

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VİH-2018-0004

KUZULARDA NEONATAL DÖNEMDE BAZI AKUT FAZ
PROTEİNLERİNİN SERUM KONSANTRASYONLARININ
İNCELENMESİ

ERHAN AY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-15053 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN 2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Erhan AY tarafından hazırlanan “*Kuzularda Neonatal Dönemde Bazı Akut Faz Proteinlerinin Serum Konsantrasyonlarının İncelenmesi*” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

<u>Ünvan, Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
Üye (T.D.) : Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye :	
Üye :	
Üye :	
Üye :	

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, kültür birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman sabır ve özveri ile yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Serdar PAŞA, Prof. Dr. Kerem URAL, Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERDOĞAN'a

Çalışmamın her aşamasında benimle birlikte çok büyük özveri gösteren Dr. Ceren DİNLER'e,

Laboratuvarlarını bize açarak serum biyokimyasal analizlerin her aşamasında emeği geçen başta Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a ve laboratuvar aşamalarındaki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Gamze Servi EKREN AŞICI' e,

Yüksek lisans tez aşamam boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm Araştırma Görevlileri ve Lisansüstü programı öğrencilerine,

Hayatımın her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emeklere sahip, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Erhan AY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kuzularda Neonatal Dönem	3
2.1.1. Neonatal Kuzularda Termoregülasyon ve Enerji Rezervleri	3
2.1.2. Neonatal Kuzularda Kolostrum	4
2.1.3. Neonatal Kuzularda Klinik Parametreler	6
2.1.4. Neonatal Kuzularda Hematolojik Parametreler	7
2.2. Akut Faz Yanıt	8
2.3. Akut Faz Proteinler	9
2.3.1. Koyunlarda Yangısal Durumun Belirlenmesinde Akut Faz Proteinler	10
2.3.1.1. Paraziter hastalıklar	11
2.3.1.2. Bakteriyel Hastalıklar	12
2.3.1.3. Viral Hastalıklar	13
2.3.1.4. Enfeksiyöz olmayan hastalıklar ve stres	13
2.3.2. Neonatal Dönemde Akut Faz Proteinler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hayvan Materyali	17
3.2. Klinik Muayeneler ve Laboratuvar Analizleri	18

3.3. İstatistiksel Değerlendirme	19
4. BULGULAR	20
4.1. Klinik Bulgular	20
4.2. Laboratuvar Bulguları	23
4.2.1. Hematolojik Bulgular	23
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
\bar{X}	: Aritmetik Ortalama
<	: Küçüktür
=	: Eşittir
±	: Artı-Eksi
µg/ml	: mikrogram/mililitre
AFP	: Akut Faz Protein
AFY	: Akut Faz Yanıt
AGP	: α1 Asit Glikoprotein
Alb	: Albumin
Cp	: Seruloplazmin
CRP	: C-reaktif protein
dk	: Dakika
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
Fb	: Fibrinojen
g/dl	: gram/desilitre
g/L	: gram/litre
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
Hp	: Haptoglobin
IL	: İnterleukin
KF	: Kalp Frekansı
LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
mg/dl	: miligram/desilitre
°C	: Santigrat derece
ÖD	: Önemli değil
PLT	: Trombosit

RBC	: Eritrosit sayısı
Rho	: Korelasyon
S	: Standart Sapma
SAA	: Serum Amiloid A
SEM	: Standart Hata
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Solunum Sayısı
T	: Vücut Sıcaklığı
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
WBC	: Total Lökosit Sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kuzuların T (a), KF (b) ve SS (c) değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.....	22
Şekil 2. Kuzuların WBC, RBC sayıları ve HCT değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.....	25
Şekil 3. Kuzuların serum SAA konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.....	27
Şekil 4. Kuzuların serum Hp konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.....	27
Şekil 5. Kuzuların serum Cp konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.....	28
Şekil 6. Kuzuların plazma Fb konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.....	29

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Bireysel olarak barındırılan koyun ve kuzular.....	18

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kolostrum alan kuzularda aşırı eksprese edilen kolostral proteinlerin tanımlanması ve fonksiyonları.....	5
Tablo 2. Apgar skorlama sistemi.....	6
Tablo 3. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkileri.....	9
Tablo 4. Koyunlar için belirtilen önemli akut faz proteinler.....	10
Tablo 5. Koyunlarda çeşitli hastalık ve durumlarda AFP'ler ile ilgili çalışmalar...	15
Tablo 6. Kuzuların T, KF ve SS değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.....	21
Tablo 7. Kuzuların WBC, RBC sayıları ve HCT değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.....	24
Tablo 8. Kuzuların serum SAA, Hp, Cp konsantrasyonları ile plazma Fb düzeylerinin neonatal periyottaki değişimleri.....	26

ÖZET

KUZULARDA NEONATAL DÖNEMDE BAZI AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN SERUM KONSANTRASYONLARININ İNCELENMESİ

Ay E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2018.

Doğumdan sonraki 28 günlük süreyi kapsayan neonatal dönem, yavrunun ekstrauterin hayata adaptasyon periyodu olarak da tanımlanmaktadır. Yangı ve stres durumunda kandaki düzeyleri artan pozitif Akut Faz Protein (AFP)'lerin konsantrasyonları sağlıklı ve çeşitli hastalıklı koyunlarda bildirilmesine karşın, neonatal periyottaki kuzularda düzeyleri bilinmemektedir. Bu çalışmada, sağlıklı kuzularda neonatal periyot boyunca pozitif AFP'lerden Serum Amyloid A (SAA), Haptogloblin (Hp), Seruloplazmin (Cp) ve Fibrinojen (Fb) düzeylerindeki değişimlerin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırmanın hayvan materyalini gebelikleri boyunca takip edilen 10 adet aynı ırk ve yaştaki sağlıklı koyundan doğan 10 adet kuzu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen yenidoğan kuzuların günlük klinik muayeneleri yapılırken, kan örnekleri araştırmanın 0, 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerinde alındı.

Kuzularda, neonatal dönem boyunca serum SAA, Cp ve plazma Fb düzeylerinde anlamlı değişiklikler belirlenirken serum Hp konsantrasyonunda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Serum SAA konsantrasyonu, doğumdan sonraki 1. gün diğer örneklem günlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Kuzularda serum Cp ve plazma Fb konsantrasyonlarının doğumdan sonraki 2 ve 3. haftalar arası diğer günlere göre yüksek seyrettiği saptandı.

Sonuç olarak; sözü geçen AFP'lerin neonatal kuzularda hastalıkların erken belirtici olarak kullanılması sırasında, bu proteinlerin neonatal dönemdeki fizyolojik değişimlerinin dikkate alınması gerektiği ve elde edilen tüm verilerin gelecekte yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kuzu, neonatal dönem, akut faz protein

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM CONCENTRATIONS OF SOME ACUTE PHASE PROTEINS IN THE NEONATAL PERIOD

Ay E. Aydin Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Internal Medicine (Veterinary) Master's Thesis, Aydin, 2018.

The neonatal period including 28 days after birth is defined as the adaptations period of the newborns to extrauterine life. Although the positive AFP blood concentrations that increased in the event of inflammation and stress are reported in healthy and various diseased sheep, the levels of lambs in the neonatal period are unknown. In this study, we aimed to determine the changes in the positive acute phase proteins SAA, Hp, Cp and Fb levels during the neonatal period in healthy lambs. The animal material of the study consisted of 10 neonatal lambs born from 10 healthy sheep which has the same age and race, are followed during their pregnancy. Blood samples were collected on days 0, 1, 3, 7, 14, 21 and 28th while clinical examinations were performed daily during the study.

Significant changes in serum SAA, Cp, and plasma Fb levels were detected in lambs during the neonatal period whereas no significant difference was found in serum Hp concentration. Serum SAA concentration was significantly higher at post-partum day 1 compared to other sample days. Serum Cp and plasma Fb concentrations in weeks between 2nd and 3rd postpartum in lambs were determined higher than the other days. As a result; It is concluded that the physiological changes of these proteins in neonatal period should be taken into consideration during the use of said APPs as an early biomarker of diseases in neonatal lambs and that all data obtained can be used as the reference in future studies.

Key Words: Sheep, neonatal period, acute phase protein

1. GİRİŞ

Tarımsal faaliyetler içerisinde yer alan hayvancılık sektörü, tüm ülkeler için büyük değere sahiptir. Hayvancılık sektörünün en önemli alt dallarından biri olan küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde, hayvanların genel olarak bitkisel üretime uygun olmayan çayır ve meraları değerlendirerek et, süt, yün, kıl, tiftik ve deri gibi yüksek değerli ürünlere dönüştürmeleri, koyun ve keçi üretiminin yetiştiriciler açısından tercih edilir hale gelmesine neden olmaktadır. Türkiye’de küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinin büyük bir kısmını koyun yetiştiriciliği oluşturmaktadır. Koyun yetiştiricilerinin en çok karşılaştığı yönetim zorluklarından biri yeni doğan kuzuların canlı olması ve yaşatılmalarında devamlılığının sağlanmasıdır. Kuzu yaşamının 0 ile 28. günlerini kapsayan neonatal dönem, fiziksel ve immun sistemin gelişim safhasında olması, hastalık ve kayıpların çoğunlukla bu dönemde görülmesi nedeniyle en kritik evre olarak değerlendirilmektedir. Neonatal kuzu hastalıkları, koyun yetiştiriciliği yapan tüm işletmelerde önemli sağlık problemlerinden biri olup, hastalık ve ölüm ile bunlara bağlı verim kayıpları nedeniyle ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu kapsamda, neonatal kuzuların sağlık durumlarının klinik muayene dışında subjektif olarak değerlendirilebilmesi ve hastalık varlığının erken süreçte belirlenebilmesi önemli görülmektedir.

Yangı, travma, enfeksiyon ve stres gibi etkenler tarafından aktive edilen vücudun bir çeşit erken savunma mekanizması olarak tanımlanan akut faz yanıt (AFY) kapsamında çoğu karaciğerde üretilen, glikoprotein yapısındaki proteinler akut faz proteinler (AFP) olarak tanımlanmaktadır. AFP’lerin plazma veya serum düzeylerinin saptanması, hastalıkların teşhisi ve izlenmesinin yanında, hastaların prognozunun belirlenmesi açısından da oldukça faydalı olduğu bildirilmektedir. AFP’ler son yıllarda insan ve veteriner hekimliğinde hastalıkların erken belirteçleri olarak, genel sağlık taramalarında ve mevcut hastalık varlığında organizmada oluşan doku hasarının şiddet ve süresinin belirlenmesinde klinik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bilinen birçok AFP olmakla birlikte bunların kan konsantrasyonları ve diagnostik önemleri hayvan türlerine göre değişmektedir. Ayrıca neonatal dönemde çeşitli laboratuvar değişkenleri, yetişkinlere göre farklılık göstermektedir. İnsan, sığır ve keçilerde yapılan çalışmalarda AFP konsantrasyonlarının neonatal dönemde önemli değişiklikler gösterdiği bildirilmektedir ancak kuzularda bu dönemdeki AFP konsantrasyonlarındaki değişimleri açıklayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yapılan bu çalışma ile AFP'lerin neonatal kuzularda kan konsantrasyonlarının belirlenmesi ve kuzuların ekstrauterin yaşama adaptasyon sürecindeki değişikliklerin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kuzularda Neonatal Dönem

Neonatal dönem doğumdan sonraki 28 günlük periyodu tanımlamaktadır (Piccione ve ark, 2011; Kilpi, 2015). Adaptasyon periyodu olarak bilinen neonatal dönem tüm organ fonksiyonlarının ekstrauterin hayata uyum sağlaması için gereken bir geçiş fazıdır (Piccione ve ark, 2008; Piccione ve ark, 2010; Piccione ve ark, 2013).

Termoregülatör sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve metabolik homeostaz gibi derin metabolik ve morfolojik mekanizmalar, neonatal dönemde tamamlanmaktadır (Piccione ve ark, 2007).

Kuzularda doğumla birlikte fizyolojik asit baz dengesi için aktif kompanzatorik mekanizmalar ve termoregülasyon sistemi yeterince gelişmiş olmasına rağmen, neonatal periyot süresince kuzu mortalite oranları diğer çiftlik hayvanlarına göre daha yüksek bulunmaktadır (Vannucchi ve ark, 2012; Piccione ve ark, 2013). Bu oranın entansif ya da ekstansif sistemlerde yaklaşık %15-25 arasında olduğu bildirilmektedir (Nowak ve Poindron, 2006). Nowak ve ark (2000)'e göre neonatal periyottaki ölümlerin çoğunluğu (%21) yaşamın ilk 3 günlük süresinde gerçekleşmektedir. Dwyer (2008) süttten kesim öncesi gerçekleşen kuzu ölümlerinin yarısının doğumun ilk 24 saati içinde şekillendiğini rapor etmektedir. Çok ciddi ekonomi ve refah kaybına neden olan bu durum kuzularda neonatal periyotun önemini ve incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

2.1.1. Neonatal Kuzularda Termoregülasyon ve Enerji Rezervleri

Doğumdan sonraki ilk birkaç saat kuzuların hayatta kalması için büyük önem taşımaktadır. Hipotermi, yenidoğan kuzuların ekstrauterin ortama adaptasyonunda karşılaştığı ilk problemdir. Doğum sonrası ilk 15 dakika vücut sıcaklığı, 39 °C olan intrauterin ortama göre 1-2 °C düşer (Nowak ve Poindron, 2006). Hipotermiyi engellemek için, yenidoğan kuzu doğduktan sonra intrauterin hayatındaki 15 kat fazlası ısı üretimi yapmaktadır (Alexander, 1962). Kuzularda doğum öncesi büyük oranda gelişen termoregülasyon kapasitesinin doğumdan sonraki gelişimi sınırlıdır. Bu kapasitenin mevcut glikojen rezervlerine ve

kahverengi yağ dokusunun kalınlığına bağlı olduğu bildirilmektedir (Bureau ve Begin, 1982). Yenidoğan kuzuların ısı üretimi; titremeye ya da titreme görülmeksizin gerçekleşmektedir. Kahverengi yağ dokusu titreme olmaksızın da ısı üretimini gerçekleştirmektedir. Alexander ve Williams (1966)'a göre kahverengi yağ dokusu miktarı yeni doğanların total vücut ağırlığının %1,5-2'sini oluşturmaktadır. Yeni doğan kuzularda doğumdan hemen sonra titreme olmaksızın termoregülasyonun başlaması için kahverengi adipoz doku gereklidir (Alexander ve Williams, 1966). Kahverengi yağ dokusu, elektron taşıma zincirinin adenosin trifosfat sentezinden ayrılmasının bir sonucu olarak çok miktarda ısıyı hızlı bir şekilde üretebilmektedir (Clarke ve Symonds, 1998).

Yapılan çalışmalarda neonatal kuzularda rektal sıcaklığın bu dönemde 38 ile 40,3 °C arasında değiştiği ve neonatal dönem boyunca zamanla önemli farklılıklar göstermediği rapor edilmektedir. Kuzularda doğumda daha düşük vücut sıcaklığının görülmemesi bu türün, doğum sırasında termoregülasyon mekanizmasının aktif olması ve yaşamın ilk haftasındaki termal homeostaz mekanizmaları ile açıklanmaktadır (Piccione ve ark, 2007; Ball ve ark, 2010; Vannucchi ve ark, 2012; Kilpi, 2015).

Termoregülasyonun kuzunun büyüklüğüne ve doğum öncesi annenin beslenmesine bağlı olduğu, vücut rezervlerinin soğuk havalarda 5-12 saat, sıcak havalarda ise 3 gün idare etmek için yeterli olduğu bildirilmektedir (Alexander, 1962).

Kuzularda doğum sonrası mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör optimal aralığın dışındaki doğum ağırlığıdır. Bu ağırlık değerleri ırklara göre farklılık göstermektedir. Örneğin; düşük vücut ağırlığına sahip ırklarda açlığa bağlı mortalite yüksek görülmektedir. Bununla birlikte tek doğan kuzularda doğum canlı ağırlıkları fazla olduğu için güç doğumlara bağlı ölümler de görülmektedir (Fogarty ve ark, 2000; Dwyer, 2008; Kilpi, 2015).

2.1.2. Neonatal Kuzularda Kolostrum

Kolostrum yeni doğanlar için eşi benzeri olmayan bir gıda kaynağıdır. Kolostrum yalnızca gıda değil, aynı zamanda temel biyolojik işlevlere sahip olan anneden yavruya immünoglobulin transferini sağlayan yavrunun ilk kaynağıdır (Hernández-Castellano ve ark, 2013). Yeni doğan geviş getirenler hipo gammaglobulinemiktirler. Çünkü kompleks yapıdaki sinoepitelyokoriyal plasenta anneden fetüse immünoglobülinlerin yeterli transferine izin vermemektedir (Castro ve ark, 2011). Sonuç olarak, kolostrum alımı ve kolostral protein emilimi, yenidoğan yavrunun yaşama adaptasyonunda önemli bir rol oynamaktadır

(Hernández-Castellano ve ark, 2013). Doğumdan hemen önce üretilen kolostrum yüksek düzeyde immuglobulinlerin yanında büyüme faktörleri, %7 yağ, %4 kazein, %5 laktoz ve %82 su içermektedir (Nowak ve Poindron, 2006). Ayrıca ruminantlarda major AFP olan SAA'nın da insan (Kumon ve ark, 2011), at, sığır ve koyun (McDonald ve ark, 2001; Le ve ark, 2010) gibi çeşitli türlerin kolostrumunda bulunduğu bildirilmektedir (Hernández-Castellano ve ark, 2014).

Mellor (1988) bir kuzuda pasif immun transferin oluşabilmesi için yaşamının ilk 18 saatinde vücut ağırlığının her kilogram (kg)'ı için 180-290 ml kolostrum alması gerektiğini belirtmektedir. Hernández-Castellano ve ark (2013), yaşamlarının ilk 2 saati içinde kolostrum alan kuzuların plazmalarında kolostrum almayanlardan farklı olarak 8 proteinin bulunduğunu bildirmektedir. Bu proteinler ve fonksiyonları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Kolostrum alan kuzularda aşırı eksprese edilen kolostral proteinlerin tanımlanması ve fonksiyonları (Hernández-Castellano ve ark, 2013).

Protein	Fonksiyonu	Referans
Apolipoprotein A-IV	Yağ emilimi Gastrik asit sekresyonunu azaltır. İmmünomodülatör etki	Vowinkel ve ark, 2004
Apolipoprotein B-100	Yağ emilimi İmmünomodülatör etki	Peterson ve ark, 2008
Apolipoprotein E	Yağ emilimi İmmünomodülatör etki	Maezawa ve ark, 2006
Seruloplazmin prekürsörü	Demir metabolizması Bakır taşınması	Twomey ve ark, 2005
Fibrinojen α zinciri	Pıhtılaşma Akut faz reaksiyonu sırasında artış Adezyon, göç, kemotaksi ve monosit ve makrofajların fagositozu	Ganheim ve ark, 2003 Tamzali ve ark, 2001
Immunoglobulin M	Bağışıklık	Delvin, 2004
Tetranektin	Plazmin aktivasyonunun düzenlenmesi Enfeksiyona nötrofil göçü	Renckens ve ark, 2006
Tripsin inhibitörü	Biyolojik aktif tripsin azaltılması Protein yapı koruması	Rawlings ve ark, 2004

2.1.3. Neonatal Kuzularda Klinik Parametreler

Kuzular neonatal dönemde kardiyovasküler, solunum ve metabolik homeostatik mekanizmaların olgunlaşması tamamlanmaktadır. Bu dönemde yavrunun özellikle perinatal hastalıklara duyarlı olan ve yüksek mortalite oranlarıyla sonuçlanan metabolik olarak stabil olmayan bir halde olduğu bilinmektedir (Nowak ve ark, 2000; Piccione ve ark, 2007).

Neonatal periyotta klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin erişkinlerden farklı olabileceği ve ekstrauterin hayata adaptasyon periyodunda yavrunun klinik muayenesinin bu farklılıklar gözetilerek gerçekleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Piccione ve ark, 2007; Orro ve ark, 2008). Bu kapsamda beşeri hekimlikte yeni doğan bebeklerde Apgar skorlama sistemi geliştirilmiştir (Apgar, 1952). Apgar skorlama sistemi yenidoğanın muköz membranların rengi ve durumu, kalp frekansı, solunum sayısı ve eforu, kas tonusu, reflekslerin muayenesinin değerlendirilmesini içermektedir. Her bir parametre için 0'dan 2'ye kadar ölçekleme yapılarak toplamda bir Apgar skoru oluşturulması amaçlanmaktadır (Tablo 2). Yeomans ve ark (1985), Apgar skorunun sağlıklı ve hasta yenidoğanların ayırt edilmesinde önemli düzeyde yardımcı olduğunu ileri sürmektedir. Son yıllarda kuzularda ve çeşitli hayvan türlerinde Apgar skorlama sisteminin kullanılabileceği bildirilmektedir (Moon ve ark, 2000; Lester ve ark, 2009; Vannucchi ve ark, 2012).

Tablo 2. Apgar skorlama sistemi (Silva ve ark, 2008; Vannucchi ve ark, 2012).

Parametreler	Değerlendirme		
	0	1	2
Deri ve Mukozaların Rengi	Siyanotik	Açık	Normal
Kalp Frekansı	YOK	Bradikardi ve düzensiz	Normal ve Düzenli
Solunum Sayısı ve Eforu	YOK	Düzensiz	Düzenli
Kas Tonusu	Gevşek	Eksik Fleksiyon	Normal Fleksiyon
Refleksler	YOK	Eksik	Normal

Vannucchi ve ark (2012) yenidoğan kuzuların Apgar skorlarının doğduktan hemen sonra ortalama 6,17, doğumdan sonraki 5. dakikada ortalama 8,5 ve 60. dakika ise ortalama 9,86 düzeyinde olduğunu rapor etmektedir. Sonuç olarak kuzuların doğum sonrası ilk depresyonu kısa sürede atlatıp, ekstrauterin hayata uyum sağlayabildikleri bildirilmektedir. Bu

bulgular ışığında, kuzularda optimal Apgar skorunun 7 ve üstü olduğu vurgulanmaktadır (Vannucchi ve ark, 2012).

Doğumdan hemen sonra, kuzular küçük sistolik hacme sahiptir. Kalbin, yüksek periferik direnç gösteren ve oldukça elastik olan vasküler sisteme daha yüksek bir sistolik hızda kan pompalaması gerekmektedir. Küçük olan bu kalp sistolik hacmi, dinlenme sırasında bile kalp atış hızının artmasına yol açmaktadır (Buschmann ve ark, 1993). Piccione ve ark (2007) neonatal kuzuların kalp frekanslarının doğduktan hemen sonra ortalama 170 vuru/dk olduğunu, 30. güne kadar ise kademeli olarak düşerek ortalama 120 vuru/dk'ya ulaştığını bildirmektedirler.

İntrauterin hayatta plasenta tarafından sağlanan gaz değişimi, doğumla birlikte solunum sistemi tarafından sağlanmalıdır. Bu süreçte solunum yolunun açık olması ve normal solunum fonksiyonlarının oluşturulması hayati önem taşımaktadır. Yenidoğanlarda solunum; apne, bradikardi, öpne ve taşikardi dönüşümüyle karakterizedir (Hilaire ve Duron, 1999). Doğumdan sonraki ilk nefes, dış ortama solunum adaptasyonunu sağlayan üç major değişiklik ile karakterizedir. Bu değişiklikler; eksternal ventilasyonun başlangıcı, fetal pulmoner sıvının temizlenmesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşturulması olarak bildirilmektedir (Mortola, 2001). Yenidoğanlarda akciğerin ekstrauterin ortama uygunluğu düşük, toplam pulmoner direnç yüksektir. Doğumdan sonraki birkaç gün içinde akciğerlerin dış ortama adaptasyonu %80 oranında artarken toplam pulmoner direnç %20 oranında azalmaktadır. Bu değişiklikler fetal pulmoner sıvının temizlenmesi ve akciğerlerin hacimsel olarak genişlemesi gibi akciğerlerin mekanik özelliklerinde meydana gelen değişiklikleri yansıtmaktadır (Mortola, 2001). Yapılan çalışmalarda; solunum hızının neonatal 1. haftadan 2. haftaya kadar kademeli bir artış gösterdiği ve 3. haftada en yüksek seviyeye ulaştığı, 4. haftadan itibaren ise kademeli olarak düştüğü bildirilmektedir (Davey ve ark, 1998; Piccione ve ark, 2007). Bu durum neonatal dönemde solunum aktivitesinin düzensiz olduğunu doğrulamaktadır (Piccione ve ark, 2007).

2.1.4. Neonatal Kuzularda Hematolojik Parametreler

Neonatal dönem boyunca hemotolojik parametrelerin değişimlerini yansıtan buzağı (Knowles ve ark, 2000; Mohri ve ark, 2007; Panousis ve ark, 2018) ve oğlaklarda (Zumbo ve ark, 2011) yapılmış çalışmalar bulunurken, kuzularda ulaşılabilen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Bazı çalışmalar yenidoğan buzağuların yetişkin referans aralıklarından daha yüksek total lökosit sayısı (WBC)'na sahip olduğunu bildirirken (Panousis ve ark, 2018), bazıları ise yenidoğanlarda WBC sayımlarının yetişkin referans aralıkları içinde olduğunu bildirmektedir (Zumbo ve ark, 2011). Bu farklılıklar buzağular arasındaki bireysel farklılıklar ile açıklanmaktadır. Buzağular doğumda 1/0'dan daha büyük bir Nötrofil/Lenfosit oranına sahiptir. Nötrofillerde hızlı bir azalma ve lenfositlerde daha nispi bir artış, bir haftalık yaşta yetişkinlere benzer bir Nötrofil/Lenfosit oranı ile sonuçlanmaktadır. Bu hızlı değişim, sezaryen ile doğum yapan buzağularda görülmemektedir. Bu nedenle bu durumun, doğumda şekillenen stres ve kortizol salınımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Neonatal kuzularda yaşla ilişkili değişikliklerin buzağulardakilere benzer olduğu, doğum sırasında mevcut olan 1/0'dan büyük Nötrofil/Lenfosit oranını tersine çeviren nötrofil sayılarında hızlı bir düşüş ve lenfosit sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Ullrey ve ark, 1965).

Altı aylıktan küçük kuzu ve oğlakların erişkinlere göre, düşük hematokrit (HCT), eritrosit (RBC) sayısı, hemoglobin (Hb) ve plazma protein konsantrasyonları ve yüksek WBC sayısına sahip olma eğiliminde oldukları rapor edilmektedir (Cebra ve Cebra, 2012). Doğumda yüksek olan HCT değerinin kolostrum alma ile düşüş gösterdiği ve kuzularda HCT değerinin %27 ile %45 aralığında olduğu bildirilmektedir (Cebra ve Cebra, 2012).

2.2. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt, doku hasarından kısa bir süre sonra, spesifik immün yanıt oluşmadan önce ortaya çıkan, organizmanın antijen spesifik olmayan bir savunma reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (Petersen ve ark, 2004; Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016). AFY, travma, neoplazi, bakteriyel, parazitik ve viral enfeksiyonlar, yanıklar, cerrahi ve immünolojik bozukluklar tarafından aktive edilmektedir (Gruys ve ark, 2005; Cray ve ark, 2009; Eckersall ve Bell, 2010; Tothova ve ark, 2014). AFY'nin temel amacı, organizmada doku hasarına yol açan etkeni izole ya da yok etmek ve doku onarımını aktif hale getirerek homeostaziye sağlamaktır (Janeway ve ark, 2001; Ceciliani ve ark, 2002). AFY'nin birincil kaynağı hasarlı dokudur. AFY'nin erken dönem değişiklikleri, doğal immüniteye ait hücrelerin aktivasyonunu içermektedir. Aktive olan bu hücreler (makrofaj ve monositler) interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin sentezini sağlamaktadırlar (Murata ve ark, 2004). Bu mediyatörler fibroblastlar, lökositler ve endotelial hücrelerin aktivasyonunda rol oynamaktadırlar. İkincil olarak daha

fazla sitokin (IL-6, IL-8, IL-11, ProstaglandinF₂α, nitrik oksit) üreterek, kan damarlarının geçirgenliğinin artmasını, lökosit göçünün hızlanmasını ve bölgesel olarak şişlik, ağrı, kızarıklık ve sıcaklık gibi yangısal sürece eşlik eden lokal değişikliklerin şekillenmesini sağlamaktadırlar (Gruys ve ark, 2005). Sistemik olarak ise AFY, çok sayıda metabolik ve biyokimyasal değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Sistemik AFY'nin karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkileri (Hirvonen, 2000).

Sistemik Akut Faz Yanıtın Karakteristik Özellikleri Ve Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi	
Klinik Bulgular	Ateş, iştahsızlık, durgunluk
Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	ACTH ve Kortisol ↑, Adrenal kateşelaminler ↑ Glukagon ve İnsülin ↑, Büyüme hormonu ↑ Thyroksin ↓, Gonadal steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein Katabolizması ↑, Glukoneogenesis ↑ Retiküloendotelial sistem ↑↓ <i>Akut Faz Proteinlerin hepatik üretimi</i> ↑
Hemato-Biyokimyasal Değişiklikler	Serum Zn ve Fe, Ca, A vit. ↓, Cu ↑ Lökopenia ve sonra lökositosis ve sola kayma Trombosit aktivasyonu ↑
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit aktivitesi ↓ Nötrofillerin bakteri öldürme kapasitesi ↓ Makrofaj fagositoz kapasitesi ↓
Sinirsel Değişiklikler	MSS depresyonu Ağrı ↑ Uyku hali

2.3. Akut Faz Proteinler

Akut faz proteinler, pro-inflamatuvar sitokinlere (IL-1, IL-6, TNF-α) yanıt olarak büyük ölçüde karaciğer tarafından sentezlenen plazma proteinleri grubudur. AFP'ler ayrıca testis dokusu, yağ dokusu, akciğer, yumurtalık, rahim, süt bezleri, sindirim sistemi gibi dokularda da ekstrahepatik olarak sentezlenebilirler. Sağlıklı insan ve hayvanlarda dolaşımdaki AFP

düzeyleri önemsiz düzeyde düşük bulunurken, AFY sırasında plazma AFP konsantrasyonları önemli ölçüde değişmektedir (Ceciliani ve ark, 2012; Tothova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016).

Akut faz proteinlerin kinetiği, hayvan türlerine ve doku hasarının derecesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. AFP'lerin serum konsantrasyonları genellikle 24-48 saat içinde pike ulaşır. Yeni bir uyarın görünmez ve yangı sona ererse, geri bildirim AFP düzenlemesi, sonraki 4 ila 7 gün içinde AFY'yi sınırlandırmaktadır (Jain ve ark, 2011; Iliev ve Georgieva, 2016).

Akut faz yanıt sırasında serum düzeyleri %25 oranında artan AFP'ler pozitif AFP'ler, azalan AFP'lere ise negatif AFP'lerdir. Pozitif AFP'ler Hp, SAA, C-Reaktif Protein (CRP), α -1 Asit Glikoprotein (AGP), Cp ve Fb iken, negatif AFP'ler albumin (Alb) ve transferrin olarak bildirilmektedir (Ceciliani ve ark, 2012; Tathova ve ark, 2014; Iliev ve Georgieva, 2016).

Pozitif AFP'ler ise kandaki konsantrasyonlarının artış büyüklüğüne göre major, orta ve minör AFP'ler olarak isimlendirilmektedir (Tablo 4). Major AFP kan konsantrasyonları 10 ila 100 kat artan AFP'lerdir ve konsantrasyonları patolojik uyarandan 24-48 saat sonra pik noktasına ulaşır kısa yarı ömürleri nedeniyle hızlı bir şekilde azalır. Orta AFP'lerin kan konsantrasyonları ise uyarandan 2-3 gün sonra 5 ila 10 kat artmaktadır. Minor AFP'ler ise kan düzeyleri patolojik uyarandan sonra %50 ila %100 oranında kademeli olarak artan AFP'lerdir (Eckersall ve Bell, 2010; Iliev ve Georgieva, 2016).

2.3.1. Koyunlarda Yangısal Durumun Belirlenmesinde Akut Faz Proteinler

Yangısal süreçte baskın olan AFP'ler hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Tablo 4'de koyunlar için önemi bulunan AFP'ler belirtilmektedir.

Tablo 4. Koyunlar için belirtilen önemli akut faz proteinler.

Koyunlar İçin Belirtilen Önemli Akut Faz Proteinler			
Major AFP'ler	Orta AFP'ler	Minör AFP'ler	Negatif AFP'ler
Hp, SAA	AGP	Fb, Cp	Alb

Haptoglobin ve SAA, küçük ruminantlarda belirtilen major AFP'lerdir (Gomez-Laguna ve ark, 2011). Hp'in organizmada farklı fonksiyonları bulunmakla birlikte, en önemli görevinin serbest hemoglobini eşit molar oranda yüksek afinite ile bağlamak olduğu bildirilmektedir. Bu durum Hp'e bakteriyostatik ve antioksidan özellik kazandırmaktadır (Smith ve Roberts, 1994; Murata ve ark, 2004; Ceciliani ve ark, 2012; Iliev ve Georgieva, 2017). SAA, kolesterolün inflamasyon alanında birikmesini önleyen ve doğuştan gelen immün reaksiyonları modüle eden bir opsonin olarak fonksiyon yapmaktadır (Ceciliani ve ark, 2012). Koyunlarda diğer önemli AFP'ler, AGP (orta AFP), Fb (minör AFP) ve Cp (major AFP)'dir (Gomez-Laguna ve ark, 2011) (Tablo 4). AFP'lerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler klinik belirtilerin ortaya çıkmasından önce hastalık süreçlerinin erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hayvanlarda çeşitli patolojik süreçlerde erken belirteç olarak kullanılabilirler (Ceciliani ve ark, 2012; Iliev ve Georgieva, 2017). Koyunlarda yapılan çalışmalarda, parazitik, mikrobiyolojik, viral hastalıklar gibi enfeksiyöz ve stress gibi nonenfeksiyöz patolojilerde AFP konsantrasyonları değerlendirilmektedir.

2.3.1.1. Paraziter hastalıklar

Paraziter hastalıklar küçük ruminantlarda gözlemlenen patolojik durumların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Colditz ve ark (2005), Merinos koyunlarında, yara miyazisi (*Lucilia cuprina*) enfestasyonunda, SAA, Hp ve pro-inflamatuar sitokinlerden IL-6'nın plazma konsantrasyonlarının arttığını rapor etmektedir. Wells ve ark (2013), koyunlarda *Psoroptes ovis* ile birincil ve ikincil enfestasyon sonrası SAA ve Hp'nin düzeylerini ve tedavinin bu AFP konsantrasyonlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmada, birincil enfestasyon sırasında SAA ve Hp konsantrasyonlarının enfestasyon sonrası 4. haftada anlamlı olarak yükseldiği ve 5. haftada bu değerlerin pik konsantrasyonlara ulaştığını bildirmektedir. Tedaviden sonra ise SAA ve Hp konsantrasyonları sırasıyla 3 ve 7. gün içinde azaldığı ve iki hafta içinde enfestasyon öncesi düzeylere geri döndüğü rapor edilmektedir. Ayrıca bu çalışmada; ikinci *Psoroptes ovis* enfestasyonu sırasında SAA ve Hp plazma seviyelerinin ilk 24 saat içinde birincil enfestasyona göre hızlı bir şekilde arttığı ve kademeli olarak azaldığı, yaklaşık 2-3 hafta sonunda pre-enfestasyon seviyelerine ulaştığı ortaya konmaktadır. Zhong ve ark (2014) koyunlarda deneysel *Haemonchus contortus* enfeksiyonunda, plazma SAA (10-150 kat), Hp (10-30 kat), lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) (2-6 kat) ve AGP (2-10 kat) konsantrasyonlarının *Haemonchus contortus* enfeksiyonuna bağlı artış gösterdiğini, bu artışın

iki farklı pik yaptığını ve pik zamanlarının parazitin larva ve erişkin formlarının birleşik bir etkisinden ileri geldiğini belirtmektedirler (Zhong ve ark, 2014).

Bazı protozoal hastalıkların, helmintik enfeksiyonlara kıyasla konakta daha şiddetli doku hasarına neden olduğu vurgulanmaktadır (İliev ve Georgieva, 2017). Koyunlarda kronik *Trypanosoma vivax* enfeksiyonunda plazma Cp ve hemopeksin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü ve özellikle enfeksiyondan sonraki 5 gün antitripsin ve transferrin düzeylerinin azaldığı sonrasında ise enfeksiyonun kronik fazında özellikle antitripsin konsantrasyonunun bazal değere göre bir artış gösterdiği rapor edilmektedir (Sousa-Almeida ve ark, 2012). Dinler ve ark (2017) neonatal kuzularda deneysel *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonunda enfeksiyonun 3. günü SAA, 6. gün ise Hp konsantrasyonlarının pik yaptığını ve ookist saçılımı ile Hp konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif bir korelasyonun ($\rho=0,67$; $p<0,001$) bulunduğunu rapor etmektedirler.

2.3.1.2. Bakteriyel hastalıklar

Bakteriyel enfeksiyonlar koyun ve keçi hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Küçük ruminantlarda *Corynebacterium* enfeksiyonları sırasında AFP'lerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Pepin ve ark (1991) *Corynebacterium pseudotuberculosis* ile deneysel enfekte kuzularda 1. gün Hp konsantrasyonlarının artmaya başladığı ve 5. gün ise pik düzeye ulaştığını bildirilmektedir. Benzer bir çalışmada Eckersall ve ark (2007) koyunlarda, *Corynebacterium pseudotuberculosis* inokülasyondan sonraki 7. günde SAA ve Hp konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını, bu değerlerin 15. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı kaldığını vurgulamaktadırlar. Kazeöz lenfadenitli seropozitif ve seronegatif Santa-Ines ırkı koyunlarda serum Hp ve Fb konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmektedir (Bastos ve ark, 2011).

Regassa ve Noakes (1999) doğumdan sonra uterusun involusyonu izledikleri 13 koyundan 4'ünde *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Enterococcus spp.* ve *Clostridium spp.* gibi bakteriler ile enfeksiyon şekillendiğini, intrauterin bakterilerin varlığının uterus involusyon süresini etkilemediğini bildirmektedirler. Bununla birlikte tüm koyunlarda doğumdan hemen sonra artan Hp konsantrasyonunun involusyon ilerledikçe azalmaya başladığı, ancak bakteriyel enfeksiyonu olan koyunlarda Hp konsantrasyonlarının daha yüksek seyrettiği rapor edilmektedir (Regassa ve Noakes, 1999). Chalmeh ve ark (2013) koyunlarda *Escherichia coli* lipopolisakaridi ile deneysel olarak

indüklenen endotoksemi sırasında SAA ve Hp düzeylerinde hızlı bir yükselme şekillendiğini bildirmektedir. Çiftleşme sonrası 5. günde gram pozitif bakterilerle enfekte olan koyunlarda SAA ve Hp konsantrasyonlarının arttığı vurgulanmaktadır (Dow ve ark, 2010).

Ulutaş ve Özpınar (2006) koyunlarda *Mannheimia haemolytica* enfeksiyonu sırasında kolostrum ile beslenen hayvanlarda Hp konsantrasyonlarının enfeksiyondan sonraki 10. gün pik yaptığını, kolostrum verilmeyen grupta ise Hp pikinin enfeksiyondan sonraki 13. günde meydana geldiğini bildirmişlerdir (Ulutaş ve Özpınar, 2006).

Winter ve ark (2003) koyunlarda *Staphylococcus epidermidis* mastitinin serum ve süt SAA (m-SAA)'sının artmasına yol açtığını, ancak ortalama serum SAA pikinin sütte olduğundan daha erken geliştiğini bildirmektedirler. Ayrıca serum ve süt SAA konsantrasyonları arasında herhangi bir korelasyonun bulunmadığı belirtilmektedir. Winter ve ark (2006) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, süt SAA düzeylerinin koyunlarda subklinik mastitisin bir belirteci olarak işlev görebileceğini ve iyi bir tanısal öneme sahip olduğu rapor edilmiştir.

2.3.1.3. Viral hastalıklar

Bakteriyel toksinlerin monosit-makrofaj sistemi üzerindeki etkisine bağlı olarak bakteriyel enfeksiyonlarda güçlü bir sistemik AFY olduğu ancak viral enfeksiyonlarda bu AFY'nin nispeten daha az belirgin olduğu bildirilmektedir (Gruys ve ark, 2005). Koyunlarda viral enfeksiyonlarda AFP konsantrasyonlarının değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda ovine rinderpest enfeksiyonlarında (PPR, Paramyxoviridae) serum Hp ve SAA düzeylerinin yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Arslan ve ark, 2007). Koyunlarda scrapie hastalığının klinik evresinde Cp, Hp ve SAA konsantrasyonlarının artmış olmasına karşın, klinik evre öncesinde Hp ve SAA konsantrasyonlarında koyunlarda bireysel farklılıklar şekillendiği bildirilmektedir (Meling ve ark, 2012).

2.3.1.4. Enfeksiyöz olmayan hastalıklar ve stress

Enfeksiyöz durumlarda artan pozitif AFP'ler, enfeksiyöz olmayan patolojik durumlarda da incelenmektedir. Bu kapsamda Gürdoğan ve ark (2014) klinik ve subklinik gebelik toksemisi olan koyunlarda SAA ve Hp konsantrasyonlarının yüksek olduğunu ve SAA ve

Hp'in gebe koyunlarda gebelik toksemisi tanısında kullanılabileceğini rapor etmektedirler (Gürdoğan ve ark, 2014).

Stresin AFY'nin hangi mekanizmalar ile indüklediği tam olarak açık olmamakla birlikte yazarlar tarafından farklı görüşler bildirilmektedir. Bu kapsamda, stress hormonu olarak bilinen kortizolun en önemli glukokortikoidlerden olduğu (Katsu and Iguchi, 2015) ve glukokortikoidlerin AFY'da düzenleyici rol oynadığı vurgulanmaktadır (Ceciliani ve ark, 2012). Glukokortikoidlerin AFY sırasında pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6 sentezini inhibe ettikleri belirtilmesine karşın (Gabay ve Kuncher, 1999; Ceciliani ve ark, 2012), sentetik glukokortikoid olan deksametazon uygulanan ineklerde Hp düzeylerinin yüksek seyrettiği rapor edilmektedir (Yoshino ve ark, 1993). Bu durum ruminantlarda Hp'nin, sitokin indüklemesi olmaksızın karaciğer hücreleri üzerine direkt etkisi ile sentezlenebiliyor olması ile açıklanmaktadır (Kato ve Ito 1995; Nakagawa ve ark, 1997). Piccione ve ark (2012) koyunlardaki transport stresinin serum Hp, SAA konsantrasyonlarını artırırken Fb konsantrasyonu üzerine etkisinin olmadığını bildirmektedir. SAA konsantrasyonlarının karayolu transportundan sonraki 24. saat Hp'in ise 48. saatte önemli düzeyde yükseldiği vurgulanmaktadır (Piccione ve ark, 2012).

Koyunlarda çeşitli hastalık ve durumlarda AFP'ler ile ilgili çalışmalar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Koyunlarda çeşitli hastalık ve durumlarda AFP'ler ile ilgili çalışmalar

PATOLOJİ	AKUT FAZ PROTEİN	KAYNAK
Miyazis (<i>Lucilia cuprina</i>)	Fb, Alb, plasminogen	O'Meara ve ark, 1995
Myiasis	SAA, Hp	Colditz ve ark, 2005
Scab (<i>Psoroptes ovis</i>)	SAA, Hp	Wells ve ark, 2013
<i>Haemonchus contortus</i>	SAA, Hp, LBP, AGP	Zhong ve ark, 2014
<i>Trypanosoma vivax</i>	Cp, Hpx, TF, antitrypsin	Sousa Almeida ve ark, 2012
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Hp, SAA	Dinler ve ark, 2017
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Hp	Pepin ve ark, 1991
Kazeöz Lenfadenitis (<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>)	Hp, SAA, AGP	Eckersall ve ark, 2007
Kazeöz Lenfadenitis	Hp, Fb	Bastos ve ark, 2011
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Hp, Cp, SAA, Fb	Ulutas & Ozpinar, 2006
Endotoksemi(<i>Escherichia coli</i> lipopolysaccharide)	SAA, Hp	Chalmeh ve ark, 2013
Subklinik mastitis	SAA	Winter ve ark, 2006
Mastitis (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	SAA	Winter ve ark, 2003
Küçük Ruminant Vebası (<i>Paramyxoviridae</i>)	SAA, Hp	Arslan ve ark, 2007
Scrapie	Cp, Hp, SAA	Meling ve ark, 2012
Gebelik Toksemisi	SAA, Hp	Gürdoğan ve ark, 2014
Transport stress	Hp, SAA, Fb	Piccione ve ark, 2012

2.3.2. Neonatal Dönemde Akut Faz Proteinler

Yenidoğanların ekstrauterin hayata adaptasyonu çeşitli mekanizmalar sayesinde tamamlanmaktadır. AFY'nin, yeni doğarlarda hemostazisin sağlanmasında temel mekanizmalardan biri olduğu bildirilmektedir (Orro, 2008). Bunun yanında, AFP konsantrasyonlarının yaşamın erken dönemlerdeki değişimleri, yeni doğarlarda immun sistemlerinin ekstrauterin koşullara adaptasyonu hakkında önemli bilgiler vermektedir (Ulutaş ve ark, 2017).

Erişkin koyunlarda ve diğer hayvan türlerinde hastalık durumlarında AFP konsantrasyonlarının değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen (Tablo 5), AFP'lerin tüm türlerde neonatal dönemdeki yaşa bağlı değişimlerini gösteren çalışmalar (Orro 2008; Kilpi, 2015; Ulutaş ve ark, 2017) sınırlı sayıda dır. Buna karşın, neonatal dönemde AFP'lerin işlevsel mekanizmaları henüz tamamen bilinmemektedir (Kilpi, 2015).

Mevcut çalışmalarda, neonatal dönemde AFY ve AFP konsantrasyonlarını etkileyen muhtemel faktörlerin; fetal AFP sentezi, doğum travmasına bağlı (güç doğum vs.) AFP üretim stimülasyonu, AFP'leri ya da proinflatuvar sitokinleri içeren kolostrum alımı ve yenidoğan karaciğerinin AFP sentezi için olgunlaşması olduğu bildirilmektedir (Orro, 2008; Orro ve ark, 2008; Kilpi, 2015; Ulutaş ve ark, 2017). Ayrıca ekstrauterin çevreyi tanıma ve bu aşamada çeşitli mikroorganizmalarla karşılaşma ile AFY'nin tetiklendiği rapor edilmektedir (Orro, 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 12 Kasım 2014 tarih 64583101/2014/182 Sayılı iznine dayanılarak gerçekleştirildi.

3.1. Hayvan Materyali

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde bakılan sağlıklı dişi koyunlar 14 gün süreyle progesteron-eCG kullanılarak senkronize edildi ve arama koçu yardımıyla seçilerek tohumlandı. Koyunlarda gebelik ve gebelik süreci ultrasonografik değerlendirme ile takip edildi. Araştırmada kullanılacak olan 10 adet kuzu, normal uzunluktaki gebeliklerden komplike olmayan doğumlar ile doğan ve neonatal canlılığı belirleyen Apgar (kalp frekansı, solunum hızı ve efor, kas tonusu, duyarlılık refleksi ve mukoza ve konjunktiva rengi) skora göre sağlıklı bulunan kuzular içerisinde 5'i dişi 5'i erkek olacak şekilde seçildi. Kuzular anneleriyle birlikte bireysel kulübelerde barındırıldı (Resim 1) ve kuzuların yaşamlarının ilk iki gününde (ilk alımın doğumdan 2 saat içerisinde olmak üzere) vücut ağırlığının %10'u oranında kolostrum alması sağlandı. Doğan kuzular 28 gün süre ile takip edildi. Çalışma boyunca kuzularda herhangi bir aşılama ve ek ilaç uygulaması yapılmadı.



Resim 1. Bireysel olarak barındırılan koyun ve kuzular.

3.2. Klinik Muayeneler ve Laboratuvar Analizleri

Çalışmada Apgar skorlama sistemine göre sağlıklı oldukları belirlenerek seçilen kuzuların klinik muayeneleri çalışma süresince her gün gerçekleştirildi. Bu kapsamda kuzuların vücut sıcaklıkları, kalp frekansları, solunum sayıları, emme refleksleri, muköz membran durumları ve iştahları değerlendirildi.

Kuzulardan kan örnekleri; doğumdan hemen sonra (Kolostrum almadan) 0. gün olmak üzere; 0, 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerde *Vena jugularis*'den antikoagulanlı (EDTA) ve antikoagulansız tüplere alındı. Antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinden, kan alımından hemen sonra kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet Hematology Analyzer, Diatron, Macaristan) kan sayımları yapılarak; WBC, RBC sayıları ile HCT değerleri belirlendi. Antikoagulansız tüplere alınan kan örnekleri, 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi ve -20 C°'de AFP düzeylerinin analizleri yapılana kadar saklandı.

Kuzularda AFY'nin değerlendirilmesi amacı ile AFP'lerden SAA, Hp, Cp ve Fb düzeyleri değerlendirildi. Serum SAA ve Hp konsantrasyonları ticari test kitleriyle (Tridelta Development LTD. Ireland) ELISA reader cihazında (Anthos 2010, Eugendorf, Avusturya), serum Cp konsantrasyonları ise Sunderman ve Numato'nun (1970) bildirdiği, kolorimetrik yöntemle spektrofotometrede ölçüldü. Plazma Fb konsantrasyonları ise ısı presipitasyon yöntemine (Schalm, 1980) göre refraktometre kullanılarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerde, her örnekleme zamanında hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerinin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart sapması (s) hesaplandı. Transformasyon sonrasında da normal dağılım göstermeyen SAA konsantrasyonu için medyan ve range değerleri belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerde parametrik testler, normal dağılım göstermeyenler için non-parametrik testler kullanıldı. Bu kapsamda; gruplarda parametrelerin zamanla gösterdiği değişimler tekrarlı ölçümler varyans analizi, farklılıkların hangi örnekleme zamanında olduğu da post-hoc Benferroni testi ile değerlendirildi. Nonparametrik testlerden Friedman testi post-hoc karşılaştırmalar, SAA'nın zamanla ilişkili değişimi ve örnekleme zamanları arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde kullanıldı.

Tüm analizlerde olasılık (p değeri) $<0,05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde, Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

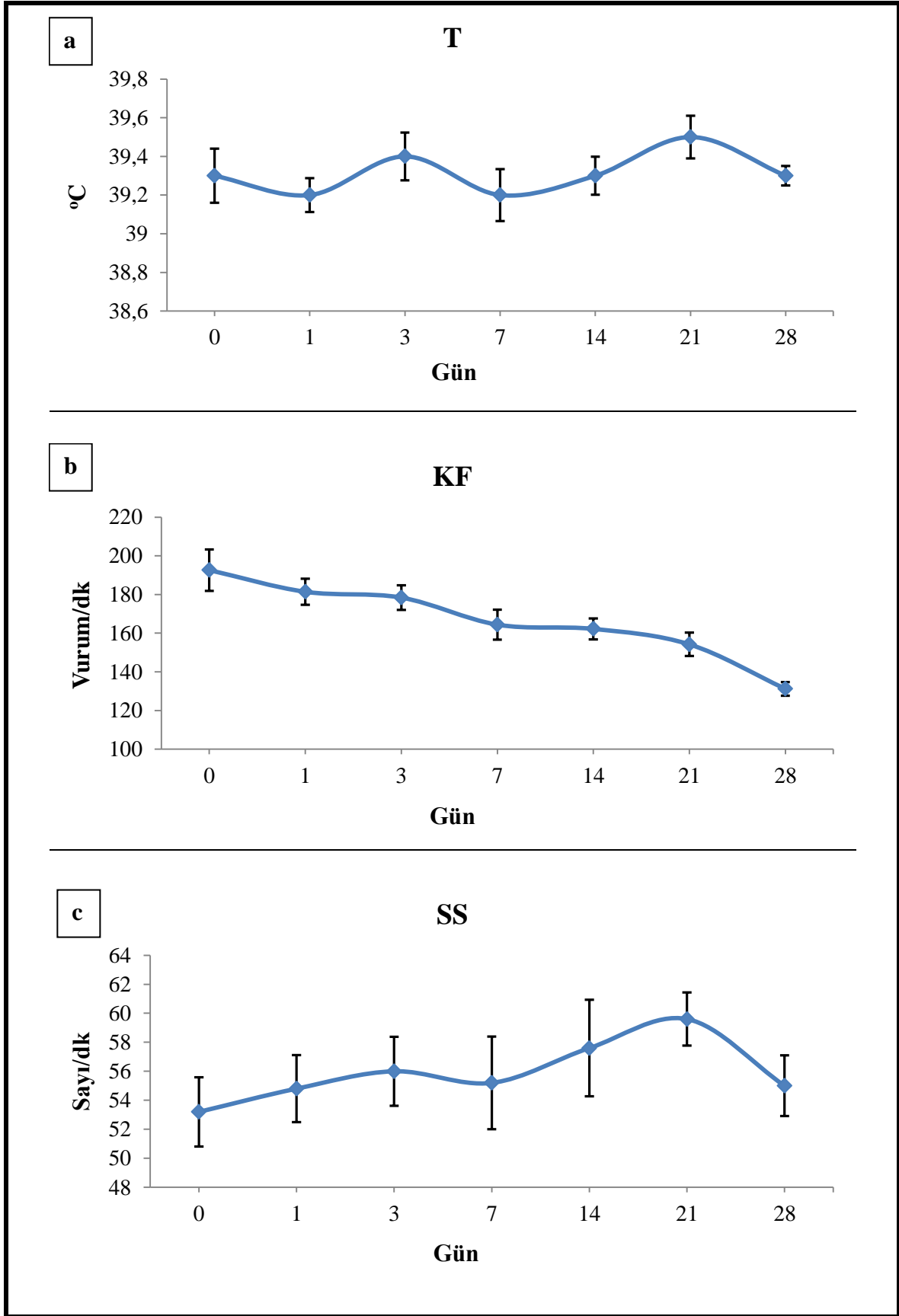
4.1. Klinik Bulgular

Araştırmada kullanılan kuzuların klinik muayeneleri kapsamında vücut sıcaklıkları (T), kalp frekansları (KF) ve solunum sayıları (SS) günlük olarak değerlendirildi ancak kan alım günleri olan 0, 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. gün değerleri ve bunların zamanla gösterdikleri istatistiksel değişimler Tablo 4 ve Şekil 1’de belirtildi.

Kuzuların neonatal periyotta KF değerinde zamanla anlamlı düzeyde ($p=0,000$) değişiklikler görülürken T ve SS değerlerinde zamanla istatistiksel olarak önemli değişikliklerin şekillenmediği belirlendi. Kuzuların vücut sıcaklıklarının neonatal periyotta 38,6 ile 40,2 arasında değiştiği ve ortalama 39,4 °C olduğu görüldü. Çalışmada kullanılan kuzuların kalp frekansları doğduktan hemen sonra (0. gün) ortalama 192,6±10,75 vuru/dk olduğu ve bu değerin zamanla düşerek neonatal periyodun sonunda (28. gün) ortalama 131,2±3,55 düzeyine gerilediği gözlemlendi. Kuzuların SS ise 0. günden 21. güne kadar kademeli olarak yükselerek 21. gün ortalama 59,6±1,83 adet/dk düzeyine ulaştığı 28. günde ise hafif düzeyde düşerek 55±2,09 düzeyine indiği belirlendi. Ancak solunum sayılarındaki zamanla bu dalgalanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 6, Şekil 1).

Tablo 6. Kuzuların T, KF ve SS değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)

Zaman (Gün)	Parametreler		
	T (°C)	KF (Vurum/dk)	SS (Sayı/dk)
0. Gün	39,3±0,14	192,6±10,75 ^a	53,2±2,39
1. Gün	39,3±0,08	181,4±6,76 ^{ab}	54,8±2,31
3. Gün	39,5±0,12	178,4±6,40 ^{ab}	56±2,38
7. Gün	39,3±0,13	164,4±7,78 ^{ab}	55,2±3,2
14. Gün	39,3±0,09	162,2±5,38 ^{ab}	57,6±3,33
21. Gün	39,5±0,11	154,2±6,04 ^b	59,6±1,83
28. Gün	39,4±0,05	131,2±3,55 ^c	55±2,09
İstatistiksel Değerlendirme	Ö.D.	p= 0,000	Ö.D.



Şekil 1. Kuzuların T (a), KF (b) ve SS (c) değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.

4.2. Laboratuvar Bulguları

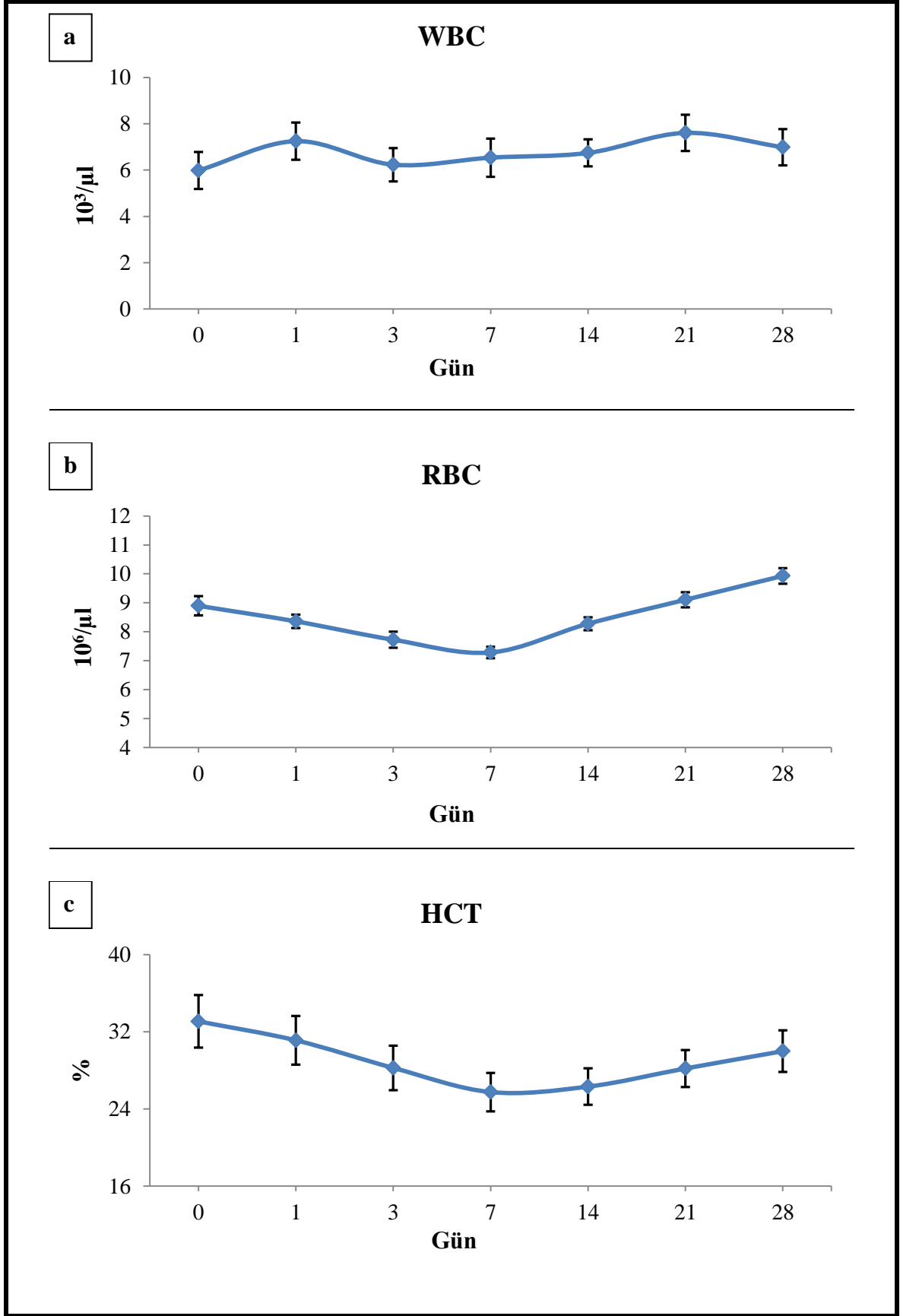
4.2.1. Hematolojik Bulgular

Araştırmada kullanılan neonatal kuzuların WBC, RBC sayıları ve HCT değerleri ile bu parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 7 ve Şekil 2’de sunuldu.

Çalışma kuzularının doğumdan sonraki 28 günlük deney periyodu boyunca WBC sayılarında zamana bağlı anlamlı bir değişim görülmezken, RBC sayıları ($p=0,000$) ve HCT değerlerinde ($p=0,000$) zamana bağlı değişimleri anlamlı bulundu. Kuzuların doğumdan hemen sonra (0. gün) ortalama RBC sayısının $9,10\pm 0,32$ ($10^6/\mu l$), ortalama HCT değerinin ise $\% 33,07\pm 1,26$ düzeyinde oldukları sonrasında ise her iki parametrenin de birbirlerine paralel olarak doğumdan sonraki 7. güne kadar kademeli olarak düştükleri belirlendi. 7. günden 28. güne kadar ise kademeli olarak her iki parametrenin de tekrar yükseldikleri görüldü. Her iki parametrenin istatistiksel değerlendirilmesinde de 7. gün değerlerinin 0 ve 28. günlere göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi (Tablo 7, Şekil 2).

Tablo 7. Kuzuların WBC, RBC sayıları ve HCT değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri ($\bar{X} \pm SEM$)

Zaman (Gün)	Parametreler		
	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	HCT (%)
0. Gün	5,98±0,79	9,10±0,32 ^{ab}	33,07±1,26 ^{ab}
1. Gün	7,24±0,80	8,36±0,22 ^{ab}	31,10±0,78 ^{ab}
3. Gün	6,23±0,72	7,73±0,27 ^{bc}	28,25±0,74 ^{abc}
7. Gün	6,53±0,82	7,28±0,20 ^c	25,74±0,37 ^c
14. Gün	6,73±0,58	8,28±0,22 ^{bc}	26,31±0,76 ^{bc}
21. Gün	7,60±0,78	9,11±0,26 ^{ab}	28,19±0,61 ^{abc}
28. Gün	6,98±0,78	9,93±0,26 ^a	29,98±0,84 ^a
İstatistiksel Değerlendirme	Ö.D.	$p=0,000$	$p=0,000$



Şekil 2. Kuzuların WBC, RBC sayıları ve HCT değerlerinin neonatal periyottaki değişimleri.

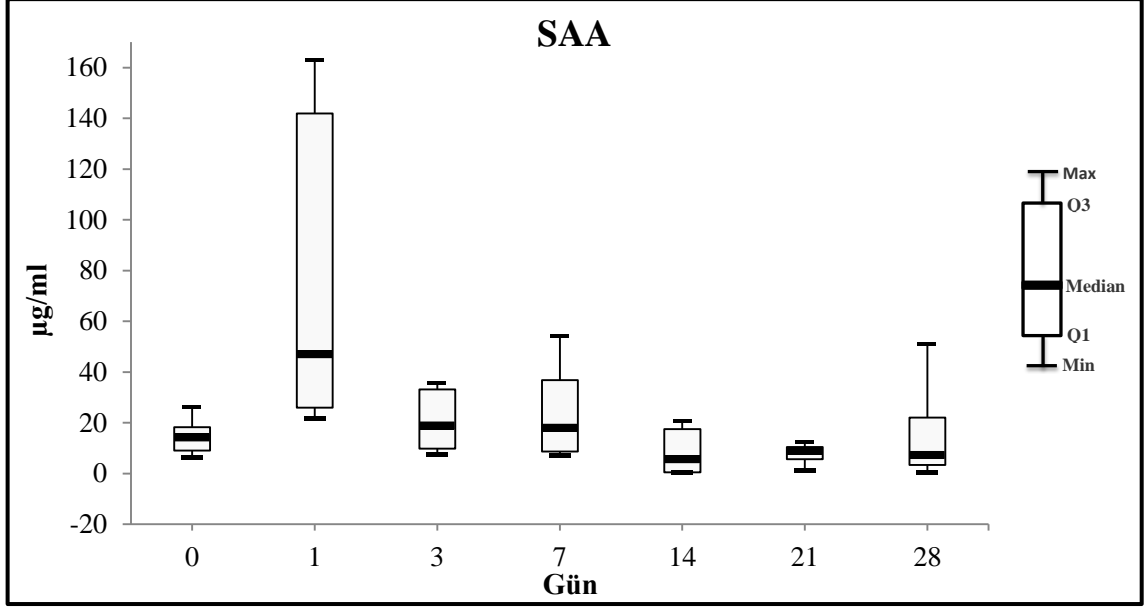
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Araştırma kuzularının serum SAA, Hp, Cp konsantrasyonları ve plazma Fb düzeyleri ile bu parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 8 ve Şekil 3,4,5,6 da sunuldu.

Tablo 8. Kuzuların serum SAA, Hp, Cp konsantrasyonları ile plazma Fb düzeylerinin neonatal periyottaki değişimleri ($\bar{X} \pm \text{SEM}$), [medyan (çeyrekler arası aralık)].

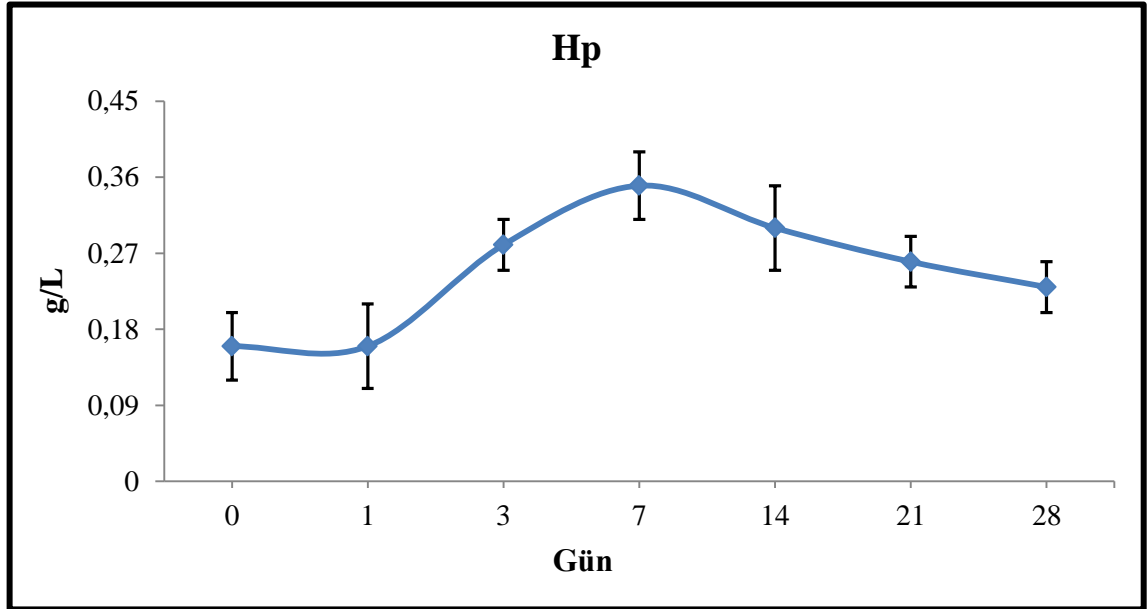
Zaman (Gün)	Parametreler			
	SAA ($\mu\text{g/ml}$)	Hp (g/L)	Cp (mg/dL)	Fb (g/L)
0. Gün	12,81 (19,93) ^b	0,16 \pm 0,04	3,48 \pm 0,55 ^c	293,90 \pm 23,74 ^b
1. Gün	46,94 (141,44) ^a	0,16 \pm 0,05	6,77 \pm 0,58 ^b	295,75 \pm 24,96 ^{ab}
3. Gün	18,84 (28,31) ^{ab}	0,28 \pm 0,03	11,59 \pm 1,27 ^{ab}	335,25 \pm 17,96 ^{ab}
7. Gün	17,90 (83,19) ^{ab}	0,35 \pm 0,04	14,34 \pm 0,87 ^a	382,81 \pm 14,04 ^{ab}
14. Gün	5,62 (20,56) ^b	0,30 \pm 0,05	16,90 \pm 1,21 ^a	398,57 \pm 9,81 ^a
21. Gün	8,82 (11,50) ^b	0,26 \pm 0,03	16,46 \pm 1,12 ^a	389,13 \pm 8,69 ^a
28. Gün	7,22 (51,00) ^b	0,23 \pm 0,03	15,70 \pm 1,08 ^a	363,07 \pm 26,1 ^{ab}
İstatistiksel Değerlendirme	$p=0,000$	Ö.D.	$p=0,000$	$p=0,008$

Neonatal kuzuların serum SAA konsantrasyonlarının zamanla gösterdiği değişim istatistiksel olarak önemli ($p= 0,000$) bulundu. Kuzuların doğduktan hemen sonraki (0. gün) serum SAA konsantrasyonlarının medyan değeri 12,81 $\mu\text{g/ml}$ iken 1. gün yaklaşık 4 kat artıp 46,94 $\mu\text{g/ml}$ düzeyine ulaşarak pik yaptığı görüldü. Sözü geçen gün serum SAA konsantrasyonlarının diğer örneklem günleri olan 0, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 8, Şekil 3).



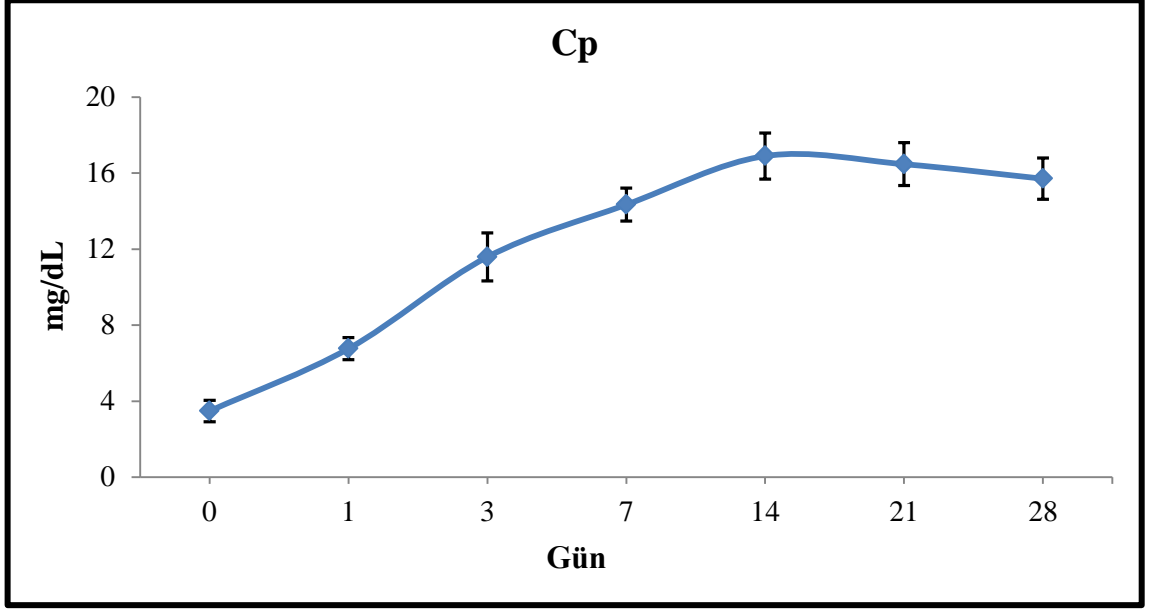
Şekil 3. Kuzuların serum SAA konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.

Çalışmadaki kuzuların ortalama $0,16 \pm 0,04$ g/L serum Hp konsantrasyonları ile doğdukları kayıt edildi. Bu değerlerin neonatal 7. güne kadar artarak en yüksek seviyeye ($0,35 \pm 0,04$ g/L) ulaştığı ve sonrasında kademeli olarak düşme eğilimi gösterdiği belirlendi. Ancak serum Hp konsantrasyonlarının zamanla gösterdiği bu dalgalanmaların istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (Tablo 8, Şekil 4).



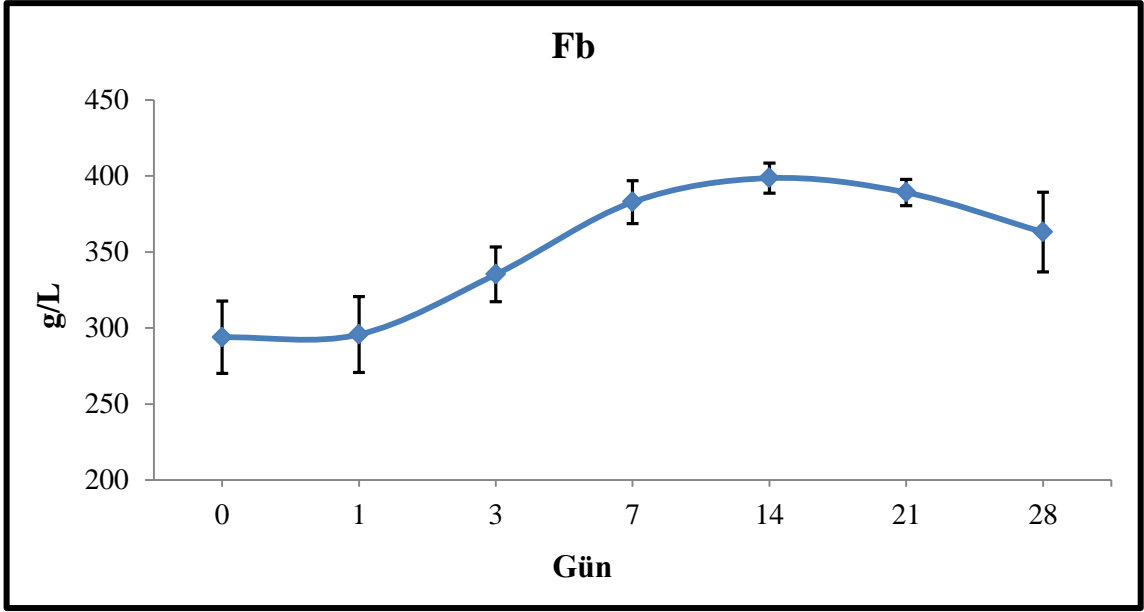
Şekil 4. Kuzuların serum Hp konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.

Serum Cp konsantrasyonunun neonatal periyotta zamanla gösterdiği değişim istatistiksel olarak önemli ($p=0,000$) bulundu. Doğumdan hemen sonra 0. gün kan örneklerinde en düşük ($3,48\pm 0,55$ mg/dL) serum Cp konsantrasyonu belirlenirken bu düzeyin zamanla arttığı ve 14. gün en yüksek seviyeye ($14,34\pm 0,87$ mg/dL) ulaştığı gözlemlendi. Neonatal 14. gün gözlenen bu pik serum Cp konsantrasyonunun 21. güne kadar yüksek seyrettiği ve sonrasında düşme eğilimi gösterdiği izlendi (Tablo 8, Şekil 5).



Şekil 5. Kuzuların serum Cp konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.

Çalışma kuzularının doğumdan sonraki 28 günlük deney periyodu boyunca ortalama plazma Fb konsantrasyonunun zamanla gösterdiği değişim $p=0,008$ düzeyinde anlamlı bulundu. Kuzuların ortalama $293,90\pm 23,74$ g/L plazma Fb konsantrasyonları ile doğdukları ve bu düzeyin 3. günden itibaren hızlı bir artış göstererek 14. gün en yüksek konsantrasyona ($398,57\pm 9,81$ g/L) ulaştığı belirlendi. Ortalama plazma Fb konsantrasyonunun 14. günden 21. güne kadar yüksek düzeylerde seyrettiği ve sonrasında düşme eğilimi gösterdiği görüldü (Tablo 8, Şekil 6).



Şekil 6. Kuzuların plazma Fb konsantrasyonlarının neonatal periyottaki değişimleri.

5. TARTIŞMA

Akut faz proteinler; hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı ve prognozu yanında sağaltım etkinliğinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Hastalık için spesifik olmayan, fakat doku yıkımlanması ve yangı durumlarında konsantrasyonları hızla artan AFP'lerin konsantrasyonları etkin sağaltımla azalmaktadır. AFP'lerin plazma konsantrasyonlarındaki artışın düzeyi, yangının büyüklüğü ve aktivitesi ile ilişkilidir. Dolayısıyla bu proteinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının belirlenmesi devam eden yangısal reaksiyon hakkında bilgi vermektedir. Hayvan türleri arasında AFP'lerin profil, sentez, sekresyon ve ekskresyonları farklılıklar göstermektedir (Murata ve ark, 2004; Cecilliani ve ark, 2012).

Yenidoğanların ekstrauterin hayata adaptasyonu çeşitli mekanizmalar sayesinde tamamlanmaktadır. AFY'nin yenidoğanlarda hemostazisin sağlanmasında temel mekanizmalardan biri olduğu bildirilmektedir (Orro, 2008). Bunun yanında, AFP konsantrasyonlarının yaşamın erken dönemlerdeki değişimleri yenidoğanların immun sistemlerinin ekstrauterin koşullara adaptasyonu hakkında önemli bilgiler verdiği rapor edilmektedir (Ulutas ve ark, 2017). Koyun, keçi ve inek gibi ruminant türlerinde deneysel ve doğal farklı hastalık ve inflamatorik durumlarda AFP profilleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen (Murata, 2004; Eckersall, 2010; Iliev ve Georgieva, 2016), AFP'lerin tüm türlerde neonatal dönemdeki yaşa bağlı değişimlerini gösteren çalışmalar sınırlıdır. AFP düzeylerinin neonatal buzağılarda (Orro ve ark, 2008; Seppä-Lassila ve ark, 2013; Tothova ve ark, 2014) ve oğlaklarda (Ulutas ve ark, 2017) incelendiği az sayıda çalışma bulunurken neonatal kuzularda (Kilpi, 2015) bir çalışmada AFP'lerden yalnızca SAA değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda (Orro ve ark, 2008; Seppä-Lassila ve ark, 2013; Tothova ve ark, 2015; Kilpi, 2015) incelenen AFP'lerden SAA, Cp ve Fb konsantrasyonlarında geçici değişikliklerin belirlendiği ve bu değişikliklerin fetal AFP sentezi, doğum travmasına bağlı AFP üretim stimülasyonu, kolostrum alımı ve yenidoğan karaciğerinin AFP sentezi için olgunlaşma derecesi gibi neonatal dönemde AFY ve AFP konsantrasyonlarını etkileyen muhtemel faktörlerle veya ekstrauterin çevreyi tanıma ve bu aşamada çeşitli mikroorganizmalarla karşılaşma sonucu AFY'nin uyarılması ile ilişkili olabilecekleri bildirilmiştir (Orro, 2008).

Kolostrum alımının yeni doğan hayvanlarda AFP profillerindeki değişimleri etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir. McDonald ve ark (2001) kolostral SAA

izoformlarının dolaşım kanında yüksek düzeyde olduğunu bildirirken, Orro ve ark (2008) kolostral SAA izoformlarının buzağılarda dolaşım kanında belirlenemediğini rapor etmektedir. Orro ve ark'nın buzağılarda yaptıkları iki farklı çalışmada SAA düzeylerinin doğumdan sonraki 8-14. günlerde (2006) ve 7. günde (2008) en yüksek düzeyine ulaştığını ve daha sonra düzeyin azaldığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ulutaş ve ark (2017) oğlaklarda SAA düzeyinin doğumdan sonraki en yüksek seviyeye 7. günde ulaştığını, 14. günden itibaren düşerek 21 ve 28. günlerden sonra bazal seviyelere indiğini belirtmektedirler. Kilpi (2015), yeni doğan buzağı ve oğlaklardan farklı olarak sağlıklı yenidoğan kuzularda serum SAA konsantrasyonunun 1-7 gün içinde yüksek olabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada da Kilpi ve ark (2015) ile uyumlu olarak SAA düzeyinin doğumdan sonraki 1. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, 7. günden itibaren düşerek bazal seviyelere indiği belirlendi. Bu durumun bazı yazarların (Munoz ve ark, 1990; Bocci ve ark, 1993; Goto ve ark, 1997; Hagiwara ve ark, 2000) bildirdiği gibi kolostrum ile SAA'nın direkt transferi hakkında yeterli kanıt olmamasına rağmen proinflamatorik sitokinlerin kolostrum ile yavruya geçmesi ile bu proinflamatorik sitokinlerin yeni doğanlarda yangısal süreci başlatabilmesiyle ve doğum ile yeni yaşam ortamına bağlı fiziksel stres ve travmanın AFY'ın uyarılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Buzağı ve oğlaklardan farklı olarak bu çalışmada, kuzularda serum SAA konsantrasyonunun 1. gün pik düzeye çıkması AFP'lerin türe bağlı kinetiğinin değişim göstermesi ve stres faktörleri ile ilişkilendirilebilir.

Kuzularda neonatal dönemde serum Hp konsantrasyonunun durumu ile ilgili literatür bilgi bulunmamaktadır. Ancak hem oğlaklarda (Ulutaş ve ark, 2017) hem de buzağılarda (Schroedl ve ark, 2003) neonatal periyot boyunca serum Hp konsantrasyonlarının değişmediği rapor edilmektedir. Bu durumun; Hp'in karaciğerden sentez ve sekresyonunun doğumla indüklenen AFY'den farklı bir mekanizmayla gerçekleşmesi, diğer AFP'lerin artışına neden olan uyarıcı faktörlerin Hp sentezi için yeterli olmaması ve neonatal hayvanın karaciğerinin fonksiyonel olarak yeterli olmaması ile ilişkilendirilmektedir (Alsemgest ve ark, 1996; Werling ve ark, 1996; Dobryzsyca, 1997; Orro ve ark, 2008). Bu çalışmada oğlak ve buzağılarda olduğu gibi serum ortalama Hp konsantrasyonlarının doğumdan sonra düzeylerinin SAA düzeyinden farklı olarak zamanla gösterdiği değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu durumun diğer yazarların belirttiği nedenlerin dışında Hp'in uyarıldıktan sonra sentezlenmesi için geçen sürenin SAA'ya göre daha uzun olmasından dolayı kolostrum ve çevre adaptasyonu gibi stres faktörlerinden etkilenmesini kısıtlamasıyla ve Orro ve ark (2006)'ın belirttiği gibi fetal eritrositlerin

hemolizi ve buna bağılı olarak Hp katabolizmasının artışıyla ilişkili olabileceğı düşünölmektedir.

Bu çalışmada, kuzularda doğumdan hemen sonra 0. gün en düşük ($3,48\pm 0,55$ mg/dL) serum Cp konsantrasyonu belirlenirken bu düzeyin zamanla arttığı ve 14. gün en yüksek seviyeye ($14,34\pm 0,87$ mg/dL) ulaştığı, 21. güne kadar yüksek seyrettiği ve sonrasında düşme eğilimi gösterdiği saptandı (şekil 5). Cp'in dolaşımdaki bakır konsantrasyonunun %95'ini bağlayarak bu şekilde bakır transportunu sağladığı bilinmektedir (Krger ve ark, 1995). Yeni doğan buzağıların bakır konsantrasyonunun yaşamın ilk üç haftasında ilk günlere göre önemli düzeyde arttığı bildirilmektedir (Tabrizi ve ark, 2011). Bu çalışmada da Blakley ve Hamilton (1985)' un bildirdiği gibi, Cp aktivitesindeki ilk iki haftadaki yükselmenin, serum veya plazma bakır konsantrasyonları ile yakından ilişkili olduğu dşnlmektedir. Bunun yanında Hernndez-Castellano ve ark (2013) tarafından, kolostrum alan kuzuların plazmasında doğumdan sonraki 14. saat, kolostrum almayan kuzulara oranla Cp prekürsörünün aşırı ekspresyonunun gözlendiği rapor edilmektedir. Bu çalışmada kuzularda neonatal periyotta serum Cp konsantrasyonlarındaki değişimin AFY'ye yol açan diğer nedenlerin yanında, bu dönemdeki plazma bakır konsantrasyonundaki muhtemel değişim ve kolostrum alımı ile de ilişkili olabileceği kanısına varıldı.

Fibrinojen de Cp gibi koyunlarda minör AFP olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, kuzularda neonatal periyotta plazma Fb düzeyinin Cp'de olduğu gibi doğum sonrası 0. gün en düşük konsantrasyonda ($293,90$ mg/dl) bulunduğu ve sonrasında kademeli olarak artarak 14. gün ($398,57\pm 9,81$ mg/dl) pik seviyeye ulaşıp 21. güne ($389,13\pm 8,69$ mg/dl) kadar bu konsantrasyonu koruduğu saptandı (Tablo 8, şekil 6). Bununla birlikte, bu değerler koyunlar için rapor edilen fizyolojik aralıklar içerisindeydi (Peter ve ark, 2002). Benzer şekilde Knowles ve ark (2000) buzağılarda doğum sonrası iki haftalık periyotta plazma Fb düzeylerinin yavaş bir yükselme gösterdiğini ancak referans değerlerin dışına çıkmadığını bildirmektedir. Ulutaş ve ark (2017), neonatal oğlaklarda doğumdan sonraki 28. gün plazma Fb konsantrasyonunun pik yaptığı ancak neonatal periyot boyunca keçiler için bildirilen referans aralıklar içinde bulunduğunu vurgulamaktadırlar. Piccione ve ark (2008) tarafından neonatal oğlaklarda gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise doğumdan sonraki 2. gün plazma Fb konsantrasyonunun pik yaptığı rapor edilmektedir. Sözü geçen çalışmada (Piccione ve ark, 2008), plazma Fb düzeyindeki bu artışın, doğumda fetüste salgılanan glukokortikoidlerle ilişkili olabileceği ve Fb biyosentezinin, Fb alt birim genlerinin transkripsiyonunun eşzamanlı aktivasyonunu indükleyen glukokortikoidler ve sitokinler tarafından düzenlendiği rapor edilmektedir. Bunun yanında Hernndez-Castellano ve ark (2013), kolostrum alan kuzuların

plazmasında Fb α zincirinin kolostrum almayan kuzulara oranla yüksek düzeyde bulunduğunu rapor etmektedir. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde bu çalışmada kuzularda doğumdan sonra ilk iki hafta içinde yükselen Fb konsantrasyonunun kolostrumla yavruya aktarılan sitokinlerin etkisiyle ve bu dönemde neonatal karaciğerin sentez kapasitesinin artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada koyunlarda major AFP olan SAA'nın minör AFP'ler olan Cp ve Fb'e kıyasla daha kısa sürede yükseldiği görülmektedir. Neonatal kuzularda yapılan bu çalışmada AFP konsantrasyonlarının buzağı (Orro ve ark, 2008) ve oğlaklarda (Piccione ve ark, 2008; Ulutaş ve ark, 2017) yapılan çalışmalara göre farklı kinetik göstermeleri bazı yazarların (Jain ve ark, 2011; Iliev ve Georgieva, 2016; Dinler ve ark, 2017) vurguladıkları AFP kinetiğinin; AFP'nin tipine, hayvan türüne ve doku hasarının derecesine bağlı olarak değişiklik gösterebileceği bildirimini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akut faz yanıt her zaman hastalık durumunda şekillenmeyip fizyolojik dönemin bir parçası olabilmektedir. AFP'lerin neonatal kuzularda sistemik düzeylerinin belirlenmesi ve kuzuların ekstrauterin yaşama adaptasyon sürecindeki değişikliklerin ortaya konmasının amaçlandığı bu çalışma sonucunda;

- Kuzularda neonatal dönem boyunca AFP'lerden SAA, Cp ve Fb konsantrasyonlarının zamanla anlamlı değişiklikler gösterdiği ancak, Hp konsantrasyonunun zamana bağlı gösterdiği değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı,

- Serum SAA konsantrasyonunun doğumdan sonraki 1. gün diğer günlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu,

- Kuzularda serum Cp ve plazma Fb konsantrasyonlarının doğumdan sonraki 2 ve 3. haftalar arası diğer günlere göre yüksek seyrettiği,

- Sözü geçen AFP'lerin neonatal kuzularda hastalıkların erken belirteci olarak kullanılması sırasında, bu proteinlerin neonatal dönemdeki fizyolojik değişimlerinin dikkate alınması gerektiği ve elde edilen tüm verilerin gelecekte yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Alexander G, Williams D.** Teat seeking activity of the new born lamb: the effect of cold. *Journal of Agricultural Science*, 1966, 67, 181-189.
- Alexander G.** Temperature regulation in the newborn lamb. *Australian Journal of Agricultural Research*, 1962, 13, 144-164.
- Alsemgeest SPM, van't Klooster GAE, van Miert ASJPAM, Hulskamp-Koch CK, Gruys E.** Primary bovine hepatocytes in the study of cytokine induced acute-phase protein secretion in vitro. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1996, 53, 179-184.
- Apgar V.** A proposal for a new method of evaluation of the newborn. *Classic Papers in Critical Care*, 1952, 32(449), 97.
- Arslan H, Cenesiz S, Nisbet C, Yazici Z.** Serum haptoglobin and amyloid A concentrations and clinical findings in sheep with peste des petits ruminants. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2007, 51, 471-474.
- Ball MK, Hillman NH, Kallapur SG, Polglase GR, Jobe AH, Pillow JJ.** Body temperature effects on lung injury in ventilated preterm lambs. *Resuscitation*, 2010, 81(6), 749-754.
- Bastos BL, Meyer R, Guimarães JE, Ayres MC, Guedes MT, Moura- Costa LF, Burghgrave US, Sena L, Azevedo V, Portela RW.** Haptoglobin and fibrinogen concentrations and leukocyte counts in the clinical investigation of caseous lymphadenitis in sheep. *Veterinary Clinical Pathology*, 2011, 40, 496-503.
- Blakley BR, Hamilton DL.** Ceruloplasmin as an indicator of copper status in cattle and sheep. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1985, 49(4), 405.
- Bocci V, von Bremen K, Corradeschi F, Franchi F, Luzzi E, Paulesu L.** Presence of interferon- gamma and interleukin-6 in colostrum of normal women. *Lymphokine and Cytokine Research*, 1993, 12, 21-24.
- Bureau MA, Begin R.** Depression of respiration induced by metabolic acidosis in newborn lambs. *Neonatology*, 1982, 42, 279-283.
- Buschmann H, Hoffmann B, Kamphues J, Meyer H, Walzer K.** Anatomy and physiology of the newborn. Neonatal Diseases of the Animals. *Bologna: Agricole*, 1993, 1-44.
- Castro N, Capote J, Bruckmaier RM, Arguello A.** Management effects on colostrogenesis in small ruminants: a review. *Journal of Applied Animal Research*, 2011, 39, 85-93.

- Cebra C, Cebra M.** Diseases of the hematologic, immunologic and lymphatic systems. In Pugh DG, Baird, AN (eds), *Sheep and goat medicine*, ed 2. Elsevier Saunders, Maryland Heights, MO, 2012, 466-502.
- Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H.** Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 2012, 75(14), 4207-4231.
- Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V.** The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Proteine and Peptide Letters*, 2002, 9, 211-223.
- Chalmeh A, Badiei K, Pourjafar M, Nazifi S.** Acute phase response in experimentally *Escherichia coli* serotype O55:B5 induced endotoxemia and its comparative treatment with dexamethasone and flunixin meglumine in Iranian fat-tailed sheep. *Veterinarski Arhiv*, 2013, 83, 301-312.
- Clarke L, Symonds ME.** Thermoregulation in newborn lambs: influence of feeding and ambient temperature on brown adipose tissue. *Experimental Physiology*, 1998, 83(5), 651-657.
- Colditz IG, Walkden-Brown SW, Daly BL, Crook BJ.** Some physiological responses associated with reduced wool growth during blowfly strike in Merino sheep. *Australian Veterinary Journal*, 2005, 83, 695-699.
- Cray C, Zaias J, Altman NH.** Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*, 2009, 59(6), 517-526.
- Davey MG, Johns DP, Harding R.** Postnatal development of respiratory function in lambs studied serially between birth and 8 weeks. *Respiration Physiology*, 1998, 113(1), 83-93.
- Dinler C, Ulutas B, Voyvoda H, Ulutas PA, Ural K, Karagenc T.** Haptoglobin and serum amyloid-A concentrations and their relationship with oocyst count in neonatal lambs experimentally infected with *Cryptosporidium parvum*. *Veterinary Parasitology*, 2017 247, 49-56.
- Dow TL, Rogers-Nieman G, Holásková I, Elsasser TH, Dailey RA.** Tumor necrosis factor- α and acute-phase proteins in early pregnant ewes after challenge with peptidoglycan-polysaccharide. *Domestic Animal Endocrinology Journal*, 2010, 39, 147-154.
- Dwyer CM.** The welfare of the neonatal lamb. *Small Ruminant Research*, 2008, 76, 31-41.
- Eckersall P, Lawson F, Bence L, Waterston M, Lang T, Donachie W, Fontaine M.** Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis. *BMC Veterinary Research*, 2007, 3, 1-6.
- Eckersall PD, Bell R.** Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 2010, 185(1), 23-27.

- Fogarty NM, Hopkins DL, van der Ven R.** Lamb production from diverse genotypes 1. Lamb growth and survival and ewe performance. *Animal Science*, 2000, 70(1), 135-145.
- Gabay C, Kushner I.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340(6), 448-454.
- Gomez-Laguna J, Salguero F, Pallares F, Rodríguez-Gómez I, Barranco I, Carrasco L.** Acute phase proteins as biomarkers in animal health and welfare. In: *Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases*, ed F. Veas, InTech, 2011, 259–298.
- Goto M, Maruyama M, Kitadate K, Kirisawa R, Obata Y, Koiwa M, Iwai H.** Detection of interleukin-1 β in sera and colostrum of dairy cattle and in sera of neonates. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 1997, 59, 437-441.
- Gruys E, Toussaint JM, Niewold TA, Koopmans SJ.** Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science*, 2005, 11, 1045-1056.
- Gurdogan F, Balikci E, Yildiz A.** Some acute phase proteins, oxidative stress biomarkers and antioxidant enzyme activities in ewes with pregnancy toxemia. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 2014, 15, 297-299.
- Hagiwara K, Kataoka S, Yamanaka H, Kirisawa R, Iwai H.** Detection of cytokines in bovine colostrum, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2000, 76, 183-190.
- Hernández-Castellano LE, Almeida AM, Ventosa M, Coelho AV, Castro N, Argüello A.** The effect of colostrum intake on blood plasma proteome profile in newborn lambs: low abundance proteins. *BMC Veterinary Research*, 2014, 10(1), 85.
- Hernández-Castellano LE, Argüello A, Dyrland TF, Almeida AM, Castro N, Bendixen E.** The absorption of colostrum proteins in newborn lambs: an iTRAQ proteomics study. In *Farm animal proteomics* Wageningen Academic Publishers, Wageningen, 2013, 179-183.
- Hilaire G, Duron B.** Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiological Reviews*, 1999, 79(2), 325-360.
- Hirvonen J.** Acute phase response in dairy cattle, Doctoral Dissertation, University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki, 2000, 9-19.
- Iliev PT, Georgieva TM.** Acute phase proteins in sheep and goats: function, reference ranges and assessment methods: an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2016, 1, 1311-1477.
- Iliev PT, Georgieva TM.** Acute Phase Biomarkers Of Diseases In Small Ruminants: An Overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 1-12.

- Jain S, Gautam V, Naseem S.** Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2011, 3(1), 118.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomschik MJ.** Immunology, 5th ed, Taylor and Francis, London, 2001, 732.
- Katoh N, Ito T.** Inhibition by dexamethasone of interleukin-1 β and interleukin-6 expression in alveolar macrophages from cows. *Research in Veterinary Science*, 1995, 59(1), 41-44.
- Katsu Y, Iguchi T.** Corticosterone. In Handbook of Hormones, 2015, 527-595.
- Kilpi AJ.** Serum Concentrations of Globulins, Albumin and Serum Amyloid A of Neonatal Lambs and Associations With Weight Gain During Summer Rearing Period, Doctoral dissertation, Estonian University of Life Sciences Institute of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Tartu, 2015.
- Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Wariss PD.** Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record*, 2000, 147, 593–598.
- Kumon Y, Yasuoka Y, Yamanaka S, Wada A, Takeuchi H, Sugiura T.** Acute-phase serum amyloid A is present in human colostrum and milk. *Amyloid*, 2011, 18(sup1), 11-13.
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK.** Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2010, 13(4), 371.
- Lester GD, House JK, Vaala WE.** Initial management and physical examination of the neonate. In: Smith, B.P. (Ed.), Large Animal Internal Medicine. Mosby Elsevier, St. Louis, 2009, 262–280.
- McDonald TL, Larson MA, Mack DR, Weber A.** Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001, 83(3-4), 203-211.
- Meling S, Bardsen K, Ulvund M.** Presence of an acute phase response in sheep with clinical classical scrapie. *BMC Veterinary Research*, 2012, 8, 1-11.
- Mellor DJ.** Integration of perinatal events, pathophysiological changes and consequences for the newborn lamb. *British Veterinary Journal*, 1988, 144, 552-569.
- Mohri M, Sharifi K, Eidi S.** Haematology and serum biochemistry of Holstein Dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. *Research in Veterinary Sciences*, 2007, 87, 30-39.
- Moon PF, Erb HN, Ludders JW, Gleed RD, Pascoe PJ.** Perioperative risk factors for puppies delivered by cesarean section in the United States and Canada. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2000, 36, 259-368.

- Mortola JP.** Respiratory physiology of newborn mammals: a comparative perspective. The Johns Hopkins University Press, London, 2001.
- Munoz C, Endres S, van der Meer J, Schlesinger L, Arevalo M, Dinarello C.** Interleukin-1 beta in human colostrum. *Research in Immunology*, 1990, 141, 505-513.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M.** Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 2004, 168(1), 28-40.
- Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S, Higuchi H, Watanabe A, Katoh N.** Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Research in Veterinary Science*, 1997, 62(2), 137-141.
- Nowak R, Poindron P.** From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. *Reproduction Nutrition Development EDP Sciences*, 2006, 46(4), 431-446.
- Nowak R, Porter RH, Lévy F, Orgeur P, Schaal B.** Role of mother-young interactions in the survival of offspring in domestic mammals. *Reviews of Reproduction*, 2000, 5(3), 153-163.
- O'Meara T, Nesa M, Seaton D, Sanderman R.** A comparison of inflammatory exudates released from myiasis wounds on sheep bred for resistance to *Lucilia cuprina*. *Veterinary Parasitology*, 1995, 56, 207– 223.
- Orro T, Jacobsen S, LePage JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T.** Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *The Veterinary Journal*, 2008, 176(2), 182-187.
- Orro T, Nieminen M, Tamminen T, Sukura A, Sankari S, Soveri T.** Temporal changes in concentrations of serum amyloid-A and haptoglobin and their associations with weight gain in neonatal reindeer calves. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 29, 79-88.
- Panousis N, Siachos N, Kitkas G, Kalaitzakis E, Kritsepi-Konstantinou M, Valergakis GE.** Hematology reference intervals for neonatal Holstein calves. *Research in Veterinary Science*, 2018, 118, 1-10.
- Pepin M, Pardon P, Lantier F, Marly J, Levieux D, Lamand M.** Experimental *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in lambs: Kinetics of bacterial dissemination and inflammation. *Veterinary Microbiology*, 1991, 26, 381-392.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH.** Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 2004, 35(2), 163-187.

- Piccione G, Arfuso F, Faggio C, Casella S, Zumbo A, Panzera M.** Serum proteins profile in Comisana lambs during the first month of life. *Archives Animal Breeding*, 2013, 56(1), 742-750.
- Piccione G, Bertolucci C, Giannetto C, Giudice E.** Clotting profiles in newborn maltese kids during the first week of life. *Journal of Veterinary Diagnostics and Investigations*, 2008, 20, 114-118.
- Piccione G, Borruso M, Fazio F, Giannetto C, Caola G.** Physiological parameters in lambs during the first 30 days postpartum. *Small Ruminant Research*, 2007, 72, 57-60.
- Piccione G, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Fazio F.** Utility of acute phase proteins as biomarkers of transport stress in ewes. *Small Ruminant Research*, 2012, 107(2-3), 167-171.
- Piccione G, Giudice E, Fazio F, Mortola JP.** The daily rhythm of body temperature, heart and respiratory rate in newborn dogs. *Journal of Comparative Physiology B*, 2010, 180(6), 895-904.
- Piccione G, Sciano S, Messina V, Casella S, Zumbo A.** Changes in serum total proteins, protein fractions and albumin-globulin ratio during neonatal period in goat kids and their mothers after parturition. *Annals of Animal Science*, 2011, 11(2), 251-260.
- Regassa FD, Noakes E.** Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria. *The Veterinary Record*, 1999, 144, 502-506.
- Schroedl W, Jaekel L, Krueger M.** C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. *Journal of Dairy Science*, 2003, 86, 3313- 3320.
- Seppä-Lassila L, Orro T, LePage JP, Soveri T.** Reference values for acute phase proteins in calves and its clinical application. *Veterinary Record*, 2013, 173(13), 319.
- Silva LCG, Lucio CF, Veiga GAL, Rodrigues JA, Vannucchi CI.** Canine neonatal clinical evaluation through Apgar score and body temperature under distinct whelping conditions. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 2008, 103, 165-170.
- Smith DJ, Roberts D.** Effects of high volume and/or intense exercise on selected blood chemistry parameters. *Clinical Biochemistry*, 1994, 27(6), 435-440.
- Sousa-Almeida K, Costa A, Silva P, Fagliari J, Machado R, Nascimento A.** Acute phase proteins: A potential approach for diagnosing chronic infection by *Trypanosoma vivax*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*, 2012, 21, 97-100.
- Sunderman FW, Numato S.** Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylene diamine oxidase activity. *Clinical Chemistry*, 1970, 16(11), 903-910.

- Tabrizi FM, Saraswathi G.** Maternal nutrient intake and maternal serum micronutrients and their relation to birth weight-A longitudinal study. *Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*, 2011, 3(8), 617-632.
- Tothova C, Nagy O, Kovac G.** Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. *Veterinarni Medicina*, 2014, 59(4).
- Ullrey DE, Miller ER, Long CH, Vincent BH.** Sheep hematology from birth to maturity. II. Leukocyte concentration and differential distribution. *Journal of Animal Science*, 1965, 24, 141-144.
- Ulutas P, Ozpinar A.** Effect of Mannheimia (Pasteurella) haemolytica infection on acute-phase proteins and some mineral levels in colostrum-breast milk-fed or colostrum-breast milk-deprived sheep. *Veterinary Research Communications*, 2006, 30, 485-495.
- Ulutas PA, Ulutas B, Kiral F, Asici GSE, Gultekin M.** Changes of acute phase protein levels in Saanen goat kids during neonatal period. *Small Ruminant Research*, 2017; 146, 33-36.
- Vannucchi CI, Rodrigues JA, Silva LCG, Lúcio CDF, Veiga GALD.** A clinical and hemogasometric survey of neonatal lambs. *Small Ruminant Research*, 2012, 108(1-3), 107-112.
- Wells B, Innocent I, Eckersall P, McCulloch E, Nisbet A, Burgess S.** Two major ruminant acute phase proteins, haptoglobin and serum amyloid A, as serum biomarkers during active sheep scab infestation. *Veterinary Research*, 2013, 44, 1-11.
- Werling D, Sutter F, Arnold M, Kun G, Tooten PCJ, Gruys E, Kreuzer M, Langhans W.** Characterisation of the acute phase response of heifers to a prolonged low dose infusion of lipopolysaccharide. *Research in Veterinary Science*, 1996, 61, 252-257.
- Winter P, Fuchs K, Walshe K, Colditz IG.** Serum amyloid A in the serum and milk of ewes with mastitis induced experimentally with Staphylococcus epidermidis. *The Veterinary Record*, 2003, 152, 558-562.
- Winter P, Miny M, Fuchs K, Baumgartner W.** The potential of measuring serum amyloid A in individual ewe milk and in farm bulk milk for monitoring udder health on sheep dairy farms. *Research in Veterinary Science*, 2006, 81, 321-326.
- Yeomans ER, Hauth JC, Gilstrap LC, Strickland DM.** Umbilical cord pH PCO₂ and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1985, 151, 798-800.

Yoshino K, Katoh N, Takahashi K, Yuasa A. Possible involvement of protein kinase C with induction of haptoglobin in cows by treatment with dexamethasone and by starvation. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, 54(5), 689-694.

Zhong R, Yang Li H, Sun H, Zhou D. Effects of supplementation with dietary green teapolyphenols on parasite resistance and acute phase protein response to *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology*, 2014, 205, 199-207.

Zumbo A, Sciano S, Messina V, Di Rosa A, Assenza A, Piccione G. The metabolical screening in the kid during neonatal period. *Large Animal Review*, 2011, 17, 63-67.

ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı : Ay Erhan
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : İzmir / 03.10.1989
Telefon : 555 626 19 15
E-mail : erhann_ay@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

YURTIÇİ EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	24.07.2013
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD	-

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2017 – Devam ediyor	Aydın Büyükşehir Belediyesi	Veteriner Hekim

AKADEMİK FAALİYETLER

1. PROJELER

A. Tamamlanan Projeler

1. TÜBİTAK 213O176 – Kuzularda *Cryptosporidium parvum* Enfeksiyonlarında Klinoptilolit'in Etkinliğinin Araştırılması – Bursiyer, 2014 – 2016.

B. Devam Eden Projeler

1. Yüksek Lisans Tez Projesi – BAP – Kuzularda Neonatal Dönemde Bazı Akut Faz Proteinlerinin Serum Konsantrasyonlarının İncelenmesi. Danışman: Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

2. MAKALE VE BİLDİRİLER

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

B. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

C. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Ulutas, B., Voyvoda, H., Ural, K., Erdogan, H., Dinler, C., **Ay, E.**, Ulutas, P.A., Karagenç, T. Clinoptilolite decreases severity and duration of oocyte shedding in lambs infected with Cryptosporidium parvum: Preliminary results: International Congress One world-one health-one vision, Sarajevo Bosna Hersek, 14-16.10.2015 (Poster).

D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

3. KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR

A. Katıldığı Uluslararası Bilimsel Toplantılar

1. 8th World Congress of Veterinary Dermatology (WCVD8), 31 May to 4 June 2016, Bordeaux, FRANCE.
2. 1. Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim, 2017, Antalya, TÜRKİYE

B. Katıldığı Ulusal Bilimsel Toplantılar

1. Veteriner Dermatoloji Derneği, Sürekli Eğitim Seminerleri-1, 12 Kasım 2017, Bodrum, TÜRKİYE
2. Veteriner Dermatoloji Derneği, Sürekli Eğitim Seminerleri-2, Mayıs 2018, Bodrum, TÜRKİYE