bu, iki ana mekanizma aracılığıyla yapılır. Bunlardan birincisi, bakterilerin virüs bulaşmış hücrelere yapışmasının artacağı şekilde mukozal yüzeylerde değişiklik yaparak; virüs kaynaklı mukozal erozyon alanlarında daha fazla kolonizasyon, sağlam mukozada olduğundan daha kolay gerçekleşir (Czuprynski, 2009; Srikumaran ve diğerleri, 2007).

İkincisi, değişmiş alveolar makrofaj fonksiyonu, lenfosit proliferasyonunun baskılanması, indüklenen apoptoz, modifiye sitokin ve diğer inflamatuvar mediyatör salınımı yoluyla doğuştan gelen uyarlanabilir bağışıklık sistemlerinin modifikasyonudur (Srikumaran ve diğerleri, 2007).

Sığır solunum yolu hastalığı kompleksinde bakteriyel patojenler olarak sıklıkla *Mannheimia haemolytica* (eski adıyla *Pasteurella haemolytica*) ve *Pasteurella multocida*'yı rastlanılır. Ayrıca, *Histophilus somni* (eski adıyla *Haemophilus somnus*), *Arcanobacterium pyogenes*, *Mycoplasma bovis* ve son zamanlarda *Bibersteinia trehalosi* (eski adıyla *Pasteurella trehalosi*) sığır bakteriyel pnömonisinde etkili rol aldıkları bildirilmektedir (Blackal ve diğerleri, 2007; Welsh ve diğerleri, 2004).

Bu bakteriler sığır popülasyonunda normal nazofarengeal komensaller olarak her yerde bulunur ve stres veya viral enfeksiyondan sonra çoğalabilir ve akciğerlere solunabilir. Her birinin, alt solunum yolunu kolonileştirme, bağışıklık sisteminden kaçma, antimikrobiyal tedaviye direnme, doku yıkımına neden olma ve yoğun bir enflamatuvar yanıtı neden olma kabiliyetini artıran biyofilm, kapsüller, adezinler, toksinler ve enzimler dahil olmak üzere kendi virülans faktörleri vardır (Confer, 2009).

2.1.2. Süpüratif Bronkopnömoni (Lobüler Bronkopnömoni)

Bu pnömoni formu, genç süt buzağularının BRD'sinde görülen en yaygın formdur ve en sık *P multocida* enfeksiyonu ile ilişkilidir, ancak diğer solunum yolu bakterileri de lezyonu oluşturabilir (Andrews ve Kennedy, 1997; Dabo, 2007 ;Maxie, 2007). Süpüratif bronkopnömoni, orta derecede virülan bakterilerin bronşiyal kolonizasyonu, her akciğer lobülünde açık bir şekilde bronşiyol merkezli bir lezyonla sonuçlanan, solunum yolları boyunca ilerleyen bir yayılma ile süpüratif bir bronşiti başlattığında meydana gelir. Pnömoni iki taraflı, kranioventral olarak dağılmış ve orta derecede serttir. Akut lezyonlarda, etkilenen loblar

pembe, pembe-gri, koyu kırmızı, kırmızı-gri veya griden minimal düzeyde hafif interlobüler septal ödem görülebilir. Plörit genellikle mevcut olmamaktadır, eğer mevcutsa, küçük fibrin iplikçik kümelerine kadar küçük plevral donukluk odaklardan oluşur belirlenmektedir. Lobüller içindeki kesik yüzeyde, bronşiyolar ve peribronşiyolar inflamasyon paternini gösteren değişken boyutlu, kısmen açık ten rengi ile gri odaklar vardır. Lobüllerin kalan alanları, çeşitli miktarlarda iltihaplanma, tıkanıklık ve atelektaziyi temsil eden pembe ile koyu kırmızı renklerde dir. Mukopürülan eksüdaya intrabronşiyal pürülan büyük ölçüde açık olabilir veya daha ince vakalarda eksüdayı ifade etmek için hafif bir sıkma gerektirebilir (Panciera ve Confer, 2010).

Bronkopnömoni daha kronik hale geldikçe, palpasyon, daha belirgin pürülan bronşit, bronşektazi ve apse oluşumu ile daha topaklı bir konsolidasyon dağılımı ortaya çıkarır. Inter-ve intralobular fibroz mevcuttur. Etkilenen bronşiyoller, dilate, mukoid ile pürülan, eksüda dolu lümenlerle peribronşiyal fibroz nedeniyle belirgin olabilir. Bronşiyolit obliterans nedeniyle küçülmüş, gizlenmiş lümenler histopatolojik olarak belirgin hale gelir, ancak bu değişiklikler kolayca kabaca tanınmaz. Parietal ve viseral plevra arasında, özellikle altta yatan apselerin üzerinde fokal fibrinözden fibröze adezyonlar gelişebilir. Kronik vakalarda, apiyojenleri genellikle özellikle bronşektatik hava yollarından ve apselerden kültürlenirken, akciğerin diğer kısımları birden fazla bakteri türü verebilir (Panciera ve Confer, 2010).

2.1.3. Fibrinöz Pnömoni veya Fibrinöz Plöropnömoni (Fibrinöz Bronkopnömoni, Lober Pnömoni)

Bu pnömoni formu, *M. haemolytica* ve daha az ölçüde *H. Somni* tarafından şekillenmekte ve süttten kesilmiş, stres altındaki sığırlarda (nakliye ateşi) akut pnömoninin en yaygın formudur (Andrews ve Kennedy, 1997; Maxie, 2007). Fibrinöz pnömoni, bronşiyollerde primer kolonizasyon lokusundan enflamatuvar sürecin, lobüllerden kranioventral loblar içindeki bitişik lobüllere uzanma yoluyla ezici bir santrifüj yayılımı olduğunda meydana gelir. *M. haemolytica*'nın hızlı intra ve interlobüler yayılması Lipopolisakkaritlerin (LPS) vasküler bütünlük üzerindeki etkileri, Leukotoxin (LKT)' nin yerleşik ve yanıt veren lökositler üzerindeki ciddi sitolitik etkileri ve bu süreç sırasında salınan enzimlerin, oksijen radikallerinin ve inflamatuvar mediatörlerin doku yıkıcı etkileri nedeniyle şekillendiği düşünülmektedir (Confer ve diğerleri, 1995; Rice ve diğerleri, 2007).

Fibrinöz pnömoni, bilateral, kranioventral olarak dağılmış, çok sıkı, minimal sıkıştırılabilir akciğer konsolidasyonudur. Fibrinöz pnömoni sarı jelatinimsi ödem veya pıhtılaşmış fibrin ile geniş interlobüler septum genişlemesi ile karakterizedir. Fibrin trombüsleri, şişkin interlobüler lenfatiklerde görülebilir. Birleştirilmiş loblar mermer bir görünüme sahiptir ve her bir lobülün pembe, pembe-ten rengi, koyu kırmızıdan kırmızı-griye değişen renklerde olması ile tanımlanmaktadır. Pembe ten rengi pıhtılaşma nekrozunun büyük, düzensiz odakları sıklıkla lobüller içindedir ve tüm lobülleri tutabilir. Bu nekrotik odaklar, genellikle iltihaplı hücrelerin yoğun birikimini temsil eden, lezyon içi vaskülit ve gelişen trombozdan kaynaklanan ayrı bir soluk çizgi ile ana hatlarıyla belirtilir. Bronşlar fibrinöz pıhtılaşma içerir ancak açık irin içermez.

Fibrinöz plöropnömoni (fibrinonekrotik pnömoni ve plöropnömoni) benzer şekilde, fark yoğunlukta bir fibrinöz plöritin mevcut olduğu bilateral, kranioventral, mermer bir pnömonidir. Plörit varlığı, enfeksiyonun ve inflamasyonun alveollerden subplevral bağ dokusuna ve viseral plevral yüzeye yayılması şeklinde akciğer enfeksiyonunun agresifliğinin bir göstergesidir. Erken evrelerde plevral granülerlik, donukluk ve ince fibröz iplikler mevcuttur. Daha sonra, daha yoğun sarı fibrin tabakaları, altta yatan akciğerin görünümünü gizleyebilir. Fibrinöz yapışıklıklar muhtemelen paryetal ve viseral plevra arasında mevcuttur. Plevral boşluktaki fibrinden zengin, sarı sıvı, miktar olarak oldukça değişkendir. *M. haemolytica* ile ilişkili pnömoninin aksine, *H. somni* ile ilişkili fibrinöz pnömonide miyokardit, miyokardiyal enfarktüs ve fibrinöz sinovitin eşlik eden lezyonları olabilir.

Akut fibrinöz pnömoni veya plöropnömoniden kurtulan sığırlarda bronkopnömonide görülenlere benzer kronik pnömonik değişiklikler meydana gelir.

2.1.4. Kazeöz Bronkopnömoni (Mikoplazmal Pnömoni)

Son yıllarda Kuzey Amerika'da bu tip pnömoni, kronik *Mycoplasma* enfeksiyonunun, özellikle diğer sığır *Mycoplasma spp.*'den daha virülan olan *M. bovis*'in bir özelliği olarak kabul edilmiştir (Haines ve diğerleri, 2001; Shahriar ve diğerleri, 2002). BRD ile ilgili birçok çalışmada, *Mycoplasma spp* genellikle diğer bakterilerle kombinasyon halinde pnömoni vakalarının %70'inden fazlasında gösterilmiştir. Tek başına *Mycoplasma spp.* tüm BRD enfeksiyonlarının yalnızca %20 sinden daha az bi oranda gözlenir.

Mycoplasma spp, solunum yolunun kirpikli epitelini kolonize ederek hafif bir mukopürülan bronşit ve bronşiolit oluşturur ve kalıcı enfeksiyon yoluyla pulmoner lezyonlar gelişebilir (Caswell ve Archambault, 2007). Hafif, subakut vakalarda ana lezyon büyük peribronşiyal lenfositik bağlar mevcuttur. *M. bovis*' in sistemik yayılımı, serofibrinöz sinovite ve orta kulak iltihabına yol açabilir (Gagea ve diğerleri, 2006).

Bununla birlikte, *M bovis* enfeksiyonu ile birçok buzağı, kraniyal akciğer loblarında kronik, multifokal, kazeöz nekroz geliştirir (kazeonekrotik bronkopnömoni).

Otopside kranioventral loblar, genellikle gözle görülür ve palpe edilebilen nodüler olan sıkı bir konsolidasyonla genişletilir. Lobüller içinde ayrı sarı kazeöz nekroz odakları kümeleri bulunur ve bu odakların çapı genellikle 1 ile 10 mm arasında değişir. Çevreleyen lobüler doku genellikle tekdüze gri ile oyu kırmızı beneklidir. Daha şiddetli lezyonlarda nekrotik odaklar birleşir ve tüm bir lobülü tutabilir. Akciğer sıkıldığında nekrotik materyal tek bir kitle veya birden fazla parça halinde düşer. Sekesterler görülebilir. Eksprese edilen bronşiyal eksüda, mukoid ile mukopürülan olabilir; eksüdanın karakteri muhtemelen diğer bakterilerin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Pnömoniye bir kazeofibrinöz sinovit veya otitis eşlik edebilir.

2.1.5. İnterstisyel Pnömoni

İnterstisyel pnömoni terimi, bir hastalıktan ziyade bir lezyonu belirtir. Lezyon, nedensel faktörlerin pulmoner dolaşım veya hava yolları yoluyla verilmesi ile edinilebilir. Maruz kalma yolu ne olursa olsun, birincil hasar alveolar septadaki yapılarda (yani, alveolar tip I pnömositler veya vasküler endotel hücreleri) ve bronşiyolar Clara hücrelerinde meydana gelir. Daha sonra, fibrinden zengin plazma eksüdasyon fazı meydana gelir ve şiddetli ödem ve intraalveolar hiyalin membranları oluşturur (Andrews ve Kennedy, 1997; Lopez ve diğerleri, 2007). Bu eksüdatif fazı, tip II pnömosit proliferasyonu ve zamanla alveolar septal fibroz izler. Tip II pnömosit hiperplazisi, asiner veya bez benzeri bir görünümde (bazen pulmoner fetalizasyon veya adenomatoz olarak anılır) küboidal epitel ile kaplı alveollerle sonuçlanan yaygın olabilir. 3-metilindol (3MI) gibi çeşitli kimyasal bileşikler, BRSV gibi virüsler, göçmen parazit larvaları, bağışıklık mekanizmaları, zehirli gazlar ve belki de çevresel koşullar bu yangısal reaksiyona yol açmaktadır (Andrews ve Kennedy, 1997; Woolums ve diğerleri, 2004; Woolums ve diğerleri, 2001). Ancak birçok durumda nedensel faktör bilinmemektedir. İnterstisyel pnömoni, çeşitli akciğer tutulumu modellerinde ortaya çıkar. Patolojik olarak en iyi karakterize

edilen, yaygın akut interstisyel pnömoni (AIP)'dir. Oysa daha az karakterize edilen sekonder interstisyel pnömoni olup, akciğerlerin kaudal alanlarında yaygın interstisyel pnömoni ile bulunan, muhtemelen daha önce gelen kranioventral bronkopnömoni ile ayırt edilir. Üçüncü, daha az iyi karakterize edilmiş bir model, çoğunlukla kaudal, daha normal, ancak belirgin bir şekilde soluk, aşırı şişmiş lobüller veya lobül grupları gibi araya giren alanlarla dorsal olmak üzere çeşitli akciğer bölgelerini içerir ve bir dama tahtası deseni oluşturur (Woolums ve diğerleri, 2004).

2.1.6. Akut İnterstisyel Pnömoni

Sıklıkla akut sığır akciğer ödemi, amfizem veya sis ateşi olarak anılan AIP (Lopez, 2007) genellikle gür yeşil otlarla kaplı meralarla beslenen sığırlarda, Perilla nane ketonu, küflü tatlı patateslerden 4-ipomeanol gibi bitki toksinleri ve kimyasallara maruz kalma sonucu ortaya çıkmaktadır (Kerr ve diğerleri, 1989). Klinik belirtiler genellikle mera değişimlerinden 2 ile 3 hafta sonra veya bitki toksinlerine maruz kaldıktan sonra 1 ile 2 gün kadar kısa bir sürede gelişir. Klasik olarak, sığırların gür yeşil otlaklara hareketi, rumen florası tarafından 3MI'ye dönüştürülerek aşırı l-triptofanın yutulmasıyla sonuçlanır (Woolums ve diğerleri, 2001, 2004). Bronşiyolar Clara hücrelerinde ve tip I pnömositlerde 3MI'nin metabolizması, pnömosit nekrozuna neden olan yüksek düzeyde aktive edilmiş ara maddelerle sonuçlanır ve pul pul dökülme, interstisyel pnömoni ile sonuçlanan patolojik süreçleri harekete geçirir. Bu AIP formu, epidemiyoloji, bilinen nedensel ajanlar ve lezyon özellikleri ile besi sığırlarının AIP'sinden ayırt edilebilir.

2.1.7. Besi Sığırlarında İnterstisyel Pnömoni

Bu tür interstisyel pnömoni, besi sığırlarında genellikle beslenme döneminin sonlarında ortaya çıkan sporadik bir ölüm nedenidir (Hjerpe, 1983; Woolums ve diğerleri, 2001, 2004). Pek çok neden araştırılmış olmakla birlikte olasılıkla besi sığırlarında interstisyel pnömonisinin bir veya birkaç mekanizmanın kombinasyonlarından kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Meraya alınan sığırların AIP'sinde olduğu gibi, 3MI için bir rol alabilecek olması incelenmiştir. Besi yeri hastalığında, 3MI, hastalığın sporadik doğası ve yem değişikliği ile

ilişkinin olmaması nedeniyle genellikle dikkate alınmamıştır. Bununla birlikte, bir besi yeri çalışmasında, 3MI metabolitinin kan seviyeleri, AIP'de kontrol sığırlarına göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş, bu durumun da 3MI için potansiyel bir patojenik rol olabileceği düşünülmektedir (Loneragan ve diğerleri, 2001).

İnterstisyel pnömoni, östrusu bastırmak için melengestrol asetat ile beslenen düvelerde sıklıkla tanımlanmıştır (Stanford ve diğerleri, 2006). Çeşitli çalışmalar BRSV ve interstisyel pnömoninin çelişkili sonuçlarla ilişkisini araştırmıştır; ancak bunun nedeni viral antijeni kültürleme veya gösterme girişimlerinin postmortem toplanan örnekler kullanılarak yapılması ve negatif sonuçların virüsün patogenezdaki rolünü tam olarak açıklayamamıştır (Loneragan ve diğerleri, 2001; Sorden ve diğerleri, 2000; Woolums ve diğerleri, 2004).

Bronşiyolar nekroz gibi küçük hava yolu hastalığı lezyonları ve daha yaygın olarak iyileşme aşaması olan bronşiyolit obliterans, interstisyel pnömoninin ilgili vakalarında sıklıkla histolojik olarak bulunur (Hjerpe, 1983; Maxie, 2007; Sorden ve diğerleri, 2000). Besi sığırlarında interstisyel pnömoninin, kronik bronşiyolar hastalığına bağlı olarak akciğerlerdeki proinflatuar sitokinlerin artmasının etkilerinden kaynaklanabileceği ve gram-negatif solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan endotoksinin, interstisyel pnömoniye yol açan alveolar ve bronşiyolar hasara katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Woolums ve diğerleri, 2001).

Besi sığırlarında büyük interstisyel pnömoni paternleri arasında akut yaygın dağılım bulunur, ancak daha sıklıkla interstisyel pnömoni, kraniyal bronkopnömoni ile kombine kaudal loblardadır. Ek olarak, pnömonik lobüllerin belirgin bir şekilde soluk, şişkin, aşırı şişmiş lobüller veya lobül grupları (sözde dama tahtası deseni) ile ayrıldığı düzensiz bir dağılımda interstisyel pnömoni meydana gelebilir (Pancier ve Confer, 2010).

2.1.8. Bronkointerstisyel Pnömoni

Bronkointerstisyel pnömoni formu, BHV-1, PI-3 ve BRSV enfeksiyonlarına bağlı komplike olmayan akciğer enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır (Caswell ve Archambault, 2007; Lopez ve diğerleri, 2007 ; Maxie, 2007).

Bronkointerstisyel pnömoni, bronşiyolar nekroz, hafif inflamatuvar hücre akışı ve tip II pnömosit hiperplazisi ile sonuçlanan bronşiyolar epitel ve pnömositik hasar ile karakterizedir. Bronkointerstisyel pnömoni alanında genellikle birincil viral lezyonu gizleyen ve gölgeleyen sekonder bakteriyel enfeksiyonla komplike hale gelmiş yapılar bulunmaktadır. Bu nedenle, gerçek bronkointerstisyel pnömoni vakalarına çok sık rastlanılmaz.

Bronkointerstisyel pnömoninin brüt lezyonları net olarak BRSV enfeksiyonlarında belgelenmiştir, kranioventral dağılmış, genellikle kırmızı atelettazik alanlardan kauçuksu gri lobüllere kadar hafif bir aralıkta değişen lezyonlar mevcuttur (Gershwin, 2007). Eksüda eksprese edilebiliyorsa, genellikle mukoid ile mukopürülan arasındadır. Kaudal loblar, amfizematöz büller ile aşırı şişebilir.

2.1.9. Aspirasyon Pnömonisi

Yabancı maddelerin, özellikle sıvıların solunması aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Ortaya çıkan pnömonik lezyonun özellikleri, materyalin yapısına ve dağılımına ve ayrıca bakteriyel kontaminasyonun kapsamına ve türüne bağlıdır (Andrews ve Kennedy, 1997; Lopez ve diğerleri, 2007; Maxie, 2007). Hatalı entübasyon, disfaji, yetersizlik ve üst solunum yolu lezyonlarından enfekte büyük nekrotik mukoza parçacıklarının aspire edilmesi, aspirasyon pnömonisine neden olabilir.

Kovayla veya şişle beslenen buzağılar, entübasyon ve miknatis atma tabancası kazaları, travmatik farenjit, petrol türevi sıvıların yutulmasına bağlı gelişen rumenitis aspirasyon pnömonisine neden olur. Rumen içeriklerinin aspirasyonu, sığırlarda aspirasyon pnömonisinin açık ara en yaygın nedenidir. Ortaya çıkan lezyonlar genellikle tek taraflıdır, kangrene nekrotize olur ve ağırlıklı olarak kranioventral loplarda dağılım gösterir. Dağılımın tanısal olarak yararlı bir başka özelliği, pnömonik lezyon sadece tek taraflı değil, aynı zamanda kranial akciğer tutulumu olmaksızın kaudal olarak yerleştirildiğinde ortaya çıkar. Süpüratif plörit için

fibrinopürülan yapılar yaygın olarak bulunur ve nekrotik odakları kapsar; empiyem, ruptüre odaklardan kaynaklanabilir (King ve diğerleri, 2014). Pnömonik lezyonlar kahverengiden yeşile döner ve hemorajik olabilir, sıklıkla sindirimi içerebilen kötü kokulu kahverengi sıvıyı yayan kistik boşluklar oluşturur. Çürük kokular özellikle aspire edilmiş rumen anaerobik bakterilerin varlığında yaygındır. Yabancı madde hava yollarında kolayca görülebilir, ancak rumen içeriğinin terminal aspirasyonu bir aspirasyon pnömonisi lezyonu ile karıştırılmamalıdır. Aspire edilen materyal lipid açısından zenginse, lipid damlacıkları bronkoalveolar sıvılar üzerinde yüzer halde görünür.

Sığırlarda en az görülen aspirasyon pnömonisi formu, mineral yağ veya diğer yağ bazlı bileşikler gibi lipid bakımından zengin materyalin aspirasyonundan kaynaklanan lipid pnömonisidir. Bu bileşikler, fibrin ve lökositlerin alveolar eksüdasyonu, tip II pnömosit hiperplazisi ve interstisyel fibroz ile yoğun bir interstisyel pnömoniye uyarabilir. Komplike olmayan lezyonlar diffüzdən kranioventrale kadar değişebilir ve ıslak, lastiksi, soluk, sarımsı veya benekli olabilir. Bakteriyel enfeksiyon nedeniyle nekroz veya süpüratif eksüdasyon odakları mevcut olabilir (Pancieria ve Confer, 2010).

2.1.10. Verminöz Pnömoni

Dictyocaulus viviparus, sığır akciğer kurdudur ve çoğunlukla güney bölgelerde merada otlatılan sığırlarda rastlanılır (Andrews ve Kennedy, 1997; Lopez ve diğerleri, 2007; Panuska, 2006).

Enfeksiyon, enfektif larvaların nemli ortamlardan yutulmasıyla elde edilir. Pnömoninin klinik belirtileri, enfeksiyonun çeşitli aşamalarında (prepatent, patent, postpatent ve re-enfeksiyon) ortaya çıkabilir. Büyük ölçüde görülebilen lezyonlar öncelikle patent döneminde görülür. Prepatent dönemde, larvalar akciğer içinde göç edip geliştikçe, lobüler atelektazi ve pulmoner ödemin küçük multifokal alanları olarak kabaca görülebilen küçük interstisyel pnömoni ve eozinofilik bronşiolit odakları gelişir. Patent döneminde, yetişkin kurtlar bronşlarda gelişir ve eozinofilik mukopürülan bronşite neden olur, bu da atelektazi, amfizem ve verminöz pnömoni ile sonuçlanır (Andrews ve Kennedy, 1997; Maxie, 2007; Schnieder ve diğerleri, 1991).

2.2. Etiyopatogenez

Süt işletmelerinde hastalık süttten kesim öncesi dönemde %15-25'lik bir aralıkta morbidite oluşturmaktadır. Buzağların iki ana hastalığı, tüm buzağı ölümlerinin %80' ini oluşturan ishal ve pnömonidir. Sığır solunum yolu hastalığı kompleksi klasik olarak kapalı alanlarda bakılan buzağlarında önemli bir hastalıdır. Kalabalık barındırılma ve havalandırmanın yetersiz olduğu ahırlarda büyük sorun oluşturmaktadır. Kulübe sıcaklığı ve bağıl nem hastalığın oluşumunu etkileyen en önemli iki faktördür. Solunum yolu hastalıkları soğuk ve nemli kulübelere daha yaygındır, ancak sıcak ve kuru kulübe koşullarında da bir şekillenebilmektedir. Sığır solunum yolu hastalığı kompleksi'nin etiopatogenezini çok faktörlü ve karmaşıktır. Bu karmaşık etiolojide, hem bulaşıcı ajanlar hem de çevresel stresler olarak da adlandırılan çevresel faktörler (hayvan beslenmesindeki hatalar, taşıma, hekim müdahaleleri vb. gibi uygun olmayan hayvancılık yönetimi) rol oynamaktadır (Joshi ve diğerleri, 2016).

2.3. Vitamin D

Son zamanlarda yapılan çeşitli araştırmalar, Vitamin Dnin kalsiyum ve fosfat homeostazının düzenleyicisi olduğunu ve ayrıca çok sayıda ekstra iskelet etkisi olduğunu göstermiştir (Del Fiol ve diğerleri, 2015). Bunlar, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, doğuştan gelen ve adaptif sistemi modüle etmeyi, endojen antimikrobiyal peptitlerin üretimini etkilemeyi ve inflamatuvar kaskadını düzenlemeyi içermektedir (Grober ve diğerleri, 2013; Gunville ve diğerleri, 2013).

Ginde ve ark. (2009), tarafından yapılan çalışmada Vitamin D eksikliğinin solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığa yol açtığını aynı zamanda astım gelişiminde ve tedavisinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25 (OH)₂D₃), Vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formudur. Bağırsakta Ca²⁺ iyon absorpsiyonunun modülasyonu nedeniyle kalsiyum ve kemik homeostazını düzenleyen bir pleiotropik hormondur (Prietl ve diğerleri, 2013). Aynı zamanda, hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi ile ilişkili olanlar da dâhil olmak üzere birçok geni düzenler (Holick, 2007). Vitamin D'nin öncüleri kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol' den (D₂) oluşmaktadır (Zhang ve Naughton, 2010). Vitamin D₃, ciltte bulunan

öncüsü 7-dehidrokolesterolden gelen güneş ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruz bırakılarak oluşturulur (Berry ve diğerleri, 2011; Hughes ve Norton, 2009; Berry ve diğerleri, 2011; Kulie ve diğerleri, 2009).

Her iki öncül form, deride sentezlenmiş veya diyet yoluyla elde edilmiş olsun, karaciğerde sitokrom P-450 ile 25(OH) D, onun saptanabilir ve dolaşımdaki formu tarafından hidroksillenir (Hughes ve Norton, 2009). Karaciğer tarafından salınan 25(OH) D, aktif bir bileşik haline gelmesi için hala bir böbrek hidroksilasyonuna ihtiyaç duyduğundan, Vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formu değildir. Böbreğin etkisi 25(OH) D'yi 1,25(OH)₂D₃ veya Vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol'e dönüştürür (Zhang ve Naughton, 2010). Bu şekilde sentezlenen 1,25(OH)₂D₃, VDR reseptörü üzerinde etkili olabilmektedir (Kulie ve diğerleri, 2009). Bu sadece kemiklerde ve bağırsaklarda değil, aynı zamanda kemik iliğinde, beyinde, pankreasta, prostatta ve özellikle tümör hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde de bulunabilir, bu da basitçe kalsiyum homeostazından çok daha geniş bir vitamin aktivitesi yelpazesine işaret etmektedir (Aranow, 2011; Prietl ve diğerleri, 2013).

2.3.1. İmmun Sisteminde Vitamin D

Vitamin D'nin bağışıklık sistemindeki hücreler üzerinde sayısız etkisi bulunmaktadır (Aranow, 2011). B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B hücre farklılaşmasını ve immünoglobulin (Ig) sekresyonunu bloke etmektedir (Lemire, 1984; Chen ve diğerleri, 2007). Vitamin D ayrıca T hücre proliferasyonunu baskılamaktadır (Bhalla ve diğerleri, 1984) ve Th1 (yardımcı t hücresi 1)'den Th2 fenotipine geçişi sağlamaktadır (Mattner ve diğerleri, 2000; Boonstra ve diğerleri, 2001). Ayrıca inflamatuvar Th17 fenotipinden uzaklaşarak T hücre olgunlaşmasını etkiler (Shoback, 2008; Weick, 1967) ve T düzenleyici hücrelerin indüksiyonunu kolaylaştırmaktadır (Gregori ve diğerleri, 2001; Barrat ve diğerleri, 2002; Penna ve diğerleri, 2005; Gorman ve diğerleri, 2007). Bu etkiler, interleokin 10 (IL-10) gibi antiinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin (IL-17 ve IL-21) üretiminin azalmasına neden olmaktadır (Aranow, 2011). Vitamin D'nin monositler ve dendritik hücre (DC)'ler üzerinde de etkileri bulunmaktadır (Aranow, 2011). IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin monosit üretimini engeller (Almerighi ve diğerleri, 2009). Olgunlaşmamış DC, düşük MHC (ana doku uyumluluk kompleksi) sınıf II seviyeleri ve ortak uyarıcı molekül ekspresyonu (CD40 (Başkalaşım kümesi 40), CD80, CD86)

ile karakterize edilir; bu, daha düşük bir IL12 salgılanmasının eşlik ettiği antijen sunumunun azalmasına, ancak tolerojenik interlökin IL10'un artan üretiminin eşlik etmesine yol açar. Kalsitriolün ayrıca IL2 ve IL17 gibi T hücre sitokinlerini ve monositlerdeki geçiş benzeri reseptörleri inhibe ettiği de tanımlanmıştır (Piemonti ve diğerleri, 2000; Széles ve diğerleri, 2009). Dentritik hücre farklılaşması ve olgunlaşmasının inhibisyonu, otoimmünite ve kendi kendine toleransın kaldırılmasında Vitamin D önemli rol oynamaktadır (Aranow, 2011). Olgun bir DC tarafından bir T hücre sine antijen sunumu, bu antijene karşı bir bağışıklık tepkisini kolaylaştırırken, olgunlaşmamış bir DC tarafından antijen sunumu, toleransı kolaylaştırmaktadır (Aranow, 2011).

2.3.2. Vitamin D ve Doğal İmmünite

Vitamin D' nin doğal immunitedeki rolü hakkında ilk çalışmalar morina karaciğeri yağı ile tüberküloz tedavisi hakkında yapılmış olup kalsitriolün, *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlere karşı savaşan önemli efektör hücreler olan makrofaj ve monositlerin antimikrobiyal etkilerini nasıl geliştirdiğini belirtmektedir (Grad, 2004). Kalsitriol, VDR ve retinoid X reseptörü kompleksi, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini ve fagositik yeteneklerini artırmanın yanı sıra (Baeke, 2010), defensin β 2 (DEFB) ve katelisinidin antimikrobiyal peptid gibi antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonunu doğrudan aktive etmektedir (Wang ve diğerleri, 2005; Gombart ve diğerleri, 2005; White, 2012). *M. tuberculosis*'e maruz kalan monositler, toll benzeri reseptörler tarafından patojenleri tanıdıktan sonra, 1 α -hidroksilaz CYP27B1 ve Vitamin D reseptörünün güçlü bir indüksiyonu gösterir, bu da katelisinidin üretimini destekleyen gen ekspresyonunun doğrudan modülasyonuna yol açmaktadır (Liu ve diğerleri, 2006). Şiddetli enfeksiyonlarda, nötrofiller gibi doğuştan gelen granülositik hücrelerin yüzdesi çok yüksek görülmektedir (Prietl ve diğerleri, 2013). Ancak, kesitsel bir analizde, kritik hastalığı olan septik hastalarda serum 25(OH)D düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bu da antimikrobiyal protein katelisinidin konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (Jeng ve diğerleri, 2009). Bu bulgu, Vitamin D durumunun antimikrobiyal protein seviyelerini düzenlediği ve enfeksiyon kontrolünde çok önemli olabileceği teorisini desteklemektedir (Prietl ve diğerleri, 2013).

Mikroplara, monositlere ve diğer doğal antijen sunan hücrelere (APC), özellikle DC karşı doğrudan savaşmanın yanı sıra, Vitamin D'nin bağışıklık düzenleyici etkileri bulunmaktadır

(Jeng ve diğeri, 2000). Antijen sunan hücreler, antijenleri T hücrelerine ve B hücrelerine sundukları ve sitokinler ve ortak uyarıcı moleküllerin ekspresyonu gibi immünojenik veya tolerojenik sinyallerle modüle edebildikleri için adaptif immün yanıtın başlatılmasından sorumludur (Rigby ve Waugh, 1992; Steinman ve Banchereau, 2007; Banchereau ve Steinman, 1998). Yapılan bazı çalışmalarda, kalsitriol ve analoglarının DC'nin işlevini ve morfolojisini daha tolerojenik, olgunlaşmamış bir duruma neden olacak şekilde değiştirebileceğini göstermiştir (Baeke ve diğeri, 2010; Penna ve diğeri, 2007; Veldman ve diğeri, 2000). Kalsitriolün ayrıca IL2 ve IL17 gibi T hücre sitokinlerini ve monositlerdeki geçiş benzeri reseptörleri inhibe ettiği de tanımlanmaktadır (Baeke ve diğeri, 2010; Banchereau ve Steinman, 1998). Sağlıklı insanlarda yüksek doz kalsitriol takviyesi (7 gün boyunca günde iki kez 1 µg), periferik mononükleer hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokin IL6'da önemli bir azalmaya yol açmaktadır (Mülle ve diğeri, 1991). Tüm bu etkilerin bir kombinasyonunun, immün yanıtları kontrol etmek ve otoreaktivitenin gelişimi için çok önemli olan potansiyel düzenleyici T hücrelerinin indüklenmesiyle sonuçlanmaktadır (Adorini ve diğeri, 2003). Aktif ve doğal Vitamin D, kalsitriol ve kolekalsiferol, DC'de tolerojenik özellikleri indükleyebilir bu hücreler ayrıca CYP27B1 enzimini de eksprese etmektedir. Buna bağlı olarak, immünomodülatör etkiler için gerekli olan aktif Vitamin D formunun yüksek bir lokal konsantrasyonunu elde etmelerini sağlamaktadır (Baeke ve diğeri, 2010).

2.3.4. Vitamin D ve Adaptif Bağışıklık Sistemi

Vitamin D'nin insan adaptif bağışıklık hücreleri üzerindeki etkilerini araştıran erken çalışmalar, hem T hem de B hücrelerinde nükleer VDR'nin yanı sıra Vitamin D aktive edici enzimlerin olduğunu göstermektedir (Provvedin ve diğeri, 1983). Özellikle, bu hücreler tarafından VDR ekspresyonu, dinlenme koşullarında çok düşüktür, ancak aktivasyon ve proliferasyon üzerine, T ve B hücreleri, VDR ekspresyonunu önemli ölçüde yukarı regüle ederek, bu hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu etkileyen 500'e kadar Vitamin D duyarlı genin düzenlenmesine izin verir (Lemire ve diğeri, 1984; Chen ve diğeri, 2007; Mahon ve diğeri, 2003). B hücrelerinde, kalsitriolün farklılaşmanın inhibisyonu, proliferasyon, apoptozun başlatılması ve azalmış immünooglobulin üretimi gibi antiproliferatif etkilerinin başlangıçta yalnızca Th hücreleri tarafından dolaylı olarak aracılık edildiği düşünülmüştür (Lemire ve diğeri, 1984). Daha yakın tarihli çalışmalar, kalsitriolün, bellek

ve plazma hücresi oluşumunun inhibisyonu ve ayrıca immünoglobulin üreten B hücrelerinin apoptozunun teşvik edilmesi dahil olmak üzere B hücre homeostazisi üzerindeki ek doğrudan etkilerini doğruladı (Baeke ve diğerleri, 2010; Chen ve diğerleri, 2007; Mora ve diğerleri, 2008). Oтореaktif antikolar üreten B hücreleri otoimmünitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığından, B hücresi aktivasyonu ve proliferasyonu üzerindeki bu kontrol, otoimmün hastalıklarda klinik olarak önemli olabilir. Adaptif immün hücrelerin diğer ana tipi olan T hücrelerinin de farklı Vitamin D formlarının immünomodülatör etkileri için önemli bir hedef olduğu düşünülmektedir. Yakın tarihli bir incelemede (Hewison, 2012) Vitamin D'nin T hücre fonksiyonunu etkileyebileceği dört potansiyel mekanizma önerilmiştir

1. Sistemik kalsitriol aracılığıyla T hücreleri üzerinde doğrudan endokrini etkiler.
2. 25(OH)D'nin T hücreleri tarafından kalsitriole doğrudan, intrakrin dönüşümü.
3. Monositler veya dendritik hücreler tarafından 25(OH)D'nin kalsitriole dönüştürülmesinin ardından kalsitriolün T hücreleri üzerindeki doğrudan, parakrin etkileri.
4. Kalsitriolden etkilenen lokalize APC'nin aracılık ettiği T hücrelerine antijen sunumu üzerindeki dolaylı etkiler.

Vitamin D, T hücre alt tipleri üzerinde çok çeşitli etkiler de dahil olmak üzere, proinflamatuardan daha tolerojenik bir bağışıklık durumuna geçişe yol açmaktadır. Kalsitriol, Th hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını baskılar ve sitokin üretimini modüle edilmesini sağlamaktadır (Lemire ve diğerleri, 1985). Özellikle, T hücrelerinin kalsitriol veya analogları ile tedavisi, proinflamatuvar Th1 (IL2, interferon- γ (IFN- γ), TNF α), Th9 (IL9) ve Th22 (IL22) sitokinlerinin (Baeke ve diğerleri, 2011; Cantorna, 2010; Giulietti ve diğerleri, 2004) salgılanmasını inhibe eder, ancak anti-inflamatuvar sitokin olan Th2 (IL3, IL4, IL5, IL10) nin üretimini teşvik etmektedir (Boonstra ve diğerleri, 2001). Son zamanlarda, kalsitriolün transkripsiyonel düzeyde IL17 üretimini doğrudan baskıladığı ve kalsitriole maruz kalan aktive edilmiş insan T hücrelerinin IL17, IFN- γ ve IL21 düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmektedir (Jeffery ve diğerleri, 2009; Joshi diğerleri, 2011).

2.3.5. İmmun Sistem Tarafından 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ Sentezi

Geçen yıllarda, çığır açan keşifler ışığında Vitamin D'nin endokrin sistem ile ilişkili immünolojik fonksiyonlarının incelenmesi alanlarında bilimsel anlamda yeni bir döneme

geçildiği belirtilmektedir. Söz konusu süreç ekstra renal 1α - 25 - $(OH)_2D_3$ sentezi sarkoidoz hastalarından alınan pulmoner alveolar makrofajların 1α - 25 - $(OH)_2D_3$ sentezlenmesinin belirlenmesi ile başlamıştır (Adams ve Gacad,1983; Adams ve diğerler, 1860; Adams ve diğerler, 1985). Artık, VDR ve CYP27B1'in, T lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler dahil olmak üzere bağışıklık sistemindeki çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmektedir (Bhalla ve diğerleri, 1984; Brenna ve diğerleri, 1987; Adorini ve diğerleri, 2009). Özellikle hem VDR ekspresyonu hem de monosit türevli makrofajların ve dendritik hücrelerin 25D'den 1,25D üretme kapasitesi, gelişimsel olarak düzenlemektedir (Hewison, 2010; Hewison ve diğerleri, 2003; Kreutz ve diğerleri, 1990). İnsan makrofajlarında, 19 kDa lipopeptit ile TLR (Toll benzeri reseptör)1/2 benzeri reseptör heterodimerlerinin aktivasyonunun, CYP27B1 ve VDR'yi kodlayan genlerin ekspresyonunu uyarılmasına yol açmaktadır (Liu ve diğerleri, 2006). Stoffels ve ark. (2006) yapılan çalışmada TLR4 reseptörleri aracılığıyla LPS sinyalinin de CYP27B1 ekspresyonunu indüklediğini göstermektedir. Toll benzeri reseptör 1/2 sinyallemesiyle indüklenen IL15 ekspresyonunun CYP27B1 induksiyonu için gerekli olduğunu göstermektedir (Krutzik ve diğerleri, 2008). IL-15, monosit-makrofaj farklılaşmasının bir indükleyicisi olduğundan, bu bulgular ayrıca makrofaj gelişimi sırasında daha önce gözlemlenen artan CYP27B1 ekspresyonu için mekanik bir temel sağlamaktadır (White ve diğerleri, 2011). Bu çalışma önemlidir, çünkü saf makrofajların bir mikrobiyal enfeksiyonun saptanması üzerine dolaşımdaki 25D'ye yanıt verme kapasitesini kazandığını ortaya koyamaktadır. Vitamin D reseptörü ile yönlendirilen gen ekspresyonunun fizyolojik aralık boyunca 25D seviyeleriyle orantılı olduğunu öne sürmektedir (Krutzik ve diğerleri, 2008). Proinflamatuvar Th1 hücreleri tarafından salgılanan bir sitokin olan IFN- γ , Vitamin D yeterli serumda makrofajlarda 1,25D hedef genleri CAMP ve HDB2 ekspresyonunun TLR2/1'e bağlı induksiyonunu arttırmaktadır (Edfeldt ve diğerleri, 2010). L-4, IFN- γ 'de olduğu gibi, CYP27B1 ve VDR genlerinin TLR2/1 ile uyarılmış ekspresyonunu önemli ölçüde arttırmaktadır. Bununla birlikte, sitokin ile muamele edilmiş hücrelerde 25D'nin biyo-dönüşümü çalışmaları, IFN- γ ile muamele edilmiş hücrelerde 1α -hidroksilasyonun şekillenmektedir (Edfeldt ve diğerleri, 2010).

2.3.6. Pnömoni ve Vitamin D İlişkisi

Son zamanlarda yapılan çeşitli araştırmalar, Vitamin D'nin kalsiyum ve fosfat homeostazının düzenleyicisi olduğunu ve ayrıca çok sayıda ekstra iskelet etkisi olduğunu göstermiştir. Bunlar, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, doğuştan gelen ve adaptif sistemi modüle etmeyi, endojen antimikrobiyal peptitlerin üretimini etkilemeyi ve inflamatuvar kaskadını düzenlemeyi içermektedir (Gr ber ve diğerleri, 2013; Gunville ve diğerleri, 2013).

Diğer alışmalar, Vitamin D eksikliğinin hastaları solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirdiğini ve astım gelişiminde ve tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ginde ve diğerleri, 2009).

Vitamin D'nin immünomodülatör olarak etkisi, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarında bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini doğrulayan çalışmalar bulunmaktadır (Battersby ve diğerleri, 2012; Inamo ve diğerleri, 2011; Prietl ve diğerleri, 2013; Taylor ve Camargo, 2011). Hemen hemen her dokuda, özellikle bağışıklık sistemi hücrelerinde Vitamin D reseptörlerinin (VDR) varlığının ve aktif formunu metabolize etme yeteneklerinin yakın zamanda keşfedilmesi, Vitamin Dnin bağışıklık sisteminde güçlü bir rol oynadığını düşündürmektedir (Bikle, 2008).

Son alışmalar, dendritik hücreler, B lenfositleri, T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler (NK) gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinde Vitamin D'nin doğrudan rolünü göstermiştir (Deluca ve Cantorna, 2001; Etten ve Mathieu, 2005). Makrofajlar tarafından antimikrobiyal aktiviteye sahip peptitlerin ve hatta endotel hücreleri tarafından beta-defensinlerin üretimine, Vitamin D'nin aktivitesini immün yanıtın bir aracısı olarak gösteren Vitamin D aracılık etmektedir ve uyarıma yol açmaktadır (Wang ve diğerleri, 2004; White, 2010).

Katelisidin, bakteri ve virüslere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip bir peptittir. Viral enfeksiyonların varlığında akciğer epitel hücreleri, aktif olmayan Vitamin D'nin aktif formuna dönüştürür, böylece bu antimikrobiyal peptidin üretimini uyararak enfeksiyonla savaşmaya yardımcı olmaktadır (Gunville ve diğerleri, 2013). Hayvan alışmaları, influenza A ile mücadelede katelisidinin güçlü bir etkisi olduğunu göstermiştir. Yazarlar, antiviral aktivitenin, katelisidin aracılı bir immünomodülatör tarafından kontrol edilmesi gerektiğini öne sürmektedir (Barlow ve diğerleri, 2012).

Vitamin D, enfeksiyonla birden fazla mekanizmada rol almaktadır. Virüslere ve bakterilere karşı artan duyarlılığa yol açabilen katelisidin  retilimi üzerinde doğrudan bir etkiye

sahiptir ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi yoluyla enfeksiyon sırasında sitokin profillerini etkimektedir (Gunville ve diğerleri, 2013).

Ginde ve ark. (2009), 12 yaş ve üzeri 18.883 gönüllüde Vitamin D konsantrasyonunu üst solunum yolu enfeksiyonlarının görünümü ile ilişkisi incelenmektedir. Çalışma, sonucunda Vitamin D'nin serum konsantrasyonlarının enfeksiyonların oluşumu ile ters orantılıdır. Buna bağlı olarak Vitamin D takviyesinin üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) insidansını azaltabileceği ve ayrıca solunum yolu hastalıklarının şiddetini azalmasına yol açmaktadır (Ginde ve diğerleri, 2009). Bergman ve diğerleri (2013) yapmış olduğu çalışmada plaseboya karşı Vitamin D takviyelerini ve ÜSYE insidansını değerlendirilmiştir buna bağlı olarak Vitamin D kullanımının solunum yolu hastalıklarını önlemede etkili olabileceği sonucuna varmıştır (Bergman ve diğerleri, 2013).

Vitamin D ile enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisini ilişkilendiren gözlemler, Vitamin D durumu ile tüberküloza duyarlılık arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Chun ve diğerleri, 2011). Tüberkülozun etiyolojik nedeni belirlenmeden önce, tüberkülozlu hastaları tedavi etmek için morina karaciğeri yağı ve güneşe maruz kalma yaygın olarak kullanılmaktadır (Chocano-Bedoya ve Ronnenberg, 2009). 30 ng/mL'den düşük Vitamin D seviyeleri, daha yüksek tüberküloz insidansı ile ilişkilendirilmektedir (Nnoaham ve Clarke, 2008).

2.3.7. Koagülasyon ve Vitamin D ilişkisi

Vitamin D metabolitleri, pıhtılaşma kaskadının farklı pro- ve anti-trombotik ajanını düzenleme yeteneğinde yansıtıldığı gibi etkili bir antikoagülan olarak ortaya çıkmıştır. Bir antikoagülanın, TM antijen ekspresyonunu, aktivitesini ve mRNA seviyelerini yukarı regüle eder ve pıhtılaşma aktivasyonunu başlatan önemli protrombotik faktör TF'nin antijen ekspresyonunu, aktivitesini ve mRNA seviyelerini aşağı regüle eder (Koyama ve diğerleri, 1998). Doku faktörü ve TM üzerinde benzer düzenleyici etkileri, VDR'nin aracılık ettiği aktif Vitamin D metabolitlerinin iki sentetik analogu olan KY3 ve 22-oksakalsitriolda olduğu belirtilmektedir (Ohsawa ve diğerleri, 2000). Bu ajanlar, aterosklerotik ve diğer sitokin aracılı trombotik hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik olarak kullanılabilir. Vitamin D molekülü kalsitriol ve parikalsitol ilavesinin vasküler düz kas hücrelerinde NF- κ B sinyalinin ve PAR-2 (proteazla aktive edilen reseptör 2) ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile TNF- α ile

indüklenen TF ekspresyonunu ve aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Buna doku TFPI ekspresyonunun yukarı regülasyonu ve VDR seviyesinin restorasyonu eşlik etmektedir. Ayrı bir çalışmada ayrıca TFPI düzeyi ile serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (Topaloglu ve diğerleri, 2015).

Yapılan birkaç çalışma, Vitamin D'nin antitrombotik özelliği, Vitamin D eksikliğini trombozla ilişkilendiren sonuçlar açığa çıkarmaktadır. Düşük 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin, 82 hastadan oluşan bir grupta gözleendiği gibi, idiyopatik alt ekstremitte DVT ile ilişkilendirildi (Khademvatani ve diğerleri, 2014). Vitamin Dnin alt fizyolojik seviyeleri de iskemik inmeli hastalarda DVT için öngörücüydü (Wu ve diğerleri, 2018). İsviçre'den yapılan bir çalışma, şiddetli Vitamin D eksikliği olan hastalarda fibrinolitik sürelerde herhangi bir değişiklik olmaksızın, yüksek doz kolekalsiferol takviyesi ile intrombin oluşumunun azaldığını ve pıhtı yoğunluğunun azaldığını bildirilmiştir (Blondon ve diğerleri, 2019).

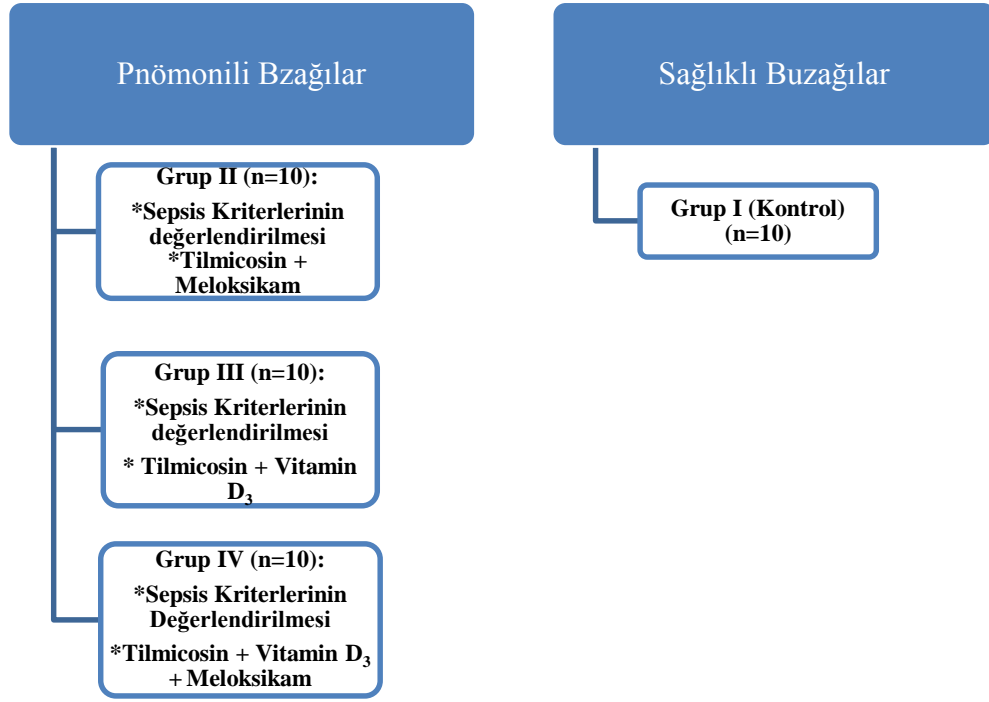
Yapılan bir başka çalışmada, Vitamin D takviyesi ile warfarinin antikoagülan etkisinin arttığını bildirilmektedir (Hejazi ve diğerleri, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali ve Grupların Dizaynı

Araştırmanın hayvan materyali Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' na teşhis ve sağaltım amacı ile getirilen ve ayrıca Fakülte' ye yakın olarak bulunan süt sığırcılığı işletmelerinde bulunan buzağılardan seçilerek oluşturuldu. Bu kapsamda çalışmaya dahil edilen hayvanların her iki cinsiyetten, holştayn ırkı, süttten kesme dönemi yaşında (45-70 gün) olan hayvanların seçilmesi sağlandı. Çalışma kapsamında değerlendirilen hayvanlar sağlıklı ve hasta (pnömonili) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Sağlıklı grupta (n=10) bulunan hayvanların seçiminde yaş, ırk ve cinsiyet dağılımlarının hasta gruplar içerisinde yer alan buzağılar ile bir örneklilik göstermesine ve anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları temelinde yapılan değerlendirmeler ile sağlıklı olduklarına karar verildi. Pnömonili grupta toplam 30 buzağı çalışmaya dahil edildi. Pnömonili grupta bulunan hayvanlar kendi içerisinde klinik uygulamalarındaki farklılıklara göre 3 alt gruba her grupta n=10 hayvan olacak şekilde (Grup II, Grup III ve Grup IV) ayrıldı. Hasta buzağıların alt gruplar arasında dağılımları ve hangi sağaltım protokolüne dahil edileceği randomize olarak dağıtımlara bağlı kalarak gerçekleştirildi. Araştırmada kullanılan buzağıların gruplandırma işlemleri Şekil 1 de özetlendi.



Şekil 1. Çalışmada kullanılan buzağların gruplandırılması

Parametre	Klinik ve Laboratuvar Bulguları
Kalp vuruş sayısı	Taşikardi (>120, dakikada)
Solunum sayısı	Taşipne (>45, dakikada) ya da parsiyel karbondioksit basıncı (<30 mmHg)
Vücut ısısı	Hipertermi (40,5 °C) veya hipotermi (38,2 °C)
Beyaz kan hücre sayısı	Lökopeni (<5000 WBC/µL) ya da lökositoz (>12000 WBC/µl)
Band nötrofil	>%3
Kan Laktat düzeyi	>6 mmol/L
Göz yaşı skoru	00 (göz yaşı akıntısı yok) 01 (hafif düzeyde seröz akıntı) 02 (orta şiddetli seröz ya da purulent akıntı) 03 (şiddetli purulent akıntı)
Kulak skoru	00 (kulaklar canlı ve dik) 01 (kulaklarda hafif düşme) 02 (tek kulakta tamamen düşme) 03 (her iki kulakta şiddetli düşme)
Nasal akıntı	00 (burun mukozasında akıntı yok) 01 (hafif seröz akıntı) 02 (orta düzeyde seröz veya mukopurulent akıntı) 03 (şiddetli mukopurulent akıntı)

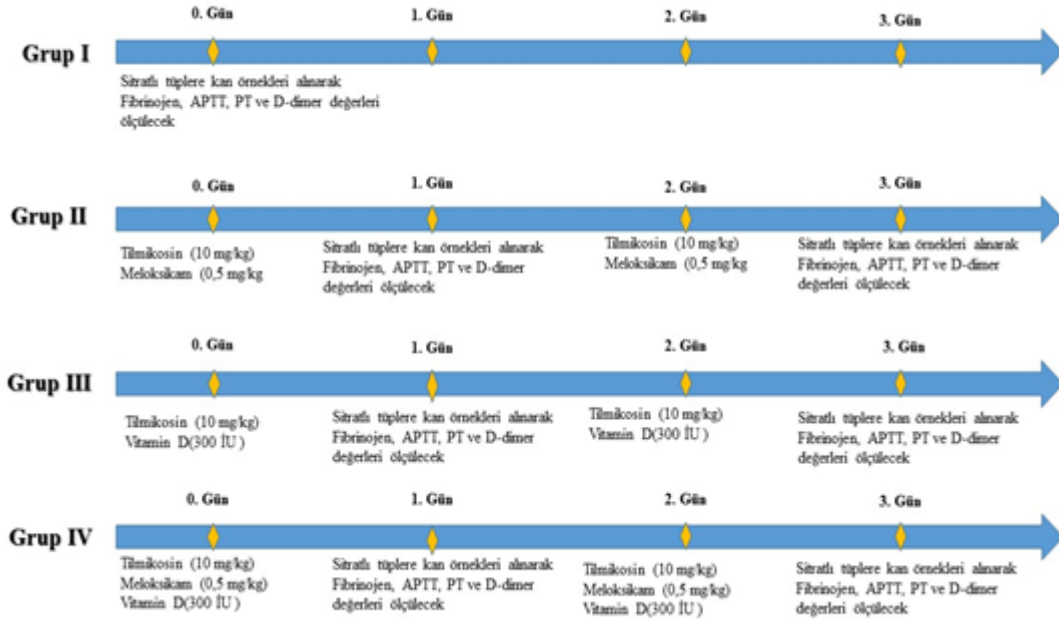
Şekil 2. Pnömonli buzağların seçiminde incelenen parametreler

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü

Pnömonli gruplara randomize olarak dağılımı gerçekleştirilen buzağılardan Grup I de bulunan buzağılar Tablo 3.1' de belirtilen kriterler ve laboratuvar verileri ışığında çalışmaya dahil edildi. Söz konusu grupta bulunan buzağılara sağaltım amacı ile tilmicosin (Rosin, Sanovel, Türkiye) 10 mg/kg dozunda ve meloksikam (Maxicam, Sanovel, Türkiye) 0,5 mg/kg dozunda subkutan yol ile uygulandı. Antibiyotik ve non-steroidal antienflamatuvar ilaç uygulamaları 48 saat ara ile 2 kez olacak şekilde tatbik edilerek, hasta hayvanlar 0., 1., 2., ve 3. günlerde takip edildi ve örnekleme işlemleri gerçekleştirildi.

Grup II' de bulunan buzağılar benzer şekilde Tablo 3.1.' de belirlenen klinik muayene ve laboratuvar bulguları ışığında seçilen buzağılardan oluşturuldu. Söz konusu grupta bulunan buzağılara tilmicosin (Rosin, Sanovel, Türkiye) 10 mg/kg dozda SC yol ve Vitamin D₃ (D vit ampül, Deva, Türkiye) 300 İU dozunda İM yol ile uygulandı. Sağaltım uygulamaları 48 saat ara ile iki kez olacak şekilde gerçekleştirildi. Grup III' de bulunan pnömonili buzağılar ise sağaltım uygulaması olarak tilmicosin (Rosin, Sanovel, Türkiye)10 mg/kg SC, meloksikam (Maksicam, Sanovel, Türkiye) 0,5 mg/kg dozunda SC ve Vitamin D₃ (D vit ampül, Deva, Türkiye) 300 İU dozunda İM yolla olacak şekilde gerçekleştirilerek Grup I ve II ile benzer şekilde sağaltım uygulamaları 48 saat ara ile tekrar edildi.



Şekil 3. Sağaltım uygulaması prosedürleri ve örnekleme işlemleri

3.2.2. Örnekleme İşlemleri

Kontrol ve pneumonli gruplara randomize olarak dağıtılan buzağılardan kan örnekleri *V. jugularis* kullanılarak Lityum heparin ve sitrat ihtiva eden tüplere alındı. Örnekleme işlemleri sağlıklı kontrol grubunda bulunan hayvanlarda bir defa gerçekleştirildi. Pnömoni gruplarında bulunan hayvanlarda ise uygulama öncesi 0. gün, uygulama sonrası 1. gün ve ilk uygulamadan 48 saat sonraki ikinci uygulamanın takibindeki 3. günde olmak üzere toplamda 3 kez gerçekleştirildi. Örnekleme işlemleri ve yapılan uygulamalar Şekil 3’de özetlendi.



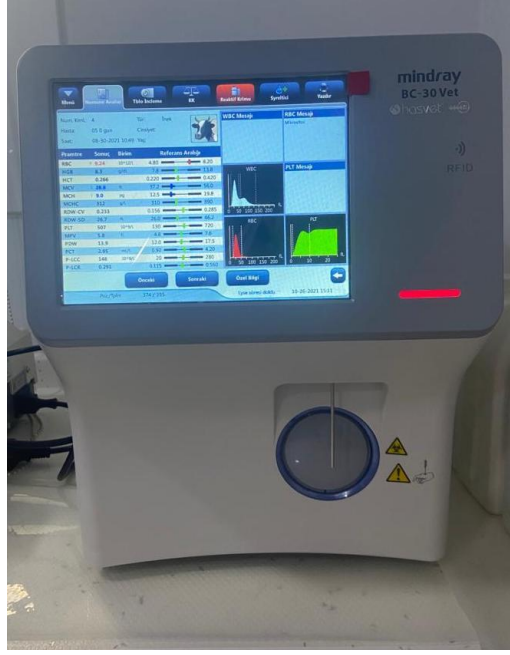
Resim 1. Kan alma işlemi.

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

Buzağılardan alınan kan örneklerinin hemen akabinde kan sayımı işlemlerinin gerçekleştirildi. Sitratlü tüplere alınan kan örnekleri kan alımı işleminin hemen akabinde fibrinojen ölçümleri gerçekleştirildikten sonra kalan numune 3000 devir/dk olacak şekilde 15 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildi. Plazma örnekleri ependorf tüplerine aktararak D-dimer, Protrombin zamanı ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanlarının (APTT) belirlenmesi amacı ile $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de maksimum 2 hafta saklandı.

3.2.4. Hematolojik Analizler

Sağlıklı ve pnömonili buzağılardan litum heparin içeren tüplere alınan kan örneklerinden hematolojik analizleri gerçekleştirildi. Tüm hematolojik analizlerde klinik laboratuvarında bulunan kan sayım cihazından (MINDRAY, BC-30Vet, Almanya) yararlanıldı. Hematolojik analiz kapsamında WBC, LYM, NEU, MON, HCT, HGB, MCV, MCHC, MCH, PLT ve PCT gibi kan parametrelerinin ölçümleri gerçekleştirildi.



Resim 2. Mindray BC-30 Vet kan sayım cihazı.

3.2.5. Koagülasyon Profilinin Belirlenmesi

Sitratlı kan örneklerinden elde edilen plazma örnekleri fibrinojen ve D-dimer seviyeleri koagülometre (Healvet, Çin) yardımı ile ölçüldü. Söz konusu analizler üretici firmanın tanımladığı şekilde ticari test kitleri yardımı ile gerçekleştirildi. D-dimer ve Fibrinojen için test prosedürleri kısaca aşağıda anlatılmaktadır.

D-Dimer için analizatör açılıp örneklerin analizini yapabilecek duruma geldiğinde D-Dimer test kitlerine uygun ID Çip Numaraları cihaz ile eşleştirildi. Otomatik pipet yardımıyla 15 mikrolitre serum örneği alınarak çok şiddetli olmayacak ve köpürmeyecek şekilde Buffer solüsyonu ile karıştırıldı. Elde edilen karışımdan 75 mikrolitre alınarak test kitine köpürmeyecek şekilde damlatıldı ve sonuçlar otomatik analizatör yardımıyla analiz edildi.



Resim 3. D-Dimer ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

Fibrinojen için koagülasyon analizatörü açılıp analiz yapılabilecek duruma geldiğinde Fibrinojen test kitlerine uyumlu ID Çip numaraları cihaz ile eşleştirildi. Cihaz otomatik olarak ölçüm yapabilecek sıcaklığa geldiğinde 20 mikrolitre tam kan örneği test kitine damlatıldı. Sonuçların kayıt işlemleri gerçekleştirildi.



Resim 4. Fibrinojen ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

3.2.6. Protrombin Zamanının (PT) Belirlenmesi

Protrombin zamanının (PT) belirlenmesinde ticari test kitlerinden (Coatron M2, PT assay kit, Amerika) yararlanıldı. Kısaca test kalsiyum iyonları ve Faktör VII varlığında doku tromboplastinin, pıhtılaşmanın ekstrinsik mekanizmasının aktive edilmesi ile gerçekleştirildi. Sodyum sitratlı kan tüplerine alınan kan örnekleri 3000 devir/dk süre santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra plazma ependorf tüplere ayrılarak analiz işlemine başlandı. Test işleminden önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Protrombin reaktifi 37°C' ye getirildikten sonra 100 µl tüplere eklenerek 5 dakika süre ile beklenildi. Hazırlanan tüplere 50 µl numune ve akabinde 50 µl kontrol eklendikten sonra kolorimetrik ölçüm işlemi gerçekleştirildi.

3.2.7. Aktive Parsiyel Tromboplastin Süresi (APTT) Belirlenmesi

Aktive parsiyel tromboplastin süresi (APTT) intirinsik faktör eksikliğinin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Özellikle Faktör VIII, IX, XI ve XII'nin kantitatif belirlenmesi için yaygın olarak kullanılır. APTT süresinin belirlenmesinde ticari test kitlerinden yararlanılarak kolorimetrik ölçümler gerçekleştirildi. Bu kapsamda ticari test kitlerinde belirtilen hususlar dikkate alınarak test işlemleri gerçekleştirildi. Kısaca sitratlı kan tüplerine alınan 3000 devir/dk olacak şekilde santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ependorf tüplere aktarıldı. Tüplere 50

μl APTT reaktifi eklendikten sonra 50 μl numune ve kontrol solisyonları pipetlenerek 37°C'de 3 dakika inkübasyona bırakıldı. Tüm tüplere 25 μl CaCl₂ solüsyonu eklendikten sonra reaksiyon zamanı kayıt altına alındı.

3.2.8. D- Vitamini Analizi

EDTA'lı kan örneklerinden elde edilen plazma örneklerinden Vitamin D (25-OH-D₃) seviyeleri immunokromotografik test cihazı (Savant-100, Çin) yardımı ile ölçüldü. Söz konusu analizler için üretici firmaya ait cihaz için özel üretilmiş ticari test kitlerinden yararlanıldı. Kısaca Vitamin D analizi için, cihaz açılıp analiz yapmaya uygun duruma getirildikten sonra her test kutusu için tanımlanmış olan ID Chip numaraları cihaz ile eşleştirildi. Bir ependorf içerisinde 30 μl plazma örneği ile 30 μl diluent sıvısı karıştırıldı. Elde edilen 60 μl karışım örneği oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra test kitine damlatıldı ve immunokromotografik ölçümler gerçekleştirildi.



Resim 5. Vitamin D (1-25 (OH)₂D₃) ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

3.2.9. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen klinik ve laboratuvar verilerinin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 20.0 (IBM, Amerika) programından yararlanılarak gerçekleştirildi. Bu kapsamda klinik skorlamaların gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Hematolojik ve koagülasyon analizleri sonucunda elde edilen verilerin dağılımlarının normalliği Shapiro-wilk testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon işlemi Log_n tabanında olacak şekilde gerçekleştirilerek verilerin dağılımlarının normal olması sağlandı. Gruplarda bulunan hematolojik ve koagülasyon parametrelerine ait verilerin ölçüm günlerine göre gruplar arasındaki farklılıklarının belirlenmesinde Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc LSD testinden yararlanıldı.

Verilerin parametrik testlerinin sağlamaları non-parametrik test olan Kruskall- Wallis ANOVA ile gerçekleştirildi. Aynı gruba ait farklı ölçüm zamanlarında meydana gelen değişimlerin belirlenmesinde parametrik dağılım gösteren veriler için Paired sample T testi, Non parametrik veriler için ise Wilcoxon testinden yararlanıldı. Tüm sayısal veriler ortalama ve standart hata şeklinde tablolaştırılarak analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Pnömoni ve sağlıklı gruplara alınan buzağular kalp vuruş sayısı, solunum sayısı, vücut ısısı, göz yaşı akıntısı, nazal akıntı ve kulak skoru açısından değerlendirildi. Bu kapsamda kontrol grubunda bulunan buzağuların skorlarının ortalama 2 olduğu hasta gruplara dağıtılarak farklı uygulama yapılan buzağuların ise skorlarının ortalamalarının 5,5 olduğu belirlendi. Hasta gruplarında bulunan buzağuların ortalama skorları açısından istatistiksel anlamlı farklılıkların bulunmadığı buna karşın hasta gruplardaki buzağuların kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu belirlendi.

Araştırma kapsamında pnömoni gruplarına randomize olarak dağıtılan 30 buzağının sağaltım öncesinde beden ısısının ortalama $40,3 \pm 0,3$ °C seviyesinde olduğu sağaltıma başlandıktan 24 saat sonra yapılan değerlendirmelerde ise beden ısının normal seviyelere indiği belirlendi. Hasta gruplarında bulunan buzağuların hemen hepsinde seröz ve/veya sero-prulent nitelikte lakrimal ve nasal akıntının bulunduğu tespit edildi. Yapılan klinik muayenelerde hasta gruplarında bulunan buzağuların hepsinde akciğerler oskültasyonlarında sürtünme sesinden yaş rallere kadar değişen derecelerde başta cranio-ventral loplolar olmak üzere patolojik seslerin varlığı dikkati çekti.

Pnömoni gruplarına dağıtılan buzağuların 7' sinde nasal ve lakrimal akıntılara eşlik eden kulak skorunda artış olduğu ve söz konusu buzağuların enfeksiyonun klinik tablosunun daha ağır seyrettiği tespit edildi. Pnömoni gruplarında bulunan buzağuların sağaltım sonrasındaki klinik değerlendirmelerinde sağaltımın 1. gününden başlamak üzere klinik skorlarda anlamlı derecede düzelmelerin şekillendiği ancak grup III' de bulunan 3 buzağıda uygulamaların devam etmesine rağmen örnekleme işlemlerinin devam ettiği 3. günde halen daha enfeksiyonun klinik bulgularının devam ettiği belirlendi. Söz konusu buzağular için sağaltım uygulamaları genişletilerek iyileşmeleri sağlandı.



Resim 6. Pnömonili buzağuların klinik muayenesi ve değerlendirilmesi.

4.2. Laboratuvar Bulgular

4.2.1. Hematolojik Bulgular

Pnömoni ve sağlıklı kontrol gruplarına dağılımları gerçekleştirilen buzağulara ait örnekleme günlerinde meydana gelen hematolojik değişimler Tablo 1’ de özetlendi.

Tablo 1. Hematolojik bulgular

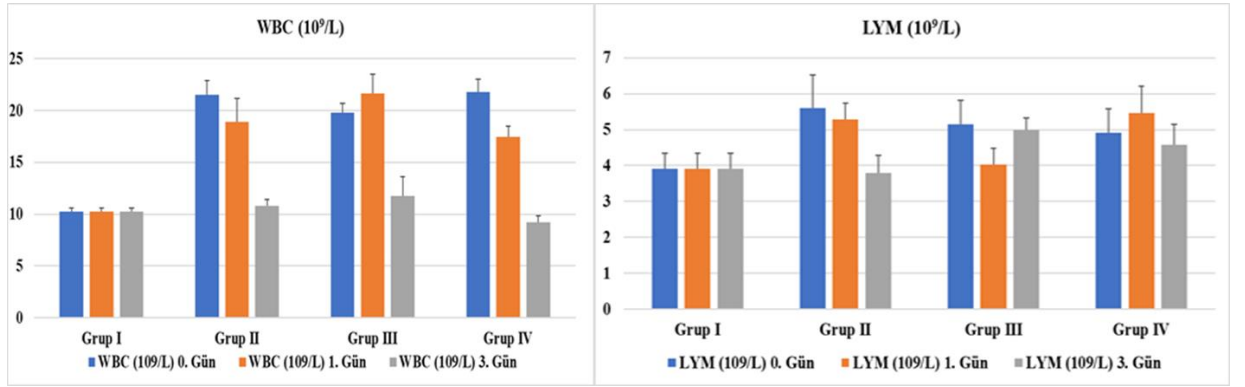
Parametre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri	
	$\bar{X} \pm SH$					
WBC (10 ⁹ /L)	0. Gün	10,25 ± 0,36 ^a	21,49 ± 1,42 ^b	19,80 ± 0,86 ^b	21,79 ± 1,22 ^b	0,000
	1. Gün	10,25 ± 0,36 ^a	18,89 ± 2,27 ^b	21,66 ± 1,87 ^b	17,48 ± 1,03 ^b	0,002
	3. Gün	10,25 ± 0,36	10,80 ± 0,61 [¥]	11,77 ± 1,87 [¥]	9,24 ± 0,60 [¥]	0,114
LYM (10 ⁹ /L)	0. Gün	3,91 ± 0,43	5,60 ± 0,93	5,14 ± 0,67	4,91 ± 0,68	0,395
	1. Gün	3,91 ± 0,43	5,28 ± 0,46	4,02 ± 0,46	5,47 ± 0,75	0,111
	3. Gün	3,91 ± 0,43	3,80 ± 0,48 [¥]	5,00 ± 0,33	4,58 ± 0,57	0,293
MON (10 ⁹ /L)	0. Gün	0,54 ± 0,04	1,38 ± 0,14	0,74 ± 0,17	1,03 ± 0,17	0,001
	1. Gün	0,54 ± 0,04	0,70 ± 0,03 [¥]	0,65 ± 0,16	0,82 ± 0,10	0,220
	3. Gün	0,54 ± 0,04	0,52 ± 0,03 [¥]	0,95 ± 0,23	0,60 ± 0,06	0,052
RBC (10 ⁹ /L)	0. Gün	11,12 ± 0,46	12,33 ± 0,81 [¥]	10,44 ± 1,15	10,31 ± 0,92	0,339
	1. Gün	11,12 ± 0,46	9,74 ± 0,80 [¥]	8,91 ± 0,99	9,33 ± 0,76 [¥]	0,226
	3. Gün	11,12 ± 0,46 ^a	9,10 ± 0,65 ^b	9,68 ± 0,85	7,90 ± 0,17 ^{b¥}	0,002
HGB (g/dl)	0. Gün	11,0 ± 0,54 ^a	16,90 ± 1,58 ^b	10,70 ± 1,67	11,46 ± 1,23	0,001
	1. Gün	11,0 ± 0,54	12,87 ± 0,79	9,57 ± 1,01	11,39 ± 0,84	0,061
	3. Gün	11,0 ± 0,54	10,60 ± 1,55	9,90 ± 0,77	8,52 ± 0,18 [¥]	0,225
HCT (%)	0. Gün	0,32 ± 0,01 ^a	0,39 ± 0,01 ^b	0,29 ± 0,02 ^a	0,33 ± 0,02 ^a	0,001
	1. Gün	0,32 ± 0,01	0,30 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,705
	3. Gün	0,32 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,32 ± 0,02	0,27 ± 0,00	0,081
MCV (fL)	0. Gün	30,32 ± 0,57 ^a	33,21 ± 0,57 ^b	33,02 ± 0,84 ^b	33,24 ± 0,69 ^b	0,008
	1. Gün	30,32 ± 0,57 ^a	32,46 ± 0,40 ^b	32,67 ± 0,84 ^b	33,72 ± 0,54 ^b	0,002
	3. Gün	30,32 ± 0,57 ^a	32,39 ± 0,44 ^b	32,19 ± 0,77 ^b	33,67 ± 0,57 ^b	0,003
MCH (pg)	0. Gün	10,22 ± 0,20 ^a	11,31 ± 0,21 ^b	10,65 ± 0,33	11,12 ± 0,21 ^b	0,010
	1. Gün	10,22 ± 0,20 ^a	10,74 ± 0,12 ^b	10,33 ± 0,22	10,90 ± 0,15 ^b	0,023
	3. Gün	10,22 ± 0,20 ^a	10,80 ± 0,12 ^b	10,23 ± 0,23	10,81 ± 0,15 ^b	0,022
MCHC (g/L)	0. Gün	337,0 ± 2,29 ^a	340,30 ± 4,49	321,22 ± 6,60 ^b	330,18 ± 3,75	0,026
	1. Gün	337,0 ± 2,29 ^a	342,50 ± 3,62 ^a	320,55 ± 5,25 ^b	329,00 ± 3,09 ^b	0,001
	3. Gün	337,0 ± 2,29 ^a	343,50 ± 3,62 ^a	326,00 ± 3,46 ^b	324,45 ± 3,85 ^b	0,001
PLT (10 ⁹ /L)	0. Gün	480,10 ± 65,74 ^a	834,10 ± 91,09 ^b	680,77 ± 70,78 ^b	866,27 ± 75,18 ^b	0,004
	1. Gün	480,10 ± 65,74 ^a	1131,80 ± 79,65 ^{bc}	797,67 ± 66,57 ^b	943,82 ± 60,32 ^b	0,000
	3. Gün	480,10 ± 65,74 ^a	936,40 ± 58,92 ^b	835,00 ± 55,73 ^b	941,45 ± 69,61 ^b	0,000

^{a,b}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

[¥]: Aynı sütunda farklı işaretler ile gösterilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

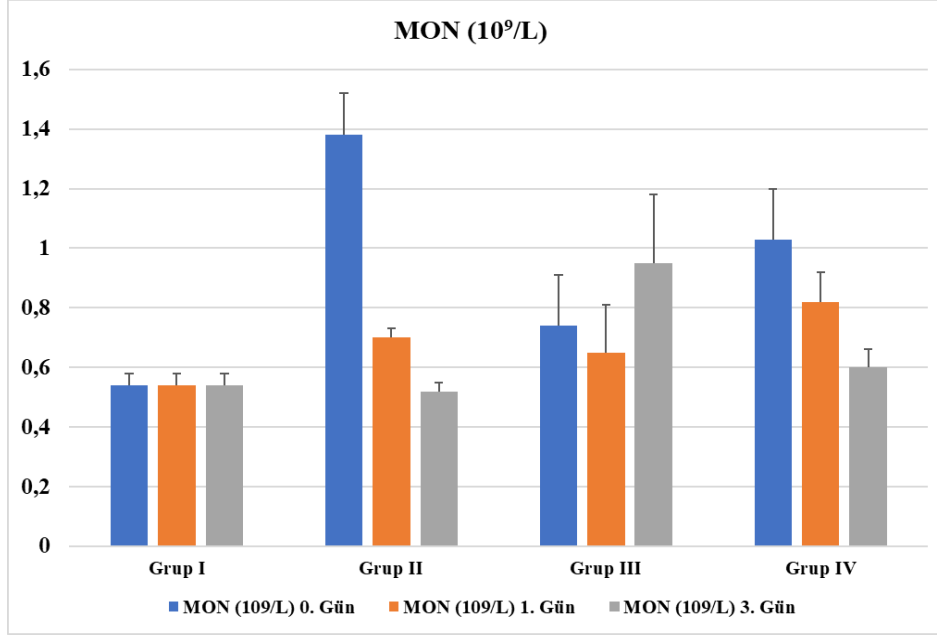
Pnömoni ve sağaltım gruplarına dağıtılan hayvanların WBC sayılarının sağaltımın 0. ve 1. günlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p<0,000) yüksek olduğu belirlendi. Grup II, III ve IV' de bulunan buzağuların ise aynı ölçüm gününe yönelik yapılan karşılaştırmalarında

istatistiksel anlamlı değişimlerin gözlemlenmediği tespit edildi. Grup I de bulunan sağlıklı buzağılar dışında kalan gruplarda WBC sayılarının 0. gün ölçümlerinin 1. ve 3. günlere kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde azalmaların meydana geldiği ve kontrol grubunda bulunan sağlıklı buzağıların ortalama WBC düzeylerine ulaőtıęı belirlendi. Sağlıklı kontrol grubu (Grup I) ve pnömoni gruplarına alınan buzağıların ölçüm günlerine göre gruplar arasındaki ortalama LYM sayılarındaki değişimlerin istatistiksel anlamlı olmadığı belirlendi. Buna karşın Grup II' de bulunan buzağıların LYM sayılarının 1. gün ile 3. gün yapılan ölçümlerindeki azalışların anlamlı düzeyde olduğu grup III ve Grup IV de ise meydana gelen değişimlerde istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı tespit edildi (Tablo 1, Resim 7).



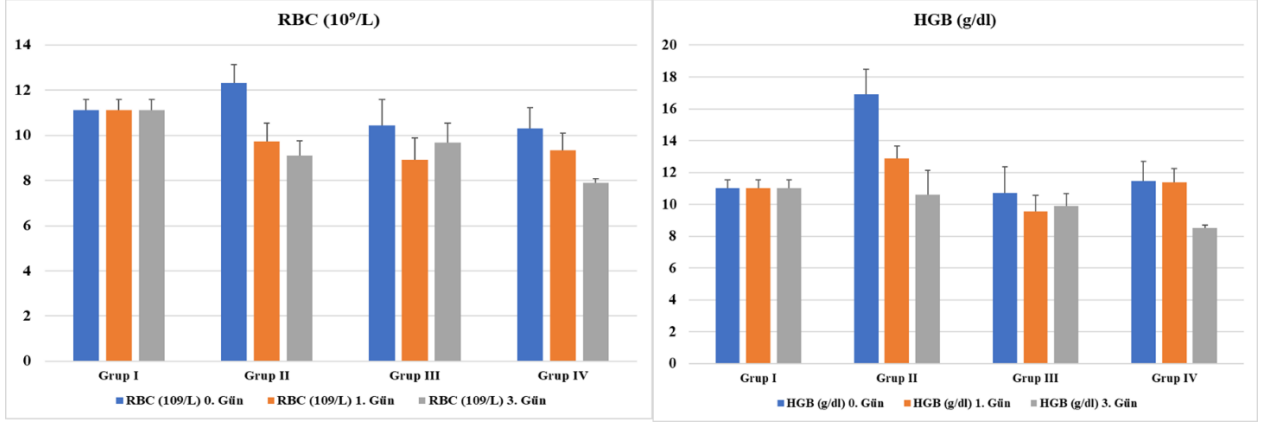
Resim 7. WBC (10⁹/L) ve LYM (10⁹/L) seviyelerindeki değişimler

Benzer şekilde gruplar arasındaki MON sayılarındaki değişimlerinde LYM sayılarına paralel olacak şekilde istatistiksel anlamlı olmadığı belirlendi. Grup II' de bulunan buzağıların ölçüm günleri açısından yapılan değerlendirmesinde ise sağaltımın 0. gününden başlamak üzere MON sayılarının istatistiksel anlamlı ($p < 0,002$) düzeyde azaldığı azalmanın belirgin bir şekilde sağaltımın 1. gününde başlayarak devam ettiği tespit edildi (Tablo 1., Resim 8).



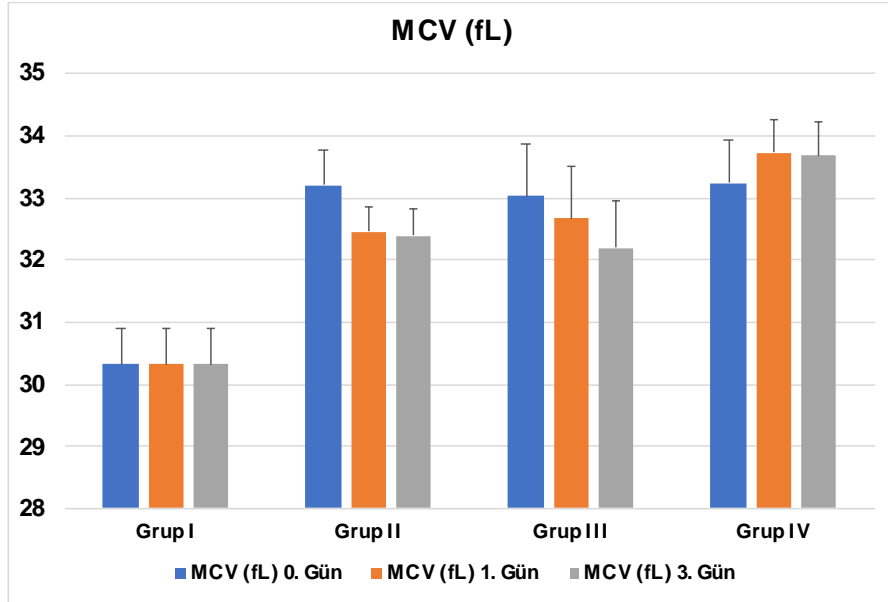
Resim 8. MON (10⁹/L) seviyelerindeki değişimler.

Sağaltım gruplarında bulunan buzağıların RBC sayılarındaki değişimlerin sağaltım uygulamasına başlanılan 3. günde Grup I ve Grup II ve Grup IV arasında ($p<0,002$) anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Söz konusu gruplar arasındaki farklılıkların sağaltımın 0. ve 1. günlerinde bulunmadığı 2. ilaç uygulamasının sonrasında yapılan 3. gün ölçümlerinde tespit edildiği dikkati çekti. Grup II' de bulunan buzağıların RBC sayılarının ölçüm günlerinde 0. ve 1. ölçüm günü ile 3. ölçüm gününe göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Benzer şekilde Grup IV' de bulunan buzağılarda ise 0. gün ölçümlerindeki RBC sayılarının 1. ve 3. gün ölçümlerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Grup bazında ölçüm günlerinde meydana gelen bu farklılıkların HGB konsantrasyonlarında da benzer değişimler gösterdiği tespit edildi. Yine 0. ölçüm gününde HGB konsantrasyonlarının Grup II' de kontrol grubunda ve diğer sağaltım gruplarında bulunan buzağılara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,005$) (Resim 9.).



Resim 9. RBC (10⁹/L) ve HGB (g/dL) seviyelerindeki değişimler.

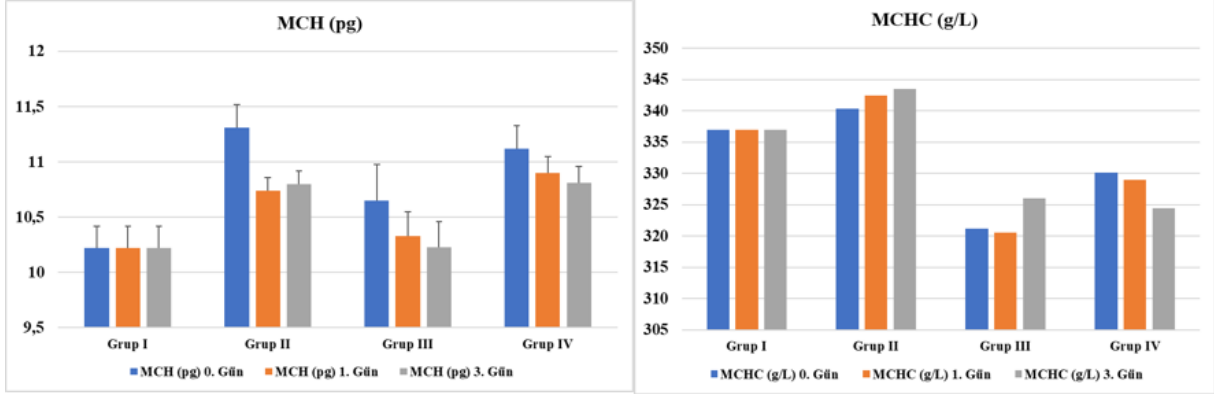
Çalışma gruplarında HCT değerlerinin 0. günde gruplar arasındaki ortalamalarında farklılıklarının bulunduğu bu farklılıkların 0. gün ölçümlerinde gözlemlendiği belirlendi. Söz konusu farklılığın Grup II 'de bulunan buzağuların diğer gruplarda bulunan buzağulara göre HCT seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek oluşu nedeni ile şekillendiği görüldü. HCT seviyelerinde grup bazında ölçüm günlerine göre meydana gelen değişimlerin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü.



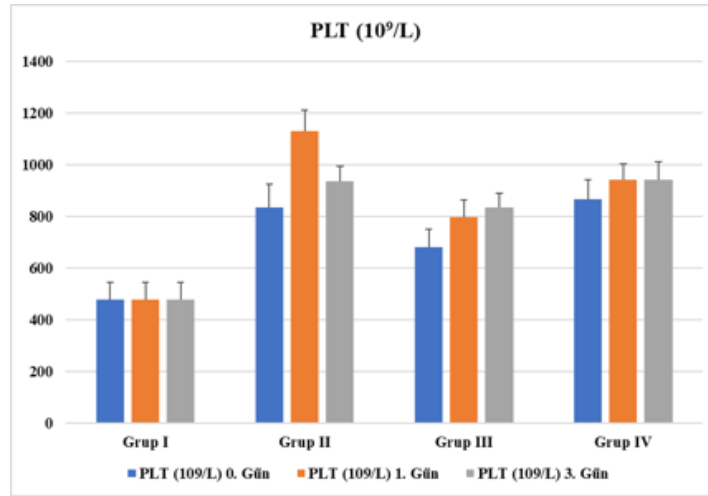
Resim 10. MCV (fL) seviyelerindeki değişimler.

Grup I' de bulunan buzağuların sağaltım gruplarına göre MCV, MHC ve MCHC seviyelerine göre anlamlı düzeylerde farklılıklarının bulunduğu tespit edildi (Tablo 4.1). Grup II' de bulunan buzağuların MCV seviyelerinin 0. ve 1. örnekleme günlerinde anlamlı düzeyde

yüksek olduğu, Grup III ve IV’de ise şekillenen farklılıkların anlamlı olmadığı tespit edildi. Grup II, III ve IV’ de bulunan buzağuların ölçüm zamanlarına göre yapılan karşılaştırmalarında MCH ve MCHC yönünden yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı tespit edildi.



Resim 11. MCH (pg) ve MCHC (g/L) seviyelerindeki değişimler.



Resim 12. PLT ($10^9/L$) seviyelerindeki değişimler.

Sağlıklı Kontrol grubunda (Grup I) bulunan buzağuların PLT sayılarının sağaltım gruplarında (Grup II, III ve IV) bulunan buzağulara kıyasla istatistiksel olarak düşük olduğu 0. gün ölçümlerinde belirlendi. Bununla birlikte 1. gün ölçümlerinde söz konusu farklılık korunur iken Grup II’ de bulunan buzağuların PLT sayılarının diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) yüksek olduğu, 3. gün ölçümlerinde ise söz konusu farklılığın 0. gün seviyelerine gerilediği ancak varlığını koruduğu dikkati çekti (Tablo 1., Resim 12.). Grup II’ de bulunan

buzağuların PLT sayılarının 0. gün ile 1. örnekleme günlerinde $p < 0,05$ seviyesinde 1. gün ölçümü yönü ile yüksek olduğu, Grup III' de ise benzer farklılığın 0. gün ile 3. ölçüm günü arasında yaşandığı, Grup IV' de ise ölçüm günleri açısından anlamlı düzeyde farklılıkların şekillenmediği tespit edildi.

4.2.1. Vitamin D ve Koagülasyon Belirteçleri Bulguları

Pnömoni ve sağlıklı kontrol gruplarına dağılımları gerçekleştirilen buzağulara ait örnekleme günlerinde meydana gelen vitamin D, fibrinojen, D-dimer, protrombin zamanı (PT) ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanlarına (APTT) ait değişimler Tablo 2 de sunuldu.

Tablo 2. Vitamin D ve koagülasyon analizi bulguları

Parametre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P değeri	
	$\bar{X} \pm SH$					
Vitamin D (ng/ml)	0. Gün	14,50 ± 0,62	14,80 ± 0,68	13,99 ± 0,51	14,44 ± 0,33	0,785
	1. Gün	14,50 ± 0,62	14,96 ± 0,36 ^a	17,99 ± 0,80 ^{bY}	17,57 ± 0,54 ^{bY}	0,000
	3. Gün	14,50 ± 0,62	15,55 ± 0,26 ^a	20,33 ± 1,064 ^{bY}	20,11 ± 0,64 ^{bμ}	0,000
Fibrinojen (mg/dL)	0. Gün	2,33 ± 0,096 ^a	4,23 ± 0,25 ^b	4,52 ± 0,30 ^b	4,01 ± 0,19 ^b	0,000
	1. Gün	2,33 ± 0,096 ^a	3,05 ± 0,29 ^{bY}	3,40 ± 0,31 ^b	2,55 ± 0,24 ^{aμ}	0,021
	3. Gün	2,33 ± 0,096 ^a	2,15 ± 0,08 ^{aμ}	3,20 ± 0,35 ^b	3,75 ± 0,33 ^b	0,000
D-dimer (mg/L)	0. Gün	51,15 ± 0,66	53,48 ± 1,66	57,92 ± 4,29	59,21 ± 4,36	0,256
	1. Gün	51,15 ± 0,66 ^a	50,00 ± 0,00 ^a	57,65 ± 2,95 ^a	77,82 ± 5,81 ^{bY}	0,000
	3. Gün	51,15 ± 0,66 ^a	94,03 ± 12,15 ^{bY}	58,50 ± 5,70 ^a	79,28 ± 15,55	0,033
PT (sn)	0. Gün	69,45 ± 6,64 ^a	63,00 ± 3,19 ^{aY}	32,53 ± 2,20 ^{bY}	27,04 ± 1,28 ^{bY}	0,000
	1. Gün	69,45 ± 6,64 ^a	78,10 ± 2,30 ^{aμ}	49,12 ± 5,59 ^{bμ}	50,65 ± 8,03 ^{bμ}	0,004
	3. Gün	69,45 ± 6,64 ^a	46,24 ± 0,95 ^{bμ}	31,45 ± 0,82 ^{bμ}	39,59 ± 7,22 ^{bμ}	0,000
APTT (sn)	0. Gün	78,33 ± 1,39	73,85 ± 3,97 ^Y	90,89 ± 6,20 ^Y	85,55 ± 9,24 ^Y	0,247
	1. Gün	78,33 ± 1,39 ^a	101,86 ± 14,14	89,78 ± 4,90 ^{aY}	119,39 ± 7,71 ^{bμ}	0,010
	3. Gün	78,33 ± 1,39 ^a	110,65 ± 11,35 ^{bμ}	109,03 ± 4,94 ^{bμ}	109,48 ± 10,10 ^{bμ}	0,023

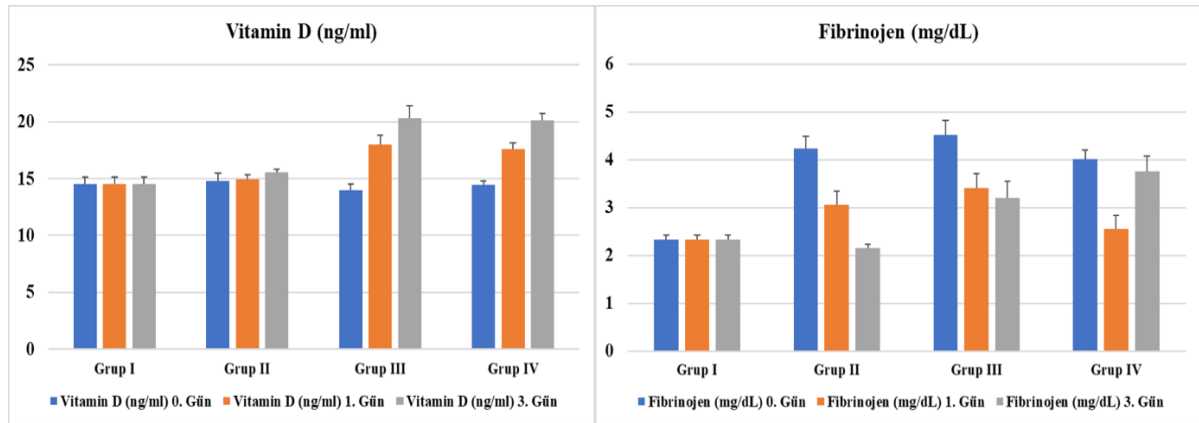
^{a,b}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

^{Y,μ}: Aynı sütunda farklı işaretler ile gösterilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

Gruplara alınan ve randomize olarak dağılımları gerçekleştirilen buzağuların 0. gün ölçümlerinde Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılıkların bulunmadığı belirlendi. Sağlıklı Kontrol grubunda bulunan (Grup I) buzağuların sağaltım uygulaması yapılan gruplarda bulunan buzağulara göre Vitamin D seviyesinin 14,50 ± 0,62 ng/ml seviyelerine kıyasla 1. gün ölçümlerinin sağaltım protokollerinde vitamin D uygulaması bulunan Grup III ve IV deki buzağulara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 2.). Vitamin D seviyelerinin Grup II' de bulunan buzağularda ölçüm günleri açısından istatistiksel anlamlı değişimlerin meydana gelmediği buna karşın Grup III' de bulunan buzağularda 0. gün ile 1. ve

3. günlere kıyasla meydana gelen artışların anlamlı düzeyde olduğu ve yine vitamin D uygulaması yapılan bir diğer grup olan Grup IV’ de 0. 1. ve 3. günlerde yapılan ölçümlerde meydana gelen artışların anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi.

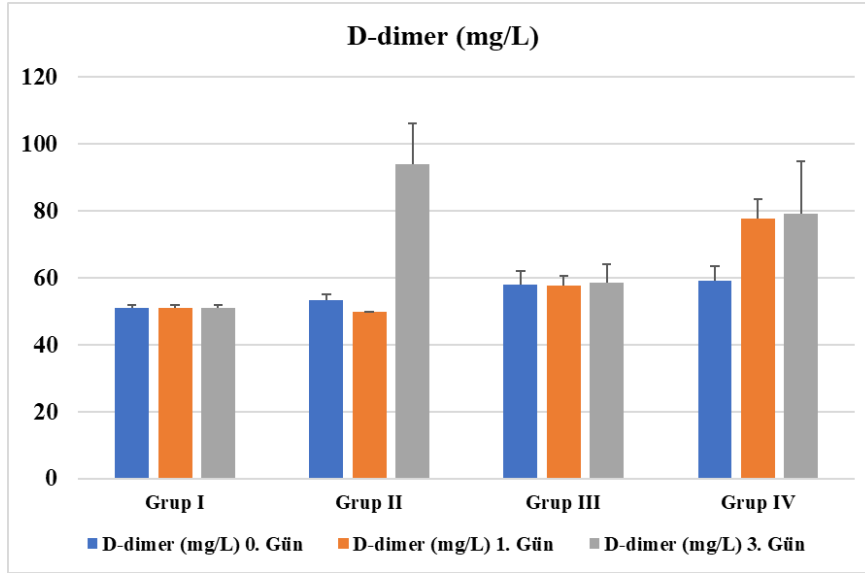
Sağlıklı kontrol grubunda (Grup I) bulunan buzağuların pnömoni gruplarında bulunan buzağulara göre 0. gün sağaltım öncesinde yapılan fibrinojen seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Sağaltım uygulamasının hemen akabindeki 1. gün ölçümlerinde ise Kontrol grubunda (Grup I) bulunan buzağuların fibrinojen seviyelerinin grup II ve Grup III’ de bulunan buzağulara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu buna karşın Grup IV’ de bulunan buzağulara göre anlamlı farklılığın bulunmadığı belirlendi. Gruplar arasında 3. günde yapılan değerlendirmede ise fibrinojen seviyelerinin Grup III ve IV’ de bulunan buzağulara göre Grup II ve sağlıklı kontrol grubunda (Grup I) bulunan buzağulara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Grup II’ de bulunan buzağuların fibrinojen seviyelerinin ölçüm günleri boyunca yaşadıkları düşüşün istatistiksel anlamlı olduğu, buna karşın grup III de yaşanan azalmaların ise istatistiksel öneminin bulunmadığı tespit edildi. Grup IV’ de ise sağaltım uygulamalarının ilk gününde yaşanan fibrinojen seviyesindeki azalmaların sağaltımın 3. gününde yapılan ölçümlere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ancak 0. gün ve 3. gün Grup IV’ de meydana gelen değişimlerin istatistiksel öneminin bulunmadığı tespit edildi. (Tablo 2., Resim 13.)



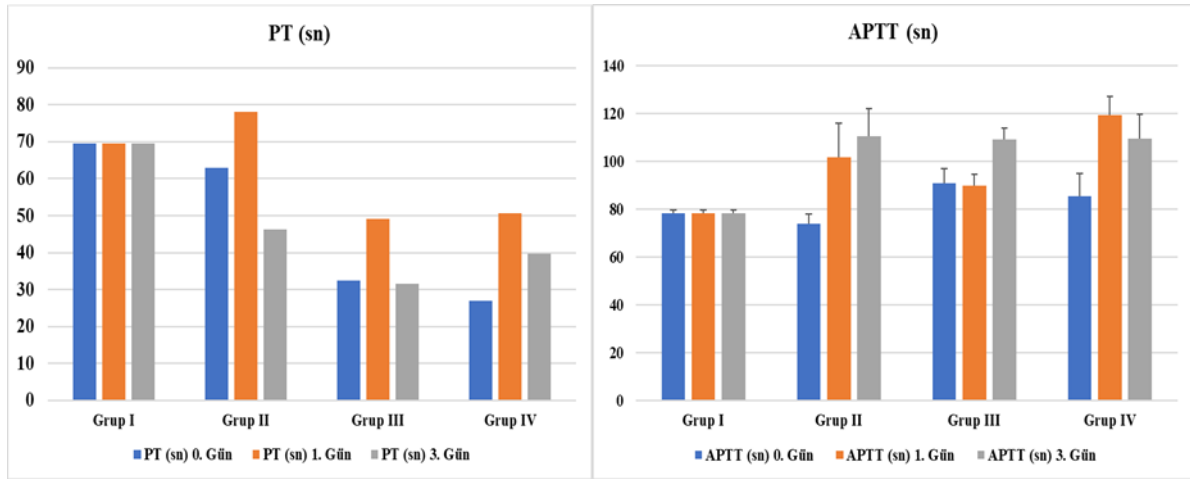
Resim 13. Vitamin D (ng/ml) ve Fibrinojen (mg/dl) konsantrasyonlarındaki değişimler.

D-dimer seviyelerinin 0. gün ölçümlerinden elde edilen sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği farklılıkların sağaltımın ilerleyen 1. ve 3. gün ölçümlerinde meydana geldiği görüldü. Sağaltımın 1. gününde D-dimer seviyelerinin Grup IV’ de bulunan buzağularda anlamlı derecede yüksek olduğu, sağaltımın 3. gününde ise Grup II’ de bulunan buzağuların D-dimer seviyelerinin Grup I ve Grup III’ e kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu

tespit edildi. Grup II' de bulunan buzağuların D-dimer seviyelerinin ölçümlerin 3. gününde anlamlı düzeyde yükseldiği, Grup III'de ölçüm günlerine göre anlamlı değişimlerin bulunmadığı buna karşın Grup IV' de bulunan buzağuların 0. güne kıyasla 1. günde meydana gelen D-dimer konsantrasyonlarındaki artış anlamlı olduğu tespit edildi. (Tablo 2., Resim 14.)



Resim 14. D- dimer (mg/L) konsantrasyonundaki değişimler.



Resim 15. PT (sn) ve APTT (sn) zamanındaki değişimler.

Protrombin zamanlarının 0. gün ölçümlerinin gruplar arası değerlendirmesinde Grup I ve II' de meydana gelen uzamaların Grup III ve IV' de oranla anlamlı derecede uzun olduğu benzer durumun 1. gün ölçümlerinde de korunduğu dikkati çekti. Kontrol grubu olarak şekillendirilen Grup I' deki buzağuların PT zamanlarının 3. ölçüm gününde Grup II, III ve IV' de kıyasla anlamlı derecede uzun olduğu tespit edildi. Gruplar arasında 0. günde yapılan APTT

değerlendirmesinde anlamlı düzeyde değişimler gözlemlenmezken, 1. gün ölçümlerinde grup IV' de meydana gelen APTT süresindeki uzamaların Grup I ve Grup III' e kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu 3. gün ölçümlerinde ise söz konusu parametrede meydana gelen süre artışlarının kontrol grubuna kıyasla her üç grupta istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi. Protrombin zamanında meydana gelen değişimler ölçüm günleri açısından değerlendirildiğinde Grup II' de meydana gelen farklılıkların tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel anlamlı farklı olduğu, Grup III' de 0. gün ile 1. ve 3. günlerde sırası ile PT zamanında uzama ve kısalma yönü ile anlamlı farklılıkların meydana geldiği, benzer durumun grup IV' de görüldüğü tespit edildi. Grup II' de bulunan buzağuların APTT süreleri incelendiğinde sağaltım uygulamasının 0. ve 3. günü arasında meydana gelen uzamanın anlamlı düzeyde olduğu, benzer anlamlı süre artışlarının Grup III' de bulunan buzağularda 1. ve 3. günde şekillendiği, Grup IV' de ise bu artışların yalnızca 0. ve 1. ölçüm günleri arasında görüldüğü tespit edildi. (Resim 15).

5. TARTIŞMA

Süt sığırcılığı işletmelerinde diğer tüm hastalıkların yanında sığır respiratuvar hastalıkları kompleksinin yaygın görülmesi etkilenen hayvanlarda canlı ağırlık artışıdaki azalmalar gibi verim kayıplarının yanında sağaltım ve profilaksi açısından yapılan uygulamalar göz önüne alındığında dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun olmakla dikkati çekmektedir. Sığır respiratuvar hastalıkları kompleksinin oluşturduğu inflamatorik tabloya bağlı olarak bronş, bronşioller ve plera gibi solunum sistemi kompartmanlarının etkilenmesi ile ölümle sonuçlanabilen ciddi lezyonların oluşmasına neden olduğu tanımlanmaktadır (Veit ve Farrell, 1978). Hastalığın hazırlayıcı faktörleri ve viral ve bakteriyel etiyolojilerinin kombine olması ile geri dönüşümü kısmen mümkün olmayan lezyonların şekillendiği görülmektedir. Bununla birlikte *manheimia hemolitica* ve *pasteurella multocida* gibi bakterilerin ortamdaki popülasyonlarının artmasına bağlı olarak bakteriyel bir pnömoni ile komplike durumlar ile sıklıkla karşılaşmaktadır (Novert, 2002). İşletmelerde buzağılarda pnömoniyeye bağlı olarak mortalite oranlarının %2,2 ile % 9,4 düzeylerinde değişim gösterdiği bildirilmektedir (Virtala ve diğerleri, 1996; Waltner-Toews ve diğerleri, 1986). Söz konusu oranlardaki değişimlerin geniş bir aralıkta bulunuyor olması işletmenin yönetsel koşullarının (buzağuların yoğunluğu, altlık materyalleri, ortamın ventilasyon durumu) farklılığı yanında çevresel anlamda ortamda bulunan oportunistik patojenlerin varlığı ve çeşitliliği ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmektedir (Thomas ve diğerleri, 1978). İşletmelerde genel anlamda bakıldığında geçmiş yıllarda hastalıkların klinik tablolarının sınıflandırılmasındaki eksiklikler günümüz süreçlerinde giderilmiş bulunmakta ve özellikle pnömoni bulguları gösteren buzağuların klinik sınıflandırması gerçekleştirilebilmektedir. Bu kapsamda Leruste ve ark., (2012), pnömoniyeye bağlı ölümleri şekillenmiş hayvanlarda yaptıkları patolojik ve klinik denemelerde akciğerlerde gözlemlenen patolojik lezyonların derecesi ile klinik bulgular arasında bir korelasyonun bulunduğunu tespit etmiştir. Söz konusu sınıflandırma ve derecelendirme yaklaşımı sayesinde işletmelerde bulunan hastalığa maruz kalmış buzağuların klinik bulgularının gözlemlenmesi ve kayıt altına alınması ile hem işletme içerisindeki buzağı gruplarının değerlendirmesi hem de bireysel anlamda buzağının hastalıktan etkilenme derecesinin belirlenmesi ile pnömoni durumunun şiddeti ile ilişkili klinik yaklaşımların belirlenmesi sağlanmıştır (McGuirk ve Peek, 2014). Benzer şekilde araştırmamızda gruplar içerisine dahil edilen buzağuların

değerlendirmesinde de bahsedilen skorlama sisteminden yararlanılmış olup total skorları ≥ 5 olan ya da bir ve birden fazla klinik parametresi değerlendirmesi 2 veya 3 olan hayvanlar hasta olarak kabul edilmiş ve gruplara randomize olarak dağıtıldı. Gruplara alınan buzağılarda klinik skorlamaları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Buczinski ve diğerleri., (2014) klinik, ultrasonografik ve torasik oskültasyonların sığır solunum sistemi hastalıkları kompleksi durumlarında klinik karşılaştırmalarını değerlendirdikleri araştırmalarında klinik skorlama yönteminin kullanılmasının ultrasonografik yaklaşımların hastalığın belirlenmesindeki oranlarını %41,1 den %71,4 seviyelerine kadar yükselttiğini ifade etmektedir. Araştırmamız kapsamında kullanılan buzağılar da kullanılan skorlama işleminin gruplara dağıtılan buzağılarda bahsedilen araştırmalar ile uyumlu bir şekilde benzer laboratuvar bulgulara sahip hayvanların değerlendirmeye alınmasını sağladığı düşünülmektedir.

Klinik değerlendirme ve akciğer oskültasyonları temelinde çalışma gruplarına dahil ettiğimiz buzağuların sağaltım protokollerinde konvansiyonel olarak uygulanan antibiyotik ve NSAID (Steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar) sınıfı ilaçlar kullanıldı. Bu kapsamda hasta grupların tamamına antibiyotik olarak tilmicosin, NSAID olarak da meloksikam tercih edildi. Binversie ve diğerleri., (2020) tarafından yapılan kohort bir araştırmada yalnızca akciğer oskültasyonu ve klinik skorlamaya göre yapılan değerlendirme sonrasında antibiyotik kullanımına bağlı olarak işletmelerdeki pnomoniye bağlı mortalite oranlarını ve gelişme geriliklerini giderebildiklerini belirtmektedir. Buna karşın araştırmacılar söz konusu uygulamaya yönelik daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ve muhakkak suretle akciğer ultrasonografisinin klinik değerlendirmeye dahil edilerek olası re-enfeksiyonların ve hayvanlardaki gelişme geriliğinin engellenmesi yönü ile yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bunun yanında pnomonili buzağuların tanı ve prognozunda önemli yer tutabilecek biyobelirteçlerin incelendiği bir araştırmada yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde tilmicosin' nin yüksek derecede mannemia hemolitica ya karşı etkin olduğu bildirilmektedir (İder, 2019). Araştırmamız kapsamında kullandığımız buzağılarda da hemen tüm gruplardaki buzağuların 48 saat ara ile tilmicosin uygulaması sonrası klinik skorlarının tamamen ortadan kaybolduğu ve klinik iyileşmenin sağlandığı gözlemlendi. Literatür bilgilerle paralel olarak buzağılarda yalnızca klinik skorlama ve oskültasyon bulgularına dayanarak yapılacak olan antibiyotik ve NSAID ilaç uygulamalarının hastaların sağaltım ve prognozunda önemli derecede gelişme sağladığı sonucuna ulaşıldı. Benzer şekilde farklı gruplarda bulunan 2 buzağının klinik iyileşmesinin tam olarak sağlanamadığı ve çalışmanın takibindeki 2 hafta sonrasında akut bir alevlenmeye bağlı olarak olguların nüks ettiği gözlemlendi. Binversie ve

ark., (2020) tarafından yapılan araştırmanın sonuçlarına paralellik gösterecek seviyede pnömoni şikâyeti ile müdahale edilen vakalarda yalnızca oskültasyon ve klinik değerlendirmenin yüksek düzeyde yeterli olmayacağı ilerleyen araştırmalarda ultrasonografik değerlendirmelerin gerçekleştirilerek sağaltımdan olan başarı şansını artırmaya yönelik girişimlerin güncellenerek uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Ağırlıklı olarak sığırlarda özellikle de buzağılık dönemi içerisinde sığır solunum sistemi enfeksiyonlarının varlığı ve şiddetine bağlı olarak profilaksi ve metaflaksi anlamında birçok girişimsel uygulama yapılmaktadır. Buzağılarda meydana gelen enzootik pnömoninin primer bakteriyel ajanlarından birinin de *Pasteurellosis* olduğu bilinmektedir (Abutarbush ve diğerleri, 2012; Kabeta ve diğerleri, 2015; Ramadan ve diğerleri, 2019). Araştırmamız kapsamında pnömoni grupları içerisine dahil edilen hastaların etiyolojik incelemeleri yapılamamış olması nedeni ile şekillenen pnömonin bakteriyel ve/veya viral bir etiyolojik dağılımı hakkında fikir sahibi olunamadı. Buna karşın sağaltım öncesindeki 0. gün ölçümlerinde gerçekleştirilen hematolojik veriler ve klinik tablo değerlendirildiğinde pnömoni gruplarına alınan hastaların nötrofilik lökositoz durumunun hakim olduğu gözlemlendi. Söz konusu nötrofilik lökositosis tablosunun Grup II, III ve IV’ de bulunan buzağılarda gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıkların bulunmadığı ancak her bir sağaltım grubu içerisinde 0. gün ve 3. gün ölçümleri arasında anlamlı düzeyde azalmaların bulunduğu belirlendi. Deneysel olarak *Mycoplasma bovis* ile enfekte edilen buzağuların tilmicosin uygulaması sonrasında hematolojik parametrelerinin değerlendirildiği bir araştırmada sağaltım sonrasında lenfosit sayılarının anlamlı bir şekilde azaldığı ve sağlıklı kontrol seviyelerine gerilediği belirtilmektedir (Fraser ve diğerleri, 2014). Yalnızca tilmikosin değil farklı antibiyotik ve non-steroidal ilaç uygulamalarının karşılaştırıldığı farklı bir araştırmada da pnömoni ve otitis media klinik bulguları gösteren buzağılarda kullanılan her iki grup antibiyotik ve NSAID ilacın lökosit sayılarını anlamlı derecede azalttığı ve klinik iyileşmeye yardımcı olduğu belirtilmektedir (Bringhenti ve diğerleri, 2021). Araştırmamız kapsamında pnömoni gruplarına dahil edilen buzağılara da farklı sağaltım uygulamaları baz alınarak alt gruplar oluşturuldu. Bu kapsamda gerek Grup II, III ve IV de bulunan buzağuların hematolojik değişimlerinde yaşanan istatistiksel farklılıkların literatürler de bildirilen veriler ile paralellik gösterdiği ayrıca lökosit sayılarındaki azalmanın her bir grup içerisinde Grup IV’ de bulunan buzağılarda meydana geldiği tespit edildi. Araştırmada değerlendirilen pnömoni grubundaki buzağuların lökosit sayılarındaki değişimlerin geneli incelendiğinde sağaltım sonrası 3. gün değerlerinin kontrol grubunda bulunan sağlıklı buzağular ile seviyeye geldiği belirlendi. Bringhenti ve diğerleri, (2021), farklı

antibiyotik uygulamaları ile birlikte gerçekleştirilen NSAID ilaç uygulamalarının lökosit sayılarındaki azalmaların farklı derecelerde meydana gelmesinin nedenini her iki ilaç kombinasyonlarının bir arada uygulanmasına bağlı olarak antibiyotiklerin oluşturdukları farmakokinetik değişimler ile açıklamakta olup söz konusu nonsteroidal ilaçların makrolit ve florfenikol gibi geniş dağılım hacmine sahip antibiyotiklerin kinetiklerini etkilediklerini bildirmektedir. Araştırmamız kapsamında da benzer bir durum şekillenmiş olabileceği düşünülmekle birlikte Grup II, III ve IV’de bulunan hayvanların lökosit sayılarındaki 3. gündeki istatistiksel anlamlı olmayan farklılıkları açıklar niteliktedir. Pnömoni gruplarında bulunan buzağuların RBC, HGB, HCT, MCV, MCH ve MCHC seviyeleri değerlendirildiğinde Grup I’ de bulunan buzağulara kıyasla 0. gün seviyelerinde anlamlı farklılıkların bulunduğu belirlendi. Söz konusu farklılıklar sağaltım uygulamasının tekrarlayan günlerinde de gözlemlense de büyük farklılıklardan kaynaklanmadığı araştırmada kullanılan buzağuların bir örnek olmayışından kaynaklandığı düşünüldü. Bununla birlikte pnömoni gruplarına alınan buzağuların hematolojik verilerinin klinik olarak belirlenemeyecek düzeyde (< %5) dehidrasyon tablosunun bulunması söz konusu farklılara sebepleri arasında yer almaktadır.

Trombosit sayılarının değerlendirilmesi ile ilişkili olarak genellikle homeostaziz ve tromboziz durumlarına yaklaşımlar göz önünde olmakta olup enfeksiyon süreçlerinde immun yanıtla olan ilişkileri genelde göz ardı edilmektedir. Özellikle inflamatorik süreçlerin aktifleşmesi ile dolaşımda normal olarak bulunan trombositlerin aktifleşerek fizyopatolojik durumlarda görev aldığı bildirilmektedir (Campbell ve diğerleri, 2012; Morrel ve diğerleri, 2014; Semple ve diğerleri, 2011). Trombositopeni durumları acil servise pnömoni şikayeti ile yatışı gerçekleştirilen hastalarda Amerikan thoraks derneği tarafından mortalitenin belirlenmesinde kullanılması gereken bir biyo-belirteç olduğu vurgulanmaktadır (Brogly ve diğerleri, 2007; Katz ve diğerleri, 2011). Buna karşın trombozitis durumlarının ise inflamatorik süreçlerin bir belirteci olarak karşımıza çıktığı acil serviste pnömoni durumlarının belirlenmesinde zayıf bir indikatör olduğu kanaati taşımaktadır (Mandell ve diğerleri, 2007). Hekimlik alanında yapılan araştırmalar göz önüne alındığında sistemik enfeksiyonun derecelendirilmesinde ve sistemik inflamatorik cevabın düzeyinin belirlenmesinde genellikle lökositozis gibi durumlar değerlendirilmektedir. Toplum kökenli pnömoni olgularının hematolojik değerlendirmelerinde lökositozis ile birlikte gelişen trombositopeni durumlarının hastaların belirgin bir yaygın damar içi pıhtılaşma ya da çok şiddetli sepsis durumu ile karşılaşıya olduğu kanaatinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Yeaman ve diğerleri, 2006). Ayrıca koagülasyon sisteminde trombositler aracılığı ile gerçekleştirilen bu savunma hattının

hastalarda enfeksiyonun varlığının ve şiddetinin yönünün belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (Elzey ve diğerleri, 2005; Mandell ve diğerleri, 2007). Araştırmamız kapsamında değerlendirmeye alınan pnömoni gruplarındaki buzağuların trombosit seviyelerinin sağlıklı oldukları belirlenen Grup I' deki buzağulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Grup II, III ve IV' de farklı sağaltım uygulamaları gerçekleştirilen buzağularda 0. gün ortalamaları arasında farklılıkların olmadığı tespit edildi. Grup II' de bulunan buzağuların trombosit sayılarının sağaltım uygulaması sonrasındaki 1. gün ölçümlerinde istatistiksel anlamlı düzeyde artışların şekillendiği ve 3. gün ölçümlerinde ise bu seviyenin 0. gün ölçümleri ile istatistiksel farklılık bulunmayacak seviyeye gerilediği tespit edildi. Grup III ve IV' de ise trombosit sayılarının kendi içerisindeki günlerde yapılan karşılaştırmalarında anlamlı değişimler göstermediği belirlendi. Tüm sağaltım gruplarında kullanılan farklı sağaltım girişimlerine rağmen trombosit sayılarındaki değişimlerin istatistiksel anlamlı olmasa da artış gösterdiği tespit edildi. Yukarıda bahsedilen literatür bilgileri ışığında söz konusu farklılıkların pnömoni gruplarına alınan buzağularda şekillenen enfeksiyon süreçlerinin lokal anlamda sınırlı düzeyde devam ettiği ve her ne kadar klinik iyileşme gerçekleşmiş olsa da trombosit sayılarında meydana gelen artışların inflamatorik süreçlerin henüz sonlanmakta olduğu kanaatini uyandırmaktadır.

Buzağularda meydana gelen pnömoni durumlarında trombosit sayılarında meydana gelen değişimler değil ağırlıklı olarak hematolojik açıdan lökosit seviyelerinde değişimler meydana gelmektedir. Lökosit seviyelerinde meydana gelen bu değişimleri sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptitler etkilemekle birlikte klinik olarak yansımaları da hastalığın derecesini göstermektedir (Mohammadi ve diğerleri, 2006). Patojenler tarafından etkilenen monositler ve makrofajların çeşitli sitokinlerin salınımına neden olduğu başlıca da interlökin 1, 6 ve TNF alfa gibi birçok sitokinin salınımından sorumlu olduğu gösterilmektedir (Zhang ve Jianxiong, 2007). Sitokinler bir grup sinyal molekülü olup immun sistem hücrelerinin, immun sistem organlarının ve diğer organların arasındaki haberleşme ağının vazgeçilmez unsurlarındandır (Zhang ve Jianxiong, 2007). Interlökin 1 β beden ısısının artışları ve immun regülasyonun sağlanmasında (Malazdrwich ve diğerleri, 2001; Zhang ve Jianxiong, 2007), IL-6 proinflamatuvar sitokin yapısında görev yapmasının yanında B hücrelerinin stimülasyonu ve akut faz proteinlerinin sentezlenmesinin başlatılması gibi etkileri bulunmaktadır (Ishihara ve Hirano, 2002; Zhang ve Jianxiong, 2007). Özellikle bronşların enfeksiyonlarının geliştiği enzootik pnömoni gibi durumlarda IL-8 seviyesindeki değişimlerin kritik bir rol oynadığı belirtilmekte ayrıca IL-10 seviyelerinde meydana gelen değişimlere bağlı olarak da farklı

immün hücrelerde farklı değişimler meydana gelmektedir (Malazdrwich ve diğerleri, 2001; Zhang ve Jianxiong, 2007). Birçok araştırmacı tarafından yağda çözünen bir vitamin olan Vitamin D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol)' ün immün sistemin regüle edilmesinde ve konakçının dirençliliğinin artırılması ve intraselüler infeksiyonlarda hücrelerin tipine ve durumuna göre değişmekle birlikte aktivitesinde önemli düzenleyici etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (Bikle, 2009; Guillot ve diğerleri, 2010; Lippolis ve diğerleri, 2011; Sacco ve diğerleri, 2012). Vitamin D₃' ün immün sistem için gerekli olan proteinlerin sentezinde görev aldığı bilinmektedir. Söz konusu proteinler ekzojenöz ve endojenöz birçok patojenin eliminasyonundan sorumludur (Carmeliet ve diğerleri, 2015; Christakos ve diğerleri, 2010; Heikkinen ve diğerleri, 2011; Meyer ve diğerleri, 2012; Handelt ve diğerleri, 2013). Hüresel araştırmalarda Vitamin D' nin immün regülatör ve antiinflamatuar etkinliklerinin bulunduğu belirtilmektedir. Özellikle birçok araştırmada Vitamin D' nin adaptif ve doğmasal bağışıklık sistemi üzerinde regülatör etkilerinin bulunduğu vurgulanmaktadır. Özellikle pro-inflamatuar sitokinlerden TNF α , IL-1 β , IL-6, ve IL-8 seviyelerinde azalmaları sağladığı ve vitamin d reseptörleri aracılığı ile de selüler aktivasyonlar şekillendirdiği bilinmektedir. Tüm immün sistem hücrelerinde vitamin D reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir (Calton ve diğerleri, 2015; Carmeliet ve diğerleri, 2015; Chirumbolo ve diğerleri, 2017; Christakos ve diğerleri, 2010; Handelt ve diğerleri, 2013; Heikkinen ve diğerleri, 2011; Hymoller ve diğerleri, 2010; Meyer ve diğerleri, 2012;). Söz konusu verilerden yola çıkarak gerçekleştirilen araştırmamız kapsamında gerek pnömoni gruplarında gerekse de sağlıklı Grup I buzağılarının 0. gün ölçümlerinde Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı tespit edildi. Vitamin D uygulanan Grup III ve Grup IV' deki buzağılarda ise uygulamadan sonra anlamlı artışların meydana geldiği ve 3. gün yapılan ölçümlerdeki vitamin D seviyelerinin gerek Grup III gerekse de Grup IV' de Grup I ve II' ye kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Söz konusu değişimler göz önüne alındığında araştırmamız kapsamında uygulanan Vitamin D' nin pnömonili buzağılarda vitamin D seviyesini artırdığı tespit edildi. Enfeksiyon durumlarında azalan ve negatif akut faz proteini olarak da nitelendirilmeye başlanan vitamin D' nin buzağılarda ishal durumlarında seviyelerinin sağlıklı hayvanlara kıyasla anlamlı derecelerde azaldığı (Özalp ve Erdoğan, 2019) belirtilmesine rağmen araştırmamız kapsamında değerlendirilen pnömoni buzağıların 0. gün ölçümlerinde istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı görüldü. Vitamin D' nin ölçümleri açısından laboratuvar uygulamalarında bir örneklilik sağlanması güçlük arz etmektedir. Özellikle vitamin D ölçümlerinin hangi metodolojik yöntemle yapıldığının belirlenmesi ve takibinin sağlanması önemlidir (Lai ve diğerleri, 2010). Vitamin D seviyelerinin belirlenmesinde HPLC gibi bir yöntem kullanılmıyor

ise özellikle serum albümin seviyelerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Serum albümin seviyelerindeki değişimler Vitamin D ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir (Reid ve diğerleri, 2011). Araştırma kapsamında irdelenen buzağuların analizleri immunokromotografik test tekniği ile gerçekleştirilmiş olup serum ya da plazma albümin düzeyleri ile ilişkili olarak bir ölçüm gerçekleştirilememiştir. Gruplar arasında 0. günlerde Vitamin D seviyeleri arasında enfeksiyonun varlığına ve değişen derecedeki şiddetine rağmen farklılığın bulunmaması ölçüm metodu ve albümin ölçümlerinin gerçekleştirilememesi ile açıklanabilir.

Yangısal mediatörlerin en eski ve yaygın kullanılan bir parametresi olan fibrinojen seviyelerinin araştırmamız kapsamında değerlendirilen buzağularda 0. gün ölçümlerinde Grup I ile Grup II, III ve IV arasında istatistiksel anlamlı yüksek olduğu belirlendi. Sağaltım uygulamaları yapılan buzağularda antibiyotik ile birlikte non-steroidal ilaç uygulaması yapılan Grup II ve Grup IV' deki buzağularda sağaltımın devam eden günlerinde fibrinojen seviyelerinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Grup III' de bulunan buzağularda ise antibiyotik sağaltımı ile birlikte yalnızca vitamin D uygulamasında klinik iyileşmenin sağlandığı ancak fibrinojen seviyelerindeki değişimlerin azalma yönlü olmasına karşın istatistiksel bir öneminin bulunmadığı belirlendi. Deneysel olarak enfekte edilen buzağularda yalnızca vitamin D uygulaması ile gerçekleştirilen sağaltımın değerlendirildiği bir araştırmada vitamin D uygulamasının tek başına enfeksiyonu kontrol altına almaya yeterli olduğu bununla birlikte özellikle sitokin yanıtın vitamin D uygulanan buzağularda daha ılımlı seyrettiği bildirilmektedir (Asgharpour ve diğerleri, 2020). Belirtilen güncel araştırma ile uyumlu olarak non-steroidal antiinflatuvar bir ajan yerine vitamin D uygulanan araştırmamızda da fibrinojen seviyelerinin azaldığı ancak söz konusu azalmanın istatistiksel bir öneminin bulunmadığı tespit edildi. Bununla birlikte vitamin D uygulamasının yanında antibiyotik ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaç uygulanan grupta (Grup IV) uygulamanın 1. gününde çok hızlı bir fibrinojen azalmasının meydana geldiği ilerleyen 3. gün ölçümünde ise fibrinojen seviyelerinin yalnızca vitamin D ve antibiyotik uygulanan grup III buzağuları ile benzer seviyeye geldiği belirlendi. Klasik sağaltım uygulamaları arasında yer alan nonsteroidal antiinflatuvar ve antibiyotik uygulamasının fibrinojen seviyelerini en etkin ve hızlı bir şekilde düşürdüğü tespit edildi. Söz konusu değişimler göz önüne alındığında Vitamin D uygulamasının antiinflatuvar bir etki göstermesinin yanında bu etkiyi nonsteroidler gibi tamamen ortadan kaldırmadığı buna karşın ortadan kaldırmak yerine yukarıda bahsedilen literatürler ile de uyumlu olacak şekilde regülatör bir etkinlik gösterdiği ve immun sistem hücreleri ile daha koordineli bir enfeksiyon yönetme süreci şekillendirdiği kanaatine varıldı.

Gruplarda bulunan buzağuların D-dimer seviyelerinin 0. gün ölçümlerin gruplar arasında farklılığın bulunmadığı 1.gün ölçümlerinde ise Grup IV' de bulunan buzağuların D-dimer seviyelerinde anlamlı düzeyde artışlar bulunduğu tespit edildi. Söz konusu parametre açısından en yüksek değişimin Grup II' de bulunan buzağularda gözlemlendiği görüldü. Grup II' de bulunan buzağularda fibrinojen seviyelerinde meydana gelen azalmaların D-dimer yönü ile artan fibrinolitik süreçlerin yansıması olarak şekillendiği belirlendi. Son yıllarda pnömonili hastalara farklı bir bakış açısı kazandıran Covid-19 salgını ile birlikte yapılan araştırmalarda vitamin D seviyelerinde meydana gelen azalmaların D-dimer seviyelerinde artışlar ile karakterize olduğu bildirilmektedir (Elibol ve Baran, 2021). Buna karşın farklı bir araştırmada pnömoni bulguları gösteren hastalar ile kontrol grubunda bulunan sağlıklı insanların Vitamin D seviyelerine paralel olarak D-dimer seviyelerinde de artışların meydana geldiği belirtilmektedir (Rastogri ve diğerleri, 2020). Araştırmamızda meydana gelen değişimler irdelendiğinde sağaltım sonrası en yüksek D-dimer seviyelerinin yalnızca antibiyotik ile birlikte non-steroidal ilaç kullanılan gruplarda şekillendiği bu durumda yangısal süreçlerin hızlı bir şekilde ilaçlar ile baskılanmasına bağlı olarak fibrinojen yıkım ürünlerinin daha hızlı şekillenmesinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanabilir.

Protrombin ve Aktive trombobastin zamanının değişimlerin incelendiği araştırmamızda PT zamanında meydana gelen kısalmaların vitamin D uygulaması yapılan Grup III ve IV' deki buzağularda daha stabil olduğu tespit edildi. Özellikle 3. günde yapılan ölçümlerde gruplar arasında meydana gelen bu farklılıklar vitamin D uygulamasının kanama zamanları üzerine olumlu yönde etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte APTT zamanlarında yapılan değerlendirmede tüm gruplarda APTT zamanlarının uzadığı ve söz konusu değişimlerin uygulamaların takip eden günlerde artma eğiliminde olduğu belirlendi. Vitamin D uygulamasının koagülasyon belirteçleri üzerine olan etkileri bilinmekle birlikte serum vitamin D seviyelerinin ovarian yetmezliği bulunan hastalarda D-dimer seviyeleri ile negatif bir korelasyon içinde bulunduğu bildirilmektedir (Kebapçılar ve diğerleri 2013). Bununla birlikte erken gebelik dönemindeki preeklamsiyeli hastalarda APTT zamanlarının Vitamin D uygulanan grupta daha fazla uzama yönlü eğiliminin bulunduğu belirtilmektedir (Yu ve diğerleri, 2019). Ayrıca tromboembolili hastalarda antitromboembolik tedavinin gerçekleştirilmesi için rutin sağaltımda kullanılan warfarine ilaveten yapılan vitamin D uygulamalarının warfarinin daha düşük dozlarda kullanılmasını sağladığı ve APTT seviyelerini uzatıcı yönde etkisinin bulunduğu belirtilmektedir (Hejazi ve diğerleri, 2017). Araştırmamızda

vitamin D uygulamasına maruz kalan gruptaki PT ve APTT zamanlarındaki değişimlerin belirtilen literatürler ile uyumlu olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pnömonili buzağlarda Vitamin D uygulamasının koagülasyon parametreleri üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bu araştırma ile buzağlarda pnömoni durumlarında rutin konvulsiyonel sağaltım girişimleri arasında bulunan antibiyotik ve non-steroidal anti enflamatuvar ilaç uygulamalarının klinik iyileşmenin sağlanmasında olumlu sonuçlarının bulunduğu belirlendi. Pnömoni gibi yangısal durumların oluşturacağı sepsis ve sepsisin kontrolünde yangısal sürecin kontrolünde doğrudan uygulanan baskılayıcı ilaçların Fibrinojen, D-dimer, PT ve APTT zamanları üzerine olumlu etkilerinin bulunmasına karşın, yangısal süreçlerin regülasyonundan sorumlu hücrelerin görevlerini baskılamak yerine vitamin D gibi bir regülatör ajan kullanarak yönetmenin koagülasyon parametreleri açısından daha olumlu sonuçlarının bulunduğu belirlendi.

Planlanan çalışmanın spesifik bir hastalık etkeni ile birlikte deneysel bir enfeksiyon modeli üzerinde gerçekleştirilmesinin ve kontrol grubunda bulunan hayvanların da benzer ilaçlar kullanılarak karşılaştırmaların yapılmasının, vitamin D uygulamasının koagülasyon parametreleri üzerine olan olumlu etkilerinin daha belirgin şekilde ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abbas Panah, H., Ghazvini, K., Mohammadi, G. R. (2006). Antimicrobial susceptibility testing of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from calves with dairy calf pneumonia. *Archives of Razi Institute*, 61(2), 91-96.
- Abutarbush, S. M., Schunicht, O. C., Wildman, B. K., Hannon, S. J., Jim, G. K., Ward, T. I., ... Booker, C. W. (2012). Comparison of enrofloxacin and ceftiofur sodium for the treatment of relapse of undifferentiated fever/bovine respiratory disease in feedlot cattle. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(1), 57.
- Adams, J. S., ve Gacad, M. A. (1985). Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *The Journal of Experimental Medicine*, 161(4), 755-765. doi:10.1084/jem.161.4.755
- Adams, J. S., Sharma, O. P., Gacad, M. A., Singer, F. R. (1983). Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 72(5), 1856-1860. doi: 10.1172/JCI111147
- Adams, J. S., Singer, F. R., Gacad, M. A., Sharma, O. P., Hayes, M. J., Vouros, P., Holick, M. F. (1985). Isolation and structural identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(5), 960-966. doi: 10.1210/jcem-60-5-960
- Adorini, L., ve Penna, G. (2009). Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Human Immunology*, 70(5), 345-352. doi: 10.1016/j.humimm.2009.01.016
- Adorini, L., Penna, G., Giarratana, N., ... Uskokovic, M. (2003). Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 227-233. doi: 10.1002/jcb.10340
- Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., Ciaprini, C., Rocchi, G., ... Bergamini, A. (2009). 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*, 45(3), 190-197. doi: 10.1016/j.cyto.2008.12.009

- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881-886.doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755
- Asgharpour, P., Dezfouli, M. R. M., Nadealian, M. G., Eftekhari, Z., ... Borojeni, G. R. N. (2020). Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on clinical symptoms, pro-inflammatory and inflammatory cytokines in calves with experimental pneumonia. *Research in Veterinary Science*. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.04.018
- Baeke, F., Korf, H., Overbergh, L., Verstuyf, A., Thorrez, L., Van Lommel, L., ... Mathieu, C. (2011). The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+ CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *The Journal of Immunology*, 186(1), 132-142.doi: 10.4049/jimmunol.1000695
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., ... Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 10(4), 482-496.doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001
- Banchereau, J., ve Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Scientific Reports*. 392(6673), 245-252.
- Barlow, P. G., Svoboda, P., Mackellar, A., Nash, A. A., York, I. A., Pohl, J., ... & Donis, R. O. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS One*, 6(10), e25333.doi: 10.1371/journal.pone.0025333
- Barrat, F.J., Cua, D. J., Boonstra, A., Richards, D.F., Crain, C., Savelkoul, H.F., ... O'Garra, A. (2002). In vitro generation of interleukin 10–producing regulatory CD4+ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)–and Th2-inducing cytokines. *The Journal of Experimental Medicine*, 195(5), 603-616.doi: 10.1084/jem.20011629.
- Battersby, A. J., Kampmann, B., & Burl, S. (2012). Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.doi: 10.1155/2012/430972
- Bergman, P., Lindh, Å.U., Björkhem-Bergman, L.,... Lindh, J. D. (2013). Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 8(6), e65835.doi: 10.1371/journal.pone.0065835

- Berry, D.J., Hesketh, K., Power, C.,...Hyppönen, E. (2011). Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition*, 106(9), 1433-1440.doi: 10.1017/S0007114511001991
- Bhalla, A.K., Amento, E.P., Serog, B., ... Glimcher, L.H. (1984). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *The Journal of Immunology*, 133(4), 1748-1754.
- Bikle, D.D. (2008). Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(4), 348-352.doi: 10.1097/MNH.0b013e3282ff64a3
- Binversie, E.S., Ruegg, P.L., Combs, D. K., ... Ollivett, T.L. (2020). Randomized clinical trial to assess the effect of antibiotic therapy on health and growth of preweaned dairy calves diagnosed with respiratory disease using respiratory scoring and lung ultrasound. *Journal of Dairy Science*, 103(12), 11723-11735.doi: 10.1097/MNH.0b013e3282ff64a3
- Blondon, M., Biver, E., Braillard, O., Righini, M., Fontana, P., ... Casini, A. (2019). Thrombin generation and fibrin clot structure after vitamin D supplementation. *Endocrine connections*, 8(11), 1447-1454.doi: 10.1530/EC-17-0161
- Boonstra, A., Barrat, F. J., Crain, C., Heath, V. L., Savelkoul, H. F., & O'Garra, A. (2001). 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 167(9), 4974-4980.doi: 10.4049/jimmunol.167.9.4974
- Brennan, A., Katz, D.R., Nunn, J. D., Barker, S., Hewison, M., Fraher, L.J., ... O'Riordan, J.L. (1987). Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*, 61(4), 457.
- Bringhenti, L., Pallu, M., Silva, J.C., Tomazi, T., Tomazi, A.C.C.H., Rodrigues, M.X., ... Bicalho, R.C. (2021). Effect of treatment of pneumonia and otitis media with tildipirosin or florfenicol+ flunixin meglumine on health and upper respiratory tract microbiota of preweaned Holstein dairy heifers. *Journal of Dairy Science*.doi: 10.3168/jds.2020-19945
- Brogly, N., Devos, P., Boussekey, N., Georges, H., Chiche, A., ... Leroy, O. (2007). Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*, 55(2), 136-140.doi: 10.1053/j.jvca.2018.04.017

- Buczinski, S., Forté, G., Francoz, D., ... Bélanger, A.M. (2014). Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 234-242.doi: 10.1111/jvim.12251
- Cantorna, M.T. (2010). Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 286-289.
- Carmeliet, G., Dermauw, V., ... Bouillon, R. (2015). Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 621-631.doi: 10.1016/j.beem.2015.06.001
- Chen, S., Sims, G.P., Chen, X.X., Gu, Y. Y., Chen, S., ... Lipsky, P.E. (2007). Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1634-1647.doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634
- Chirumbolo, S., Bjørklund, G., Sboarina, A., ... Vella, A. (2017). The role of vitamin D in the immune system as a pro-survival molecule. *Clinical Therapeutics*, 39(5), 894-916.doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.021
- Chocano-Bedoya, P., ve Ronnenberg, A.G. (2009). Vitamin D and tuberculosis. *Nutrition Reviews*, 67(5), 289-293.doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00195.x
- Christakos, S., Ajibade, D.V., Dhawan, P., Fechner, A.J., ... Mady, L.J. (2012). Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics*, 38(1), 1-11.doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.003
- Chun, R.F., Adams, J.S., ... Hewison, M. (2011). Immunomodulation by vitamin D: implications for TB. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(5), 583-591.doi: 10.1586/ecp.11.41
- Chun, R.F., Liu, P.T., Modlin, R.L., Adams, J.S., ... Hewison, M. (2014). Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in Physiology*, 5, 151.doi: 10.3389/fphys.2014.00151
- Del Fiol, F. D. S., Barberato-Filho, S., Lopes, L. C., & de Cássia Bergamaschi, C. (2015). Vitamin D and respiratory infections. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(04), 355-361.doi: 10.3855/jidc.5711
- Deluca, H.F., ve Cantorna, M.T. (2001). Vitamin D: Its role and uses in immunology 1. *The FASEB journal*, 15(14), 2579-2585.doi: 10.1096/fj.01-0433rev

- Elibol, E., ve Baran, H. (2021). The relation between serum D-dimer, ferritin and vitamin D levels, and dysgeusia symptoms, in patients with coronavirus disease 2019. *The Journal of Laryngology & Otology*, 135(1), 45-49.
- Elzey, B.D., Sprague, D.L., Ratliff, T.L. (2005). The emerging role of platelets in adaptive immunity. *Cellular Immunology*, 238(1), 1-9.doi: 10.1016/j.cellimm.2005.12.005
- F Gunville, C., Mourani, M.P., Ginde, A.A. (2013). The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflammation & Allergy-Drug Targets* 12(4), 239-245.
- Fraser, B.C., Anderson, D.E., White, B.J., Miesner, M.D., Lakritz, J., Amrine, D., ... Mosier, D.A. (2014). Associations of various physical and blood analysis variables with experimentally induced *Mycoplasma bovis* pneumonia in calves. *American Journal* .doi: 10.2460/ajvr.75.2.200
- Ginde, A.A., Mansbach, J.M., Camargo, C.A. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 169(4), 384-390. doi:10.1001/archinternmed.2008.560
- Giulietti, A., Gysemans, C., Stoffels, K., van Etten, E., Decallonne, B., Overbergh, L., ... Mathieu, C. (2004). Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 47(3), 451-462.
- Gombart, A.F., Borregaard, N., Koeffler, H.P. (2005). Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25- dihydroxyvitamin D3. *The FASEB Journal*, 19(9), 1067-1077.doi: 10.1096/fj.04-3284com
- Gorman, S., Kuritzky, L.A., Judge, M.A., Dixon, K.M., McGlade, J.P., Mason, R.S., ... Hart, P.H. (2007). Topically applied 1, 25-dihydroxyvitamin D3 enhances the suppressive activity of CD4+ CD25+ cells in the draining lymph nodes. *The Journal of Immunology*, 179(9), 6273-6283.doi: 10.4049/jimmunol.179.9.6273
- Grad, R. (2004). Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharmacy in History*, 46(3), 106-120.
- Gregori, S., Casorati, M., Amuchastegui, S., Smiroldo, S., Davalli, A.M., Adorini, L. (2001). Regulatory T cells induced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil

treatment mediate transplantation tolerance. *The Journal of Immunology*, 167(4), 1945-1953.

Gröber, U., Spitz, J., Reichrath, J., Kisters, K., Holick, M. F. (2013). Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermato-Endocrinology*, 5(3), 331-347.doi:10.4161/derm.26738

Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., Boissier, M.C. (2010). Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 77(6), 552-557. Ishihara, K., & Hirano, T. (2002). IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13(4-5), 357-368.doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.018

Handel, A.E., Sandve, G.K., Disanto, G., Berlanga-Taylor, A.J., Gallone, G., Hanwell, H., ... Ramagopalan, S.V. (2013). Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Medicine*, 11(1), 1-11.

Heikkinen, S., Väisänen, S., Pehkonen, P., Seuter, S., Benes, V., Carlberg, C. (2011). Nuclear hormone $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy. *Nucleic Acids Research*, 39(21), 9181-9193.doi: 10.1093/nar/gkr654

Hejazi, M.E., Modarresi- Ghazani, F., Hamishehkar, H., Mesgari- Abbasi, M., Dousti, S., & Entezari- Maleki, T. (2017). The effect of treatment of vitamin D deficiency on the level of P- selectin and hs- CRP in patients with thromboembolism: a pilot randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 40-47.doi: 10.1002/jcph.774

Hewison, M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology*, 76(3), 315-325.doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x

Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.doi: 10.1056/NEJMra070553

Hughes, D.A., ve Norton, R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clinical & Experimental Immunology*, 158(1), 20-25.doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x

Inamo, Y., Hasegawa, M., Saito, K., Hayashi, R., Ishikawa, T., Yoshino, Y., ... Fuchigami, T. (2011). Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International*, 53(2), 199-201.doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03224.x

- İder, M. (2019). *Seçilmiş biyobelirteçlerin buzağuların fibrinli pnömoni olgularının tanısı ve prognozundaki önemi*. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Jeffery, L.E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O.S., Hewison, M., ... Sansom, D.M. (2009). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*, 183(9), 5458-5467.doi: 10.4049/jimmunol.0803217
- Jeng, L., Yamshchikov, A.V., Judd, S.E., Blumberg, H.M., Martin, G.S., Ziegler, T.R., Tangpricha, V. (2009). Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine*, 7(1), 1-9.
- Joshi, S., Pantalena, L.C., Liu, X.K., Gaffen, S.L., Liu, H., Rohowsky-Kochan, C., ... Youssef, S. (2011). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Molecular and Cellular Biology*, 31(17), 3653-3669.doi: 10.1128/MCB.05020-11
- Jun-Ming, Z., ve Jianxiong, A.N. (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27-37.doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
- Kabeta, T., Fikadu, T., Zenebe, T., Kebede, G. (2015). Review on the pneumonic pasteurellosis of cattle. *Academic Journal of Animal Diseases*, 4(3), 177-184.doi: 10.5829/idosi.ajad.2015.4.3.9674
- Katz, J.N., Kolappa, K.P., Becker, R.C. (2011). Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness. *Chest*, 139(3), 658-668.doi: 10.1378/chest.10-1971
- Kebapcilar, A.G., Kulaksizoglu, M., Ipekci, S.H., Korkmaz, H., Kebapcilar, L., Akyurek, F., ... Gonen, M.S. (2013). Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(1), 207-212.
- Khademvatani, K., Seyyed-Mohammadzad, M.H., Akbari, M., Rezaei, Y., Eskandari, R., Rostamzadeh, A. (2014). The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *International Journal of General Medicine*, 7, 303.doi: 10.2147/IJGM.S64812

- Koyama, T., Shibakura, M., Ohsawa, M., Kamiyama, R., Hirose, S. (1998). Anticoagulant effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(1), 160-167. doi: 10.1182/blood.V92.1.160.413k16_160_167
- Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., Schrage, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(6), 698-706. doi: 10.3122/jabfm.2009.06.090037
- Lai, J.K., Lucas, R.M., Clements, M.S., Harrison, S.L., Banks, E. (2010). Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(8), 1062-1071. doi: 10.1002/mnfr.200900468
- Lemire, J.M., Adams, J.S., Kermani-Arab, V.A.L.I., Bakke, A.C., Sakai, R., Jordan, S.C. (1985). 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *The Journal of Immunology*, 134(5), 3032-3035.
- Lemire, J.M., Adams, J.S., Sakai, R., Jordan, S.C. (1984). 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 74(2), 657-661. doi: 10.1172/JCI111465. doi: 10.1172/JCI111465
- Lippolis, J.D., Reinhardt, T.A., Sacco, R.A., Nonnecke, B.J., Nelson, C.D. (2011). Treatment of an intramammary bacterial infection with 25-hydroxyvitamin D₃. *PLoS One*, 6(10), e25479. doi: 10.1371/journal.pone.0025479
- Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S.R., ... Modlin, R.L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311(5768), 1770-1773. doi: 10.1126/science.1123933
- Mahon, B.D., Wittke, A., Weaver, V., Cantorna, M.T. (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 89(5) doi: 10.1002/jcb.10580
- Malazdrewich, C., Ames, T.R., Abrahamsen, M.S., Maheswaran, S.K. (2001). Pulmonary expression of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 in the acute phase of bovine pneumonic pasteurellosis. *Veterinary Pathology*, 38(3), 297-310. doi: 10.1354/vp.38-3-297

- Mandell, L.A., Wunderink, R.G., Anzueto, A., Bartlett, J.G., Campbell, G.D., Dean, N.C., ... Whitney, C.G. (2007). *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. *Clinical Infectious Diseases*, 44(Supplement_2), S27-S72.doi: 10.1086/511159
- Martinez- Moreno, J.M., Herencia, C., Oca, A.M.D., Muñoz- Castañeda, J.R., Rodríguez- Ortiz, M.E., Díaz- Tocados, J.M., ... Almaden, Y. (2016). Vitamin D modulates tissue factor and protease- activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. *The FASEB Journal*, 30(3), 1367-1376.doi: 10.1096/fj.15-272872
- Mattner, F., Smirolto, S., Galbiati, F., Muller, M., Di Lucia, P., Poliani, P. L., ... Adorini, L. (2000). Inhibition of Th1 development and treatment of chronic- relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non- hypercalcemic analogue of 1, 25- dihydroxyvitamin D₃. *European Journal of Immunology*, 30(2), 498-508.doi:10.1002/1521-4141(200002)30:2<498::AID-IMMU498>3.0.CO;2-Q
- McGuirk, S.M., & Peek, S.F. (2014). Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system. *Animal Health Research Reviews*, 15(2), 145-147.doi: 10.1017/S1466252314000267
- Meyer, M.B., Goetsch, P.D., ... Pike, J.W. (2012). VDR/RXR and TCF4/ β -catenin cistromes in colonic cells of colorectal tumor origin: impact on c-FOS and c-MYC gene expression. *Molecular Endocrinology*, 26(1), 37-51.doi: 10.1210/me.2011-1109
- Mora, J.R., Iwata, M., ... Von Andrian, U.H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, 8(9), 685-698.
- Morrell, C.N., Aggrey, A.A., Chapman, L.M., ... Modjeski, K.L. (2014). Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*, The Journal of the American Society of Hematology, 123(18), 2759-2767.
- Semple, J.W., Italiano, J. E., ... Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nature Reviews Immunology*, 11(4), 264-274.doi: 10.1182/blood-2013-11-462432
- Müller, K., Diamant, M., ... Bendtzen, K. (1991). Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunology Letters*, 28(2), 115-120.doi: 10.1016/0165-2478(91)90108-M

- Nnoaham, K.E., Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 37(1), 113-119.doi: 10.1093/ije/dym247
- Novert, M.H., 2002. Bacteriological and mycological studies on lung infection in newly born calves. *J. Egypt. Veterinaria Medicine Assoc*, 62: 189-194
- Ohsawa, M., Koyama, T., Yamamoto, K., Hirosawa, S., Kamei, S., ... Kamiyama, R. (2000). $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation*, 102(23), 2867-2872.
- Penna, G., Amuchastegui, S., Giarratana, N., Daniel, K.C., Vulcano, M., Sozzani, S., ... Adorini, L. (2007). $1, 25$ -Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 178(1), 145-153.doi: 10.4049/jimmunol.178.1.145
- Penna, G., Roncari, A., Amuchastegui, S., Daniel, K.C., Berti, E., Colonna, M., ... Adorini, L. (2005). Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells by $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Blood*, 106(10), 3490-3497.
- Piemonti, L., Monti, P., Sironi, M., Fraticelli, P., Leone, B. E., Dal Cin, E., ... Di Carlo, V. (2000). Vitamin D₃ affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 164(9), 4443-4451.doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4443
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., ... Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521.doi: 10.3390/nu5072502
- Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., ...Manolagas, S.C. (1983). $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*, 221(4616), 1181-1183.doi: science.6310748
- Ramadan, M., Ghanem, M., El Attar, H. E., ...Abdel-Raouf, Y. (2019). Evaluation of clinical and hematobiochemical alterations in naturally occurring bovine respiratory disease in feedlot cattle calves in Egypt. *Benha Veterinary Medical Journal*, 36(2), 305-313.doi: 10.21608/bvmj.2019.16753.1088

- Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., ... Malhotra, P. (2020). *Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)*. *Postgraduate Medical Journal*.doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065
- Reid, D., Toole, B.J., Knox, S., Talwar, D., Harten, J., O'Reilly, D.S. J., ... Wallace, A.M. (2011). The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *The American journal of clinical nutrition*, 93(5), 1006-1011.
- Hymøller, L., ...Jensen, S. K. (2010). Vitamin D3 synthesis in the entire skin surface of dairy cows despite hair coverage. *Journal of Dairy Science*, 93(5), 2025-2029.
- Rigby, W. F., ve Waugh, M. G. (1992). Decreased Accessory Cell Function and Costimulatory Activity BY 1, 25- Dihydroxyvitamin D₃—Treated Monocytes. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 35(1), 110-119.
- Sacco, R.E., Nonnecke, B.J., Palmer, M.V., Waters, W.R., Lippolis, J.D., Reinhardt, T.A. (2012). Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-hydroxyvitamin D₃. *PloS One*, 7(3), e33074.doi: 10.1371/journal.pone.0033074
- Shoback, D. (2008). Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 359(4), 391-403.
- Steinman, R. M., ve Banchereau, J. (2007). Taking dendritic cells into medicine. *Nature*, 449(7161), 419-426.
- Széles, L., Keresztes, G., Töröcsik, D., Balajthy, Z., Krenács, L., Póliska, S., ... Nagy, L. (2009). 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *The Journal of Immunology*, 182(4), 2074-2083.doi:10.4049/jimmunol.0803345
- Taylor, C.E., ve Camargo Jr, C.A. (2011). Impact of micronutrients on respiratory infections. *Nutrition Reviews*, 69(5), 259-269.doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00386.x
- Thomas, L.H., Wood, P.D.P., Longland, J.M. (1978). The influence of disease on the performance of beef cattle. *British Veterinary Journal*, 134(2), 152-161.doi: 10.1016/S0007-1935(17)33539-X
- Topaloglu, O., Arslan, M.S., Karakose, M., Ucan, B., Ginis, Z., Cakir, E., ... Delibasi, T. (2015). Is there any association between thrombosis and tissue factor pathway inhibitor levels in

- patients with vitamin D deficiency?. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 21(5), 428-433.
- Van Etten, E., ve Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(1-2), 93-101.doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002
- Veit, H.P., ve Farrell, R.L. (1978). The anatomy and physiology of the bovine respiratory system relating to pulmonary disease. *The Cornell Veterinarian*, 68(4), 555-581.
- Veldman, C.M., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F. (2000). Expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374(2), 334-338.doi: 10.1006/abbi.1999.1605
- Vieira-de-Abreu, A., Campbell, R.A., Weyrich, A.S., Zimmerman, G.A. (2012, January). *Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. In Seminars in immunopathology* (Vol. 34, No. 1, pp. 5-30). Springer-Verlag.
- Virtala, A.M., Mechor, G.D., Gröhn, Y.T., Erb, H.N., Dubovi, E.J. (1996). Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(12), 2035-2042.
- Waltner-Toews, D., Martin, S.W., Meek, A.H. (1986). Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. IV. Association of management with mortality. *Preventive Veterinary Medicine*, 4(2), 159-171.doi: 10.1016/0167-5877(86)90020-6
- Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., ... White, J.H. (2004). Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology*, 173(5), 2909-2912.doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909
- Weick, M.T. (1967). A history of rickets in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 20(11), 1234-1241.
- White, J.H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1-2), 234-238.doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.034
- White, J.H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(1), 21-29.

- Wu, W.X., ve He, D.R. (2018). *Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9_suppl), 69S-75S.
- Yeaman, M.R., ve Bayer, A.S. (2006). Antimicrobial peptides versus invasive infections. *Antimicrobial Peptides and Human Disease*, 111-152.doi: 10.1007/3-540-29916-5_5
- Zeng, N., ve Gao, Z. (2016). Exergaming and obesity in youth: current perspectives. *International Journal of General Medicine*, 9, 275.doi: 10.2147/IJGM.S99025
- Zhang, R., ve Naughton, D.P. (2010). Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutrition Journal*, 9(1), 1-13.

EKLER

EK-1



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 09/07/2020

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2020 Yılı II. Oturum
Sayı : 64583101/2020/049
Proje Başlığı : Pneumonili Buzağılarda Vitamin D Uygulamasının Koagulasyon Profili Üzerine Etkileri
Proje Yürütücüsü : Hasan ERDOĞAN
Proje Ekibi : Mutlu MANULBOĞA

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Oğuz TÜRKÖZAN
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)

Dr. Öğr. Üyesi Umut
DEMETOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz
KARAAŞLAN
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce
GÜLER Sor. Vet. Hek.

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.

Mustafa COBAN OĞLU
Sivil Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

EK-2

BİLGİ ONAM FORMU

Tarih

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN' nın yürütücü olduğu "Pneumonili Buzağılarda Vitamin D Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkileri" başlıklı çalışma için buzağılarımdan kan örnekleri alınarak laboratuvar analizleirn gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağını sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

Hayvan sahibi olarak, buzağılarımın yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum

ADRES

Hayvan Sahibinin Adı Soyadı

İMZA

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Pnömonili Buzagılarda Vitamin D Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkisi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade etiklerim aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabulettiğimi beyan ederim.

Mutlu MANULBOĞA

19.11.2021

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : MANULBOĞA, Mutlu
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : YENİHİSAR / 02.03.1994
Telefon : 0 534 344 08 43
E-posta : mmanulboga81@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi / Veteriner Fakültesi	11.06.2018

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2018-	Ata Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. SEMİNERLER

Mart 2020- Sığırların Akciğer Enfeksiyonlarında Tight Junction Proteinleri

DANIŞMANI: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Veteriner Hekim Mutlu MANULBOĞA

2. PROJELER

VTF-20029: Pnömonili Buzağlarda Vitamin D Uygulamasının Koagülasyon Profili Üzerine Etkisi – ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Ofisi