



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**İSHALLİ VE SAĞLIKLI KUZULARDA PASİF TRANSFER
DURUMU, SERUM GROWTH HORMON VE İNSULİN LİKE
GROWTH FAKTÖR -1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FATİH KAVUKCU

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2018

Fatih KAVUKÇU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İSHALLİ VE SAĞLIKLI KUZULARDA PASİF TRANSFER DURUMU,
SERUM GROWTH HORMON VE İNSULİN LİKE GROWTH FAKTÖR -
1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

FATİH KAVUKCU

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

DOÇ. DR. ETHEM MUTLU TEMİZEL

DDP (V)-2018/2 - Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

BURSA-2018

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum

“İshalli ve Sağlıklı Kuzularda Pasif Transfer Durumu, Serum Growth Hormon ve Insulin Like Growth Faktör -1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

FATİH KAVUKCU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora öğrencisi Fatih KAVUKÇU tarafından hazırlanan “İshalli ve Sağlıklı Kuzularda Pasif Transfer Durumu, Serum Growth Hormon ve Insulin Like Growth Faktör -1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” konulu Yüksek Lisans/Doktora tezi 26 /12/2018 günü, 11:00 - 13:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Tez Danışmanı Doç. Dr. Ethem Mutlu TEMİZEL

Üye Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

Üye Prof. Dr. Bayram ŞENLİK

Üye Prof. Dr. Murat GÜZEL

Üye Doç. Dr. Banu DOKUZEYLÜL

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali AYDOĞDU

Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

26/12/2018

Adı Soyadı: Fatih KAVUKCU

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Konusu: "İshalli ve Sağlıklı Kuzularda Pasif Transfer Durumu, Serum Growth Hormon ve Insulin Like Growth Faktör -1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı:

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	II
KABUL ONAY	III
BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Kuzularda neonatal periyod	4
2.2. Kuzularda PTY ve tanısı	4
2.2.1. Kuzularda pasif transfer yetmezliği.....	4
2.2.2. Kuzularda PTY'nin tanısı.....	5
2.3. Kuzularda neonatal dönem hastalıkları.....	7
2.3.1. Nutrisyonel durum.....	8
2.3.2. Hipotermi, barınak ve yönetim koşulları.....	9
2.3.4. Çoklu doğum ve cinsiyet faktörü	11
2.3.5. Enfektif nedenler	12
2.4. IGF-1'in neonatal hayvanlardaki önemi.....	18
2.5. GH'nun neonatal hayvanlardaki önemi.....	20
2.6 GH ve IGF-1'in bağırsak gelişimi ve rejenerasyonundaki önemi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. Canlı hayvan materyali	24
3.2. Örneklerin alınması.....	24
3.3. Analizler.....	25
3.3.1. Etiyolojik etkenlerin belirlenmesi	25
3.3.2. PTY için uygulanan testler	26
3.4. IGF-1 ve Growth hormon düzeylerinin belirlenmesi.....	27
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Hayvan Varlığı ve Klinik Muayene	29
4.2. Gruplardaki etiyolojik etkenlerin değerlendirilmesi	29
4.3. Gruplardaki pasif transfer durumu test sonuçları.....	30
4.4. Gruplardaki post –partum IGF-1 ve GH düzeyleri	30
4.5. PTY, IGF-1 ve GH arasındaki ilişkinin yorumlanması	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Sunulan çalışmada, neonatal periyot ve sonrasındaki erken dönemde İnsulin-like Growth Faktör-I (IGF-1) ve Growth Hormon (GH) değişimlerinin irdelenmesi, pasif transfer yetmezliğinin (PTY) tespitinde kullanılacak pratik testlerin IGF-1 ve GH değerleri arasındaki ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışma, Bursa'nın Karacabey ilçesinde özel bir koyun çiftliğinde gerçekleştirildi. Çalışma materyalini, 15 ishali, 15 sağlıklı olmak üzere toplam 30 adet kıvırcık ırkı kuzu oluşturdu. İshalli ve sağlıklı kuzuların oluşturduğu gruplarda, sağlıklı grupta 8 erkek ve 7 dişi, ishali grupta 7 erkek ve 8 dişi kuzu, ikizlik-tek oranları her iki grupta eşit olacak şekilde dağıtıldı. Hayvanlar, kolostrum alımını takiben doğumdan sonra 8-12 saat içerisinde, 7., 14., 21., 35., 49. ve 63. günlerde klinik durumları takip edilerek, canlı ağırlık ölçümleri yapıldı, ayrıca serumluk ve EDTA'lık kan örnekleriyle, dışkı örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden IGF-1 ve GH düzeyleri ELISA yöntemiyle, Gamma Glutamyl Transferase (GGT) reflotron cihazıyla kuru sistemde, Gluteraldehit Koagülasyon Testi (GKT) süresi ise taze hazırlanan GKT solüsyonu ile manuel olarak ve Total Protein düzeyleri ise Refraktometre ile manuel olarak ölçüldü. Sunulan çalışmada, özellikle doğum zamanı, 49. ve 63. günlerde canlı ağırlık düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0.05$). Hayvanların 9'unda Kriptosporidiozis pozitif olarak tespit edildi. IGF-1 için ($p<0,05$; 0,01) her kan alma döneminde ve GH için ise 14. ve 63. günlerde ishali grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Sonuç olarak, çalışmanın verileri doğrultusunda literatürdeki bazı bulguların aksine intestinal hasar meydana getirebilen Kriptosporidiozis ile ilişkili olarak IGF-1 ve GH düzeylerinde artış olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: kuzu, neonatal, diyare, IGF-1, GH, kriptosporidiozis

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PASSIVE TRANSFER STATUS, SERUM GROWTH HORMONE AND INSULIN LIKE GROWTH FACTOR -1 LEVELS IN DIARRHEIC AND HEALTHY LAMBS

In this study, it was aimed to determine the changes of Insulin-like Growth Factor-I (IGF-1) and Growth Hormone (GH) in the neonatal period and in subsequent early period, and to determine the relationship between the IGF-1 and GH concentrations along with passive transfer tests. The study was carried out in a private sheep farm in the Karacabey district of Bursa. The study material contained 15 healthy lamb and 15 lamb with diarrhea of 'Kıvırcık' breed. In groups with diarrheic and healthy lambs, 8 male and 7 females in healthy group, 7 male and 8 female lambs in diarrhea group were distributed to be equal in both groups. After sufficient colostrum intake, lambs were followed on the birth day, 7th, 14th, 21st, 35th, 49th and 63st days by monitoring their clinical conditions and by measuring body weights. Serum and EDTA blood samples and stool samples were also obtained on stated days. IGF-1 and GH levels were measured by ELISA method, Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) was measured using Reflotron device, Gluteraldehyde Coagulation Test (GKT) was measured manually with freshly prepared GKT solution and Total Protein (TP) levels were measured manually with Refractometer. In the present study, it was found that there was a statistically significant difference between live weight levels, especially at the time of birth, on the 49th and 63th days ($P < 0.05$). Cryptosporidium spp. antigen was detected on 9 of the 15 diarrheic lambs. IGF-1 levels in diarrheic animals were significantly higher than healthy animals ($p < 0.05, 0.01$). In the present study, it was found that there was a positive correlation between GH and IGF-1 on the 7th, 14th, 49th and 63th days in healthy lambs. It was also determined that there was a positive correlation between the diarrheic lambs on the 7th and 35th days. GH did not show a significant correlation with the parameters used to demonstrate passive transfer failure. As a result, it was shown that there may be an increase in IGF-1 and GH levels related to Cryptosporidium infection which may cause intestinal damage in contrast to some findings in the literature.

Key words: lamb, neonatal, diarrhea, IGF-1, GH, cryptosporidium

1. GİRİŞ

Kuzularda neonatal periyot postnatal ilk 30 günlük dönemi kapsamaktadır. Koyun yetiştiriciliğinde bu dönem oldukça kritik olarak kabul edilmektedir. Özellikle kötü bakım koşulları altında bakılan, pasif transfer yetmezliği (PTY) olan sürülerde bu dönemlerde kuzu kayıpları çok yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Koyunlar, immunoglobulin üretme yeteneği olan fonksiyonel lenfositlerin varlığında doğarlar. Bununla birlikte uterus içerisinde antijene maruz kalma ihtimalinin düşük olması sebebiyle üretilen immunoglobulin seviyesi düşük kalır. Bu hücreler kuzunun yaşamının ilk 6 haftası içerisinde karşılaştığı antijenlere karşı cevap verme yeteneğindedirler. Diğer taraftan diğer ruminant türlerinde olduğu gibi kuzularda maternal immunoglobulinlerin plasental yolla geçişi mümkün değildir. Maternal antikoların kolostrum vasıtasıyla intestinal yolla alınması gereklidir (Sawyer ve ark., 1977; Yapi ve ark., 1990; Bekele ve ark., 1992b).

Koyun ve keçilerde neonatal periyot mortalitenin en sık karşılaşıldığı dönemdir. Özellikle bu dönemde gastrointestinal ve solunum sistemiyle ilişkili hastalıklardan dolayı sıklıkla ölümlerle karşılaşmaktadır (Khalaf ve ark., 1979; Jordan ve Le Feuvre, 1989). Bu dönemde kuzuların aynı buzağılarda olduğu gibi yeteri kadar kolostrum almaları hayati önem taşır. Saha şartlarında kuzuların yeteri kadar kolostrum alıp alınmadığını ortaya koyabilecek kullanışlı pratik testler mevcuttur. Bu testler arasında kan serumundan çinko sulfat turbidite testi, glutraldehit koagülasyon testi (GKT), total protein (TP) ve Gamma Glutamil Transferase (GGT) ölçümleri sayılabilir (Sawyer ve ark., 1977; Tyler ve ark., 1996; Feitosa ve ark., 2001).

İnsan, fare ve ruminant gibi birçok türde büyüme ve bağırsak gelişimi ile ilgili bazı parametreler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Değerlendirilen bu parametreler arasında sıklıkla Insulin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) ve Growth

Hormon (GH) yer almaktadır. Bu parametrelerin özellikle ftal dönemden başlayarak büyüme ve başırsak gelişimini etkileyebilme potansiyelleri bulunmaktadır (Bassett ve Gluckman, 1986; Philipps ve ark., 2002; Puche ve Castilla-cortzar, 2012; Suttiei ve ark., 2015).

Ruminantlarda gerçekleşen enfektif gastrointestinal enfeksiyonlar, villöz atrofilere neden olarak malabsorpsiyon ve maldigesyona sebep olmaktadır (Nappert ve ark., 1993; Naylor, 1996). Kolibasilloz (enterotoksijenik, enteropatojenik, enterohemorajik, nekrotoksijenik ve septisemik form) gibi enfeksiyonların oluşumuna pasif transfer yetmezliği, açlık, soğuk hava koşulları, diğer viral (Rotavirus vb.) ve paraziter etkenlerin varlığı gibi nedenler katkı sağlamaktadır. 5-20 günlük yaştaki kuzu ve oğlaklar arasında akut ishal tablosu ile karakterize diğer bir neonatal ishal etkeni ise Kriptosporidiumdur. Bunlar gibi Salmonella, Koksidia, Enterotoksemi gibi birçok enfeksiyoz nedenden bahsedilebilmektedir. Bunun yanında neonatal döneme ait metabolik problemler olarak Vit E eksikliği ile seyreden beyaz kas hastalığı ve bakır eksikliğinin sebep olduğu Enzootik Ataksi de mortalite ve morbidite sebepleri arasında sayılabilmektedir.

IGF-1, bütün hayvan türlerinde GH bağımlı, otokrin ve parakrin etkili, GH'nun etkilerine aracılık eden polipeptid yapılı, ince başırsaklar ve kas gibi iç organların gelişimi üzerinde etkili bir hormondur. IGF-1'in, hayvanlarda gelişiminin bir belirteci olmasının ötesinde yapılan çeşitli çalışmalarda koyunlarda genetik biyomarker olarak kullanıldığı belirtilmektedir. IGF-1'nin plazma konsantrasyonları, büyük oranda vuct boyutları ve gelişim oranlarındaki varyasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca, plazma IGF-1, genetik ve genetik olmayan faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında cinsiyet, doğum ağırlıkları, rasyon ve nutrisyonel durum, sütten kesme, i parazit yükü yer almaktadır. Yapılan alışmalarda, IGF-1'in ırklar arasında genetik farklılıklar göstermesi, hayvan gelişiminde genetik komponentinin mediyatörü olarak düşünülmesine neden olmuştur (Eigenmann ve ark., 1984; Breier ve ark., 1986; Breier ve ark., 1988).

Büyümenin metabolik kontrolü; bazı hormonlar, beslenme, genetik potansiyel ve çevreyle etkileşim içerisinde olsa da, GH genç memelilerin gelişiminde esansiyel öneme sahiptir. GH, iskelet gelişimini ve protein sentezini arttırarak nitrojen

retensiyonunu sağlar (Husvet, 2011). Vezinheit (1973) tarafından kuzularda yapılan diğer bir çalışmada ise hipofizektomili kuzulara günlük bovine GH takviyesiyle gelişim oranının normal seviyelerde kalması sağlanmıştır.

Sunulan çalışma, kuzularda yeterli kolostrum alımının takibi için pratik testlerin kullanılabilirliğinin belirlenmesi, neonatal periyot ve sonrasındaki erken dönemde IGF-1 ve GH değişimlerinin irdelenmesi, PTY'nin tespitinde kullanılacak pratik testlerin IGF-1 ve GH değerleri arasındaki ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Çalışma, Bursa'nın Karacabey ilçesinde özel bir koyun çiftliğinde gerçekleştirildi. Çalışma materyalini, 15 ishali ve 15 sağlıklı olmak üzere toplam 30 adet kıvrıcık ırkı kuzu oluşturdu. Hayvanlar, doğum sonrası 8-12. saat, 7., 14., 21., 35., 49. ve 63. günlerde klinik durumları takip edilerek, her hayvana ait takip formlarına; klinik gözlem bulguları (Vücut ısıları, lenf yumruları, mukoz membranların muayenesi, kapillar dolum zamanı, solunum sayısı ve nabız sayısı), ishal varlıkları, canlı ağırlıkları ayrıntılı olarak kaydedildi. İshal olan her kuzudan dışkı örnekleri alındı. Sunulan çalışmada PTY'nin belirlenmesi için TP düzeyi, GGT ve GKT düzeyleri belirlendi. Alınan serumdan IGF-1 ve GH düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sağlıklı ve ishali gruptaki hayvanlarda IGF-1 ve GH düzeylerinde kan alma dönemlerindeki plazma seviyelerinde istatistiki anlamda bir fark gözlenmemekle birlikte ishali hayvanlardaki IGF-1 düzeyinin sağlıklı hayvanlardaki düzeyden istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.05$, 0.01) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sunulan çalışmada ishali gruptaki kuzuların IGF-1 düzeylerinin sağlıklı kuzulara göre ve insanlarda yapılan çalışmaların aksine daha yüksek olduğu belirlenerek bu durumun kolostrum ve süt içeriğindeki IGF-1 düzeyi ile direk olarak ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. GH'nun ise PTY'yi ortaya koymak için kullanılan parametrelerle belirgin bir korelasyon göstermediği, sadece sağlıklı kuzularda GGT ile 7. günde, yine sağlıklı kuzularla GKT ile kolostrumun alımını takiben ilk kan alma zamanında pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kuzularda neonatal periyod

Koyunculukta verim parametresi olan kuzulama oranı üzerinde birçok faktör etkilidir. Kuzularda neonatal periyod ilk postnatal 30 günlük dönemi kapsamaktadır. Koyun yetiştiriciliğinde bu dönem oldukça kritik olarak kabul edilir. Özellikle kötü bakım koşulları altında bakılan, pasif transfer yetmezliği (PTY) olan sürülerde bu dönemlerde kuzu kayıpları çok yüksek oranlara ulaşabilmektedir (Christley ve ark., 2003; Holmøy ve ark., 2012). Bu dönemde aşağıda ayrıntılı olarak bahsedileceği üzere enfektif nedenlere bağlı gastrointestinal enfeksiyonlar başta olmak üzere, solunum sistemi rahatsızlıkları, paraziter nedenler, nutrisyonel nedenler, hioglisemi-hipotermi gibi nedenlere bağlı olarak ölümler şekillenmektedir. Bu dönemde sıklıkla karşılaşılan ishal etkenleri maldigesyon ve malabsorbsiyona da yol açarak kuzuların hem gelişimini etkilemekte hem de diğer enfeksiyonlara karşı olan güçlerini azaltmaktadır (Nappert ve ark., 1993; Al Mawly ve ark., 2015; Martella ve ark., 2015).

2.2.Kuzularda PTY ve tanısı

2.2.1. Kuzularda pasif transfer yetmezliği

Koyunlar, immunoglobulin üretme yeteneği olan fonksiyonel lenfositlerin varlığında doğarlar. Bu hücreler yaklaşık gebeliğin 80. günde fötüste yabancı antijene karşı antikör geliştirebilme yeteneğine sahip olurlar. Bununla birlikte uterus içerisinde antijene maruz kalma ihtimalinin düşük olması sebebiyle immunoglobulin seviyesi düşük kalır. Bu hücreler kuzunun yaşamının ilk 6 haftası içerisinde karşılaştığı antijenlere karşı cevap verme yeteneğindedirler. Diğer taraftan diğer ruminant türlerinde olduğu gibi kuzularda maternal immunoglobulinlerin plasental yolla geçişi mümkün değildir. Maternal antikörlerin intestinal yolla alınması

gereklidir. Özellikle neonatal periyod olarak belirttiğimiz hayatının ilk 30 gününde kuzu için hayati öneme sahiptir (Sawyer ve ark., 1977; Nowak ve Poindron, 2006; Alves ve ark., 2015).

Pasif transferin en uygun şekilde gerçekleşmesi kaliteli, yeteri kadar kolostrumun, doğumu takip eden 2 gün içerisinde bağırsaklardan emilmesine bağlıdır. Koyun sürülerinde bu durum genellikle şansa bağlıdır. Özellikle sığır sürülerinden farklı olarak yeteri miktarda kolostrumun alınıp alınmamasının takibi oldukça güçtür. Bu durum annenin kötü ya da yetersiz beslenmesi, kötü aşılama protokolleri ve paraziter kontrol eksikleri gibi nedenlerle ilişkilidir. Bunun yanında öksüz kalma ya da meme problemi olan annelerin kuzularının başka annelere verilmesi, kuzulardaki lokomotor sisteme ait problemler, ikizlik, ikiz yavruların yarışması, yavruların anneden ayırma stratejileri ve ezilme vb nedenlere ilişkin problemler de yetersiz miktarda kolostrum alınmasına neden olabilir. Aynı zamanda intestinal fonksiyonları etkileyen problemler de kolostrumun emiliminde etkili olabilir. Bu nedenler arasında hipoksi, dehidrasyon, hipotermi ve diğer hastalıklar sayılabilir (Sawyer ve ark., 1977; Bekele ve ark., 1992b; Nowak ve Poindron, 2006).

Koyunlarda bilimsel çalışmalarla belirlenmiş koruyucu bir plazma immunglobulin seviyesinden söz etmek mümkün olmamakla birlikte, çalışmalarda 800 mg/dl'nin altındaki değerlerin PTY'yi gösterebileceğini belirtmektedir. Bununla birlikte burada önemli olan total immunglobulin seviyesinden ziyade spesifik immunglobulin varlığıdır. Yine de kolostrum'un içeriğinde bulunan nonspesifik protektif maddeler (laktoferrin, vitaminler vb) de plasenta vasıtasıyla geçemediği için yeterli miktarda alınması son derece önemlidir (Britti ve ark., 2005; Alves ve ark., 2015).

2.2.2. Kuzularda PTY'nin tanısı

Kuzularda PTY'nin tanısı için klinik gözlem önemlidir. Kuzuların hayatlarının ilk gününde septisemik bir klinik tablonun varlığı PTY'nin göstergesi olabilir. Bunun yanında ilk günde transabdominal palpasyon ile alınan kolostrumun varlığı muayene edilebilir. Bu dönemde kuzu, vücut ağırlığının %10'undan biraz daha fazla miktarda kolostrum alması gerekir. Bu miktardaki kolostrumun varlığı palpasyon yoluyla

kontrol edilebilir. Bununla birlikte doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde gelişebilen sulu ağız hastalığında da abdominal gerginlik ya da şişkinlik gelişebilmektedir. Kolostrum ile ilişkili olan abdominal genişlemeyi sulu ağızdaki abdominal genişleme ile karıştırılmaması gereklidir (Rodostitis ve ark., 2004; Henderson, 2007).

Kuzular neonatal periyot esnasında humoral immunitenin sağlanması için kolostral immunglobulin G (IgG)'nin pasif transferine ihtiyaç duyarlar. Pasif transferin yeterli miktarda gerçekleştiğinin tespiti için çeşitli laboratuvar testleri geliştirilmiştir. İmmunitenin yeterli ölçüde gerçekleşmesi için özellikle ilk 12 saat içerisinde yeterli miktarda ve konsantrasyonda kolostrumun alınması gereklidir. PTY başlıca bir hastalık olmayıp dolaylı olarak immunsupresyon sonucunda gelişen sekonder enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayarak hastalıklara karşı hayvanları predispoze kılan bir faktördür. Özellikle ilk 2 hafta içerisinde PTY olan hayvanlarda yüksek ölüm riski söz konusudur. Özellikle 2 günlük neonatal kuzularda serum IgG konsantrasyonu < 16 mg/mL olan kuzularda ölüm riskinin arttığı belirtilmektedir (Findlay, 1973; Sawyer ve ark., 1977; Halliday, 1978; Gilbert ve ark., 1988). Hodgson ve ark. (1992) tarafından yapılan bir çalışmada yeterli immunglobulin almayan kuzularda alanlara göre ortalama mortalite ve morbidite oranının %67, kolostrum alan kuzularda ise % 13 olduğunu bildirmektedir (Hodgson ve ark., 1992).

Ruminantlarda PTY'nin ortaya konmasında kullanışlı çeşitli testler mevcuttur. Bunlar arasında çinko sülfat turbidite testi, glutraldehit koagülasyon testi (GKT), total protein ölçümü (TP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) düzeylerinin tespiti sayılabilir (Roy, 1990). Ahmad ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada kuzularda serum TP düzeyi ile pasif transfer durumu arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Buzağılarda yapılan çalışmalarda serum immunglobulin düzeyi ile serum TP düzeyi arasında kuvvetli korelasyon olduğu bildirilmektedir (Tyler ve ark., 1996; Tessman ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada IgG₁'in 1000 mg/dl düzeyinin serum TP konsantrasyonunda 5,2 g/dl düzeyine eşit olduğu not edilmiştir (Tyler ve ark., 1996). Pasif transfer durumunun belirlenmesinde bir diğer test olarak GKT kullanılmaktadır (Tennant ve ark., 1979; Takahashi ve ark., 2006; Yalcin ve ark., 2010). GKT, hızlı uygulanabilen, ucuz ve gerçekleştirilmesi kolay bir testtir. Tennant ve ark. (1979) glutraldehit testini, neonatal hayvanlarda

gammaglobulin düzeylerinin tahmin edilmesi için modifiye ederek tanımlamıştır. Bu çalışmaya göre testte tam kan yerine serum kullanarak fibrinojenin aldehid grubuyla potansiyel interaksiyonunu elimine etmiştir. 0.5 ml serum içerisine gluteraldehid'in %10'luk solüsyonundan 50 µL katılmak suretiyle test gerçekleştirilmiş, bu işlemin sonrasında 1 saat süreyle pıhtılaşma oluşumu izlenmiştir. Bir saat içerisinde pıhtılaşmanın olmaması hipogammaglobulinemi olarak yorumlanmıştır (Tennant ve ark., 1979).

2.3.Kuzularda neonatal dönem hastalıkları

Neonatal periyot, bir kuzunun yaşamında en savunmasız olduğu dönemdir. Sütten henüz kesilmemiş kuzu ölümlerinin neredeyse yarısı doğumun olduğu gün gerçekleşmektedir (Dwyer, 2008). Neonatal ölümler, koyun üreticiliğinde kayda değer ekonomik kayıplara ve hayvan refahında azalmaya sebep olmaktadır (Mellor ve Stafford, 2004). Bazı sürülerde, üreticiler çok ciddi kayıplar yaşamakta bu da üreticinin koyun üreticiliğindeki motivasyonunu sekteye uğratmaktadır. Kuzu üretimindeki yüksek ölüm oranları, bütün dünyada karlılığı ve hayvan refahını kötü yönde etkilemektedir.

Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda, kuzuların %10-35'i 6 aylık yaşa ulaşmadan ölmektedir (Yapı ve ark., 1990; Nash ve ark., 2001). Genel olarak yapılan sürü bazlı araştırmalarda, neonatal ölüm oranlarının %6 ila 13 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (Wiener ve ark., 1983; Scales ve ark., 1986). Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda, kuzuların sütten kesim öncesi mortalite oranları: Yeni Zelanda için %5-25 (Hight ve Jury, 1970), Avustralya için %22 (Haughey, 1983), Amerika Birleşik Devletleri için %10 ila 35 (Rook ve ark., 1990) ve Pakistan için %9-12 arasındadır (Ahrar, 2006). Tecrübeli çiftlik sahiplerinin (>15 yıl), tecrübesiz üreticilere göre sürülerinde daha az kuzu ölüm oranlarına sahip oldukları da rapor edilmektedir (Holmøy ve ark., 2012). Neonatal ölümler en sık olarak doğumdan sonraki ilk 5 ila 7 gün içinde gerçekleşmektedir (Wiener ve ark., 1983; Nash ve ark., 2001).

1 haftalık yaştan ufak kuzular en büyük risk altındadır. Kuzular, hipotermi, aç kalma, kolostrumu yeterli miktarda alamadıklarından ötürü gelişen septisemi (Wiener ve ark., 1983; Green ve Morgan, 1994), ishal, doğum anında geçirilen

travmaya bağlı karaciğer rupturu, omfaloflebit ve menenjit gibi nedenlerden dolayı ölmektedir. Daha büyük ve süttten kesilmiş kuzular ise paraziter veya diğer enfeksiyonlardan ötürü ölebilmektedir (Wiener ve ark., 1983; Green ve Morgan, 1994). Ekstantif sistemlerde kuzu ölümleri uzayan güç doğumlar ve açlıkla ilişkili iki ana sebebe bağlanmaktadır. Özellikle bu nedenlere bağlı kuzu ölümlerindeki temel sebepler arasında; olumsuz hava koşulları-hipotermi, kuzunun yetersiz enerji rezervlerine sahip olması, termoregölasyon problemleri, koyunun aksayan laktogenezi, koyunun yeterli kolostrum üretememesi, yetersiz annelik davranışları, meme deformasyonları ve kuzular arasındaki rekabet sayılabilmektedir (Nowak ve Poindron, 2006).

PTY ile neonatal kuzu hastalıkları, immunitenin transferi ve ölüm arasındaki ilişki ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına karşın PTY'nin uzun dönem etkileri ihmal edilmiştir. İmmunitenin pasif transferi buzağı ve kuzularda sağlık ve verim parametreleri için prediktif değer olarak görölmektedir. Ayrıca yüksek kolostral IgG konsantrasyonu olan kuzuların düşük kolostral IgG düzeyi olan kuzulara göre ilk 6 aylık dönemde hayatta kalma oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda PTY olan kuzuların gelişimlerinin daha kötü olduğu belirtilmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmaların yetersiz kaldığı belirtilmektedir. (Gilbert ve ark., 1988; Halliday, 1978; McGuire ve ark., 1983; Sawyer ve ark., 1977).

2.3.1. Nutrisyonel durum

Ruminantlarda kolostrum; immunglobulinler, yeni doğanların hayatta kalmaları için çeşitli hücreler (Sangild, 2003; Yılmaz ve Kaşıkçı, 2013) ve humoral faktörler (Yılmaz and Kaşıkçı 2013), IGF-1 (Sangild, 2003; Nowak ve Poindron, 2006), insülin ve GH, tiroksin, triodotironin ve prolaktin (Yılmaz ve Kaşıkçı, 2013) içermektedir. Kolostrum ile alınan bu biyoaktif faktörler, (özellikle IGF-1, GH, insulin) yeni doğanların özellikle gastrointestinal sistemi olmak üzere gelişimine katkı sağlarlar.

Yeni doğan kuzunun kolostruma kısa süre içerisinde ulaşması hayatta kalması açısından çok önemlidir. Doğumdan sonra kısıtlı enerji kaynaklarına sahip olan kuzuların, kolostrumun zengin enerji içeriklerine ihtiyacı olmaktadır. Aynı zamanda kolostral immunglobulinlerin de pasif bağışıklık oluşmasında büyük önemi vardır.

Yetersiz kolostrum emme sebebiyle gelişen açlık ve hipoterminin neonatal kuzu ölümlerinde önemli yer tuttuğu rapor edilmektedir (Rowland ve ark., 1992; Green ve Morgan, 1994).

Kuzularda açlık durumu, kolostrumun/sütün yetersiz miktarda ve hatta hiç alınmamasından ötürü gerçekleşir. Yeni doğan kuzularda yeteri kadar annelerini emememelerinin temel sebepleri arasında, güçsüzlük-kas zafiyeti, diğer kuzularla olan rekabet, yetersiz maternal bakım ve kolostrumun anne tarafından yetersiz üretilmesi gösterilebilmektedir (Barlow ve ark., 1987; Mellor, 1988; Nowak ve Poindron, 2006). Kuzunun doğumdan sonra annesini kaybetmesi veya annenin kuzuyu reddetmesi ile özellikle ekstansif sürülerde bu kuzunun açlıktan ölmesine hatta doğadaki diğer yırtıcılardan da korunamamasına neden olmaktadır (Mellor ve, Stafford, 2004). Entansif yetiştiricilikte doğan kuzular ise merada doğan kuzulara göre enfeksiyonlara daha duyarlı olmaktadır (Fisher ve Mellor, 2002).

Gebe koyunun yetersiz beslenmesi fötüs üzerinde ve/veya yeni doğan kuzular üzerinde geriye dönüşümsüz etkiler doğurabilmektedir. Yetersiz besleme sonucunda plasentanın boyutu, fötal büyüme, fötal yağ depolarının kapasitesi, annenin memesinin gelişimi ve kolostrum/süt üretimi doğrudan etkilenmektedir (Mellor, 1988; Mellor ve Stafford, 2004).

2.3.2. Hipotermi, barınak ve yönetim koşulları

Koyunlar genel olarak soğuk havalara dayanıklıdırlar. Yeni doğan kuzular bile donma derecesinin altındaki havalarda vücut sıcaklıklarını, kuru kalabildikleri ve yeterince beslenebildikleri sürece koruyabilmektedirler (McCutcheon ve ark., 1983). Ancak yeni doğan ve amniyotik sıvılarla bulaşık olan kuzuların soğuk havaya maruz kalmaları durumunda ölme ihtimalleri artacaktır (Dwyer, 2008).

Uzayan doğum sebebiyle beyinde hipoksi gelişen kuzularda; hipotermi, emme refleksi ve lokomotor aktivitesi azalmakta, dolayısıyla hayatta kalma şansları azalmaktadır (Haughney, 1991). Hipotermiye giren kuzularda ısı üretimindeki aksama her zaman primer olarak akut veya kronik hipoksemiden ötürü gerçekleşmez. Sekteye uğramış ısı üretim merkezleri, bu kuzuların prematür doğmasından dolayı termojenik mekanizmalarındaki gelişim geriliğinden ötürü ve/veya doğum sonrası

tiroit ve adrenokortikal bezlerin aktivitesindeki yetersizlikten ötürü gelişmektedir (Barlow ve ark., 1987).

2.3.3. Bakım ve idare ile ilgili nedenler

Koyun işletmelerinde gerçekleşen travmatik hasarlar o anda ölüme sebep olmasalar bile kuzunun hareketliliğini sekteye uğratarak anne-kuzu ilişkisini ve diğer davranışsal bileşimleri etkileyerek kuzunun hayatta kalma şansını azaltmaktadır. Hayvancılıkta rutin olarak yapılan bazı uygulamalar doku hasarı oluşturabilir. Bu uygulamalar çoğu zaman kuzunun doğumundan birkaç saat veya gün sonra yapılmaktadır. Uygulamalar arasında kulak delinmesi (kuzu, oğlak, buzağı), kastrasyon, kuyruk kesimi (kuzu, oğlak, buzağı) örnek gösterilebilir (Mellor ve ark., 1991). Bu uygulamaların özellikle ilk 12-24 saat içinde yapılması anne ile kuzunun arasındaki bağın kurulmasını etkileyerek, kuzunun yeterince kolostrum almasını engelleyebilmektedir. Yeni doğan kuzuların, hızlıca memeyi saptayabilmesi ve emmeye başlayabilmesi için yeterince güçlü olması aynı zamanda da içgüdüsel davranış olarak da bunu sergilemeleri gerekmektedir. Anne-kuzu bağının doğumdan hemen sonra güçlü şekilde oluşması yeni doğan kuzunun hayatta kalabilmesi için önem arz etmektedir. Bu sayede kuzu annesini aramakla vakit kaybetmez ve yeterince süt içebilir (Nowak ve Poindron, 2006).

Doğum anında veya hemen sonrasındaki kuzular fiziksel hasarlara açık halde olup, bu durum karışık işletmelerde yaygınlık gösterir. Koyunların, sığırların ve atların birlikte barındırılması ve kuzuların bu alanlarda veya meradayken diğer hayvanlar tarafından ezilmesi söz konusu olmaktadır (Bekele ve ark., 1992a). Ayrıca çok yaygın olmasa da abomasal tıkanıklıklar da kuzularda kuru mevsimlerde görülmektedir. Annelerinden yeterince süt içemeyen kuzular otları yeme eğilimindedir. Bu durumlarda abomasumda bezoar oluşması ile karakterize patolojilerle karşılaşılabilir. Bezoarlar süt ile birlikte şişkinlik ve tıkanıklık oluşturarak kuzunun ölümüne sebebiyet verir (Njau ve ark., 1988). Doğum mevsiminde sürünün dikkatli gözlemlenmesi, yalnız bırakılan kuzuların diğer annelerin altına konulması ve soğuk mevsimlerde doğan kuzuları ısıtıcılarla ısıtmak gibi uygulamalar neonatal mortaliteyi azaltmaktadır (Eales ve ark., 1982).

2.3.4. Çoklu doğum ve cinsiyet faktörü

Doğan yavru sayısının fazla olması, neonatal kuzu mortalitesini arttıran bir faktör olarak bilinmektedir (Rowland ve ark., 1992; Sharif ve Obeidat, 2005). Holmøy ve ark., (2012) tarafından Norveçte yapılan bir çalışmada, doğan yavru sayısının artması ile neonatal ölüm oranı arasında istatistiksel ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, doğuma yakın dönemlerde anaç hayvan ve yavrusuna yakın ilginin hayatta kalma oranı ile pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada çiftlik çalışanlarının doğum anında veya yakın bir zaman dilimi içerisinde, koyunun yanında olmasının kuzu kayıp oranlarını azalttığı bildirilmektedir (Nash ve ark., 2001). Ayrıca çoklu doğumlarda fazla doğan kuzuların düşük canlı ağırlığa sahip olması, yeterince beslenememesi, annelerini etkin şekilde bulamaması ve hipotermiye daha duyarlı olmaları mortaliteyi arttıran faktörler arasındadır (Wiener ve ark., 1983). Mortaliteyi arttıran faktörler arasında kuzunun cinsiyeti ve yaş da gösterilmektedir. Yapılan birçok çalışmada, 1 günlükten ufak olan kuzuların ölüm oranları diğer yaştaki kuzulara göre daha yüksektir (Scales ve ark., 1986; Green ve Morgan, 1994).

Oğlaklarda “Floppy Kid Disease” ve kuzularda “Drunken Lamb Sendrom”, yakın bir geçmişte ortaya konmuş, metabolik asidozisile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalık, insanlarda “Kısa Barsak Sendromu” ve yangısal ince barsak hastalıklarından ‘Crohn hastalığı’ (James ve ark., 2010) gibi hastalıklarda gelişen metabolik durum ile benzerlik göstermektedir (Lorenz ve ark., 2005; James ve ark., 2010). Kısa Barsak Sendromunda, D-Laktatemi’nin gelişimi, barsağın yaygın olarak rezeksiyona uğraması, sonrasında gelişen malabsorpsiyon sonucunda ortaya çıkan ishal ve jejuna illial by pass ile ilişkili gelişen bir durumdur (Bongaerts ve ark., 1997). Ruminantlarda gerçekleşen enfektif gastrointestinal enfeksiyonlar, villöz atrofilere neden olarak malabsorpsiyon ve maldigesyona sebep olmaktadır (Nappert ve ark., 1993; Naylor, 1996). Gelişen bu patolojiler, emilemeyen karbonhidratların kolandaki bakteriler ve protozoonlar tarafından organik asitlere, D-Laktat’a dönüştürülmesine neden olur. Diğer önemli bir husus ise D-Laktat metabolizmasının buzağı, insan ve diğer memeli türlerde L-Laktat metabolizmasına göre çok yavaş olmasıdır (Dunlop ve Hammond, 1965; Naylor ve ark., 1984).

2009 yılında oğlaklarda tanımlanan Floppy Kid Disease ile benzer D-Laktik asidemi, ilk olarak kuzularda Lorenz ve Lorch (2009) tarafından tanımlanmıştır. Lorenz ve Lorch (2009), LDLAS gösteren 2 kuzuda; hipotermi, taşipne, letarji, ataksiyi takip eden yerde yatma ve anoreksi rapor etmiştir. Diğer bütün klinik bulgular her iki kuzu için de normal olarak saptanmıştır (Lorenz, 2009; Lorenz ve Gentile 2014). Hastalık, ilk 2 haftalık dönemdeki oğlaklarda anoreksi, depresyon, kas zaafiyeti, zayıf kas tonu, zayıp emme refleksi ve ataksi ile karakterizedir (Cebra ve Cebra, 2002; Harris ve ark., 2009).

Hastalığın tedavisinde dikkat edilmesi gereken hususlar kuzu ya da oğlakların anneleri ile devamlı bir arada tutulmaması, özellikle gecikmiş doğum dönemlerinde oral bikarbonat takviyelerinin yapılması hastalığın önlenmesinde önemli rol oynayacaktır (Cebra ve Cebra, 2002).

2.3.5. Enfektif nedenler

Ruminantlar'da neonatal dönemde gastrointestinal enfeksiyonlarla ilişkili hastalıklara bağlı kayıplar çok önemli yer tutar. Bu dönemde PTY, hijyenik olmayan ağıl koşulları, kalabalık-sıkışık sürüler gibi nedenler enfeksiyonların oluşması için hazırlayıcı rol oynar. Bu hazırlayıcı faktörler temelinde alınacak biyogüvenlik tedbirleri kuzu mortalitesi'nin azaltılmasında oldukça etkilidir. Bu alınacak önlemler arasında doğum alanlarında alınacak hijyenik tedbirler, kuzu ölümlerini azaltan faktörler arasındadır. Bu bölümlerin altlıklarının gün aşırı değiştirilmesi, kuzunun doğum anında etkileşime gireceği patojen ajanlarla temasını azaltacaktır (Rowland ve ark., 1992; Nash ve ark., 2001).

2.3.5.1. Kolibasillozis ve viral ishaller

Kolibasillozis ruminantlarda *Escherichia coli* (E.coli)'nin farklı patojenik serotiplerin meydana getirdiği, neonatal ishal tabloları ile karakterize bir hastalık tablosudur. Farklı serotiplerin meydana getirdiği enterotoksijenik, enteropatojenik, enterohemorajik, nekrotoksijenik ve sepsisemik kolibasillozdan bahsetmek mümkündür. Hastalığın oluşumuna PTY, açlık, soğuk hava koşulları, diğer viral ve paraziter etkenlerin varlığı gibi nedenler katkı sağlamaktadır. Enterositlere bakterinin tutunması sonucunda gelişen hipersekresyon ishale neden olmaktadır. Şekillenen ishal sonucunda bikarbonat ve sıvı kaybıyla birlikte şiddetli dehidrasyon ve metabolik asidozis şekillenir (Rodostitis ve ark., 2004).

Kolibasillozis birçok ülkede ekonomik kayıplara neden olan ciddi bir problemdir. Buzağılarda olduğu gibi kolibasilloz kaynaklı ishal tablolarına kuzu ve oğlaklarda sıklıkla rastlanır (Cid ve ark., 1996). Sharif ve Obeidat (2005) tarafından yapılan bir çalışmada farklı sürülerdeki ölen 242 kuzu ve oğlaktaki ishal vakalarının oranını % 59.75 olarak belirtmiştir. Yine aynı çalışmada saptanan bakteri sayısının %63.4'ünün E.coli olduğu belirtilmiştir.

E.coli'nin tanısı için Ovine ETEC izolatlarında, K99 ve F41 fimbria antijeni tespit edilmektedir. Tanı özellikle ileum bölgesinden olmak üzere dışkı örneklerinden yapılan frotilerde E. coli'ye ait fimbria antijenin tespit edilmesi ile konmaktadır. Bunların yanında sahada pratik olarak kullanılan hızlı tanı test kitleri de pratik olarak kullanılmaktadır (Rodostitis ve ark., 2004).

Koyunlar, E.coli'ye karşı aşılansarak immunizasyonun sağlanması söz konusu olmakla birlikte sığırlarda olduğu gibi pratikte yaygın bir uygulama değildir. Ancak yeni doğan kuzu ve oğlaklarda kolostral immunglobülinleri arttırarak pasif koruma sağlamak amacıyla gebe koyunların, doğuma 2-4 hafta öncesinde spesifik antikorları üretmesini sağlamak için aşılama yapılabilmektedir. K99 pili antijenleri kullanılarak üretilen E.coli aşıları kuzu ve oğlaklarda pasif bağışıklık seviyesini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Koyunlar ilk kuzulama yılında iki kez aşılanmalıdır. Birincisi kuzulamadan önceki son 8-10 haftalıkta, ikincisi ise kuzulamadan 2-4 hafta önce uygulanmalıdır. Daha sonraki yıllarda ise doğumdan önceki 2-4 haftada uygulanan bir adet aşı yeterlidir. Yeni doğan kuzu ve oğlakların zamanında yeterli ve kaliteli kolostrum alması da hastalıktan korunmada önemli bir faktördür. Ayrıca kuzulara doğar doğmaz hiperimmün serum uygulamaları da faydalı sonuçlar verebilir. Septisemik seyirli kolibasilloz vakalarında şiddetli hipovolemi, metabolik asidoz ile karakterize şiddetli ishal tablosu gelişmektedir. Hipovolemi, metabolik asidoz ve elektrolit anormalitelerinin tedavisi için sıvı elektrolit tedavisi damar içi yolla yapılmalıdır. Emme refleksi olan hastalarda idame tedavi olarak oral rehidrasyon solüsyonları (ORS) da kullanılabilir. Özellikle Gram (-) bakteri spektrumu iyi olan bir antibakteriyel uygulaması faydalı sonuçlar verebilir (Stevens ve ark.,2002; Rodostitis ve ark., 2004).

Rotavirus, birçok türde neonatal dönemde oldukça ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Kuzu ishallerinde enfeksiyonlardan sorumlu olarak grup A Rotavirus

bilinmekle birlikte çeşitli ülkelerde grup B Rotavirus tarafından ciddi ishal tablolarının olduğu belirtilmektedir. Muñoz ve ark. (2014) tarafından İspanyada yapılan bir çalışmada ishalleri 4 kuzuda Grup A pozitif saptanırken bu örneklerin hiçbirinde Grup B Rotavirus'un pozitif olmadığı belirtilmektedir. Bunun yanında Hindistanda % 11 morbidite ve < % 1 mortalite oranı, % 75 morbidite oranıyla seyreden diğer bir salgında Amerika Birleşik Devletlerinden rapor edilmiştir. Brown ve ark. (1987) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise koyunlarda Grup B rotavirus'a karşı % 91 oranında seropozitivite saptandığı rapor edilmiştir. Hastalık, 2-14 günlük kuzuların etkilendiği, sarımsı, yumuşak-sulu kıvamda, 2-3 gün süren ishal vakaları şeklinde kendini göstermektedir. Letarji, kilo kaybı ve nadiren ölüm gözlemlenebilir (Brown ve ark., 1987; Ridler ve Sargison, 2007).

2.3.5.2.Salmonellozis

Salmonella typhimurum, koyunlarda enterokolitis ve gastroenteritisle ilişkili etkenler olarak en sık bildirilen etkenlerdir. Sığırlara nazaran Salmonellozis koyunlarda daha az önemli olarak gösterilmektedir. Farklı sürülerdeki gastroenteritisli vakalarda yapılan bir seroprevalans çalışmasında kuzularda hiç etkene rastlanmazken oğlaklarda sadece bir vakada pozitif olduğu bildirilmektedir. Bunu yanında koyun pratiğinde Salmonellozis'in sporadik olarak ortaya çıkan önemli bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Salmonella etkenin patojenik suşları ile meydana gelen doğal enfeksiyonlarda; akut veya kronik enterit tablosu, sepsisemi, abort, sağlıklı gözükken ya da taşıyıcı olan hayvanlardan etkenin kronik saçılımı gözlemlenebilir. Salmonellosis özellikle fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Akut enfekte hayvanlarla direk kontak ile de hastalığın geçtiği bildirilmektedir. Özellikle sulukların ve yemliklerin kontamine olması bulaşma riskini arttıran faktörlerdir (Wani ve ark., 2013; Sörén ve ark.,2015).

Hastalığın tedavisinde kullanılacak antibiyotikler, antibiyogram sonucuna göre belirlenmelidir. Bakteriyel kültür antibiyogram testlerinin uygulanması mümkün değilse ya da sonuçlar elde edilene kadar, Florfenikol 20 mg/kg dan 6 saat aralıklarla 3 gün süreyle kullanılabilir. Diğer bir seçenek olarak Trimethoprim - sulfadoksin kombinasyonu da tercih edilebilir. Oral nitrofurazon preparatları 5 gün süreyle günde 1 kez olacak şekilde gıdaya karıştırılarak salgın durumlarında verilebilir.

Dehidrasyonu gidermek amacıyla destekleyici sıvı tedavisi yapılmalıdır (Ridler ve Sargison, 2007; Sörén ve ark., 2015).

2.3.5.3.Koksidiozis

Koksidiozis, koyunlarda *Eimeria* spp. genusundan obligator protozoon bir parazit tarafından meydana getirilen bir enfeksiyondur. Özellikle sütten kesilme dönemindeki kuzularda problem oluşturur. Koyun sürülerinde önemli ekonomik kayıplara neden olan hastalık, özellikle gelişme geriliği meydana getirerek genç hayvanlarda problem oluşturur. Genç hayvanlar için enfeksiyon kaynağı yaşlı hayvanların dışkılarıdır (Berriatua ve ark., 1994).

Hastalık genellikle 4-8 haftalık kuzularda gözlenmekle birlikte sütten kesmeyi takiben 2-3 hafta içerisinde de karşılaşılabilmektedir. Ayrıca yem değişiklikleri, kalabalık, kötü hijyen koşulları, stres, diğer hastalık koşulları, nakil gibi diğer olumsuz faktörler hastalığın oluşumunda predispozise edici faktörler olarak rol oynamaktadır. Hastalığın ana klinik bulgusu ishaldir. İntestinal hücrelerde meydana gelen yıkımlanma sonrasında gelişen ishal tablosuna, dehidrasyon, kilo kaybı, tenesmus, rektal prolapsus ve ölüm eşlik edebilir. İshal tabloları genellikle etkenin alımından 2 hafta sonra şekillenir (Foreyt, 1990; Berriatua ve ark., 1994).

Hastalığın tanısını, klinik bulgular ve dışkı ile atılan ookist miktarına göre koymak mümkündür. Koyun ve keçilerde sığırlarda olduğu gibi klasik kanlı ishal tablolarını görmek pek olası değildir (Foreyt, 1990).

İlk olarak bütün stres faktörlerinin ortadan kaldırılması, ortamdaki kontaminasyonun engellenmesi, mümkün olduğu ölçüde hijyenik bir ortamın oluşturulması, kalabalık sürülerin rahatlatılması, nutrisyonel bir açık varsa giderilmesi hastalığın seyrini etkileyecektir. Pratikte kullanılan birçok koksidiostat bulunmakla birlikte amprolium, lasolasid, decoquinate, diclozuril ve toltrazuril bu anlamda en çok bilinenlerindendir (Le Sueur ve ark., 2009).

2.3.5.4.Kriptosporidiozis

Kriptosporidozis enfeksiyonu, çevrede bulunan ookistlerin sindirim yoluyla alınmasıyla şekillenir. Enfekte genç hayvanlar çevrenin kontaminasyonundan sorumludur. Yapılan çalışmalarda ishal olmayan kuzularda prevalans %2-85 arasında değişmektedir. Ookist saçılımının en yüksek olduğu dönemlerin 8-14 günler arasında

olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında erişkin hayvanların da ookist saçığı bilinmektedir (Foreyt, 1990; de Graaf ve ark., 1999).

Klinik bulgular 5-20 günlük kuzu ve oğlaklar arasında akut ishal tablosu ile karakterizedir. Özellikle 5-10 günlük dönemlerde çeşitli sürülerde insidansın pik yaptığı rapor edilmiştir. Hastalığın morbiditesi % 80-100 arasında değişirken, mortalite oranı % 50 düzeyinde kalmaktadır. Özellikle oğlaklarda daha sıklıkla karşılaşıldığı belirtile de kuzularda da zaman zaman ciddi problemler oluşurmaktadır. Tek başına ya da diğer etkenlerle beraber öldürücü boyutlarda enterit meydana getirme potansiyeline sahiptir (Foreyt, 1990; Paraud ve Chartier, 2012). Hastalığın oluşumunda stres faktörleri, soğuk, açlık, PTY gibi faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir (de Graaf ve ark., 1999).

Hastalığın tanısında klinik ve epidemiyolojik özellikler dikkate alınmalıdır. Hastalığın 5-20 günlük hayvanlar arasında gözlenmesi, doğum sezonunun ikinci yarısında artması hastalıktan şphelendirmelidir. Kesin tanı için laboratuvar testlerinden yararlanılmalıdır. Ziehl-Neelsen, Heine boyama tekniği ile boyanan preperatlardan etkenin değerlendirilmesi ile birlikte indirekt florasan antikor tekniği ve enzim immunoassay metodları teşhis için kullanılabilir (Foreyt, 1990; de Graaf ve ark., 1999; Paraud ve Chartier, 2012).

Tedavide hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılmasına ek olarak Halofuginon laktat (100 µg/kg) 3-7 gün süreyle peros olarak uygulanmalıdır. Bunun dışında alternatif olarak kullanılabilir diğer ilaçlar: Paromomisin (100 mg/kg) dozda 3 gün süre ile peros, Decoquinat (2,5 mg/kg) peros olarak uygulanabilir. Bunların yanında uzun etkili slfanamidler hastalığın şiddetini azaltmak amacıyla uygulanabilir. Dehidre olan hayvanlara ORS'ler uygulanmalıdır. ORSler, 100-200 ml/gün dozda 4-6 kez olacak şekilde uygulanmalıdır. şiddetli dedihrasyon durumlarında ise parenteral sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Proflaktik olarak ise yemlere decoquinat katılabilir. Salgın süresince etkilenen hayvanlar sürüden izole edilmeli, hastalığın tanısı konulmadan sürüye yeni hayvanlar alınmamalıdır. Bakıcılar ağılları temiz tutmalı ve sıkışık barındırmanın önüne geçmelidir. Kriptosporidiozis'in kontrolünün çok zor olmasının bir nedeni de hem evre şartlarına hem de dezenfektanlara karşı dirençli olmasıdır. Bunun yanında %5-10 amonyak ve %10 luk formaline karşı duyarlıdır. Fekal kontaminasyonu elimine

etmek amacıyla gerekli önlemler alınmalıdır. Şu ana kadar cryptosporidiosis'e karşı etkili bir aşı bulunmamakla birlikte, gerekli çalışmalar devam etmektedir (Foreyt, 1990; Paraud ve Chartier, 2012).

2.3.5.5. Enterotoksemi

Enterotoksemi koyunculunun en eski hastalıklarından birisidir. Özellikle çok iyi besili hayvanlarda ya da besleyici değeri yüksek meralarda otlayan aşısız sürülerde mera mevsiminin başlangıcında oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. *Klostridium perferingens*'in toksikolojik özelliklerine göre 5 tipi mevcut olmakla birlikte bunlardan neonatal dönem için en önemli olanı Tip B enterotoksemisidir. Etken normal gastrointestinal florada bulunmaktadır. Dirençli etken sporları toprakta aylarca kalabilmektedir. Aşırı kalabalık ortamlar ve kapalı ağıllar hastalığın yayılmasında ve şiddetlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kontamine yemlerin yenilmesi ve suların içilmesi ile de enfeksiyon şekillenir. Bunun yanında kuzulara annelerinin memelerinden de emzirme sırasında bulaşabilmektedir. Gastrointestinal durgunluk, rumen asidozu, aşırı süt emme gibi durumlar da barsaklarda anormal Clostridial üremeye neden olmaktadır (Niilo, 1980; Songer, 1998).

Tip B enterotoksemi, 3 haftaya kadar olan kuzularda meydana gelen ani ölüm ya da hemorajik enteritis ile karakterize bir hastalıktır (Uzal, 2004). Tip C enterotoksemi de yeni doğanlarda gözlenmekle birlikte neonatal dönem sonrasındaki kuzularda da gözlemlenebilir. Ancak kuzu ve oğlaklarda yaş ilerledikçe tip C enterotoksemisine duyarlılık giderek azalır (Niilo, 1980). Hastalık, annesini iyi emen kuzularda gözlenir. Ani ölüm ya da abdominal ağrı ve sinirsel bulgularla karakterize olan, kısa süre içerisinde ölüm gerçekleşen vakalar şeklinde kendini gösterir. Hemorajik karakterli olabilen şiddetli ishal bulguları gözlenebilir (Songer, 1998; Lewis, 2011).

Klinik bulgular, hastanın geçmişi ve nekropsisi bulguları bize hastalığı düşündürür. Kesin tanı için ise laboratuvar testleri gereklidir. Nekropside bağırsak yüzeyindeki kanamalar tanıyı güçlendirir. Kesin tanı için 10-15 cm uzunlukta etkilenen bağırsak örneği alınarak labratuvara gönderilmelidir. Bağırsak içeriği, doku, kan ya da dışkıdan toksin tespiti için toksin nötralizasyon ve immunassay testleri gerçekleştirilebilir. Ayrıca ELISA testi ile toksin izolasyonu yapılabilir. PCR

ile anaerobik kültüründen üretilen *Klostridium perferingens*'in identifikasyonu yapılabilir (Songer, 1998; Uzal, 2004; Lewis, 2011).

Korumada aşılamanın doğum sezonunun sonuna doğru planlanması kolostral antikorların seviyelerini arttırma ve kuzularda yeterli koruma sağlması açısından önemlidir. Aşılamanın 4-6 hafta ara ile iki doz halinde planlanması en kuvvetli immunitenin oluşması için gereklidir. Doğuma 13 gün kala ikinci dozun uygulanması yüksek antikor düzeyinin annenin kolostrumda konsantre etmesi için gereklidir. Kolostral yolla alınan antikorlar kuzuları 12 hafta kadar koruyacaktır. Bu durum kolostral antikor düzeyi ile de ilişkilidir. Bu dönemden sonra yapılan aşılama, dolaşımdaki maternal antikorlarla nötralize olması olası değildir. Sürüde aşılama yıllık olarak tekrarlanması tavsiye edilmekle birlikte bölgedeki hastalığın yoğunluğu, tetikleyici faktörler de göz önüne alınarak aşılama sıklığının yılda ikiye çıkarılması düşünülebilir. Hastalığın endemik olduğu yerlerde doğum sonrasındaki ilk hafta kuzu ve oğlaklara *Cl. perfringens* antitoksini uygulanmalıdır. Özellikle kolostral yönetimin iyi olduğu sürülerde 12 haftalık dönemin sonrasında aşırı besleme, hareketsizlik, stres faktörleri gibi durumlardan kaçınma, hastalığın görülme sıklığını azaltacak önlemlerdir. Ayrıca sürüde iyi bakım ve hijyen koşulları sağlanarak hastalığın bulaşma riski azaltılmalıdır (Lewis, 2011; Mcguirk ve ark., 2015). Erken verilen hiperimmün serum hastalığın tedavisinde etkili olabilmektedir. Hastalığın hafif seyrettiği durumlarda penisilin, oksitetrasiklin, kloramfenikol vb. antibiyotik tedavisi de uygulanabilir. Diğer bir seçenek ise, çok etkili olmamasına rağmen *Cl. perfringens* Tip D antitoksinlerinin 15-20 ml deri altı olarak salgın sırasında klinik belirti gösterenlere uygulanabilir (Lewis, 2011; Songer, 1998).

2.4.IGF-1'in neonatal hayvanlardaki önemi

IGF-1, bütün hayvan türlerinde GH bağımlı, otokrin ve parakrin etkili, GH'nun etkilerine aracılık eden polipeptid yapılı, ince bağırsaklar ve kas gibi iç organların gelişimi üzerinde etkili bir hormondur. IGF-1'in, hayvanlarda gelişiminin bir belirteci olmasının ötesinde yapılan çeşitli çalışmalarda koyunlarda genetik biyomarker olarak kullanıldığı belirtilmektedir. IGF-1'nin plazma konsantrasyonları, büyük oranda vücut boyutları ve gelişim oranlarındaki varyasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca plazma IGF-1, genetik ve non genetik faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında cinsiyet, doğum ağırlıkları, rasyon ve nutrisyonel durum, süten

kesme, iç parazit yükü yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda, IGF-1'in ırklar arasında genetik farklılıklar göstermesi, hayvan gelişimi genetik komponentinin mediatörü olarak düşünülmesine neden olmuştur (Eigenmann ve ark., 1984; Breier ve ark., 1986b, 1988).

Çeşitli hayvan türlerinde yapılan in vivo çalışmalarda, doku gelişiminin nutrisyonel olarak düzenlenmesinde dolaşımdaki IGF-1 düzeyindeki değişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Dolaşımdaki IGF-1 düzeyinin kaynağının büyük çoğunlukla hepatik kökenli olduğu bildirilmektedir. Karaciğerden sentezlenen ve dolaşıma salınan miktar ise diyetle alınan nutrisyonel içerikle orantılıdır (Maiter ve ark., 1989). GH/IGF-1 ilişkisi de sığır ve koyunlarda beslenmedeki değişikliklerle yakından ilişkilidir (Breier ve ark., 1986b; Bass ve ark., 1991). IGF-1 düzeyinin diyet ile alınan protein miktarı ile ilişkili olduğu, özellikle beslenmenin ardından dereceli olarak arttığı, protein sentezinin indüklenmeye, beslenmeyi takiben 2-3 saat içerisinde başladığı ve yapılan bir çalışmada protein sentezini indüklediği pik seviyesine 6. saatte ulaştığı belirtilmektedir. Hayvanların nutrisyonel durumları IGF-1 düzeylerini önemli ölçüde değiştirmektedir. Neonatal domuzlarda yapılan çalışmalarda IGF-1'nin hızlı kas proteini gelişimi, yüksek iskelet kas protein sentezi oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Davis ve ark., 1993; Burrin ve Stoll, 2002).

Nöroendokrin sistem; mikrobiyal enfeksiyon, endotoksik şok gibi stres durumlarında hemostazisi sağlayabilmek için önemli rol oynar (Morrison ve Ryan, 1987). Lipopolisakkaritler, septik şokun primer mediatörleri olarak gram negatif bakterilerden salınırlar. Lipopolisakkaritler, plazma TNF-alfa, IL-1, IGF-1 ve IL-6 düzeylerini stimüle ederler. Aynı zamanda lipopolisakkaritlerin bazı hormon düzeylerini de etkiledikleri ve plazma düzeylerinde değişiklik meydana getirdikleri bildirilmektedir. Lipopolisakkaritler, hipotaloma-pituitar aksis aktivitesinde artışa neden olurken (Rivier ve ark., 1989; Dadoun ve ark., 1998), TSH ve LH (Elson ve ark., 1982; Battaglia ve ark., 1997; Peter ve ark., 1989) düzeylerinde azalma meydana getirirler. Aynı zamanda somatotropik axis'de de endotoksin ve sitokin değişimine bir reaksiyon olarak etkilenim meydana gelmektedir. Hayvanlarda IGF-1 düzeyleri nutrisyonel ve nutrisyonel olmayan çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir (Elsasser ve ark., 1995). Bu faktörlerden birisi olan ve kuzuların hayatlarının ilk

dönemlerinde sıklıkla karşılaşılan Gram (-) bakteri kaynaklı ishal vakalarında da olduğu gibi çeşitli çalışmalarda deneysel olarak endotoksin uygulamalarının IGF-1 ve GH üzerindeki etkileri üzerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. İnsanlarda ve koyunlarda endotoksin uygulaması, IGF-1 ve GH düzeyini (Elin ve ark., 1981; Breier ve ark., 1988; Coleman ve ark., 1993; Lang ve ark., 1997) arttırırken, sığır ve ratlarda IGF-1 ve GH düzeyinde azalmaya (Kasting ve Martin, 1982; Kinsbergen ve ark., 1994; Colson ve ark., 2003) neden olmuştur. Endotoksin'in etki mekanizması tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte endotoksinler sonucu salgılanan proinflatuar sitokinlerin GH üzerinde meydana getirmiş olduğu inhibisyon ve rezistansın IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Thissen ve Verniers, 1997; Defalque ve ark., 1999). Hastalık tabloları, stres hayvanlarda ve insanlarda enerji ve protein ihtiyacını arttırmakta, katabolizma oranını arttırmaktadır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada persiste ishal vakalarında iyileşme sürecinin IGF-1 düzeyinde belirgin bir artışa neden olduğu bildirilmektedir. (Bhutta ve ark.,1999). Briard ve ark. (1998) tarafından Merinos koçlarda yapılan bir çalışmada endotoksin enjeksiyonu sonrası 60.dakikada GH pik düzeyi bir artış olduğu bildirilmektedir. Birçok katabolik durum IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olabilir (Briard ve ark.,1998). Özellikle endotoksemi olgularında çeşitli sitokin ve hormonların değişiklikleri metabolizmada anabolik durumdan katabolik bir duruma geçişi indükleyebilir. IGF-1 seviyeleri hayvanın nitrojen durumu ile yakından ilişkilidir. Özellikle proteinin katabolize durumlarda, hayvanlarda IGF-1 düzeyini kronik olarak etkileyebilmektedir (McCracken ve ark., 1980; Burrin ve Stoll, 2002).

2.5.GH'nun neonatal hayvanlardaki önemi

Büyümenin metabolik kontrolü; bazı hormonlar, beslenme, genetik potansiyel ve çevreyle etkileşim içerisinde olsa da GH genç memelilerin gelişiminde esansiyel öneme sahiptir. GH ön hipofizden salınan, eksikliğinde dwarfizm, fazlalığında gigantizm oluşturan anabolik bir hormondur. İskelet gelişimini ve protein sentezini arttırarak nitrojen retensiyonunu sağlar (Breier ve ark., 1986a; Brückmann ve ark., 2000).

Erken ve geç dönemde yapılan bazı çalışmalar, GH konsantrasyonu ile büyüme arasında pozitif korelasyonun varlığını ortaya koymaktadır. Trenkle ve ark. (1970) tarafından yapılan bir çalışmada, hipofizektomi uygulanmış ratlarda gelişimin durduğu belirtilmektedir. Vézinheit (1973) tarafından kuzularda yapılan diğer bir çalışmada ise hipofizektomili kuzulara günlük bovine GH takviyesiyle gelişim oranının normal seviyelerde kalması sağlanmıştır.

GH'un plazma seviyelerinin göreceli olarak sabit olduğu kabul edilir. Somatostatin (SRIH) ve Growth Hormone Releasing Hormone (GHRF)'un hipofiziyal-portal dolaşıma aktarılarak, GH üzerinde çift yönlü kontrol mekanizması oluştururlar. SRIH ve GHRF, GH'nun cinsiyetler arasında fark gösteren ultradian ritmi meydana getirir. Erkek ratlarda bu salınım; 3-4 saat aralıklarla, düşük konsantrasyonlarda salgılanan özellik gösterirken, dişilerde, daha az aralıklarla yüksek miktarlarda salgılanan bir özellik gösterir. Erkek ve dişilerde oluşan bu farklılıktan dolayı gelişim oranının etkilendiği düşünülmektedir (Davis ve ark., 1977; Terry ve Martin, 1981; Vasilatos ve Wangsness, 1981; Plotsky ve Vale, 2016). Bu anlamda Jansson ve ark. (1985) tarafından yapılan bir çalışmada GH uygulamalarının, erkek ratlarda dişi ratlara göre gelişimi daha iyi stimüle ettiği bildirilmektedir (Jansson ve ark., 1985).

Ruminantlarda, GH sekresyonunun pik seviyeleri belirli bir düzen göstermemektedir. GH' un aralıklı sekresyonu; farklı gelişim oranına sahip ırk ve farklı yaş gruplarındaki hayvanlar, farklı cinsiyet, fertil ve kısırlandırılmış hayvanlar arasında değişiklik gösterir. Ruminantlarda, GH sekresyonunun düzenin önemi tam olarak belirlenmemektedir (Davis ve ark., 1977; Ohlson ve ark., 1981; Vasilatos ve Wangsness, 1981). Moseley ve ark. (1982) tarafından yapılan bir çalışmada sığırlara GH'un çeşitli dozlarda uygulaması sonucunda büyüme oranlarında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, kastre erkekler veya dişilere nazaran daha fazla vücut ağırlığı ama az yağ dokusu bulunan fertil erkeklerin, kastre edilmiş erkeklere göre GH'un daha yüksek başlangıç seviyesine ve yüksek amplitüdü sekresyon periyoduna sahip olduğu belirtilmektedir (Anfinson ve ark., 1975). Aynı zamanda boğalar üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek miktarda metabolik klerens oranı olmaksızın, yüksek oranda GH sekresyonu'nun olduğu gözlemlenmiştir. Buna

karşın, düvelerde GH yüksek metabolik klerens oranına sahip olmasına rağmen, sekresyon oranında yükselme gözlenmez (Trenkle, 1970). Yukarıda belirtilen bilgiler ışığı altında, plazma GH konsantrasyonu üzerinde; GH sekresyon oranının metabolik klerens oranından daha çok etkili olduğu belirtilmektedir (Trenkle, 1981).

GH konsantrasyonu sığırlarda nutrisyonel durumdan etkilenmektedir. Çok iyi beslenen sığırlarda GH'nun kısa sürelerde düşük salınımlarda salgılandığı, orta ya da düşük seviyeli beslenen hayvanlarda ise çok sayıda pik seviyeye sahip, yavaş azalan yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum aç bırakılan hayvanlarda gözlenen GH'nun düşük metabolik klirens oranı ve uzun yarılanma ömrüyle ilişkilidir (Trenkle, 1976; Breier ve ark., 1986a).

GH, hayvanlarda yaşla birlikte düşüş eğilimindedir. GH sekresyon oranı vücut ağırlığının her birimi için yaşla birlikte azalmaktadır. Hayvanlarda, yaşla birlikte GH konsantrasyonundaki bu genel azalış gelişim oranı ile GH seviyeleri arasında düşük bir korelasyonun varlığını doğurmaktadır (Purchas ve ark., 1970; Trenkle, 1970; Trenkle, 1976; Trenkle, 1977).

2.6 GH ve IGF-1'in bağırsak gelişimi ve rejenerasyonundaki önemi

Neonatal dönemde bağırsak gelişimi üzerinde birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle bağırsak gelişimini etkileyen ana faktör enteral beslemedir. Neonatal evrede bağırsak gelişimi için özellikle önemli olan husus, fetal evrede besinlerin büyük ölçüde uterustaki umbilikal dolaşımına sağlandığı göz önüne alındığında, beslenmenin enteral uygulanması ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çeşitli patolojik durumlar yavrularda bağırsak disfonksiyonunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Gıdai intolerans, büyüme geriliği, nekrotizan enterokolit, sepsis, malabsorpsiyon sendromları ve diyare gibi hastalıklar barsak gelişimini etkilemektedir. Enteral yolla alınan besinlerin trofik etkilerinin hem lokal mukoza büyüme faktörü hem de peptit hormonu salgılanmasına aracılık ettiği açıktır. Bununla birlikte trofik uyarıcı etkileri tüm besin maddeleri için eşit değildir. Birçok peptit büyüme faktörü ve hormonunun, farmakolojik dozlarda ekzojen olarak neonatal hayvanlara verildiğinde, potansiyel terapötik etkilerini göstererek bağırsak

gelişimini uyardığı gösterilmiştir (Trenkle, 1977; Theiss ve ark., 2004; Ersoy ve ark., 2009).

GH, gelişmekte olan bireylerde büyümeyi aktive eder ve eksikliğinde dwarfizm adı verilen cücelik ve gelişim bozukluğu görülür. GH, genel olarak büyüme ile ilgili etkilerine ek olarak bağırsak gelişimi üzerinde de etkili bir hormondur. Yüksek turn over kapasitesine sahip intestinal epitelyal hücreler, GH tarafından indüklenmektedir (Lund, 1998; Theiss ve ark., 2004). Diğer taraftan farelerde yapılan bir çalışmada, GH'nin transgenik aşırı ekspresyonunun, bağırsak büyümesini arttırdığını göstermektedir (Ulshen ve ark., 1993). Bununla birlikte, hem hayvanlarda hem de insanlarda, kitlesel ince bağırsak rezeksiyonundan sonra GH tedavisinin, bağırsak büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan diğer yeni çalışmalar, GH tedavisinin, dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonlarını arttırmasına rağmen, TPN ile ilişkili bağırsak atrofisini engellemediğini göstermektedir (Ney ve ark., 1999; Ersoy ve ark., 2009)

IGF peptid yapılı, insülin, IGF-1 ve IGF-1I 'yi içeren bir hormondur. IGF-1 intestinal epitel hücrelerinde fetal ve neonatal dönemde yüksek oranda eksprese edilir. IGF-1 ve insülinin bağırsak gelişimini uyardığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Burrin ve ark., 1996; Burrin ve Stoll, 2002). Gastroenteritisli vakalarda IGF-1, enterosit sayısını, kript derinliğini, villus yüksekliği ve yüzeyinde olumlu değişiklikler meydana getirir. Bunların yanında, bağırsak bariyerini destekler ve luminal bakterileri ve toksinlerin zararlı etkilerini önlenmesinde yardımcı olur (Cheng ve ark., 2000; Lorenzo-Zúñiga ve ark., 2006). Bununla birlikte, deneysel olarak endotoksin enjekte edilmiş olan ratlarda plazma IGF-1 ve GH düzeylerinde azalma meydana gelirken kortikosteron düzeyinde artış meydana geldiği, IGF-1 bağlayıcı protein düzeyinde de artış geliştiği saptanmıştır (Soto ve ark., 1998).

Sunulan çalışmada, neonatal periyot ve sonrasındaki erken dönemde ishalleri ve sağlıklı kuzularda IGF-1 ve GH değişimlerinin irdelenmesi, PTY'nin tespitinde kullanılacak pratik testlerin IGF-1 ve GH değerleri arasındaki ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Canlı hayvan materyali

Çalışma, Bursa'nın Karacabey ilçesinde özel bir koyun çiftliğinde gerçekleştirildi. Çalışma materyalini, 15 adet ishali, 15 adet sağlıklı olmak üzere toplam 30 adet kıvrıcık ırkı kuzu oluşturdu. Çalışmada kullanılan kuzular, annelerinden ayrılmadan sadece anne sütü ile beslendi. İshali ve sağlıklı kuzuların oluşturduğu gruplar, sağlıklı grupta 8 erkek ve 7 dişi, ishali grupta ise 7 erkek ve 8 dişi kuzu olacak şekilde dizayn edilirken, ikizlik ve teklik oranları her iki grupta eşit olacak şekilde dağıtıldı. Sürüde anthelmentik ve aşılama programlarının düzenli olarak uygulanması sağlandı. Çalışma esnasında gastrointestinal sistem bulguları haricinde başka sisteme ait klinik bulgular gösteren hayvanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hayvanların rutin klinik muayeneleri (vücut ısısı kontrolü, nabız ve solunum sayısı, lenf nodüllerinin muayenesi, trakheal palpasyon, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu) yapıldı. Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) (2016-08/02-07.06.2016) tarafından onaylanmıştır.

3.2.Örneklerin alınması

Hayvanlar, doğum sonrası 8-12. saat içerisinde, 7., 14., 21., 35., 49. ve 63. günlerde klinik durumları takip edilerek, her hayvana ait takip formlarına; klinik gözlem bulguları (vücut sıcaklıkları, lenf yumrularının muayenesi, mukoz membranların muayenesi, kapillar dolun zamanı, trakheal palpasyon, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu, respirasyon sayısı ve pulzasyon sayısı), ishal varlıkları ve canlı ağırlıkları ayrıntılı olarak kaydedildi. İshal olan her kuzudan dışkı örnekleri alındı. Alınan dışkı örnekleri, ishalin etiyolojik nedenlerinin (Kriptosporidium parvum, giardiozis, rotavirus, coronavirus, E.coli K99 suşu) tespit edilmesi için hızlı ELISA test kitleri ile muayene edildi. Aynı zamanda dışkı örneklerinden frotiler

hazırlanarak Ziehl-Neelsen ile boyanarak mikroskopik olarak muayene edildi. Belirtilen zamanlarda serum ve plazma örnekleri kan biyokimyasal analizler için, hayvanların vena jugularisinden alındı. Kan örnekleri hiç vakit kaybedilmeden Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarında 3000 devirde 15 dakikada santrifüj edilerek plazma ve serum örneklerinin ayrılması sağlanarak -80 °C’de saklandı.

3.3.Analizler

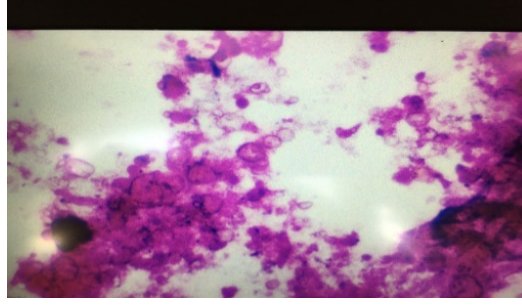
3.3.1. Etiyolojik etkenlerin belirlenmesi

Gastrointestinal sistemle ilişkili klinik bulgular gösteren gruptaki (Grup A) kuzularda ishallerin başlama zamanı, süresi ve bu dönemdeki klinik parametreleri kaydedildi. Aynı zamanda ishalleri hayvanlarda ishalin etiolojik nedeni tanımlanarak yapıldı. Bu amaçla mikrobiyolojik etkenlerin (Kriptosporidium parvum, giardiozis, rotavirus, coronavirus, E.coli K99 suşu) belirlenmesi için hızlı tanı test kitlerinden faydalandı. (Bionote Anigen rapid BoviD-5 Ag Test Kit®, Güney Kore) (**Şekil-1**)



Şekil-1: Hızlı test kiti ile ishal etkenlerinin teşhisi

Hızlı tanı kitlerinin kullanımının yanısıra dışkıların parazitolojik muayeneleri yapıldı. Bu amaçla modifiye Ziehl-Neelsen (mZN) boyama tekniği kullanıldı. Etil-asetat çöktürme yöntemi sonrası yayma preparat hazırlanarak, lam 5 dakika boyunca alev yardımıyla alttan ısıtılıp, boyanın fazlası dökülerek çeşme suyu ile yıkandı. %5’lik sülfürik asit ile 30-60 saniye dekolizasyonun sonrasında preparat yıkanarak Kriptosporidium spp. ookistleri teşhis edildi (**Şekil-3**)



Şekil-3: Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile Kriptosporidium spp. ookistinin teşhis edilmesi

3.3.2. PTY için uygulanan testler

3.3.2.1. GKT testi

GKT testi, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez laboratuvarında kan serumu örneklerinden yapıldı. GKT ölçümü için gereken ilk örnek (0.gün) kolostrum alımını takiben 8-12 saatler arasında alındı. Her bir kuzunun kan serum örneklerinde GKT ile pasif transfer durumları ölçüldü. Steril tüp içerisine % 25lik GKT solüsyonundan (glutardialdehyde 25% solution in water, Merck Labs., ABD) 20 µl, 30 µl distile su ve 500 µl kan serum örneği ilave edilerek koagülasyonun oluşması beklendi. Pıhtılaşma tüpün içindeki karışımı sallamak suretiyle ara ara kontrol edildi. <15 dakika ise pozitif/ şiddetli, 15-30 dakika pozitif/orta şiddet, 30-60 dakika pozitif/hafif şiddet > 60 dakika ise negatif sonucu olarak değerlendirildi.

3.3.2.2.Total protein düzeyinin belirlenmesi

TP ölçümleri, refraktometre ile gerçekleştirildi. Total protein ölçümü için gereken ilk örnek (0.gün) kolostrum alımını takiben 8-12 saatler arasında alındı. Ölçüm boyunca refraktometrenin kalibrasyonu sık sık tekrar edildi. Bunun için refraktometrenin prizmasına 1-2 damla distile su damlatılıp, gün ışığı kapağı hava kabarcığı oluşmayacak şekilde dikkatlice kapatıldı. Gözetleme bölümünden en alt çizgi seviyesinde ölçüm gözlemlendi. Her işlemten sonra prizma dikkatli bir şekilde kurulandı. Kalibrasyon tamamlandıktan sonra ölçümümüz için 1-2 damla kan serum

örneğini prizmaya damlatarak kalibrasyon işleminin aynısı tekrar edildi. Skalada denk gelen aralık ölçüm değerimiz olarak kaydedildi.

3.3.2.3.GGT düzeyinin belirlenmesi

GGT düzeyleri ise Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi laboratuvarında İlk 30 günlük dönem içerisinde haftalık düzenli ölçülerek (U/L) (Reflotron plus®, GGT kiti Roche, Almanya) pasif bağışıklık durumları takip edildi. GGT ölçümü için gereken ilk örnek (0.gün) kolostrum alımını takiben 8-12 saatler arasında alındı.

3.4.IGF-1 ve Growth hormon düzeylerinin belirlenmesi

IGF-1 ve GH'ın ELISA analizleri, Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Alınan kan örnekleri soğuk zincir koşullarında kısa süre içerisinde laboratuvara taşınarak 3000 rpm'de 10 dakika süresince santrifüj (Elektro-mag M4812P, Türkiye) edilerek, plazma numuneleri -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı. Analiz gününde plazma örnekleri GH ve IGF-1 konsantrasyonları belirlenmek amacıyla koyun spesifik ticari ELISA kitleri kullanılmıştır (SunRed Biotechnology Comp, Sheep GH Elisa kit Catalog no: 201-07-0075 ve SunRed Biotechnology Comp. Sheep IGF-1 Elisa kit Catalog no:201-07-0005). Laboratuvarında plazma numuneleri kit prosedürü doğrultusunda, double-antikör sandviç ELISA tekniği ile çalışılarak Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Sheep GH ve Sheep IGF-1 Elisa kitleri Koyun plazmasında GH ve IGF-1 seviyelerini belirlemek için double-antikör sandwich tekniği prensibine dayanmaktadır. Plazmada ölçülecek GH' un standart konsantrasyon aralığının en yükseği 12ng/ml; en düşük konsantrasyon 0.75ng/ml değerlerindedir (12, 6, 3, 1.5, 0.75ng/ml). IGF-1 değerlerinin ölçümünde ise standart konsantrasyonların en yükseği 600 ng/ml; en düşüğü 37.5ng/ml olarak hesaplanmıştır (600, 300, 150, 75, 37.5 ng/ml). ELISA kit prosedürü uygulanırken plazma numunelerinde hiçbir sulandırmaya ihtiyaç duyulmamıştır. GH ölçümü sonucunda standart grafiğinin R² değeri (çalışmanın % olarak doğruluğu) 0.997 (% 99); IGF-1 standart grafiğinin R² değeri de 1.00 (%100) olarak bulunmuştur.

3.5.İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerden; grup içindeki tekrarlı ölçümlerin analizi için normal dağılım gösteren gruplarda, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Freidman testi uygulandı. Gruplar arasındaki farkların belirlenmesi için normal dağılım gösteren gruplarda: t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann-Whitney U testi uygulandı.

IGF-1, GH açısından gruplar arasındaki istatistiki farklılıklar, kuzuların pasif transfer verilerinin hormon düzeyleri arasındaki korelasyon ve regresyon analizleri, canlı ağrılık kazancı düzeyinin pasif transfer durumu ve hormon düzeyleri arasındaki korelasyon ve regresyon analizleri uygulandı. Çalışmadaki bütün analizler SigmaStat paket programı ile yapıldı. (SigmaStat 3.1, GmbH, Germany)

4. BULGULAR

4.1. Hayvan Varlığı ve Klinik Muayene

Sunulan çalışmada kuzuların canlı ağırlıklarının çalışma ve kontrol grupları arasındaki farkları Tablo 1’de gösterildi (Tablo 1, Grafik 1). Gruplar arasında özellikle 0., 49. ve 63. günlerde canlı ağırlık düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1, Grafik 1). Sunulan çalışmada ishali grubu oluşturan kuzuların beden ısıları 39.04 ile 40.90, solunum sayıları 47,66 ile 68,93, kalp atım sayıları 86,53 ile 110,93 arasında olduğu belirlendi.. Sunulan çalışmada sağlıklı grubu oluşturan kuzuların beden ısıları 38.48 ile 38.73, solunum sayıları 37.73 ile 49.60, kalp atım sayıları 80.26 ile 10.46 arasında olduğu saptandı.

4.2. Gruplardaki etiyolojik etkenlerin değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada 15 ishali kuzudaki dışkı örneklerinin, hızlı tanı test kitleleriyle (Bionote Anigen rapid BoviD-5 Ag Test Kit[®], Güney Kore) muayenesi sonucunda 9 hayvanda Kriptosporidiozis pozitif olduğu tespit edildi. İshali kuzuların dışkı derecelendirmeleri 0, 1, 2 ve 3 olacak şekilde Wisconsin-Madison Üniversitesi Buzağı Sağlığı Skorumu listesinden uyarlanmıştır. Buna göre; 0: normal dışkı kıvamı, 1: pasta kıvamlı-yarı katı, 2: cıvık ancak altlığın üzerinde kalabilen, 3: su gibi, altlığın altına sızabilen kıvamda olacak şekilde belirlenmiştir. 15 ishali kuzudan Kriptosporidiozis enfeksiyonu pozitif olan 9 hayvanın 3 tanesinin dışkı skorunun 1 olduğu, 6 tanesinin ise 2 olduğu belirlenmiştir. Gıdai ishali kuzuların dışkı skorlarının hepsinin 1 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Kriptosporidiozis enfeksiyonu pozitif olan 9 kuzunun 8’inin ishallerinin 7.günde başladığı, bir tanesinin ise 14.günde başladığı kaydedilmiştir. Gıdai ishali kuzuların 2 tanesinin ishallerinin başlangıcı 14. gün, 4 tanesinin ise 7.gün olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hayvanlardan alınan dışkı örnekleri Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile boyanarak Kriptosporidiozis varlığı teyit edildi. İshali gruptaki diğer hayvanlarda dışkı analiz sonuçları negatif olarak gözlenmekle birlikte bu hayvanlarda klinik bulguların ve

emme refleksinin normal olması, ishalin 2-3 gün süre ile hafif seyretmesi ishalin kaynağının gıdai orijinli olabileceğini düşündürdü. Sunulan çalışmada maddi kısıtlamalardan dolayı Salmonella spp. gibi olası diğer etiyolojik nedenler değerlendirilememiştir.

4.3.Gruplardaki pasif transfer durumu test sonuçları

Doğum sonrası 8-12. saatler arası alınan kan örneklerinde (0.gün) TP (g/dL) seviyeleri ve GGT (U/L) seviyelerinin sırasıyla; ishalleri hayvanlarda $5.76 \pm 0,32$ g/dL ve 643 ± 48.2 U/L sağlıklı hayvanlarda ise 6.48 ± 0.39 g/dL ve 681 ± 67.3 U/L olarak tespit edildi. İki grup arasında herhangi bir istatistiki fark olmadığı belirlendi (Tablo 1, Grafik 2 ve Grafik 4). PTY'nin bir göstergesi olan kolostrum alımı sonrası (8-12. saat) 0.gün GKT (saniye) ölçüm sonuçlarının sağlıklı hayvanlarda $119,9 \pm 33.16$ sn., ishalleri hayvanlarda 164.18 ± 20.3 sn. olarak değiştiği saptandı (Tablo 1, Grafik 3). İki grup arasında farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Günler bazında TP, GKT ve GGT seviyelerindeki değişimler Tablo 1'de görülmektedir.

4.4.Gruplardaki post –partum IGF-1 ve GH düzeyleri

Doğum sonrası dönemde IGF-1 açısından tekrarlı (0.,7.,14.,21.,35.,49.,63. günler) ölçümlerdeki kan alım dönemleri arasında her iki grupta da istatistiki olarak bir fark tespit edilmemekle birlikte, ishalleri ve sağlıklı hayvanlara ait gruplar arasında istatistiki fark olduğu tespit edildi ($p < 0.01$). İshalleri gruptaki kuzularda IGF-1 düzeyinin (ng/ml) kolostrumun alımını takiben 216.12 ± 14.7 ng/ml düzeyinde olduğu belirlenirken, aynı kan alım zamanında sağlıklı hayvanlarda $172,95 \pm 14,22$ ng/ml düzeyinde olduğu saptandı ($p < 0.01$). İshalleri grupta 35. gün hariç IGF-1 düzeyinin 240 ng/ml ve 250 ng/ml arasında değiştiği, 35. gün ise $230,84$ ng/ml düzeyinde olduğu belirlendi ($p < 0.01$) (Tablo 1, Grafik 6).

İshalleri ve sağlıklı kuzulara ait GH düzeylerinin (ng/ml) tekrarlı ölçümlerine ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Günler bazında ishalleri ve sağlıklı kuzularda istatistiki bir farklılık saptanmazken, GH'nin 14. günde ishalleri grupta $2.99 \pm 0,25$ (ng/ml) sağlıklı grupta 1.94 ± 0.28 (ng/ml) ve 63. günde ishalleri grupta $2,55 \pm 0,22$ (ng/ml), sağlıklı grupta ise $1,79 \pm 0,20$ (ng/ml) düzeylerinde olduğu belirlendi

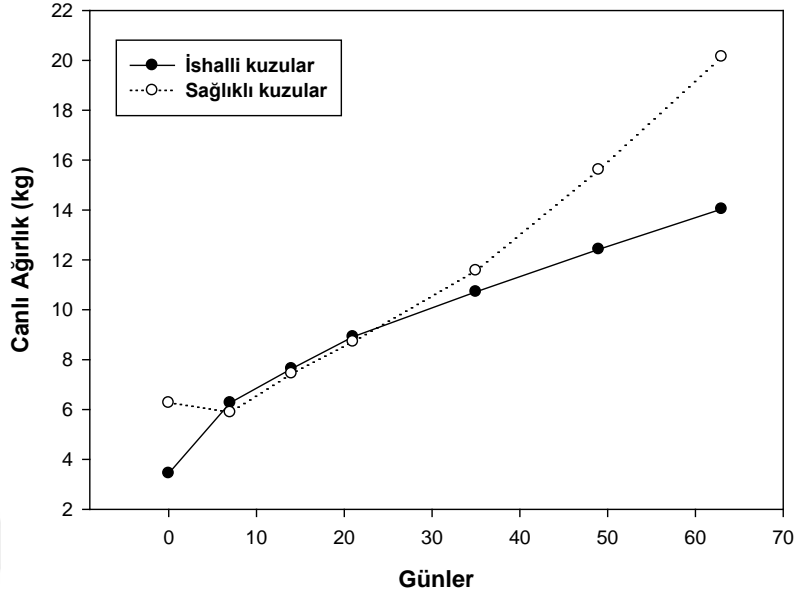
($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre ishaller grubundaki GH düzeylerinin sağlıklı kuzulara göre daha yüksek olduğu saptandı.



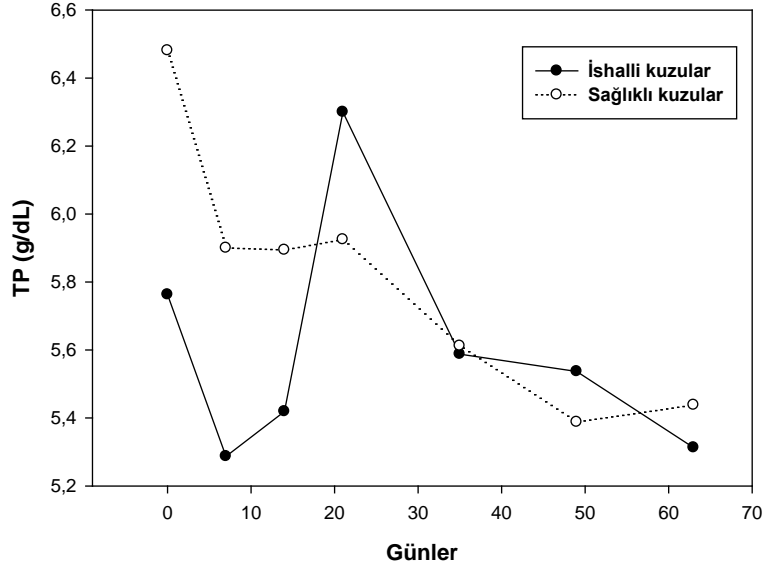
Tablo-1: İshalli (İ) ve sağlıklı hayvanların (S) canlı ağırlık total protein, gluteraldehit koagülasyon testi, GGT , IGF-1 ve GH değerlerinin tekrarlı ölçümlerinin ortalama (\pm SE) değerleri ve günler bazında iki grup arasındaki istatistiksel farkın tablosu.

	0.gün	7.gün	14.gün	21.gün	35.gün	49.gün	63.gün
Canlı ağırlık (kg)-İ	3,444 \pm 0,204 ^A	6,272 \pm 0,267	7,638 \pm 0,408	8,916 \pm 0,434	10,717 \pm 0,776	12,422 \pm 1,062 ^A	14,038 \pm 1,333 ^A
Canlı ağırlık(kg)-S	4,259 \pm 0,227 ^A	5,888 \pm 0,303	7,447 \pm 0,400	8,719 \pm 0,523	11,571 \pm 0,593	15,613 \pm 0,804 ^A	20,144 \pm 1,036 ^A
TP(g/dl)-İ	5,763 \pm 0,328	5,287 \pm 0,270	5,419 \pm 0,186	6,300 \pm 0,491	5,588 \pm 0,190	5,537 \pm 0,250	5,313 \pm 0,172
TP(g/dl)-S	6,481 \pm 0,395	5,900 \pm 0,212	5,894 \pm 0,121	5,925 \pm 0,164	5,612 \pm 0,111	5,388 \pm 0,0800	5,438 \pm 0,114
GKT(sn)-İ	164,188 \pm 20,3 ^A	240,563 \pm 50,865	375,313 \pm 80,433	367,643 \pm 80,496	336,083 \pm 79,711	235,385 \pm 33,540	224,467 \pm 39,720
GKT(sn)-S	119,938 \pm 33,160 ^A	293,938 \pm 43,354	217,563 \pm 27,743	284,875 \pm 35,053	330,625 \pm 40,568	277,688 \pm 38,558	339,313 \pm 50,910
GGT(U/L)-İ	643,714 \pm 48,202	387,700 \pm 63,644	208,363 \pm 25,246	164,156 \pm 19,286	130,512 \pm 9,580	153,106 \pm 26,576	128,813 \pm 12,207
GGT(U/L)-S	681,125 \pm 67,351	404,250 \pm 67,330	194,394 \pm 25,283	146,287 \pm 11,393	112,537 \pm 5,895	120,700 \pm 8,324	111,238 \pm 8,156
IGF-1(ng/ml)-İ	216,121 \pm 14,777 ^A	250,705 \pm 19,315* ^A	247,421 \pm 15,906* ^A	229,840 \pm 14,492 ^A	229,080 \pm 11,908* ^A	249,367 \pm 26,889* ^A	240,489 \pm 15,160* ^A
IGF-1(ng/ml)-S	172,951 \pm 14,228 ^B	181,327 \pm 16,675* ^B	184,802 \pm 15,426* ^B	182,086 \pm 11,489 ^B	174,343 \pm 8,841* ^B	170,012 \pm 8,685* ^B	177,955 \pm 8,305* ^B
GH(ng/ml)-İ	2,517 \pm 0,236	2,597 \pm 0,239	2,993 \pm 0,257 ^A	2,678 \pm 0,162	2,711 \pm 0,162	2,638 \pm 0,390	2,558 \pm 0,221 ^A
GH(ng/ml)-S	2,167 \pm 0,249	2,122 \pm 0,253	1,941 \pm 0,287 ^A	2,051 \pm 0,231	2,000 \pm 0,251	2,042 \pm 0,259	1,795 \pm 0,204 ^A

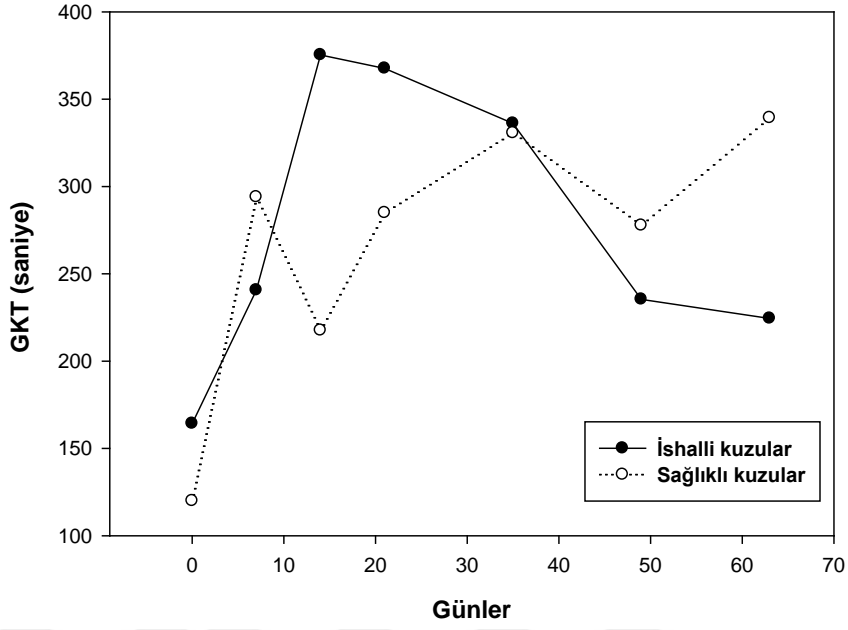
A,B: aynı parametre için sütun içerisindeki ölçümler arasındaki istatistiksel farkı ifade eder; p<0,05



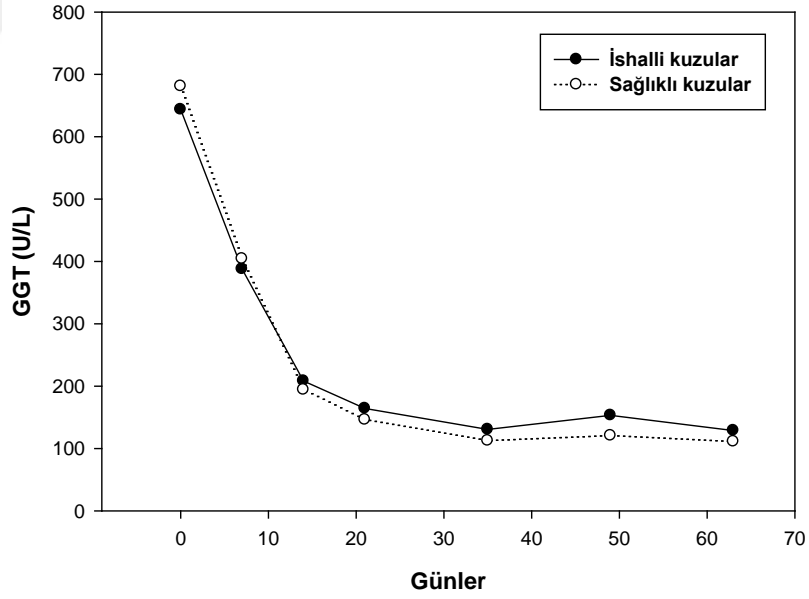
Grafik-1: Sağlıklı ve ishalli kuzularda günler bazında canlı ağırlıkların değişimleri



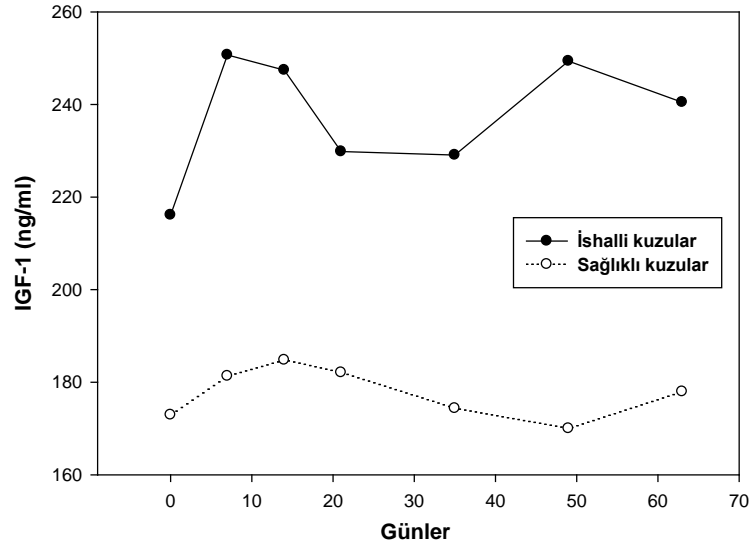
Grafik-2: Sağlıklı ve ishalli kuzularda günler bazında TP değerlerinin değişimleri



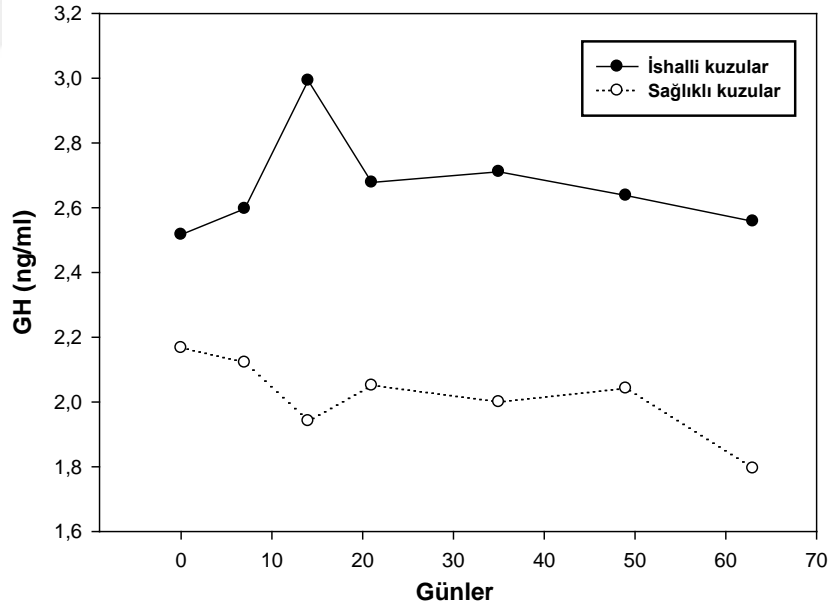
Grafik-3: Sağlıklı ve ishalleri kuzularda günler bazında GKT değerlerinin değişimleri



Grafik-4: Sağlıklı ve ishalleri kuzularda günler bazında GGT konsantrasyonlarındaki değişimler



Grafik-5: Sağlıklı ve ishalleri kuzularda günler bazında IGF-I konsantrasyonlarındaki değişimler



Grafik-6: Sağlıklı ve ishalleri kuzularda günler bazında GH konsantrasyonlarındaki değişimler

4.5.PTY, IGF-1 ve GH arasındaki ilişkinin yorumlanması

Sunulan çalışmada sağlıklı kuzuların oluşturduğu grupta TP ve GH arasında 0 ve 21. günlerde ($p<0.05$), IGF-I ve GH arasında 7. ve 35. günlerde ($p=0.01$ ve $p<0.01$) korelasyonun varlığı tespit edilmiştir. İshalli kuzuların oluşturduğu grupta canlı ağırlık ve IGF-I arasında 35., 49. ve 63. Günlerde ($p<0.01$), canlı ağırlık ve GH arasında 63. Günde ($p=0.01$), GKT ve GH arasında 0. Günde ($p<0.05$), IGF-I ve TP arasında 21. Günde ($p<0.05$), GGT ve GH arasında 7. Günde ($p=0.01$), IGF-I ve GH arasında 0., 7., 14., 49. ve 63. Günlerde ($p=0.05, p<0.05, p=0.01, p<0.01$) korelasyon varlığı tespit edilmiştir. Canlı ağırlık, GKT, GGT, IGF-1 ve GH düzeyleri arasında korelasyon katsayı değerleri ve istatistiki önem sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

Tüm parametrelere ilişkin regresyon analizi sonuçlarına göre formüller, istatistiki önem düzeyleri ve R^2 değerleri Tablo 3’de verilmiştir. Multiple lineer regresyon analizi sonuçlarına göre ishalleri kuzuların oluşturduğu grupta IGF-1 parametresi bağımlı değişken; canlı ağırlık, GKT, TP, GH bağımsız değişkenler olmak üzere 21. gün ($p<0.05$) ve 49. günlerde ($p<0.01$) istatistiki olarak önemli bulundu. İshalleri kuzuların oluşturduğu grupta multiple lineer regresyon analizinde GH bağımlı değişken olmak üzere 7. ($p<0.05$), 14. ($p<0.05$), 49. ($p<0.01$) ve 63. ($p<0.05$) günlerde istatistiki olarak önemli bulundu. Sağlıklı kuzuların oluşturduğu grupta multiple lineer regresyon testinde GH bağımlı değişken olmak üzere 7. günde ($p<0.05$) istatistiki olarak önemli bulundu.

Lineer regresyon analizinde GH bağımlı değişkeninde 0. günde ishalleri kuzuların oluşturduğu grupta IGF-1 ve GKT düzeylerinde ($p<0.05$) düzeyinde, 7. günde IGF-1 ve GGT düzeyi ile ($p<0.05$), 14. günde IGF-1 ile ($p<0.05$), 49. günde canlı ağırlık ile ($p<0.001$) 63. günde IGF-1 ve canlı ağırlık ile ($p<0.01$) arasında istatistiki önem tespit edildi. Lineer regresyon analizinde IGF-1 bağımlı değişkeninde 21. günde total protein ($p<0.05$) 35. günde canlı ağırlık ile ($p<0.01$), 49. günde canlı ağırlık ile ($p<0.01$), 63. günde canlı ağırlık ile ($p<0.01$) istatistik önem olduğu belirlendi. Lineer regresyon analizinde sağlıklı kuzuların oluşturduğu grupta GH bağımlı değişkeninde 7., 21. ve 35. günlerde ($p<0.05$) düzeyinde istatistiki olarak önem bulundu (Tablo 3).

Tablo 2 İshalli ve sağlıklı grubu oluşturan kuzularda parametreler arası korelasyonu analizi sonuçları							
	0	7	14	21	35	49	63
CA İ / TP İ	0.56/<0.05*						
CA İ / IGF-1 İ					-0.66/<0.01**	-0.67/<0.01**	-0.63/<0.01**
CA İ / GH İ							-0.71/<0.001***
GKT İ / GH İ	0.54/<0.05*						
TP İ / GGT İ							-0.54/<0.05*
IGF-1 İ / TP İ				0.55/<0.05*			
GGT İ / GH İ		0.58/<0.01**					
IGF-1 İ / GH-İ	0.48/=0.05*	0.57/<0.05*	0.61/<0.01**			0.80/<0.01**	0.71/<0.01**
TP S / GH S	-0.54/<0.05*			-0.51/<0.05*			
TP S / GGT S		0.59/=0.01**					
TP S / GKT S			-0.78/<0.01**			-0.54/<0.05*	-0.65/<0.01**
CA S / GGT S				0.55/<0.05*			
GGT S / GKT S							0.48/=0.05*
IGF-1 S / GH S		0.60/=0.01**			0.58/<0.01**		

*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001
İ:İshalli kuzuların oluşturduğu grubu ifade eder. S:Sağlıklı kuzuların oluşturduğu grubu ifade eder. CA:Canlı ağırlık

Tablo-3: İshalli ve sağlıklı kuzulara ait gruplarda IGF-1 ve GH bağımlı değişkinlerine ait regresyon analizi sonuçları.			
Parametre	Multiple Lineer ve Lineer Analiz Formülleri	p	R²
IGFI-21	$IGFI21 = 70,632 - (19,026 * W21) + (37,946 * TP21) + (0,0288 * GKT21) + (0,369 * GGT21) + (9,905 * GH21)$	0,022	0,759
IGFI-49	$IGFI49 = 331,653 - (10,752 * W49) - (17,518 * TP49) - (0,00391 * GKT49) + (0,149 * GGT49) + (49,893 * GH49)$	0,005	0,871
GH-7	$GH7 = 0,183 - (0,0217 * W7) + (0,00483 * TP7) + (0,000283 * GKT7) + (0,00206 * GGT7) + (0,00662 * IGFI7)$	0,049	0,627
GH-14	$GH14 = 2,534 - (0,0582 * W14) - (0,166 * TP14) + (0,0000425 * GKT14) - (0,00378 * GGT14) + (0,0104 * IGFI14)$	0,05	0,583
GH-49	$GH49 = -5,694 + (0,0701 * W49) + (0,808 * TP49) + (0,00145 * GKT49) - (0,00526 * GGT49) + (0,0131 * IGFI49)$	0,010	0,840
GH-63	$GH63 = 1,063 - (0,0717 * W63) + (0,114 * TP63) + (0,00130 * GKT63) + (0,00186 * GGT63) + (0,00569 * IGFI63)$	0,050	0,658
GHS-7	$GHS7 = 5,866 - (0,119 * WS7) - (0,751 * TPS7) - (0,00182 * GKTS7) + (0,00154 * GGTS7) + (0,00719 * IGFI7)$	0,05	0,582
GH-0	$GH0 = 0,837 + (0,00777 * IGFI0)$	0,05	0,237
GH-0	$GH0 = 1,484 + (0,00629 * GKT0)$	0,03	0,294
GH-7	$GH7 = 0,829 + (0,00705 * IGFI7)$	0,021	0,324
GH-7	$GH7 = 1,740 + (0,00221 * GGT7)$	0,017	0,346
GH-14	$GH14 = 0,556 + (0,00985 * IGFI14)$	0,012	0,372
GH-49	$GH49 = -0,267 + (0,0116 * IGFI49)$	0,00012	0,645
GH-63	$GH63 = 0,0718 + (0,0103 * IGFI63)$	0,002	0,505
GH-63	$GH63 = 4,224 - (0,119 * W63)$	0,002	0,514
GHS-7	$GHS7 = 0,458 + (0,00918 * IGFI7)$	0,013	0,367
GHS-21	$GHS21 = 6,304 - (0,718 * TPS21)$	0,044	0,260
GHS-35	$GHS35 = -0,909 + (0,0167 * IGFI35)$	0,016	0,346
IGFI-21	$IGFI21 = 127,401 + (16,260 * TP21)$	0,027	0,303
IGFI-35	$IGFI35 = 338,700 - (10,229 * W35)$	0,005	0,444
IGFI-49	$IGFI49 = 462,494 - (17,157 * W49)$	0,004	0,459
IGFI-63	$IGFI63 = 342,025 - (7,233 * W63)$	0,008	0,404
GGTS-63	$GGTS63 = 84,803 + (0,0779 * GKTS63)$	0,050	0,237

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kuzularda neonatal dönemde mortalitenin en önemli nedenleri arasında ishaller yer almaktadır. Bunlar arasında gıda kaynaklı nedenlerden bahsetmek mümkünse de, sıklıkla enfeksiyöz nedenler rol oynamaktadır. Enfeksiyöz nedenler arasında *Eschereshia coli*, *Salmonella spp.* ve *Listeria spp.* gibi bakteriyel etkenlerin yanı sıra *Adenovirus*, *Astrovirus*, *Bunyavirus* ve *Calicivirus* gibi viral etkenler de yer almaktadır. Bunların dışında protozer etkenlerden *Kriptosporidium spp.* ve *Giardia spp.*'nin neonatal dönemde ciddi ishal tablolarına yol açtığı bilinmektedir. Özellikle kuzuların hayatlarının ilk 1 haftalık döneminde sıklıkla ishal tablolarına yol açan *E. coli* ishallerinin farklı formlarda ishalleri neden olduğu belirtilmektedir. Sarımsı yumuşak ve sulu kıvamlı ishal, ortalama 2-3 gün sürmekte, kuzularda letarji, kilo kaybı ve nadiren ölümlere neden olmaktadır (Ahrar, 2006; Wani ve ark., 2013; Martella ve ark., 2015). *Kriptosporidium spp.* ile ilişkili ishal tablolarında, genellikle klinik bulgular 5-20 günlük kuzu ve oğlaklar arasında akut ishal tablosu ile karakterizedir. Özellikle 5-10 günlük dönemlerde çeşitli sürülerde insidansın pik yaptığı rapor edilmiştir. İshale dehidrasyon, kilo kaybı, tenesmus, rektal prolapsus ve ölüm eşlik edebilir (Foreyt, 1990; Paraud ve Chartier, 2012). Sunulan çalışmada, 15 tane ishalleri kuzuyu içeren grubun 9'unda, yapılan hızlı ELISA testleri sonucunda *Kriptosporidium spp.* tespit edilmiştir. Hızlı test kiti içeriğinde bulunan *E.coli*, *Rotavirus*, *Coronavirus* ve *Giardia spp.* açısından ise negatif sonuç elde edilmiştir. Çalışma esnasındaki dışkı değerlendirmeleri, neonatal dönemin herhangi bir döneminde ishal olan kuzuların dışkılarının muayene edilmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Diğer hayvanlardaki ishaller; hayvanlardaki klinik parametrelerin normal olması nedeniyle gıda kaynaklı olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmadaki maddi kısıtlamalardan dolayı ishale neden olabilecek olası diğer bakteriyel etkenler (*Salmonella spp.* vb.) çalışma içerisinde değerlendirilememiştir.

Kuzularda mortalite, özellikle perinatal ve neonatal periyotta yüksek oranda gözlenmekte olup, genetik, çevresel, bakım, besleme ve yönetim gibi etmenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Bekele ve ark., 1992a). Yapılan çalışmalarda mortalite oranı üzerinde ırk, cinsiyet, doğum ağırlığı, pasif transfer durumu, mevsim, annenin yaşı, ikiz doğum, etiyolojik etkenlere maruz kalma durumunun önemli olduğu bildirilmektedir (Sawyer ve ark., 1977; Wiener ve ark., 1983; Nash ve ark., 2001). Neonatal dönemde bazı etiyolojik ajanların yukarıda bahsedilen hazırlayıcı faktörlerin eşliğinde gastrointestinal alanda meydana getirdikleri dejeneratif değişiklikler sonucu; ishal, maldigesyon, malabsorpsiyon, hipovolemi, nutrisyonel yetersizlik ve endotoksemiye bağlı klinik sonuçlar mortalite oranı üzerinde etkili olmaktadır (Holland, 1990; Binns ve ark., 2002). Sunulan çalışmada sağlıklı ve neonatal dönemde ishal bulguları olan kuzuların gelişim ve klinik parametreleri irdelenmiştir. Bu bağlamda kuzuların pasif transfer durumlarının belirlenmesi için GKT testleri, TP düzeyleri ve GGT seviyeleri belirlenerek ortaya konmuştur. Bununla birlikte çalışma süresince canlı ağırlık kazançları belirlenmiş ve GH düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma esnasında ishalleri hayvanlardan dışkı örnekleri alınarak hızlı tanı test kitleri ile etiyolojik nedenler belirlenmiştir. Diğer taraftan sunulan çalışmada ishal nedenlerinin mortalite üzerinde etkilerinin irdelenmesi için yeterli sayıda kuzu çalışmada kullanılmadığı ve takipteki zorluklardan dolayı neonatal dönemdeki mortalite oranları değerlendirilememiştir. Diğer taraftan çalışma kapsamındaki kuzuların canlı ağırlıkları belirlenerek etiyolojik nedenlerin neonatal periyottaki hayvanların canlı ağırlık kazançları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada canlı ağırlık değişimleri 0.günde ishalleri hayvanlarda $3,44 \pm 0,2$ kg, sağlıklı hayvanlarda ise $4,2 \pm 0,2$ kg olarak tespit edilmiştir ($p < 0,05$). 7., 14., 21. ve 35. günlerde istatistiki olarak bir fark olmamakla birlikte, 49. ve 63. günlerde istatistiki olarak önemli fark tespit edilmiş olup, sırasıyla ishalleri ve sağlıklı hayvanların canlı ağırlıkları $12,42 \pm 1,06$ kg, $15,61 \pm 0,80$ kg ve $14,03 \pm 1,33$ kg, $20,14 \pm 1,03$ kg olarak tespit edilmiştir ($p < 0,05$). İshal etkenlerinin kuzuların verim parametreleri üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte Sweeny ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 2 aylık yaşa kadar görülme potansiyeline sahip *Kriptosporidium* spp. ve *Giardia* spp. gibi protozoer etkenler açısından pozitif kuzuların canlı ağırlıkları ve gelişim

oranlarının etkenin negatif olduğu kuzulara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Sweeny ve ark., 2011). Ralston ve ark. (2003) tarafından buzağular üzerinde yapılan bir çalışmada ise *Kriptosporidium andersoni*'nin günlük canlı ağırlık kazancı üzerinde istatistiki olarak önemli bir etkisi olmadığını bildirmekle birlik günlük kuru madde tüketimini istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$) düşürdüğü bildirilmektedir. Sunulan çalışmada 49. ve 63. Günlerde *Kriptosporidiozis* pozitif kuzuların canlı ağırlıklarının sağlıklı kuzuların canlı ağırlıklarından düşük olması karkas ve canlı ağırlık kazancı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu göstermektedir. İleriki çalışmalarda farklı etiyolojik etkenlerin canlı ağırlık kazancı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi suretiyle kuzu ishallerinin sadece moratalite üzerindeki etkili olmadığı, karkas kalitesi ve kondisyon üzerindeki etkilerinin de vurgulanması gerekmektedir.

Maternal antikolar diğer ruminant türlerinde olduğu gibi kuzularda enfektif etkenlere karşı korunma ve hayatta kalma oranları üzerinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Özellikle aktif immun yanıt 2 haftalıktan sonra önem kazanmakta, bu döneme kadar olan süreç ve sonrasında da kolostral transfer hayati önem taşımaktadır. Neonatal ruminantlarda, kısa sürede gelişen abomasal sekresyon üretimi, proteolitik aktivitede artış ve ince barsaklardan immunglobulinlerin emilmesinin azalmasından dolayı, kolostrumun kuzu tarafından hayatının ilk gününde yeteri miktarda alınması gerekmektedir (Alves ve ark., 2015). Kuzularda ilk günde 180-210 ml/kg oranında kolostrum alımının pasif transferin gerçekleşmesi için yeterli olacağı belirtilmektedir (Mellor ve Murray, 1986). Yapılan çeşitli çalışmalarda PTY olan kuzuların yaşamlarının ilk haftasında yüksek ölüm riskine sahip olduğu, mortalite oranının ise %80'e kadar ulaşabildiği belirtilmektedir (Ahmad ve ark., 2000; Hodgson ve ark., 1992; Khan ve Ahmad, 1997). Sunulan çalışmada sağlıklı ve ishalleri kuzuların doğumlarından sonra annelerinin altında kalarak kolostrum almaları sağlandı. Bu esnada herhangi bir uygulama yapılmadı. Bütün kuzuların anneleri ile olan bağları ve annelerini emme isteklerinin normal olduğu gözlemlendi. Kuzuların kas aktivitelerinin klinik olarak normal olduğu, beyaz kas hastalığı ve enzootik ataksi ile uyumlu klinik bulgular açısından bütün kuzular irdelenerek bu hastalıkların varlığı elimine edildi. Koyun sürülerinde kolostrum alımının sığır sürülerinde olduğu gibi iatrojenik olarak gerçekleştirilmesi maliyeti ve

işçiliği arttıran bir faktördür. Bu nedenle sürülerde pasif transferin yeteri miktarda gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrolü daha büyük önem kazanmaktadır. Sunulan çalışmada, saha şartlarında koyun sürülerinde uygulanabilirliği yüksek pratik testlerin önemine dikkat çekilmiştir.

Kolostrum, zengin immunoglobulin içeriğinin yanı sıra koruyucu ve besleyici maddeleri ile de ruminantlar için vazgeçilmez bir besin kaynağıdır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda kolostrum içeriğindeki IgG düzeyleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu varyasyon; ırklar arası farklılıklar, kolostral antikörlerin ölçümüyle ilgili yöntem farklılıkları, koyunların yaşlı ya da genç oluşlarıyla ilişkili olabilir. Buna ek olarak kuzularda genel olarak kabul edilmiş kritik bir IgG değerinden bahsetmek mümkün olmamakla birlikte bazı çalışmalarda 15 mg/ml'in altındaki değerler PTY olarak belirtilmektedir (de Fátima Matias da Silva ve ark., 2009; Turquino ve ark., 2010; Monteiro ve ark., 2018). Sunulan çalışmada, çalışmanın bütçesi ile ilgili olarak PTY'nin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilen IgG düzeyi belirlenmemiştir. İlerleyen çalışmalarda serum IgG düzeyi ile gelişim parametrelerinin irdelenmesinin yanında, gelişim parametreleriyle koyun sürülerindeki ırksal farklılıkların da dikkate alındığı çalışmaların kuzu mortalitesi ve üretken parametrelerin değerlendirilmesinde daha etkili olacağı düşünülmektedir.

Saha şartlarında, kolostrum kalitesinin ve kuzularda pasif transfer durumunun ortaya konmasına yönelik, total IgG konsantrasyonu ile korelasyon gösterdiği rapor edilen pratik testler kullanılmaktadır. Bu konu ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda serum IgG düzeyi ile TP, GGT, GKT testi, çinko sülfat turbidite testi gibi birçok testin pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, dehidrasyon olmaksızın kuzularda TP'nin 4,5 g/dl'nin altında olmasının PTY ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Turquino ve ark., 2010). Alves ve ark. (2015), yaptıkları bir çalışmada TP seviyesi 5 g/dl'nin altında olan kuzuları PTY olarak nitelmiştir (Alves ve ark., 2015). Turquino ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, biüret tekniği ile tespit edilen TP düzeyi ile IgG arasında yüksek korelasyon tespit edilirken refraktometre ile tespit edilen TP düzeyi arasında bir korelasyon olmadığı not edilmiştir (Turquino ve ark., 2010). Sunulan çalışmada PTY'nin belirlenmesi için TP düzeyi, GGT düzeyi ve GKT düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmada refraktometre ile TP tayini yoluyla PTY değerlendirilmesi yapılması; testin pratik olması, maliyetinin düşük olması ve kısa sürede uygulanabilir olmasıyla ilişkilidir. Bu açıdan bakıldığında birçok pratisyen hekim tarafından saha şartlarında kullanılabilirliği yüksek olarak görülmektedir. Bunun yanında refraktometre cihazının kalibrasyonu ile ilgili sıkıntılardan dolayı hatalı değerlendirmeler söz konusu olabilir. Ayrıca kişisel değerlendirmelerde yapılan hatalar testin sensitivitesinin azalmasına neden olan hususlar olarak belirtilmektedir. Çalışmada doğumu takiben ve kolostrum alımı sağlandıktan sonra alınan kan örneklerinde, refraktometrenin kalibrasyonunun yapılması akabinde değerlendirmeler yapılmıştır. İshalli ve sağlıklı kuzularda refraktometre ile ölçülen TP seviyesinin 0.günde 5 g/dl'nin altında olmadığı, ortalama TP seviyelerinin sağlıklı kuzularda $6,481 \pm 0,395$ g/dl, ishallerde ise $5,763 \pm 0,32$ g/dl olduğu belirlenmiştir. İki grup arasında istatistik olarak önemli bir fark bulunmazken, ishallerdeki hayvanlardaki ortalama TP seviyesinin sağlıklı hayvanlara göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca doğumu takiben alınan kan örneklerinde GGT ve GKT değerleriyle TP seviyelerinin arasında bir korelasyonun olmadığı tespit edilmiştir. Sunulan çalışmanın sonuçları doğrultusunda Turquino ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmadaki sonuçlarla uyumlu olarak refraktometre ile PTY tespitinin yapılmasında IgG gibi altın standart olarak kabul edilen diğer doğrulama testlerinin de kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir.

Tam kan örneklerinden yapılan GKT, yetişkin sığırlarda hipergamaglobulineminin ortaya konması için pratik bir test olarak bilinmektedir. GKT, proteinler üzerindeki yüksüz amino gruplarının, görünür bir pıhtı oluşturan aldehit grupları ile çapraz bağlar oluşturması temeline dayanmaktadır. Düşük miktarlardaki glutaraldehit konsantrasyonu albümin ile reaksiyona girmemekle birlikte fibrinojen ile çapraz bağlar oluşturabilmektedir. Ancak oluşan bu etki göz ardı edilebilecek düzeylerde şekillenmekte, bu nedenle pıhtı oluşumu, çoğunlukla gama globülinlerinin jelasyonuna bağlanabilmektedir. Diğer yandan Liberg ve ark. (1981) tarafından yapılan bir çalışmada hiperfibrinojeneminin GKT'nin sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceğini bildirmiştir. Tennant ve ark., (1979) tarafından neonatal buzağılarda gama-globulin konsantrasyonlarını tahmin etmek için GKT'nin bir modifikasyonunu tarif etmişlerdir. Bu yöntem, tam kanın aksine, fibrinojenin

potansiyel etkileşimini ortadan kaldırarak serum kullanımını içermektedir. Bu çalışmada, 50 mL% 10 glutaraldehit, 0.5 mL serum içine eklenmiştir. Numuneler daha sonra 1 saat boyunca pıhtı oluşumu için gözlenmiş, 5 dk'ya kadar pıhtı oluşumunun gözlenmesi pasif transferin göstergesi olduğu kabul edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, testin sensitivitesinin 0,41 ila 1,00 arasında ve spesifitesinin ise 0,85 ila 1,00 arasında yer aldığı bildirilmektedir (Weaver ve ark., 2000). Sunulan çalışmada, sadece sağlıklı gruba ait kuzulardan birisinde GKT süresinin 5 dk'nın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. İshalli gruptaki hayvanların hepsinin GKT sürelerinin 5 dk'nın altında kaldığı tespit edilmiştir. GKT ile kolostrumu alımı takiben kuzularda diğer pasif transfer belirteçleriyle bir korelasyon tespit edilmemiştir. GKT testi sahada pratik olarak kullanılabilirliği olan bir test olarak birçok çalışmada önerilmektedir. Bununla birlikte iatrojenik hatalar, hazırlanan solüsyonun tazeliği ve kan serumunda hemoliz varlığı gibi faktörler sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir. Sunulan çalışmada, GKT ve TP arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon ve regresyon analizi sonuçları tespit edilmemekle birlikte her iki test sonuçlarına göre gruplarda, sağlıklı kuzulardaki bir kuzu hariç, pasif transfer yetmezliği tablosunun kuzularda şekillenmediği görülmektedir.

Kolostrum, birçok enzim konsantrasyonu açısından, kan serumuna kıyasla çok daha yüksek düzeylerde enzim konsantrasyonları içermektedir. Bu parametrelerden birisi olan GGT enzimi, safra kanalı hastalıklarının tanısında kullanışlı bir parametre olmakla birlikte sığırlarda olduğu gibi koyun kolostrumunda da serum aktivitesine göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda seyretmektedir (Zarrilli ve ark., 2003). Maden ve ark. (2003) serum GGT aktivitesinin sensitivitesinin % 100, spesifitesini ise % 68 olarak değerlendirmiştir. Bu durum aynı zamanda GGT'nin kuzuya kolostral tranferine neden olmakla birlikte hem kolostral kalitenin hem de kuzulardaki pasif transfer durumunun ortaya konmasında kullanışlı bir parametre olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Diğer taraftan kuzularda GGT'nin klirensinin hızlı olmasından dolayı kuzunun ilk günleri hariç neonatal hayatının ileri dönemlerinde GGT ile ilgili pasif transfer durumu hakkında yorum yapabilmeyi güç hale getirmektedir (Pauli 1983; Tessman ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada ilk gün GGT düzeyi ile IgG düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve $\ln[\text{IgG}]$ (mg/dL) = 2.251 + 0.700 X $\ln[\text{GGT}]$ (U/L) + 0.378 X Kuzu Yaşı formülünü

kullanarak total IgG konsantrasyonunun tahmin edilebileceği belirtilmektedir (Britti ve ark., 2005). Bu çalışmada 10 mg/ml'nin altındaki IgG değerleri PTY olarak nitelendirilmiştir. Yapılan çalışmalar temelinde geleneksel olarak kuzularda 1. gün GGT'nin kabul edilmiş bir cut-off değerine rastlamamakla birlikte, Britti ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada total IgG'nin 1000 mg/dl düzeyindeki değerlerinin, 774 IU değerindeki GGT düzeyi ile eş değer olduğu belirtilmektedir. Sunulan çalışmada sağlıklı hayvanların oluşturduğu grupta 7 hayvanın GGT seviyesinin doğum sonrası kolostrum alımını takiben (0. Günde) 700 IU'nin altında olduğu belirlenmiştir. İshalli grubu oluşturan hayvanlarda ise 6 tane kuzunun 700 IU'nin altında olduğu belirlenmiştir. Sunulan çalışmada, GGT'nin diğer ölçüm günlerinde giderek azalmasının klirensinin hızlı olmasıyla ilişkili olabileceği, kuzularda sadece kolostrumun alımını takiben değerlendirilmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

Dolaşımdaki IGF-1; büyüme hormonuna yanıt olarak karaciğer ve birçok dokuda üretilen ve yaygın bir şekilde dağılıma sahip olan bir hormondur (Bhutta ve ark., 1999). Primer olarak IGF-1, barsak onarımı ve gelişimi ile ilgili olmasıyla birlikte normal doku büyümesi ve tamirinde de önemli rol oynar. Bunun yanında, IGF-1 ve GH; doku amino asitlerini destekleyerek anabolizmayı kolaylaştıran etkilere sahiptir. Dokulardaki IGF-1 sentezi; GH sekresyonu, daha az ölçüde insülin sekresyonu ve belirgin bir şekilde beslenme durumuyla ilişkilidir. Ayrıca IGF-1 ve GH'un ekzojen uygulamaları nın hücrel olarak besin kullanımı ve büyümeyi arttırdığı not edilmiştir. Yapılan çalışmalarda IGF-1'in plazma konsantrasyonları neonatal dönemdeki kuzularda yüksek seviyelerde tespit edilmektedir. Doğum sonrasındaki dönemde plazma IGF-1'deki artış yalnızca birkaç hafta süreyle devam etmektedir. Kuzuların hayatlarının daha sonraki dönemlerinde IGF-1 düzeyi, yetişkin dönemdeki koyunlarda elde edilen seviyelerde gözlenmiştir. Doğum sonrası IGF-1'in bu artışı hepatosomatotrofik reseptörlerin varlığı ile açıklanmaktadır. Sütten kesildikten sonra gözlemlenen plazma insülin ve IGF-1 konsantrasyonundaki azalma, absorbe edilen besinlerin yapısında bir değişiklik ile ilişkili olmasının dışında, besin absorpsiyonundaki eksiklik nedeniyle meydana gelebilmektedir (Gluckman ve Butler, 1983). GH, fetal vücut kompozisyonunu etkileyebilmesine rağmen (Stevens ve Alexander, 1986), doğumdan sonraki döneme kadar büyüme regülasyonunda

önemli bir rol oynamaz. Bu durum kuzularda hepatik membranlarda somatotrofik reseptörlerin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Fetüste, IGF-1'in plazma konsantrasyonları geç gestasyonda progresif olarak artmasına ek olarak doğumdan 3-6 gün sonraki dönemde belirgin şekilde yükselir (Gluckman ve Butler, 1983). Gluckman ve Butler (1983) tarafından yapılan bir çalışmada, IGF-1'deki bu değişim üzerinde monogastrik temelli beslenmeden poligastrik beslenmeye geçişin mi yoksa yaşa bağlı olarak mı geliştiği tam olarak açık değildir. Neonatal ruminantdaki plazma IGF-1 düzeyindeki dalgalı seyrin, genç ruminantlarda beslenmenin somatotrofik eksen üzerindeki belirgin etkisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu durumun, IGF-1 sekresyonu'nun gelişmekte olan GH bağımlılığı ile kısmen ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (Breier ve ark., 1986). Sunulan çalışmada, fetal dönemdeki IGF-1 düzeyi ile IGF-1 bağlayıcı protein ve reseptör düzeyleri değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, IGF-1 ve GH'nun postnatal 63. güne kadarki günlerdeki değişimleri izlenerek, ishaller ve sağlıklı hayvanlardaki farklar irdelenmiştir. Sağlıklı ve ishaller gruplardaki hayvanlarda IGF-1 ve GH düzeylerinde grup içlerinde kan alma dönemlerinde istatistiki anlamda bir fark gözlenmemekle birlikte ishaller hayvanlardaki IGF-1 düzeyinin sağlıklı hayvanlardaki düzeyden istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.05$, 0.01) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı hayvanların oluşturduğu grupta doğum sonrasındaki 2. haftaya kadar olan dönemde istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte ilk günlük seviyeye göre IGF-1 düzeyinin arttığı, 2. haftadan itibaren yine istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüş eğiliminde olduğu gözlemlenmektedir. Doğum sonrası hepatik GH reseptörlerin gelişmeye başlamasıyla birlikte IGF-1'deki geçici artışın GH'nun karaciğerde IGF-1 salgılanmasının stimüle edilmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum ishaller grupta istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte 14. günde ilk gündeki düzeyine göre yüksek olmasıyla benzerlik göstermektedir. Bu grupta 49. günde 14. gündeki benzer seviyelerde gözlenmesinin gıda alımındaki değişiklik ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan sağlıklı hayvanları oluşturan grupta sadece 7. günde IGF-I ve GH düzeyleri arasında korelasyonun varlığı postnatal erken dönemde GH ve IGF-I arasındaki ilişkinin tam olarak şekillenmediği bilgisini güçlendirmektedir. Bununla birlikte ishaller hayvanların oluşturduğu grupta 0., 7., 14. günlerde GH ve IGF-I arasında

korelasyonun varlığı, inflamasyon tablosunun her iki hormon düzeyini birden indükleyerek GH ve IGF-I arasındaki ilişkiyi postnatal erken dönemde potansiyalize edebileceği kanısını uyandırmıştır.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ishal gibi malabsorbsiyon ve maldigesyon tablolarının IGF-1 seviyesinde azalmaya, GH seviyelerinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir (Deboer ve ark., 2017). Ayrıca intestinal inflamasyon ve buna bağlı salgılanan endotoksinler, GH'yla ilişkili direnç meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda, IGF-1'deki belirtilen bu düşüşün gelişen dirençle ilişkisi olabileceği belirtilmektedir (Wang ve ark., 2016). Bu bulguların aksine, Bhutta ve ark. (1999) şiddetli enfeksiyonların hem IGF-1 üretimini hem de plazmadaki IGF bağlayıcı protein 3 için ilgili bir proteazın indüksiyonunu etkilediğini ortaya koymuşlardır. Bir diğer çalışmada, koyunlarda maya enjeksiyonunu takiben geliştirilen akut faz reaksiyonu sonrasında GH ve IGF-1 düzeylerinde belirgin bir artışın olduğu bildirilmiştir (Moore ve ark., 1995). Ayrıca, enfeksiyon modellerinin GH ve IGF-1 değişimlerinde oluşturduğu değişimlerin izlendiği bir çalışmada, E.coli'nin neden olduğu mastitis vakalarında GH düzeylerinde bir artış olduğu IGF-1 düzeyinde kontrol grubuyla bir fark gelişmediği bildirilmektedir. Kalıcı ishali olan yetersiz beslenen çocukların iyileşmesinde serum IGF-1'deki artış, beslenme ve ishal iyileşmesinin önemli ve hassas bir ölçümünü sağlayabileceğini göstermektedir (Bhutta ve ark., 1999). İshalli gruptaki IGF-1 düzeylerinin literatür verilerine göre maldigesyon ve malabsorpsiyon durumu ile ilişkili olarak sağlıklı hayvanlardaki verilerden daha düşük olması beklenirken sunulan çalışmada ishallerdeki IGF-1 düzeyi daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bu durum kolostrum ve süt içeriğindeki IGF-1 düzeyi ile direkt olarak ilişkili olabilir. İshallerdeki hayvanlarda özellikle 14 ve 63. günlerde anlamlı olarak GH düzeyinin yüksek olmasının da IGF-1'in karaciğerden daha yüksek oranda stimüle edildiğini düşündürmektedir. Ayrıca, ishallerdeki gruptaki kuzularda GH'nun yükselişi; Brückman ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmayla uyumlu olarak enfektif ishal tablolarında GH düzeyinin yükselmesinin barsak permeabilitesinde azalmaya neden olması ve endotoksinlerin barsak lümeninden sistemik dolaşıma geçişinin azaltılarak inflamatuvar yanıtın şiddetinin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Brückmann ve ark., 2000).

Diğer taraftan ishallerde her iki hormon düzeyinin yükselişi gelişen inflamatuvar yanıt ile de ilişkili olabilir.

Giardiozis ve Leishmaniozis gibi protozoer enfeksiyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda parazitlerin üzerindeki IGF-1 reseptörlerine ortamdaki IGF-1'in kompetatif olarak bağlanarak ortamdaki IGF-1 düzeyinde değişimlere neden olabileceği ve ortamdaki IGF-1 düzeyinin parazitlerin gelişimini indükleyebileceğini belirtmektedirler (Lujan ve ark., 1994; Goto ve ark., 1998). Diğer taraftan, Kriptosporidium spp. üzerindeki IGF-1 reseptör düzeyi çalışmada değerlendirilmemiş olmakla birlikte literatürde Kriptosporidium spp. üzerindeki IGF-1 reseptör düzeyini belirten bir çalışmaya rastlanılmamıştır. İlerideki çalışmalarda Kriptosporidiozis enfeksiyonu olan ruminantlarda, Kriptosporidium spp. üzerindeki reseptör düzeyleri, IGF-1 bağlayıcı protein düzeyi ve IGF-1'in intestinal lümendeki düzeyleri belirlenerek IGF-1'in Kriptosporidiozis enfeksiyonunun gelişiminin indüklenmesinin yanında intestinal hasardaki rejeneratif etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar bu konudaki açıklığa ışık tutacaktır.

Sunulan çalışmada ishallerin oluşturduğu grupta GH ile IGF-1 arasında 0., 7., 14., 49. ve 63. günlerde pozitif korelasyon olduğu tespit edilirken, sağlıklı grubu oluşturan kuzular arasında 7 ve 35. günler arasında bir korelasyonun varlığı tespit edildi. Korelasyon analizi sonuçlarına paralel olarak lineer regresyon analizi sonuçlarında da ishallerin oluşturduğu grupta GH ve IGF-1 arasında pozitif bir ilişki ortaya konmuştur. Sağlıklı grubu oluşturan kuzularda ise yine korelasyon analizi sonuçlarına paralel olarak lineer regresyon analizi sonuçlarında sadece 7 ve 35. günlerde bir ilişki varlığı söz konusudur. Sağlıklı kuzuları oluşturan grupta GH ile PTY ölçümü ile ilişkili parametreler arasında TPS/GHS 0. günde, TPS/GGTS 7. günde ve TPS/GKTS 14. günde bir korelasyonun varlığı tespit edildi. İshallerin oluşturduğu kuzularda ise GH/GKT arasında 0. Günde, GGT/GH arasında 7. günde bir korelasyonun varlığı tespit edildi. IGF-1, GH tarafından karaciğerden salgılanması sitimüle edilen bir hormondur. Postnatal period esnasında ikisi arasında korelatif bir durum söz konusudur. IGF-1'in salgılanmasında beslenme durumu, endotoksemi, gastrintestinal enfeksiyonlar gibi birçok faktör etkili olup bunlara göre hormon düzeylerinde değişiklik gösterebilir. Özellikle akut faz reaktanlarının salgılanmasına

neden olan enfeksiyonlarda GH ve IGF-1 düzeylerinde değişiklikler gelişebilmekte ve GH'a karşı direnç oluşabilmektedir (Moore ve ark., 1995; Wang ve ark., 2016). Sunulan çalışmada, GH hormon düzeyinde beklenen dirençle birlikte IGF-I düzeyini yeteri kadar solumüle edemeyebileceği düşünülse de özellikle ishal gibi inflamasyon tablolarında her iki hormon arasında korelasyon ve regresyon sonuçlarının istatistiki olarak anlamlı derecede önemli olması, inflamasyon yanıt sonrası iki hormonun salgılanmasını indükleyerek aralarındaki ilişkiyi güçlendirebileceği tezini desteklemektedir.

Sonuç olarak, sunulan çalışmada IGF-1 ve GH'nun sağlıklı ve ishalleri kuzulardaki değişimi ile PTY arasındaki ilişkinin varlığı irdelenmiştir. Çalışmanın verileri doğrultusunda literatürdeki bazı bulguların aksine bağırsak hasarı meydana getirebilen Kriptosporidiozis enfeksiyonu ile ilişkili ishal tablolarında IGF-1 ve GH düzeylerinde artış olabileceği ortaya konmuştur. IGF-1 düzeyinde düşüş olduğu belirtilen çalışmalarda endotoksemi ve daha şiddetli gastrointestinal hasarın varlığı basit klinik ve patofizyolojik mekanizmaya sahip enfeksiyonlarda IGF-1 cevabının değişken olabileceği sonucunu düşündürmektedir. Ayrıca inflamatuvar yanıtın IGF-I ve GH üzerinde indükleyici etkisinin iki parametre arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirebileceği kanısını uyandırmıştır. Yine bazı çalışmalardaki, türden türe ve ırktan ırka GH ve IGF-1 cevaplarında değişikliklere neden olduğu, ayrıca nutrisyonel durum ve sütteki protein oranının IGF-1 düzeyindeki değişimlerde etkili olabileceği unutulmamalıdır. Diğer taraftan sunulan çalışmada pasif transfer parametreleri ile IGF-1 ve GH arasında net bir ilişkinin olmadığı, bununla birlikte total IgG düzeyi ile olan ilişkinin ilerideki çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

6. KAYNAKLAR

- Ahmad R, Khan A, Javed MT, Hussain I (2000) The level of immunoglobulins in relation to neonatal lamb mortality in Pak-Karakul sheep. *Veterinarsky Arhiv* 70:129–139.
- Ahrar K (2006) Risk factors of lamb mortality in Pakistan. *Animal Reasearch* 55:301–311.
- Al Mawly J, Grinberg A, Prattley D, et al (2015) Risk factors for neonatal calf diarrhoea and enteropathogen shedding in New Zealand dairy farms. *Veterinary Journal* 203:155–160. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.010
- Alves AC, Alves NG, Ascari IJ, et al (2015) Colostrum composition of Santa Inês sheep and passive transfer of immunity to lambs. *Journal of Dairy Science* 1–11.
- Anfinson M, Davis S, Christian E, Everson D (1975) Episodic secretion of growth hormone in steers and bulls: An analysis of frequency and magnitude of secretory spikes occurring in a 24 hour period. *Proc Western Sect Amer Soc Anim Sci* 26:175–177.
- Barlow R, Gardiner A, Angus K, et al (1987) Clinical, biochemical and pathological study of perinatal lambs in a commercial flock. *Veterinary Record* 120:357–362.
- Bass JJ, Oldham JM, Hodgkinson SC, et al (1991) Influence of nutrition and bovine growth hormone (GH) on hepatic GH binding , insulin-like growth factor-I and growth of lambs. *Journal of Endocrinology* 128:181–186.
- Bassett NS, Gluckman PD (1986) Pulsatile growth hormone secretion in the ovine fetus and neonatal lamb. *Journal of Endocrinology* 109:307–312.
- Battaglia D, Bowen J, Krasa H, et al (1997) Endotoxin inhibits the reproductive neuroendocrine axis while stimulating adrenal steroids: a simultaneous view from hypophyseal portal and peripheral blood. *Endocrinology* 138:4273–4281.
- Bekele T, Kasali OB, Woldeab T (1992a) Causes of lamb morbidity and mortality in the Ethiopian highlands. *Veterinary Research Communications* 16:415–424.
- Bekele T, Otesile EB, Kasali OB (1992b) Influence of passively acquired colostrum immunity on neonatal lamb mortality in Ethiopian highland sheep. *Small Ruminant Research* 9:209–215.

- Berriatua E, Green L, Morgan K (1994) A descriptive epidemiological study of coccidiosis in early lambing housed flocks. *Veterinary Parasitology* 54:337–351.
- Bhutta ZA, Bang P, Karlsson E, Hagenäs L (1999) Insulin-like growth factor I response during nutritional rehabilitation of persistent diarrhoea. *Archives of Disease in Childhood* 80:438–442.
- Binns SH, Cox IJ, Rizvi S, Green LE (2002) Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. *Preventive Veterinary Medicine* 52:287–303.
- Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, Sperl WJ (1997) Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microbial Pathogenesis* 22:285–293.
- Breier B, Bass J, Butler J, Gluckman P (1986a) The somatotrophic axis in young steers: influence of nutritional status on pulsatile release of growth hormone and circulating concentrations of insulin-like growth factor 1. *Journal of Endocrinology* 1:209–215.
- Breier B, Gluckman PD, Bass JJ (1988) Plasma concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin in the infant calf: ontogeny and influence of altered nutrition. *Journal of Endocrinology* 119:43–50.
- Breier BH, Bass JJ, Butler JH, Gluckman PD (1986b) The somatotrophic axis in young steers: Influence of nutritional status on pulsatile release of growth hormone and circulating concentrations of insulin-like growth factor 1. *Journal of Endocrinology* 111:209–215.
- Briard N, Rico-Gomez M, Guillaume V, Sauze N, Vuaroqueaux V, Dadoun F, Le Bouc Y OC (1998) Hypothalamic mediated action of free fatty acid on growth hormone secretion in sheep. *Endocrinology* 139:4811–4819.
- Britti D, Massimini G, Peli A, et al (2005) Evaluation of serum enzyme activities as predictors of passive transfer status in lambs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226:951–955.
- Brown D, Beards G, Chen G, Flewett T (1987) Prevalence of Antibody to Group B (Atypical) Rotavirus in Humans and Animals. *J Clin Microbiol* 25:316–319.
- Brückmann A, Höck C, Linke K, et al (2000) Alterations of growth hormone, cortisol, luteinizing hormone, and insulin concentrations in early-postnatal calves affected with diarrhea. *Domestic Animal Endocrinology* 18:187–197.
- Burrin D, Stoll B (2002) Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract. *Recent Advances in Neonatal Gastroenterology* 29:65–96.
- Burrin D, Wester T, Davis TA, Amick S HJ (1996) Orally administered IGF-I increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs. *American Journal of Physiology* 270:1085–1091.
- Capper J, Wilkinson R, Mackenzie A, Sinclair L (2006) Polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy alters neonatal behavior in sheep. *The Journal of nutrition* 136:397–403.

- Capper JL, Wilkinson RG, Kasapidou E, et al (2005) The effect of dietary vitamin E and fatty acid supplementation of pregnant and lactating ewes on placental and mammary transfer of vitamin E to the lamb. *The British journal of nutrition* 93:549–557.
- Cebra C, Cebra M (2002) *Goat and Sheep Medicine: Disease of the Hematologic, Immunologic, and Lymphatic Systems (Multisystem Disease)*, 1st edn. Saunders, Philadelphia
- Cheng CM, Reinhardt RR, Lee W, et al (2000) Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. *Neurobiology* 97:10236–10241.
- Christley RM, Morgan KL, Parkin TDH, French NP (2003) Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. *Preventive Veterinary Medicine* 57:209–226. doi: 10.1016/S0167-5877(02)00235-0
- Cid D, Blanco M, Blanco JE (1996) Serogroups, toxins and antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic goat kids in Spain. *Veterinary microbiology* 53:349–54.
- Coleman E, Elsasser T, Kempainen R, et al (1993) Effect of endotoxin on pituitary hormone secretion in sheep. *Neuroendocrinology* 58:121–122.
- Colson A, Willems B, Thissen JP (2003) Inhibition of TNF- α production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I. *Journal of Endocrinology* 178:101–109.
- Dadoun F, Guillaume V, Sauze N, et al (1998) Effect of endotoxin on the hypothalamus pituitary axis in sheep. *European Journal of Endocrinology* 138:193–197.
- Davis SL, Ohlson DL, Klindt J, Anfinson MS (1977) Episodic growth hormone secretory patterns in sheep: relationship to gonadal steroid hormones. *Am J Physiol* 233:E519-23.
- Davis T, ML. F, Nguyen H, Reeds P (1993) Enhanced response of muscle protein synthesis and plasma insulin to food intake in suckled rats. *American Journal of Physiology* 265:334–340.
- de Fátima Matias da Silva D, Nunes Costa J, Lôpo Araújo A, et al (2009) Falha da transferência da imunidade passiva em cordeiros mestiços (Santa Inês x Dorper): efeito no proteinograma e taxa de mortalidade do nascimento até o desmame. *Ciência Animal Brasileira* 1:158–161.
- de Graaf D, Vanopdenbosch E, Ortega-Mora L, et al (1999) A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *Int J Parasitol* 29:1269–1287.
- Defalque D, Brandt N, Ketelslegers J, JP T (1999) Inhibition by interleukin-1 and tumor necrosis factor α of the insulin-like growth factor-I Messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *American Journal of Physiology* 276:565–572.
- Dunlop RH, Hammond PB (1965) D-Lactic Acidosis of Ruminants. *Annals of the*

- New York Academy of Sciences 119:1109–1132.
- Dwyer CM (2008) The welfare of the neonatal lamb. *Small Ruminant Research* 76:31–41.
- Dwyer CM, Lawrence AB, Bishop SC, Lewis M (2003) Ewe-lamb bonding behaviours at birth are affected by maternal undernutrition in pregnancy. *British Journal of Nutrition* 89:123–136.
- Eales F, Small J, Gilmour J (1982) Resuscitation of hypothermic lambs. *Veterinary Record* 110:121–123.
- Eigenmann JE, Patterson DF, Froesch ER (1984) Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta Endocrinologica* 106:448–53.
- Elin R, Wolff S, McAdam K, et al (1981) Properties of reference escherichia coli endotoxin and its phthalylated derivative in humans. *Journal of Infectious Diseases* 144:329–336.
- Elsasser TH, Caperna TJ, Rumsey TS (1995) Endotoxin administration decreases plasma insulin-like growth. *Journal of Endocrinology* 144:109–117.
- Elson M, Oken M, Schafer R (1982) Effect of endotoxin fever on plasma clearance of thyrotropin and triiodothyronine: concise communications. *Journal of Nuclear Medicine* 23:241.
- Ersoy B, Ozbilgin K, Kasirga E, et al (2009) Effect of growth hormone on small intestinal homeostasis relation to cellular mediators IGF-I and IGFBP-3. *World Journal of Gastroenterology* 15:5418–5424. doi: 10.3748/wjg.15.5418
- Feitosa F, Birgel E, Mirandola R, Perri S (2001) Diagnóstico de falha de transferência de imunidade passiva em bezerros através da determinação de proteína total e de suas frações eletroforéticas, imunoglobulinas gêmea atividade da gama glutamil transferase no soro sanguíneo diagnosis of passive immuni. *Ciencia Rural* 31:251–255.
- Findlay C (1973) Serum immune globulin levels in lambs under a week old. *Veterinary Record* 92:530–532.
- Fisher M, Mellor D (2002) The welfare implications of shepherding during lambing in extensive New Zealand farming systems. *Animal Welfare* 11:156–170.
- Foreyt W (1990) Coccidiosis and cryptosporidiosis in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 6:665–670.
- Gilbert RP, Gaskins CT, Hillers JK, et al (1988) Genetic and environmental factors affecting immunoglobulin G1 concentrations in ewe colostrum and lamb serum. *Journal of Animal Science* 66:855–863.
- Gluckman PD, Butler JH (1983) Parturition-related changes in insulin-like growth factors- I and II in the perinatal lamb. *Journal of Endocrinology* 99:223–232.
- Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL (1981) The Neuroendocrine regulation

and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocrine Reviews* 2:363–395.

- Goodwin-Ray KA, Stevenson M, Heuer C (2008) Flock-level case-control study of slaughter-lamb pneumonia in New Zealand. *Preventive Veterinary Medicine* 85:136–149.
- Goto H, Gomes CM, Corbett CE, et al (1998) Insulin-like growth factor I is a growth-promoting factor for *Leishmania* promastigotes and amastigotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:13211–6.
- Green LE, Morgan KL (1994) Risk factors associated with postpartum deaths in early born, housed lambs in southwest England. *Preventive Veterinary Medicine* 21:19–27.
- Halliday R. (1978) Immunity and health in young lambs. *Veterinary Record* 103:489–492.
- Harris PA, Coenen M, Frape D, et al (2009) Musculoskeletal System. In: Smith MC, Sherman DM (eds) *Goat Medicine*, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Singapur, pp 131–135
- Haughey KG (1983) New insights into rearing failure and perinatal lamb mortality. *Sheep Production and Preventive Medicine* 13:135–147.
- Haughney KG (1991) Perinatal Lamb Mortality - its Investigation, Causes and Control. *Journal of the South African Veterinary Association* 91:78–91.
- Henderson D (2007) Neonatal conditions. In: Aitken I (ed) *Disease of Sheep*, 4th edn. Blackwell Publishing, Oxford, UK, pp 81–86
- Henderson D, Robinson J (2007) Diseases of sheep. In: Aitken ID (ed) *Blackwell publishing*, 4th edn. Blackwell Publishing, Oxford, p 43
- Hight GK, Jury KE (1970) Hill country sheep production. II. Lamb mortality and birth weights in Romney and Border Leicester x Romney flocks. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 13:735–752.
- Hodgson JC, Moon GM, Hay LA, Quirie M (1992) Effectiveness of substitute colostrum in preventing disease in newborn lambs. *BSAP Occasional Publication* 15:163–165.
- Holland RE (1990) Some infectious causes of diarrhea in young farm animals. *Clinical Microbiology Reviews* 3:345–375.
- Holmøy IH, Kielland C, Marie Stubsjøen S, et al (2012) Housing conditions and management practices associated with neonatal lamb mortality in sheep flocks in Norway. *Preventive Veterinary Medicine* 107:231–241.
- Ivan M, Hidioglou M, Al-Ismaïly S, et al (1990) Copper deficiency and posterior paralysis (Shalal) in small ruminants in the Sultanate of Oman. *Tropical Animal Health Production* 22:217–225.

- James P, Black D, Kuper A, Saibil F (2010) D-lactic acidosis and ataxia in a man with Crohn disease. *Practice* 182:276–279.
- Jansson J-O, Eden S, Isaksson O (1985) Sexual Dimorphism in the Control of Growth Hormone Secretion. *Endocrine Reviews* 6:128–150.
- Jordan DJ, Le Feuvre AS (1989) The extent and cause of perinatal lamb mortality in three flocks of Merino sheep. *Australian Veterinary Journal* 66:198–201.
- Kasting N, Martin J (1982) Altered release of growth hormone and thyrotropin induced by endotoxin in the rat. *American Journal of Physiology* 243:332–337.
- Khalaf a. M, Doxey DL, Baxter JT, et al (1979) Late pregnancy ewe feeding and lamb performance in early life. 1. Pregnancy feeding levels and perinatal lamb mortality. *Animal Production* 29:393–399. doi: 10.1017/S0003356100023655
- Khan A, Ahmad R (1997) Maternal Immunoglobulins Transfer And Neonatal Lamb Mortality. *Pakistan Veterinary Journal* 17:161–167.
- Kinsbergen M, Bruckmaier RM, Blum JW (1994) Metabolic, endocrine and haematological responses to intravenous *E. coli* endotoxin administration in 1-week-old calves. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 41:530–547.
- Kott R, Ruttle J, Southward G (1983) Effects of vitamin E and selenium injections on reproduction and pre-weaning lamb survival in ewes consuming diets marginally deficient in selenium. *Journal of Animal Science* 57:557–558.
- Lang C, Pollard V, Fan J, et al (1997) Acute alterations in growth hormone-insulin-like growth factor axis in humans injected with endotoxin. *American Journal of Physiology* 273:371–378.
- Langlands J, Donald, G, Bowles J, Smith A (1991) Subclinical selenium deficiency 2. The response in reproductive performance of grazing ewes supplemented with selenium. *Australian Journal of Experimental Agriculture* 31:33–35.
- Le Sueur C, Mage C, Mundt H (2009) Efficacy of toltrazuril (Baycox® 5% suspension) in natural infections with pathogenic *Eimeria* spp in housed lambs. *Parasitology Research* 104:1157–1162.
- Lewis C (2011) Control of important clostridial diseases of sheep. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice* 27:121–6.
- Liberg P (1981) Glutaraldehyde and formol-gel tests in bovine traumatic peritonitis. *Acta veterinaria Scandinavica* 22:78–84.
- Lorenz I (2009) D-Lactic acidosis in calves. *Veterinary Journal* 179:197–203.
- Lorenz I, Gentile A (2014) D-Lactic Acidosis in Neonatal Ruminants. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 30:317–331.
- Lorenz I, Gentile A, Klee W (2005) Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia in calves. *The Veterinary Record* 156:412–415.
- Lorenz I, Lorch A (2009) D-Lactic asidosis in lambs. *Veterinary Record* 164:174–175.

- Lorenzo-Zúñiga V, Rodríguez-Ortigosa CM, Bartolí R, et al (2006) Insulin-like growth factor 1 improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* 55:1306–1312. doi: 10.1136/gut.2005.079988
- Lujan H, Mowatt M, Helman L, Nash T (1994) Insulin-Like Growth Factors stimulates growth and L-cysteine uptake by the intestinal parasite *Giardia lamblia*. *The Journal of Biological Chemistry* 269:13069–13072. doi: 10.1038/nrc1387
- Lund PK (1998) Molecular basis of intestinal adaptation: The role of the insulin-like growth factor system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 859:18–36. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11108.x
- Maiter D, Fliesen T, Underwood L, et al (1989) Dietary protein restriction decreases insulin-like growth factor I independent of insulin and liver growth hormone binding. *Endocrinology* 124:2604–2611.
- Martella V, Decaro N, Buonavoglia C (2015) Enteric viral infections in lambs or kids. *Veterinary Microbiology* 181:154–160.
- McCracken K, Eddie S, Stevenson W (1980) Effect of energy intake and energy: protein on growth, efficiency and nitrogen utilization of pigs between 8-32 d. *British Journal of Nutrition* 43:289–304.
- McCutcheon S, Hoimes C, McDonald M (1983) Resistance to cold stress in the newborn lamb. 1. Responses of Romney, Drysdale x Romney, and Merino lambs to components of the thermal environment. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 26:169–174.
- McGuire T, Regnier J, Kellom T, Gates N (1983) Failure in passive transfer of immunoglobulin G1 to lambs: measurement of immunoglobulin G1 in ewe colostrums. *American Journal of Physiology* 44:1064–1067.
- Mcguirk SM (2015) *Managing Clostridial Diseases in Cattle*.
- Mellor DJ (1988) Maturation changes in the lamb. *British Veterinary Journal* 21:552–569.
- Mellor DJ, Molony V, Robertson IS (1991) Effects of castration on behaviour and plasma cortisol concentrations in young lambs, kids and calves. *Research in Veterinary Science* 51:149–154.
- Mellor DJ, Murray L (1986) Making the most of colostrum at lambing. *Veterinary Record* 118:351–353.
- Mellor DJ, Stafford KJ (2004) Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. *Veterinary Journal* 168:118–133.
- Monteiro AR, Silva RTS, Souza PM, et al (2018) Avaliação da transferência de imunidade passiva e de constituintes séricos de cordeiros Santa Inês nascidos de partos simples e gêmeares no semiárido paraibano. *Pesq Vet Bras* 38:294–299.
- Moore LG, Pfeffer A, Chie WN, et al (1995) Induction of an acute phase response in lambs causes an increase in plasma levels of GH and IGF-I. *Journal of*

- Endocrinology 144:243–250.
- Morrison D, Ryan J (1987) Endotoxins and disease mechanisms. *Annual Review of Medicine* 38:417–432.
- Muñoz M, Alvarez M, Lanza I, Cármenes P (2014) Role of enteric pathogens in the aetiology of neonatal diarrhoea in lambs and goat kids in Spain. *Epidemiology Infectious* 117:203–211.
- Nappert G, Hamilton D, Petrie L, Naylor JM (1993) Determination of lactose and xylose malabsorption in preruminant diarrheic calves. *Revue Canadienne de Recherche Veterinaire* 57:152–158.
- Nash ML, Hungerford LL, Nash TG, Zinn GM (2001) Risk factors for respiratory disease mortality in lambs. *Small Ruminant Research* 26:53–60.
- Naylor J (1996) Disorders and Management of the Neonate. In: Smith B (ed) *Large Animal Internal Medicine*, 2nd edn. Mosby-Year Book, St. Louis, p 396
- Naylor J, Kronfeld D, Freeman D, Richardson D (1984) Hepatic and extrahepatic lactate metabolism in sheep: effects of lactate loading and pH. *American Journal of Physiology* 247:747–755.
- Ney DM, Huss DJ, Gillingham MB, et al (1999) Investigation of insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin receptor binding and expression in jejunum of parenterally fed rats treated with IGF-I or growth hormone. *Endocrinology* 140:4850–4860. doi: 10.1210/endo.140.10.7029
- Niilo L (1980) *Clostridium perfringens* in Animal Disease : A Review of Current Knowledge. *Canadian Revue* 21:141–148.
- Njau BC, Kasali OB, Scholtens RG (1988) Abomasal impaction associated with anorexia and mortality in lambs. *Veterinary Research Communications* 12:491–495.
- Nowak R, Poindron P (2006) From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. *Reproduction, Nutrition, Development* 46:431–46.
- Ohlson D, Davis S, Ferrell C, Jenkins T (1981) Plasma growth hormone, prolactin and thyrotropin secretory patterns in Hereford and Simmental calves. *J Anim Sci* 53:371–375.
- Paraud C, Chartier C (2012) Cryptosporidiosis in small ruminants. *Small Ruminant Research* 103:93–97.
- Pauli J V. (1983) Colostral transfer of gamma glutamyl transferase in lambs. *New Zealand Veterinary Journal* 31:150–151.
- Peter AT, Bosu WT, DeDecker RJ (1989) Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *American Journal of Veterinary Research* 50:368–373.
- Philipps AF, Kling PJ, Grille JG, Dvor B (2002) Intestinal Transport of Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) in the Suckling Rat. *Journal of Pediatric*

- Gastroenterology and Nutrition 35:539–544.
- Plotsky P, Vale W (2016) Patterns of Growth Hormone-Releasing Factor and Somatostatin Secretion into the Hypophysial-Portal Circulation of the Rat Author. *Science* 230:461–463.
- Puche JE, Castilla-cortázar I (2012) Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of Translational Medicine* 1–29.
- Purchas R, Macmillan K, Hafs H (1970) Pituitary and plasma growth hormone levels in bulls from birth to one year of age. *J Anim Sci* 31:358–363.
- Ridler N, Sargison A (2007) Regional Problems Salmonellosis. In: Aitken I (ed) *Disease of Sheep*, 2nd edn. Blackwell, Iowa, pp 506–507
- Rivier C, Chizzonite R, Vale W (1989) In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1. *Endocrinology* 125:2800–2805.
- Rodostitis O, Blood D, Hinchcliff K. (2004) Disease caused by viruses and Chlamydia. In: *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 9th edn. W.B. Saunders, London, UK.
- Roeder P (1980) Enzootic ataxia of lambs and kids in the Ethiopian Rift Valley. *Trop Animal Health Prod* 12:229–233.
- Rook J, Scholman G, Wing-Proctor S, Shea M (1990) Diagnosis and control of neonatal losses in sheep. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 6:531–652.
- Rowland J, Salman M, Kimberling C, et al (1992) Epidemiologic factors involved in perinatal lamb mortality on four range sheep operations. *Journal of Veterinary Research* 53:262–267.
- Sangild P (2003) Uptake of colostral immunoglobulins by the compromised newborn farm animal. *Acta Veterinaria Scandinavica* 98:105–122.
- Sawyer M, Willadsen C, Osburn B (1977) Passive transfer of colostral immunoglobulins from ewe to lamb and its influence on neonatal lamb mortality. *Journal of American Veterinary Medical Association* 171:1255–1259.
- Scales GH, Burton RN, Moss RA (1986) Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 29:75–82.
- Scott PR (2007) *Sheep Medicine*, 1st edn. Manson Publishing, Spain
- Sharif L, Obeidat J (2005) Risk Factors for Lamb and Kid Mortality in Sheep and Goat Farms in Jordan. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 8:99–108.
- Songer J (1998) Clostridial diseases of small ruminants. *Veterinary Research* 29:219–232.
- Sörén K, Lindblad M, Jernberg C, et al (2015) Changes in the risk management of *Salmonella* (7) in Swedish sheep herds and sheep meat due to the results of a

- prevalence study 2012. *Acta Veterinaria Scandinavica* 57:1–7.
- Soto L, Martı AI, Millan S, et al (1998) Effects of endotoxin lipopolysaccharide administration on the somatotrophic axis. *Journal of Endocrinology* 159:239–246.
- Stevens M, Diemen P, Dziva F, et al (2002) Options for the control of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in ruminants. *Microbiology* 148:3767–3778.
- Suttiei JM, Gluckman PD, Butler JH, et al (2015) Plasma IGF-1 concentrations were measured throughout the first period of development of the the annual cycle of antler replacement has been development. *Endocrinology* 116:846–848.
- Sweeny JPA, Ryan UM, Robertson ID, Jacobson C (2011) Veterinary Parasitology *Cryptosporidium* and *Giardia* associated with reduced lamb carcass productivity. *Veterinary Parasitology* 182:127–139. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.05.050
- Takahashi H, Kurose Y, Kobayashi S, et al (2006) Ghrelin enhances glucose-induced insulin secretion in scheduled meal-fed sheep. *J Endocrinol* 189:67–75. doi: 10.1677/joe.1.06310
- Tennant B, Baldwin B, Braun R, et al (1979) Use of glutaraldehyde coagulation test for detection of hypogammaglobulinemia in neonatal calves. *J Am Vet Med Assoc* 174:848–853.
- Terry L, Martin J (1981) The effects of lateral hypothalamic-medial forebrain stimulation and somatostatin antiserum on pulsatile growth hormone secretion in freely behaving rats: evidence for a dual regulatory mechanism. *Endocrinology* 109:622–627.
- Tessman RK, Tyler JW, Parish SM, et al (1997) Use of age and serum gamma-glutamyltransferase activity to assess passive transfer status in lambs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211:1163–1164.
- Theiss AL, Fruchtman S, Lund PK (2004) Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflammatory bowel diseases* 10:871–880.
- Thissen J, Verniers J (1997) Inhibition by interleukin-1_α and tumor necrosis factor-_α of the insulin-like growth factor I Messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology* 138:1078–1084.
- Trenkle A (1970) Plasma levels of growth hormone, insulin and plasma protein-bound iodine in finishing cattle. *J Anim Sci* 31:389–393.
- Trenkle A (1981) Endocrine regulation of energy metabolism in ruminants. *Fed Proc* 40:2536–2541.
- Trenkle A (1977) Changes in growth hormone status related to body weight of growing cattle. *Growth* 41:241–247.

- Trenkle A (1976) Estimates of the Kinetic Parameters of Growth Hormone Metabolism in Fed and Fasted Calves and Sheep. *Journal of Animal Science* 43:1035–1043. doi: 10.2134/jas1976.4351035x
- Turquino CF, Keller K, Flaiban MC, Naylor JA (2010) Transferência de imunidade passiva em cordeiros de corte manejados extensivamente em clima tropical1. *Pesq Vet Bras* 31:199–205.
- Tyler JW, Hancock DD, Parish SM, et al (1996) Evaluation of 3 Assays for Failure of Passive Transfer in Calves. *Journal of Internal Medicine* 10:304–307.
- Ulshen MH, Dowling RH, Fuller CR, et al (1993) Enhanced growth of small bowel in transgenic mice overexpressing bovine growth hormone. *Gastroenterology* 104:973–980.
- Underwood E, Suttle N (2001) Copper. In: *The Mineral Nutrition of Livestock*, 3rd edn. CABI publishing, Oxon, New York, pp 283–342
- Uzal F (2004) Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. *Anaerobe* 10:135–43.
- Vasilatos R, Wangsness P (1981) Diurnal variations in plasma insulin and growth hormone associated with two stages of lactation in high producing dairy cows. *Endocrinology* 108:300–304.
- Wang P, Li N, Li J-S (2016) Mechanism of growth hormone insensitivity induced by endotoxin. *Acta Pharmacologica Sinica* 23:16–22.
- Wani S, Hussain I, Beg S, Rather M (2013) Diarrhoeagenic *Escherichia coli* and salmonellae in calves and lambs in Kashmir absence, prevalence and antibiogram. *Revue scientifique et technique* 32:833–840.
- Weaver D, Tyler J, VanMetre D, et al (2000) Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14:569–577.
- Wiener G, Woolliams C, Macleod SM, Macleod NSM (1983) The effects of breed, breeding system and other factors on lamb mortality. 1. Causes of death and effects on the incidence of losses. *Journal of Agricultural Science, UK* 100:539–551.
- Wouda W, Borst G, Gruys E (1986) Delayed swayback in goat kids, a study of 23 cases. *Veterinary Quarterly* 8:45–56.
- Yalcin E, Temizel EM, Yalcin A, Carkungoz E (2010) Relationship with gamma glutamyl transferase activity and glutaraldehyde coagulation test of serum immunoglobulin G concentration in newborn goat kids. *Small Ruminant Research* 93:61–63.
- Yapi C, Boylan W, Robinson R (1990) Factors associated with causes of preweaning lamb mortality. *Preventive Veterinary Medicine* 10:145–152.
- Yilmaz Ö, Kaşikçi G (2013) Factors affecting colostrum quality of ewes and immunostimulation. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*

37:390–394.

Zarrilli A, Micera E, Lacarpia N, et al (2003) Evaluation of ewe colostrum quality by estimation of enzyme activity levels. *Revue de Medecine Veterinaire* 154:521–523.



TEŐEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Ethem Mutlu TEMİZEL'e, şu ana kadar hayatımda ve doktora sürecimde bana desteklerini esirgemeyen başta babam Yılmaz KAVUKÇU, annem Zahide KAVUKÇU ve kardeşim Hakan KAVUKÇU olmak üzere bütün aileme, bu süreçte manevi destekleri için Firuzan SEYMAN'a, tezin analiz aşamasındaki yardımları için sayın Doç. Dr. Duygu UDUM'a, tezin çalışma ve analiz kısımlarındaki yardımları için Vet. Hek. Adil Ömer KARAKUŐ'a ve çalışmanın gerçekleşmesinde maddi desteklerinden dolayı Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler birimine sonsuz teőekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Antalya’da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Barboros İlköğretim okulunda, lise tahsilini Antalya Kolejinde tamamladım. 1995 yılında girdiğim Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesin’den 2002 yılında mezun oldum. Aynı sene

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalın’da doktora eğitimime başladım. 12 senedir özel bir veteriner kliniğinde Veteriner Hekim olarak çalışmaktayım.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Fatih KAVUKÇU
Tez Adı	İshalli Ve Sağlıklı Kuzularda Pasif Transfer Durumu, Serum Growth Hormone Ve İnsulin Like Growth Faktör -1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Veteriner
Bilim Dalı	İç Hastalıkları
Tez Türü	Doktora
Tez Danışman(lar)ı	Doç. Dr. Ethem Mutlu TEMİZEL
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input checked="" type="checkbox"/> Tezimin sadece içindikiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum <input type="checkbox"/> 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

Hazırlamış olduğum tezimin yukarıda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih:

İmza: