



İneklerde Postpartum Dönemdeki Hastalıklarda Sitokin Düzeyleri

Öznur YILMAZ^{1,a}, Ali RİŞVANLI^{2,b}

¹Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Siirt-TÜRKİYE
²Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

ORCID No: ^a0000-0003-0424-9471; ^b0000-0001-5653-0025

Sorumlu yazar: Öznur YILMAZ; E-posta: oznur.yilmaz@siirt.edu.tr

Atıf yapmak için: Yılmaz Ö, Rişvanlı A. İneklerde postpartum dönemdeki hastalıklarda sitokin düzeyleri. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2020; 18(2):116-121

Öz: Periparturient dönemde, süt sentezinin başlaması ve yem tüketiminin azalması sonucu enerji ihtiyacının artması, ineklerde negatif enerji dengesinin (NED) ortaya çıkmasına neden olur. İneklerin NED'e uyum sağlayamaması sonucu, yağlı karaciğer ve ketozis gibi metabolik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Karaciğer yağlanması sonucu ketozis, abomasum deplasmanı, metritis gibi hastalıklar, immün sistemin baskılanması ve reproduktif performansta azalma görülmektedir. Süt ineklerinin bu dönemde maruz kaldıkları metabolik stres hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık üzerinde birçok olumsuzluklara sebep olmaktadır. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin düzenli çalışması için gerekli bir molekül olan sitokinlerin organizmadaki birçok önemli fizyolojik ve patolojik olayda görevleri vardır. Sitokinler fonksiyonlarına göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak sınıflandırılabilir. Proinflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 Beta (IL-1 β), Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α), IL-6, IL-15, IL-8) özellikle lökositleri aktive ederek organizmanın patojen mikroorganizmalara ve tümörlere karşı savunmasında rol alırlar. Antiinflamatuvar sitokinler ise (IL-4, IL-10, IL-13) inflamatuvar cevabı sınırlandırır. Bu derlemede, süt inekçiliğinde periparturient dönemdeki immün sistem fonksiyonlarının önemli göstergelerinden biri olan sitokin konsantrasyonlarının, metabolik değişiklikler ve bu dönemde gözlenen hastalıklarla arasındaki ilişkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlandı.

Anahtar kelimeler: İnek, periparturient, sitokin

Cytokine Levels of Diseases in Postpartum Period in Cows

Abstract: The increase in energy requirement as a result of the start of milk synthesis and decrease in feed consumption causes negative energy balance (NEB) in cows in periparturient period. Inability to adapt to the NEB results in metabolic diseases such as fatty liver and ketosis. Ketosis, abomasum displacement, metritis, immune system suppression and decrease in reproductive performance are seen as a result of fatty liver. The metabolic stress experienced by dairy cows during this period causes dysfunction in many ways on both natural and acquired immunity. The metabolic stress of dairy cows during this period cause many negative effects on both natural and acquired immunity. Cytokines, a molecule necessary for the functioning of both the innate and acquired immune system, have roles in many important physiological and pathological events in the organism. Cytokines can be classified as pro-inflammatory and anti-inflammatory according to their functions. Pro-inflammatory cytokines (Interleukine-1 Beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), IL-6, IL-15, IL-8) play a role in the defence of the organism against pathogenic microorganisms and tumours, in particular by activating leukocytes. Anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) limit the inflammatory responses. In this review, it was aimed to give information about cytokine concentrations, which is one of the important indicators of immune system functions in dairy cattle periparturient period, its relationship with metabolic changes and diseases observed during this period.

Keywords: Cow, cytokine, periparturient

Giriş

Doğum sonrası döneme geçişte genellikle kuru madde tüketiminde azalma ve NED ile birlikte vücut kaynaklarında yoğun bir değişim görülmektedir (Drackley, 1999). Negatif enerji dengesine bağlı olarak ineklerde karaciğer yağlanması ve ketozis gibi metabolik hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Herd, 2000). Karaciğer yağlanmasının oluşumuna bağlı

olarak esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) miktarında artış görülür ve hepatik yağ asitlerinin oksidasyonunun sonucu olarak bu yağ asitleri trigliseride esterleşir. Karaciğer yağlanması sonucu ketozis, hipokalsemi, retensiyon sekondinarum, metritis, mastitis, immün sistem baskılanması riski artmakta ve reproduktif performansta azalma görülmektedir (Bobe ve ark., 2004).

Retensiyon Sekundinarum

Fetal Monamin Oksidaz enzim sisteminin doğuma yakın olgunlaşması, metabolizma hızının artmasına

ve ardından serotoninde azalmaya yol açar, bu da plasentanın ayrılmasını ve doğumu teşvik eder (Fecteau ve Eiler, 2001). Artan lökosit kemotaksisi ve aktivitesi retensiyon sekondinarum gelişmeyen ineklerde görülür ve proinflatuvar bir sitokin olan IL-8 doğum sırasında kotiledonlarda bir nötrofil kemoatraktan olarak rol alır (Kimura ve ark., 2002). Doğum, uteroplasental dokularda inflamatuvar olarak gelişen bir süreçtir ve fetal membranlara karşı maternal immün yanıtın aktivasyonu fetal membranların ayrılmasında önemli rol oynar (Jabbour ve ark., 2009). Süt ineklerinde retensiyon sekondinarumun bozulmuş nötrofil fonksiyonu ve azalmış kemotaksis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kimura ve ark., 2002). Bu yüzden, proinflatuvar sitokinlerden olan TNF- α , IL-1, IL-6'nın doğum sırasında uterus epitelyal hücrelerinden salınması, inflamatuvar hücrelerin fetomaternal kavşak bölgesine göçü için önemlidir (Butterfield ve ark., 2006). Proinflatuvar sitokinler ve kemokinler, nötrofil ve monosit diapedezini teşvik etmekte ve fagositozu sağlamaktadır (Salanga ve Handel, 2011; Rısvanlı ve ark., 2017). Retensiyon sekondinarum gelişen inekler, kotiledon yüzeyindeki miyeloperoksidaz aktivitesine karşı kemotaksis ile ortaya çıkan bozulan bir nötrofil fonksiyonuna sahiptir (Kimura ve ark., 2002). Ayrıca, nötrofiller için önemli bir kemotaktik ajan olan IL-8'in, retensiyon sekondinarumlu ineklerde normal olan ineklere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Beagley ve ark., 2010). Yukarıdaki çalışmalardan anlaşıldığı üzere, bir sitokin aracılı immün mekanizmanın normal plasental ayrılma için fetomaternal ara yüzde çalıştığı açıktır. Bu gibi sitokinlerin değiştirilmiş veya geciktirilmiş herhangi bir salınımı, retensiyon sekondinarumun gelişmesine neden olan ayrılma işlemini bozabilir. Proinflatuvar sitokin aracılı immün yanıtta prepartum dönemde ortaya çıkan değişikliklerin ineklerde retensiyon sekondinarum gelişiminden sorumlu olduğunu varsayarak yapılan bir çalışmada, retensiyon sekondinarum gelişen ineklerin periferik kan plazmasındaki bazı önemli proinflatuvar sitokin (IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α) düzeyleri retensiyon sekondinarum geçirmeyen sağlıklı hayvanlarla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, bu dört proinflatuvar sitokin periferik konsantrasyonlarının retensiyon sekondinarum gelişen ineklerde gelişmeyenlere oranla anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (Boro ve ark., 2014).

Uterus Enfeksiyonları

Bakteriler uterusu girdiği ve çoğaldığı zaman immün hücreler bu patojenleri tanıır ve bu durum lokal ve sistemik yangısal cevap ile sonlanır. Uyarılan immün hücreler TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinleri yani yangısal cevabı düzenleyen aracı maddeleri salgılar. Bu maddeler sistemik yangısal cevabın uyarılması ve buna bağlı olarak beden ısısının artması ve yem tüketiminin azalması gibi bulguların şekillenmesinde ana rol oynar (Földi ve ark., 2006). Nötrofiller, mikroorganizmaların oluşturduğu değişik moleküllerin uya-

rısıyla enfeksiyon bölgesine gelirler. Nötrofiller doku yüzeylerine ve kavitelere gelerek, çeşitli mekanizmalar yoluyla mikroorganizmaları fagosite ederler ve öldürürler (Bondurant, 1999). Bağışıklık sisteminin en önemli savunma hücreleri olan nötrofillerin, enfeksiyon bölgesinde oluşan kimyasal ajanlar tarafından o bölgeye çekilerek kan yolu ile göçleri sağlanmaktadır. Uterusta oluşan enfeksiyonlarda, uterusu gelerek mikroorganizmaları öldürüp, bölgede oluşabilecek bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadırlar. Nötrofiller, uterus lümenine alınacak en erken ve en önemli fagositik hücreler olup, sitoplazmasında bulunan enzimleri, reaktif oksijen türlerini, nitrik oksiti, proteazları ve fosfolipazları ortama salmasıyla bakterileri öldürmektedirler. Fagositler öldüğünde oluşan irin içerisinde bulunmaktadırlar ve ayrıca fagositler, akut faz proteinlerinin (AFP) tepkisini uyaran, yüksek ateşe neden olan nötrofil mobilizasyonunun daha da artırılması için bir pozitif geri bildirim sağlayan TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinleri salgılamaktadırlar (Sheldon ve Dobson, 2004). Bu moleküller bölgede immün sistem hücresi sayısını ve aktivasyonunu artırırken diğer taraftan karaciğerden AFP'nin salınımını uyarmaktadır. Bu uyarım sonrasında, doğum anında kanda AFP konsantrasyonunda artış sağlanırken doğumdan sonra uterus involüsyonu tamamlanıp bakteriyel eliminasyon sağlandıktan sonra bu proteinlerin düzeyi azalmaktadır (Sheldon ve ark., 2001). Ayrıca savunma mekanizması elemanları olan immünglobülin (Ig) türlerinden vajinal mukozada IgA, uterusu ise IgG baskın olarak yer almaktadır. Üreme dokularındaki humoral antikor konsantrasyonu bölgesel antijen salınımıyla uyarılarak, uterus lümeninde bulunan IgG1 lokal olarak endometriyumdan salınırken IgG2'nin tamamı uterus dolaşımından lümenine geçmektedir (Dhaliwal ve ark., 2001). Metritis gibi enfeksiyonlarda immün hücreler, enfeksiyon sırasında istilacı patojenleri tanıır ve hem lokal hem de sistemik inflamasyonu uyarmak için aktif hale gelir. Aktive edilmiş immün hücreler, artan vücut ısısını ve azalan yem alımını içeren sistemik inflamatuvar tepkileri uyarmakta anahtar rol oynayan inflamatuvar mediatörleri örneğin TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinleri salgırlar (Dantzer ve Kelley, 2007). Sitokinler; haptoglobülin (Hp), serum amiloid A (SAA) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) gibi AFP'lerin üretimini aktive eder. Akut faz proteinlerinin metritise cevap olarak önemi tam olarak belli değildir, ancak inflamasyon belirtileri olarak kabul görmüşlerdir. Aslında, bazı çalışmalar metritisli ineklerde kan metabolitleri, sitokinler ve AFP'lerde değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Örneğin, Hammon ve ark. (2006), metritisli ineklerde doğumdan 2 hafta öncesinde kanda NEFA seviyesinin yükseldiğini ve daha düşük kuru madde alımı olduğunu ayrıca doğumdan sonraki 1-4 hafta boyunca daha yüksek kan betahidroksibütirik asit (BHBA) konsantrasyonuna sahip olduklarını ve buna bağlı olarak, periparturient dönemin immün sistemin baskılanmasına yatkın bir dönem olduğunu bildir-

mişlerdir (Hammon ve ark., 2006). Proinflamatuvar sitokinler, AFP'lerin hepatik salınımını uyarır, böylelikle doğum sırasında periferik plazma AFP konsantrasyonlarını artırır (Veas, 2011). Metritisli ineklerde süt üretimi ve süt yağ/protein oranı azalmaktadır. Metritisli ineklerde prepartum 8. haftadan başlayarak metritisin tespit edildiği güne kadar karbonhidrat metabolizması ile ilgili metabolitlerin ve AFP'lerin kan düzeylerinde değişiklik meydana gelmektedir. İnterlökin-6, TNF- α gibi sitokinler ve SAA gibi AFP'deki artış prepartum 8. haftadan itibaren başlamakta ve metritisin tespit edildiği haftada da devam etmektedir. Düzeyleri açısından metritisli ve sağlam hayvanlar arasında önemli farklılıklar meydana gelmektedir (Dervishi ve ark., 2016). Ghasemi ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada, IL-8'in postpartum 30. günde subklinik endometritisli ineklerde elli kat arttığını ve uterus kaynaklı enfeksiyon olması sebebiyle IL-8'in enfeksiyonu en güvenli şekilde yansıtabileceğini, bu nedenle uterus inflamasyonunun tanımlanabilmesi için tek başına bile kullanılabilmesi belirtilmiştir. İnterlökin-6, enfeksiyonun başlangıcında polimorfonükleer lökosit (PMN) olgunlaşması ve aktivasyonunu sağlayan, olgun makrofaj içerisinde monositlerin ve natural killer hücrelerin (NK) farklılaşması sırasında salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Doğum öncesi yükselen ve postpartum 8. günde bazal seviyeye inen IL-6'nın subklinik endometritisli ineklerde ilk ve yedinci haftada arttığını rapor edilmiştir (Ghasemi ve ark., 2012). Tümör nekrozis faktör alfa inflamasyon sürecinde çeşitli immün hücrelerde özellikle PMN'de üretilmektedir. Ayrıca, TNF- α uterusun stromal tabaka epiteli, glandüler epitel ve endotelial hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu sitokin immünolojik, inflamatuvar veya onarım ile ilgili yanıtları düzenlemenin yanı sıra aynı zamanda inek endometriyumunda prostaglandin salınımını da kontrol eder. Subklinik endometritisli ineklerde IL-8 ve TNF- α , IL-8 ve IL-6, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonunda anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, IL-8 gibi tek bir sitokinin ekspresyonunu analiz etmenin uterus enfeksiyonunu takip etmek için yeterli olabileceği ileri sürülmektedir (Ghasemi ve ark., 2012). Yine yapılan başka bir çalışmada (Kasimanickam ve ark., 2013) uterus enfeksiyonlarına ve düşük vücut kondisyon skoruna sahip ineklerde adiponektin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada IL-6 konsantrasyonunun, metritisli ineklerde 1 ve 2. haftalarda, klinik ve subklinik endometritisli ineklerde ise 4 ve 5. haftalarda arttığı rapor edilmiştir. Postpartum dönem boyunca, IL-6 sığır endometriyumunda zamana bağlı bir şekilde salgılanır, uterusu muhtemel bir mukozal bağışıklık tepkisini gösterir ve doğum sonrası 17. günde pik yapar. Ayrıca, Fischer ve ark. (2010), IL-6 mRNA ekspresyonunun doğum sonrası 21 ve 27. günler arasındaki inflamasyondan etkilenmediğini bildirmiştir. Galvão ve ark. (2011) ise subklinik endometritisli ineklerde doğum sonrası 7. haftada IL-6 gen ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir.

Mastitis

Periparturient dönemde meme içi enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı olmaktadır. Meme başı bakteri yükündeki artış, meme başı kanalındaki koruyucu mekanizmaların ve meme savunma sisteminin zayıflamasına (sitokin sekresyonu, antikor üretimi ve nötrofillerin bakterileri öldürücü etkisi azalır) bağlı olarak enfeksiyonlara karşı predispozisyon oluşmaktadır. Bu nedenle periparturient dönemde meme içi enfeksiyonların kontrolü için kuru dönem yönetimi önemlidir (Hayırlı ve Çolak, 2011). Gebeliğe ve doğuma bağlı stres, enfeksiyona karşı immün yanıtı önemli oranda değiştirmektedir. Bu durumun nedeni, gebelikte ve doğum anında kan hormon düzeyindeki değişikliklerdir. İmmün sistemi olumsuz etkileyen hormonlardan en önemlisi kortikosteroidlerdir. Doğum anında kortizol düzeyi beş kat artmakta, bu hormon lökositlerin fonksiyonları, dağılımı ve toplam sayılarında azalmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, kortizol vücudun ilk savunma hücreleri olan PMN'lerin oksidatif yıkımlama kapasitelerini olumsuz etkilemekte ve bu olaylar sonucu patojenlere karşı direnç potansiyeli azalmaktadır (Sordillo ve ark., 2009; Rışvanlı ve Gödekmerdan, 2011). Periparturient dönemde ve doğumu takiben insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) düzeyi önemli derecede azalmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I immün sistemin düzenlenme sürecinde etkilidir. Bu büyüme faktörü hücre proliferasyonu, apoptozis ile sitokinlerin salınımını düzenlemektedir ve önemli yangısal sitokinlerin (IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α) salınımını artırmaktadır (Baştan, 2013). Mastitiste IL-1'in arttığı farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (Riollet ve ark., 2000; Rışvanlı ve ark., 2019). *Escherichia coli*'nin meme içi enfeksiyonlarında IL-1'in sütteki konsantrasyonu artar. Ayrıca, mastitisli sığırlardan elde edilen meme hücrelerinde IL-1 α ve IL-1 β 'nin mRNA'sı da izole edilmiştir. Enfekte edilmemiş memeden izole edilen hücrelere göre, IL-6 mRNA transkripsiyonunun, doğal olarak oluşan veya deneysel olarak oluşturulmuş mastitisli ineklerden izole edilen hücrelerde daha yüksek olduğu görülmüştür (Riollet ve ark., 2000; Riollet ve ark., 2001). Sütte IL-6'nın yükselmesi, SHS artışından önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sütteki IL-6 konsantrasyonunun ölçülmesi, subklinik mastitislerin teşhisi için gelecekte kullanılacak bir yöntem olarak sayılmaktadır. Sütte IL-6 konsantrasyonundaki artışın, bakteriyel enfeksiyona bağlı meme bezi inflamasyonunun süresini gösterdiğine inanılmaktadır (Rışvanlı ve ark., 2019). İnterlökin-10, immün yanıtın ve inflamatuvar aktivitenin temel bir inhibe edici faktörü olarak kabul edilmektedir. İnterlökin-10, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve eikosanoitlerin üretimini inhibe ederek monositler, makrofajlar ve nötrofiller üzerinde geniş bir antiinflamatuvar etki göstermektedir (Moore ve ark., 2001). *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus uberis* ve *Mycoplasma bovis* dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel patojenlerin neden ol-

duğu enfeksiyonlarda, IL-10'un süt konsantrasyonlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Kauf ve ark., 2007). Buna karşılık, IL-10'un *Staphylococcus aureus*'a bağlı mastitislerde inflamatuvar enfeksiyonlara cevabı tam olarak belli değildir. Doğal olarak gelişen *Escherichia coli*'ye bağlı meme içi enfeksiyonları olan ineklerde de süt TNF- α konsantrasyonlarının önemli derecede arttığı gösterilmiştir (Rişvanlı ve ark., 2019).

Ketozis

Birçok çalışma, doğum sonrası dönemde nötrofillerin ve lenfositlerin işlevinin azalmasının ve takiben bulaşıcı hastalıklara karşı yüksek duyarlılığın rolünü bildirmiş olsa da ketozis ile olan ilişkilerine ait veriler tam olarak açıklanamamıştır (Kim ve ark., 2005). Bu nedenle, yapılan çalışmalar proinflamatuvar sitokinleri ve AFP'leri bu dönemde ketozisin prognostik ve tanısal biyobelirteçleri olarak ortaya koymayı amaçlamıştır. Periparturient dönemde homeostazdaki bozukluklar, hayvanın akut faz tepkisi olarak bilinen reaksiyonlardır. Akut faz proteinleri inflamasyon boyunca hasar gören dokuların yenilenmesinde önemli bir rol oynarlar (El-Deeb ve El-Bahr, 2017). Yüksek NEFA konsantrasyonları, hayvanlarda inflamasyona neden olur (Sordillo ve ark., 2009). Daha sonra proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlardan (Koj, 1998) ve diğer dokulardan, özellikle de karaciğerden salınmasına yol açar (Bertoni ve Trevisi, 2013). Yapılan bir çalışmada ineklerde doğum sonrası dönemde BHBA'nın artmasıyla, lipid mobilizasyonu ve yağ asidi oksidasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak inflamasyon geliştiği bildirilmektedir. Bu inflamasyonun bir sonucu olarak, proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlardan veya diğer organlardan AFP'lerin (Hg, SAA, fibrinojen ve α -asit glikoprotein) salınımını uyardıkları ileri sürülmektedir. Akut faz proteinleri inflamasyonlu dokuları yenileyebilir. Bu nedenle AFP ve proinflamatuvar sitokinler doğum sonrası dönemde süt ineklerinde ketozis için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Buna bağlı olarak, antiinflamatuvar uygulamaların, doğum sonrası dönemde ineklerde ketozis tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (El-Deeb ve El-Bahr, 2017).

Hipokalsemi

Tümör nekrozis faktör alfa ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, hücrel glikoz tüketimini uyardığı ve laktat salınımını tetiklediği bilinmektedir (Kiely ve ark., 2007). Laktat, periparturient dönemdeki süt ineklerinde immün sistemin baskılanmasında potansiyel role sahiptir. Laktatın, doğuştan gelen immün yanıtları engelleyen ve sitotoksik T lenfosit fonksiyonunu bozan immünosüpresif bir fonksiyona sahip olduğu rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada serumda TNF- α , SAA, IL-1, IL-6, Hp ve laktat ile subklinik hipokalsemi arasında güçlü pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2018). Serum amiloid A gram negatif bakterileri opsonize ettiği,

makrofajların ve nötrofillerin aktivasyonunu ayrıca koruyucu tepkileri uyardığı gösterilmiştir (Shah ve ark., 2006). Bu nedenle, hipokalsemili ineklerde serum TNF- α ve SAA konsantrasyonlarının artması ineklerin kuru dönemde ve hastalığın ortaya çıkması sırasında inflamatuvar bir durum yaşadığını göstermektedir. Zhang ve ark. (2018) yaptığı çalışmada, hipokalsemili ineklerde serumdaki laktatın doğumdan önceki 8 haftadan başlayarak daha yüksek seyrettiği bildirilmektedir. Yapılan birçok çalışma monosit/makrofajlar (Través ve ark., 2012), B ve T hücrelerini (Caro-Maldonado ve ark., 2014) içeren immün hücrelerin uyarılmasının, büyük miktarlarda laktat salınımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ek olarak, TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, hücrel glikoz tüketimini uyardığı ve laktat salınımını tetiklediği bilinmektedir. Larsen ve ark. (2001) laktat seviyesinin kan kalsiyum konsantrasyonu ile negatif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Buna bağlı olarak aynı çalışmada, laktat anyonlarının sadece serbest iyonize Ca^{+2} iyonlarını bağlamakla kalmadığı, aynı zamanda proteine bağlı Ca^{+2} 'yi da düşürdüğü, bunun da hipokalseminin tipik klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olduğu belirtilmektedir (Toffaletti ve Abrams, 1989). Zhang ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, hipokalsemili ineklerde serum laktat düzeyinin hastalığın oluştuğu zaman ve doğumdan önceki 4-8 haftalarda belirgin olarak arttığını bildirmektedir. Ayrıca, laktatın doğuştan gelen immün yanıtları inhibe ederek ve sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını azaltarak immünosüpresif bir fonksiyon gösterdiği ileri sürülmektedir (Husain ve ark., 2013).

Sonuç

Periparturient dönem sağlığı, süt ineklerinin sonraki dönemlerde üretim ve üreme performanslarının önemli bir belirleyicisi olduğu için bu dönemde oluşan sağlık sorunları, bir sonraki dönemde üretkenlik ve üreme performansı için büyük bir risk oluşturmaktadır. Prepartum dönemde kuru madde tüketiminin azalması, doğumu takiben postpartum dönemde kuru madde tüketiminin yetersiz kalması ve NED oluşması sonucu metabolik, reproduktif ve immün sistemin baskılanması hayvanın hem sonraki üreme performansını olumsuz etkilemekte hem de oluşan postpartum hastalıklardan dolayı tedavi maliyetine neden olmaktadır. Postpartum dönemdeki hastalıkların oluşumunu önlemek için mümkün olduğunca doğal ve kazanılmış bağışıklığın güçlü tutulması gerekir. Buna bağlı olarak immün sistemin durumunun önemli göstergelerinden biri olan sitokin konsantrasyonlarının takibinin de postpartum dönemde ortaya çıkacak hastalıkların izlenmesi için iyi bir kriter olacağı ön görülmektedir.

Kaynaklar

- Baştan A. İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları. İkinci Baskı. Kardelen Ofset: Ankara, 2013; s. 399.
- Beagley JC, Whitman KJ, Baptiste KE, Scherzer J. Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle. *J Vet Intern Med* 2010; 24(2): 261-8.
- Bertoni G, Trevisi E. Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds. *Vet Clin N Am* 2013; 29: 413-31.
- Bobé G, Young JW, Beitz DC. Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci* 2004; 87(10): 3105-24.
- Bondurant RH. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci* 1999; 77: 101-10.
- Boro P, Kumaresan A, Singh AK, Gupta D, Kumar S, Manimaran A, Mohanty AK, Mohanty TK, Pathak R, Attupuram NM, Baithalu RK, Prasad S. Expression of short chain fatty acid receptors and pro-inflammatory cytokines in utero-placental tissues is altered in cows developing retention of fetal membranes. *Placenta* 2014; 35: 455-60.
- Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: A critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train* 2006; 41: 457-65.
- Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. *J Immunol* 2014; 192: 3626-36.
- Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 153-60.
- Dervishi E, Zhang G, Hailemariam D, Goldansaz SA, Deng Q, Dunn SM, Ametaj BN. Alterations in innate immunity reactants and carbohydrate and lipid metabolism precede occurrence of metritis in transition dairy cows. *Res Vet Sci* 2016; 104: 30-9.
- Dhaliwal G, Murray R, Woldehiwet Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim Reprod Sci* 2001; 67(3-4): 135-52.
- Drackley JK. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J Dairy Sci* 1999; 82(11): 2259-73.
- El-Deeb WM, El-Bahr SM. Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: Acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. *Vet Arhiv* 2017; 87: 431-40.
- Fecteau KA, Eiler H. Placenta detachment: Unexpected high concentrations of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in fetal blood and its mitogenic effect on placental cells in the bovine. *Placenta* 2001; 22: 103-10.
- Fischer C, Drillich M, Odau S, Heuwieser W, Einspänner R, Gabler C. Selected pro-inflammatory factor transcripts in bovine endometrial epithelial cells are regulated during the oestrous cycle and elevated in case of subclinical or clinical endometritis. *Reprod Fertil Dev* 2010; 22: 818-29.
- Földi J, Kulcsar M, Pecsı A, Huyghe B, De Sa C, Lohuis JA, Cox P, Huszenicza G. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci* 2006; 96: 265-81.
- Galvão KN, Santos NR, Galvão JS, Gilbert RO. Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartum Holstein cows. *Theriogenology* 2011; 76: 290-9.
- Ghasemi F, Gonzales-Cano P, Griebel PJ, Palmer C. Proinflammatory cytokine gene expression in endometrial cytobrush samples harvested from cows with and without subclinical endometritis. *Theriogenology* 2012; 78: 1538-47.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 113(1-2): 21-9.
- Hayırlı A, Çolak A. İneklerin kuru ve geçiş döneminde sevk-idare ve besleme stratejileri: postpartum süreçte metabolik profil, sağlık durumu ve fertiliteye etkisi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2011; 2(1): 1-35.
- Herdth TH. Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2000; 16(2): 215-30.
- Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol* 2013; 191: 1-10.
- Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction* 2009; 138(6): 903-19.
- Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Olsen JR, Jeffress EJ, Moore DA, Kastelic JP. Associations among serum pro- and anti-inflammatory cytoki-

- nes, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 103.
- Kauf, AC, Rosenbusch RF, Paape MJ, Bannerman DD. Innate immune response to intramammary *Mycoplasma bovis* infection. *J Dairy Sci* 2007; 90: 3336-48.
- Kim IH, Na KJ, Yang MP. Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. *J Reprod Dev* 2005; 51: 757-64.
- Kiely A, McClenaghan NH, Flatt RR, Newsholme P. Pro-inflammatory cytokines increase glucose, alanine and triacylglycerol utilization but inhibit insulin secretion in a clonal pancreatic β -cell line. *J Endocrinol* 2007; 195: 113-23.
- Kimura K, Goff JP, Kehrl ME, Reinhardt TA. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2002; 85: 544-50.
- Koj A. Termination of acute-phase response: role of some cytokines and antiinflammatory drugs. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 9-18.
- Larsen T, Moller G, Bellio R. Evaluation of clinical and clinical chemical parameters in periparturient cows. *J Dairy Sci* 2001; 84: 1749-58.
- Moore KW, Waal Malefy R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
- Risvanlı A, Timurkaan N, Saat N, Dogan H, Seker I. Effect of en bloc ovariohysterectomy on Th1/Th2 cytokine balance and organ histopathology in rats. *Med Weter* 2017; 73(4): 225-8.
- Riollet C, Rainard P, and Poutrel B. Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 161-7.
- Riollet C, Rainard P, Poutrel B. Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection. *J Dairy Sci* 2001; 84: 1077-84.
- Risvanli A, Doğan H, Şafak T, Öcal H. Memenin savunma sistemi: Meme savunmasında meme başı ve meme başı kanalının rolü. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2019; 5(1): 1-10.
- Rişvanlı A, Gödekmerdan A. Gebelikte regülatör T-hücreler ve sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2011; 2(3): 182-9.
- Salanga CL, Handel TM. Chemokine oligomerization and interactions with receptors and glycosaminoglycans: the role of structural dynamics in function. *Exp Cell Res* 2011; 317: 590-601.
- Shah C, Hari-Das R, Raynes JG. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood* 2006; 108: 1751-7.
- Sheldon I, Noakes D, Rycroft A, Dobson H. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *Vet Rec* 2001; 148(6): 172-5.
- Sheldon IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci* 2004; 82: 295-306.
- Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev* 2009; 10: 53-63.
- Toffaletti J, Abrams B. Effects of in vivo and in vitro production of lactic acid on ionized, protein-bound, and complex-bound calcium in blood. *Clin Chem* 1989; 35: 935-8
- Través PG, Atauri PD, Marín S, Pimentel-Santillana M, Rodríguez-Prados JC, Marín de Mas I, Selivanov VA, Martín-Sanz P, Boscá L, Cascante M. Relevance of the MEK/ERK signaling pathway in the metabolism of activated macrophages: a metabolomic approach. *J Immunol* 2012; 188: 1402-10.
- Veas F, eds. Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases. InTech: US, 2011; pp. 299-354.
- Zhang G, Dervishi E, Ametaj BN. Milk fever in dairy cows is preceded by activation of innate immunity and alterations in carbohydrate metabolism prior to disease occurrence. *Res Vet Sci* 2018; 117: 167-77.