



**NEONATAL DÖNEM BUZAĞILARDA *E. COLI*'NİN
NEDEN OLDUĞU SEPSİSTE D VİTAMİNİ
UYGULAMASININ İNFLAMASYON,
ANTİMİKROBİYAL PEPTİD VE D-DİMER
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Emre EREN
Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ

Doktora Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**NEONATAL DÖNEM BUZAĞILARDA *E. COLI*'NİN
NEDEN OLDUĞU SEPSİSTE D VİTAMİNİ
UYGULAMASININ İNFLAMASYON, ANTİMİKROBİYAL
PEPTİD VE D-DİMER SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emre EREN

**Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Neonatal Dönem ve Buzağı İshalleri	4
2.1.1. Etiyoloji	4
2.1.1.1. <i>Escherichia coli</i>	5
2.1.2. Patogenez	7
2.1.3. Klinik Bulgular	7
2.1.4. Tanı	8
2.1.5. Korunma	8
2.2. Sepsis ve Neonatal Dönemdeki Önemi	9
2.2.1. Sepsisin Patogenezi.....	12
2.2.2. Sepsisin Tedavisi	13
2.3. Sitokinler.....	15
2.3.1. NF-κB	15
2.3.2. TNF-α	16
2.3.3. IL-1β	17
2.3.4. IL-10	18

2.4. Katelisinidin.....	19
2.5. D vitamini	21
2.5.1. D vitamini Metabolizması	21
2.5.2. D vitamini Fizyolojisi	23
2.5.3. Hastalıkların Önlenmesinde D vitamininin Rolü.....	24
2.5.4. D vitamini ve Katelisinidin İlişkisi	26
2.5.5. D vitamini ve Yangı İlişkisi.....	26
2.5.6. D vitamini ve Sepsis İlişkisi	27
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Hayvan Materyali	29
3.2. Gruplar	29
3.2.1. Kontrol Grubu (n=10).....	29
3.2.2. Medikal Tedavi (MT) Grubu (n=10)	29
3.2.3. MT + D _{vit} Grubu (n=10).....	30
3.3. Klinik Bulguların Kaydedilmesi.....	30
3.4. Sepsisin Belirlenmesi.....	31
3.5. Etiyolojik Tanı	31
3.5.1. Dışkıda Etiyolojik Tanı.....	31
3.5.2. Kanda Etiyolojik Tanı.....	32
3.6. Kan Örneklerinin Alınması.....	32
3.7. Hematolojik Analizler.....	34
3.8. Biyokimyasal Analizler	34
3.9. D-dimer Düzeylerinin Belirlenmesi.....	35
3.9.1. Test prensibi.....	35
3.10. D vitamini Düzeylerinin Belirlenmesi	36

3.10.1. Test Prensipleri	37
3.11. NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-10 ve Katolisidin Düzeylerinin Belirlenmesi	37
3.11.1. Test Prensipleri	38
3.12. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hayvan Materyali Bulguları	41
4.2. Klinik Bulgular	41
4.3. Sepsis Bulguları	42
4.4. Dışkıda Etiyolojik Tanı Bulguları.....	43
4.5. Kanda Etiyolojik Tanı Bulguları.....	44
4.6. Hematolojik Bulgular	44
4.7. Biyokimyasal Bulgular	45
4.8. D-Dimer Bulguları.....	51
4.9. D vitamini Bulguları	53
4.10. NF- κ B Bulguları	54
4.11. TNF- α Bulguları	56
4.12. IL-1 β Bulguları	58
4.13. IL-10 Bulguları	59
4.14. Katolisidin Bulguları.....	61
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
KAYNAKLAR	96
EKLER	159
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	159
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	160
EK-3. DİĞER FORMLAR.....	162

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten hocam Sayın Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, sayın hocalarım Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Başak HANEDAN'a, Doç. Dr. Akın KIRBAŞ'a, Doç. Dr. Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Ömer AYDIN'a, Dr. Arş. Gör. M. Sertaç EROĞLU'na ve Arş. Gör. Sümeyye Baysal'a teşekkür ederim. Tanıdığım ilk günden bu yana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen abim, sınıf arkadaşım, Dr. Murat İLGÜN'e teşekkür ederim. Tez kapsamında biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Doç. Dr. Sefa KÜÇÜKLER'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), istatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasından ötürü Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), mikrobiyolojik analizlerin yapılmasında destek sağlayan Doç. Dr. Mehmet Cemal ADIGÜZEL'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bu çalışmayı TDK-2021-9759 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Emre EREN

ÖZET

Neonatal Dönem Buzağlarda *E. Coli*'nin Neden Olduğu Sepsiste D Vitamini Uygulamasının İnflamasyon, Antimikrobiyal Peptid Ve D-Dimer Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Sepsis, yaşamı tehdit eden bir durum olup önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Sunulan çalışmada neonatal dönem buzağlarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste D vitamini uygulamasının inflamasyon, antimikrobiyal peptid ve D-dimer seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma materyalini simental ırkı, 0-3 günlük yaş ve değişik cinsiyetteki 30 buzağı oluşturdu. Çalışma, 1'i kontrol (n=10), 2'si deneme (n=20) olmak üzere 3 gruptan oluştu. MT (Medikal Tedavi) grubu sepsisli buzağlardan oluştu ve bu gruba klasik tedavi uygulandı. MT + D_{vit} grubu, medikal tedaviye ilave olarak 20.000 IU/kg D₃ vitamini IM yolla tek doz olacak şekilde uygulandı. Kontrol grubundakilerden bir kere, deneme grubundakilerden ise 0, 1, 3 ve 5. günlerde alınan kan örneklerinde Fe, NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-10, Katelisin, D-dimer düzeyleri ve hematolojik (WBC, LYM, NEU, RBC, HGB, HCT) analizler; 0. ve 5. günlerde alınan kan örneklerinde ise biyokimyasal (GLU, ALT, AST, GGT, ALP, ALB, BUN, CREA, CK-MB, Ca) analizler yapıldı.

Bulgular: D-dimer ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında MT grubunda T₀ zaman dilimine göre 5 günlük süreçte bir fark oluşmazken (P>0.05), MT + D_{vit} grubunun T₀ zaman dilimine göre T₁ zaman diliminden itibaren bir azalma olduğu (P<0.05), gruplar arası kıyaslamada ise MT + D_{vit} grubunda T₅ zaman diliminde kontrol grubuyla arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). NF-κB ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında MT grubunda T₀ zaman dilimine göre T₅ zaman diliminde azalma (P<0.05), MT + D_{vit} grubunda T₀ zaman dilimine göre T₃ zaman diliminden itibaren azalma (P<0.05), gruplar arası kıyaslamada ise T₅ zaman diliminde MT grubunda kontrol grubuna göre bir azalma (P<0.05), MT + D_{vit} ile kontrol grubu arasında da bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). TNF-α ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında MT grubunda T₀ zaman dilimine göre T₅ zaman diliminde azalma (P<0.05), MT + D_{vit} grubunda T₀ zaman dilimine göre T₃ zaman diliminden itibaren bir azalma (P<0.05), gruplar arası kıyaslamada ise hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarının tüm zaman diliminde kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). IL-1β ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında hem MT ve hem de MT + D_{vit} gruplarında T₀ zaman dilimine göre T₅ zaman diliminde bir azalma (P<0.05), gruplar arası kıyaslamada ise hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarının Tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). IL-10 ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarında T₀ zaman dilimine göre tüm zaman dilimlerinde bir azalma (P<0.05), gruplar arası kıyaslamada ise hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarının T₃ zaman diliminden itibaren kontrol grubu ile aralarında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Katelisin ölçümlerinin grup içi kıyaslamalarında MT grubunda T₀ zaman dilimine göre T₅ zaman diliminde bir azalma (P<0.05), MT + D_{vit} grubunda T₀ zaman dilimine göre T₁ zaman diliminden itibaren bir azalma belirlendi (P<0.05). Gruplar arası kıyaslamada ise T₀, T₁ ve T₅ zaman dilimlerinde MT ve MT+D_{vit} gruplarında kontrol grubuna göre bir artma, yine MT + D_{vit} grubunun T₃ zaman diliminde kontrol grubuna göre bir artma, MT gruna göre ise bir azalma olduğu belirlendi (P<0.05).

Sonuç: Neonatal dönem buzağlarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste medikal tedaviye ilave olarak 20.000 IU/kg D₃ vitamininin IM yolla tek doz kullanımının inflamasyonun azalmasında ve sepsisin neden olduğu katelisin düzeylerindeki artışın azalmasına olumlu etkilerinin yanısıra, pıhtılaşma bozukluğu riskini de azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, D vitamini, *E. coli*, Neonatal Dönem, Sepsis

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Vitamin D Application on Inflammation, Antimicrobial Peptide and D-Dimer Levels in Sepsis Caused by *E. Coli* in Neonatal Calves

Aim: Sepsis is a life-threatening condition and one of the leading causes of death. The presented study aimed to investigate the effects of vitamin D application on inflammation, antimicrobial peptide and D-dimer levels in sepsis caused by *E. coli* in neonatal calves.

Material and method: The study material consisted of 30 calves of Simmental breed, 0-3 days old and different genders. The study consisted of 3 groups, 1 control (n = 10) and 2 experimental (n = 20). The MT (Medical Treatment) group consisted of calves with sepsis and classical treatment was applied to this group. In the MT + Dvit group, 20,000 IU/kg vitamin D₃ was administered IM as a single dose in addition to medical treatment. Fe, NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-10, Cathelicidin, D-dimer levels and hematological analyses (WBC, LYM, NEU, RBC, HGB, HCT) blood samples were taken from the control group once and on days 0, 1, 3 and 5 from the experimental group; Biochemical (GLU, ALT, AST, GGT, ALP, ALB, BUN, CREA, CK-MB, Ca) analyzes were performed on the blood samples taken on days 0 and 5.

Results: In intragroup comparisons of D-dimer measurements, there was a difference in the 5-day period in the MT groups compared to the T₀ time period (P>0.05), while there was a decrease in the T₁ time period in the MT + D_{vit} group compared to the T₀ time period (P<0.05), and in the comparison between groups, There was no difference between the MT + D_{vit} group and the control group in the T₅ time period (P>0.05). In intra-group comparisons of NF-κB measurements, there was a decrease in the T₅ time period compared to the T₀ time period in the MT interval (P<0.05), a decrease in the T₃ time period compared to the T₀ time period in the MT + D_{vit} class (P<0.05), and in the inter-group comparison, there was a decrease in the MT group in the T₅ time period compared to the T₀ time period in the MT + D_{vit} class. It was determined that there was a decrease compared to the control group (P<0.05), and there was no difference between MT + D_{vit} and the control group (P>0.05). In intragroup comparisons of TNF-α measurements, MT intervals decreased in the T₅ time period compared to the T₀ time period (P<0.05), MT + D_{vit} classes showed a decrease in the T₃ time period compared to the T₀ time period (P<0.05), and in the comparison between groups, both MT and It was determined that the MT + D_{vit} groups were higher than the control group in the entire time period (P<0.05). In intra-group comparisons of IL-1β measurements, there was a decrease (P<0.05) in the T₅ time period compared to the T₀ time period in both the MT and MT + D_{vit} groups, and in the inter-group comparison, both MT and MT + D_{vit} groups were found to be higher than the control group in all time periods (P<0.05). In intragroup comparisons of IL-10 measurements, there was a decrease (P<0.05) in all time periods compared to the T₀ time period in both the MT and MT + D_{vit} groups, and in the intergroup comparison, there was a difference between the control group and the control group in the T₃ time period in both the MT and MT + D_{vit} groups. It was determined that it was not (P>0.05). In intragroup comparisons of cathelicidin measurements, a decrease in MT intervals was determined in the T₅ time period compared to the T₀ time period (P<0.05), and a decrease in MT + D_{vit} class was determined from the T₁ time period compared to the T₀ time period (P<0.05). In the comparison between groups, it was determined that there was an increase in the control group in the MT and MT + D_{vit} groups in the T₀, T₁ and T₅ time periods, an increase in the MT + Dvit group compared to the control group in the T₃ time period, and a decrease compared to the MT group (P<0.05).

Conclusion: It was concluded that the use of a single dose of 20,000 IU/kg vitamin D₃ IM in addition to medical treatment in sepsis caused by *E. coli* in neonatal calves not only had positive effects on reducing inflammation and the increase in cathelicidin levels caused by sepsis, but also reduced the risk of coagulation disorders.

Key Words: Calf, Vitamin D, *E. coli*, Neonatal Period, Sepsis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25-(OH)₂D	: 1,25-dihidroksi-vitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksi-vitamin D
ALB	: Albumin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Antimikrobiyal peptitler
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
CAMP	: Katelisin Antimikrobiyal Peptit
CD14	: Cluster of differentiation 14
CK-MB	: Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Bant
CLP	: Çekal ligasyon ve delme
CO₂	: Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CREA	: Kreatinin
CRT	: Kapiller Dolum Süresi
DBP	: D vitamini bağlayıcı proteinler
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EHEC	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
FGF-23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
f_R	: Kalp Frekansı
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
GLU	: Glikoz
H	: Hidrojen
HCO₃	: Bikarbonat
HCT	: Hematokrit
GG	: Gauge

HGB	: Hemoglobin
HR	: Kalp Frekansı
IBD	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IFN	: İnterferon
IGF1	: İnsülin Büyüme Faktörü 1
IL-10	: Interlökin-10
IL-1β	: Interlökin-1 beta
IU	: Uluslararası ünite
IV	: İntravenöz
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayan Protein
LL-37	: İnsan Katelisinini
LPS	: Lipopolisakkarid
LYM	: Lenfosit
MAP	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
MT	: Medikal Tedavi
MT + D_{vit}	: Medikal Tedavi + D vitamini
Na	: Sodyum
NaHCO₃	: Sodyumbikarbonat
NEU	: Nötrofil
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NK	: Natural Killer
nm	: Nanometre
OC	: Osteokalsin
PTH	: Paratiroid hormonu
RANKL	: Nükleer faktör κ B
RBC	: Eritrosit
RT	: Rektal Sıcaklık
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SpO₂	: Arteriyel Kan Oksijen Saturasyonu
spp.	: Alt türleri
STEC	: Shiga toksini üreten <i>Escherichia coli</i>

TLR	: Toll Benzeri Reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSIA	: Triple Sugar İron Agar
T₀	: Tedavi öncesi
T₁	: Tedavinin birinci günü
T₃	: Tedavinin üçüncü günü
T₅	: Tedavinin beşinci günü
UVB	: Ultraviolet B
WBC	: Lökosit
VDR	: D vitamini reseptörü
VDRE	: D vitamini yanıt elemanı
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Hasta başı monitörü ve buzağıda SpO ₂ ve MAP ölçümü.....	31
Şekil 3.2. Dışkıda Etiyolojik Tanı	32
Şekil 3.3. Soğutmalı Santrifüj Cihazı	33
Şekil 3.4. -80 Derece Buzdolabı.....	33
Şekil 3.5. Hemogram Cihazı.....	34
Şekil 3.6. Randox RX Monaco Biyokimya Cihazı.....	35
Şekil 3.7. Genrui marka D-dimer cihazı ve test kiti	36
Şekil 3.8. 25(OH)D analizi için kullanılan Getein 1100 marka immünofloresan cihazı ve test kiti.....	37
Şekil 3.9. 25(OH)D analizi için kullanılan malzemeler	37
Şekil 3.10. ELISA test kitleri.....	38
Şekil 3.11. ELISA cihazı	38
Şekil 3.12. ELISA testlerinin yapılması	39
Şekil 4.1. Grupların ortalama Fe (µg/dL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri. 51	
Şekil 4.2. Grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	52
Şekil 4.3. Grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	54
Şekil 4.4. Grupların ortalama NF-κB (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	56
Şekil 4.5. Grupların ortalama TNF-α (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri	57

Şekil 4.6. Grupların ortalama IL-1 β (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri	59
Şekil 4.7. Grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri	60
Şekil 4.8. Grupların ortalama Katelisidin (nmol/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri.....	62



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Neonatal Buzağlarda SIRS Kriterleri	31
Tablo 3.2. NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-10 ve Katelisinidin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan test prensibi	39
Tablo 4.1. Grupların ırk, yaş, cinsiyet ve ağırlıklarının karşılaştırmaları	41
Tablo 4.2. Grupların ortalama Rektal Sıcaklık, Kalp Frekansı, Solunum Frekansı, SpO ₂ ve MAP değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları	41
Tablo 4.3. MT ve MT + D _{vit} gruplarına dahil edilen 20 sepsisli buzağının SIRS kriterleri.....	43
Tablo 4.4. Grupların ortalama hematolojik parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	44
Tablo 4.5. Grupların ortalama serum biyokimyasal parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları	46
Tablo 4.6. Grupların ortalama Fe (μ g/dL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	50
Tablo 4.7. Grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	51
Tablo 4.8. Grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	53
Tablo 4.9. Grupların ortalama NF- κ B (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	54
Tablo 4.10. Grupların ortalama TNF- α (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	56

Tablo 4.11. Grupların ortalama IL-1 β (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	58
Tablo 4.12. Grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	59
Tablo 4.13. Grupların ortalama Katelisidin (nmol/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları	61



1. GİRİŞ

Buzağılarda neonatal dönem, yaşamın ilk 28 günü olarak kabul edilmektedir. Doğumdan sonraki ilk 24 saat erken neonatal dönem, 2-28. günler ise geç neonatal dönem olarak tanımlanmaktadır. Neonatal dönem buzağı ölümleri dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Bu dönemdeki ölümlerin temel nedenleri ishal, pnömöni ve sepsistir (Basoglu ve ark., 2018). Neonatal dönem buzağı ishalleri, hayvancılık endüstrisinin karışı karşıya olduğu, süt ve besi işletmelerinde artan morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açabilen multifaktöriyel bir hastalıktır (Wei ve ark., 2021). Yenidoğan buzağılardaki tüm ishal olgularının yarısından fazlası bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (Malik ve ark., 2012). Bu etkenler arasında ise *Escherichia coli* (*E. coli*) en sık izole edilen bakteri türlerinden biridir (Achá ve ark., 2004). *E. coli*'ye karşı en savunmasız olan canlılar buzağılardır ve bu nedenle *E. coli*, septisemik buzağının kanında en sık izole edilen bakteridir (Pardon ve Deprez, 2018). Gram (-) bakteriler arasında özellikle *E. coli*'nin neden olduğu sepsis/endotoksemi, buzağı ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Akyüz ve ark., 2017). *E. coli*, neonatal dönem buzağılarda perakut septisemi ile seyredebildiği gibi, septisemi görülmeyen formlarının en tipik ve en sık görülen semptomu ishaldir (Bonelli ve ark., 2018).

Sepsisin karmaşık bir süreç olması, çalışmaların bu yöne odaklanmasına yol açmıştır. Sepsis; vücuda giren mikroorganizmanın hücre duvarının veya DNA'sının konakçı hücre üzerinde immun, inflamatuvar ve koagülasyon yanıtlarını tetiklemesiyle gelişen sistemik bir cevaptır (Cohen, 2002). Septik cevap pro-inflamatuvar, anti-inflamatuvar, humoral, hücrel ve dolaşım sisteminin içerisinde yer aldığı bir takım kompleks olayları kapsayan karmaşık bir süreçtir (Hotchkiss ve Karl, 2003). Sepsis durumunda Nuclear Factor kappa B (NF-κB), pro-inflamatuvar sitokin olan Tümör

Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), Interlökin-1 beta (IL-1 β) ve anti-inflamatuar sitokin olan Interlökin-10 (IL-10)'un transkripsiyonunu artırmaktadır (Picard ve ark., 2006). Ayrıca sepsis durumunda fibrinolizin baskılanması ve koagülasyonun aktive edilmesi sonucunda kılcallarda aşırı fibrin ve pıhtı oluşmasına neden olarak organ yetmezliği gelişebilmektedir. Bu durum da D-dimer konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır (De Laforcade ve ark., 2008).

Antimikrobiyal peptidler, yeni antimikrobiyal teknoloji çözümleri sağlamak için çekici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Katelisidinler, patojen hücre zarının bütünlüğünü bozarak ölümüne neden olan amfipatik yapılara sahip küçük peptitler olup, antimikrobiyel peptidler içerisinde en önemli gruptur. Gram (-) bakteriler için daha yüksek seçicilik gösteren bu peptitlerdeki eksiklik, enfeksiyona duyarlılığın artmasına neden olmaktadır. Katelisidinler antimikrobiyal aktivitesi ve enflamatuar yanıtı modüle etmesi nedeniyle konak savunmasını desteklemektedir (Baumann ve ark., 2017).

Sepsisin rutin veya klasik bir tedavisi bulunmamakla birlikte, neonatal sepsisli buzağılarda oral ve parenteral antibiyotik kullanımı, bozulan asit-baz ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, nonsteroid-antiinflatuvar ilaç kullanımı ve vitamin ihtiyaçlarının karşılanması için A, B, C, D ve E vitamini uygulaması gibi tedavi protokolü uygulanmaktadır (Dellinger ve ark., 2017; Pardon ve Deprez, 2018). Ancak yine de neonatal dönem buzağılarda sepsisin, organ ve sistemler üzerine yapmış olduğu bozukluklar ve bunların tedavisine yönelik çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmektedir (Beydilli ve Gökçe, 2019). Bu nedenle yeni sepsis tedavileri geliştirmek, sürekli güncelliğini korumaktadır.

D vitamininin kemik sağlığı ve kalsiyum homeostazı üzerindeki önemi uzun zamandır bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar, bu steroid hormonunun birçok organ sisteminin optimal işleyişinde önemli rollere sahip olduğunu da ortaya koymuştur

(Büyükdere ve ark., 2019). Yapılan araştırmalar D vitamini'nin sepsiste de olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. şöyleki; D vitamini uygulamaları NF-κB'nin COX-2 (Siklooksijenaz-2) transkripsiyonunu engellemekte ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak yangıyı kontrol altına almaktadır (Wang ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda D vitamini seviyeleri ile sepsis arasında bir ilişki bulunmakta ve sepsisli hastalarda D vitamini seviyesinin düşük olduğu belirtilmektedir (Upala ve ark., 2015). Ayrıca hayvan sepsis modelinde D vitamini ile tedavinin, yaygın intravasküler pıhtılaşmada kan pıhtılaşma parametrelerini iyileştirdiği belirlenmiştir (Khademvatani ve ark., 2014; Møller ve ark., 2007). D vitamininin antibiyotik benzeri özelliklerinin olduğu her geçen gün daha da iyi anlaşılmaktadır (Hewison, 2010b). D vitamini, katelisidin başta olmak üzere antimikrobiyal peptidleri aktive ederek, antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenleyerek, Toll benzeri reseptörlerin sinyalizasyonunu değiştirerek, otofajiyi uyararak, T ve B lenfositlerin regölasyonunu sağlayarak doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini modüle etmektedir (Büyükdere ve ark., 2019).

Sunulan tez çalışması ile D vitamininin neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste inflamasyon, koagülasyon ve antimikrobiyal peptid düzeyleri üzerine etkileri araştırılarak, etkilerinin sepsisteki tedavi prosedürüne katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Dönem ve Buzağı İshalleri

Buzağuların neonatal dönemi, yaşamlarının ilk 3-4 haftalık sürecini kapsayan bir zaman dilimidir (Armengol ve Fraile, 2016). Diğer hayvan türlerinde olduğu gibi sığırlarda da yaşamın ilk günleri en kritik dönemi oluşturmaktadır (Hedegaard ve Heegaard, 2016). Neonatal dönemde buzağılarda şekillenen hastalıklar Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ekonomik kayıpların yanında hastalık süresince yapılan tedavi giderleri, hayvan sayısının azalması ve hayvan refahı ile ilgili ciddi tehditler oluşturmaktadır (Sayber ve ark., 2021). Neonatal dönemdeki ilk 15 gün buzağılarda ishal ve sepsiseminin en sık görüldüğü ve buzağı ölümlerinin en fazla olduğu dönemdir (Topal ve Batmaz, 2020). Hayvanlarda enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenler sonucunda dışkının normalden daha fazla ve sulu şekilde olması ishal olarak tanımlanmaktadır (Özkan ve Akgül, 2004). İshal, neonatal dönemdeki buzağılar için ciddi tehlike oluşturmaktadır. Buzağuların vücudunda yeteri kadar sıvı olmasına rağmen, ishal şekillendiğinde vücut sıvılarını düzenleyecek mekanizmalar ve kompenzasyon yeteneği zayıf olduğu için sıvı-elektrolit kayıpları hayatlarının diğer dönemlerine kıyasla bu dönemde daha hızlı şekillenmektedir (Atcalı ve Yıldız, 2020).

2.1.1. Etiyoloji

Neonatal dönem buzağı ishallerinin etiyolojisinde nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz nedenler rol oynamaktadır (Lorenz ark., 2011a). Nonenfeksiyöz nedenlerin başında hem annenin hem de yavrunun bakım ve besleme şartlarının uygunsuzluğuna bağlı olarak buzağının yetersiz veya kalitesiz kolostrumla beslenmesi ya da hiç beslenememesi bulunmaktadır (Ok ve ark., 2009). Bunun yanında A, D ve E vitaminleri noksanlıklarında buzağılar hastalıklara karşı savunmasız kalmaktadır. Kış aylarında ahır

kapı ve pencerelerinin çift taraflı açılması soğuk hava ile birlikte cereyana neden olmakta ve buzağların sağlığını olumsuz etkilemektedir (Lorenz ve ark., 2011b). Olumsuz ahır koşulları buzağlarda stres oluşturmakta ve hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Radostits ve Done, 2010).

Bakteriyel, viral, paraziter ve fungal nedenler neonatal dönem buzağlarda ishale neden olan enfeksiyöz ajanlardır. Bu dönemde en yaygın görülen 5 enterik patojen: *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, Rotavirüs, Coronavirüs ve *Cryptosporidium parvum*'dur. Bu etkenler tek başına ishale sebep olabileceği gibi birden fazla etken bir araya gelerek daha şiddetli seyir gösteren ishale sebep olabilmektedir (Barkley ve ark., 2021). Enfeksiyöz etkenler ile kontamine ahır zemini, yem veya ekipmanlar ile temas halinde olan buzağıya oral, omfalojen veya aerojen yolla bulaş şekillenmektedir (Trefz ve ark., 2012).

2.1.1.1. *Escherichia coli*

Sığır yetiştiriciliğinde *E. coli* ishal, sepsisemi ve toksemi ile birlikte akut ölümlerle karakterize bir hastalık olarak bilinmektedir. Hayvanlarda farklı *E. coli* patotipleri gastrointestinal sistemin farklı kısımlarına yerleşebilmektedir. En baskın patotip K99 olarak bildirilmektedir (Mainil, 2013; Umpiérrez ve ark., 2016).

E. coli, Enterobacteriaceae familyasına ait çubuk şeklinde, gram (-), hareketli, sporsuz ve fakültatif anaerobik bir mikroorganizmadır. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* (STEC), Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) ve Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) ishale neden olan *E. coli* suşlarını oluşturmaktadır (Moxley, 2022). ETEC suşunda enterotoksinler ve kolonizasyon olmak üzere 2 tür virülans faktör bulunmaktadır. Enterotoksinler gelişmiş ülkelerde en yaygın görülenidir (Rojas-Lopez ve ark., 2018).

E. coli, buzağlar dahil olmak üzere çeşitli konakçılarda ishale birlikte

septisemiye neden olmaktadır. *E. coli* enfeksiyonuna karşı en savunmasız olan canlılar buzağılardır. Bu bakteri 3 ila 4 günlük (tipik olarak 48 saatten küçük) çok genç buzağılarda ishale neden olmaktadır (Radostits ve Done, 2010). *E. coli*, neonatal dönemde şekillenen ishal ve sepsis olgularına en sık katılan patojendir (Trefz ve ark., 2013).

E. coli kendi içerisinde formlara ayrılmaktadır. Septisemik kolibasillosis formu genellikle 4 günden küçük buzağılarda görülmektedir. Diagnostik semptomlar şekillenmemekle birlikte genellikle akut olarak seyretmekte ve bu semptomlar 24-96 saat sürmektedir. Buzağılarda halsizlik, iştahsızlık, depresyon ve çevreye karşı ilgisizlik belirtileri görülmektedir (Berchtold, 2009). İlk aşamada ateş yükselmekte ve taşikardi şekillenmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte ateş düşmekte ve hipotermi görülmektedir. Bu semptomları gösteren buzağı yaşamına devam edebilirse bir hafta içerisinde pnömoni, artrit, panoftalmitis ve/veya meningitis bulguları ortaya çıkmaktadır (Smith, 2009).

Enterotoksijenik kolibasillosis formu genellikle 3-5 günlük buzağılarda görülmektedir. Etkenin şiddetine ve serotipine göre değişik klinik bulgular şekillenmektedir. Bu formda mukozalarda solgunluk, şiddetli depresif duruş, hipotermi ya da hipertermi, apnea, komatöz tablo, konvulziv hareketler ve ekstremitelerde soğuma gibi belirtiler oluşmaktadır (Berchtold, 2009). İshal oluşmaz ve hayvan toksemik haldedir. Barsaklar sıvı ile dolu olduğu için abdomende gerginlik ve ağrı bulguları gözlenmektedir. Bu formdaki hayvanlarda prognoz kötüdür ve ölüm şekillenmesi muhtemeldir (Omerovic ve ark., 2017).

Enterik kolibasillosis formu tipik bulgulara sahip formdur. Şiddetli sulu ishal bu formda en sık rastlanan klinik bulgudur. İshalin rengi beyaz-sarı renk olabilmekle birlikte bazen kan da gözlemlenebilmekte ve dışkılama sıklığında artış şekillenmektedir.

Emme reflexinde azalma görülmektedir. Vücut ısısı normal ya da hipotermi/hipertemi görülebilmektedir (Berchtold, 2009). Bağırsaklarda sıvı biriktiği için abdomende gerginlik, ağrı ve çalkantı sesi duyulmaktadır. Bu formdaki hayvanların tedavi süreci gecikirse dehidrasyon giderek şiddetleneyeceği ve sıvı elektrolit kaybı artacağı için 3-5 gün içerisinde prognoz giderek kötüleşmekte ve ölüm şekillenmektedir (Constable, 2000).

2.1.2. Patogenezi

E. coli, enterotoksinler üreterek bağırsaklarda villus harabiyeti oluşturmakta, sekresyon artışına ve absorpsiyonun azalmasına neden olmaktadır. Bağırsağın membran bütünlüğü bozularak sodyum, klor ve potasyum elektrolit dengesi değişmektedir. Bunun sonucunda absorpsiyon azalmakta, sekresyon artmakta ve ishal şekillenmektedir. İshale bağlı olarak dehidrasyon artmakta, hipotermi ve metabolik asidozis şiddetlenmektedir (Basoglu ve ark., 2004). Hiponatremi, hipokloremi, hipo/hiperkalemi gibi elektrolit dengesizliklerin şekillenmesi prognozu kötü etkilemektedir. Vücut sıvılarının azalması dolaşım sistemini etkilemekte ve hipovolemik şok oluşmaktadır. İlerleyen olgularda kollaps ve ölüm şekillenmesi kaçınılmaz olmaktadır (De Waele ve ark., 2010).

2.1.3. Klinik Bulgular

İshal ve dehidrasyon ile paralel olarak klinik bulgular şekillenmektedir. Akut gelişen enterotoksemik kolibasilloziste buzağılar 2-6 saat içerisinde ölebilmektedir. Septisemik kolibasilloziste de bazen akut ölümler şekillenebilmektedir. Bazı olgularda arthritis ve topallık da eşlik etmektedir. Subklinik seyreden olgularda kötü kokulu ve sık sık defekasyon ile hafif dehidrasyon görülmektedir. Vücut ısısı başlangıçta yüksek seyretmekte, hastalık ilerlediğinde normalin altına düşüş eğilimi göstermektedir (Akyüz ve ark., 2017). İshalin şiddetine göre canlı ağırlık kaybı, enoftalmus, solunum frekansında, kalp frekansında ve kapiller dolum sürelerinde değişiklikler ve deri turgor

süresinde uzama gözlemlenmektedir. Halsizlik ve emme reflexinde git gide azalma şekillenmektedir. Hayvan ayakta durmakta güçlük çekmekte, hatta bazı olgularda meningitise bağlı inkoordinasyon görülmektedir. Enfekte olan hayvanların iyileşmesi sağlandıktan sonraki hayatlarında gelişim yeterli düzeyde olmamaktadır (Bonelli ve ark., 2018).

2.1.4. Tanı

Buzağılarda ishale neden olan enfeksiyöz etkenlerin tespit edilebilmesine yönelik çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Hasta buzağıdan alınan dışkı örneğinden hızlı ve pratik bir şekilde etkenin tespit edilmesini sağlayan immunokromotografik ticari test kitleri kullanılmaktadır. Laboratuvar gerekmeksizin kısa sürede ve kolayca uygulanabilmesi avantaj sağlamaktadır. Bu yöntem ile etkenin tespit edilmesi tedavi aşamasında hekime daha doğru yaklaşımlar sunmaktadır (Klein ve ark., 2009).

2.1.5. Korunma

Hastalık durumunda vücutta şekillenen yangı nedeniyle doku ve organlarda yıkımlanmalar söz konusu olmaktadır. Hasar gören bu hücreler yerini bağ dokuya bırakmaktadır. Tedavi olumlu sonuçlansa bile hasar gören doku ve organların eski haline dönmesi zaman alacaktır ya da hiçbir zaman eskisi gibi olmayacaktır (Altuğ ve Özdemir, 2013). Bunlara ek olarak neonatal dönemdeki hastalılara bağlı artan ölümler ve tedavi maliyetleri nedeniyle korunma stratejileri önemli hale gelmektedir. Kolostrum başta olmak üzere çevresel faktörler, mevsim, annenin beslenmesi, kuru dönem ve yetiştirme faktörleri korunmada önemli yer tutmaktadır (Altuğ ve ark., 2013). 1 aylıktan küçük buzağıkların ve gebeliğin 6. ayından sonra annenin bir yerden bir yere transportu ya da ortamının değiştirilmesi hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Koruyucu yöntemlerden biri de aşıdır. Neonatal dönemdeki en büyük risk faktörü olan *E. coli*'ye karşı aşı kullanılması korunmada oldukça önemlidir. Aynı zamanda gebeliğin son üç

aylık periyodunda anneye yapılan aşılar, doğacak buzağının ishale yakalanmamasında oldukça etkili olmaktadır. Veteriner hekimlikte bu amaçla sıklıkla antikor içeren buzağı sepsisemi serumları kullanılmaktadır (Guzelbektes, 2013).

2.2. Sepsis ve Neonatal Dönemdeki Önemi

Sepsis, vücudun dolaşım sistemindeki enfeksiyöz patojenlere veya toksinlere karşı verdiği anormal tepki nedeniyle yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hayvanlarda ve insanlarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Pardon ve Deprez, 2018; Singer ve ark., 2016; J. L. Vincent ve ark., 2014). Düşük ve orta gelirli ülkelerde her yıl ortalama 19 milyon hasta, sepsis kaynaklı hayatını kaybetmektedir. Yoğun bakımlarda uygulanan antibiyotikler ve sıvı replasmanlarına rağmen hastalar hızla septik şoka girebilmekte ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm şekillenmektedir. Bağışıklık mekanizmalarının, yangısal aracılı mekanizmaların ve pıhtılaşma faktörlerinin dahil olduğu çeşitli bileşenlere rağmen sepsisin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (Singer ve ark., 2016). Neonatal dönemdeki buzağların ölüm sebepleri arasında ilk üç sırayı ishal, pnömoni ve sepsis almaktadır. Bunların içinde en yaygını sepsistir. İshal ve pnömoni durumlarında erken müdahale ile tanı ve tedavinin yapılmaması durumunda buzağılarda sepsis oluşmakta ve organ yetmezlikleriyle birlikte ölüm gerçekleşmektedir. Bunun nedeni buzağların immün sistemlerinin tam olarak şekillenmemiş olmasıdır. Yeterince kolostrum almamış buzağılarda kontamine ortamla birlikte henüz normal bağırsak florası gelişmediğinden viral veya bakteriyel patojenler enfeksiyona yola açmaktadır (Sen ve Constable, 2013).

Kuzey Amerika ve Avrupa Yoğun Bakım Dernekleri buzağların neonatal döneminde meydana gelen sepsis ve sepsis ile ilişkili olayları ifade etmek için bazı tanımlamalar kullanmıştır (Nguyen ve ark., 2006; Tsiotou ve ark., 2005). Kullanılan tanımlar şu şekildedir:

Enfeksiyon: Dokularda, vücut boşluklarında ve vücut sıvılarında patojen mikroorganizmaların yer alması durumudur (Bonelli ve ark., 2018).

Endotoksemi: Endotoksinlerin kan dolaşımında bulunması durumudur. Genellikle gram (-) bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkaritlerin (LPS) sindirim sistemindeki mukozal bariyeri aşmasıyla meydana gelmektedir (Coşkun ve Alparslan, 2008).

Bakteriyemi: Bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Bakterinin tespit edilemediği durumlar da görülebilmektedir. Septik şok ve sepsis olaylarının %50'sinde bakteriler rol oynamaktadır (Camargo ve ark., 2021).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Septik veya aseptik mikroorganizmalara karşı vücudun immünolojik, hematolojik ve klinik olarak verdiği cevaptır. Tedavide uygulanan işlemlere rağmen mortalite oranı oldukça yüksektir (Kaukonen ve ark., 2015).

Şiddetli sepsis: Hipoperfüzyon, koagülasyon bozukluğu, mental depresyon, akut organ hasarı, laktik asidozis ve trombositopeni durumlarını ifade etmektedir (Coşkun ve Alparslan, 2008).

Septik şok: Sıvı replasmanı sağlanmasına rağmen düzelmeyen hipotansiyon ve çoklu organ yetmezlikleri ile birlikte kardiyovasküler sistem disfonksiyonlarının da şekillendiği sepsisin şiddetli hali olarak tanımlanır (Kaukonen ve ark., 2015).

Çoklu organ yetmezliği sendromu: SIRS oluştuğunda en az 2 organda meydana gelen fonksiyon bozukluğu olarak ifade edilir (Kenney ve ark., 2010).

Sepsis olgularında genellikle gram (-) bakteriler rol oynamaktadır. Sindirim sistemi enfeksiyonlarında sepsis oluşma ihtimali diğer sistemlere göre daha yüksektir (Costello ve ark., 2004). Doğumdan sonraki ilk 24-48 saatlik süreçte özellikle *E. coli* (K99 ve F41) şiddetli ishal oluşturarak septisemiye yol açmaktadır. *E. coli*'nin neden

olduğu sepsisteki buzağuların mortalite oranı %30 civarındadır (Akyüz ve ark., 2017).

Beşerî hekimlikte teknolojinin gelişmesi ve etkili antibiyotikler kullanılmasına rağmen, sepsis kaynaklı ölüm oranları oldukça yüksektir (Raghavan ve Marik, 2006). Avrupada her yıl yaklaşık 150.000, Amerika’da ise 200.000 insan sepsis kaynaklı hayatlarını kaybetmektedir (Angus ve ark., 2001). Ülkemizde yılda yaklaşık 50.000 hastada sepsis geliştiği ve mortalite oranının ise %16-60 arasında seyrettiği bildirilmektedir (Akyüz ve ark., 2017). Veteriner hekimliği alanına bakıldığında köpeklerde sepsis insidansının %6-10 ve yaşama oranının %25-50 olduğu, kedilerde sepsis insidansının %1-5 ve yaşama oranının %10-25 olduğu bildirilmektedir. Taylardaki mortalite oranı ise %45-55 olarak belirtilmektedir (Otto ve ark., 2000; Sanchez, 2005). Neonatal dönem buzağılarda sepsis insidansı ve ölüm oranları ile ilgili veriler net olarak belirtilmemiştir. Buzağılarda şekillenen sepsis ve sepsis ilişkili ölümlerin ciddi ekonomik kayıp oluşturduğu bildirilmektedir (Trefz ve ark., 2013).

Çevreye ilginin azalması, iştahsızlık ve ishal başta olmak üzere zayıf emme reflexi, depresyon, uyuşukluk, düşük vücut ısısı, solunum frekansında değişiklikler, kapiller dolum süresinde (CRT) değişiklikler ve dehidrasyon gibi klinik belirtilerle karakterize olan sepsis (Bonelli ve ark., 2018; House ve ark., 2019), çoklu organ yetmezliğine yol açabilen karmaşık etiyolojiye sahip bir süreç olup (Basoglu ve ark., 2018; Chatre ve ark., 2017), kanda veya dokularda enfeksiyöz bir ajan şüphesi (çoğunlukla bakteri) ve buna bağlı olarak şekillenen yangısal cevapla birlikte SIRS kriterlerinden [rektal sıcaklık (°C): >39.5 veya <37, kalp frekansı (bpm): >160 veya <100, solunum frekansı (solunum/dk): >45, toplam lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$): >12.000 veya <4000] 2 veya daha fazlasının bir arada bulunması durumudur (Aydoğdu ve ark., 2018; Beydilli ve Gökce, 2019; Fecteau ve ark., 1997, 2009; Sen ve Constable, 2013; Yıldız ve ark., 2018). Sepsis kısaca bir enfeksiyon (veya şüpheli enfeksiyon) ile SIRS’ın

birleşimi olarak tanımlanır. Enfeksiyon kaynağı fokal veya generalize olabilir ve tanımlanabilir veya en azından şüphelenilebilir (Fecteau ve ark., 2009).

2.2.1. Sepsisin Patogenezi

Sepsis patogenezinin temelinde yangı, koagulasyon ve fibrinoliz olayları bulunmaktadır (Kırbaş ve Eroğlu, 2020). Sepsiste büyük öneme sahip olan gram (-) bakterilerin hücre duvarlarının iç kısmındaki peptidoglikan yüzey ve dış kısmındaki fosfolipit, protein ve lipopolisakkaritten oluşan yüzey bulunmaktadır. Hücre membranında ve lipopolisakkarit tabakada yer alan endodoksinler yıkım esnasında ortaya çıkarak sepsise neden olmaktadır (Fecteau ve ark., 2009). Lipopolisakkarid bağlayan protein (LBP) ile lipopolisakkarid (LPS) birleşerek LPS-LBP yapısını meydana getirir. Bu oluşum makrofaj, nötrofil ve mezenşiyal hücrelerde bulunan Cluster of differentiation 14 (CD14) reseptör ile bir reaksiyon oluşturur. Bu reaksiyon ile birlikte TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-12 gibi yangı mediyatörleri salınmaktadır (Worthley, 2000). LPS ile immun sistemde rol alan hücrelerin yüzeylerindeki reseptörler birbirine bağlanınca immun yanıt şekillenmektedir. Toll benzeri reseptörler (TLR) ile sitoplazmada bulunan NF- κ B birbirine bağlanmakta ve NF- κ B sitoplazma kısmından çekirdek kısmına geçmektedir (Cengiz, 2009). NF- κ B; IL-10, TNF- α ve IL-1 β 'nın transkripsiyonunu arttırmaktadır. Bu pro-inflamatuar sitokinler trombosit, makrofaj, monosit ve nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanmaktadır. Endotel hücrelerde hasara yol açarak hem fonksiyon kaybına hem de permeabilite artışına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda organlarda iskemi şekillenmektedir (Coşkun ve Alparslan, 2008; Picard ve ark., 2006).

Endotel hücrelerdeki trombin üretimini stimüle eden doku faktörü tarafından koagulasyon bozuklukları şekillenmektedir. Bunun sonucunda trombin, trombosit aktivitesini arttırarak kan akımını yavaşlatmakta ve fibrinojeni fibrine dönüştürerek pıhtı oluşturmaktadır. Oluşan pıhtı bir araya gelerek kılcal damarlarda tıkanıklık

meydana getirmekte ve dolaşımı bozduğu için dokuların yeterince oksijen alamamasına yol açmaktadır (Picard ve ark., 2006). Tüm bu mekanizmalar dissemine intravasküler koagülopati (DIC) oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Irmak ve Gökçe, 2007). Bu olayların temelinde sepsis yatmaktadır (Coşkun ve Alparslan, 2008). Sepsis ile birlikte yeterince oksijen alamayan hücrelerde hipoksi şekillenmekte, apoptozis uyarılmakta ve patojen mikroorganizmaların metabolitleri dolaşıma karışarak çoklu organ yetmezlikleri ortaya çıkmaktadır (Akyüz ve ark., 2017).

2.2.2. Sepsisin Tedavisi

İshalli buzağılarda gerçekleşen ölüm nedenlerinin başında dehidrasyon, metabolik asidozis, hiperkalemi, hipoglisemi, hipotermi ve sepsis gelmektedir. Buzağılarda ishalle birlikte sepsis gelişme olasılığı yüksektir. Bu durumda hızlı ve uygun tedavi yapılması gerekmektedir (Radostits ve ark., 2007). Tedavideki temel prensipler enfeksiyonu kontrol altına almak, kaybedilen sıvı elektrolit dengesini sağlamak, metabolik asidozisi gidermek, yangısal durumu düzeltmek, kan volümünü normalde döndürmek ve sepsis durumunu ortadan kaldırmak olmalıdır (Tıraş ve ark., 2007). Bu amaçla buzağılara uygun sıvı-elektrolit, parenteral antibiyotik, sodyum bikarbonat, vitamin ve mineral içeren tedaviler uygulanmalıdır (Çitil ve Gökçe, 2013). Oksijen satürasyonunun düşmesi sistemik oksijenin düştüğünü ve dokulara yeterince oksijen gitmediğini göstermektedir. Bu durumda oksijen verilmesi veya mekanik ventilasyon uygulanması gerekmektedir (Vieillard-Baron, 2011).

İshal ve sepsise bağlı şekillenen hipovolemi sonucunda tüm sistemler etkilenmektedir. Dolaşım sisteminin bozulmasıyla birlikte böbreklere giden kan akımı da azalmakta ve böbrek yetmezliği şekillenebilmektedir. Sindirim sisteminde oluşan hasara bağlı olarak bikarbonat kaybı şekillenmekte, Na^+ , K^+ ve H^+ gibi iyonlar yer değiştirmektedir (Şen ve ark., 2013). Bunların sonucunda şekillenen metabolik asidozis

ve potasyumun hücre içine girmesiyle oluşan şiddetli hiperkalemi sonucunda kalp blokajı şekillenmekte ve ölümler görülmektedir. Tedavide ilk olarak kaybedilen sıvı elektrolit dengesi göz önünde bulundurulmalıdır ve buna yönelik sıvı tedavisi oluşturulmalıdır (Radostits ve Done, 2010).

Dehidrasyon derecesi %8'den fazla olan ve emme refleksi olmayan olgularda oral yerine paranteral intravenöz (IV) sıvılar tercih edilmelidir. Böylelikle dokulara tekrardan oksijen taşınması gerçekleşmiş olup depresif haldeki buzağıya canlılık kazandırılacaktır. Bu amaçla kristalloid solüsyonlar tercih edilmektedir (Berchtold, 2009; Şen ve ark., 2013). İshalle kaybedilen HCO_3 sonucu gelişen metabolik asidozisi tedavi etmek amacıyla alkali ajanlar kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar hem asidemiyi düzeltmekte hem de emme reflexini iyileştirmektedir. Metabolik asidozisin şiddetli olduğu durumlarda alkali ajan olarak en yaygın sodyum bikarbonat kullanılmaktadır (Şen ve ark., 2013). Bunların haricinde sodyum asetat ve sodyum laktat da tercih edilebilmektedir (Şentürk, 2001). %1,3-8,4'lük sodyumbikarbonat (NaHCO_3) solüsyonları baz açığının kapatılması için kullanılan çözeltilerdir (Berchtold, 1999).

Tedavide sıvı elektrolit dengesi ve metabolik asidozis durumu düzeltildikten sonra primer ya da sekonder bakterilere karşı antibakteriyeller kullanılmaktadır. *E. coli* olgularında sepsis gelişmesi muhtemel olduğu için antibiyotikler parenteral olarak kullanılmalıdır (Radostits ve ark., 2007). Antimikrobiyel tedavide genellikle florokinolonlar, sulfonamid+trimetoprim kombinasyonları, 3. ve 4. nesil sefalosporinler ve aminoglikozidler tercih edilmektedir (Tıraş ve ark., 2007). Sepsis hastaları için antibiyotik tercihi en muhtemel patojenlere yönelik farklı sınıflardan (kombinasyon tedavisi) en az iki antibiyotiği içermelidir (Plevin ve Callcut, 2017). Destekleyici olarak vitamin, mineral, probiyotik, bağırsak sekresyonu azaltıcılar ve büzüştürücüler kullanılabilmektedir (Çitil ve Gökçe, 2013).

2.3. Sitokinler

Sitokinler, normal şartlarda düşük seviyede bulunan, düşük moleküler ağırlıklı, immun yanıt durumunda hücreler arasında hücre dışı sinyaller olarak etkili olan, belirli bir sinyale cevap olarak çeşitli hücrelerce sentezlenen, bağışıklık, inflamasyon ve hematopoez durumlarını düzenleyen, hücreler arası etkileşimleri sağlayan ve suda çözünebilen glikoproteinlerdir (Önel ve Yıldırım, 2021). Sitokinler, T ve B hücreleri ile kan yapımında görevli hücrelerin farklılaşmasında, yangının oluşmasında ya da yangının giderilmesinde görev almaktadırlar. Sitokinler lokal veya genel etki gösterebilmektedir. Bir sitokin diğer bir sitokinin üretimini azaltabilmekte ya da arttırabilmektedir (Akdoğan ve ark., 2018; de Oliveira ve ark., 2011). IL 1, 2, 6, 7, 8, NF- κ B ve TNF- α pro-inflamatuar sitokinler arasında yer alırken, IL-4, IL-10 ve IL-13 anti-inflamatuar sitokinler arasında yer almaktadır (Curfs ve ark., 1997). Sepsis durumunda sitokin reseptör antagonistleri, çözünebilir sitokin reseptörleri ve anti-inflamatuar sitokinler dahil olmak üzere spesifik anti-inflamatuar maddelerin üretimi ve salınımı da aktive edilmektedir. Özellikle şiddetli sepsis olgularında pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretiminin kılcal sızıntıya, doku hasarına ve ölümcül organ yetmezliğine neden olduğu bildirilmektedir (Ulloa ve Tracey, 2005). Sepsis TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ve IFN- γ gibi esas olarak proinflamatuar sitokinlerin artan salınımıyla ilişkilidir (Aikawa, 1996).

2.3.1. NF- κ B

B hücrelerinde κ B hafif zincirinin ekspresyonunun düzenleyicisi olarak NF- κ B tanımlanmasından yirmi yıl sonra, NF- κ B ailesinin işlevi ve düzenlenmesine yönelik araştırmalar hızla devam etmektedir. İmmun sistemin patojenleri nasıl algıladığını ve bu bilgiyi NF- κ B'nin aktivasyonu yoluyla nasıl işlediğini anlamadaki ilerlemeler her geçen gün artmaktadır (Karin, 2006). NF- κ B, bağışıklık sisteminde en önemli ve evrimsel olarak korunmuş role sahiptir. Patojenlere verilen yanıtları tanımlayan geniş ağılardaki

birçok noktada indükleyicilerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Courtois ve Gilmore, 2006).

Çevresel, fizyolojik, fiziksel, kimyasal ve oksidatif stres durumlarında, bakteri, virüs, parazit, mantar ile ilgili inflamasyonda ve çeşitli patolojik durumlarda NF- κ B'nin etkinleştiği bilinmektedir (Dorrington ve Fraser, 2019). NF- κ B yolu, enflamatuar yanıtta ve bağışıklıkta hayati bir rol oynamaktadır (Hayden ve Ghosh, 2008). NF- κ B, akut faz proteinleri ve IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını arttırmaktadır (Yu ve ark., 2020).

Sepsis ve septik şokun patofizyolojisi karmaşık sitokin ve inflamatuvar mediyatör ağlarını içermektedir. NF- κ B aktivasyonu, bu ağların aktivasyonuna yol açan merkezi bir olaydır. NF- κ B'nin septik patofizyolojideki rolü ve sepsis sırasında NF- κ B aktivasyonuna yol açan sinyal iletim yolları yoğun bir araştırma alanı olmuştur (Liu ve Malik, 2006). NF- κ B, septik şok sendromuna neden olduğu bilinen çeşitli patojenler tarafından aktive edilir. NF- κ B aktivitesi hem septik şoklu hayvan modellerinde hem de sepsisli insan deneklerde incelenen her organda belirgin şekilde artmıştır (Abraham, 2003).

2.3.2. TNF- α

1975 yılında keşfedilen TNF- α , tümörlerde hemorajik nekrozu indükleyen bir molekül olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda TNF- α , enflamasyon aracılı biyolojik savunma fonksiyonlarına dahil olması nedeniyle bir sitokin olarak kabul edilmektedir (Beutler ve Ceramit, 1989). Sistemik inflamasyon durumunda görev alan, aynı zamanda akut faz reaksiyonu başlatan, karbonhidrat, yağ, protein ve kemik metabolizmasında önemli rolleri olan TNF- α , hücre sinyal proteinlerinden biridir. Başta makrofajlar olmak üzere, lenfosit, monosit, nötrofil, periferik dokular, mast hücreler, kupfer hücreleri, keratinositler, yağ hücreleri ve fibroblastlar gibi birçok farklı hücre tarafından üretilmektedir (Kuralay ve Çavdar, 2006; Pedersen ve ark., 2003). Antimikrobiyal aktivite, antitümör aktivite ve

inflamasyona eşlik etmesi gibi çeşitli immun sistem fonksiyonlarına sahiptir. Bunun yanında iştah, ateş, enerji metabolizması ve endokrin aktivite dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonu da düzenlemektedir (Klasing, 1988). Virüsler, parazitler, diğer sitokinler ve endotoksin LPS gibi faktörler TNF- α üretimini indüklemektedir (Grau ve Lou, 1993).

TNF- α ve IL-1, sepsis patofizyolojisinde en kapsamlı şekilde incelenen sitokinler arasındadır. Her ikisi de çok sayıda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıkta rol oynayan güçlü proinflamatuvar sitokinlerdendir (Choy, 2012; Jawień, 2008; Kapoor ve ark., 2011). Sığırlarda enterit, pnömoni ve mastit durumlarında inflamasyon ve sepsis yaygın olarak şekillenmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi birçok inflamatuvar sitokin türü hastalığın ilerlemesi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Benoit ve ark., 2008; Imanishi, 2000). Diğer sitokinlerle kombinasyon halinde TNF- α , mastitis ve endotoksik şok gibi inflamatuvar tepkilere aracılık ederek sığırlarda klinik açıdan önemli bir rol oynamaktadır (Elasser ve ark., 1997; Wenz ve ark., 2010). TNF- α gibi sitokinlerin, asidoz gibi metabolik hastalıklarda yer aldığı da bildirilmiştir (Emmanuel ve ark., 2008). Ek olarak, TNF- α 'nın sığırlarda enfeksiyon veya metabolik rahatsızlıklar sırasında üretildiği bilinmektedir (Spurlock, 1997).

TNF- α ve IL-1 sepsis durumunda salındıktan sonra makrofajlar, endotel hücreleri ve nötrofiller gibi farklı hedef hücreler üzerinde etki göstermektedir (Fahlman ve ark., 1994). TNF- α , progenitör hücrelerden makrofaj üretiminin artmasına yol açmakta, makrofajların aktivasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmekte ve hayatta kalmalarını uzatmaktadır (Witsell ve Schook, 1992). Tüm bu etkiler sepsiste proinflamatuvar yanıtları arttırmaktadır (Conte ve ark., 2006).

2.3.3. IL-1 β

11'den fazla alt üyeden oluşan İnterlökin-1, temel kaynağı monosit ve makrofajlar olan immun sistemin ana mediyatörlerinden biridir (Dinarello, 1998). α ve

β olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. IL-1 α daha çok hücre içi aktivite gösterdiği için apoptoz ve nekroz olaylarında salınımı şekillenmektedir. IL-1 β ise daha çok hücre dışı aktivite göstermesiyle, IL-1 α ile kıyaslandığında daha çok sentezlenmektedir ve proinflatuar özelliği daha güçlü olduğu için inflamatuvar hastalıklarda daha fazla ön planda olan belirteçlerden biridir (Hazuda ve ark., 1988). Nitroz oksit, prostoglandin E2 ve trombosit aktive edici faktör sentezini uyarak inflamasyon bölgesine kan akışını hızlandırmakta ve damarsal değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca kemokin salgılanmasını uyarak etkilenen dokulara nötrofil göçünü arttırmaktadır (Stashenko ve ark., 1991).

İnterlökin-1, enfeksiyon, sepsis ve SIRS sırasında üretilen ve konakçının inflamatuvar yanıtını başlatan çeşitli proinflatuar sitokinlerden biridir (Pruitt ve ark., 1995). Aşırı IL-1 üretimi, sepsis, SIRS ve septik şoklu hasta ve hayvanlarda hipotansiyon, şok, çoklu organ yetmezliği, hematolojik diskrazi ve ölüm gelişimi ile doğrudan bağlantılıdır (Levy ve ark., 2003). TNF- α 'ya benzer şekilde, öncelikle monositler ve makrofajlar tarafından endotoksine yanıt olarak üretilen IL-1 β , SIRS'ın bir başka inflamatuvar faktörüdür ve sepsiste yeri doldurulamaz bir rol oynamaktadır (Guo ve ark., 2021). IL-1 β normal organizmada beslenme, uyku ve sıcaklığın düzenlenmesi gibi önemli homeostatik işlevlere sahiptir (Stashenko ve ark., 1991). IL-1 β 'nın aşırı üretimi, romatoid artrit, nöropatik ağrı, inflamatuvar barsak hastalığı, osteoartrit, vasküler hastalık, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi farklı hastalık durumlarında meydana gelen patofizyolojik değişikliklerde yer almaktadır (Clark ve ark., 2006; Copray, 2001; Shamash ve ark., 2002; Sommer ve Kress, 2004; Watkins ve ark., 1995).

2.3.4. IL-10

Patojenlere karşı bağışıklık tepkisi, mikrobiyal istilaya karşı konak savunmasını

başlatmaya hizmet eden proinflamatuvar sitokinlerin hızlı aktivasyonunu içermektedir. Ancak aşırı inflamasyon, konakçıya zararlı sistemik, metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açabilmektedir (Moore ve ark., 2001). Sonuç olarak, bağışıklık sistemi, doku hasarını sınırlamak ve doku homeostazisini korumak veya eski haline getirmek için pro-inflamatuvar moleküllerin üretimini engellemeye hizmet eden paralel anti-inflamatuvar mekanizmalar geliştirmiştir (Mosser ve Zhang, 2008). IL-10, inflamatuvar ve otoimmün patolojilerin önlenmesinde çok önemli ve temel bir rol oynayan güçlü bir anti-inflamatuvar sitokindir (Kühn ve ark., 1993; Sabat ve ark., 2010). IL-10 başlangıçta T helper 2'den türetilen bir sitokin olarak tanımlanmış, ancak IL-10'un belirli T hücresi alt gruplarıyla sınırlı olmadığı, bunun yerine neredeyse tüm lökositlerde üretildiği yaygın olarak kabul edilmiştir (Kühn ve ark., 1993). İn vivo IL-10'un ana kaynakları arasında T helper hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler yer almaktadır. Ancak çok sayıda immün hücre türü, B hücreleri, sitotoksik T hücreleri, NK (Natural Killer) hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller gibi granülositler dahil olmak üzere belirli bağlamlarda IL-10 üretme kapasitesine sahiptirler (Maloy ve Powrie, 2001; Maynard ve ark., 2009; Ouyang ve ark., 2011). Ek olarak epitelyal hücreler ve keratinositler gibi immün olmayan efektör türleri de tümör hücrelerinin yanı sıra enfeksiyona veya doku hasarına yanıt olarak IL-10 üretme kapasitesine sahiptir (Jung ve ark., 2004). IL-10, sepsisli hastalarda zararlı sonuçlara yol açacak şekilde plazma konsantrasyonunun arttığı güçlü bir immünosüpresif sitokindir. Bazı spesifik hücre alt popülasyonları tarafından artan IL-10 üretimi sepsiste yalnızca kısmen tanımlanmıştır (Hotchkiss ve ark., 2013a, 2013b; Venet ve ark., 2013).

2.4. Katelisinidin

Antimikrobiyal peptidler çeşitli türler arasında (omurgalılar ve omurgasızlar) evrimsel olarak korunmaktadır (Goldman ve ark., 1997). Bunlar aynı zamanda konak

savunma peptidleri olarak da bilinmekte ve hem gram (-) hem de gram (+) bakterilere, ayrıca virüslere ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteler sergileyerek doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde rol almaktadır (Selsted ve Ouellette, 1995). AMP'ler aminoasit yapılarına göre 4 ana gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar katelisin, defensin, indolisidin ve baktenesindir (Niyonsaba ve ark., 2009). AMP'ler, antimikrobiyal görevinin yanı sıra, doğal ve edinsel bağışıklığı birbirine bağlamak için bağışıklık düzenleyiciler olarak konakçı hücreler üzerinde etki göstererek bağışıklığı güçlendirme yeteneğine de sahiptirler (Hancock ve Sahl, 2006; Huang ve Charron, 2017; Nagaoka, 2016).

Çeşitli memeli türlerinde yaklaşık 30 farklı katelisin türü tanımlanmıştır. Katelisinler insan, sığır, at ve domuz gibi türlerde bulunan AMP ailesinden biridir (Cubeddu ve ark., 2017). Katelisinler aynı zamanda sepsisin patogenezinde yer alan immünomodülatör proteinlerden biridir (Ho ve ark., 2017). Farelerde yapılan bir çalışmada CLP (çekal ligasyon ve delme) ile sepsisin indüklenmesi üzerine katelisin ekspresyonunun dört kat arttığı bildirilmiştir. Çalışmada peptidin artan ekspresyonunun sepsis indüksiyonundan sonraki ilk 4 saatte daha belirgin olduğunu ve katelisinin sepsisin akut fazında rol oynadığını göstermişlerdir (Ho ve ark., 2020).

Katelisinler, kemik ve kalsiyum homeostazisi ile ilgili klasik fonksiyonlarının dışında terapötik özelliklere sahip olan D₃ vitamini tarafından indüklenebilir (Holick, 2007; Pludowski ve ark., 2013). Özellikle, giderek artan sayıda kanıt, D vitamini'nin antibiyotik benzeri özelliklerini göstermiştir (Youssef ve ark., 2011). Dolayısıyla bu doğal bileşiğin, yardımcı bir tedavi yöntemi olarak sepsise karşı etkili olduğu kanıtlanabilir. Yapılan bir çalışmada, D vitamininin fagositlerde ve epitel hücrelerinde katelisin ve beta-defensin 2 ekspresyonunu düzenleyerek enfeksiyonlar sırasında koruyucu etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür (Chen ve ark., 2017). Başka bir çalışma

ise, sistemik LL-37 (insan katelidini) seviyelerinin D vitamini durumuna göre düzenlenebileceği bildirilmiştir (Jeng ve ark., 2009).

2.5. D vitamini

D vitamini, kalsitriol adı verilen aktif formuna ulaşmadan önce birçok yapısal değişikliğe maruz kalmaktadır. Kalsitriol, esas olarak böbreklerde sentezlenmesinden ve uzak dokulara etki etmesinden dolayı birçok kişi tarafından bir hormon olarak kabul edilmektedir. D vitamini vücuda ağızdan beslenme yoluyla veya parenteral olarak kas içi yolla olmak üzere iki yoldan girebilmektedir (Nelson ve ark., 2016). Daha önceki çalışmalarda D vitamini ile ilgili olarak genellikle Ca^{+2} homeostazisine odaklanılırken (Adams ve ark., 1983; Delvin ve ark., 1986), immun sistemle ilişkili bulguların ortaya çıkmasıyla birlikte D vitamininin immunité üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır (Gombart ve ark., 2005; Liu ve ark., 2007; Wang ve ark., 2004). $1,25(OH)_2D_3$ 'ün insan makrofajları ve makrofajların antimikrobiyal aktivitesindeki artışta katelidinin aktivitesinin artarak düzenlendiği birkaç araştırmacı tarafından keşfedilmiştir (Gombart ve ark., 2005; Wang ve ark., 2004). Böbrekler sığırlarda bilinen tek $1,25(OH)_2D_3$ kaynağıdır, ancak insan ve farelerle yapılan çalışmalar immün hücrelerin de bunu sentezleyebildiğini göstermektedir (Stoffels ve ark., 2005, 2007).

2.5.1. D vitamini Metabolizması

Beslenmedeki D vitamini bitki/mantar kökenli (ergokalsiferol/ D_2 vitamini) veya hayvansal kökenli (kolekalsiferol/ D_3 vitamini) olabilmektedir (Ferrari ve ark., 2017). Sığırlar, kolesterol sentezinin bir ara maddesi olan 7-dehidrokolesterolün kutanöz UVB (Ultraviole t B)'ye maruz kalması üzerine deride kendi kolekalsiferolünü sentezleyebilmektedirler (Herrmann ve ark., 2017). Kolekalsiferol sentezi için UVB ışığının optimal dalga boyu 295 ila 300 nm arasındadır (Jakobsen ve ark., 2015). Sığırlarda, D_2 ve D_3 vitamin metabolizması, rumende sindirim ve yan zincir

katabolizması dışında benzer yollarla gerçekleşmektedir (Horst ve ark., 1990; Horst ve Littledike, 1982; Zimmerman ve ark., 2001). Her iki form da D vitamininin sinyalleşme durumuna etki etse de D₃ vitamini sığırlarda hem rasyonla alınması hem de deride sentezlenmesi sebebiyle D vitamininin önemli bir formudur (Horst ve ark., 1981).

Bağırsaklarda emilip deride sentezlendikten sonra D₂ ve D₃ vitaminleri karaciğere taşınmakta ve burada ilk kez hidroksillenerek 25-hidroksi-vitamin D (25-OHD) / kalsidiol oluşturulmaktadır. İkinci hidroksilasyon 1 α -hidroksilaz enzimi ile birlikte kalsitriol ya da 1,25-dihidroksi-vitamin D (1,25-(OH)₂D) adı verilen D vitamininin aktif bir formunu oluşturmak üzere böbreklerin proksimal tübüllerinde gerçekleşmektedir (Hodnik ve ark., 2020). 25-OHD'nin hidroksilasyonu ayrıca kemik, plasenta, prostat, keratinositler, makrofajlar, T-lenfositler, kolonun epitel hücreleri ve pankreasın adacık hücreleri dahil olmak üzere diğer dokularda da gerçekleşebilmektedir. Ancak böbrek dışı dokularda üretilen kalsitriol yalnızca lokal olarak etki gösterebilmektedir. Kandaki D vitamini metabolitlerinin çoğu ya vitamin D bağlayıcı proteinlere (VDBP) ya da ALB'lere bağlanmaktadır (Herrmann ve ark., 2017). D vitamini katabolizması böbreklerin proksimal tübüllerinde 24,25-(OH)₂D oluşturmak üzere başlamaktadır. D vitamini katabolizmasının son ürünü, safrayla atılan kalsitroik asittir (Dusso ve ark., 2005).

D vitamini sentezinin düzenlenmesi farklı şekillerde gerçekleşmektedir. Birincisi, aşırı UVB maruziyeti altında inaktif ürünlerin üretilmesiyle deride, ikinci ve en önemlisi böbreklerdeki 1 α -hidroksilasyonuyla düzenlenmektedir. 1,25-(OH)₂D, 1 α -hidroksilazın ekspresyonu üzerinde negatif feedback döngüsü yoluyla etki etmektedir. 1,25-(OH)₂D ayrıca 1 α -hidroksilaz transkripsiyonunun arttırılmasından sorumlu olan paratiroid hormonunun (PTH) salgılanmasını da azaltmaktadır. Yükselen 1,25-(OH)₂D konsantrasyonları aynı zamanda 1 α -hidroksilaz aktivitesini baskılayan fibroblast

büyüme faktörü 23 (FGF23) ifadesini de arttırmaktadır (Herrmann ve ark., 2017). Ek olarak, diyetle alınan kalsiyum ve fosfat alımı 1α -hidroksilaz aktivitesini etkilemektedir. Alımların arttırılması 1α -hidroksilaz aktivitesini azaltmaktadır. $1,25-(OH)_2D$ ve FGF23, D vitamini katabolizmasında önemli bir enzim olan CYP24A1 ekspresyonunun yukarı regülasyonuna neden olmaktadır. Kolekalsiferol yağ dokusunda, iskelet kaslarında, akciğerlerde, karaciğerde, kalpte ve plazmada depolanabilmektedir (Mawer ve ark., 1972).

Sığırlardaki D vitamini konsantrasyonları belirli bir süre boyunca nispeten istikrarlı seviyelerde seyretmektedir (Sommerfeldt ve ark., 1983). Vücuttaki D vitamini seviyeleri, Ca^{+2} homeostazisinden ya da genel sağlık durumundan bağımsız olarak sabit kalabilmekte, ancak alınan besin ve deride oluşan D vitamini miktarına bağlı olarak da değişkenlik gösterebilmektedir (Horst ve ark., 1994; Waldron ve ark., 2003). $25(OH)D$ seviyeleri D vitamini durumunu belirlemede kullanılmaktadır (Hollis ve ark., 2007). Sağlıklı sığırlardaki normal $25(OH)D$ düzeyleri 20-50 ng/ml arasında seyretmektedir (Horst ve ark., 1994). D vitamininin aşırı alımına bağlı olarak bu düzey 50-100 ng/ml seviyelerine çıkabilmektedir (McDermott ve ark., 1985; Nonnecke ve ark., 2010). Fazla miktarda D vitamini alımı, dokularda kalsifikasyona yol açabilmektedir. Bu durum için ise $25(OH)D$ düzeyinin 200 ng/ml'nin üstünde olması gerekmektedir (Littledike ve Horst, 1982).

2.5.2. D vitamini Fizyolojisi

Kalsitriol dolaşımdaki kalsiyum düzeylerini farklı mekanizmalarla artırmaktadır. Bunlardan ilki kalsiyumun bağırsak emiliminin düzenlenmesi yoluyla. Diğer mekanizma ise, nükleer faktör kapp B için reseptör aktivatörüne yönelik ligandın uyarılması yoluyla osteoklastların oluşumunu ve aktivasyonunu yukarı doğru düzenlemesi şeklindedir. Ayrıca kalsitonin ve PTH'nin transkripsiyonunu baskılamakta

ve ayrıca böbrek distal tübüllerinde kalsiyumun yeniden emilimini indüklemektedir (Colotta ve ark., 2017).

Bağıışıklık hücreleri ve inflamatuvar hücreler 25OHD'yi lokal olarak etki eden kalsitriole dönüştürebilmektedir (Colotta ve ark., 2017). Kalsitriolün bazı bağıışıklık hücrelerinin aktivitesinde, mitozunda ve farklılaşmasında rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir (Nelson ve ark., 2012). Kalsitriol fagositozu arttırarak makrofajların mikrobisidal ve tümörisidal fonksiyonunda önemli olan H₂O₂'nin salgılanmasını arttırmaktadır (Reinhardt ve Hustmyer, 1987). Kalsitriol ayrıca IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17 ve IL-9 gibi tip 1 pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltırken, IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi tip 2 anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini de arttırmaktadır (Colotta ve ark., 2017).

2.5.3. Hastalıkların Önlenmesinde D vitamininin Rolü

D vitamini bazı hastalıkların önlenmesinde önemli olabilmektedir (Lean ve ark., 2014). En iyi raşitizm, osteomalazi ve hipokalseminin önlenmesindeki rolüyle bilinmektedir. Hipokalseminin önlenmesi için kuru dönemdeki sığırların diyetine 20-30.000 IU D vitamini /gün takviyesi yapılmaktadır. Daha önceki çalışmalar genellikle süt hummasını önlemek için buzağılamadan 10-14 gün önce büyük dozlarda (10 milyon ünite D vitamini) besleme veya enjeksiyon yapılmasını önermektedir. Bu D vitamini dozları farmakolojik olarak bağırsaktan Ca emilimini arttırmakta ve çoğu zaman süt hummasını önlemektedir (Goff, 2008). Bununla birlikte, yakın zamanda Slovenya'da yapılan bir araştırma ile buzağılamadan 8 ila 2 gün önce yüksek dozda parenteral D vitamini takviyesinin (10 milyon IU D₃ vitamini) kullanımının, Slovenya sığır yetiştirme koşullarında süt humması ve diğer periparturient hastalıkların önlenmesinde çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (Starič ve Hodnik, 2021). Hipokalseminin önlenmesiyle birlikte mastitis, metritis, abomasum deplasmanı, ketozis, retensiyo sekundinarum ve

prolapsus uteri gibi hipokalsemi ile ilişkili diğer hastalıklar da önlenmektedir (Erb ve ark., 1985; Lean ve ark., 2014; Starič ve Hodnik, 2021; Stevenson ve Call, 1988).

D vitamininden güçlü bir şekilde etkilenen kemik metabolizması aynı zamanda ineklerde osteokalsin (OC) aracılığıyla enerji metabolizmasıyla da bağlantılıdır. OC, osteoblast tarafından üretilmekte ve kemik matrisinde biriktirilerek osteoklast kemik rezorpsiyonu sırasında aktif forma dekarboksile edilmektedir. Kemik, laktasyonun pik yaptığı dönemde en yoğun şekilde rezorbe edilmektedir. Adipositler ayrıca dolaylı olarak osteoblast aktivitesini ve dolayısıyla OC üretimini inhibe eden leptin aracılığıyla kemik metabolizması üzerinde de etki göstermektedir (Lean ve ark., 2014). Sığırlarda yapılan bir çalışmada 25(OH)D ile enerji metabolizması arasındaki bağlantı açıklanmıştır. Bu çalışmada insülin büyüme faktörü 1'in (IGF1) D vitamini takviyesinden etkilendiği belirtilmiştir (Rodney ve ark., 2018). Yapılan tüm çalışmalardan da anlaşıldığı gibi D vitamini takviyesi sığır refahını arttırmaktadır.

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis*'in neden olduğu paratüberkülozis veya johne hastalığı, geniş getiren hayvanlarda kronik bir bağırsak iltihabına, süt üretiminin azalmasına ve etkilenen sığırların erken ölümüne neden olmaktadır. Bu enfeksiyonunun şiddetinin kandaki D vitamini düzeyleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Sorge ve ark., 2013). İneklerin buzağılamadan kısa bir süre sonra ve artan yaşla birlikte paratüberkülozis hastalığı geliştirme olasılığı daha da yükselmektedir. Bu durum, buzağılama sırasında bağırsaktaki D vitamini reseptör konsantrasyonunun azalması ve yaşın artmasıyla örtüşmektedir (Goff ve ark., 1995). Bir fare modelinde D vitamini uygulamasının *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* ile ilişkili bir insan hastalığı olan Crohn hastalığının klinik belirtilerini azaltmada faydalı olduğu bildirilmiştir (Cantorna ve ark., 2000). Paratüberkülozis yönünden ELISA pozitif ve negatif olan inekler arasında yapılan bir çalışmada, D

vitamini düzeyleri arasında istatistiksel bir fark gözlenmiştir (Sorge ve ark., 2013). Bazı çalışmalar, sığırlarda 1,25(OH)₂D₃'ün bağışıklık fonksiyonunu düzenlediğini göstermiştir (Ametaj ve ark., 1996; Nonnecke ve ark., 2003; Reinhardt ve ark., 1999; Waters ve ark., 2001). Ancak sığırlarda D vitamini sinyalleşmesinin bağışıklık üzerindeki etkileri hakkında insanlara kıyasla daha az bilgi mevcuttur.

2.5.4. D vitamini ve Katelisinin İlişkisi

Yapılan araştırmalar, D vitamininin lenfosit proliferasyonunu engellediği, monositler ile makrofajların gelişimi ve immun hücreler üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlamaktadır (Koeffler ve ark., 1984; Lemire ve ark., 1984). D vitamininin insan makrofajlarında doğrudan katelisinin antimikrobiyal peptit ve defensin gen ekspresyonunu artırarak antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2004). İnsan makrofajlarında yapılan bir çalışmada, katelisine bağlı olarak *Mycobacterium tuberculosis* etkenlerinin ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2007). Vitamin D yanıt elementi (VDRE), insanlarda katelisinin geninin düzenleyici bir unsur olarak tanımlanmaktadır (Wang ve ark., 2004). Farelerde, katelisinin gen ekspresyonu D vitamini tarafından düzenlenmez ancak katelisinin düzenleyicileri arasında VDRE'nin varlığı primatlara özgü bir durumdur (Gombart ve ark., 2005). Sığırlarda 11 adet katelisinin geni tespit edilmiş olup, bu genlerin D vitamini tarafından düzenlenip düzenlenmediği konusunda henüz bilgi bulunmamaktadır (Zanetti, 2004).

2.5.5. D vitamini ve Yangı İlişkisi

D vitamini inflamatuvar sitokinleri dengeleyerek vücuttaki reaksiyonları düzenleyebilmektedir (Aranow, 2011; White, 2012). Araştırmalar, D vitamini ile inflamasyon arasında çeşitli ilişkiler bulunduğunu göstermiştir (Arnson ve ark., 2012; Michos ve ark., 2009). D vitamininin antiinflamatuvar ve immün modüle edici etkilere sahip olduğu bilinmektedir. D vitamini bağışıklık hücresi farklılaşmasını engellemekte,

makrofaj ve monosit etkileşimlerini kısıtlamakta ve lenfosit aktivitesini düzenlemektedir (Holick, 2007). Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda daha yüksek serum D vitamini düzeyleri veya D vitamini takviyesi, inflamatuvar sitokin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (Lange ve ark., 2001; Mahon ve ark., 2003). Randomize ve kontrollü çalışmalar, yapılan D vitamini takviyelerinin inflamasyon belirteçleri üzerinde tutarsız etkilere sahip olduğunu veya bazı durumlarda bu belirteçleri azalttığını göstermektedir (Bjorkman ve ark., 2009; Jorde ve ark., 2010; Pittas ve ark., 2007; Schleithoff ve ark., 2006).

2.5.6. D vitamini ve Sepsis İlişkisi

D vitamini en çok kalsiyum-fosfat homeostazisini düzenlemesi ve kemik sağlığı üzerindeki etkileriyle bilinmesine rağmen, son çalışmalar D vitamininin aynı zamanda makrofajların, dendritik hücrelerin ve lenfositlerin farklılaşması ve aktivasyonu dahil olmak üzere doğal ve edinsel bağışıklık fonksiyonunu da düzenlediğini göstermektedir (Hewison, 2010a). D vitamini eksikliği, ciddi enfeksiyonu olan sepsisli kritik hastalarda yaygındır ve artan ölüm oranıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (de Haan ve ark., 2014; Jeng ve ark., 2009). Sepsis, yüksek mortalite ve yüksek tıbbi maliyetler de dahil olmak üzere kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Kritik hastalar için sepsisin önlenmesi çok önemlidir (Takeuti ve ark., 2018). Çalışmalar, D vitamininin septik hastalarda prognozu iyileştirerek sağlık durumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Greulich ve ark., 2017; Vipul ve ark., 2017). Bu sürecin altında yatan mekanizma, canlının derisinde, plazmada, monositlerde ve makrofajlarda endojen antimikrobiyal peptid olan katelisidinin regüle edilmesini içermektedir. Bu antimikrobiyal peptidler mikroorganizmalara karşı doğrudan antimikrobiyal etkiler sergilemekte ve çok sayıda doğal ve adaptif bağışıklık fonksiyonunu modüle etmektedir (de Haan ve ark., 2014). D vitamini eksikliği yaygın olarak gözlemlendiğinden, özellikle enfeksiyonu olan kritik

hastaların tedavisine D vitamini eklenmesi düşünülmelidir (Xu ve ark., 2020). İn vitro ve hayvan sepsis modelleri, D vitamini tedavisinin proinflamatuvar sitokin üretimini, bozulmuş pıhtılaşmayı ve sepsis sendromlarıyla ilişkili vasküler endotel aktivasyonunu modüle ettiğini göstermektedir (Equils ve ark., 2005; Møller ve ark., 2007). D vitamini eksikliği sepsis için bağımsız bir risk faktörüdür ve daha yüksek 25-hidroksivitamin D seviyeleri sepsis insidansını azaltabilmektedir (Grant, 2009; Jeng ve ark., 2009). Enfeksiyon şüphesi olan 81 hastada D vitamini durumu ile sepsis insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran bir kohort çalışması, enfeksiyon şüphesi olan hastaların %79'unda D vitamini eksikliği olduğunu ve bu eksikliğin şiddetli sepsis riskini %30'dan fazla artırdığını ortaya koymuştur (Ginde ve ark., 2011).

Sepsis sendromunda D vitamini tedavisinin rolü, sepsisle ilişkili yaygın intravasküler pıhtılaşmada D vitamini uygulamasının iyileşen kan pıhtılaşma parametreleriyle ilişkili olduğu sepsis hayvan modellerinde değerlendirilmiştir (Asakura ve ark., 2001). D vitamininin monositler üzerinde trombomodulin yukarı regülasyonunu ve doku faktörünün aşağı regülasyonunu indüklediği rapor edilmiştir. D vitamini yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) riskini azaltabilmektedir (Veldman ve ark., 2000). D vitamini SIRS'ın başlatılmasında ve ilerlemesinde anahtar rol oynayan T hücreli lenfosit, monosit ve makrofajdan türetilen sitokin ekspresyonunu modüle etmektedir (Cohen-Lahav ve ark., 2006). D vitamini aynı zamanda TNF- α ekspresyonunu da baskılamaktadır. Bu etki deneysel inflamatuvar bağırsak hastalığı modellerinin baskılanmasıyla gösterilmiştir (Kuo ve ark., 2010; Zhu ve ark., 2005).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın deneme gruplarının hayvan materyalini Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne getirilen, 0-3 günlük yaştaki, simental ırkı ve değişik cinsiyetteki buzağılar oluşturdu. İlk muayene öncesinde tedavi görmüş buzağılar çalışmaya dahil edilmedi. Buzağının 0. gün ağırlık (kg) bilgileri kaydedildi. Çalışmanın kontrol grubunun hayvan materyalini ise Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan 0-3 günlük yaştaki, simental ırkı ve değişik cinsiyetteki sağlıklı buzağılar oluşturdu (Etik kurul karar no: 2021-67)

3.2. Gruplar

3.2.1. Kontrol Grubu (n=10)

Bu grup klinik [rektal sıcaklık (RT, °C), kalp frekansı (HR, bpm) ve solunum frekansı (f_R , solunum/dk), oksijen saturasyonu (SpO_2 , %), ortalama arter basıncı (MAP, mmHg)] ve hematolojik [lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), eritrosit (RBC)] verileri normal olan buzağılardan oluştu.

3.2.2. Medikal Tedavi (MT) Grubu (n=10)

Bu grup *E. coli*'nin neden olduğu sepsis tanısı konmuş buzağılardan oluştu ve gruptaki buzağının vena auricularis'ine steril bir şekilde 20 gauge (GG) intravenöz (IV) kateter yerleştirilerek IV sıvı uygulaması için hazırlandı (Berchtold, 2009). IV sıvılar infüzyondan hemen önce 38°C sıcaklığa getirildi. Çalışma boyunca tüm tedavi prosedürleri için IV yol tercih edildi. Tedavide %0,9 izotonik sodyum klorür (Polifleks, Polifarma, Türkiye), %5 dekstroz (Polifleks, Polifarma, Türkiye), 2-5 ml/kg sodyum bikarbonat (Bikarvil, Vilsan, Türkiye), 5 mg/kg enrofloksasin (Baytril %10, Bayer, Almanya) ve 30 mg/kg trimetoprim+sülfadoksin (Animar, Ceva, Türkiye) uygulandı

(Dellinger ve ark., 2017; Pardon ve Deprez, 2018; Sen ve Constable, 2013). Tüm uygulamalara günde bir defa olacak şekilde 5 gün süreyle devam edildi. Hipotermisi bulunan buzağılar, normal vücut sıcaklıklarına ulaşana kadar ısıtmalı yoğun bakım kabinine alınarak bekletildi. Tedavi grubunda bulunan SpO₂ değerleri <%90 olan buzağılara maske ile oksijen desteği sağlandı. Çalışma süresince emme refleksi yerinde olan buzağılar, canlı ağırlıklarının %10'u kadar anne sütü ile günde 2 kez beslendi.

3.2.3. MT + D_{vit} Grubu (n=10)

Bu grup; *E. coli*'nin neden olduğu sepsis tanısı konmuş buzağılardan oluştu. MT grubunda yapılan tedaviye ve uygulamalara ilave olarak prospektüs bilgisine göre 20.000 IU/kg D₃ vitamini (Provet-D₃, Provet, Türkiye) IM yolla tek doz olacak şekilde uygulandı.

3.3. Klinik Bulguların Kaydedilmesi

Kontrol grubundaki buzağılarda 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılarda 0, 1, 3 ve 5. günlerde RT (°C), HR (bpm), *f_R* (solunum/dk), SpO₂ (%) ve MAP (mmHg) bulguları kaydedildi. SpO₂ ve MAP hasta başı monitörü kullanılarak belirlendi (HASVET, 838PM Hasta Başı Monitörü, Şekil 3.1.). Buzağının kulakları traş edilerek tüylerinden arındırıldı ve sensör kulağa yerleştirildi. SpO₂ kulağa yerleştirilen prob aracılığıyla ölçülerek kaydedildi. MAP değerlendirmesi amacıyla 8-15cm boyutundaki manşon antebrachium üzerine takılarak değerler ölçüldü ve kaydedildi.



Şekil 3.1. Hasta başı monitörü ve buzağıda SpO₂ ve MAP ölçümü

3.4. Sepsisin Belirlenmesi

Buzağuların Tablo 3.1.'de belirtilen kriterlerden iki veya daha fazlasına sahip olması SIRS varlığını teşhis etmek için kullanıldı (Akyüz ve Gökce, 2021; Beydilli ve Gökce, 2019; Constable ve ark., 2016; Fecteau ve ark., 1997, 2009; Trefz ve ark., 2017; Yıldız ve ark., 2018). SIRS ile birlikte dışkı ve/veya kan örneklerinde etken varlığı saptanan buzağılar sepsis olarak değerlendirilerek MT ve MT + D_{vit} gruplarına dahil edildi (Fecteau ve ark., 2009).

Tablo 3.1. Neonatal Buzağılarda SIRS Kriterleri

Kriter	Kriter Aralığı
Rektal sıcaklık (°C)	> 39.5 veya < 37
Kalp frekansı (bpm)	> 160 veya < 100
Solunum frekansı (solunum/dk)	> 45
Toplam lökosit sayısı ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	> 12.000 veya < 4000

3.5. Etiyolojik Tanı

3.5.1. Dışkıda Etiyolojik Tanı

Tüm buzağılardan dışkı örnekleri rektal uyarım ile steril dışkı kaplarına alındı. *E. coli* (K 99), *Cryptosporidium*, Rotavirus, Coronavirus ve *Giardia* enteropatojenlerini içeren ticari immunokromatografik hazır tanı kiti (BoviD-5 Ag Test Kit®, Bionote Inc., Kore) kullanılarak etiyolojik tanı yapıldı (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Dışkıda Etiyolojik Tanı

3.5.2. Kanda Etiyolojik Tanı

Tüm buzağılardan 0. gün aseptik koşullarda EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri *E. coli* ve olası bakteriler açısından kültür edilmek üzere soğuk zincir altında Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi. Örnekler, %5-7 koyun kanı içeren kanlı agara ekilerek %5 CO₂'li ortamda 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Ayrıca aynı örneklerde MacConkey agara da ekimleri yapılarak aerob koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkubasyon sonrası üreyen kolonilerden sırasıyla gram boyama, katalaz ve oksidaz testleri yapıldı. Saf kültür elde edildikten sonra izolatların identifikasyonu standart biyokimyasal testler [triple sugar iron agarda (TSIA) üreme, sitrat, indol, voges proskauer ve metil kırmızısı testi] kullanılarak gerçekleştirildi (Moxley, 2022).

3.6. Kan Örneklerinin Alınması

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0, 1, 3 ve 5. günlerde *Vena Jugularis*'lerinden 4 mL'lik EDTA'lı tüplere, 4 mL'lik sitratlı tüplere ve 8.5 mL'lik serum tüplerine kan örnekleri alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Laboratuvarında bulunan Bechman Coulter marka soğutmalı santrifüj cihazı ile 3000 Rpm’de 10 dk. satrifüj edildi (Şekil 3.3.). Elde edilen serumlar ependorf tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Esco Lexicon® ULT freezer marka -80°C’de analizler yapılncaya kadar muhafaza edildi (Şekil 3.4.).



Şekil 3.3. Soğutmalı Santrifüj Cihazı



Şekil 3.4. -80 Derece Buzdolabı

3.7. Hematolojik Analizler

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0, 1, 3 ve 5. günlerde EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) gibi hematolojik parametreler Veteriner hemogram cihazı kullanılarak belirlendi (Abacus Junior Vet 5, Diatron TM, Macaristan, Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Hemogram Cihazı

3.8. Biyokimyasal Analizler

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0 ve 5. günlerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda Glikoz (GLU), Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama-Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), Albumin (ALB), Kan Üre Nitrojeni (BUN), Kreatinin (CREA), Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Bant (CK-MB), Kalsiyum (Ca) ve 0, 1, 3 ve 5. günlerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda ise Demir (Fe) düzeyleri biyokimya cihazı kullanılarak belirlendi (Randox RX Monaco,

Randox Laboratories Ltd., Crumlin, United Kingdom, Şekil 3.6.).



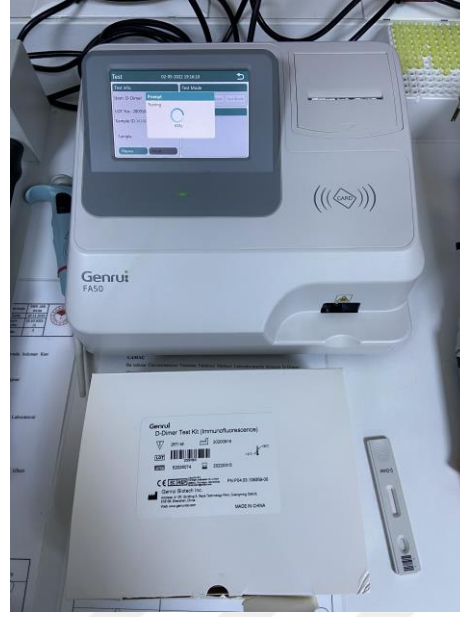
Şekil 3.6. Randox RX Monaco Biyokimya Cihazı

3.9. D-dimer Düzeylerinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0, 1, 3 ve 5. günlerde sitratlı tüplere alınan kan örnekleri santrifüjlenerek elde edilen plazma numuneleri koagülasyon cihazı (Genrui Quantitative Immunoassay Analyzer, FA50, Genrui Biotech Inc., Çin) ve D-dimer test kiti (Genrui Biotech Inc., Çin) kullanılarak D-dimer düzeyleri belirlendi (Şekil 3.7.).

3.9.1. Test prensibi

Üretici firmanın belirlediği prosedürler doğrultusunda hareket edildi. Test başlamadan önce test çubuğu hazır hale getirildi ve oda sıcaklığında bekletildi. Analiz için kullanılacak olan cihaz kimlik kartı çıkarıldı ve cihazın kart okuma bölümüne yerleştirildi, ardından cihaz tarafından tanındı. Analizde kullanılmak üzere 100 mikrolitre serum örneği ile sulandırıcı 1 dk karıştırıldı. Karışımdan 100 mikrolitre alınarak test kitine damlatıldı ve analizatör içerisine yerleştirilerek 900 sn beklendi. Cihaz her bir örneği ayrı ayrı otomatik olarak ölçtüğünde sonuçlar okundu.



Şekil 3.7. Genrui marka D-dimer cihazı ve test kiti

3.10. D vitamini Düzeylerinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0 ve 5. günlerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda 25(OH)D düzeyleri immünofloresan kantitatif analiz cihazı (Getein 1100, Getein Biotech, Inc. Nanjing, Çin) ve 25-OH-D test kitleri (Getein Biotech, Inc. Nanjing, Çin) kullanılarak belirlendi (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. 25(OH)D analizi için kullanılan Getein 1100 marka immünofloresan cihazı ve test kiti

3.10.1. Test Prensibi

Üretici firmanın belirlediği prosedürler doğrultusunda hareket edildi. Test başlamadan önce test çubuğu hazır hale getirildi ve oda sıcaklığında bekletildi. Analiz için kullanılacak olan cihaz kimlik kartı çıkarıldı ve cihazın kart okuma bölmesine yerleştirildi, ardından cihaz tarafından tanındı. Analizde kullanılmak üzere 40 µl serum örneği ile sulandırıcı 2 dk karıştırıldı. Karışımdan 100 µl alınarak test kitine damlatıldı ve analizatör içerisine yerleştirilerek 900 sn beklendi. Cihaz her bir örneği ayrı ayrı otomatik olarak ölçtüğünde sonuçlar okundu (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. 25(OH)D analizi için kullanılan malzemeler

3.11. NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-10 ve Katelisidin Düzeylerinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki buzağılardan 0. gün, MT ve MT + D_{vit} grubundaki buzağılardan ise 0, 1, 3 ve 5. günlerde serum tüplerine alınan kan örneklerinde NF-κB (Bovine, NF-κB ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, China, Cat. No. E0314Bo), TNF-α (Bovine, TNF-α ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, China, Cat. No. E0019Bo), IL-1β (Bovine, IL-1β ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, China, Cat. No. E0197Bo), IL-10 (Bovine, IL-10 ELISA Kit, Bioassay

Technology Laboratory, China, Cat. No. E0252Bo) ve Katelisidin (Bovine, Cathelicidin antimicrobial peptide ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, China, Cat. No. E0400Bo) düzeyleri tür spesifik ticari ELISA test kitleri kullanılarak belirlendi (Şekil 3.10.). Bu analizler için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı (Şekil 3.11.).



Şekil 3.10. ELISA test kitleri



Şekil 3.11. ELISA cihazı

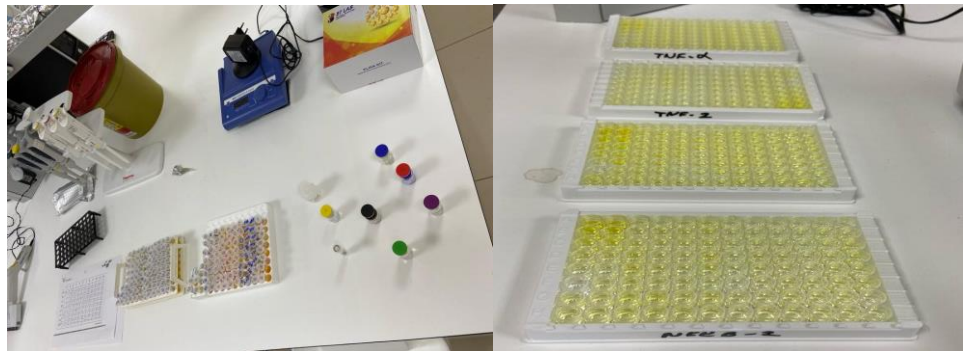
3.11.1. Test Prensibi

Çalışmada çift antikor sandiviç ELISA kitleri kullanıldı. Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklendi, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antibadiler ilave edildi. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlandı. İnkübasyon

sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkandı. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okundu (Şekil 3.12.). NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-10 ve Katelisidin düzeyleri ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.2.'de verildi.

Tablo 3.2. NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-10 ve Katelisidin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan test prensibi

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
37°C'de 1 saat inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C'de 10 dk inkübasyon			
Reaksiyon	50	50	50
450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			



Şekil 3.12. ELISA testlerinin yapılması

3.12. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin analiz edilmesi amacıyla Medcalc programı kullanıldı (Medcalc Statistical Software version v20.2, Belçika). Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığını tespit etmek amacıyla Shapiro-Wilk testi, homojenite için ise Levene testinden yararlanıldı. Normal dağılan veriler tekrarlı varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi. Küresellik varsayımının karşılanmadığı durumlarda test sonuçlarından elde edilen veriler için Greenhouse-Geisser ya da Huynh-Feldt değeri temel alındı. Sonrasında post-hoc Tukey testi kullanılarak gruplar arasında farklılıklar belirlendi. Normal dağılmayan veriler için grup içi zamanları kıyaslamak amacıyla Friedman testi kullanıldı. Aynı zaman diliminde gruplar arasındaki farkı belirlemek amacıyla ise Kruskal-Wallis testi ve sonrasında post-hoc Dunn testi gerçekleştirildi. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunulurken, nonparametrik veriler ortanca (min – max) olarak sunuldu. P değerinin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hayvan Materyali Bulguları

Gruplardaki buzağların ırk, yaş, cinsiyet ve ağırlık bilgileri Tablo 4.1.'de verildi.

Tablo 4.1. Grupların ırk, yaş, cinsiyet ve ağırlıklarının karşılaştırmaları

Grup	İrk	Yaş (gün)	Cinsiyet	Ağırlık (kg)
Kontrol	10 Simental	2.36±0.86	4 Erkek/6 Dişi	29±3.8
MT	10 Simental	2.52±0.69	5 Erkek/5 Dişi	28.8±3.6
MT + D _{vit}	10 Simental	2.43±0.81	6 Erkek/4 Dişi	26.6±3.5
P	-	0.352	0.535	0.091

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup.

Kontrol, MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki buzağların yaş ortalamalarında ve ağırlıklarında gruplar arası bir fark olmadığı (P>0.05), kontrol grubundaki sağlıklı buzağların 4'ünün erkek ve 6'sının dişi, MT grubundaki buzağların 5'inin erkek 5'inin dişi, MT + D_{vit} grubundaki buzağların 6'sının erkek 4'ünün dişi olduğu belirlendi.

4.2. Klinik Bulgular

Grupların ortalama RT (°C), HR (bpm), f_R (solunum/dk), SpO₂ (%) ve MAP (mmHg) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.2.'de verildi.

Tablo 4.2. Grupların ortalama Rektal Sıcaklık, Kalp Frekansı, Solunum Frekansı, SpO₂ ve MAP değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Klinik Bulgular	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
		T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	RT (°C)	38.5±0.4				P=0.403
MT		38.3±2.1	38.4±0.6	38.4±0.4	38.6±0.5	
MT + D _{vit}		37.9±2.2	38.5±0.5	38.5±0.3	38.7±0.9	
Kontrol	HR (bpm)	96±10.2				P=0.516
MT		136±40	136±24.5	128±17.4	119±20.5	
MT + D _{vit}		120±50.7	125±22.7	118±19.1	114±14.4	
Kontrol	f_R (solunum/dk)	35±4.5 ^a				P<0.001
MT		49.8±18.9 ^b	32.8±10.5 ^{a*}	26±6.6 ^{b*}	28.5±9 ^{a*}	
MT + D _{vit}		43.5±15.6 ^{ab}	32.6±7.3 ^a	32.4±7.4 ^{ab}	29.6±12 ^{a*}	

Tablo 4.2. (Devamı)

Kontrol			95±2.3 ^a			
MT	SpO ₂	73±15.4 ^b	80±8.6 ^b	85±16.4 ^b	89.2±9.3 ^b	P=0.008
MT + D_{vit}	(%)	69±14.5 ^b	89±8.1 ^{a*}	90±10.5 ^{ab*}	93.6±5 ^{a*}	
Kontrol			115±25.2			
MT	MAP	106±52.5	101±32.6	112±28	120±34.3	P=0.064
MT + D_{vit}	(mmHg)	128±52.7	120±32	120±37.1	92±18	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. SpO₂: Oksijen Satürasyonu. MAP: Ortalama Arter Basıncı. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

Tüm zaman dilimlerinde RT, HR ve MAP ölçümleri, MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla bir fark belirlenmedi (P>0.05). f_R , T₀ zaman diliminde kontrol grubuna (35±4.5) kıyasla MT grubunda (49.8±18.9) yüksek bulunurken, T₃ zaman diliminde (26±6.6) düşük olduğu belirlendi (P<0.05). SpO₂ seviyeleri T₀ zaman diliminde kontrol grubuna (95±2.3) kıyasla MT (73±15.4) ve MT + D_{vit} (69±14.5) grubunda düşük ölçülürken (P<0.05), T₁ zaman diliminde MT grubundaki (80±8.6) SpO₂ seviyeleri kontrol (95±2.3) ve MT + D_{vit} (89±8.1) grubuna kıyasla düşük olduğu gözlemlendi (P<0.05). T₃ zaman diliminde SpO₂ seviyeleri MT grubunda (85±16.4), kontrol grubuna (95±2.3) kıyasla düşük ölçüldü (P<0.05). T₅ zaman diliminde SpO₂ seviyeleri kontrol (95±2.3) ve MT + D_{vit} grubunda (93.6±5) MT grubuna (89.2±9.3) kıyasla düşük ölçüldü (P<0.05).

Grup içi kıyaslamalarında ise, MT grubunda T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında f_R ölçümlerinde bir azalış olduğu tespit edildi (P<0.05). MT + D_{vit} grubunda T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında SpO₂ seviyelerinde bir artış olduğu tespit edildi (P<0.05).

4.3. Sepsis Bulguları

Çalışma kapsamında MT ve MT + D_{vit} gruplarına dahil edilen 20 sepsisli buzağının SIRS kriterleri Tablo 4.3.'da gösterildi.

Tablo 4.3. MT ve MT + D_{vit} gruplarına dahil edilen 20 sepsisli buzağının SIRS kriterleri

Gruplar	Hayvan No	RT (°C)		HR (bpm)		f_R (solunum/dk)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
		>39.5	<37	>160	<100	>45	>12.000	<4000
MT Grubu	1	+				+		
	2		+	+			+	
	3	+					+	
	4		+	+				
	5			+		+	+	
	6	+		+				+
	7		+			+	+	
	8		+	+				
	9				+		+	
	10	+						+
MT+D _{vit} Grubu	1		+		+			+
	2			+		+		+
	3				+		+	
	4					+	+	
	5		+		+			
	6		+				+	
	7	+					+	
	8					+	+	
	9	+				+	+	
	10			+				+

Buzağların 6'sında hipertermi, 7'sinde hipotermi, 7'sinde taşikardi, 4'ünde bradikardi, 7'sinde taşipne, 11'inde lökositozis ve 5'inde lökopeni belirlendi. Kontrol grubundaki sağlıklı buzağılarda ise bu parametrelerin tamamı referans aralığındaydı. T₀ zaman diliminde hem MT hem de MT + D_{vit} grubundaki 10'ar buzağının tamamı SIRS kriterlerini sağlarken, T₁ zaman diliminde MT grubunda 10 buzağıdan 7'sinin, MT + D_{vit} grubunda ise 10 buzağıdan 8'inin; T₃ zaman diliminde MT grubunda 10 buzağıdan 8'sinin, MT + D_{vit} grubunda ise 10 buzağıdan 9'unun; T₅ zaman diliminde ise her iki gruptaki buzağların tamamının SIRS tanısı için kullanılan parametrelerinin normal değerlere ulaştığı belirlendi.

4.4. Dışkıda Etiyolojik Tanı Bulguları

Kontrol grubundaki sağlıklı buzağların dışkılarından etiyolojik tanı için yapılan analiz sonuçlarının negatif olduğu belirlendi. MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki

buzagaşların dışkılarında etiyojik tanı için yapılan analizde hayvanların sadece *E. coli* yönünden pozitif olduğu belirlendi.

4.5. Kanda Etiyojik Tanı Bulguları

Tüm gruplardaki hayvanlardan 0. günde EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri analiz edildi. Kontrol grubundaki 10 hayvanda üreme olmadı. MT grubunda 2 hayvanda *E. coli* tespit edilirken 8 hayvanda üreme olmadı. MT + D_{vit} grubunda da 2 hayvanda *E. coli* tespit edilirken 8 hayvanda üreme olmadı.

4.6. Hematolojik Bulgular

Grupların ortalama hematolojik parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.4.'da gösterildi.

Tablo 4.4. Grupların ortalama hematolojik parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Hemogram	Zaman				Grup*zaman etkileşim
		T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	WBC (10 ³ /μL)	8.47±2.29 ^a				P<0.001
MT		11.8±4.46 ^a	13.2±4.95 ^b	13.2±3.24 ^b	16.1±11.3 ^b	
MT + D _{vit}		12.7±7.24 ^a	12.3±6.92 ^b	13.7±5.86 ^b	14.9±5.46 ^b	
Kontrol	LYM (10 ³ /μL)	3.93±1.50				P=0.374
MT		4.17±1.94	4.21±1.27	4.92±1.37	5.53±1.62	
MT + D _{vit}		4.65±3.23	4.37±2.25	4.69±1.53	5.71±2.18	
Kontrol	NEU (10 ³ /μL)	4.28±1.32				P=0.727
MT		7.19±3.12	8.36±3.56	7.88±2.59	10.1±10.1	
MT + D _{vit}		7.52±4.93	7.48±4.94	8.18±4.66	8.21±3.83	
Kontrol	RBC (10 ⁶ /μL)	8.2±0.96 ^a				P<0.001
MT		9.5±2.06 ^{ab}	8.6±1.41 ^a	8.4±1.44 ^a	8.3±1.64 ^a	
MT + D _{vit}		10.1±1.83 ^b	8.7±1.32 ^a	8.3±1.11 ^{a*}	8.4±0.93 ^{a*}	
Kontrol	HGB (g/dL)	9.8±1.48 ^a				P=0.001
MT		12.8±3.20 ^b	11.6±2.24 ^a	11.3±2.26 ^a	11.29±2.37 ^a	
MT + D _{vit}		13.9±2.44 ^b	11.9±2.37 ^{a*}	11.6±1.74 ^{a*}	11.7±1.60 ^{a*}	
Kontrol	HCT (%)	29.5±4.1 ^a				P<0.001
MT		36.8±9.3 ^{ab}	34.1±6.4 ^a	33.1±7.1 ^a	32.0±6.4 ^a	
MT + D _{vit}		41.2±8.0 ^b	35.1±6.5 ^a	32.6±5.3 ^{a*}	32.6±4.3 ^{a*}	

MT: Medikal Tedavi Uygulanan Grup, MT + D_{vit}: Medikal Tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. WBC: Lökosit, LYM: Lenfosit, NEU: Nötrofil, RBC: Eritrosit, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit. * işareti grupların T₀ ile diğeri zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

WBC seviyeleri MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna (8.47 ± 2.29) kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$). Aynı zaman dilimlerinde MT ve MT + D_{vit} grupları arasında fark belirlenmedi ($P > 0.05$). LYM ve NEU seviyeleri MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla hiçbir zaman diliminde bir fark belirlenmedi ($P > 0.05$).

T₀ zaman diliminde HGB seviyeleri kontrol grubuna (9.8 ± 1.48) kıyasla MT (12.8 ± 3.20) ve MT + D_{vit} grubunda (13.9 ± 2.44) yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$). Aynı zaman diliminde RBC ve HCT seviyeleri MT + D_{vit} grubunda (RBC: 10.1 ± 1.83 , HCT: 41.2 ± 8.0) kontrol grubuna (RBC: 8.2 ± 0.96 , HCT: 29.5 ± 4.1) kıyasla yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$). Fakat tüm hematolojik parametrelerde tüm zaman dilimlerinde MT ve MT + D_{vit} grupları arasında bir farklılık belirlenmedi ($P > 0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında ise HGB seviyelerinde MT + D_{vit} grubunda T₀ (13.9 ± 2.44) ile kıyasla T₁ (11.9 ± 2.37), T₃ (11.6 ± 1.74) ve T₅ (11.7 ± 1.60) zaman dilimleri arasında bir farklılık olduğu tespit edildi ($P < 0.05$). RBC ve HCT seviyelerinde ise MT + D_{vit} grubunda T₀ (RBC: 10.1 ± 1.83 , HCT: 41.2 ± 8.0)'a göre T₃ (RBC: 8.3 ± 1.11 , HCT: 32.6 ± 5.3) ve T₀ (RBC: 10.1 ± 1.83 , HCT: 41.2 ± 8.0)'a göre T₅ (RBC: 8.4 ± 0.93 , HCT: 32.6 ± 4.3) zaman dilimlerinde azalma olduğu tespit edildi ($P < 0.05$).

4.7. Biyokimyasal Bulgular

Grupların ortalama serum biyokimyasal parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5.'da gösterildi.

Tablo 4.5. Grupların ortalama serum biyokimyasal parametrelerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Biyokimyasal Parametreler	Zaman		P
		T ₀	T ₅	
Kontrol		113±12.6 ^a		
MT	GLU (mg/dL)	49.6±7.8 ^b	91.4±9.2 ^b	P<0.001
MT + D_{vit}		47.2±11.9 ^b	94.2±12.3 ^b	P<0.001
Kontrol		15.2±2.33 ^a		
MT	ALT (IU/L)	29.9±8.1 ^b	34.3±6.4 ^b	P=0.623
MT + D_{vit}		27.2±7.7 ^b	33.8±5.7 ^b	P=0.706
Kontrol		37.5±11.7 ^a		
MT	AST (IU/L)	80.6±20.9 ^b	73.6±18 ^b	P=0.125
MT + D_{vit}		75.3±9.5 ^b	67.9±11.5 ^b	P=0.037
Kontrol		228±25.3 ^a		
MT	ALP (IU/L)	426±81.5 ^b	324±52.5 ^b	P=0.001
MT + D_{vit}		437±123 ^b	328±74.8 ^b	P<0.001
Kontrol		208±61.7 ^a		
MT	GGT (IU/L)	376±147 ^b	361±116 ^b	P=0.847
MT + D_{vit}		381±119 ^b	356±91 ^b	P=0.408
Kontrol		3.8±0.25 ^a		
MT	ALB (g/dL)	1.95±0.36 ^b	2.72±0.44 ^b	P=0.005
MT + D_{vit}		2.06±0.37 ^b	2.91±0.56 ^b	P<0.001
Kontrol		24.1±4.3 ^a		
MT	BUN (mg/dL)	66.1±5.4 ^b	52.3±5.5 ^b	P<0.001
MT + D_{vit}		62.9±6.8 ^b	44.7±9.6 ^b	P<0.001
Kontrol		1.16±0.38 ^a		
MT	CREA (mg/dL)	3.61±0.7 ^b	1.91±0.4 ^b	P<0.001
MT + D_{vit}		3.56±0.3 ^b	1.89±0.5 ^b	P<0.001
Kontrol		136±31 ^a		
MT	CK-MB (IU/L)	276±66.1 ^b	266±65 ^b	P=0.642
MT + D_{vit}		257±77.2 ^b	246±48 ^b	P=0.751
Kontrol		12.3±1.75 ^a		
MT	Ca (mg/dL)	9.7±1.3 ^b	9.3±1.6 ^b	P=0.239
MT + D_{vit}		8.7±2.3 ^b	9.9±1.4 ^b	P=0.021

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. GLU: Glikoz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama-Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, ALB: Albumin, BUN: Üre, CREA: Kreatinin, CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokardiyal Bant, Ca: Kalsiyum. Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

GLU seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (113±12.6) kıyasla hem T₀ (49.6±7.8) hem de T₅ (91.4±9.2) zaman dilimlerinde düşük olduğu (P<0.05), MT + D_{vit}

grubunda da kontrol grubuna (113 ± 12.6) kıyasla hem T_0 (47.2 ± 11.9) hem de T_5 (94.2 ± 12.3) zaman dilimlerinde düşük olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

ALT seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (15.2 ± 2.33) kıyasla hem T_0 (29.9 ± 8.1) hem de T_5 (34.3 ± 6.4) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (15.2 ± 2.33) kıyasla hem T_0 (27.2 ± 7.7) hem de T_5 (33.8 ± 5.7) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

AST seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (37.5 ± 11.7) kıyasla hem T_0 (80.6 ± 20.9) hem de T_5 (73.6 ± 18) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (37.5 ± 11.7) kıyasla hem T_0 (75.3 ± 9.5) hem de T_5 (67.9 ± 11.5) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

ALP seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (228 ± 25.3) kıyasla hem T_0 (426 ± 81.5) hem de T_5 (324 ± 52.5) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (228 ± 25.3) kıyasla hem T_0 (437 ± 123) hem de T_5 (328 ± 74.8) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

GGT seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (208 ± 61.7) kıyasla hem T_0 (376 ± 147) hem de T_5 (361 ± 116) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (208 ± 61.7) kıyasla hem T_0 (381 ± 119) hem de T_5 (356 ± 91) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

ALB seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (3.8 ± 0.25) kıyasla hem T_0 (1.95 ± 0.36) hem de T_5 (2.72 ± 0.44) zaman dilimlerinde düşük olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (3.8 ± 0.25) kıyasla hem T_0 (2.06 ± 0.37) hem de T_5 (2.91 ± 0.56) zaman dilimlerinde düşük olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

BUN seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (24.1 ± 4.3) kıyasla hem T_0 (66.1 ± 5.4) hem de T_5 (52.3 ± 5.5) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit}

grubunda da kontrol grubuna (24.1 ± 4.3) kıyasla hem T_0 (62.9 ± 6.8) hem de T_5 (44.7 ± 9.6) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

CREA seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (1.16 ± 0.38) kıyasla hem T_0 (3.61 ± 0.7) hem de T_5 (1.91 ± 0.4) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (1.16 ± 0.38) kıyasla hem T_0 (3.56 ± 0.3) hem de T_5 (1.89 ± 0.5) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

CK-MB seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (136 ± 31) kıyasla hem T_0 (276 ± 66.1) hem de T_5 (266 ± 65) zaman dilimlerinde yüksek olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (136 ± 31) kıyasla hem T_0 (257 ± 77.2) hem de T_5 (246 ± 48) zaman dilimlerinde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

Ca seviyeleri MT grubunda kontrol grubuna (12.3 ± 1.75) kıyasla hem T_0 (9.7 ± 1.3) hem de T_5 (9.3 ± 1.6) zaman dilimlerinde düşük olduğu ($P < 0.05$), MT + D_{vit} grubunda da kontrol grubuna (12.3 ± 1.75) kıyasla hem T_0 (8.7 ± 2.3) hem de T_5 (9.9 ± 1.4) zaman dilimlerinde düşük olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

Tüm biyokimyasal parametrelerde T_0 zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} grupları arasında bir farklılık belirlenmedi ($P > 0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında MT grubunda ALT seviyelerinde T_0 (29.9 ± 8.1) ile T_5 (34.3 ± 6.4) zaman dilimleri arasında, AST seviyelerinde T_0 (80.6 ± 20.9) ile T_5 (73.6 ± 18) zaman dilimleri arasında, GGT seviyelerinde T_0 (376 ± 147) ile T_5 (361 ± 116) zaman dilimleri arasında, CK-MB seviyelerinde T_0 (276 ± 66.1) ile T_5 (266 ± 65) zaman dilimleri arasında ve Ca seviyelerinde T_0 (9.7 ± 1.3) ile T_5 (9.3 ± 1.6) zaman dilimleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). GLU seviyeleri T_0 (49.6 ± 7.8) ile kıyasla T_5 (91.4 ± 9.2) zaman diliminde yüksek olduğu ($P < 0.05$), ALP seviyeleri T_0 (426 ± 81.5) ile kıyasla T_5 (324 ± 52.5) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), ALB seviyeleri T_0

(1.95 ± 0.36) ile kıyasla T_5 (2.72 ± 0.44) zaman diliminde yüksek olduğu ($P < 0.05$), BUN seviyeleri T_0 (66.1 ± 5.4) ile kıyasla T_5 (52.3 ± 5.5) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), CREA seviyeleri T_0 (3.61 ± 0.7) ile kıyasla T_5 (1.91 ± 0.4) zaman diliminde düşük olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında MT + D_{vit} grubunda ALT seviyelerinde T_0 (27.2 ± 7.7) ile T_5 (33.8 ± 5.7) zaman dilimleri arasında, GGT seviyelerinde T_0 (381 ± 119) ile T_5 (356 ± 91) zaman dilimleri arasında, CK-MB seviyelerinde T_0 (257 ± 77.2) ile T_5 (246 ± 48) zaman dilimleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). GLU seviyeleri T_0 (47.2 ± 11.9) ile kıyasla T_5 (94.2 ± 12.3) zaman diliminde yüksek olduğu ($P < 0.05$), AST seviyeleri T_0 (75.3 ± 9.5) ile kıyasla T_5 (67.9 ± 11.5) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), ALP seviyeleri T_0 (437 ± 123) ile kıyasla T_5 (328 ± 74.8) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), ALB seviyeleri T_0 (2.06 ± 0.37) ile kıyasla T_5 (2.91 ± 0.56) zaman diliminde yüksek olduğu ($P < 0.05$), BUN seviyeleri T_0 (62.9 ± 6.8) ile kıyasla T_5 (44.7 ± 9.6) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), CREA seviyeleri T_0 (3.56 ± 0.3) ile kıyasla T_5 (1.89 ± 0.5) zaman diliminde düşük olduğu ($P < 0.05$), Ca seviyeleri T_0 (8.7 ± 2.3) ile kıyasla T_5 (9.9 ± 1.4) zaman diliminde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

Grupların ortalama Fe ($\mu\text{g/dL}$) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6.'de, grupların ortalama Fe ($\mu\text{g/dL}$) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.1.'de gösterildi.

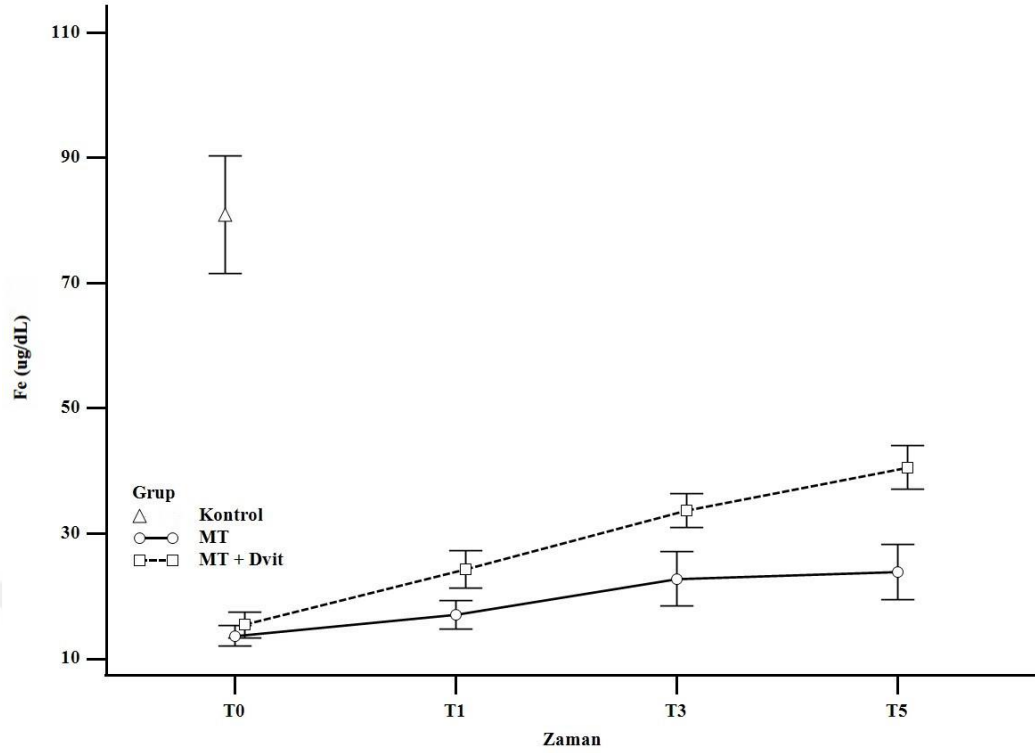
Tablo 4.6. Grupların ortalama Fe ($\mu\text{g/dL}$) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	78.6 $\pm$ 12.3 ^a				
MT	13.4 $\pm$ 2.5 ^b	16.7 $\pm$ 3.7 ^b	22.8 $\pm$ 6.8 ^{b*}	23.9 $\pm$ 6.7 ^{b*}	P<0.001
MT + D_{vit}	15.5 $\pm$ 3.1 ^b	24.1 $\pm$ 4.6 ^{b*}	33.9 $\pm$ 4.3 ^{c*}	41.4 $\pm$ 5.7 ^{c*}	

MT: medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. Fe: Demir. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların zerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

Fe lmlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi (P<0.001). Tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla MT ve MT + D_{vit} gruplarında daha düşük olduğu belirlendi (P<0.05). T₀ ile T₁ zaman dilimlerinde MT ve MT + D_{vit} gruplarında bir fark bulunamazken (P>0.05), T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde ise MT + D_{vit} grubunun Fe lmlerinin MT grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (P<0.05).

Grup içi kıyaslamalarında, MT + D_{vit} grubunun Fe lmlerinde, T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında bir artış olduğu tespit edildi (P<0.05). MT grubunun Fe ölçümlerinde ise T₀ ile kıyasla T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında bir artış belirlendi (P<0.05).



Şekil 4.1. Grupların ortalama Fe (µg/dL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.8. D-Dimer Bulguları

Grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.7.'te, grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.2.'de gösterildi.

Tablo 4.7. Grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

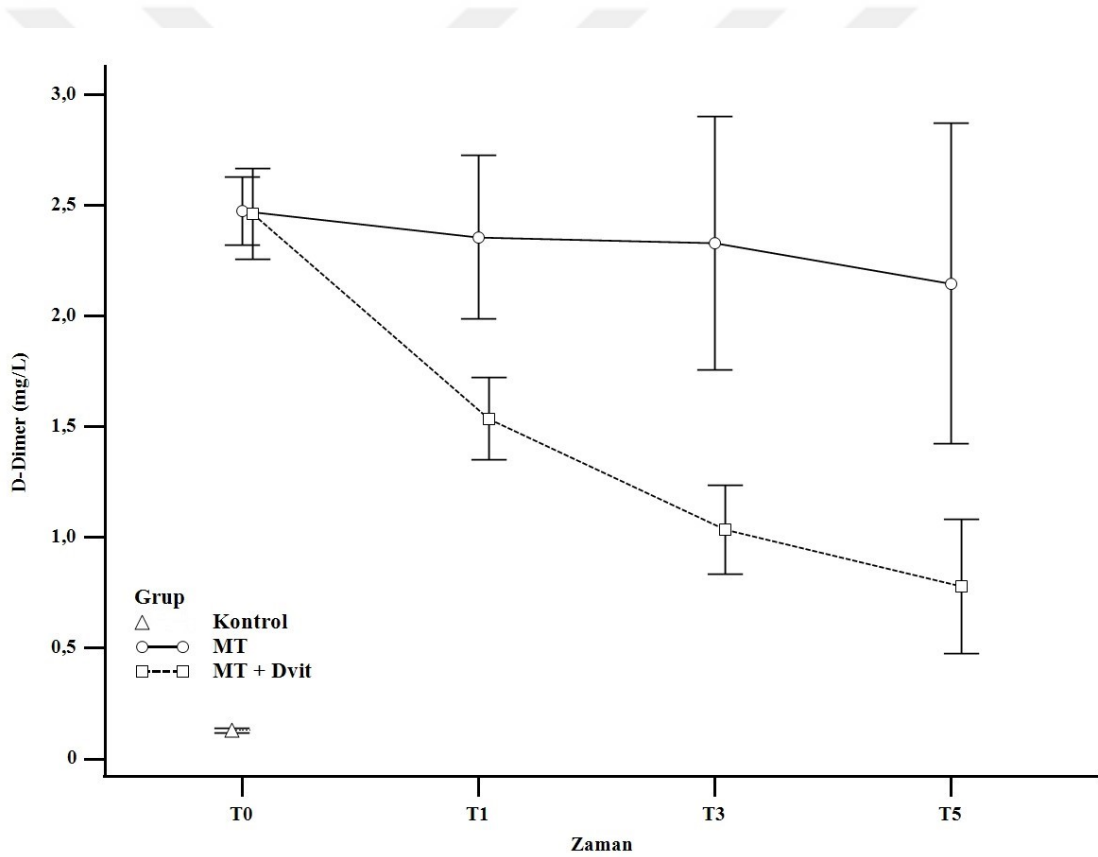
Grup	Zaman				Grup* zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	0.15± 0.03 ^a				
MT	2.46±0.23 ^b	2.33±0.59 ^b	2.30±0.86 ^b	2.12±1.16 ^b	P<0.001
MT + D_{vit}	2.45±0.34 ^b	1.55±0.25 ^{c*}	1.13±0.32 ^{c*}	0.83±0.45 ^{a*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

D-Dimer ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi (P<0.001). T₀, T₁ ve T₃ zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla MT ve MT + D_{vit}

gruplarında D-Dimer ölçümlerinin daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Ancak T_5 zaman diliminde kontrol (0.15 ± 0.03) ve MT + D_{vit} (0.83 ± 0.45) grupları arasında bir fark belirlenmedi ($P>0.05$). T_0 zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} grupları arasında bir fark bulunamazken ($P>0.05$), T_1 , T_3 ve T_5 zaman dilimlerinde MT grubunun D-Dimer ölçümlerinin MT + D_{vit} grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında, MT grubunda zaman içerisinde D-Dimer ölçümleri arasında T_0 ile kıyasla bir farklılık bulunmazken ($P>0.05$), MT + D_{vit} grubunda T_0 ile kıyasla T_1 , T_3 ve T_5 zaman dilimleri arasında azalma tespit edildi ($P<0.05$).



Şekil 4.2. Grupların ortalama D-Dimer (mg/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.9. D vitamini Bulguları

Grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.8.'te, grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.3.'te gösterildi.

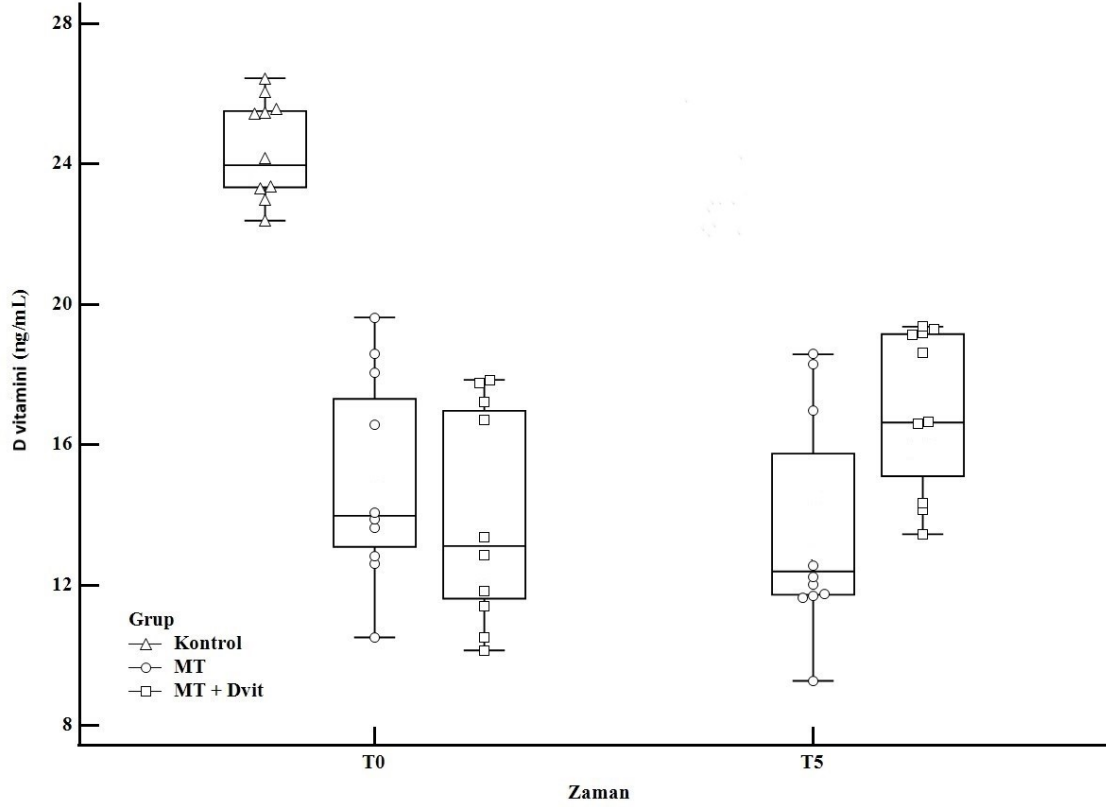
Tablo 4.8. Grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman		P
	T ₀	T ₅	
Kontrol	22.4±1.34 ^a		
MT	16.9±2.20 ^b	13.5±2.93 ^b	0.005
MT + D _{vit}	14±2.92 ^b	16.9±2.20 ^c	0.012

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

Yapılan analiz sonuçlarına göre, T₀ zaman dilimi ölçümlerinde kontrol grubu (22.4±1.34) ile MT (16.9±2.20) ve MT + D_{vit} (14±2.92) grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi (P<0.05). Ayrıca T₀ zaman dilimi ölçümlerinde en düşük grubun MT + D_{vit} (14±2.92) olduğu belirlendi (P<0.05). T₅ zaman dilimi D vitamini ölçümlerinde ise en düşük grubun MT grubu (13.5±2.93) olduğu belirlendi (P<0.05). Ayrıca T₅ zaman diliminde MT (13.5±2.93) ile MT + D_{vit} (16.9±2.20) grupları arasında da farklılık belirlendi (P<0.05).

Grup içi kıyaslamalarında ise hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarının T₀ ve T₅ ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (P<0.05). MT grubunda D vitamini seviyesi çalışma sonunda (T₅), T₀ ölçümlerine göre azalırken, MT + D_{vit} grubunda arttığı belirlendi (P<0.05).



Şekil 4.3. Grupların ortalama D vitamini (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.10. NF-κB Bulguları

Grupların ortalama NF-κB (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.9.'te, grupların ortalama NF-κB (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.4.'te gösterildi.

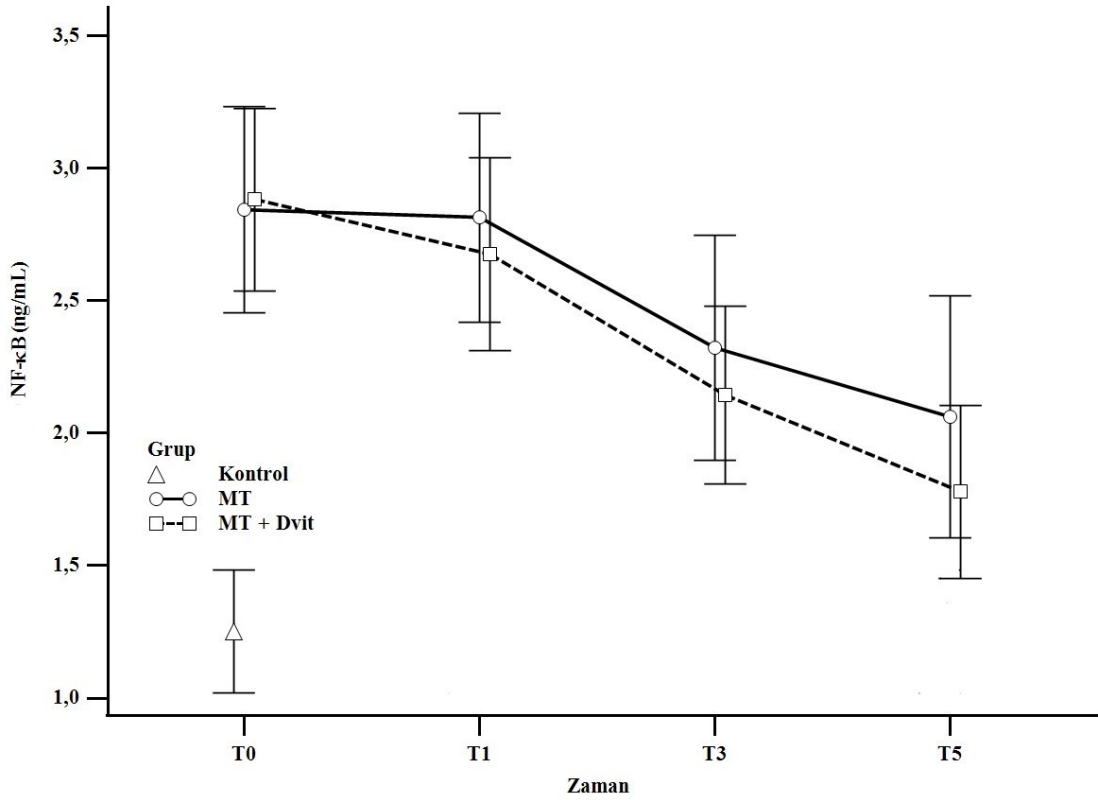
Tablo 4.9. Grupların ortalama NF-κB (ng/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	1.24±0.37 ^a				
MT	2.85±0.63 ^b	2.82±0.61 ^b	2.35±0.66 ^b	2.06±0.72 ^{b*}	P<0.001
MT + D_{vit}	2.89±0.52 ^b	2.65±0.56 ^b	2.15±0.51 ^{b*}	1.79±0.52 ^{a*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

NF-κB ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi ($P<0.001$). T_0 , T_1 ve T_3 zaman dilimlerinde kontrol grubuna (1.24 ± 0.37) kıyasla NF-κB ölçümlerinin MT ($T_0:2.85\pm0.63$, $T_1:2.82\pm0.61$, $T_3:2.35\pm0.66$) ve MT + D_{vit} ($T_0:2.89\pm0.52$, $T_1: 2.65\pm0.56$, $T_3:2.15\pm0.51$) gruplarında yüksek olduğu belirlenirken ($P<0.05$), aynı zaman dilimlerinde MT ($T_0:2.85\pm0.63$, $T_1:2.82\pm0.61$, $T_3:2.35\pm0.66$) ve MT + D_{vit} ($T_0:2.89\pm0.52$, $T_1:2.65\pm0.56$, $T_3:2.15\pm0.51$) grupları arasında bir fark belirlenmedi ($P>0.05$). T_5 zaman diliminde ise MT grubunda (2.06 ± 0.72) NF-κB ölçümlerinin kontrol (1.24 ± 0.37) ve MT + D_{vit} (1.79 ± 0.52) gruplarına göre yüksek olduğu belirlenirken ($P<0.05$), kontrol grubu (1.24 ± 0.37) ile MT + D_{vit} grubu (1.79 ± 0.52) arasında bir farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında MT grubunun NF-κB ölçümlerinde, T_0 ile kıyasla T_5 zaman diliminde bir azalış tespit edilirken ($P<0.05$), MT + D_{vit} grubunun NF-κB ölçümlerinde, T_0 ile kıyasla T_3 ve T_5 zaman dilimleri arasında bir azalış belirlendi ($P<0.05$).



Şekil 4.4. Grupların ortalama NF-κB (ng/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.11. TNF-α Bulguları

Grupların ortalama TNF-α (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.10.'te, grupların ortalama TNF-α (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.5.'te gösterildi.

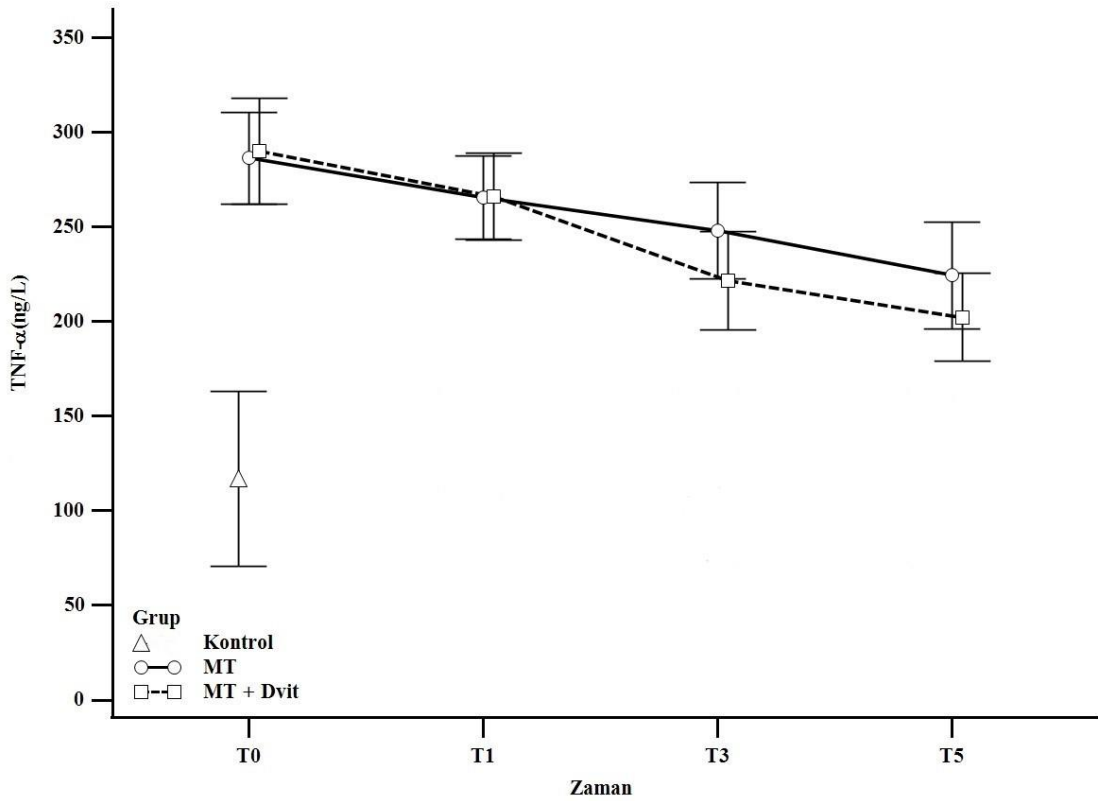
Tablo 4.10. Grupların ortalama TNF-α (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol		142±31 ^a			
MT	283±39 ^b	263±36 ^b	246±43 ^b	228±47 ^{b*}	P<0.001
MT + D_{vit}	287±41 ^b	264±33 ^b	221±42 ^{b*}	204±35 ^{b*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

TNF- α ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değişikliğe uğradığı belirlendi ($P<0.001$). Tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna (142 ± 31) kıyasla TNF- α ölçümlerinin MT ($T_0:283\pm39$, $T_1:263\pm36$, $T_3:246\pm43$, $T_5:228\pm47$) ve MT + D_{vit} gruplarında ($T_0:287\pm41$, $T_1:264\pm33$, $T_3:221\pm42$, $T_5:204\pm35$) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). MT ve MT + D_{vit} grupları arasında herhangi bir zaman diliminde farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında MT grubunun TNF- α ölçümlerinde, T_0 ile kıyasla T_5 zaman diliminde bir azalış tespit edilirken ($P<0.05$), MT + D_{vit} grubunun TNF- α ölçümlerinde, T_0 ile kıyasla T_3 ve T_5 zaman dilimleri arasında bir azalış belirlendi ($P<0.05$).



Şekil 4.5. Grupların ortalama TNF- α (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.12. IL-1 β Bulguları

Grupların ortalama IL-1 β (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.11.'de, grupların ortalama IL-1 β (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.6.'da gösterildi.

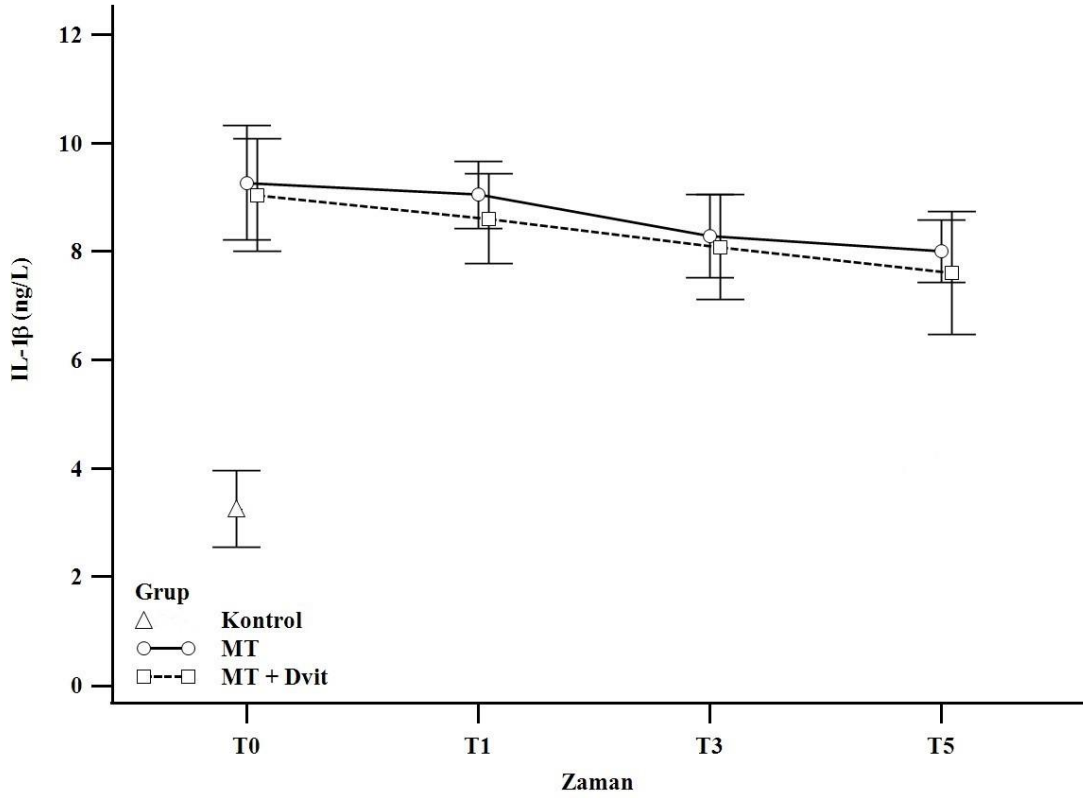
Tablo 4.11. Grupların ortalama IL-1 β (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol			3.32 $\pm$ 1.24 ^a		
MT	9.25 $\pm$ 1.68 ^b	9.06 $\pm$ 0.97 ^b	8.25 $\pm$ 1.22 ^b	8.01 $\pm$ 0.92 ^{b*}	P=0.002
MT + D_{vit}	9.02 $\pm$ 1.66 ^b	8.63 $\pm$ 1.32 ^b	8.05 $\pm$ 1.55 ^b	7.63 $\pm$ 1.14 ^{b*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

IL-1 β ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi (P=0.002). Tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna (3.32 $\pm$ 1.24) kıyasla IL-1 β seviyelerinin MT (T₀:9.25 $\pm$ 1.68, T₁:9.06 $\pm$ 0.97, T₃:8.25 $\pm$ 1.22, T₅:8.01 $\pm$ 0.92) ve MT + D_{vit} (T₀:9.02 $\pm$ 1.66, T₁:8.63 $\pm$ 1.32, T₃:8.05 $\pm$ 1.55, T₅:7.63 $\pm$ 1.14) gruplarında yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). MT ve MT + D_{vit} grupları arasında herhangi bir zaman diliminde farklılık tespit edilmedi (P>0.05).

Grup içi kıyaslamalarında MT ve MT + D_{vit} gruplarının IL-1 β ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₅ zaman dilimleri arasında bir azalış olduğu tespit edildi (P<0.05).



Şekil 4.6. Grupların ortalama IL-1β (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.13. IL-10 Bulguları

Grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.12.'de, grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.7.'de gösterildi.

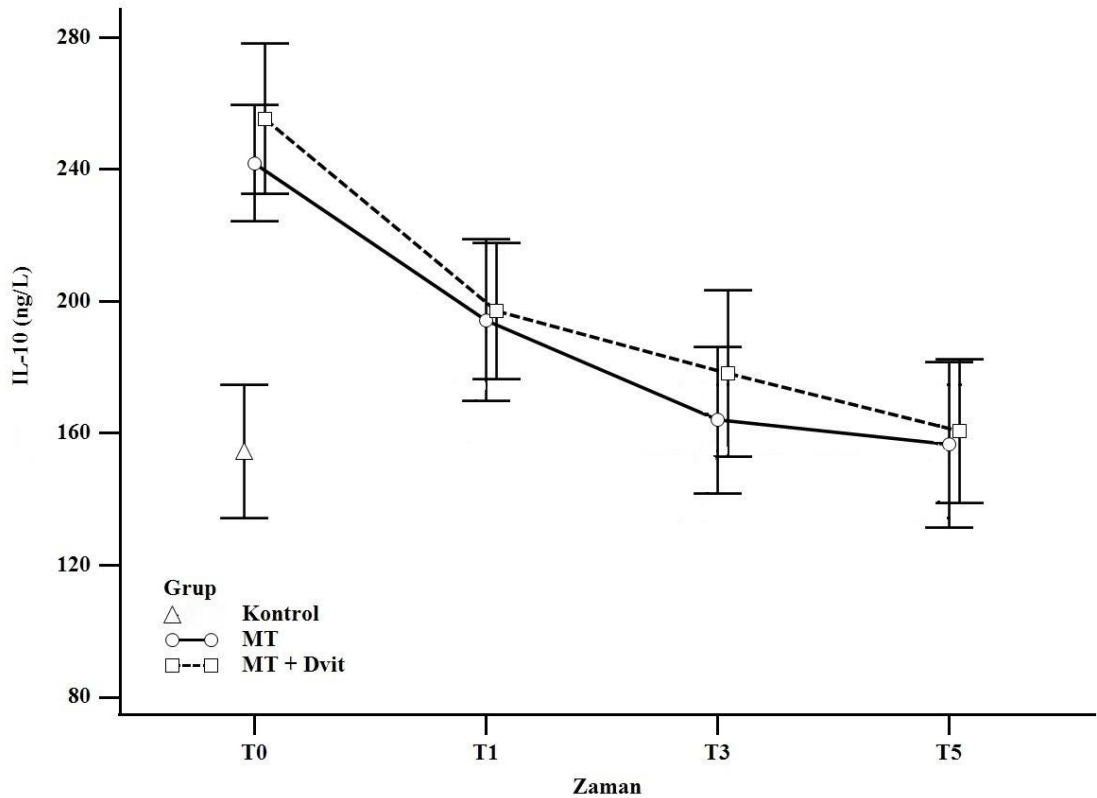
Tablo 4.12. Grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol	157±35 ^a				
MT	240±26 ^b	192±37 ^{b*}	162±37 ^{a*}	158±42 ^{a*}	P<0.001
MT + D_{vit}	253±33 ^b	195±31 ^{b*}	175±42 ^{a*}	162±36 ^{a*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

IL-10 ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi ($P<0.001$). T_0 ve T_1 zaman dilimlerinde kontrol grubuna (157 ± 35) kıyasla IL-10 ölçümlerinin MT (T_0 : 240 ± 26 ve T_1 : 192 ± 37) ve MT + D_{vit} (T_0 : 253 ± 33 ve T_1 : 195 ± 31) gruplarında yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). T_3 ve T_5 zaman dilimlerinde kontrol grubuna (157 ± 35) kıyasla MT (T_3 : 162 ± 37 ve T_5 : 158 ± 42) ve MT + D_{vit} (T_3 : 175 ± 42 ve T_5 : 162 ± 36) grupları arasında bir fark belirlenmedi ($P>0.05$). MT ve MT + D_{vit} grupları arasında herhangi bir zaman diliminde farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$).

Grup içi kıyaslamalarında hem MT hem de MT + D_{vit} grubunun IL-10 ölçümlerinde, T_0 ile kıyasla T_1 , T_3 ve T_5 zaman dilimlerinde bir azalış belirlendi ($P<0.05$).



Şekil 4.7. Grupların ortalama IL-10 (ng/L) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

4.14. Katelisin Bulguları

Grupların ortalama Katelisin (nmol/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.13.'de, grupların ortalama Katelisin (nmol/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri ise Şekil 4.8.'de gösterildi.

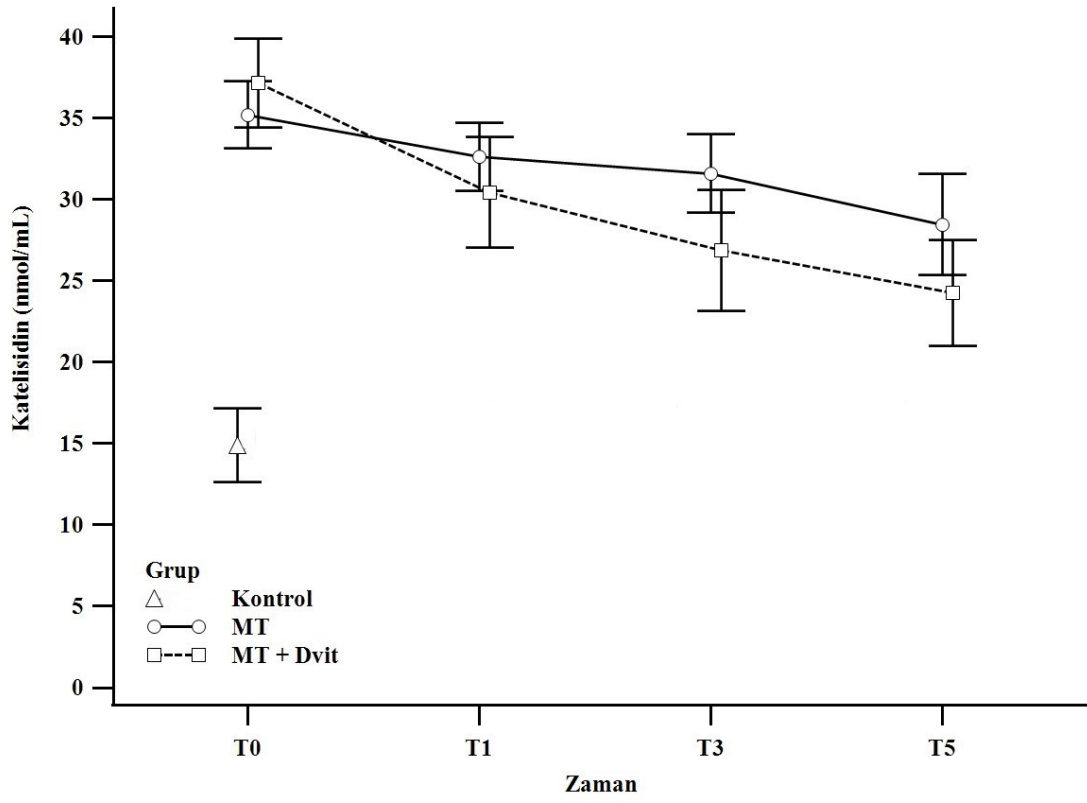
Tablo 4.13. Grupların ortalama Katelisin (nmol/mL) değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	Zaman				Grup*zaman etkileşimi
	T ₀	T ₁	T ₃	T ₅	
Kontrol			15.1±3.51 ^a		
MT	35.1±3.22 ^b	32.8±3.33 ^b	31.7±3.83 ^b	28.4±4.86 ^{b*}	P<0.001
MT + D_{vit}	37.3±4.27 ^b	30.6±5.42 ^{b*}	26.8±5.82 ^{c*}	24.1±5.13 ^{b*}	

MT: Medikal tedavi uygulanan grup, MT + D_{vit}: Medikal tedavi + D vitamini uygulanan grup. T₀: 0. gün, T₁: 1. gün, T₃: 3. gün, T₅: 5. gün. * işareti grupların T₀ ile diğer zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (P<0.05). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman dilimindeki gruplar arası farkı göstermektedir (P<0.05).

Katelisin ölçümlerinin gruplar arasında zaman içerisinde değiştiği gözlemlendi (P<0.001). Tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna (15.1±3.51) kıyasla Katelisin ölçümlerinin MT (T₀:35.1±3.22, T₁:32.8±3.33, T₃:31.7±3.83, T₅:28.4±4.86) ve MT + D_{vit} gruplarında (T₀:37.3±4.27, T₁:30.6±5.42, T₃:26.8±5.82, T₅:24.1±5.13) yüksek olduğu belirlendi (P<0.05). T₃ zaman diliminde katelisin seviyeleri en yüksek MT grubunda (T₃:31.7±3.83) olduğu belirlendi (P<0.05). Ayrıca aynı zaman diliminde MT (T₃:31.7±3.83) ve MT + D_{vit} (T₃:26.8±5.82) grupları arasında da bir farklılık olduğu tespit edildi (P<0.05).

Grup içi kıyaslamalarında MT grubunun Katelisin ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₅ zaman diliminde azalış tespit edilirken, MT + D_{vit} grubunun Katelisin ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde azalış olduğu tespit edildi (P<0.05).



Şekil 4.8. Grupların ortalama Katelisinidin (nmol/mL) değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri

5. TARTIŞMA

Sepsis, yaşamı tehdit eden bir durum olup önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Montealegre ve Lyons, 2021; Pardon ve Deprez, 2018; Roy, 2004; Singer ve ark., 2016; Vincent ve ark., 2014). Sepsis çiftlik hayvanlarında yeterince araştırılmamıştır, ancak daha eski çalışmalar neonatal ishal veya hastalık geçiren buzağuların %30'a kadarının septik olduğunu tahmin etmektedir (Fecteau ve ark., 1997; Lofstedt ve ark., 1999). Buzağı ishali üzerine yapılan araştırmalar ishalin nedenlerini anlamamanın ve etkili bir şekilde tedavi etmenin zorluklarına vurgu yapmaktadır. Bu nedenle, ishal sorunu hala önemini korumakta ve bilim insanları ishalin patofizyolojisi üzerinde çalışmaya devam etmektedir (Cho ve Yoon, 2014; Sen ve Constable, 2013; Smith ve Berchtold, 2014). Beşerî tıp kılavuzları, IV yolla uygulanan geniş spektrumlu ve bakterilere karşı hızlı etkili olan antimikrobiyal tedavilerin zamanında başlanmasıyla önemine dikkat çekmektedir (Buckman ve ark., 2018; Liang ve Kumar, 2015). Buzağı ölümleri önemli bir refah ve ekonomik sorundur ancak sepsisin buzağılarda ölüm riskini ne ölçüde artırdığı belirsizdir (Uetake, 2013). Üstelik kritik durumdaki buzağılarda ölüme ilişkin risk faktörleri nadiren belgelenmektedir (Seifi ve ark., 2006; Trefz ve ark., 2017). Beşerî hekimlikte sepsis ve D vitamini ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (Jeng ve ark., 2009; Jovanovich ve ark., 2014; Kempker ve ark., 2012; Takeuti ve ark., 2018). Yapılan literatür taramasında neonatal dönem buzağılarda sepsis ve D vitamini ilişkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden sunulan çalışmada neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste D vitamini uygulamasının inflamasyon, antimikrobiyal peptid ve D-dimer seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sepsis, bir enfeksiyon (veya şüpheli enfeksiyon) ile SIRS'ın birleşimi olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon kaynağı hem belirgin bir odak noktasına sahip olabilir

hem de daha yaygın bir karakterde olabilir. Ayrıca, bu kaynağın tanımlanabilir veya en azından şüphelenilebilir olması da mümkündür (Fecteau ve ark., 2009). Buzağılarda SIRS kriteri olarak 4 parametre [rektal sıcaklık (°C): >39.5 veya <37, kalp frekansı (bpm): >160 veya <100, solunum frekansı (solunum/dk): >45, toplam lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$): >12.000 veya <4000] kullanılmaktadır. Bu 4 parametrenin en az 2'sini sağlayan buzağılar SIRS pozitif kabul edilmektedir (Akyüz ve Gökçe, 2021; Beydilli ve Gökçe, 2019; Fecteau ve ark., 1997, 2009; Yıldız ve ark., 2018). Sunulan çalışmada sepsisli buzağının 6'sında hipertermi, 7'sinde hipotermi, 7'sinde taşikardi, 4'ünde bradikardi, 7'sinde taşipne, 11'inde lökositosis ve 5'inde lökopeni belirlenerek SIRS pozitif kabul edilmiştir.

Sepsisin etiolojisinde çok çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Bunların başında bakteriler, virüsler ve stres faktörleri yer almaktadır. İlk sırada yer alan grup ise bakterilerdir. Bakteriler arasında en fazla izole edilen ise *E. coli* olup, daha az olarak salmonella, klebsiella ve diğer gram (-) ya da (+) bakteriler yer almaktadır (Çitil ve Gökçe, 2013; Hachemi ve Dine, 2011). Kan kültürü, düşük klinik pozitifliğine rağmen kan dolaşımındaki patojenlerin tespitinde hala "altın standart" test olarak kabul edilmektedir (Sweeney ve ark., 2019). Sistemik bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanan klinik bir enfeksiyon olarak tanımlanan sepsisli hastalar her zaman kültür pozitif değildir; genel olarak yalnızca üçte birinde kan kültürleri pozitifdir. Bunun nedeni enfeksiyonun lokal olarak kontrol altına alınması, kan örneği toplama zamanının kötü olması, yetersiz kan hacmi kültürü veya hastalara kan kültürleri alınmadan önce antibiyotik verilmesi olabilir (Weinstein ve ark., 1997; Wilson, 2004). Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kılavuzları, belgelenmiş bakteriyemisi olan hastaların yaklaşık %90-95'ini saptamak amacıyla ilk değerlendirme için altı adet 10 mL'lik tüpe kan alınmasını önermektedir. Bu da %95-99'luk bir tespit oranı için

yaklaşık olarak 60 mL kültürlenecek kan gerektirmektedir (Weinstein ve ark., 1983). Bakteriyeminin tanımlanmasını engelleyen bir diğer kritik faktör, hastaların sıklıkla ilk örnek alındığında zaten antibiyotik kullanıyor olması ve kültürlerin negatif olmasıdır. Yetersiz örnekleme hacimleriyle birleştiğinde bu, yanlış teşhis ve uygunsuz tedaviden oluşan kısır bir döngüye yol açabilmektedir (Cockerill ve ark., 2004). Yukarıdaki bildirimlerle benzer şekilde sunulan çalışmada da MT ve MT + D_{vit} gruplarında bulunan buzağıkların tamamında dışkıda *E. coli* belirlenirken, her iki grupta bulunan buzağıkların sadece 2'şer tanesinin kan örneklerinde *E. coli* belirlenmiştir.

Sunulan çalışmada T₀ zaman diliminde hem MT hem de MT + D_{vit} grubundaki 10'ar buzağının tamamı SIRS kriterlerini sağlarken, MT grubunda T₁ zaman diliminde 10 buzağıdan 7'sinin, MT + D_{vit} grubunda ise 10 buzağıdan 8'inin; T₃ zaman diliminde MT grubunda 10 buzağıdan 8'sinin, MT + D_{vit} grubunda ise 10 buzağıdan 9'unun; T₅ zaman diliminde ise her iki gruptaki buzağıkların tamamının SIRS tanısı için kullanılan parametrelerinin normal değerlere ulaştığı belirlenmiştir. Dolayısıyla *E. Coli*'nin neden olduğu sepsiste tedavide hem MT'nin hem de MT + D_{vit} uygulamasının klinik bulgular üzerine olumlu etkilerinin olduğu, hatta bu olumlu etkilerin MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Yeni doğmuş bir buzağının arteriyel kan gazı analizi veya nabız oksimetresi ile belirlenebilen oksijen satürasyon durumunun bilgisi çok önemlidir (Norton ve ark., 1998). Yoğun bakım klinisyenleri, tedavilerine rehberlik etmek için insanlarda MAP ve SpO₂ gibi eş zamanlı resüsitasyon hedeflerini kullanmaktadır. Sepsisi Hayatta Tutma Kampanyası (SSC) kılavuzu dünya çapında kullanılmaktadır ve klinisyenlere MAP ve SpO₂ düzeyleri hakkında net öneriler sunmaktadır (Dellinger ve ark., 2013). Çünkü hipoksemi ve bunun sonucunda oluşan doku hipoksisi, serebral anoksi ve laktik asidoz, buzağılarda perinatal mortalitenin başlıca nedenleridir (Schuijt ve Taverne, 1994;

Szenci, 1985; Toombs ve ark., 1994). Özellikle sağlıklı sığırlarda ölçülen ve SpO_2 yüzdesi olarak ifade edilen hemoglobin oksijen doygunluğu %95'ten yüksek olmalıdır. Daha düşük değerler hayvan için sağlık sorunlarına ve/veya fiziksel strese işaret etmektedir (Detry ve ark., 2003). Sepsisli buzağılarda yapılan bir çalışmada % SpO_2 değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur (Beydilli ve Gökçe, 2019). Bu düşüşün muhtemel nedenleri arasında da dehidrasyona bağlı gelişmiş olan hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksi etkili olabileceği bildirilmiştir (Bednarski ve ark., 2015; Pardon ve Deprez, 2018). Sunulan çalışmada da SpO_2 seviyeleri T_0 zaman diliminde kontrol grubuna kıyasla MT ve MT + D_{vit} gruplarında düşük ölçülmüştür. Bunun nedeni diğer yazarların da belirttiği gibi dehidrasyona bağlı gelişmiş olan hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksi nedeniyle şekillendiği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan bir araştırmada, kandaki D vitamini seviyelerindeki değişikliklerin, kan akışını yansıtan ve doku oksijenasyonu için önemli olan kan parametrelerini orta derecede etkilediğini göstermiştir (Müller ve ark., 2021). D vitamini artışı, mitokondriyal fonksiyonu ve oksidatif strese karşı savunmayı iyileştirmekte ve bunların her ikisi de kronik nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonda önemli bir patofizyolojik rol oynamaktadır (Glueck ve ark., 2016; Siotto ve ark., 2019). Gözlemlenen bu değişiklikler, doku mikrosirkülasyonunun D vitamini artışıyla düzeldiğini göstermiştir (Müller ve ark., 2019). Sunulan çalışmada MT grubundaki SpO_2 yüzdelerinin T_0 ile kıyasla diğer zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmazken, MT + D_{vit} grubundaki SpO_2 yüzdelerinin T_1 zaman diliminden başlayarak T_5 zaman dilimine kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu sonuçlar, diğer yazarların da belirttiği gibi D vitamininin dokulara oksijen taşınmasını ve perfüzyonu arttırdığını gösterirken, aynı zamanda MT + D_{vit} grubundaki klinik iyileşmenin MT grubuna göre daha iyi olması bu sonuçları destekler niteliktedir. Hipotansiyon, MAP

değerinin 65 mmHg'nin altında olmasıyla belirlenmektedir. Bu sınırdan, renal ve serebral otonöregülasyon bozulmakta ve organlara giden kan akışı sistemik basınca bağımlı hale gelmektedir. Kritik hastalarda hipotansiyon yaygın bir komplikasyondur ve hipovolemi, yetersiz kardiyak output veya vazodilatasyon gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir (Butler, 2011). SSC kılavuzunda hedeflenen en az 65 mmHg MAP, çeşitli çalışmalar tarafından belirtilmiştir (Asfar ve ark., 2014; Perel, 2008; Takala, 2010). Sepsisli buzağılarda yapılan bir çalışmada MAP değerlerinin sepsisli gruptaki buzağılarda düşük olduğu belirtilmiştir (İder ve Naseri, 2021). Sepsisli buzağılarda yapılan başka bir çalışmada MAP değerlerinde gruplar arası istatistiksel bir fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmadaki hesaplanan cut-off değerleri dikkate alındığında buzağının bazılarının değerlerinde azalış, bazılarında artış, bazılarında ise normal değerlerin belirlendiği görülmüştür (Beydilli ve Gökce, 2019). Sunulan çalışmada da benzer şekilde MAP ölçümlerinde MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla bir fark belirlenmedi. Buzağının MAP değerlerinin bazılarında azalış, bazılarında artış, bazılarında ise normal bulunması nedeniyle fark şekillenmediği düşünüldü.

Hematolojik parametrelerdeki farklılıklar çoğu hastalık hakkında önemli ipuçları ortaya koymaktadır. Hematolojik analizler hastalığın tanı ve prognozunu belirlemede kolaylık sağlamaktadır. WBC, LYM ve NEU gibi parametreler hematolojik profilin temelini oluşturmaktadır (Knowles ve ark., 2000; Ok ve ark., 2009; Seifi ve ark., 2006). Yenidoğan sepsisli buzağılarda yapılan bir çalışmada sepsis grubunun lökosit seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Akyüz ve Gökce, 2021). Sepsis kriterleri arasında hematolojik analiz sonucu lökositosis ya da lökopeni tablosu görülmesi, değerlendirilen parametrelerden bir tanesidir. Neonatal dönem sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalarda bazen lökositosis bazen de lökopeni şekillendiği, bazı durumlarda ise lökosit değerlerinde kontrol grubuna kıyasla herhangi

bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir (Dellinger ve ark., 2013; Naseri, 2017). Sunulan alışmada MT ve MT + D_{vit} grupları ile kontrol grubu arasında lokosit değerleri bakımından istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bunun nedeni çalışmamızda yer alan sepsisli buzağıların 5'inde lokopeni, 11'inde lokositozis ve 4'ünde lokositin referans değerler aralığında olduğu ve iyileşme surecinde lokosit değerlerinin normal seviyelere gelmesinden kaynaklandığı düşnlmştr. Bakteriyel enfeksiyonlarda lenfositten ziyade nötrofil sayılarının inflamasyonun bir parçası olarak arttığı bildirilmiştir (Kaya ve ark., 2014; Ljungstrm ve ark., 2017; Loonen ve ark., 2014). Öte yandan bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil sayısında anlamlı değişiklik olmadığını ne suren çalışmalar da mevcuttur (Gökalp ve ark., 2015; Mahende ve ark., 2017; Taşar ve ark., 2014). Sunulan çalışmada da her ne kadar istatistiksel olarak bir fark olmasa da kontrol grubuna göre hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarında nötrofil ve lenfosit sayılarının yükseldiği, nötrofil sayılarının yükselmesinin muhtemel nedeninin *E. coli* 'nin neden olduğu bakteriyel enfeksiyondan kaynaklandığı düşnlmştr. Diğer taraftan tüm gruplardaki hayvanların hematolojik verilerindeki HGB, HCT ve RBC verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında bir fark şekillenmediği gibi, anemi gibi bir durumun da olmadığı belirlenmiştir.

Hipoglisemi nadiren şiddetli bakteriyel sepsisin klinik belirtisi olarak tanımlanmaktadır (Miller ve ark., 1980). Sepsisli buzağılarda kan GLU seviyesinin düştüğünü bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Aldridge ve ark., 1993; Ercan ve ark., 2016; Groutides ve Michell, 1990; Lofstedt ve ark., 1999; Seifi ve ark., 2006; Sen ve ark., 2009). 515 neonatal tay üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada (Hollis ve ark., 2008) ve septik kritik hastalığı olan insan hastalarda (Miller ve ark., 1980) sepsis ilişkili hipoglisemi şekillendiği bildirilmiştir. Yenidoğanlarda şiddetli hipoglisemi ile sepsis arasındaki ilişki, hastalığın şiddetinin bir ifadesi olabilmekte ve bu da emme

davranışında ve süt alımında bozulmaya yol açabilmektedir. Bununla birlikte, buzağılarda (Constable ve ark., 1991; Gerros ve ark., 1995; Kinsbergen ve ark., 1994) ve koyunlarda (Naylor ve Kronfeld, 1985) yapılan deneysel IV endotoksin yükleme çalışmalarında da belirgin hipoglisemi dikkat çekici olmuştur ve bu durum, rat (Liao ve ark., 2013) ve domuzlardaki (Kazarian ve ark., 1994) deneysel peritonit modellerinde de gözlemlenmiştir. Sunulan çalışmada T₅ zaman diliminde her iki grubun GLU düzeyleri, kontrol grubuna göre hala istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşükken, yine her iki grubun T₀ zaman dilimine göre ise istatistiki olarak anlamlı bir şekilde çok yükseldiği, bu yüksekliğin MT+ D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Gruplardaki T₀ zaman dilimindeki düşüşün nedeni, literatürde belirtildiği gibi periferik glikoz kullanımının artması, hepatik glikojen depolarının tükenmesi, hepatik glikoz üretiminin inhibisyonu ve hayvanlarda şekillenen açlık olabileceği gibi (Lang ve ark., 1993; Maitra ve ark., 2000; Naylor ve Kronfeld, 1985), T₅ zaman diliminde GLU düzeylerindeki artışın nedeni ise hem MT hem de MT + D_{vit} uygulamasının bu nedenlere olumlu yönde etkilerinden kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiştir.

Enfeksiyon veya endotoksemi sonucu gelişebilecek sistemik inflamatuvar yanıt, dolaşım sistemi ve hayati organların fonksiyonlarına zarar verebilmekte ve bunları bozabilmektedir. Karaciğer bu önemli organlardan biridir (Ramachandran, 2014). Öte yandan yeni doğan buzağı ishallerinin karaciğer fonksiyon hasarının yanı sıra ciddi nekrotik ve distrofik lezyonlara da neden olabileceği rapor edilmiştir (Grodzki ve ark., 1991). Neonatal dönemdeki ishalleri buzağılarda yapılan çalışmalarda ALT, ALP ve AST parametrelerinin hastalıklı gruplarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Başer ve Civelek, 2013; Bozukluhan ve ark., 2017, 2018; Naseri, 2017; Russell ve Roussel, 2007). İshalleri buzağılarda yapılan başka bir çalışmada AST ve ALP düzeylerinin sağlıklı buzağılara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumda

yeni doğan ishallerli buzağılarda karaciğer hasarının meydana geldiği ve karaciğer hasarının şiddetinin hastalığın şiddeti ile korele olduğu sonucuna varılmıştır (Değirmençay ve ark., 2023). Benzer şekilde ishallerli 1-10 günlük buzağılarda yapılan bir çalışmada ALP düzeylerinde önemli artışlar olduğu ve ishallerli buzağılarda karaciğer hasarının oluşabileceği bildirilmiştir (Grodzki ve ark., 1991). Bozukluhan ve ark. (2017) ishallerli buzağılarda ALP düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artışlar bulmuş ve bu bulguların ishallerli buzağılarda karaciğer ve safra yolları hasarına işaret ettiğini ileri sürmüşlerdir (Bozukluhan ve ark., 2017). İshallerli buzağılarda yapılan çalışmalarda GGT seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Albayrak ve Kabu, 2016; Başer ve Civelek, 2013; Çakıroğlu ve ark., 2010). Sunulan çalışmada da T₀ zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarında ALT, ALP, AST ve GGT parametreleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin sepsise bağlı bağırsaklarda ve karaciğerde şekillenen hasar kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Akyüz ve Gökçe'nin de belirttiği gibi sepsisin neden olduğu çoklu organ fonksiyon bozukluklarının da bu artışa neden olabileceği düşünülmüştür (Akyüz ve Gökçe, 2021). T₅ zaman diliminde ise MT ve MT+D_{vit} gruplarının ALT, AST, ALP ve GGT düzeyleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında her ne kadar istatistiksel olarak bir fark olmasa da rakamsal bir düzelmenin olduğu, bu düzelmenin ALT'de gruplarda benzer, AST, ALP ve GGT'de ise MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla neonatal dönem ishallerli buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste hem MT hem de MT + D_{vit} uygulamasının şekillenen karaciğer hasarı üzerine olumlu etkilerinin olduğu, bu olumlu etkinin ise MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Negatif akut faz proteini olarak değerlendirilen ALB'nin birçok durumda miktarı azalabilmektedir (Seifi ve ark., 2006). Yapılan çeşitli çalışmalarda sepsis hastalarının

daha düşük serum ALB seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2022; Lu ve ark., 2020; Song ve ark., 2022). ALB seviyelerinin düşüklüğü çeşitli yazarlarca 5 farklı şekilde açıklanmıştır. Birincisi sepsis, sistemik inflamatuvar faktörlerin önemli ölçüde artmasına neden olmakta ve vasküler endotel fonksiyonunu bozabilmektedir. Bu durum kılcal damarların geçirgenliğini artırmaktadır. Böylelikle ALB damarların dışına sızmakta, bu da serum ALB seviyesinin azalmasına neden olmaktadır (Han ve ark., 2022). İkincisi sitokinlerin artan seviyeleri, ALB'in gen ekspresyonunu ve katabolizmasını etkileyebilmekte ve serum ALB konsantrasyonunu düşürebilmektedir (Kim ve ark., 2015). Üçüncüsü fizyolojik olarak ALB karaciğerde sentezlenmekte ve sepsiste karaciğer fonksiyonu bozularak ALB sentez eksikliğine yol açabilmektedir (Yu ve ark., 2021). Dördüncüsü inflamasyon böbrek fonksiyonuna zarar vermekte, glomerüler infiltrasyonu düzenleyerek proteinüriye yol açmakta ve ALB sızıntısına neden olmaktadır (Qin ve ark., 2022). Beşincisi sepsiste gastrointestinal fonksiyon genellikle kısmen zarar görmekte, bu da besinlerin emilimini etkilemekte ve yetersiz beslenme durumuna neden olmaktadır (Hsieh ve ark., 2020). Sunulan çalışmada da T_0 zaman diliminde ALB seviyeleri MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin diğer yazarların da belirttiği gibi sepsisteki inflamatuvar yanıtın, kılcal sızıntının ve organ fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. T_5 zaman diliminde her iki grubun ALB düzeyleri, kontrol grubuna göre hala istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşüken, T_0 zaman dilimine göre T_5 zaman diliminde hem MT hem de MT + D_{vit} grubunda istatistiki olarak anlamlı bir artış şekillendiği belirlenmiştir. Hem MT hem de MT + D_{vit} uygulamasının ALB düzeyi üzerine olumlu etkilerinin olduğu, bu olumlu etkinin ise MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Sepsis durumunda ishalle birlikte ortaya çıkan sıvı kaybı ve iştahın ortadan

kalkması buzağuları olumsuz etkilemektedir. Dehidrasyona eşlik eden septik durum, böbrek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bunun sonucunda serum BUN ve CREA seviyeleri artmaktadır (Gokce ve Woldehiwet, 1999). Neonatal dönem buzağılarda BUN ve CREA seviyelerinin artmasının en büyük nedeni ishaldir (Dratwa-Chałupnik ve ark., 2012). Sepsisli buzağılarda yapılan çeşitli çalışmalarda, sepsis grubundaki buzağuların dehidrasyon varlığı, iştahsızlık nedeniyle sıvı alımının azalması ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle BUN ve CREA konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Aydogdu ve ark., 2019; Constable PD ve ark., 2017; Ercan ve ark., 2016; Guzelbektes ve ark., 2022). Sunulan çalışmada da T_0 zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla BUN ve CREA seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni diğer yazarların da belirttiği gibi dehidrasyon, iştahsızlık nedeniyle sıvı alımının azalması ve sepsise bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. T_5 zaman diliminde ise her iki grubun BUN ve CREA düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksekliği devam ederken, her iki grubun T_0 zaman dilimine göre ise istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düştüğü, bu düşüşün MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Sepsis nedeniyle kalp fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. Bu durumun inflamasyonun artması, enerji metabolizmasının bozulması ve kalpteki adrenerjik sinyalin zayıflamasıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Drosatos ve ark., 2015). Septik buzağılarda dolaşım bozukluğunun sistolik işlev bozukluğundan daha yaygın olduğu bildirilmektedir (Naseri ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda sepsisli hastaların kalbinde yapısal değişimlerin olduğu ve CK-MB seviyelerindeki artışların sepsisli hastaların akut dönemindeki miyokardiyal hücre hasarı sonucu geliştiği belirlenmiştir (Ammann ve ark., 2001; Rossi ve ark., 2007; Torgersen ve ark., 2009). Buzağılarda miyokardiyal

hücre hasarını tespit etmek için CK-MB, cTnI ve cTnT gibi kardiyak spesifik biyobelirteçler kullanılmaktadır (Aydogdu ve ark., 2016; Karapinar ve ark., 2010). Yapılan çalışmalarda sepsisin yenidoğan buzağılarda miyokardiyal hasara neden olabileceği bildirilmiştir (Guzelbektes ve ark., 2022; Kirbas ve ark., 2021). Guzelbektes ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsisli grupta troponin düzeyleri yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiş ancak serum CK-MB değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır (Guzelbektes ve ark., 2022). Sunulan çalışmada da T_0 zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarında CK-MB'nin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin sepsis durumunda kalbin etkilenecek fonksiyon bozukluğu şekillenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. T_5 zaman diliminde ise her iki grubun CK-MB düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksekliği devam ederken, her iki grubun T_0 zaman dilimine göre ise rakamsal olarak düştüğü, bu düşüşün MT + D_{vit} grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Sepsisli hastalarda hayati önemi olan karaciğer, böbrek ve kalp gibi organlar etkilenebilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu genel olarak %39,9 oranında görülmektedir ve bu oran, böbrek bozukluklarından daha düşük olmakla birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ile benzerdir (Weiss ve ark., 2001). Sunulan çalışmada da sepsisli MT ve MT + D_{vit} gruplarında T_0 zaman diliminde karaciğer, böbrek ve kalbin etkilendiği belirlenmiştir. Çalışma kapsamında 5 günlük hem MT ve MT + D_{vit} uygulamalarının olumlu etkilerinin olduğu, ancak T_5 zaman diliminde değerlerin hala kontrol grubu değerlerine ulaşmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla konu ile ilgili daha uzun süreli çalışmaların, değerlerin ne zaman normal değerlere ulaşacağına dair fikirler verebileceği düşünülmüştür. İlgili parametrelerde, her ne kadar istatistiksel olarak fark olmasa da, iyileşmenin rakamsal olarak MT + D_{vit} grubunda daha fazla

olmasının, literatürde belirtildiği gibi D vitamininin immunmodülatör, hücre çoğalması, farklılaşması ve antiinflamatuvar etkilerinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (Athanassiou ve ark., 2022).

Hipokalsemi kritik hastalarda, özellikle de sepsis hastalarında yaygın görülen bir bulgudur (Taylor ve ark., 1978). Buzağılarda hastalıkla ilişkili olarak iştah kaybı şekillenmektedir. İshal ile birlikte sepsis şekillenmesi iştahsızlığı daha da şiddetlendirmektedir. Vücuttaki kalsiyum dengesizlikleri iştahla ilişkili oluşabilmektedir (Martin ve Lumsden, 1987). İshalli buzağılarda yapılan çalışmalarda hasta gruptaki buzağıkların kalsiyum seviyelerinin sağlıklılara göre düşük olduğu bildirilmiştir (Grove-White ve Michell, 2001; Michell ve ark., 1992). Sunulan çalışmada Ca seviyeleri MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak hem T₀ hem de T₅ zaman dilimlerinde düşük olduğu belirlenmiştir. Grup içi kıyaslamalarında ise MT + D_{vit} grubunda, T₀ ile T₅ zaman dilimleri arasında Ca seviyelerinde bir farklılık olduğu ve Ca seviyesinde bir artış şekillendiği tespit edilmiştir. D vitamini iskelet büyümesi ve gelişimi için gerekli olmasının yanında, kandaki Ca konsantrasyonunu koruyan karmaşık bir endokrin mekanizmanın öncüsü olarak hizmet etmektedir (Fraser ve Kodıcek, 1970). Sunulan çalışmada MT + D_{vit} grubundaki Ca artışı D vitamininin kalsiyum hemostazındaki etkisinden ileri geldiği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmada kullanılan D vitamini dozunun MT + D_{vit} grubunda hiperkalsemi oluşturmadığı görülmüştür.

Demir hem beşerî hekimlikte hem de veteriner hekimlikte inflamatuvar sürecin izlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerden bir tanesidir. İshalli buzağılarda yapılan bir çalışmada Fe seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (Uzlu ve ark., 2010). SIRS'lı buzağıkların serum Fe seviyelerinin sağlıklı buzağıklara göre azaldığı ve serum Fe düzeylerinin SIRS'da yangısal sürecin izlenmesinde önemli bir belirteç

olduğu ifade edilmiştir (Kirbas ve ark., 2019). Buzağı ishallerinin incelendiği farklı bir çalışmada ilk 24 saat içerisinde demir bağlama kapasitesinin orta derecede arttığı ve ardından serum Fe seviyesinin hızlı bir şekilde düşerek akut ve önemli seviyede bir hipoferreminin oluştuğu bildirilmiştir (Piercy, 1979). Benzer şekilde farklı bir çalışmada neonatal buzağılarda şiddetli ishal sonrası Fe seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (Tennant ve ark., 1975). Farklı araştırmacılar neonatal dönemdeki ishalleri düşük Fe seviyelerinin anoreksi ve malabsorbsiyondan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (Aktaş ve ark., 2022; Uzu ve ark., 2010). Diğer yazarlar ise *E. coli*'nin demiri besin olarak kullandığını ve bakteri aktivitesinde artış şekillendirdiğini bildirmişlerdir (Bromfield, 1954; Williams ve Poole, 1987). Sunulan çalışmada da Fe seviyeleri T₀ zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Thompson ve ark. D vitamininin inflamasyonun düzenlenmesindeki kritik rolü nedeniyle önemli bir immün modulator olarak kullanıldığını bildirmişlerdir (Thompson ve ark., 2004). Ayrıca, D vitamini uygulamalarının *Klebsiella pneumonia*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus*'un farklı suşlarını inhibe ettiği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (Zanger ve ark., 2010). Sunulan çalışmada grup içi kıyaslamalarında, MT + D_{vit} grubunun demir ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₁ zaman diliminden başlayarak T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde de bu artışın devam ettiği görülürken, MT grubunda T₃ zaman diliminden başlayarak T₅ zaman diliminde de artış belirlenmiştir. MT + D_{vit} grubundaki Fe seviyelerindeki erken yükseliş D vitamini uygulamasının *E. coli* üzerindeki inhibe edici özelliğini ve inflamasyondaki immün modulator rolünü destekler niteliktedir.

D-dimer, çapraz bağların oluşturduğu fibrin pıhtılarının çeşitli nedenlerle pıhtılaşma profilinin bozulması sonucu plazmin tarafından çözülmesiyle ortaya

çıkılmaktadır (Blombäck ve ark., 1978). Yüksek D-dimer düzeyi, pıhtılaşma bozukluklarına neden olan akut veya kronik hastalıklarda ortaya çıkan trombotik ve embolik durumlarda aşırı fibrinolitik yanıtı bağlıdır (Mammen, 2000). Yapılan bir çalışmada D vitamini takviyesinin sıçan çekal ligasyonu ve delme modelinde sepsisin neden olduğu pıhtılaşma bozukluklarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Møller ve ark., 2007). İshalli buzağılarda D-dimer düzeylerini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buzağılarda Cryptosporidiosis'in neden olduğu ishal vakalarında D-dimer düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu artış, enfeksiyon ve prokoagülan aktivasyonun yanı sıra enfeksiyon kaynaklı reseptör sinyali, proinflamatuvar sitokin, kemokinler ve antimikrobiyal peptit üretimi ile açıklanmıştır (Cıngı ve ark., 2019). İshalli buzağılarda yapılan bir başka çalışmada, ishal grubundaki yüksek D-dimer konsantrasyonunun nedeni, bozulmuş hemostaz ile ilişkili sekonder fibrinoliz gelişiminin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (Sobiech ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise, ishale bağlı sepsise sahip buzağılarda D-dimer seviyelerinde önemli bir fark bulunamamıştır. Nedeni hiperfibrinolizin olmaması ile açıklanmıştır (Naseri ve ark., 2021). Sunulan çalışmada D-dimer seviyeleri T₀ zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu artış yukarıda belirtilen çalışmalarda olduğu gibi enfeksiyon, proinflamatuvar sitokin ve antimikrobiyal peptit üretimi ile açıklanacağı gibi bozulmuş hemostaz ile ilişkili sekonder fibrinoliz gelişiminin bir göstergesi olarak da yorumlanmıştır. Yapılan bir çalışmada D vitamininin, monositlerde ve miyeloid hücrelerde trombomodulin'i yukarı doğru düzenleyerek ve doku faktörünü aşağı doğru düzenleyerek antikoagülan etkiler gösterdiği gösterilmiştir (Koyama ve ark., 1998). Yapılan çeşitli çalışmalarda D vitamininin antikoagülan özelliklerinin aterotrombozda rol oynadığı gösterilmiştir (Aihara ve ark., 2004; Koyama ve ark., 1998; Ohsawa ve ark., 2000; Wu-Wong ve ark.,

2007). Sunulan çalışmada grup içi kıyaslamalarında, MT grubunda zaman içerisinde D-Dimer ölçümleri arasında T_0 ile kıyasla bir farklılık bulunamazken, MT + D_{vit} grubunda T_0 ile kıyasla T_1 , T_3 , T_5 zaman dilimleri arasında azalış olduğu tespit edilmiştir. Hatta T_5 zaman diliminde MT + D_{vit} grubu D-dimer düzeyi ile kontrol grubu D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlenmiştir. D-dimer yüksekliği genel olarak kan pıhtılaşma sorunu olduğu ya da bu riskin bulunduğu anlamına geldiği düşünüldüğünde sunulan çalışmada elde edilen veriler, *E. coli*'nin neden olduğu sepsisli buzağılarda 20.000 IU/kg D vitamininin IM yolla tek doz uygulamasının pıhtılaşma bozukluğu riskini 5. günde ortadan kaldırdığını göstermektedir. Bu bulgu D vitamininin pıhtılaşma üzerine olumlu etkilerinin olduğunu destekler niteliktedir.

D vitamini seviyelerinin bağırsak hastalıkları açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Özellikle ishal riskini azaltabileceği ve ishale karşı vücut direncini artırabileceği konusunda bir görüş birliği bulunmaktadır. Ayrıca, çocuklarda ishalin neden olduğu *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *S. typhimurium*, *Salmonella* ve *Shigella* gibi bakterilere karşı bakterisit etkisi olan antimikrobiyal peptitlerin, D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Gudmundsson ve ark., 2010; Hase ve ark., 2003; Ouellette ve ark., 1994). Bu etkilerin yanı sıra, bağırsak yüzeyindeki enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan ve sızıntılı bağırsak sendromunun gelişmesini engelleyen gap junctionları güçlendirdiği bilinmektedir (Fujita ve ark., 2008; Kong ve ark., 2008). İnflamatuvar bağırsak hastalığı durumunda kan serumlarındaki D vitamini seviyelerinin normal seyredebileceği veya düşebileceği, aynı zamanda D vitamini düzeylerindeki azalmaların hastalığın bir sonucu olarak da gelişebileceği sonuçlarına ulaşılmaktadır (Bancil ve Poullis, 2015). *Giardia duodenalis* ile enfekte kuzularda yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (Çamkerten ve ark., 2019). Başka bir çalışmada, *Giardia duodenalis* ile

doğal enfekte oğlaklarda 25(OH)D düzeyinin düşük olduğu ve bunun enterit kaynaklı malabsorbsiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (Erdoğan ve ark., 2020). Paratüberkülozis yönünden ELISA pozitif ve negatif olan inekler arasında yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel bir fark gözlenmiştir. Bunu üç şekilde açıklamışlardır. İlk olarak, düşük D vitamini seviyeleri ineği *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* enfeksiyonuna yatkın hale getirebilmektedir. İkincisi, paratüberkülozis hastalığının ilerleyen aşamalarında bağırsaktan daha az D vitamini emilmektedir. Üçüncüsü, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* ile enfekte olmuş bağırsakta hiperaktif bağışıklık tepkisini modüle etmek üzere yeterli 1,25(OH)₂D seviyelerini korumak için daha fazla 25(OH)D kullanılmaktadır veya bunların hepsi kombine halde şekillenebilmektedir (Sorge ve ark., 2013). Neonatal dönem ishalli buzağılarda yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Aktaş ve ark., 2022). Enfeksiyon durumlarında azalan ve negatif akut faz proteini olarak da nitelendirilen D vitamininin neonatal dönem ishalli buzağılarda yapılan bir çalışmada seviyelerinin sağlıklı hayvanlara kıyasla anlamlı derecelerde azaldığı bildirilmiştir (Erdoğan ve Özalp, 2019). Tez kapsamında değerlendirilen MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki buzağıkların serum D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre T₀ ve T₅ zaman dilimlerinde anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. T₀ zaman diliminde kontrol grubu ile MT ve MT + D_{vit} grupları arasındaki farklılığın muhtemel nedeni, yukarıdaki literatür bildirimlerinde belirtildiği gibi sepsis durumunda gelişen böbrek ve karaciğer yetmezliğinin yanında bağırsakların da etkilenmesi sonucu gelişen malabsorbsiyona bağlı gelişebileceği değerlendirilmiştir. T₅ zaman diliminde MT grubunda D vitamini düzeyinin hem kontrol grubuna hem de MT + D_{vit} grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu, MT + D_{vit} grubunda ise kontrol grubuna göre düşük

iken, MT grubuna göre ise yüksek olduğu belirlendi. Bu durumun, MT + D_{vit} grubuna D vitamini uygulanması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Laboratuvar ve hayvan çalışmaları, D vitamininin sepsis patogenezinde önemli bir koruyucu etkiye sahip olabileceği hipotezimizi desteklemektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada insan mikrodamar endotel hücrelerinin D vitamini ile ön tedavisi, lipopolisakkarid kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) üretimini azaltmış ve NF-κB aktivasyonunu inhibe etmiştir (Equils ve ark., 2005). Bir dizi gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyleri ile sepsis riski arasında bir ilişki bulmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, septik hastalarda D vitamini eksikliği olasılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını ortaya koymuştur (Amrein ve ark., 2014; Braun ve ark., 2012; Matthews ve ark., 2012; Upala ve ark., 2015a). D vitamini eksikliğinde sepsisin altında yatan patofizyolojinin, doğuştan gelen immün fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Hewison ve ark., 2004). Sunulan çalışmada da sepsisli buzağılardan oluşan MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan bir çalışmada 100.000 IU'luk tek bir D vitamini dozunun, 25(OH)D'yi 1 hafta içinde 86,4'ten 114,1 nmol/L' ye yükselttiği gösterilmiştir (Wigg ve ark., 2006). Sığır sağlığı için önerilen D vitamini gereksinimi iyi tanımlanmamıştır. (Hassanabadi ve ark., 2022; Julien ve ark., 1977; Littledike ve Horst, 1982). Pnömonili buzağılarda D₃ vitamininin klinik semptomlar, proinflamatuvar ve inflamatuvar sitokinler üzerine etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada 3.000.000IU/Buzağı/IM/tek doz D vitamini kullanılmıştır (Asgharpour ve ark., 2020). Pnömonili buzağılarda D vitamini uygulamasının koagülasyon profili üzerine etkisi üzerine yapılan bir tez çalışmasında 300IU/Buzağı/IM 48 saat arayla 2 doz D vitamini kullanılmıştır (Manulboğa, 2021). Bizim çalışmamızda ise prospektüs bilgisine göre 20.000 IU/kg D₃ vitamini (Provet-D3,

Provet, Türkiye) IM yolla tek doz olacak şekilde uygulanmıştır. İnsan çalışmalarına göre, uygun bir immun modölatörü olarak D vitamini, hücre içi enfeksiyonlara karşı konakçı direncini arttırdığı bilinmektedir (Constable ve ark., 2017). D vitamininin sığır yetiştiriciliği endüstrisinde bulunabilirliği, maliyet etkinliği, büyüme ve üretimdeki anahtar rolü göz önüne alındığında (Telcian ve ark., 2017), bu çalışmada D vitamininin hayvancılıkta yaygın bir hastalık olarak buzağılarda neonatal dönem *E. coli*'nin neden olduğu sepsisteki modölatör etkileri değerlendirilmiştir. Serum 25(OH)D konsantrasyonu, D vitamini düzeyini en iyi gösteren belirteçtir ve dolaşımdaki 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin yaklaşık olarak 1000 katı kadardır (Mosekilde, 2008). Sunulan çalışmada da D vitamini düzeyini belirlemek için serum 25(OH)D konsantrasyonu değerlendirilmiştir.

Sepsis ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt sendromu nedeniyle hem pro hem de antiinflamatuvar sitokinler üretilmektedir (Schulte ve ark., 2013). Proinflamatuvar sitokinler çoğunlukla aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilmektedir. IL-1 β ve TNF- α gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin patolojik ağrı sürecinde rol aldığı (J.-M. Zhang ve An, 2007) ve inflamasyonun patogenezinde önemli etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (El-Ashker, 2012; El-Deeb ve ark., 2019; Galvão ve ark., 2012). Sepsisli hastalarda endotelial glikokaliksin bozulduğu düşünülmektedir ve bu bozulma TNF-a, IL-1 β ve IL-10'daki artışlarla ilişkilendirilmiştir (Uchimido ve ark., 2019).

NF- κ B, inflamatuvar yanıtları modüle eden kritik bir transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir (Yang ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2017). Bağışıklık sistemi içindeki işlevinin yanı sıra NF- κ B, gen ekspresyonunu düzenleyerek hücre sağkalımı, farklılaşma ve çoğalma süreçlerini etkileyen geniş bir rol oynar. Bu geniş etkileri nedeniyle, NF- κ B'nin işlevinin bozulması birçok ciddi hastalığa yol açabilmektedir (Gilmore, 2006). NF- κ B'nin keşfinden sonra, inflamasyon ve bağışıklıkta kritik bir

transkripsiyon faktörü olduğu belirlenmiştir. NF- κ B aktivitesi sadece inflamatuvar sitokinler gibi TNF- α veya IL-1 tarafından değil, aynı zamanda lipopolisakkaritler gibi bakteriyel hücre duvarı bileşenleri, virüsler ve hatta gama(γ) veya UV ışınlaması gibi fiziksel stres koşulları tarafından tetiklenebilmektedir (Mussbacher ve ark., 2019). İnsanlarda irritabl bağırsak sendromu hastalarında yapılan bir çalışmada NF- κ B düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (He ve ark., 2017). NF- κ B'nin hem septik şoklu hayvan modellerinde hem de sepsisli insan deneklerde incelenen her organda belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Liu ve Malik, 2006). NF- κ B, sepsis sırasındaki organ hasarının patogenezinde rol oynamaktadır. İn vivo modellerde hem LPS'nin hem de bakteri mücadelesinin çeşitli dokularda NF- κ B aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Blackwell ve ark., 2000; Christman ve ark., 1998; Liu ve Malik, 2006). Yapılan bu çalışmada T₀, T₁ ve T₃ zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla NF- κ B ölçümlerinin MT ve MT + D_{vit} gruplarında istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenirken, aynı zaman dilimlerinde MT ve MT + D_{vit} grupları arasında istatistiksel bir fark belirlenmemiştir. T₅ zaman diliminde ise MT grubunda NF- κ B ölçümlerinin kontrol ve MT + D_{vit} gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenirken, kontrol grubu ile MT + D_{vit} grubu arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir. NF- κ B'yi inhibe etmek üzere tasarlanan ajanların etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Hem sepsisli hayvan modellerinde hem de septik hastalardaki çalışmalar antiinflamatuvar ajanlarla tedaviyi takiben organ fonksiyonlarında iyileşme şekillenebileceğini göstermişlerdir (Cobb ve ark., 1992; López ve ark., 2004). İnsanlarda yapılan bir çalışmada D vitamininin güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve proinflamatuvar mediatörlerin azalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Krajewska ve ark., 2022). Sunulan çalışmada grup içi kıyaslamalarında MT grubunun NF- κ B ölçümlerinde, T₀ ile T₅ arasında önemli bir azalma varken, MT + D_{vit} grubunun

NF- κ B ölçümlerinde, T₀ ile T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasındaki azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Bu bulgumuz D vitamininin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu destekler niteliktedir.

TNF- α , sepsisin başlangıç aşamasında yüksek seviyelerde sirkülasyonda bulunarak karaciğerdeki akut faz yanıtının oluşmasında etkili iken, sepsisin ilerleyen dönemlerinde diğer mediatörlerin (örneğin c-reaktif protein gibi) rol aldığı ifade edilmektedir (Biswal ve Remick, 2007). Ayrıca TNF- α , gram (-) bakteriyel sepsis veya endotoksemi ile ilişkilendirilen yanıtlarda yer aldığı öne sürülen başlıca sitokin veya biyolojik etkin madde olarak önerilmektedir (Horadagoda ve ark., 1994). Buzağılarda gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyona karşı akut faz yanıtta rol oynamaktadır (Gerros ve ark., 1995). Sağlıklı organizmada serum TNF- α düzeyi genellikle tespit edilememektedir. Ancak sepsis ve kritik hastalıklar sürecinde endojen ve ekzojen uyarıcı faktörlerle (bakteri, virüs, tümör, hücre hasarı) artmaktadır (Worthley, 2000). Yapılan bir çalışmada IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin *C. parvum* ile enfekte olmuş buzağılarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (El-Deeb ve ark., 2022). Serum TNF- α konsantrasyonu, yenidoğan taylarda sepsisin klinik kriterleri ile ilişkilendirilmektedir (Morris ve Moore, 1991). *E. coli*, Rotavirüs, Coronavirüs ve *C. parvum* ile enfekte buzağılarda yapılan bir çalışmada TNF- α düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Pourjafar ve ark., 2011). Patojenin tipinin belirlenmediği başka bir çalışmada ise neonatal ishalli buzağılarda sağlıklı gruba göre TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Beheshtipour ve Raeeszadeh, 2020). Sepsisli buzağılarda sitokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Guzelbektes ve ark., 2022). Neonatal dönem *E. coli* septisemili buzağılarda yapılan bir çalışmada, hastalığın şiddeti ile yüksek serum TNF- α

konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Basoglu ve ark., 2004). Sepsisli buzağılarda TNF- α düzeylerinin tedavi öncesi yüksek olduğu, ancak tedavi sonrasında büyük ölçüde azaldığı (Kırbaş ve Eroğlu, 2020) ve 186 ng/L ile 229 ng/L arasında değiştiği belirtilmiştir (Beydilli ve Gökce, 2019). Sunulan çalışmada T₀ zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve MT ile MT + D_{vit} grupları arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir. T₅ zaman diliminde MT ve MT + D_{vit} gruplarındaki TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve her ne kadar MT ve MT + D_{vit} grupları arasında istatistiki bir fark olmasa da MT + D_{vit} grubundaki düşüşün rakamsal olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. Pnömonili buzağılarda D vitamininin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, D vitamini uygulanan gruptaki TNF- α seviyelerinin T₄ ve T₅ zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü bildirilmiştir (Asgharpour ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda grup içi kıyaslamalara bakıldığında MT grubunun TNF- α ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₅ zaman diliminde bir azalış tespit edilirken, MT + D_{vit} grubunun TNF- α ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında bir azalış belirlenmiştir. Bunun sebebi Cantorna ve ark.'nın belirttiği gibi D vitamininin proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın ekspresyonunu ve üretimini aşağı regüle etmesiyle açıklanabilir (Cantorna ve ark., 2008).

TNF- α 'ya benzer şekilde, öncelikle monositler ve makrofajlar tarafından endotoksine yanıt olarak üretilen IL-1 β , SIRS'ın bir başka inflamatuvar faktörüdür ve gram (-) bakterilerin neden olduğu sepsiste yeri doldurulamaz bir rol oynamaktadır (Richard Alexander ve ark., 1991; van der Meer ve ark., 1988). Sepsisli buzağılarda sitokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Guzelbektes ve ark., 2022). İshalli buzağılarda yapılan bir çalışmada

proinflatuar sitokin seviyelerinde (TNF- α ve IL-1 β) önemli bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Albayrak ve Kabu, 2016). Bovine viral diyare hastalığının deneysel olarak oluşturulduğu buzağılarda yapılan bir çalışmada IL-1 β konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Molina ve ark., 2014). *E. coli*'nin neden olduğu buzağı ishalleriyle ilgili yapılan bir çalışmada IL-1 β seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, *E. coli*'nin neden olduğu buzağı ishallerinde kazanılmış bağışıklığın hem Th1 hem de Th2 yönünde geliştiğini göstermiştir (Caliskan ve ark., 2023). Başka bir çalışmada buzağılara deneysel olarak intravenöz endotoksin uygulanmış ve uygulama sonrasında serum IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (Carroll ve ark., 2009). Pnömoni tanısı konulan buzağılarda yapılan bir çalışmada IL-1 β konsantrasyonunun sağlıklı buzağılara göre 6 kat arttığı bildirilmiştir (El-Bahr, 2013). İshalli buzağılarda yapılan bir çalışmada IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Risalde ve ark., 2011). Sunulan çalışmada tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla IL-1 β seviyelerinin MT ve MT + D_{vit} gruplarında yüksek olduğu belirlenmiştir. Pnömonili buzağılarda D vitamininin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada IL-1 β seviyelerinin D vitamini uygulanan grupta T₀ ile kıyasla T₃, T₄ ve T₅ zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (Asgharpour ve ark., 2020). Bizim çalışmamızın grup içi kıyaslamalarında MT ve MT + D_{vit} grubunun IL-1 β ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₅ zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. T₃ ve T₅ zaman diliminde MT + D_{vit} grubunda IL-1 β düzeyindeki azalmanın istatistiksel olarak önemli olmasa da rakamsal olarak MT grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bunun sebebinin diğer yazarların da belirttiği gibi (Richard Alexander ve ark., 1991; van der Meer ve ark., 1988; Verway ve ark., 2013) D vitamininin doğrudan

bir transkripsiyonel mekanizma yoluyla IL-1 β ekspresyonunu arttırarak doęuřtan gelen baęıřıklıęı aktifleřtirip inflamasyonu azalttıęından kaynaklandıęı dūřunūlmektedir.

IL-10, T ve B lenfositler ile monositler ve makrofajlar tarafından őrtilen bir sitokindir. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler, IL-10'un sentezini artırma őrzellıęine sahiptir. Oldukęa őrnemli biyolojik etkileri olan IL-10, aktive olmuş mononőrkleer hőrrelerden proinflamatuvar sitokin salınımı, makrofajlarda intraselőrler bakteri őrldőrme fonksiyonu ve monosit prokoagőrlan aktivitesini inhibe etme gibi őrzelliklere sahiptir (van der Poll ve van Deventer, 1999). Antiinflamatuvar sitokinlerin işlevi proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini ortadan kaldırmaktır. Sitokinlerle ilgili yapılan ęalıřmalar, enfeksiyonun sınırlandırılmasında őrnemli fonksiyonlarının olduğunu gestermektedir. Ancak sepsis durumunda aktive olan bu őrnemli molekőrlerin, kontrolsőr bağışıklık yanıtına neden olarak őrlūme yol ağabilme őrzellıęi de ilgi ęekicidir (Greenberger ve ark., 1996; van der Poll ve ark., 1997). Proinflamatuvar sitokinler immőr cevabın başlaması ve sőrdrőrulmesi ięin gereklidirler. TNF- α immőr cevapta temel proinflamatuvar sitokindir (Thijs ve Hack, 1995). Sepsiste immőr yanıtı dengelemek amacıyla IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin serum dőzeylerinin proinflamatuvar mediatőrlerle birlikte arttığı gesterilmiştir (Steinhauser ve ark., 1999). IL-10'un őretimi T lenfositlerde IL-12 ve IL-6 tarafından, monositlerde ise TNF- α tarafından arttırılır. Lipopolisakkaritler (LPS) tarafından uyarılan monositlerde proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın őretimi ile anti-inflamatuvar etkiye sahip olan IL-10 salınımı geręekleřmektedir (Jeannin ve ark., 1998). Sunulan ęalıřmada TNF- α ve IL-10 seviyelerinin hem MT hem de MT + D_{vit} gruplarında T₀ zaman diliminde kontrol grubuna gře yőksek olduğu, tedavi sőrresince TNF- α seviyelerinin azaldığı, bununla paralel IL-10 seviyelerinin de azaldığı gőrőlmőřtőr. İmmőreregőrlatuar sitokinler arasındaki dengede ęok őrnemli bir gőreve sahip olan IL-10, koruyucu aktivitesini TNF- α , IL-1 β , IL-8, IF- γ , IL-6 ve PG

metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek gösterip negatif feedback için mükemmel bir örnek sunmaktadır (Weiss ve ark., 1989).

Yapılan literatür taramalarında D vitamininin, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Matilainen ve ark., 2010; Heine ve ark., 2008). Fakat sepsis hastalarında yüksek IL-10 düzeylerinin ölümle ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur. IL-10'un sürekli aşırı üretilmesi immun baskılanmaya yol açtığı ve sepsisin şiddeti artarak ölümcül sonuçlar doğurduğu bildirilmektedir (Kraft ve ark. 2015). IL-10 konakçının, sepsiste organ yetmezliği ve ölümden korunmasında kritik bir rol oynar ve immünoregülatuar sitokinler arasındaki dengede en önemli antiinflamatuvar sitokindir (Weiss ve ark., 1989). IL-10 antiinflamatuvar etkisini TNF- α , IL-1 β , IL-8, IF- γ , IL-6 ve PG metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek göstermektedir (Opal ve ark., 2000). Endotoksemi sırasında, IL-10'un bulunmaması durumunda monositlerin TNF- α sentezi artmakta ve mortalite riski artmaktadır. IL-10'un bulunması TNF- α düzeylerini ve zararlı etkilerini azaltmaktadır. Ancak fazla IL-10 üretimi bakteriyel yükün artışına ve mortaliteye yol açmaktadır. Düzeyinin çok yükselmesi sitokinler arasındaki dengenin ciddi şekilde bozulmasına başka bir deyişle denge bozulduğunda kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromunun ön plana çıkmasına yol açmaktadır (Mokart ve ark., 2002; Ogata ve ark., 2000). Sepsis oluşturulan ratlarda yapılan bir çalışmada glutamin kullanımının yüksek olan TNF- α ve IL-10 seviyelerini 1. ve 3. günün sonunda azalttığı ve TNF- α ile IL-10 arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Garrett-Cox ve ark., 2009). Sepsisli ratlarda growth hormonunun etkisinin araştırıldığı çalışmada, growth hormonunun makrofajları aktive ettiği ve lenfositlerden immunglobulin sentezini arttırarak başlangıçta yüksek olan IL-10 düzeylerini azalttığı bildirilmiştir

(Takagi ve ark., 1998). Travmalı insanlarda yapılan bir çalışmada IL-10'un 0. günde en yüksek düzeyde olduğu, sonra azalma gösterdiği ve 5. günde normal seviyelere ulaştığı bildirilmiştir (Dağlı ve ark., 2012). D vitamininin, IL-10 seviyesinin yükselmesine neden olan IL-10 geninin transkripsiyonunu düzenleyerek bağışıklık sistemini modüle ettiği düşünülmese rağmen (Matilainen ve ark., 2010), yapılan bir çalışmada D vitamini takviyelerinin IL-10 düzeyini arttırmadığı ve anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterilmiştir (Azimi ve ark., 2019). D vitamini ile IL-10 arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, bu iki parametre arasında bir ilişki saptanmamıştır (Çetin ve ark., 2015). Sepsisli buzağılarda yapılan bir çalışmada IL-10 konsantrasyonu sağlıklı buzağılara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IL-10 konsantrasyonundaki bu artışın muhtemel sebebi sepsisteki proinflatuar sitokin yanıtının kontrolüyle ilişkilendirilmiştir (Guzelbektes ve ark., 2022). Yenidoğan buzağı ishal sendromu ile doğal enfekte buzağılarda yapılan bir çalışmada IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonları yüksek bulunmasına rağmen IL-10 konsantrasyonlarında kontrol grubuna kıyasla herhangi bir fark bulunamamıştır (Beheshtipour ve Raeeszadeh, 2020). Sunulan çalışmada T₀ ve T₁ zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla IL-10 ölçümlerinin MT ve MT + D_{vit} gruplarında yüksek olduğu belirlenmiştir. T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla IL-10 ölçümlerinde MT ve MT + D_{vit} gruplarında bir fark belirlenmemiştir. Grup içi kıyaslamalarında MT ve MT + D_{vit} grubunun IL-10 ölçümlerinde, tüm zaman dilimleri arasında istatistiksel bir azalış belirlenmiştir. IL-10 konsantrasyonundaki bu azalışın muhtemel sebebi diğer çalışmalarda olduğu gibi sepsisteki proinflatuar sitokin yanıtının kontrolüyle ilişkilendirilmiştir (Gelderblom ve ark., 2007; Guzelbektes ve ark., 2022; Sharma ve ark., 2011; Yılma ve ark., 2012). Sunulan çalışmada hem MT hem de MT + D_{vit} grubunda T₀ zaman diliminde yüksek olan IL-10 düzeyi zamanla azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Her ne kadar yapılan

bazı çalışmalarda D vitamini kullanımının IL-10 düzeyini arttırıcı yönünde etkisinin olduğu belirtilse de (Matilainen ve ark., 2010) bizim çalışmamızda her iki grupta da benzer seyrin olması 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının IL-10 düzeyi üzerine doğrudan etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu durumun da muhtemel nedeninin kullanılan D vitamininin dozuyla, formülasyonu veya kullanım süresiyle ilgili olabileceği tarafımızca değerlendirilmiş olup, gruplardaki mevcut azalmanın nedeninin ise TNF- α seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

D vitamininin enfeksiyonları önleme etkisi, doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan antimikrobiyal peptidlerin etkisi yoluyla ortaya çıkmaktadır (Lang ve ark., 2013; Steintraesser ve ark., 2011). Bu antimikrobiyal peptidler içinde, katelisidin en çok tanınanıdır (Bucki ve ark., 2010). Sığırlarda D vitamini yoluyla antimikrobiyal aktivitenin indüklenme mekanizması katelisidin regülasyonunun arttırılması haricinde insanlardakine benzer şekilde meydana gelmektedir (Nelson ve ark., 2012). Sunulan çalışma ile D vitamini uygulamasının katelisidin üzerine de etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

D vitamininin doğal bağışıklık tepkisi üzerindeki etkileri, VDR adlı proteinin birçok dokuda ve hücrede bulunduğunun keşfi sonrasında araştırılmaya başlanmıştır (Hewison, 2012). Toll benzeri reseptörler ile uyarılan makrofajlarda, VDR ve 1- α hidroksilaz ekspresyonu artmaktadır. Taşıyıcı protein olan VDBP aracılığıyla monosit ve makrofajlara iletilen D vitamini, intrakrin yolla aktif D vitamini üretimine yol açmaktadır. Aktif D vitamini, VDR ile etkileşime girerek katelisidin gibi hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir (Adams ve Hewison, 2008; White, 2012). Katelisidin geninin hedeflendiği promotor bölgesi, vitamin D yanıt elementi (VDRE) içermektedir. Katelisidin indüksiyonu, otofagozom oluşumunu teşvik ederek bakterilerin ölümünü gerçekleştirmektedir (Hewison, 2010a). Katelisidinlerin

antimikrobiyal etkinliklerinin yanı sıra, anjiogenezis, kemotaktik fonksiyonlar, sitokin üretimi, histamin salınımı, yara iyileşmesi, lipopolisakkarit (LPS) bağlama yetenekleri ve diğer immünomodulator aktiviteler, antimikrobiyal etkinliklerini artırmakta ve adaptif bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Bucki ve ark., 2010; Steinstraesser ve ark., 2011). D vitamini-VDR-katolisidin ilişkisi birçok enfeksiyöz hastalık örneğinde araştırılmıştır. Örnekler arasında pulmoner tüberküloz, mevsimsel influenza, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, diyaliz ilişkili enfeksiyonlar ve yoğun bakımdaki sepsis hastaları bulunmaktadır (C. Zhang ve ark., 2012). Yaptığımız literatür taramalarımıza göre bizim çalışmamız ile neonatal dönemdeki buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste D vitamininin katelisidin üzerine etkisi ilk defa araştırılmıştır. Katelisidin, D vitamini aracılığıyla üretilen bir antimikrobiyal peptittir (Bucki ve ark., 2010). Yaptığımız çalışmada, MT ve MT + D_{vit} gruplarında D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, serum katelisidin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu artışın, katelisidinin mikroorganizmalarla mücadelede oynadığı rolle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Katelisidin artışı, sadece patojenlerin temizlenmesine yardımcı olmakla kalmamakta, aynı zamanda lipopolisakkaritlerin nötralize edici özelliği sayesinde mikrobiyal invazyonun zararlı etkilerine karşı vücudu korumaktadır. Doğrudan bağışıklık savunmasındaki rolünün yanı sıra, katelisidinin sistemik bağışıklık aktivasyonunun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (Bucki ve ark., 2010; Steinstraesser ve ark., 2011). İnsanlarda hepatit B veya C'li hastalarda yapılan bir çalışmada D vitamini seviyelerinin düştüğü ve katelisidin konsantrasyonlarının yükseldiği saptanmıştır (Iacob ve ark., 2012). Antimikrobiyal peptitler, insanlarda ve hayvanlarda doğuştan gelen bağışıklığın önemli bileşenleridir (Mukherjee ve Hooper, 2015; Salzman ve ark., 2007). İnsan vücudu tarafından üretilen

birçok antibakteriyel ve antiviral madde bulunsa da, en çok araştırılan ve önemli olanlar katelisidinler ve defensinlerdir (Piñeiro ve Cerniglia, 2021). Yapılan çalışmalar katelisidinlerin, gastrointestinal sistemde endojen bakteri florasını kontrol etmede ve patojenlerin saldırısını önlemede önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Otte ve ark., 2009; Wehkamp ve ark., 2007). Sığırlarda antimikrobiyal katelisidinler ile ilgili yapılan çalışmada bovine myeloid antimikrobiyal peptit (BMAP)-27 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* ve *E. coli*'yi öldürmede en etkili olduğu ve bunun da amfipatik yapısına ve katyonik yüküne bağlı olduğu bildirilmiştir (Baumann ve ark., 2017). Katelisidinlerin ekspresyonu sığır akciğerleri, ince ve kalın bağırsakları, meme bezleri ve lenfoid dokuları dahil olmak üzere çok çeşitli dokularda tespit edilmiştir (Whelehan ve ark., 2014). Katelisidin ailesine ait olan sığır miyeloid antimikrobiyal peptit (BMAP-28) hayvanları bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarından korumak için güçlü antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Storici ve ark., 1996). Brogden ve ark., BMAP-28'in *Pasteurella multocida*'ya karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (Brogden ve ark., 2007). Takagi ve ark., BMAP-28 ve analoglarının metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivitesini açıklamışlardır (Takagi ve ark., 2012). Lynn ve ark., BMAP-28'in *Leishmania* üzerindeki antimikrobiyal etkilerini göstermiştir (Lynn ve ark., 2011). Katelisidinlerin, derideki A grubu *Streptococcus* türlerine karşı antibakteriyel etkilerini gösteren in vitro deneyler yapılmıştır. Ayrıca *E. coli*, B grubu *Streptococcus* türleri ve *Staphylococcus aureus* gibi diğer patojen bakterilere karşı da antimikrobiyal etkiler sergiledikleri gözlemlenmiştir (Wang ve ark., 2020). Solunum sistemi hastalıklarıyla ilgili olarak hem beşerî hem de veteriner hekimlik alanında yapılan çeşitli çalışmalarda, katelisidin ve D vitamini seviyelerinde değişikliklerin meydana gelebileceği belirtilmektedir (Brogden ve ark., 2001; Christ-Crain ve ark., 2006). Katelisidinlerin

aktivasyonu, D vitamini etkisi altında gerçekleşmektedir. Bu nedenle D vitamini, solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu bir etki sağlayarak bakteriyel etkenleri azaltmaya yardımcı olmaktadır (Bikle, 2009). Sığırlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada katelisidinin hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal etkiler sergilediği (Valdez-Miramontes ve ark., 2021), pnömoni teşhisi konulan koyunlarda yapılan bir araştırma bronkoalveolar lavaj sıvıları ve pulmoner dokular içinde katalisidinin bu bölgelerdeki bakteri yoğunluğunu azalttığı (Brogden ve ark., 2001), sepsisli hastalarda yapılan çalışmada ise D vitamini ve katelisidinin antimikrobiyal etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Ayhancı ve Altındış, 2019). Yapılan araştırmalar, solunum yolu patojenlerine karşı konak savunmasında D vitamini tarafından katelisidinlerin ekspresyonunun düzenlendiğini doğrulamıştır (Ginde ve ark., 2009). Buzağılar üzerinde yapılan bir çalışmada, katelisidinin bazı gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel ve antiendotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Schwalfenberg, 2011). Benzer şekilde, sığırlarda yapılan bir çalışma, katelisidinlerin konak savunmasında önemli bir rol oynadığını bildirmiştir (Tomasinsig ve ark., 2010). İnsanlarda yapılan bir çalışmada katelisidinlerin, gastrointestinal sistemde endojen bakteri florasını kontrol etmede ve patojenlerin saldırısını önlemede önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Wehkamp ve ark., 2007). Sunulan çalışmada tüm zaman dilimlerinde kontrol grubuna kıyasla katelisidin ölçümlerinin MT ve MT + D_{vit} gruplarında yüksek olduğu belirlenmiştir. Grup içi kıyaslamalarında MT grubunun katelisidin ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₅ zaman dilimi arasında istatistiksel olarak bir azalış tespit edilirken, MT + D_{vit} grubunun katelisidin ölçümlerinde, T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak bir azalış olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi Chun ve ark.'larının da belirttiği gibi D vitamininin, doğuştan gelen bağışıklıkta

antimikrobiyal peptitlerin güçlü bir uyarıcısı olarak rol oynamasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Chun ve ark., 2008).

Katolisidinler, bağışıklık sistemini düzenleyerek veya mikroorganizmaları doğrudan engelleyerek mikrobiyosidal aktivitelerini gerçekleştirebilmektedir. T hücreleri tarafından üretilen IL-10 ile monositlerin salgıladığı TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin üretimini artırarak bağışıklık hücrelerini uyarmakta ve aynı zamanda iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Martin ve ark., 2015). Sunulan çalışmada da MT ve MT + D_{vit} grubundaki IL-10, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gram (-) bakterilerde lipopolisakkaritlere, gram (+) bakterilerde ise teikoik asitlere bağlanan peptidler, hücre duvarını geçtikten sonra hidrofobik etkileşimler oluşturarak ve membrana yeniden katlanarak mikrobiyal öldürme aktivitesini gerçekleştirmektedir. Bu peptidlerin mikrobiyosidal aktivitelerine ek olarak, enfeksiyon sırasında ekspresyon seviyelerinin arttığı göz önüne alındığında, terapötik özelliklerinin yanı sıra biyobelirteç özelliği de kazanmaktadır. Bu nedenle, bu peptidlerin biyobelirteç özellikleri, çeşitli hastalıkların tanısında araştırılmakta olup, sepsis gibi hastalıklar da bu çalışmaların içindedir (Ayhancı ve Altındış, 2019). Sunulan çalışmada da MT ve MT + D_{vit} grubundaki sepsisli buzağların katelisidin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olması bu bilgileri destekler niteliktedir.

Katelisidinlerin geniş spektrumlu bakterisid aktivitelerine ek olarak, lipopolisakkaritlere (LPS) doğrudan bağlanarak nötralize edici özellikleri, sepsis ilerlemesinde son derece kritik bir rol oynar. Katelisidinler, LPS'leri bağlayarak LPS'nin reseptörü olan LPS bağlayıcı protein ile etkileşimini engeller ve bakteri antijeninin CD14 hücrelerine sunulmasını kolaylaştırır (Nagaoka ve ark., 2001; Rosenfeld ve ark., 2006). Ek olarak, LPS tarafından uyarılan makrofajların TNF- α salınımını inhibe ederek, sepsisin ilk aşamasındaki kritik hücre olan makrofajların aktivasyonunu

engeller. Bu sayede, gram (-) bakterilere bağlı sepsis ilerlemesi, bu peptidler aracılığıyla azaltılabilir (Nagaoka ve ark., 2001). Sunulan alışmada MT + D_{vit} grubunun ketelisinin seviyelerinin, T₀ ile kıyasla T₁, T₃ ve T₅ zaman dilimlerinde anlamlı olarak azalması yukarıda belirtildiği gibi ketelisinin sepsisin ilerlemesini engellendiğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, sepsis bulgularında MT uygulanan gruba göre aynı sürede daha çok hayvanda iyileşme sağladığı belirlendi. Dolayısıyla MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının sepsiste klinik bulguların iyileşmesine katkı sağladığı sonucuna varıldı.

2. Sunulan çalışmadan elde edilen biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste karaciğer, böbrek ve kalp enzimlerinin etkilendiği, hem MT hemde MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, her ne kadar kontrol grubuna kıyasla artış devam etse de, T₀ zaman dilimine göre artan biyokimyasal parametreleri azaltarak sepsisin hayati organlar üzerine olan olumsuz etkisinin azalmasına katkı sağladıkları, bu etkinin MT + D_{vit} uygulanan grupta daha üstün olduğu sonucuna varıldı.

3. Sunulan çalışmadan elde edilen Fe seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, her ne kadar kontrol grubuna kıyasla yükseklik devam etse de T₀ zaman dilimine göre azalan Fe düzeyinin artışına katkı sağladığı bunun da muhtemel nedeninin D vitamininin immun modülatör rolünden kaynaklanmış olabileceği sonucuna varıldı.

4. Sunulan çalışmadan elde edilen D-dimer seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, yükselen D-dimer düzeyini düşürerek olası pıhtılaşma bozukluğu riskini engelleyebileceği sonucuna varıldı.

5. Sunulan çalışmadan elde edilen NF-κB seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, MT'ye ilave olarak

20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımı, artan NF-κB düzeyini azaltarak NF-κB inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etki gösterdiği sonucuna varıldı.

6. Sunulan çalışmadan elde edilen TNF-α seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, hem MT hemde MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, her ne kadar kontrol grubuna kıyasla yükseklik devam etse de, T₀ zaman dilimine göre yükselen TNF-α düzeyini düşürerek inflamasyonun azalmasına katkı sağladıkları, bu etkinin MT + D_{vit} uygulanan grupta daha erken sürede şekillendiği sonucuna varıldı.

7. Sunulan çalışmadan elde edilen IL-1β seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, hem MT hemde MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, her ne kadar kontrol grubuna kıyasla yükseklik devam etse de, T₀ zaman dilimine göre yükselen ve bir sitokin olan IL-1β düzeyini düşürerek inflamasyonun azalmasına katkı sağladıkları sonucuna varıldı.

8. Sunulan çalışmadan elde edilen Katelisidin seviyeleri değerlendirildiğinde, neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste, hem MT hemde MT'ye ilave olarak 20.000 IU/kg IM yolla tek doz D vitamini kullanımının, her ne kadar kontrol grubuna kıyasla yükseklik devam etse de, T₀ zaman dilimine göre yükselen ve sepsis süresince sentezlendiği bilinen katelisidin düzeyini düşürerek sepsisin engellenmesine katkı sağladıkları, bu etkinin MT + D_{vit} uygulanan grupta daha erken sürede şekillendiği sonucuna varıldı.

9. Neonatal dönem buzağılarda *E. coli*'nin neden olduğu sepsiste D vitamininin etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilebilmesi için farklı dozlarda ve farklı sürelerde takip çalışmalarının yapılması gerektiği tarafımızca önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abraham, E. (2003). Nuclear Factor- κ B and Its Role in Sepsis-Associated Organ Failure. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(2), S364–S369. <https://doi.org/10.1086/374750>
- Achá, S. J., Kühn, I., Jonsson, P., Mbazima, G., Katouli, M., & Möllby, R. (2004). Studies on calf diarrhoea in mozambique: Prevalence of bacterial pathogens. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 45(1–2), 27–36. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-45-27/tables/3>
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(2), 80–90. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>
- 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. *Journal of Clinical Investigation*, 72(5), 1856–1860. <https://doi.org/10.1172/JCI111147>
- Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Yamashita, M., Sudo, T., Hayashi, H., Yamada, Y., Endoh, F., Fujimura, M., Yoshida, T., Yamaguchi, H., Hashizume, S., Kato, M., Yoshimura, K., Yamamoto, Y., Kato, S., & Matsumoto, T. (2004). Disruption of Nuclear Vitamin D Receptor Gene Causes Enhanced Thrombogenicity in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 279(34), 35798–35802. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404865200>
- Aikawa, N. (1996). Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 97(9), 771–777. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8940690>

- Akdoğan, M., Mehmet Akdoğan, S., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36–45. <https://doi.org/10.26453/OTJHS.350321>
- Aktaş, M. S., Eroğlu, M. S., Yanar, K. E., & Eren, E. (2022). Determination of 25 (OH) D3, Iron, Free Iron Binding Capacity and D-Dimer Levels in Calf Diarrhea in Neonatal Period. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(4), 507–514. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2022.27662>
- Akyüz, E., & Gökce, G. (2021). Neopterin, procalcitonin, clinical biochemistry, and hematology in calves with neonatal sepsis. *Tropical Animal Health and Production*, 53(3), 354. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02779-z>
- Akyüz, E., Naseri, A., Erkiliç, E. E., Makav, M., Uzlu, E., Kirmizigül, A. H., & Gökce, G. (2017). Neonatal Buzağı İshalleri ve Sepsis. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 181-191.
- Albayrak, H., & Kabu, M. (2016). Determining Serum Haptoglobin and Cytokine Concentrations in Diarrheic Calves. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 30(2), 113–117.
- Aldridge, B. M., Garry, F. B., & Adams, R. (1993). Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(9), 1324–1329.
- Altuğ, N., & Özdemir, R. (2013). Ruminantlarda Koruyucu Hekimlik. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1).
- Altuğ, N., Özdemir, R., & Cantekin, Z. (2013). Ruminantlarda Koruyucu Hekimlik: I. Aşı Uygulamaları. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1).
- Ametaj, B. N., Beitz, D. C., Reinhardt, T. A., & Nonnecke, B. J. (1996). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits secretion of interferon- γ by mitogen- and antigen-

- stimulated bovine mononuclear leukocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 52(1–2), 77–90. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05536-3](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05536-3)
- Ammann, P., Fehr, T., Minder, E., Günter, C., & Bertel, O. (2001). Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 27(6), 965–969. <https://doi.org/10.1007/s001340100920>
- Amrein, K., Zajic, P., Schnedl, C., Waltensdorfer, A., Fruhwald, S., Holl, A., Purkart, T., Wünsch, G., Valentin, T., Grisold, A., Stojakovic, T., Amrein, S., Pieber, T. R., & Dobnig, H. (2014). Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Critical Care*, 18(2), R47. <https://doi.org/10.1186/cc13790>
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303–1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31821b8755>
- Armengol, R., & Fraile, L. (2016). Colostrum and milk pasteurization improve health status and decrease mortality in neonatal calves receiving appropriate colostrum ingestion. *Journal of Dairy Science*, 99(6), 4718–4725. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10728>
- Arnson, Y., Gringauz, I., Itzhaky, D., & Amital, H. (2012). Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *An International Journal of Medicine*, 105(7), 633–639. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs014>

- Asakura, H., Aoshima, K., Suga, Y., Yamazaki, M., Morishita, E., Saito, M., Miyamoto, K., & Nakao, S. (2001). Beneficial effect of the active form of vitamin D3 against LPS-induced DIC but not against tissue-factor-induced DIC in rat models. *Thrombosis and Haemostasis*, 85(2), 287–290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246549>
- Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J.-F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., Mira, J.-P., Dequin, P.-F., Gergaud, S., Weiss, N., Legay, F., Le Tulzo, Y., Conrad, M., Robert, R., Gonzalez, F., Guitton, C., Tamion, F., Tonnelier, J.-M., Guezennec, P., ... Radermacher, P. (2014). High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1583–1593. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1312173>
- 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*, 132, 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.018>
- Atcalı, T., & Yıldız, R. (2020). The effect of different ethiological factors on hemogram parameters in neonatal calves with diarrhea. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, <https://doi.org/10.24998/maeusabed.823819>
- Athanassiou, L., Mavragani, C. P., & Koutsilieris, M. (2022). The Immunomodulatory Properties of Vitamin D. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 33(1), 7. <https://doi.org/10.31138/mjr.33.1.7>
- Aydogdu, U., Coskun, A., Yildiz, R., Guzelbektes, H., & Sen, I. (2019). Clinical importance of lipid profile in neonatal calves with sepsis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 69(4), 1189. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15926>

- Aydoğdu, U., Coşkun, A., Yıldız, R., Güzelbekteş, H., & şen, İ. (2018). Sistemik yangısal cevap sendromlu buzağılarda hematolojik parametreler ve serum demir düzeyindeki değişimler. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 34(1), 56–59. <https://doi.org/10.15312/eurasianjvetsci.2018.180>
- Aydogdu, U., Yildiz, R., Guzelbektes, H., Coskun, A., & Sen, I. (2016). Cardiac biomarkers in premature calves with respiratory distress syndrome. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(1), 38–46. <https://doi.org/10.1556/004.2016.004>
- Ayhancı, T., & Altındış, M. (2019). Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.34084/bshr.535317>
- Azimi, A., Ghajarzadeh, M., Sahraian, M. A., Mohammadifar, M., Roostaei, B., Samani, S. M. V., ... & Hanaei, S. (2019). Effects of vitamin D supplements on IL-10 and INF γ levels in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Maedica*, 14(4), 413.
- Bancil, A., & Poullis, A. (2015). The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Healthcare*, 3(2), 338–350. <https://doi.org/10.3390/healthcare3020338>
- Barkley, J. A., Pempek, J. A., Bowman, A. S., Nolting, J. M., Lee, J., Lee, S., & Habing, G. G. (2021). Longitudinal health outcomes for enteric pathogens in preweaned calves on Ohio dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 190. <https://doi.org/10.1016/J.prevetmed.2021.105323>
- Başer, D. F., & Civelek, T. (2013). Akut İşhalli Neonatal Buzağılarda Venöz Asit-Baz Durumu ve Renal Fonksiyon Arası Korelasyon. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 6(1), 25–31. <https://doi.org/10.5578/kvj.5516>

- Basoglu, A., Sen, I., Meoni, G., Tenori, L., & Naseri, A. (2018). NMR-based plasma metabolomics at set intervals in newborn dairy calves with severe sepsis. *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/2018/8016510>
- Basoglu, A., Sen, I., Sevinc, M., & Simsek, A. (2004). Serum Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α in Neonatal Calves with Presumed Septicemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 238–241. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2004.tb00167.x>
- Baumann, A., Kiener, M. S., Haigh, B., Perreten, V., & Summerfield, A. (2017). Differential ability of bovine antimicrobial cathelicidins to mediate nucleic acid sensing by epithelial cells. *Frontiers in Immunology*, 8, 59. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00059/bibtex>
- Bednarski, M., Kupczyński, R., & Sobiech, P. (2015). Acid-base disorders in calves with chronic diarrhea. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(1), 207–215. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2015-0026>
- Beheshtipour, J., & Raeeszadeh, M. (2020). Evaluation of Interleukin-10 and Pro-inflammatory Cytokine Profile in Calves Naturally Infected with Neonatal Calf Diarrhea Syndrome. *Archives of Razi Institute*, 75(2), 213–218. <https://doi.org/10.22092/ari.2018.124058.1270>
- Benoit, M., Desnues, B., & Mege, J.-L. (2008). Macrophage Polarization in Bacterial Infections. *The Journal of Immunology*, 181(6), 3733–3739. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.3733>
- Berchtold, J. (1999). Intravenous Fluid Therapy of Calves. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 15(3), 505. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30161-4](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30161-4)

- Berchtold, J. (2009). Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 25(1), 73–99.
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.001>
- Beutler, B., & Ceramit, A. (1989). The Biology Of Cachectin/Tnf-A Primary Mediator Of The Host Response. *Ann. Rev. Immunol*, 7, 625–655.
- Beydilli, Y., & Gökce, H. (2019). Sepsisli Neonatal Buzağlarda Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2), 55–67.
<https://doi.org/10.24998/maeusabed.617316>
- Bikle, D. (2009). Nonclassic Actions of Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), 26–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- Biswal, S., & Remick, D. G. (2007). Sepsis: Redox Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(11), 1959–1962.
<https://doi.org/10.1089/ars.2007.1808>
- Bjorkman, M. P., Sorva, A. J., & Tilvis, R. S. (2009). C-reactive protein and fibrinogen of bedridden older patients in a six-month vitamin D supplementation trial. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(5), 435–439.
<https://doi.org/10.1007/s12603-009-0080-3>
- Blackwell, T. S., Yull, F. E., Chen, C.-L., Venkatakrishnan, A., Blackwell, T. R., Hicks, D. J., Lancaster, L. H., Christman, J. W., & Kerr, L. D. (2000). Multiorgan Nuclear Factor Kappa B Activation in a Transgenic Mouse Model of Systemic Inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(3), 1095–1101. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9906129>

- Blombäck, B., Hessel, B., Hogg, D., & Therkildsen, L. (1978). A two-step fibrinogen–fibrin transition in blood coagulation. *Nature*, 275(5680), 501–505. <https://doi.org/10.1038/275501a0>
- Bonelli, F., Meucci, V., Divers, T. J., Boccardo, A., Pravettoni, D., Meylan, M., Belloli, A. G., & Sgorbini, M. (2018). Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary Journal*, 234, 61–65. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2018.02.003>
- Bozukluhan, K., Merhan, O., Gokce, H. I., Deveci, H. A., Gokce, G., Ogun, M., & Marasli, S. (2017). Alterations in lipid profile in neonatal calves affected by diarrhea. *Veterinary World*, 10(7), 786. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.786-789>
- Bozukluhan, K., Merhan, O., Ogun, M., Kurt, B., Cihan, M., Erkilic, E. E., Gokce, G., Aydin, U., & Ozcan, A. (2018). Investigation of haptoglobin, serum amyloid A, and some biochemical parameters in calves with omphalitis. *Veterinary World*, 11(8), 1055–1058. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1055-1058>
- Braun, A. B., Litonjua, A. A., Moromizato, T., Gibbons, F. K., Giovannucci, E., & Christopher, K. B. (2012). Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and acute kidney injury in the critically ill. *Critical Care Medicine*, 40(12), 3170–3179. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318260c928>
- Brogden, K. A., Kalfa, V. C., Ackermann, M. R., Palmquist, D. E., McCray, P. B., & Tack, B. F. (2001). The Ovine Cathelicidin SMAP29 Kills Ovine Respiratory Pathogens In Vitro and in an Ovine Model of Pulmonary Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(1), 331–334. <https://doi.org/10.1128/aac.45.1.331-334.2001>

- Brogden, K. A., Nordholm, G., & Ackermann, M. (2007). Antimicrobial activity of cathelicidins BMAP28, SMAP28, SMAP29, and PMAP23 against *Pasteurella multocida* is more broad-spectrum than host species specific. *Veterinary Microbiology*, 119(1), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.08.005>
- Bromfield, S. M. (1954). The Reduction Of Iron Oxide By Bacteria. *Journal of Soil Science*, 5(1), 129–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2389.1954.tb02181.x>
- Bucki, R., Leszczyńska, K., Namiot, A., & Sokołowski, W. (2010). Cathelicidin LL-37: A Multitask Antimicrobial Peptide. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 58(1), 15–25. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0057-2>
- Buckman, S. A., Turnbull, I. R., & Mazuski, J. E. (2018). Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surgical Infections*, 19(2), 147–154. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.282>
- Butler, A. L. (2011). Goal-Directed Therapy in Small Animal Critical Illness. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(4), 817–838. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.05.002>
- Büyükdere, Y., Ayaz, A., Üniversitesi, H., Fakültesi, S. B., Ve, B., Bölümü, D., & Ankara, T. (2019). Tüberküloz ve D Vitamini Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Güncel Yaklaşımlar. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9(4), 565–573. <https://doi.org/10.31832/smj.549164>
- Cakıroğlu, D., Meral, Y., Pekmezci, D., Onuk, E. E., & Gökalp, G. (2010). Yeni doğan buzağılarda çeşitli Hematolojik ve Biyokimyasal parametreler ile kolostral immun globulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi. <http://acikerisim.omu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12712/7157>
- Caliskan, M., Dabak, M., & Tumer, K. C. (2023). The relationship between serum cytokine profile and vitamin D in calves with neonatal diarrhea. *Cytokine*, 165, 156173. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156173>

- Camargo, V. E., Bahr Arias, M. V., & Perugini, M. R. E. (2021). Clinical and microbiological characteristics of dogs in sepsis in an academic veterinary hospital in the north of Paraná. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 40(11), 903–913. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6277>
- Cantorna, M. T., Munsick, C., Bemiss, C., & Mahon, B. D. (2000). 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Nutrition*, 130(11), 2648–2652. <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2648>
- Cantorna, M. T., Yu, S., & Bruce, D. (2008). The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Molecular Aspects of Medicine*, 29(6), 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.04.004>
- Carroll, J. A., Arthington, J. D., & Chase, C. C. (2009). Early weaning alters the acute-phase reaction to an endotoxin challenge in beef calves¹. *Journal of Animal Science*, 87(12), 4167–4172. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2016>
- Cengiz, A. B. (2009). Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 3(4), 174–181. <http://search.yayin/detay/94267>
- Chatre, L., Verdonk, F., Rocheteau, P., Crochemore, C., Chrétien, F., & Ricchetti, M. (2017). A novel paradigm links mitochondrial dysfunction with muscle stem cell impairment in sepsis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2546–2553. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.04.019>
- Chen, L., Eapen, M. S., & Zosky, G. R. (2017). Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide. *Scientific Reports*, 7(1), 45172. <https://doi.org/10.1038/srep45172>

- Cho, Y., & Yoon, K.-J. (2014). An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of Veterinary Science*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.1>
- Choy, E. (2012). Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 51(5), v3–v11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes113>
- Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P. R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M., & Müller, B. (2006). Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(1), 84–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>
- Christman, J. W., Lancaster, L. H., & Blackwell, T. S. (1998). Nuclear factor k B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Medicine*, 24(11), 1131–1138. <https://doi.org/10.1007/s001340050735>
- Chun, R. F., Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Back to the future: a new look at ‘old’ vitamin D. *Journal of Endocrinology*, 198(2), 261–269. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0170>
- Cıngı, C. Ç., Kabu, M., Erdoğan, H., Haydardedeoğlu, A. E., & Ural, K. (2019). Determination of D-Dimer Levels in Calves with Cryptosporidiosis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 1–1. <https://doi.org/10.30607/kvj.599089>
- Clark, A. K., D’aquisto, F., Gentry, C., Marchand, F., McMahon, S. B., & Malcangio, M. (2006). Rapid co-release of interleukin 1 β and caspase 1 in spinal cord inflammation. *Wiley Online Library*, 99(3), 868–880. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04126.x>

- Cobb, J. P., Natanson, C., Hoffman, W. D., Lodato, R. F., Banks, S., Koev, C. A., Solomon, M. A., Elin, R. J., Hosseini, J. M., & Danner, R. L. (1992). N omega-amino-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *The Journal of Experimental Medicine*, 176(4), 1175–1182. <https://doi.org/10.1084/jem.176.4.1175>
- Cockerill, F. R., Wilson, J. W., Vetter, E. A., Goodman, K. M., Torgerson, C. A., Harmsen, W. S., Schleck, C. D., Ilstrup, D. M., Washington, J. A., & Wilson, W. R. (2004). Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clinical Infectious Diseases*, 38(12), 1724–1730. <https://doi.org/10.1086/421087>
- Cohen-Lahav, M., Shany, S., Tobvin, D., Chaimovitz, C., & Douvdevani, A. (2006). Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IκBα levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(4), 889–897. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi254>
- Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>
- Colotta, F., Jansson, B., & Bonelli, F. (2017). Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of Autoimmunity*, 85, 78–97. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>
- Constable, P. D. (2000). Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. *Veterinary Clinical Pathology*, 29(4), 115–128. <https://doi.org/10.1111/J.1939-165X.2000.TB00241.X>
- Constable, P. D., Hinchcliff, K., Done, S., & Grünberg, W. (2016). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Elsevier Health Sciences*.

- Constable, P. D., Schmall, L. M., Muir, W. W., & Hoffsis, G. F. (1991). Respiratory, renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. *American Journal of Veterinary Research*, 52(7), 990–998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892279>
- Constable PD, Kenneth W, Hinchcliff KW, Done SH, & Grünberg W. (2017). *A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.11th*.
- Conte, D., Holcik, M., Lefebvre, C. A., LaCasse, E., Picketts, D. J., Wright, K. E., & Korneluk, R. G. (2006). Inhibitor of Apoptosis Protein cIAP2 Is Essential for Lipopolysaccharide-Induced Macrophage Survival. *Molecular and Cellular Biology*, 26(2), 699–708. <https://doi.org/10.1128/mcb.26.2.699-708.2006>
- Copray, J. (2001). Expression of interleukin-1 beta in rat dorsal root ganglia. *Journal of Neuroimmunology*, 118(2), 203–211. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(01\)00324-1](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00324-1)
- Coşkun, & Alparslan. (2008). Lipopolisakkarid (E.Coli) ile deneysel olarak endotoksemi oluşturulan buzağılarda akut faz proteinlerin klinik teşhisteki önemi. <http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/10103>
- Costello, M. F., Drobatz, K. J., Aronson, L. R., & King, L. G. (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(6), 897–902. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.897>
- Courtois, G., & Gilmore, T. D. (2006). Mutations in the NF-κB signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene*, 25(51), 6831–6843. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209939>
- Cubeddu, T., Cacciotto, C., Pisanu, S., Tedde, V., Alberti, A., Pittau, M., Dore, S., Cannas, A., Uzzau, S., Rocca, S., & Addis, M. F. (2017). Cathelicidin production

- and release by mammary epithelial cells during infectious mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 189, 66–70.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.06.002>
- Curfs, J. H. A. J., Meis, J. F. G. M., & Hoogkamp-Korstanje, J. A. A. (1997). A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 742–780. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.742>
- Çamkerten, G., Erdoğan, H., Ural, D. A., Çamkerten, İ., Erdoğan, S., & Ural, K. (2019). Levels of Serum 25 (OH) D3 in Naturally Infected Lambs With *Giardia duodenalis*. *Kocatepe Veterinary Journal*, 1–1.
<https://doi.org/10.30607/kvj.492805>
- Çetin, B. G. & Şentürk T. (2015). Sistemik Lupus Eritematozus'ta Hastalık Aktivasyonu ve D Vitamini Metabolizmasının Il-10, Il-17 Ve Il-23 Düzeyleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi.
- Çitil, M., & Gökçe, E. (2013). Neonatal Septisemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(1), 62–70. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-neonatal-septisemi-64923.html>
- Dağlı, E., Altuncan, A. A., Birbiçer, H., & Temel, G. O. (2012). Politravmalı ve izole kafa travmalı hastalarda sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve sepsis gelişiminde PCT, CRP, D-Dimer, laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması.
- de Haan, K., Groeneveld, A. J., de Geus, H. R., Egal, M., & Struijs, A. (2014). Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 18(6), 660.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0660-4>

- De Laforcade, A. M., Rozanski, E. A., Freeman, L. M., & Li, W. (2008). Serial Evaluation of Protein C and Antithrombin in Dogs with Sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 26–30. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2007.0021.X>
- de Oliveira, C. M. B., Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Cytokines and Pain. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 61(2), 255–265. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70029-0](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70029-0)
- De Waele, V., Speybroeck, N., Berkvens, D., Mulcahy, G., & Murphy, T. M. (2010). Control of cryptosporidiosis in neonatal calves: Use of halofuginone lactate in two different calf rearing systems. *Preventive Veterinary Medicine*, 96(3), 143. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.06.017>
- Değirmençay, Ş., Aktaş, M. S., Hanedan, B., Kırbaş, A., Ulaş, N., Yanar, E., Aydın, Ö., Eren, E., & Eroğlu, M. S. (2023). A study of lipid and protein profiles and liver enzyme levels in neonatal diarrhea calves based on clinical severity of the disease. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.31797/vetbio.1208952>
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., ... Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39(2), 165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Dellinger, R. P., Schorr, C. A., & Levy, M. M. (2017). A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 299–303. <https://doi.org/10.1007/S00134-017-4681-8>
- Delvin, E. E., Salle, B. L., Glorieux, F. H., Adeleine, P., & David, L. S. (1986). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on neonatal calcium homeostasis. *The*

- Journal of Pediatrics*, 109(2), 328–334. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80396-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80396-1)
- Detry, B., Cambier, C., Frans, A., Gustin, P., & Clerbaux, T. (2003). Calculation of Bovine Haemoglobin Oxygen Saturation by Algorithms Integrating Age, Haemoglobin Content, Blood pH, Partial Pressures of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood, and Temperature. *The Veterinary Journal*, 165(3), 258–265. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(02\)00167-3](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(02)00167-3)
- Dinarello, C. A. (1998). Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International Reviews of Immunology*, 16(5–6), 457–499. <https://doi.org/10.3109/08830189809043005>
- Dorrington, M. G., & Fraser, I. D. C. (2019). NF-κB Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00705>
- Dratwa-Chałupnik, A., Herosimczyk, A., Lepczyński, A., & Skrzypczak, W. F. (2012). Calves with diarrhea and a water-electrolyte balance. *Medycyna Weterynaryjna*, 68(1), 5–8.
- Drosatos, K., Lymperopoulos, A., Kennel, P. J., Pollak, N., Schulze, P. C., & Goldberg, I. J. (2015). Pathophysiology of Sepsis-Related Cardiac Dysfunction: Driven by Inflammation, Energy Mismanagement, or Both? *Current Heart Failure Reports*, 12(2), 130–140. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0247-z>
- Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 289(1), F8–F28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>

- El-Ashker, M. (2012). Evaluation of the Inflammatory Reaction in Calves with Acute Ruminal Drinking. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 03(04). <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000116>
- El-Bahr. (2013). Acute Phase Proteins, Lipid Profile And Proinflammatory Cytokines In Healthy And Bronchopneumonic Water Buffalo Calves. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 9(1), 34–40. <https://doi.org/10.3844/ajbbsp.2013.34.40>
- El-Deeb, W., Ghoneim, I., Fayez, M., Elsohaby, I., Alhaider, A., & ElGioushy, M. (2019). Acute phase proteins, proinflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in sheep, goats and she-camels with *Coxiella burnetii* infection-induced abortion. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 67, 101352. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101352>
- El-Deeb, W., Iacob, O., Fayez, M., Elsohaby, I., Alhaider, A., Mkrtchyan, H. V., Ibrahim, A., & Alhumam, N. (2022). Assessment of the Immune Response of Clinically Infected Calves to *Cryptosporidium parvum* Infection. *Agriculture*, 12(8), 1151. <https://doi.org/10.3390/agriculture12081151>
- Elasser, T. H., Kahl, S., Steele, N. C., & Rumsey, T. S. (1997). Nutritional Modulation of Somatotrophic Axis-cytokine Relationships in Cattle: A Brief Review. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 116(3), 209–221. [https://doi.org/10.1016/S0300-9629\(96\)00279-4](https://doi.org/10.1016/S0300-9629(96)00279-4)
- Emmanuel, D. G. V., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2008). Feeding High Proportions of Barley Grain Stimulates an Inflammatory Response in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 91(2), 606–614. <https://doi.org/10.3168/JDS.2007-0256>
- Equils, O., Naiki, Y., Shapiro, A. M., Michelsen, K., Lu, D., Adams, J., & Jordan, S. (2005). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune

- activation in human endothelial cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 143(1), 58–64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02961.x>
- Erb, H. N., Smith, R. D., Oltenacu, P. A., Guard, C. L., Hillman, R. B., Powers, P. A., Smith, M. C., & White, M. E. (1985). Path Model of Reproductive Disorders and Performance, Milk Fever, Mastitis, Milk Yield, and Culling in Holstein Cows. *Journal of Dairy Science*, 68(12), 3337–3349. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(85\)81244-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(85)81244-3)
- Ercan, N., Tuzcu, N., Başbug, O., Tuzcu, M., & Alim, A. (2016). Diagnostic value of serum procalcitonin, neopterin, and gamma interferon in neonatal calves with septicemic colibacillosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 28(2), 180–183. <https://doi.org/10.1177/1040638715626488>
- Erdoğan, H., & Özalp, T. (2019). Evaluation of 25 (OH) D3 Concentrations in Neonatal Calves with Diarrhea. *Kocatepe Veterinary Journal*, 1–1. <https://doi.org/10.30607/kvj.532206>
- Erdoğan, S., Aliç Ural, D., Erdoğan, H., Ayan, A., Ural, K., Özalp, T., & Günal, İ. (2020). Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin d3 levels in goat kids naturally infected with giardia duodenalis. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 5(2), 43–47. <https://doi.org/10.31797/vetbio.696080>
- Fahlman, C., Jacobsen, F., Veiby, O., McNiece, I., Blomhoff, H., & Jacobsen, S. (1994). Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) potently enhances in vitro macrophage production from primitive murine hematopoietic progenitor cells in combination with stem cell factor and interleukin-7: novel stimulatory role of p55 TNF receptors. *Blood*, 84(5), 1528–1533. <https://doi.org/10.1182/blood.V84.5.1528.1528>

- Fecteau, G., Paré, J., Van Metre, D. C., Smith, B. P., Holmberg, C. A., Guterbock, W., & Jang, S. (1997). Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *The Canadian Veterinary Journal*, 38(2), 101–104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028593>
- Fecteau, G., Smith, B. P., & George, L. W. (2009). Septicemia and Meningitis in the Newborn Calf. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 25(1), 195–208. <https://doi.org/10.1016/J.CVFA.2008.10.004>
- Ferrari, D., Lombardi, G., & Banfi, G. (2017). Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochemia Medica*, 27(3). <https://doi.org/10.11613/BM.2017.030501>
- Fraser, D. R., & Kodıcek, E. (1970). Unique Biosynthesis by Kidney of a Biologically Active Vitamin D Metabolite. *Nature*, 228(5273), 764–766. <https://doi.org/10.1038/228764a0>
- Fujita, H., Sugimoto, K., Inatomi, S., Maeda, T., Osanai, M., Uchiyama, Y., Yamamoto, Y., Wada, T., Kojima, T., Yokozaki, H., Yamashita, T., Kato, S., Sawada, N., & Chiba, H. (2008). Tight Junction Proteins Claudin-2 and -12 Are Critical for Vitamin D-dependent Ca²⁺ Absorption between Enterocytes. *Molecular Biology of the Cell*, 19(5), 1912–1921. <https://doi.org/10.1091/mbc.e07-09-0973>
- Garrett-Cox, R. G., Stefanutti, G., Booth, C., Klein, N. J., Pierro, A., & Eaton, S. (2009). Glutamine decreases inflammation in infant rat endotoxemia. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(3), 523-529.
- Galvão, K. N., Felipe, M. J. B., Brittin, S. B., Sper, R., Fraga, M., Galvão, J. S., Caixeta, L., Guard, C. L., Ricci, A., & Gilbert, R. O. (2012). Evaluation of cytokine expression by blood monocytes of lactating Holstein cows with or

- without postpartum uterine disease. *Theriogenology*, 77(2), 356–372.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.08.008>
- Gelderblom, H., Schmidt, J., Londoño, D., Bai, Y., Quandt, J., Hornung, R., Marques, A., Martin, R., & Cadavid, D. (2007). Role of Interleukin 10 during Persistent Infection with the Relapsing Fever Spirochete *Borrelia turicatae*. *The American Journal of Pathology*, 170(1), 251–262.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060407>
- Gerros, T. C., Semrad, S. D., & Proctor, R. A. (1995). Alterations in clinical, hematological and metabolic variables in bovine neonatal endotoxemia. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 59(1), 34–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7704840>
- Gilmore, T. D. (2006). Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 25(51), 6680–6684. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209954>
- Ginde, A. A., Camargo, C. A., & Shapiro, N. I. (2011). Vitamin D Insufficiency and Sepsis Severity in Emergency Department Patients With Suspected Infection. *Academic Emergency Medicine*, 18(5), 551–554. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01047.x>
- Ginde, A. A., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2009). Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 9(1), 81–87.
<https://doi.org/10.1007/s11882-009-0012-7>
- Glueck, C., Jetty, V., Rothschild, M., Duhon, G., Shah, P., Prince, M., Lee, K., Goldenberg, M., Kumar, A., Goldenberg, N., & Wang, P. (2016). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and lipids, lipoprotein cholesterol, and homocysteine. *North American Journal of Medical Sciences*, 8(7), 284.
<https://doi.org/10.4103/1947-2714.187137>

- Goff, J. P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.020>
- Goff, J. P., Reinhardt, T. A., & Horst, R. L. (1995). Milk Fever and Dietary Cation-Anion Balance Effects on Concentration of Vitamin D Receptor in Tissue of Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 78(11), 2388–2394. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(95\)76867-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(95)76867-9)
- Gökalp, G., Bal, A., Bıçlıoğlu, Y., Kamit Can, F., Zengin, N., Anıl, M., & Anıl, A. B. (2015). The Effectiveness of Laboratory Tests for the Prediction of Acute Bacterial Meningitis in the Pediatric Emergency Department. *Turkish Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine*, 2(1), 19–24. <https://doi.org/10.5505/cayb.2015.47955>
- Gokce, H. I., & Woldehiwet, Z. (1999). The Effects of Ehrlichia (Cytoecetes) phagocytophila on the Clinical Chemistry of Sheep and Goats. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 46(2), 93–103. <https://doi.org/10.1111/J.0931-1793.1999.00210.X>
- Goldman, M. J., Anderson, G. M., Stolzenberg, E. D., Kari, U. P., Zasloff, M., & Wilson, J. M. (1997). Human β -Defensin-1 Is a Salt-Sensitive Antibiotic in Lung That Is Inactivated in Cystic Fibrosis. *Cell*, 88(4), 553–560. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81895-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81895-4)
- 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 D 3. *The FASEB Journal*, 19(9), 1067–1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>

- Grant, W. B. (2009). Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. *Dermato-Endocrinology*, 1(1), 37–42.
<https://doi.org/10.4161/derm.1.1.7250>
- Grau, G. E., & Lou, J. (1993). TNF in vascular pathology: the importance of platelet-endothelium interactions. *Research in Immunology*, 144(5), 355–363.
[https://doi.org/10.1016/S0923-2494\(93\)80080-I](https://doi.org/10.1016/S0923-2494(93)80080-I)
- Greenberger, M. J., Kunkel, S. L., Strieter, R. M., Lukacs, N. W., Bramson, J., Gauldie, J., ... & Standiford, T. J. (1996). IL-12 gene therapy protects mice in lethal *Klebsiella pneumonia*. *Journal of immunology*, 157(7), 3006–3012.
- Greulich, T., Regner, W., Branscheidt, M., Herr, C., Koczulla, A. R., Vogelmeier, C. F., & Bals, R. (2017). Altered Blood Levels of Vitamin D, Cathelicidin and Parathyroid Hormone in Patients with Sepsis—a Pilot Study. *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(1), 36–45. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500106>
- Grodzki, K., Lechowski, R., & Lenarcik, M. (1991). The biochemical profile of calves' liver in the course of diarrhea during the first 10 days of life. *Polskie Archiwum Weterynaryjne*, 31(3–4), 49–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688190>
- Groutides, C. P., & Michell, A. R. (1990). Changes in plasma composition in calves surviving or dying from diarrhoea. *The British Veterinary Journal*, 146(3), 205–210. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(11\)80003-5](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(11)80003-5)
- Grove-White, D. H., & Michell, A. R. (2001). Iatrogenic hypocalcaemia during parenteral fluid therapy of diarrhoeic calves. *Veterinary Record*, 149(7), 203–207.
<https://doi.org/10.1136/VR.149.7.203>
- Gudmundsson, G. H., Bergman, P., Andersson, J., Raqib, R., & Agerberth, B. (2010). Battle and balance at mucosal surfaces – The story of *Shigella* and antimicrobial

- peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(1), 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.03.081>
- Guo, H., Shi, F., Zhou, Q., Liu, Q., Wang, Y., Song, Y., Wu, Z., Shi, Y., Zhang, L., Xu, K., & Song, G. (2021). Interleukin-1 β Protection Against Experimental Sepsis in Mice. *Inflammation*, 44(1), 358–370. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01341-7>
- Guzelbektes, H. (2013). Neonatal Calf Diarrhea: Pathophysiology, Epidemiology, Clinic, Treatment and Prevention. <https://www.researchgate.net/publication/272791065>
- Guzelbektes, H., Sen, I., Aydogdu, U., Er, C., & Coşkun, A. (2022). Investigation of cytokine levels in calves with sepsis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(2), 4113–4118. <https://doi.org/10.12681/jhvms.26655>
- Han, T., Cheng, T., Liao, Y., Tang, S., Liu, B., He, Y., Gu, Z., Lei, C., Cao, Y., & Cao, Y. (2022). Analysis of the Value of the Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis. *Journal of Inflammation Research*, Volume 15, 1227–1235. <https://doi.org/10.2147/JIR.S356893>
- Hancock, R. E. W., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Biotechnology* 2006 24:12, 24(12), 1551–1557. <https://doi.org/10.1038/nbt1267>
- Hase, K., Murakami, M., Iimura, M., Cole, S. P., Horibe, Y., Ohtake, T., Obonyo, M., Gallo, R. L., Eckmann, L., & Kagnoff, M. F. (2003). Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 125(6), 1613–1625. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.028>

- Hassanabadi, M., Mohri, M., & Seifi, H. A. (2022). Effects of vitamin D3 injection in close-up period on insulin resistance and energy balance in transition dairy cows. *Veterinary Medicine and Science*, 8(2), 741–751. <https://doi.org/10.1002/vms3.692>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2008). Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, 132(3), 344–362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- Hazuda, D. J., Lee, J. C., & Young, P. R. (1988). The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta. *Journal of Biological Chemistry*, 263(17), 8473–8479. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68502-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68502-3)
- He, X., Cui, L.-H., Wang, X.-H., Yan, Z.-H., Li, C., Gong, S.-D., Zheng, Y., Luo, Z., & Wang, Y. (2017). Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Oncotarget*, 8(69), 113957–113965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23045>
- Hedegaard, C. J., & Heegaard, P. M. H. (2016). Passive immunisation, an old idea revisited: Basic principles and application to modern animal production systems. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 174, 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.04.007>
- Heine, G., Niesner, U., Chang, H. D., Steinmeyer, A., Zügel, U., Zuberbier, T., ... & Worm, M. (2008). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *European journal of immunology*, 38(8), 2210-2218.
- Herrmann, M., Farrell, C.-J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(1), 3–26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>

- Hewison, M. (2010a). Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
- Hewison, M. (2010b). Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 321(2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.013>
- Hewison, M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology*, 76(3), 315–325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
- Hewison, M., Zehnder, D., Chakraverty, R., & Adams, J. S. (2004). Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 215(1–2), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.11.017>
- Ho, J., Chan, H., Liang, Y., Liu, X., Zhang, L., Li, Q., Zhang, Y., Zeng, J., Ugwu, F. N., Ho, I. H. T., Hu, W., Yau, J. C. W., Wong, S. H., Wong, W. T., Ling, L., Cho, C. H., Gallo, R. L., Gin, T., Tse, G., ... Wu, W. K. K. (2020). Cathelicidin preserves intestinal barrier function in polymicrobial sepsis. *Critical Care*, 24(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2754-5>
- Ho, J., Zhang, L., Liu, X., Wong, S. H., Wang, M. H. T., Lau, B. W. M., Ngai, S. P. C., Chan, H., Choi, G., Leung, C. C. H., Wong, W. T., Tsang, S., Gin, T., Yu, J., Chan, M. T. V., & Wu, W. K. K. (2017). Pathological Role and Diagnostic Value of Endogenous Host Defense Peptides in Adult and Neonatal Sepsis. *Shock*, 47(6), 673–679. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000815>
- Hodnik, J. J., Ježek, J., & Starič, J. (2020). A review of vitamin D and its importance to the health of dairy cattle. *Journal of Dairy Research*, 87(S1), 84–87. <https://doi.org/10.1017/S0022029920000424>

- Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Hollis, A. R., Furr, M. O., Magdesian, K. G., Axon, J. E., Ludlow, V., Boston, R. C., & Corley, K. T. T. (2008). Blood Glucose Concentrations in Critically Ill Neonatal Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1223–1227. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0174.x>
- Hollis, B. W., Wagner, C. L., Drezner, M. K., & Binkley, N. C. (2007). Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 631–634. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.066>
- Horadagoda, A., Eckersall, P. D., Hodgson, J. C., Gibbs, H. A., & Moon, G. M. (1994). Immediate responses in serum $\text{tnf}\alpha$ and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves. *Research in Veterinary Science*, 57(1), 129–132. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90094-9)
- Horst, R. L., Goff, J. P., & Reinhardt, T. A. (1994). Calcium and Vitamin D Metabolism in the Dairy Cow. *Journal of Dairy Science*, 77(7), 1936–1951. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77140-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77140-X)
- Horst, R. L., Koszewski, N. J., & Reinhardt, T. A. (1990). 1.alpha.-Hydroxylation of 24-hydroxyvitamin D2 represents a minor physiological pathway for the activation of vitamin D2 in mammals. *Biochemistry*, 29(2), 578–582. <https://doi.org/10.1021/bi00454a035>
- Horst, R. L., & Littledike, E. T. (1982). Comparison of plasma concentrations of vitamin D and its metabolites in young and aged domestic animals. *Comparative*

- Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 73(3), 485–489.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(82\)90064-5](https://doi.org/10.1016/0305-0491(82)90064-5)
- Horst, R. L., Littledike, E. T., Riley, J. L., & Napoli, J. L. (1981). Quantitation of vitamin D and its metabolites and their plasma concentrations in five species of animals. *Analytical Biochemistry*, 116(1), 189–203. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(81\)90344-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(81)90344-4)
- Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 348(2), 138–150.
<https://doi.org/10.1056/nejmra021333>
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013a). Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(3), 260–268. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013b). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 862–874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
- House, J. K., Smith, G. W., Gunn, A. A., McGuirk, S. M., & Izzo, M. (2019). Manifestations and Management of Disease in Neonatal Ruminants. *Large Animal Internal Medicine*, 335-381.e13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55445-9.00020-3>
- Hsieh, M.-S., Liao, S.-H., Chia-Rong Hsieh, V., & How, C.-K. (2020). Occurrence and Impact of Gastrointestinal Bleeding and Major Adverse Cardiovascular Events during Sepsis: A 15-Year Observational Study. *Emergency Medicine International*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/9685604>

- Huang, H. W., & Charron, N. E. (2017). Understanding membrane-active antimicrobial peptides. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 50, e10. <https://doi.org/10.1017/S0033583517000087>
- Iacob, S. A., Panaitescu, E., Iacob, D. G., & Cojocaru, M. (2012). The human cathelicidin LL37 peptide has high plasma levels in B and C hepatitis related to viral activity but not to 25-hydroxyvitamin D plasma level. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 50(3), 217–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23330289>
- Hachemi, K., & Dine, A. (2011). *Étiologie Des Diarrhées Néonatales Et Transfert Colostral Chez Le Veau Dans La Region De Tiaret*. <http://dspace.univ-tiaret.dz:80/handle/123456789/4006>
- İder, M., & Naseri, A. (2021). Comparison of blood gases, hematological and monitorization parameters and determine prognostic importance of selected variables in hypotensive and non-hypotensive calves with sepsis. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 37(1), 1–8. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2021.319>
- Imanishi, J. (2000). Expression of Cytokines in Bacterial and Viral Infections and Their Biochemical Aspects. *The Journal of Biochemistry*, 127(4), 525–530. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022636>
- Irmak, K., & Gökçe, E. (2007). Dissemine intravasküler koagulasyon (DIC). *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2), 215–222.
- Jakobsen, J., Jensen, S. K., Hymøller, L., Andersen, E. W., Kaas, P., Burild, A., & Jäpelt, R. B. (2015). Short communication: Artificial ultraviolet B light exposure increases vitamin D levels in cow plasma and milk. *Journal of Dairy Science*, 98(9), 6492–6498. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9277>

- Jawień, J. (2008). New insights into immunological aspects of atherosclerosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118(3), 127–131.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476459>
- 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), 28. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-28>
- Jorde, R., Sneve, M., Torjesen, P. A., Figenschau, Y., Gøransson, L. G., & Omdal, R. (2010). No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine*, 50(2), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.12.006>
- Jovanovich, A., Ginde, A., Holmen, J., Jablonski, K., Allyn, R., Kendrick, J., & Chonchol, M. (2014). Vitamin D Level and Risk of Community-Acquired Pneumonia and Sepsis. *Nutrients*, 6(6), 2196–2205.
<https://doi.org/10.3390/nu6062196>
- Julien, W. E., Conrad, H. R., Hibbs, J. W., & Crist, W. L. (1977). Milk Fever in Dairy Cows. VIII. Effect of Injected Vitamin D3 and Calcium and Phosphorus Intake on Incidence. *Journal of Dairy Science*, 60(3), 431–436.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(77\)83883-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(77)83883-6)
- Jung, M., Sabat, R., Krätzschar, J., Seidel, H., Wolk, K., Schönbein, C., Schütt, S., Friedrich, M., Döcke, W.-D., Asadullah, K., Volk, H.-D., & Grütz, G. (2004). Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy. *European Journal of Immunology*, 34(2), 481–493. <https://doi.org/10.1002/eji.200324323>

- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.-P., & Fahmi, H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(1), 33–42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- Karapinar, T., Dabak, D. O., Kuloglu, T., & Bulut, H. (2010). High cardiac troponin I plasma concentration in a calf with myocarditis. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(4), 397–399. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592829>
- Karin, M. (2006). Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 441(7092), 431–436. <https://doi.org/10.1038/nature04870>
- Kaya, Z., Küçükcongar, A., Vuralı, D., Emeksiz, H. C., & Gürsel, T. (2014). Leukocyte Populations and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Infections in Febrile Outpatient Children. *Turkish Journal of Hematology*, 31(1), 49–55. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2013.0057>
- Kazarian, K. K., Perdue, P. W., Lynch, W., Dziki, A., Nevola, J., Lee, C. H., Hayward, I., Williams, T., & Law, W. R. (1994). Porcine peritoneal sepsis: modeling for clinical relevance. *Shock*, 1(3), 201–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735952>
- Kempker, J. A., Tangpricha, V., Ziegler, T. R., & Martin, G. S. (2012). Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Critical Care*, 16(4), 316. <https://doi.org/10.1186/cc11252>
- Kenney, E. M., Rozanski, E. A., Rush, J. E., Delaforcade-Buress, A. M., Berg, J. R., Silverstein, D. C., Montealegre, C. D., Ari Jutkowitz, L., Adamantos, S., Ovbey, D. H., Boysen, S. R., & Shaw, S. P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(1), 83–87. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.83>

- 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, 303–309. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S64812>
- Kim, M. H., Ahn, J. Y., Song, J. E., Choi, H., Ann, H. W., Kim, J. K., Kim, J. H., Jeon, Y. D., Kim, S. B., Jeong, S. J., Ku, N. S., Han, S. H., Song, Y. G., Choi, J. Y., Kim, Y. S., & Kim, J. M. (2015). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *Plos One*, 10(7), e0132109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132109>
- Kinsbergen, M., Sallmann, H. -P., & Blum, J. W. (1994). Metabolic, Endocrine and Haematological Changes in 1-Week-Old Calves after Milk Intake, in Response to Fasting and during Total Parenteral Nutrition. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 41(1–10), 268–282. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1994.tb00094.x>
- Kirbas, A., Degirmencay, S., Kilinc, A., & Eroglu, M. (2021). Evaluation of serum cardiac troponin-i concentration and cardiac enzyme activities in neonatal calves with sepsis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 76(1), 4–11.
- Kırbaş, A., & Eroğlu, M. S. (2020). Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu ve Sepsis. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 34(1), 61–67.
- Kirbas, A., Kandemir, F. M., Celebi, D., Hanedan, B., & Timurkan, M. O. (2019). The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicaemia. *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(3), 360–376. <https://doi.org/10.1556/004.2019.037>
- Klasing, K. C. (1988). Nutritional Aspects of Leukocytic Cytokines. *The Journal of Nutrition*, 118(12), 1436–1446. <https://doi.org/10.1093/JN/118.12.1436>

- Klein, D., Kern, A., Lapan, G., Benetka, V., Möstl, K., Hassl, A., & Baumgartner, W. (2009). Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *Veterinary Journal*, 182(3), 484–486. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.07.016>
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/nejmc1506819>
- Knowles, T. G., Edwards, J. E., Bazeley, K. J., Brown, S. N., Butterworth, A., & Warriss, P. D. (2000). Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record*, 147(21), 593–598. <https://doi.org/10.1136/VR.147.21.593>
- Koeffler, H. P., Amatruda, T., Ikekawa, N., Kobayashi, Y., & DeLuca, H. F. (1984). Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its fluorinated analogues. *Cancer Research*, 44(12), 5624–5628. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6594194>
- Kong, J., Zhang, Z., Musch, M. W., Ning, G., Sun, J., Hart, J., Bissonnette, M., & Li, Y. C. (2008). Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(1), G208–G216. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2007>
- Koyama, T., Shibakura, M., Ohsawa, M., Kamiyama, R., & Hirosawa, S. (1998). Anticoagulant Effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Human Myelogenous Leukemia Cells and Monocytes. *Blood*, 92(1), 160–167. https://doi.org/10.1182/blood.V92.1.160.413k16_160_167

- Kraft, R., Herndon, D. N., Finnerty, C. C., Cox, R. A., Song, J., & Jeschke, M. G. (2015). Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury-A clinical study. *Shock*, 43(3), 222.
- Krajewska, M., Witkowska-Sędek, E., Rumińska, M., Stelmaszczyk-Emmel, A., Sobol, M., Majcher, A., & Pyrżak, B. (2022). Vitamin D Effects on Selected Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Markers of Obesity-Related Chronic Inflammation. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.920340>
- Kühn, R., Löhler, J., Rennick, D., Rajewsky, K., & Müller, W. (1993). Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 75(2), 263–274. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80068-P](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80068-P)
- Kuo, Y., Kuo, C., Lam, K., Chu, Y., Wang, W., Huang, C., & Hung, C. (2010). Effects of Vitamin D3 on Expression of Tumor Necrosis Factor- α and Chemokines by Monocytes. *Journal of Food Science*, 75(6). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01704.x>
- Kuralay, F., & Çavdar, Z. (2006). İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 16(3), 143–152.
- Lang, C. H., Spolarics, Z., Ottlakan, A., & Spitzer, J. J. (1993). Effect of high-dose endotoxin on glucose production and utilization. *Metabolism*, 42(10), 1351–1358. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90137-D](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90137-D)
- Lang, P. O., Samaras, N., Samaras, D., & Aspinall, R. (2013). How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International*, 24(5), 1537–1553. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2204-6>
- Lange, U., Jung, O., Teichmann, J., & Neeck, G. (2001). Relationship Between Disease Activity and Serum Levels of Vitamin D Metabolites and Parathyroid Hormone in

- Ankylosing Spondylitis. *Osteoporosis International*, 12(12), 1031–1035.
<https://doi.org/10.1007/s001980170013>
- Lean, I. J., DeGaris, P. J., Celi, P., McNeill, D. M., Rodney, R. M., & Fraser, D. R. (2014). Influencing the future: interactions of skeleton, energy, protein and calcium during late gestation and early lactation. *Animal Production Science*, 54(9), 1177.
<https://doi.org/10.1071/an14479>
- 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. *Journal of Clinical Investigation*, 74(2), 657–661. <https://doi.org/10.1172/JCI111465>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3B>
- Li, T., Li, X., Liu, X., Zhu, Z., Zhang, M., Xu, Z., Wei, Y., Feng, Y., Qiao, X., Yang, J., & Dong, G. (2022). Association of Procalcitonin to Albumin Ratio with the Presence and Severity of Sepsis in Neonates. *Journal of Inflammation Research*, Volume 15, 2313–2321. <https://doi.org/10.2147/JIR.S358067>
- Liang, S. Y., & Kumar, A. (2015). Empiric Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: Optimizing Pathogen Clearance. *Current Infectious Disease Reports*, 17(7), 36. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0493-6>
- Liao, M. H., Chen, S.-J., Tsao, C.-M., Shih, C.-C., & Wu, C.-C. (2013). Possible biomarkers of early mortality in peritonitis-induced sepsis rats. *Journal of Surgical Research*, 183(1), 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.022>

- Littledike, E. T., & Horst, R. L. (1982). Vitamin D₃ Toxicity in Dairy Cows., *Journal of Dairy Science*, 65(5), 749–759. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82263-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82263-7)
- Liu, P. T., Stenger, S., Tang, D. H., & Modlin, R. L. (2007). Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against *Mycobacterium tuberculosis* Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. *The Journal of Immunology*, 179(4), 2060–2063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060>
- Liu, S. F., & Malik, A. B. (2006). NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 290(4), L622–L645. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00477.2005>
- Ljungström, L., Pernestig, A.-K., Jacobsson, G., Andersson, R., Usener, B., & Tilevik, D. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLOS ONE*, 12(7), e0181704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181704>
- Lofstedt, J., Dohoo, I. R., & Duizer, G. (1999). Model to Predict Septicemia in Diarrheic Calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(2), 81–88. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01134.x>
- Loonen, A. J. M., de Jager, C. P. C., Tosserams, J., Kusters, R., Hilbink, M., Wever, P. C., & van den Brule, A. J. C. (2014). Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *PLoS ONE*, 9(1), e87315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087315>
- López, A., Lorente, J. A., Steingrub, J., Bakker, J., McLuckie, A., Willatts, S., Brockway, M., Anzueto, A., Holzapfel, L., Breen, D., Silverman, M. S., Takala, J., Donaldson, J., Arneson, C., Grove, G., Grossman, S., & Grover, R. (2004).

- Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock*. *Critical Care Medicine*, 32(1), 21–30. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000105581.01815.C6>
- Lorenz, I., Fagan, J., & More, S. J. (2011a). Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. *Irish Veterinary Journal*, 64(1), 9. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-64-9>
- Lorenz, I., Mee, J. F., Earley, B., & More, S. J. (2011b). Calf health from birth to weaning. I. General aspects of disease prevention. *Irish Veterinary Journal*, 64(1), 10. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-64-10>
- Lu, J., Xun, Y., Yu, X., Liu, Z., Cui, L., Zhang, J., Li, C., & Wang, S. (2020). Albumin-globulin ratio: a novel predictor of sepsis after flexible ureteroscopy in patients with solitary proximal ureteral stones. *Translational Andrology and Urology*, 9(5), 1980–1989. <https://doi.org/10.21037/tau-20-823>
- Lynn, M. A., Kindrachuk, J., Marr, A. K., Jenssen, H., Panté, N., Elliott, M. R., Napper, S., Hancock, R. E., & McMaster, W. R. (2011). Effect of BMAP-28 Antimicrobial Peptides on *Leishmania major* Promastigote and Amastigote Growth: Role of Leishmanolysin in Parasite Survival. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(5), e1141. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0001141>
- Mahende, C., Ngasala, B., Lusingu, J., Mårtensson, T., Lushino, P., Lemnge, M., Mmbando, B., & Premji, Z. (2017). Profile of C-reactive protein, white cells and neutrophil populations in febrile children from rural north-eastern Tanzania. *Pan African Medical Journal*, 26. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.51.10264>
- Mahon, B. ., Gordon, S. ., Cruz, J., Cosman, F., & Cantorna, M. . (2003). Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation.

- Journal of Neuroimmunology*, 134(1–2), 128–132. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00396-X](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00396-X)
- Mainil, J. (2013). *Escherichia coli* virulence factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 152(1–2), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.09.032>
- Maitra, S. R., Wojnar, M. M., & Lang, C. H. (2000). Alterations In Tissue Glucose Uptake During The Hyperglycemic And Hypoglycemic Phases Of Sepsis. *Shock*, 13(5), 379–385. <https://doi.org/10.1097/00024382-200005000-00006>
- Malik, S., Verma, A. K., Kumar, A., Gupta, M. K., & Sharma, S. D. (2012). Incidence of calf diarrhea in cattle and buffalo calves in Uttar Pradesh, India. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(10), 1049–1054. <https://doi.org/10.3923/ajava.2012.1049.1054>
- Maloy, K. J., & Powrie, F. (2001). Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nature Immunology*, 2(9), 816–822. <https://doi.org/10.1038/ni0901-816>
- Mammen, E. F. (2000). Oral Contraceptive Pills And Hormonal Replacement Therapy And Thromboembolic Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 14(5), 1045–1059. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70170-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70170-2)
- Manulboğa, M. (2021). Pnömonili buzağlarda vitamin D uygulamasının koagülasyon profili üzerine etkisi.
- Martin, L., van Meegern, A., Doemming, S., & Schuerholz, T. (2015). Antimicrobial Peptides in Human Sepsis. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00404>
- Martin, S. W., & Lumsden, J. H. (1987). The relationship of hematology and serum chemistry parameters to treatment for respiratory disease and weight gain in Ontario feedlot calves. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51(4), 499.

- Matilainen, J. M., Räsänen, A., Gynther, P., & Väisänen, S. (2010). The genes encoding cytokines IL-2, IL-10 and IL-12B are primary 1 α , 25 (OH) 2D3 target genes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 121(1-2), 142-145.
- Matthews, L. R., Ahmed, Y., Wilson, K. L., Griggs, D. D., & Danner, O. K. (2012). Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *The American Journal of Surgery*, 204(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.07.021>
- Mawer, E. B., Backhouse, J., Holman, C. A., Lumb, G. A., & Stanbury, S. W. (1972). The Distribution and Storage of Vitamin D and its Metabolites in Human Tissues. *Clinical Science*, 43(3), 413–431. <https://doi.org/10.1042/cs0430413>
- Maynard, C. L., Hatton, R. D., Helms, W. S., Oliver, J. R., Stephensen, C. B., & Weaver, C. T. (2009). Contrasting roles for all-trans retinoic acid in TGF- β –mediated induction of Foxp3 and Il10 genes in developing regulatory T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 206(2), 343–357. <https://doi.org/10.1084/jem.20080950>
- McDermott, C. M., Beitz, D. C., Littledike, E. T., & Horst, R. L. (1985). Effects of Dietary Vitamin D3 on Concentrations of Vitamin D and Its Metabolites in Blood Plasma and Milk of Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 68(8), 1959–1967. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(85\)81057-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(85)81057-2)
- Michell, A. R., Brooks, H. W., White, D. G., & Wagstaff, A. J. (1992). The comparative effectiveness of three commercial oral solutions in correcting fluid, electrolyte and acid-base disturbances caused by calf diarrhoea. *British Veterinary Journal*, 148(6), 507–522. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(92\)90006-M](https://doi.org/10.1016/0007-1935(92)90006-M)

- Michos, E. D., Streeten, E. A., Ryan, K. A., Rampersaud, E., Peyser, P. A., Bielak, L. F., Shuldiner, A. R., Mitchell, B. D., & Post, W. (2009). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Not Associated with Subclinical Vascular Disease or C-Reactive Protein in the Old Order Amish. *Calcified Tissue International*, 84(3), 195–202. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9209-3>
- Miller, S. I., Wallace, R. J., Musher, D. M., Septimus, E. J., Kohl, S., & Baughn, R. E. (1980). Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *The American Journal of Medicine*, 68(5), 649–654. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90250-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90250-8)
- Mokart, D., Capo, C., Blache, J. L., Delpero, J. R., Houvenaeghel, G., Martin, C., & Mege, J. L. (2002). Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *British journal of surgery*, 89(11), 1450-1456.
- Molina, V., Risalde, M. A., Sánchez-Cordón, P. J., Romero-Palomo, F., Pedrera, M., Garfia, B., & Gómez-Villamandos, J. C. (2014). Cell-Mediated Immune Response During Experimental Acute Infection with Bovine Viral Diarrhoea Virus: Evaluation of Blood Parameters. *Transboundary and Emerging Diseases*, 61(1), 44–59. <https://doi.org/10.1111/tbed.12002>
- Møller, S., Laigaard, F., Olgaard, K., & Hemmingsen, C. (2007). Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in experimental sepsis. *International Journal of Medical Sciences*, 4(4), 190. <https://doi.org/10.7150/IJMS.4.190>
- Montealegre, F., & Lyons, B. M. (2021). Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.622127>
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annual Review of Immunology*, 19(1), 683–765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>

- Morris, D. D., & Moore, J. N. (1991). Tumor necrosis factor activity in serum from neonatal foals with presumed septicemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(11), 1584–1589. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1778741>
- Mosekilde, L. (2008). Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutrition Reviews*, 66, S170–S177. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00103.x>
- Mosser, D. M., & Zhang, X. (2008). Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews*, 226(1), 205–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x>
- Moxley, R. A. (2022). Enterobacteriaceae: Escherichia. In *Veterinary Microbiology* (pp. 56–74).
- Mukherjee, S., & Hooper, L. V. (2015). Antimicrobial Defense of the Intestine. *Immunity*, 42(1), 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.028>
- Müller, T., Lohse, L., Blodau, A., & Frommholz, K. (2019). Vitamin D rise enhances blood perfusion in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission*, 126(12), 1631–1636. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02093-x>
- Müller, T., Lohse, L., Blodau, A., & Frommholz, K. (2021). Vitamin D and Blood Parameters. *Biomolecules*, 11(7), 1017. <https://doi.org/10.3390/biom11071017>
- Mussbacher, M., Salzmann, M., Brostjan, C., Hoesel, B., Schoergenhofer, C., Datler, H., Hohensinner, P., Basilio, J., Petzelbauer, P., Assinger, A., & Schmid, J. A. (2019). Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>

- Nagaoka, I. (2016). Have Host Defense Peptides Been Acting in Innate Immunity Since the Trilobites of the Cambrian Period 540 Million Years Ago? *Juntendo Medical Journal*, 62(2), 96–97. <https://doi.org/10.14789/jmj.62.96>
- Nagaoka, I., Hirota, S., Niyonsaba, F., Hirata, M., Adachi, Y., Tamura, H., & Heumann, D. (2001). Cathelicidin Family of Antibacterial Peptides CAP18 and CAP11 Inhibit the Expression of TNF- α by Blocking the Binding of LPS to CD14⁺ Cells. *The Journal of Immunology*, 167(6), 3329–3338. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3329>
- Naseri, A. (2017). Doğal gelişen şiddetli sepsisli ve septik şoklu buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonların ve bu fonksiyonların uygulanan tedaviye bağlı değişimlerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi; longitudinal çalışma. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/454128>
- Naseri, A., Şen, İ., Turgut, K., & Guzelbektes, H. (2021). Evaluation of Coagulation Abnormalities and Cardiac Biomarkers in Calves with Naturally Occurring Severe Sepsis or Septic Shock. *Van Veterinary Journal*, 32(1), 28–32. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.855449>
- Naseri, A., Sen, I., Turgut, K., Guzelbektes, H., & Constable, P. D. (2019). Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in neonatal calves with naturally occurring sepsis or septic shock due to diarrhea. *Research in Veterinary Science*, 126, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.08.009>
- Naylor, J. M., & Kronfeld, D. S. (1985). In vivo studies of hypoglycemia and lactic acidosis in endotoxic shock. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 248(3), E309–E316. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1985.248.3.E309>
- Nelson, C. D., Lippolis, J. D., Reinhardt, T. A., Sacco, R. E., Powell, J. L., Drewnoski, M. E., O’Neil, M., Beitz, D. C., & Weiss, W. P. (2016). Vitamin D status of dairy

- cattle: Outcomes of current practices in the dairy industry. *Journal of Dairy Science*, 99(12), 10150–10160. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11727>
- Nelson, C. D., Reinhardt, T. A., Lippolis, J. D., Sacco, R. E., & Nonnecke, B. J. (2012). Vitamin D Signaling in the Bovine Immune System: A Model for Understanding Human Vitamin D Requirements. *Nutrients*, 4(3), 181–196. <https://doi.org/10.3390/nu4030181>
- Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Abrahamian, F. M., Moran, G. J., Abraham, E., Trzeciak, S., Huang, D. T., Osborn, T., Stevens, D., & Talan, D. A. (2006). Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Annals of Emergency Medicine*, 48(1), 54.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.02.015>
- Niyonsaba, F., Nagaoka, I., Ogawa, H., & Okumura, K. (2009). Multifunctional Antimicrobial Proteins and Peptides: Natural Activators of Immune Systems. *Current Pharmaceutical Design*, 15(21), 2393–2413. <https://doi.org/10.2174/138161209788682271>
- Nonnecke, B. J., Foote, M. R., Miller, B. L., Beitz, D. C., & Horst, R. L. (2010). Short communication: Fat-soluble vitamin and mineral status of milk replacer-fed dairy calves: Effect of growth rate during the preruminant period. *Journal of Dairy Science*, 93(6), 2684–2690. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2892>
- Nonnecke, Waters, Foote, Horst, Fowler, & Miller. (2003). In Vitro Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 on Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor-alpha Secretion by Blood Leukocytes from Young and Adult Cattle Vaccinated with Mycobacterium bovis BCG. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 73(4), 235–244. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.73.4.235>

- Norton, J. R., Jackson, P. G. G., & Taylor, P. M. (1998). Measurement of arterial oxygen-haemoglobin saturation in newborn lambs by pulse oximetry. *Veterinary Record*, 142(5), 107–109. <https://doi.org/10.1136/vr.142.5.107>
- Ogata, M., Okamoto, K., Kohriyama, K., Kawasaki, T., Itoh, H., & Shigematsu, A. (2000). Role of interleukin-10 on hyporesponsiveness of endotoxin during surgery. *Critical care medicine*, 28(9), 3166-3170.
- Ohsawa, M., Koyama, T., Yamamoto, K., Hirosawa, S., Kamei, S., & Kamiyama, R. (2000). 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D 3 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.23.2867>
- Ok, M., Güler, L., Turgut, K., Ok, Ü., Şen, I., Gündüz, I. K., Birdane, M. F., & Güzelbekteş, H. (2009). The Studies on the Aetiology of Diarrhoea in Neonatal Calves and Determination of Virulence Gene Markers of Escherichia coli Strains by Multiplex PCR. *Zoonoses and Public Health*, 56(2), 94–101. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01156.x>
- Omerovic, M., Müştak, H. K., & Kaya, İ. B. (2017). Escherichia coli Patotiplerinin Virülens Faktörleri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 1–6. <https://doi.org/10.35864/evmd.530084>
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
- Otte, J.-M., Zdebik, A.-E., Brand, S., Chromik, A. M., Strauss, S., Schmitz, F., Steinstraesser, L., & Schmidt, W. E. (2009). Effects of the cathelicidin LL-37 on

- intestinal epithelial barrier integrity. *Regulatory Peptides*, 156(1–3), 104–117.
<https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.03.009>
- Otto, C. M., Rieser, T. M., Brooks, M. B., & Russell, M. W. (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(10), 1500–1504.
<https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1500>
- Ouellette, A. J., Hsieh, M. M., Nosek, M. T., Cano-Gauci, D. F., Huttner, K. M., Buick, R. N., & Selsted, M. E. (1994). Mouse Paneth cell defensins: primary structures and antibacterial activities of numerous cryptdin isoforms. *Infection and Immunity*, 62(11), 5040–5047. <https://doi.org/10.1128/iai.62.11.5040-5047.1994>
- Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N. K., Valdez, P. A., & Hymowitz, S. G. (2011). Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annual Review of Immunology*, 29(1), 71–109.
- Önel, U. A. & Yildirim, M. (2021). Sitokinler Ve Kanatlılarda Sitokinlerin Aşı Adjuvantı Olarak Kullanımı. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(1), 21–32. <https://doi.org/10.38137/vftd.897776>
- Özkan, C., & Akgül, Y. (2004). Neonatal ishali buzağlarda hamatolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Yüziüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1–2), 123–129.
- Pardon, B., & Deprez, P. (2018). Rationele antimicrobiële therapie voor sepsis bij runderen in het licht van de nieuwe wetgeving over kritisch belangrijke antibiotica. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 87(1).
<https://doi.org/10.21825/vdt.v87i1.16094>
- Pedersen, M., Bruunsgaard, H., Weis, N., Hendel, H. W., Andreassen, B. U., Eldrup, E., Dela, F., & Pedersen, B. K. (2003). Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-

- relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124(4), 495–502. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(03\)00027-7](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(03)00027-7)
- Perel, A. (2008). Bench-to-bedside review: The initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines – does one size fit all? *Critical Care*, 12(5), 223. <https://doi.org/10.1186/cc6979>
- Picard, K. M., O'Donoghue, S. C., Young-Kershaw, D. A., & Russell, K. J. (2006). Development and Implementation of a Multidisciplinary Sepsis Protocol. *Critical Care Nurse*, 26(3), 43–54. <https://doi.org/10.4037/ccn2006.26.3.43>
- Piercy, D. W. T. (1979). Acute phase responses to experimental salmonellosis in calves and colibacillosis in chickens: Serum iron and caeruloplasmin. *Journal of Comparative Pathology*, 89(3), 309–319. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(79\)90020-3](https://doi.org/10.1016/0021-9975(79)90020-3)
- Piñeiro, S. A., & Cerniglia, C. E. (2021). Antimicrobial drug residues in animal-derived foods: Potential impact on the human intestinal microbiome. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 215–222. <https://doi.org/10.1111/jvp.12892>
- Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., & Dawson-Hughes, B. (2007). The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care*, 30(4), 980–986. <https://doi.org/10.2337/dc06-1994>
- Plevin, R., & Callcut, R. (2017). Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 2(1), e000088. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000088>

- Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D. J., Kienreich, K., & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*, 12(10), 976–989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
- Pourjafar M., Badiei K., Nazifi S, & Naghib S. M. (2011). Acute phase response in holstein dairy calves affected with diarrhoea. *Bulgarian J. Veterinary Med.*, 14(3), 142–149.
- Pruitt, J. H., Copeland, E. M., & Moldawer, L. L. (1995). Interleukin-1 And Interleukin-1 Antagonism In Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome, And Septic Shock. *Shock*, 3(4), 235–251. <https://doi.org/10.1097/00024382-199504000-00001>
- Qin, Z., Li, H., Wang, L., Geng, J., Yang, Q., Su, B., & Liao, R. (2022). Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion: A Population-Based Study. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863640>
- Radostits, O., Gay, C., Hinchcliff, K., & Constable, P. (2007). *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*.
- Radostits, O. M., & Done, S. H. (2010). *Veterinary Medicine — A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*, 10th edition. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(5), 541. [/pmc/articles/PMC2857440/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2857440/)
- Raghavan, M., & Marik, P. E. (2006). Management of sepsis during the early “golden hours.” *The Journal of Emergency Medicine*, 31(2), 185–199. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2006.05.008>

- Ramachandran, G. (2014). Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence*, 5(1), 213–218. <https://doi.org/10.4161/viru.27024>
- Reinhardt, T. A., & Hustmyer, F. G. (1987). Role of Vitamin D in the Immune System. *Journal of Dairy Science*, 70(5), 952–962. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(87\)80099-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(87)80099-1)
- Reinhardt, T. A., Stabel, J. R., & Goff, J. P. (1999). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Enhances Milk Antibody Titers to Escherichia coli J5 Vaccine. *Journal of Dairy Science*, 82(9), 1904–1909. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75425-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75425-1)
- Richard Alexander, H., Doherty, G. M., Fraker, D. L., Block, M. I., Swedenborg, J. E., & Norton, J. A. (1991). Human recombinant interleukin-1 α protection against the lethality of endotoxin and experimental sepsis in mice. *Journal of Surgical Research*, 50(5), 421–424. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(91\)90018-H](https://doi.org/10.1016/0022-4804(91)90018-H)
- Risalde, M. A., Molina, V., Sánchez-Cordón, P. J., Pedrera, M., Panadero, R., Romero-Palomo, F., & Gómez-Villamandos, J. C. (2011). Response of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in calves with subclinical bovine viral diarrhea challenged with bovine herpesvirus-1. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144(1–2), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.07.022>
- Rodney, R. M., Martinez, N. P., Celi, P., Block, E., Thomson, P. C., Wijffels, G., Fraser, D. R., Santos, J. E. P., & Lean, I. J. (2018). Associations between bone and energy metabolism in cows fed diets differing in level of dietary cation-anion difference and supplemented with cholecalciferol or calcidiol. *Journal of Dairy Science*, 101(7), 6581–6601. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14033>

- Rojas-Lopez, M., Monterio, R., Pizza, M., Desvaux, M., & Rosini, R. (2018). Intestinal pathogenic *Escherichia coli*: Insights for vaccine development. In *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00440>
- Rosenfeld, Y., Papo, N., & Shai, Y. (2006). Endotoxin (Lipopolysaccharide) Neutralization by Innate Immunity Host-Defense Peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 281(3), 1636–1643. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504327200>
- Rossi, M. A., Celes, M. R. N., Prado, C. M., & Saggioro, F. P. (2007). Myocardial Structural Changes In Long-Term Human Severe Sepsis/Septic Shock May Be Responsible For Cardiac Dysfunction. *Shock*, 27(1), 10–18. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235141.05528.47>
- Roy, M.-F. (2004). Sepsis in adults and foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 20(1), 41–61. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2003.12.005>
- Russell, K. E., & Roussel, A. J. (2007). Evaluation of the Ruminant Serum Chemistry Profile. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 23(3), 403–426. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.07.003>
- Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K., & Geginat, J. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21(5), 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.09.002>
- Salzman, N. H., Underwood, M. A., & Bevins, C. L. (2007). Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Seminars in Immunology*, 19(2), 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.04.002>
- Sanchez, L. C. (2005). Equine neonatal sepsis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 21(2), 273–293. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.04.007>

- Sayber, G., Kabu, M. (2021). Neonatal Buzağlarda İki Farklı İmmunomodülatörün Buzağı İshalleri Üzerine Etkileri. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(2), 193–200. <https://doi.org/10.30607/kvj.868684>
- Schleithoff, S. S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H. K., Stehle, P., & Koerfer, R. (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(4), 754–759. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.754>
- Schuijt, G., & Taverne, M. A. (1994). The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves. *The Veterinary Record*, 135(5), 111–115. <https://doi.org/10.1136/vr.135.5.111>
- Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
- Schwalfenberg, G. K. (2011). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1), 96–108. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000174>
- Seifi, H. A., Mohri, M., Shoorei, E., & Farzaneh, N. (2006). Using haematological and serum biochemical findings as prognostic indicators in calf diarrhoea. *Comparative Clinical Pathology*, 15(3), 143–147. <https://doi.org/10.1007/s00580-006-0620-8>
- Selsted, M. E., & Ouellette, A. J. (1995). Defensins in granules of phagocytic and non-phagocytic cells. *Trends in Cell Biology*, 5(3), 114–119. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(00\)88961-8](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(00)88961-8)

- Sen, I., & Constable, P. D. (2013). General overview to treatment of strong ion (metabolic) acidosis in neonatal calves with diarrhea. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 29(3), 114–120. <https://dergipark.org.tr/en/pub/eurasianjvetsci/issue/24806/262069>
- Şen, I., Güzelbekteş, H., & Yildiz, R. (2013). Neonatal Buzağı İshalleri: Patofizyoloji, Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Koruma. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*.
- Şentürk, S. (2001). Buzağı İshallerinde Sıvı Tedavisi. *Journal of Research in Veterinary Medicine*, 20, 161–167.
- Shamash, S., Reichert, F., Neuroscience, S. R.-J. of, & 2002, undefined. (2002). The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , and interleukin-1 β . *The Society for Neuroscience*. <https://www.jneurosci.org/content/22/8/3052.short>
- Sharma, S., Yang, B., Xi, X., Grotta, J. C., Aronowski, J., & Savitz, S. I. (2011). IL-10 directly protects cortical neurons by activating PI-3 kinase and STAT-3 pathways. *Brain Research*, 1373, 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.096>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0287>
- Siotto, M., Filippi, M. M., Simonelli, I., Landi, D., Ghazaryan, A., Vollaro, S., Ventriglia, M., Pasqualetti, P., Rongioletti, M. C. A., Squitti, R., & Vernieri, F. (2019). Oxidative Stress Related to Iron Metabolism in Relapsing Remitting

- Multiple Sclerosis Patients With Low Disability. *Frontiers in Neuroscience*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00086>
- Smith, G. W. (2009). Treatment of Calf Diarrhea: Oral Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 25(1), 55–72.
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.006>
- Smith, G. W., & Berchtold, J. (2014). Fluid Therapy in Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 30(2), 409–427.
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.04.002>
- Sobiech, P., Rękawek, W., Ali, M., Targoński, R., Żarczyńska, K., Snarska, A., & Stopyra, A. (2013). Changes in blood acid-base balance parameters and coagulation profile during diarrhea in calves. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(3), 543–549. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2013-0075>
- Sommer, C., & Kress, M. (2004). Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 361(1–3), 184–187.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.007>
- Sommerfeldt, J. L., Napoli, J. L., Littledike, E. T., Beitz, D. C., & Horst, R. L. (1983). Metabolism of Orally Administered [3H] Ergocalciferol and [3H] Cholecalciferol by Dairy Calves. *The Journal of Nutrition*, 113(12), 2595–2600.
<https://doi.org/10.1093/jn/113.12.2595>
- Song, K., Guo, C., Zeng, Z., Li, C., & Ding, N. (2022). Factors associated with in-hospital mortality in adult sepsis with Escherichia coli infection. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07201-z>
- Sorge, U. S., Molitor, T., Linn, J., Gallaher, D., & Wells, S. W. (2013). Cow-level association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and

- Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis antibody seropositivity: A pilot study. *Journal of Dairy Science*, 96(2), 1030–1037. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5929>
- Spurlock, M. E. (1997). Regulation of metabolism and growth during immune challenge: an overview of cytokine function. *Journal of Animal Science*, 75(7), 1773–1783. <https://doi.org/10.2527/1997.7571773X>
- Starič, J., & Hodnik, J. J. (2021). Biochemical Bone Markers During the Transition Period Are Not Influenced by Parenteral Treatment With a High Dose of Cholecalciferol but Can Predict Milk Fever in Dairy Cows. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.591324>
- Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M. S., Prostak, L., Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1991). Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(7), 548–554. <https://doi.org/10.1111/J.1600-051X.1991.TB00088.X>
- Steinhauser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Standiford TJ. (1999). IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defence. *The Journal of Immunology*, 162: 392-399
- Steinstraesser, L., Kraneburg, U., Jacobsen, F., & Al-Benna, S. (2011). Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology*, 216(3), 322–333. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.07.003>
- Stevenson, J. S., & Call, E. P. (1988). Reproductive Disorders in the Periparturient Dairy Cow. *Journal of Dairy Science*, 71(9), 2572–2583. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(88\)79846-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(88)79846-X)
- Stoffels, K., Overbergh, L., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2007). Immune regulation of 1 α -hydroxylase in murine peritoneal macrophages: Unravelling the IFN γ pathway.

- The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 567–571.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.091>
- Stoffels, K., Overbergh, L., Giuliatti, A., Verlinden, L., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2005). Immune Regulation of 25-Hydroxyvitamin-D3-1 α -Hydroxylase in Human Monocytes. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(1), 37–47.
<https://doi.org/10.1359/jbmr.050908>
- Storici, P., Tossi, A., Lenarčič, B., & Romeo, D. (1996). Purification and Structural Characterization of Bovine Cathelicidins, Precursors of Antimicrobial Peptides. *European Journal of Biochemistry*, 238(3), 769–776.
<https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1996.0769W.X>
- Sweeney, T. E., Liesenfeld, O., & May, L. (2019). Diagnosis of bacterial sepsis: why are tests for bacteremia not sufficient? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 19(11), 959–962. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1660644>
- Szenci, O. (1985). Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves. *Acta Veterinaria Hungarica*, 33(3–4), 205–220.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2940843>
- Takagi, S., Hayashi, S., Takahashi, K., Isogai, H., Bai, L., Yoneyama, H., Ando, T., Ito, K., & Isogai, E. (2012). Antimicrobial activity of a bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28) against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Animal Science Journal*, 83(6), 482–486.
<https://doi.org/10.1111/J.1740-0929.2011.00979.X>
- Takala, J. (2010). Should we target blood pressure in sepsis? *Critical Care Medicine*, 38, S613–S619. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f2430c>

- Takagi, K., Suzuki, F., Barrow, R. E., Wolf, S. E., & Herndon, D. N. (1998). Recombinant human growth hormone modulates Th1 and Th2 cytokine response in burned mice. *Annals of surgery*, 228(1), 106.
- Takeuti, F. A. C., Guimaraes, F. de S. F., & Guimaraes, P. de S. F. (2018). Applications of vitamin D in sepsis prevention. *Discovery Medicine*, 25(140), 291–297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021102>
- Taşar, M. A., Demir, H., Atay, G., Arıkan, F. İ., & Dallar, Y. B. (2014). The Value of C-reactive Protein, Procalcitonin, Interleukin-6 Levels to Predict Urinary Tract Infection in Children with Fever without A Focus. *Journal of Pediatric Infection*, 8(4), 165–170. <https://doi.org/10.5152/ced.2014.1931>
- Taylor, B., Sibbald, W. J., Edmonds, M. W., Holliday, R. L., & Williams, C. (1978). Ionized hypocalcemia in critically ill patients with sepsis. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie*, 21(5), 429–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/719567>
- Telcian, A. G., Zdrengeha, M. T., Edwards, M. R., Laza-Stanca, V., Mallia, P., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Research*, 137, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>
- Tennant, B., Harrold, D., Reina Guerra, M., & Kaneko, J. J. (1975). Hematology of the neonatal calf. III. Frequency of congenital iron deficiency anemia. *Cornell Vet*, 65(4), 543–556.
- Thompson, K., Morley, R., Grover, S. R., & Zacharin, M. R. (2004). Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *Medical Journal of Australia*, 181(9), 486–488. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2004.TB06405.X>

- Tıraş, B., Yazar, E., & Elmas, M. (2007). Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım. Olgun Çelik Ofset Matbaa, Konya,.
- Tomasinsig, L., Benincasa, M., Scocchi, M., Skerlavaj, B., Tossi, A., Zanetti, M., & Gennaro, R. (2010). Role of Cathelicidin Peptides in Bovine Host Defense and Healing. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2(1), 12–20. <https://doi.org/10.1007/s12602-010-9035-6>
- Toombs, R. E., Wikse, S. E., & Kasari, T. R. (1994). The Incidence, Causes, and Financial Impact of Perinatal Mortality in North American Beef Herds. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 10(1), 137–146. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30594-6](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30594-6)
- Topal, O., & Batmaz, H. (2020). Buzağılarda Farklı Pasif Transfer Durumlarının Sütten Kesim Öncesi İshal Durumları ile Vücut Ağırlıkları Arasındaki İlişki. *Journal of Research in Veterinary Medicine*, 39(2), 93–100. <https://doi.org/10.30782/JRVM.753404>
- Torgersen, C., Moser, P., Luckner, G., Mayr, V., Jochberger, S., Hasibeder, W. R., & Dünser, M. W. (2009). Macroscopic Postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis. *Anesthesia & Analgesia*, 108(6), 1841–1847. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318195e11d>
- Trefz, F. M., Lorch, A., Feist, M., Sauter-Louis, C., & Lorenz, I. (2012). Metabolic Acidosis in Neonatal Calf Diarrhea—Clinical Findings and Theoretical Assessment of a Simple Treatment Protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 162–170. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2011.00848.X>
- Trefz, F. M., Lorch, A., Feist, M., Sauter-Louis, C., & Lorenz, I. (2013). The prevalence and clinical relevance of hyperkalaemia in calves with neonatal diarrhoea. *Veterinary Journal*, 195(3), 350–356. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.002>

- Trefz, F. M., Lorenz, I., Lorch, A., & Constable, P. D. (2017). Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *PLOS ONE*, 12(8), e0182938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182938>
- Tsiotou, A. G., Sakorafas, G. H., Anagnostopoulus, G., & Bramis, J. (2005). Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 11(3), RA76-85. <https://europepmc.org/article/med/15735579/reload=0>
- Uchimido, R., Schmidt, E. P., & Shapiro, N. I. (2019). The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Critical Care*, 23(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>
- Uetake, K. (2013). Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. *Animal Science Journal*, 84(2), 101–105. <https://doi.org/10.1111/asj.12019>
- Ulloa, L., & Tracey, K. J. (2005). The ‘cytokine profile’: a code for sepsis. *Trends in Molecular Medicine*, 11(2), 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.12.007>
- Umpiérrez, A., Acquistapace, S., Fernández, S., Oliver, M., Acuña, P., Reolón, E., & Zunino, P. (2016). Prevalence of *Escherichia coli* adhesion-related genes in neonatal calf diarrhea in Uruguay. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 10(05), 472–477. <https://doi.org/10.3855/jidc.7102>
- Upala, S., Sanguankeo, A., & Permpalung, N. (2015). Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 15(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0063-3>
- Uzlu, E., Karapehlivan, M., Çitil, M., Gökçe, E., & Metin, H. (2010). İshal Semptomu Belirlenen Buzağlarda Serum Sialik Asit ile Bazı Biyokimyasal Parametrelerin

- Araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(2), 83–86.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/yyuvfd/issue/13735/166219>
- Valdez-Miramontes, C. E., De Haro-Acosta, J., Aréchiga-Flores, C. F., Verdiguell-Fernández, L., & Rivas-Santiago, B. (2021). Antimicrobial peptides in domestic animals and their applications in veterinary medicine. *Peptides*, 142, 170576.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170576>
- van der Meer, J. W., Barza, M., Wolff, S. M., & Dinarello, C. A. (1988). A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(5), 1620–1623. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.5.1620>
- 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. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1605>
- Venet, F., Lukaszewicz, A.-C., Payen, D., Hotchkiss, R., & Monneret, G. (2013). Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Current Opinion in Immunology*, 25(4), 477–483.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>
- Verway, M., Bouttier, M., Wang, T.-T., Carrier, M., Calderon, M., An, B.-S., Devemy, E., McIntosh, F., Divangahi, M., Behr, M. A., & White, J. H. (2013). Vitamin D Induces Interleukin-1 β Expression: Paracrine Macrophage Epithelial Signaling Controls M. tuberculosis Infection. *PLoS Pathogens*, 9(6), e1003407.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407>
- Vieillard-Baron, A. (2011). Septic cardiomyopathy. *Annals of Intensive Care*, 1(1), 6.
<https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-6>

- Vincent, J. L., Marshall, J. C., Namendys-Silva, S. A., François, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J., Reinhart, K., Antonelli, M., Pickkers, P., Njimi, H., Jimenez, E., Sakr, Y., Tomas, E., Bibonge, E. A., Charra, B., Faroudy, M., Doedens, L., Farina, Z., Adler, D., ... Brealey, D. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(5), 380–386. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
- Vipul, P., Shuchi, C., Avinash, A., Manish, G., Sukriti, K., & Ved, P. (2017). Correlation of serum vitamin D level with mortality in patients with sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 21(4), 199–204. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_192_16
- Waldron, M. R., Nonnecke, B. J., Nishida, T., Horst, R. L., & Overton, T. R. (2003). Effect of Lipopolysaccharide Infusion on Serum Macromineral and Vitamin D Concentrations in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 86(11), 3440–3446. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73948-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73948-4)
- Wang, H., He, H., Chen, X., Zhou, M., Wei, M., Xi, X., Ma, C., Du, Q., Chen, T., Shaw, C., & Wang, L. (2020). A Novel Antimicrobial Peptide (Kassinatuerin-3) Isolated from the Skin Secretion of the African Frog, *Kassina senegalensis*. *Biology*, 9(7), 148. <https://doi.org/10.3390/biology9070148>
- Wang, Q., He, Y., Shen, Y., Zhang, Q., Chen, D., Zuo, C., Qin, J., Wang, H., Wang, J., & Yu, Y. (2014). Vitamin D Inhibits COX-2 Expression and Inflammatory Response by Targeting Thioesterase Superfamily Member 4. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(17), 11681. <https://doi.org/10.1074/JBC.M113.517581>
- Wang, T.-T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., Tavera-Mendoza, L., Lin, R., Hanrahan, J. W., Mader, S., & 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.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
- Waters, W. R., Nonnecke, B. J., Rahner, T. E., Palmer, M. V., Whipple, D. L., & Horst, R. L. (2001). Modulation of Mycobacterium bovis- Specific Responses of Bovine Peripheral Blood Mononuclear Cells by 1,25-Dihydroxyvitamin D 3. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 8(6), 1204–1212.
<https://doi.org/10.1128/cdli.8.6.1204-1212.2001>
- Watkins, L. R., Maier, S. F., & Goehler, L. E. (1995). Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 63(3), 289–302. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00186-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00186-7)
- Wehkamp, J., Schaubert, J., & Stange, E. F. (2007). Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. *Current Opinion in Gastroenterology*, 23(1), 32–38.
<https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32801182c2>
- Wei, X., Wang, W., Dong, Z., Cheng, F., Zhou, X., Li, B., & Zhang, J. (2021). Detection of Infectious Agents Causing Neonatal Calf Diarrhea on Two Large Dairy Farms in Yangxin County, Shandong Province, China. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 1256. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2020.589126/bibtex>
- Weinstein, M. P., Reller, L. B., Murphy, J. R., & Lichtenstein, K. A. (1983). The Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in Adults. I. Laboratory and Epidemiologic Observations. *Clinical Infectious Diseases*, 5(1), 35–53.
<https://doi.org/10.1093/clinids/5.1.35>
- Weinstein, M. P., Towns, M. L., Quartey, S. M., Mirrett, S., Reimer, L. G., Parmigiani, G., & Barth Reller, L. (1997). The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology,

- Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 24(4), 584–602. <https://doi.org/10.1093/clind/24.4.584>
- Weiss, Y. G., Bellin, L., Kim, P. K., Andrejko, K. M., Haaxma, C. A., Raj, N., Furth, E. E., & Deutschman, C. S. (2001). Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(5), G968–G973. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968>
- Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA. (1989). Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin -1. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 50:43-53.
- Wenz, J. R., Fox, L. K., Muller, F. J., Rinaldi, M., Zeng, R., & Bannerman, D. D. (2010). Factors associated with concentrations of select cytokine and acute phase proteins in dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 93(6), 2458–2470. <https://doi.org/10.3168/JDS.2009-2819>
- Whelehan, C. J., Barry-Reidy, A., Meade, K. G., Eckersall, P. D., Chapwanya, A., Narciandi, F., Lloyd, A. T., & O'Farrelly, C. (2014). Characterisation and expression profile of the bovine cathelicidin gene repertoire in mammary tissue. *BMC Genomics*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-128/tables/2>
- White, J. H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9195-z>
- Wigg, A. E. R., Prest, C., Slobodian, P., Need, A. G., & Cleland, L. G. (2006). A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Medical Journal of Australia*, 185(4), 195–198. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00530.x>

- Williams, H. D., & Poole, R. K. (1987). Reduction of iron(III) by *Escherichia coli* K12: Lack of involvement of the respiratory chains. *Current Microbiology*, 15(6), 319–324. <https://doi.org/10.1007/BF01577588>
- Wilson, M. L. (2004). Outpatient blood cultures: progress and unanswered questions. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1234-1>
- Witsell, A. L., & Schook, L. B. (1992). Tumor necrosis factor alpha is an autocrine growth regulator during macrophage differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(10), 4754–4758. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4754>
- Worthley, L. I. (2000). Shock: a review of pathophysiology and management. Part I. *Critical Care and Resuscitation : Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 2(1), 55–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597285>
- Wu-Wong, J. R., Nakane, M., & Ma, J. (2007). Vitamin D Analogs Modulate the Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Thrombospondin-1 and Thrombomodulin in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Journal of Vascular Research*, 44(1), 11–18. <https://doi.org/10.1159/000097812>
- Xu, Y., Baylink, D. J., Chen, C.-S., Reeves, M. E., Xiao, J., Lacy, C., Lau, E., & Cao, H. (2020). The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>
- van der Poll, T., & van Deventer, S. J. (1999). Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infectious disease clinics of North America*, 13(2), 413-426.
- van der Poll, T., Keogh, C. V., Guirao, X., Buurman, W. A., Kopf, M., & Lowry, S. F. (1997). Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 176(2), 439-444.

- Yang, H., Sun, R., Ma, N., Liu, Q., Sun, X., Zi, P., Wang, J., Chao, K., & Yu, L. (2017). Inhibition of nuclear factor- κ B signal by pyrrolidine dithiocarbamate alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Oncotarget*, 8(29), 47296–47304. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17624>
- Yilma, A. N., Singh, S. R., Fairley, S. J., Taha, M. A., & Dennis, V. A. (2012). The Anti-Inflammatory Cytokine, Interleukin-10, Inhibits Inflammatory Mediators in Human Epithelial Cells and Mouse Macrophages Exposed to Live and UV-Inactivated *Chlamydia trachomatis*. *Mediators of Inflammation*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/520174>
- Yıldız, R., Beslek, M., Beydilli, Y., Özcelik, M., & Bicici, Ö. (2018). Evaluation of platelet activating factor in neonatal calves with sepsis. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 89(2), 66–73. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/vetheder/issue/37579/434382>
- Youssef, D. A., Miller, C. W. T., El-Abbassi, A. M., Cutchins, D. C., Cutchins, C., Grant, W. B., & Peiris, A. N. (2011). Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 3(4), 220–229. <https://doi.org/10.4161/derm.3.4.15027>
- Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H., & Hu, H. (2020). Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41392-020-00312-6>
- Yu, Y., Wu, W., Dong, Y., & Li, J. (2021). C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Sepsis and Prognosis in Patients with Severe Burn Injury. *Mediators of Inflammation*, 2021, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/6621101>
- Zanetti, M. (2004). Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 75(1), 39–48. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403147>

- Zanger, P., Holzer, J., Schleucher, R., Scherbaum, H., Schitteck, B., & Gabrysch, S. (2010). Severity of *Staphylococcus aureus* infection of the skin is associated with inducibility of human β -defensin 3 but not human β -defensin 2. *Infection and Immunity*, 78(7), 3112–3117.
- Zhang, C., Zhao, L., Ma, L., Lv, C., Ding, Y., Xia, T., Wang, J., & Dou, X. (2012). Vitamin D Status and Expression of Vitamin D Receptor and LL-37 in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(1), 182–188. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1824-6>
- Zhang, H., Liu, Y., Wang, L.-K., & Wei, N. (2017). Pyrrolidine dithiocarbamate alleviates the anti-tuberculosis drug-induced liver injury through JAK2/STAT3 signaling pathway: An experimental study. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(5), 520–523. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.05.010>
- Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37. <https://doi.org/10.1097/aia.0b013e318034194e>
- Zhu, Y., Mahon, B. D., Froicu, M., & Cantorna, M. T. (2005). Calcium and $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ target the TNF- α pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *European Journal of Immunology*, 35(1), 217–224. <https://doi.org/10.1002/eji.200425491>
- Zimmerman, D. R., Reinhardt, T. A., Kremer, R., Beitz, D. C., Reddy, G. S., & Horst, R. L. (2001). Calcitroic Acid Is a Major Catabolic Metabolite in the Metabolism of 1α -Dihydroxyvitamin D₂. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 392(1), 14–22. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2419>

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Emre Eren
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 14	% 15
II. Genel Bilgiler	% 6	% 35
III. Materyal ve Metod	% 24	% 35
IV. Bulgular	% 7	% 15
V. Tartışma	% 7	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : E-75296309-050.01.04-2100107256
Konu : HADYEK Kararı.

14.04.2021

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 25.03.2021 tarihli ve 36643897-000-E.2100087262 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 12.04.2021 tarihli ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 67 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Aydınlatılmış Onam Formu ile birlikte Başkanlığınıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 12.04.2021

TOPLANTI SAYISI : 3

KARAR N0 67: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ'ın yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Ruhsatlı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülecek olan “Neonatal Dönem Buzağılarda *E. Coli*'nin Neden Olduğu Sepsiste D Vitamini Uygulamasının İnflamasyon, Antimikrobiyal Peptid Ve D-Dimer Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli Doktora tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 25.03.2021 tarihli ve 36643897-000-E.2100087262 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Doktora tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden “Aydınlatılmış Onam Formu”nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun “Aydınlatılmış Onam Formu” ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

EK-3. DİĞER FORMLAR



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı
Klinik Bilimler Bölümü Başkanlığı

Sayı : E-36643897-000-2100218574
Konu : Örnek Alma İzni Hk.

23.08.2021

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 13.08.2021 tarihli ve E-36643897-000-2100210478 sayılı belge.

Anabilim Dalı'nız öğretim üyelerinden Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ'ın Doktora tez danışmanlığını yaptığı Arş. Gör. Emre EREN için doktora tez konusu olarak belirlediği "Neonatal dönem buzağılarda E.coli'nin neden olduğu sepsiste D vitamini uygulamasının inflamasyon, antimikrobiyal peptid ve D-dimer seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması" başlıklı çalışmasını gerçekleştirebilmesi için, ilgili çalışmanın kontrol grubunda (sağlıklı, 12 buzağı) kullanılmak üzere 1-10 günlük yaşta sağlıklı buzağılardan bir kereye mahsus kan örneği alması talebi uygun görülerek proforma fatura verilmesi ile ilgili Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nün 19.08.2021 tarihli ve E-43216829-000-2100215882 sayılı yazısı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 36643897-000-E.2100084888

23.03.2021

Konu : Çalışma İzni Hk.

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 22.03.2021 tarihli ve 36643897-000-E.2100083450 sayılı belge.

Fakültemizin Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ'ın danışmanlığını yaptığı doktora öğrencilerinden Emre EREN'in "Neonatal dönem buzağılarda E.coli'nin neden olduğu sepsiste D Vitamini uygulamasının inflamasyon, antimikrobiyel peptid ve D-Dimer seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması" isimli tez konusunun çalışmalarını Fakültemiz Hayvan Hastaneside yapabilmesi, hasta onam formlarının alınması, saklanması ve gerektiğinde ibraz edilmesi kaydıyla uygun görülmüştür.

Gereğini arz ederim.