



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



**TAYLARDA SÜTTEN KESİLME SÜRECİNDE
İMMUNMODÜLATÖR UYGULAMASININ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SERDAR BABAESKİ

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2023

SERDAR BABAESKİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2023





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



**TAYLARDA SÜTTEN KESİLME SÜRECİNDE
İMMUNMODÜLATÖR UYGULAMASININ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SERDAR BABAESKİ

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof. Dr. Engin KENNERMAN**

HDP(V) – 2020/23 Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum;

“Taylarda Sütten Kesilme Sürecinde İmmunmodölatör Uygulamasının Etkilerinin Değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığımı ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Serdar BABAESKİ

Tarih: 16/01/2023

İmza:

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

16/01/2023

Adı Soyadı: Serdar BABAESKİ

Anabilim Dalı: Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Konusu: Taylarda Sütten Kesilme Sürecinde İmmunmodülatör Uygulamasının Etkilerinin Değerlendirilmesi

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

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Engin KENNERMAN

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAYI.....	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tayların Sütten Kesilmesi.....	4
2.1.1. Sütten Kesme Süreci ve Etkileri.....	4
2.1.2. Sütten Kesme Metotları.....	6
2.2. Veteriner Hekimlikte İmmunomodülasyon.....	8
2.3. Atlarda Bağışıklık Sistemi.....	12
2.3.1. Doğal (non-spesifik, kalıtsal) İmmunité:.....	12
2.3.1.1. Sitokinler.....	14
2.3.1.1.1. İnterlökin.....	16
2.3.1.1.2. İnterferon.....	16
2.3.2. Adaptif (spesifik, edinsel) İmmunité:.....	17
2.4. Atlarda Gebelik Süreci ve Etkileyen Faktörler.....	18
2.5. Taylarda Bağışıklık.....	19
2.5.1. Fötal İmmunité Gelişimi.....	19
2.5.2. Pasif İmmunité Transferi.....	20
2.5.3. Taylarda Pasif Transfer Yetmezliği.....	21
2.5.3.1. Etiyoloji.....	22
2.5.3.2. Klinik Belirtiler.....	23
2.5.3.3. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	24
2.5.3.4. Tedavi.....	25
2.5.3.5. PTY'den Korunma ve PTY'nin Yönetimi.....	26
2.6. Taylarda Sütten Kesme Döneminde Sıklıkla Karşılaşılan Solunum ve Sindirim Yolu Hastalıkları.....	27
2.6.1. Solunum Sistemi Hastalıkları.....	27
2.6.1.1. Bakteriyel Etkenler.....	27
2.6.1.2. Viral Etkenler.....	33
2.6.2. Sindirim Sistemi Hastalıkları.....	37
2.6.2.1. Enfeksiyöz Olmayan İshaller.....	37
2.6.2.2. Bakteriyel İshaller.....	38
2.6.2.3. Viral İshaller.....	41
2.6.2.4. Paraziter İshaller.....	43
2.7. Akut Faz Yanıt Reaksiyonu.....	47
2.7.1. Akut Faz Yanıt.....	47
2.7.2. Akut Faz Proteinleri.....	49
2.7.2.1. Serum Amiloid A.....	50
2.8. Stres, Etkileri ve Kortizol.....	53
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	58

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma.....	58
3.2. Örneklerin Alınması.....	59
3.3. Laboratuvar Analizleri	59
3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	62
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
6. KAYNAKLAR	88
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	109
8. EKLER.....	111
9. TEŞEKKÜR	112
10. ÖZGEÇMİŞ.....	113

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada başlıca stres kaynağı olduğu bilinen taylarda sütten kesme döneminde, immunmodülatörden *Parapoxvirus ovis* (PPVO) uygulaması yapılarak stres sonucu oluşabilecek klinik yansımalarının azaltılması veya önlenmesi hedeflendi. Bunun yanında bu süreçte oluşan stres sonrasında gelişebilecek yangısal reaksiyonları belirlemek için akut faz proteinlerinden olan serum amiloid A (SAA), serum kortizol, hücresel bağışıklık sistemindeki değişimleri izlemek adına sitokinlerden interferon gama (IFN- γ) ve interlöykin-10 (IL-10) düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilerek elde edilen bu sonuçların klinik yansımalarla ilişkilendirilmesi ve saha koşullarına uygunluğunun araştırılması amaçlandı. Çalışma grubu (n=20) için belirlenen ayrılma gününden 2 gün önce, ayrılma günü (0. gün) ve ayrılma sonrası 7. gün inaktif *Parapoxvirus ovis* içeren ticari preparattan (Zylexis[®], Zoetis) tay başına 2 ml kas içi uygulandı. Kontrol grubuna (n=10) ise aynı günlerde serum fizyolojik enjekte edildi. Kan örnekleri -2, 0, 1, 7 ve 14. günlerde alındı. SAA konsantrasyonları -2., 0. ve 7. günlerde gruplar arası anlamlı olarak farklı tespit edilirken, IFN- γ kontrol grubunda bütün analiz günlerinde anlamlı olarak çalışma grubuna göre yüksek olduğu kaydedildi. Serum kortizol düzeyleri kontrol grubunda, çalışma grubuna kıyasla 1., 7. ve 14 günlerde yüksek olarak tespit edildi. Sonuç olarak, taylarda sütten kesme sürecinde özellikle IFN- γ ve kortizol düzeylerindeki değişikliklerin oluşan stresin belirlenmesinde önemli iki biyobelirteç olduğu saptandı. Sütten kesme döneminde immunmodülatör uygulaması yapılan grupta günlük canlı ağırlık artışında olumlu yansımaların olduğu, vücut sıcaklığının daha kontrollü seyrettiği ve taylar üzerinde oluşan stresin etkilerinin azaldığı kaydedildi. Tayların annelerinden ayrılacağı dönemde immunmodülatör uygulamasının taylarda stres sonucu oluşabilecek ekonomik kayıpların önlenmesinde etkili olduğu ve at yetiştiriciliğinde tayları sütten kesme protokolünde yer almasının uygun olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: tay, sütten kesilme, stres, immunmodülatör

İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF THE EFFECTS OF AN IMMUNOMODULATOR ADMINISTRATION IN WEANLING FOALS

In this study, foals mainly stressed by weaning are treated with an immunomodulator, *Parapoxvirus ovis* (PPVO), to prevent or reduce stress related clinical symptoms. In addition, changes in the level of acute phase proteins, serum amyloid A (SAA) and serum cortisol, and changes in the level of cellular inflammatory indicators, such as, interferon-gamma (IFN- γ) and interleukin-10 (IL-10), were evaluated to relate clinical findings of the study alongside suitability with field conditions. Treatment group (n=20) were administered intramuscularly with a 2 ml immunomodulator containing *Parapoxvirus ovis* (Zylexis[®], Zoetis) 2 days before weaning, weaning day (day 0) and 7 days after weaning. Control group (n=10) were administered physiological saline at the corresponding injection days of the treatment group. All of the applications during the trial were carried out at the corresponding specified days for both groups. Blood samples were collected at the days of -2, 0, 1, 7 and 14th days. SAA levels were significantly different on days -2, 0 and 7 between groups while IFN- γ levels were significantly higher in the control group for all sampling days. Serum cortisol level was found to be higher in the control group compared to the treatment group on days 1, 7 and 14. As a result, it was found that the changes in IFN- γ and cortisol levels were two important biomarkers in determining the stress during the weaning process, which is known to be a very stressful period for foals. It was noted that there were positive affects in the daily weight gain in the group that received immunomodulators during the weaning period, as well as the body temperature was more controlled and the effects of stress on the foals decreased. It was concluded that the application of immunomodulators during the weaning period was effective in preventing the economic losses that may occur as a result of stress in the foals. It was concluded that the application of immunomodulators during the weaning period was effective in preventing the economic losses that may occur as a result of stress in the foals and the application of immunomodulators can be preferred by the breeders in weaning protocol.

Key Words: foal, weaning, stress, immunomodulator

1. GİRİŞ

Atlar insanlığın geçmiş dönemlerinde tarımda, ulaşımda, savaşta, binek olarak ve yük hayvanı gibi birçok alanda kullanıldığından at yetiştiriciliği oldukça büyük önem taşımaktadır. Günümüzde atlar küçük tarım işletmelerinde, hobi olarak, düz koşu ve engel atlama gibi alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle düz koşu endüstrisi tüm dünyada her geçen gün büyüme eğiliminde olan bir sektör olduğundan at yetiştiriciliğinin önemi her geçen gün artmaktadır. Sektörün devam edebilmesi adına yetiştiricilik faaliyetlerinin devam ederek, sağlıklı tayların üretilmesi gerekmektedir.

Sağlıklı tayların üretilmesi yetiştiricilerin, endüstrideki atçılık ilgililerinin ve dolayısıyla ülkelerin ekonomisine katkı sağlamaktadır. Tüm dünyada at yetiştiriciliği yapan çiftliklerin ilk hedefi güçlü, sağlıklı ve iyi gelişmiş taylar üretmektir. Damızlık hayatına başlayan fertil bir kısırak 15 yaşına kadar senede bir kez yavru vermesi gerekmektedir. Ülkemizde İngiliz yarış atlarının iki, Arap yarış atlarının üç yaşında koşmaya başladığı düşünülürse tayların bu döneme kadar sağlıklı bir şekilde büyüme ve gelişme göstermeleri kaçınılmazdır. Bu süreç içerisinde en kritik dönemlerden biri de tayların süttten kesilme dönemi olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda yetiştiricilerin en çok dikkat etmesi gereken ve tayların gelişimi üzerine olumsuz anlamda en çok etkisi olabilecek olan bu dönemin en iyi şekilde yönetilmesi gerekmektedir.

Tayların süttten kesilme dönemi anneden ayrılma olarak da tanımlanmaktadır. Bahsi geçen dönemin öncesinde tayların anneleriyle birlikteliği yaklaşık olarak 4-6 aylık bir süreçtir. Bu sürenin sonunda ayrılma gerçekleştiğinde taylar annelerine bağımlı hayattan bağımsız hayata geçtikleri bir dönemin içerisine girdiklerinden hem kısırak hem de tay için stresli bir süreç seyretmektedir. Taylar bu dönemde radikal değişikliklere maruz kaldıklarından dolayı ekonomik kayıplara sebebiyet verecek kadar etkilenebilmektedirler. Bu nedenle anneden ayırma/süttten kesme döneminin en iyi şekilde belirlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Yönetilemediği durumlarda sağlıklı yarış atı yetiştirebilmek birçok nedenden dolayı oldukça güç bir hal almaktadır. En uygun zamanın belirlenmesindeki en kritik nokta bu olayın tayın bağışıklık sisteminin güçlü olduğu bir dönemde gerçekleşmesidir. En uygun süttten kesilme döneminin 4,5-6 aylık yaş döneminde olduğu belirtilmektedir.

At yetiştiriciliğinde sütten kesilme dönemi sırasında tüm dünyada uygulanan birden fazla metot bulunmaktadır. Ancak bahsi geçen bu dönemin hem kısraklar üzerinde hem de taylar üzerinde bir takım olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu durumun bir stres faktörü olduğu ve özellikle yarış atı olarak yetiştirilen taylar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Sütten kesilme sonrası taylarda rasyon değişikliği, iştahsızlık, artan hareketlilik ve vokalizasyon (kişneme), durgunluk, agresyon sergileme ve beraberinde kendisine ve/veya yanındaki taylara travmatik hasarlar oluşturma gibi durumlar gözlenmektedir. Belirtilen durumlar ile karşılaşma sıklığı ve şekilleri tayların kısraklardan ayrıldığı çiftliğin fiziki koşullarına, ilgili personel sayısına, bulunduğu coğrafyanın mevsim şartlarına, çiftliğin yönetiliş şekline ve ayırma metotlarına göre değişkenlik göstermektedir. Bu süreci en iyi şekilde yönetmedeki amaç sütten kesilme sürecinin taylar üzerinde oluşturduğu stresi en aza indirmektir. Bu amaç doğrultusunda genel olarak taylar kısraklardan gruplar halinde ayrılmaktadır. Sütten kesme metotları ise başlıklar altında; tavla içerisinde direkt ayırma, tavla içerisinde kademeli ayırma ve padokta sürü içerisinde kademeli ayırma olarak bilinmektedir.

İmmunomodülatörler son dönemde beşeri hekimlikte yaygın olarak kullanılması yanı sıra veteriner hekimlikte de kullanılmaya başlanmıştır. Kedi ve köpeklerde immün uyarıcılar altında immünojenik bir bozukluk yatan hastalıklarda, neoplastik bozuklukların tedavisinde ve organ nakillerinde reddin önlenmesinde çokça tercih edilmektedir. Bununla birlikte çiftlik hayvanlarında üreme dönemlerinde, enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesinde, nakil gibi stres ile baskılanan bağışıklığın onarımında, verim arttırmada, kronik hastalıklarda, mastitiste ve tümöral hastalık gibi olgularda da immün uyarıcılar tercih edilmektedir. At hekimliğinde kolostrum kalitesini arttırmak için gebe hayvanlara doğumdan, planlanmış cerrahi girişimlerden ve özellikle uzun nakil dönemlerinden önce, çiftleşme sezonunu yoğun olacak olan aygırların yönetiminde, salgın hastalıkların tespit edildiği dönemlerde, viral papilloma veya ekzantem gibi olgularda, solunum ve/veya sindirim yolu hastalıklarında ve stres faktörü olabilecek birçok durumda immünomodülatör kullanımının yaygın olduğu bilinmektedir.

Sunulan çalışmada taylarda sütten kesme döneminde meydana gelen stresin immünomodülatör (*parapoxvirus ovis*) uygulaması yapılarak oluşabilecek klinik

yansımalarının azaltılması veya önlenilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca immunmodölatör uygulamasının immun sistem üzerine etkilerinin tam kan, akut faz proteinlerinden olan serum amiloid A, serum kortizol, sitokinlerden interferon-gamma ve interleukin-10 düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilerek elde edilen bu sonuçların klinik yansımalarla ilişkilendirilmesi ve saha koşullarına uygunluğunun araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tayların Sütten Kesilmesi

Tüm dünyada at yetiştiriciliği yapan çiftliklerin ilk hedefi güçlü, sağlıklı, iyi gelişmiş taylar üretmektir. Bu süreç içerisinde yetiştiricilerin amaçlarına ulaşmalarını engelleyebilecek birden fazla faktör vardır. Sağlıklı tay yetiştirebilmek adına yetiştiriciler öncelikle sağlıklı bir gebelik elde etmeli ve sonunda sorunsuz bir şekilde canlı tay almalıdırlar. Anne karnında başlayan bu süreç devamında doğan tayın sağlıklı bir şekilde gelişme göstermesi ve spor atı olması ile yetiştiricilere kazanç sağlamaktadır. Belirtilen zaman içerisinde en kritik dönemlerden birisi tay ve annenin ayrılma sürecidir. Bu sürecin tay ve annede büyük bir stres oluşturduğu ve bu stresin özellikle taylar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (Malinowski, Haliquist, Helyar, Sherman, & Scanes, 1990). Annesinden ayrılan taylarda artan hareketlilik ve vokalizasyon, iştahsızlık, agresif hareketlilik ile kendisine veya sürü içerisindeki diğer taylara fiziksel olarak zarar verme gibi durumlar ile karşılaşmaktadır (McCall, Potter, & Kreider, 1985). Tayların anne yanında geçirdikleri süre sona erdiğinde bir güven kaybı yaşamasının başlıca stres faktörü olduğu düşünülmektedir (Hoffman, Kronfeld, Holland, & Greiwe-Crandell, 1995).

2.1.1. Sütten Kesme Süreci ve Etkileri

Sütten kesme dönemi tayların annelerine bağımlı hayattan bağımsız hayata geçtikleri dönem olması nedeniyle oldukça kritik ve stresli bir süreçtir. Taylar bu dönemde radikal değişikliklere maruz kaldıklarından dolayı ekonomik kayıplara neden olabilecek düzeyde etkilenebilmektedirler. Bu nedenle anneden ayırma/sütten kesme döneminin en iyi şekilde planlanması ve yönetilmesi gerekmektedir. Fiziksel olarak anneden ayrılan ve sütten kesilen taylar hem duygusal hem de beslenme konusunda bir değişim yaşadıklarından bu süreç strese neden olur ve bunun sonucunda hastalıklara, sakatlanmalara ve büyüme oranının azalmasına yatkınlık şekillenmektedir. At yetiştiriciliğinde birden fazla sütten kesme metodu uygulanmaktadır. Tercih edilecek metotta birinci öncelik mevcut şartlar çerçevesinde taylarda oluşacak olan stresin en aza indirgenmesi olmalıdır (Apter, & Householder, 1996).

Anneden ayrılmanın birçok türde stres kaynağı olduğu bilinmektedir (Wood-Gush, Duncan, & Fraser, 1975). Geçmiş dönemde hayvanların strese yanıt olarak değişen fizyolojileri hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden değerlendirilmiştir (Dantzer, & Mormide, 1983; Stephens, 1980). Kısa süre içinde gelişen bu değişimlerin, kronik stres durumlarında kronik glukokortikoid sekresyonuna neden olmasıyla bağışıklık sisteminin gerilemesine, gastrik ülser gelişimine, büyüme ve üreme fonksiyon bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir (Mench, & Van Tienhoven, 1986). Bu durumun ilerlemesi halinde büyüme oranının yavaşlaması ve hastalıklar ile karşılaşma oranının arttığı belirtilmektedir (Haupt, & Hintz, 1983; Haupt, & Wolski, 1979).

Yapılan birçok araştırma süten kesme sürecinin tay refahı üzerine psikolojik, fiziksel ve beslenme gibi stres faktörleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Hoffman ve ark., 1995; Moons, Laughlin, & Zanella, 2005). Öte yandan süten kesme döneminde uygulanan ayırma metodunun da taylarda oluşan stresin seviyesini etkilediği kanıtlanmıştır (Malinowski ve ark., 1990). Bu süreçte en önemli stres faktörleri arasında anneden ayrılarak ana besin kaynağı olan süten kesilme, sosyal ortamın ve tavla koşullarının değişmesi sayılabilir (Hoffman ve ark., 1995; Waran, Clarke, & Farnworth, 2008). Süten kesme sürecinin iyi yönetilememesi nedeniyle taylarda vokalizasyon ve hareketlilikte artış, kilo kaybı, uzun süren huzursuzluk, refah kalitesinin düşmesi gibi bulgular gözlenirken, ekonomik kayıplar da şekillenmektedir (McCall ve ark., 1985).

McCall ve ark. (1987) 4 aylık taylarda farklı ayırma metotlarında meydana gelen stresin fizyolojik parametreler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Kademeli ayrılmış ve henüz annesinden ayrılmamış gruplara oluşacak stresin etkisini azaltmak için creep yem (anne sütünü destekleyen karma yem) uygulaması ile gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Öte yandan kademeli olarak ayrılan ve bu süreci daha az stresli geçirmesi ön görülen tayların adrenokortikotropik hormon (ACTH) uygulamasına verdiği yanıt ile kontrol grubunun verdiği yanıt arasında da belirgin bir fark olduğunu belirlemişlerdir. Kademeli şekilde ayrılan tayların serum kortizol değerlerinin diğer gruba göre düşük seviyelerde olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmada ise tek olarak ya da çift şeklinde annesinden ayrılmış olan tayların serum kortizol seviyelerinin, henüz annesinden ayrılmamış olan taylardan daha yüksek olduğu

bildirilmiştir. Aynı çalışmada çift olarak ayrılan tayların lenfosit proliferasyonunun, tek olarak ayrılan ve ayrılmamış olan taylara oranla baskılandığı gözlenmiştir (Malinowski ve ark., 1990). Tayların anneden ayrılma sürecindeki stres sonrasında kortizol düzeylerindeki artışın immun sistem üzerine etkisinin değerlendirilmesi yapılırken ayrılma metodunun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Direkt ayırma metodunun kortizol seviyesindeki en yüksek artışa neden olduğu belirtilmiştir (Turner, Arns, Minton, & Pruitt, 2003).

Egzersiz ve tayların annelerinden ayrılmasının benzer stres faktörleri olduğu düşünülmekte ve immun sistem üzerine etkilerinin aynı olduğuna inanılmaktadır. Bu durum taylar için bakteriyel ve viral enfeksiyonlara duyarlı ortam yaratıp, yetiştiricilere ekonomik kayıplar verecek kadar kritik bir süreçtir. Bu nedenle sürecin iyi yönetilmesi oldukça büyük önem taşımaktadır. Sütten kesilme sürecinin kaliteli tay yetiştirme üzerine potansiyel yan etkileri vardır. Büyümede gerileme ve hastalıklara karşı duyarlı hale gelme işletmelerin karlılık oranlarını düşüren başlıca sebeplerdendir (Malinowski ve ark., 1990).

2.1.2. Sütten Kesme Metotları

Sütten kesme metotları çiftliğin yapısı, anneden ayrılacak tay sayısı, bulunduğu coğrafyanın mevsimsel özellikleri ve yönetiliş şekline göre değişmektedir. Genel olarak taylar annelerinden çiftler ya da gruplar halinde ayrılırlar. Bunun sebebi tayların yalnız kalmasının önlenmesidir. Tayların yalnız kalması en önemli stres faktörlerinden biridir. Bununla birlikte yeni bir çevreyle tanışmak, ana besin kaynağı sütten kesilmek, yeni bir sürüye katılmak ve annenin yanından ayrılmış olmak da stresli bir durum oluşturmaktadır. Bu nedenle sütten kesme süreci organize edilirken hedef; oluşacak stres düzeyini en düşük seviyede tutabilmektedir. Sütten kesme metotları şu şekilde sıralanabilir (Apter, & Householder, 1996).

Geleneksel Sütten Kesme Metotları: Tayların annelerinden birbirlerini göremeyecek ve duyamayacak bir alanda toplu ve direkt olarak tamamen ayrılması şeklinde gerçekleşmektedir.

Neonatal Ayrılma: Bu metot çok sık kullanılmamakla birlikte bazı kırsaklar doğum sonrası aşım sezonunda uzak bölgelere nakil yaptıkları için bu dönemde oluşacak stresin ve sakatlanmaların önüne geçmek için tercih edilmektedir (Haupt, & Hintz,

1983). Doğumdan sonra memelerinde komplikasyon şekillenen (Haupt, & Wolski, 1979) veya ilk doğumu gerçekleştirip tayını kabul etmeyen kısıraklarda neonatal ayrılma tercih edilmektedir (Haupt, 1984).

İki Aylık Tayda Ayırma: Yapılan araştırmalar anne ve tay arasındaki bağıın tay 2-3 aylık dönemdeyken zayıflamaya başladığı belirtmektedir (Haupt, & Hintz, 1983; Haupt, Hintz, & Pagan, 1983). Sağlıklı olan tayların bu dönemde annelerinden ayrılabilceğı belirtilse de yeterli bilimsel araştırma bulunmamaktadır. Kısırakların doğumdan sonra laktasyonel anöstrusa girmemeleri için bazı yetiştiriciler tarafından tercih edildiğı bildirilmektedir (Apter, & Householder, 1996).

Dört-Altı Aylık Tayda Ayırma: Tüm dünyada toplu ve direkt olarak en sık süttten kesme dönemi olarak bilinmektedir (McCall ve ark., 1985). Tayların 4-6 aylık döneminde anneleri tarafından beslenmesi kısıraklarda enerji kaybına neden olmaktadır ve bu durum kısırakların vücut kondüsyon skorlarını olumsuz yönde etkilemektedir (Gibbs, & Davison, 1992). Laktasyonun 4. ayında olan kısırakların sütü tayları için enerji gereksinimlerini karşılayamaz (Burns, Gibbs, & Potter, 1992), ancak mineral gereksinimlerine yeterli olabilmektedir (Schryver, Oftedal, Williams, Soderholm, & Hintz, 1986). Bu dönemde süttten kesmeden önce tayların creep yem (anne sütünü destekleyen karma yem) uygulamasına başlanması sürecin başarılı yönetilmesine katkı sağlayacaktır (Apter, & Householder, 1996).

Kademeli Süttten Kesme Metotları: Son dönemde toplu ve direkt ayırma yerine kademeli olarak tay ve annelerin birbirinden belirli sürelerle ve bazı düzenlemeler ile ayırma metodu araştırılmaktadır. Bu metottaki temel unsur daha önce de bahsedildiğı gibi stresin taylar üzerinde etkisinin azaltılmasıdır. McCall ve ark. (1987) 5 ayrı grup taya erken yedek eğitimi, creep yem uygulaması gibi farklı uygulamalar ile kademeli süttten kesme metodunu uygulamışlardır. Çalışmanın neticesinde kademeli olarak süttten kesmenin total ve direkt süttten kesme metoduna göre daha az stresli olduğı bildirilmiştir (McCall ve ark., 1987).

Tüm süttten kesme süreçlerinde çiftlik içerisinde padoklarda, tavla ve bokslarda sivri objeler, kaygan zeminler, padok demirlerinde veya duvarlarında eksik veya kırıklar, güvenli olmayan yemlik ve suluklar gibi risk teşkil edebilecek etmenler kontrol edilip var ise ortadan kaldırılmalıdır (Apter, & Householder, 1996). Bunun yanında tayların anne yanında ele tabi (yedek eğitimi almış ve talimatlara uyum

gösteren) oluşunun sağlanması da diğer önemli bir konu olarak değerlendirilmektedir. Tayların annelerinin yanında insan temasına ve yedek eğitime tabi olmaları hem daha kolay hem de daha avantajlı olmaktadır (Apter, & Householder, 1996). Bu süreçte kısırakların planlanan ayrılma tarihine bir hafta kala konsantre yeminin azaltılması süt üretiminin azalmasına katkı sağlayarak süttten kesme döneminde memede oluşacak ağrıların hafiflemesine yardımcı olacaktır (Lewis, 1995). Çiftliklerin şartlarına göre tayların annelerinden ayrılma şekilleri aşağıdadır (Apter, & Householder, 1996):

Tavla İçinde Direkt Ayırma: Kısırağın tayıyla birlikte bulunduğu alandan direkt olarak alınarak başka alana sevk edilmesidir. Tay aynı tavlada, yakın yaş grubu olan taylar ile grup halinde, kendi boksları içerisinde bırakılır. Anne ise tayı ile irtibat kuramayacağı başka bir alana gönderilir.

Tavla İçerisinde Kademeli Ayırma: Kısırak ile tay belirlenen ayırma zamanına yakın tarihlerde başlamak üzere günün belirli aralıklarında ve giderek artan sürelerde ayrı alanlarda bırakılır. Ayrı kalma süresince birbirlerini görmeleri ve duymaları sağlanır. Bu süre sonunda tekrar bir araya getirilen tay ve kısıraklar belirlenen tarihte kısırağın bokstan uzaklaştırılması ile kademeli bir şekilde ayrılmış olurlar.

Padokta Sürü İçinde Ayırma: Bu metot Avustralya ve Arjantin gibi mevsim olarak atlarını 24 saat padokta bırakabilen ülkeler için geçerli olabilmektedir. Sürü halinde padokta yayılmış olan atlar içerisinden tayı ayrılma yaşına gelmiş olan 2 kısırak seçilerek padok dışına alınır. Bu sırada annesi alınan taylar iyi takip edilerek olumsuz bir durum şekillenmemesi için gözlenmelidir. Padoktan alınan kısırakların götürüleceği alan tayları ile birbirlerini görmeyecek ve duymayacak bir alan olmalıdır. Bazı çiftliklerde padoktan tüm kısıraklar alındığında tayların yanına eğitici olarak sakin mizaçta farklı bir ırk at bırakılmaktadırlar. Mümkün ise kısıraklar padoktan alınmaya başlandığında sakin mizaçta olan kısırakların en son zamanlara bırakılması faydalı olacaktır (Apter, & Householder, 1996).

2.2. Veteriner Hekimlikte İmmunmodülasyon

Dünya üzerindeki tüm canlılar doğdukları andan itibaren hastalık etkenlerine maruz kalmaktadır. Bulaşıcı hastalıklar ise kitlesel ölümlerinin ana sebeplerini oluşturmaktadır. Bazı gelişmiş ülkelerde bu sorun azalsa da gelişmekte olan ülkelerde

halen büyük sorun teşkil etmektedir. İnsanlığın geçmişinde büyük kayıplara sebep olan AIDS ile mücadele devam etmekteyken (Baydan, 1995), son dönemde dünya çapında karşılaşılan COVID-19 salgını en çarpıcı örnek olmuştur. Özellikle viral hastalıklarda aşılama uygulamaları ile koruma sağlanmaya çalışılırken, son dönemde yaşanan salgınlar ile immün sistemin önemi daha da artmaktadır. Hastalıklar ile mücadelede patojen mikroorganizmanın vücutta etki şekli ve organizmanın buna verdiği tepki mekanizmasının tam olarak anlaşılması büyük önem taşımaktadır (Baydan, 1995).

İmmunoloji bilimi başlangıç olarak çok eski tarihlere dayanmakla birlikte, sistemin tek yönlü bir şekilde enfeksiyonlara karşı savunma oluşturması olarak belirtilmekteydi (Dizdar, 1993). Öte yandan immünomodülatörlerin son dönemdeki yaygın kullanımı (kanser, oto immün hastalıklar gibi) ile yeni bir bilim alanı olarak da değerlendirilmektedir (Mulcahy, & Quinn, 1986).

İmmunomodülasyon konusu hem beşerî hekimlikte hem de veteriner hekimlikte geçtiğimiz yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Gelişen teknoloji ve araştırmalar ile immünomodülasyon başlığı gerek insan ve gerek veteriner hekimlikte organ transplantasyonu, oto-immün hastalıkların tedavisi, enfeksiyon hastalıklarının insidensinin azaltılması ve kanser tedavisinde büyük bir önem arz etmektedir (Erganiş, & Kaya, 1990). Spesifik ve non-spesifik bir şekilde meydana gelebilen immünomodülasyon terimi genellikle immün sistemin aktivasyonunu ifade etmektedir. Bu terim immün yanıtın artmasıyla karakterize olan immünostimülasyonu ve immün yanıtın azalmasını ifade eden immünosupresyonu, antijenlere karşı normal bir immün yanıtı kolaylaştırmayı ifade eden immünoresterasyonu kapsar (Erganiş, & Kaya, 1990). İmmunomodülatör ajanlar etki mekanizmalarını immünolojik olarak aktif hücreler aracılığıyla hücre içi siklik nükleotid seviyelerini düzenleyerek oluşturmaktadırlar.

İmmunomodülatörler 5 ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (Berkow, 1985):

1. Mikroorganizmalar
2. Fizyolojik preparatlar
3. Sentetik bileşikler
4. Mikrobiyal kaynaklı ürünler
5. Mikrobiyal kaynaklı olmayan biyolojik preparatlar

Son dönemde yapılan araştırmalar sentetik ve fizyolojik immunmodulatorlerin lenfosit membran üzerine etki ederek yanıt oluşturduklarını gostermiştir. Bu etki hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde farklılıklara neden olmaktadır. cAMP düzeyinin artması ile immunosupresif etki, cGMP düzeyinin artması ise immunostimulan etki oluşturmaktadır. Diğer bir deyişle cAMP artışı lenfositlerin etkilerini baskımlarken; cGMP artışı lenfositlerin aktivitelerini arttırmaktadır (Coffey, & Hadden, 1985).

Mikrobiyal immunmodulator ürünler arasında olan non-spesifik inaktif PPVO veteriner hekimlikte uzun yıllardır farklı hayvan türlerinde (kedi, köpek, sığır, domuz, at) enfeksiyon hastalıkların profilaksi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Rush ve Flaminio, (2000) PPVO'in birçok türde viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda etkili bir şekilde kullanıldığı bildirmektedirler. Bir DNA virüs olan Parapoxvirus, poxvirus ailesininden koyunlarda ektima hastalığı etkenidir. Koyunlarda rutin çiçek hastalığı aşılamalarından sonra gözlenen deri lezyonlarında gerileme, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda olumlu gelişmeler gibi yararlı yan etkiler farkedilmesi üzerine poxvirüsün immun uyarıcı özellikleri ortaya çıkarılmıştır (Mayr, Ahne, & Vilsmeier, 1997; Rush, & Flaminio, 2000). PPVO'in atlarda kullanımı son dönemlerde oldukça yaygınlaşmıştır. Ons ve arkadaşları (2014) immunmodulator olarak PPVO kullanımının güvenli olduğu ve Equine Herpes Virus (EHV) tip 1 ve *Streptococcus equi* enfeksiyonlarının saçılımını azalttığı ve klinik belirtileri hafiflettiği ortaya konmuştur. Yeni doğan taylara doğumun hemen ardından, 24. saat ve 48. saat PPVO uygulaması yapıldığında hastalıklara karşı insidensin azaldığı belirlenmiştir (Bottcher, 1994). Tayların anneden ayrılma sürecinde PPVO uygulandığında solunum sistemi hastalıklarının insidensinin düştüğü (Lindner, Von Wittke, Thein, & Strube, 1993), ani rasyon değişikliği, süttten kesilme ve transport sonrasında immun sistem üzerinde oluşabilecek negatif yönde baskıyı ortadan kaldırmabileceği, böylece immun baskı sonucu gelişebilecek enfeksiyonlardan korunmada etkili olabileceği bildirilmiştir (Dreismann, 2010; Ziebell ve ark., 1997).

İnaktif Parapoxvirüs ovis (İPPVO) D1701 suşu veteriner hekimlikte immunstimulan bir ilaç olarak ruhsatlandırılmış ve kullanılmaktadır. İlaç köpek, at, sığır, koyun ve domuzlarda spesifik olmayan bağışıklık sistemini uyararak enfeksiyon ve/veya stres kaynaklı hastalıkların önlenmesine yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Uygulanan türlerde lenfositlerin proliferasyonunu stimüle ettiği ve lenfositlerden antiviral interferonların ve interlöykinlerin salınımını artırdığı bilinmektedir (Moore, de Waal Malefyt, Coffman, O'Garra, 2001; O'Garra,1998).

Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (IBR)'li sığırlara İPPVO uygulaması sonrasında interferon salınımının daha belirgin olduğu, klinik bulguları hafiflettiği, virüsün saçılmasını önemli oranda azalttığı ve potansiyel olarak IBR enfeksiyonlarında immun sistemi güçlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (Castrucci ve ark., 1998; Strube, Kretzdorn, Grunmach, Bergle, & Thein, 1989). Enzootik pnömonili sığırlarda hastalığın yayılımını azaltmak ve tedavi etkinliğini artırmak amacıyla antibakteriyel uygulamaya ek olarak İPPVO kullanıldığında, daha hızlı bir klinik iyileşme gözleendiği ve koruyucu olarak uygulanmasının hastalığın insidensini düşürdüğü saptanmıştır (Metzner, Behrmann, & Klee, 1999). Sığırlara doğum sonrasında İPPVO uygulandığında interferon salınımını uyardığı, bu etkisini üç hafta devam ettirebileceği ve meme dokusu immun sistemini uyarabileceği belirtilmiştir (Zecconi ve ark., 1999). Cryptosporidiosis ve bovine papüler stomatitis ile enfekte buzağılara spiramisin ile birlikte İPPVO uygulandığında, iki hafta sonunda hastaların tam olarak iyileştikleri rapor edilmiştir (Senturk, Catik, Temizel, & Ozyigit, 2016).

Atlara İPPVO uygulamasının IFN- α , IFN- β , IL-15 ile IL-18 düzeylerinde artışlara neden olabileceği belirtilmiştir (Horohov ve ark., 2008). Streptococcus equi ve EHV-1 ile enfekte atlara İPPVO uygulaması sonrası hastalığın klinik belirtilerinde daha hızlı iyileşme gözleendiği ve atlar için kullanımının güvenli olduğu ifade edilmiştir (Ons ve ark., 2014). Taylara süttten kesim öncesi ve sonrası İPPVO uygulandığında solunum sistemi hastalıklarının insidensinin düştüğü (Lindner ve ark., 1993), aniden süttten kesme ve transport ile oluşabilecek immun baskıyı ortadan kaldıracabileceği; böylece immun baskı sonucu gelişebilecek enfeksiyonlardan korunmada etkili olabileceği bildirilmiştir (Dreismann, 2010; Ziebell ve ark., 1997). Taylarda yapılan başka bir araştırmada İPPVO uygulaması sonrasında bazı sitokin düzeylerinin yükseldiği ve Rhodococcus equi enfeksiyonlarının önlenmesinde faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Ryan, Giguère, Fultz, Long, & Crawford, 2010).

2.3. Atlarda Bağışıklık Sistemi

Genel olarak bağışıklık sistemi hastalıklara karşı koruma oluşturan, patojen mikroorganizmaları ve tümöral hücreleri tanıyarak onları yok etmek için çalışan sistemin tamamı olarak tanımlanmaktadır. Bağışıklık sistemi canlının vücuda girmiş veya herhangi bir temastasta bulunmuş olan tüm organizmaları tarayarak o canlının sağlıklı doku veya hücrelerinden ayırt ederek savunma sistemi oluşturur. Oluşan savunma sistemi doğal (non-spesifik, kalıtsal) ve adaptif (spesifik, edinsel) olarak iki ana başlık altında incelenir. Bu sistem doğadaki tüm canlılarda mevcut olmakla birlikte karmaşık bir yapıya sahiptir.

Modern immünoloji insan ve laboratuvar hayvanlarına odaklanmış olsa da atlarda yapılan çalışmalar immonolojik süreçlerin anlaşılmasında çok katkı sağlamıştır. Bunlar pasif transfer yetmezliği, immunglobulinlerin (Ig) yapısı ve işlevi, enfeksiyöz ajanlara karşı geliştirilen immunité ve yakın zamanda reproduktif immunité alanlarındaki çalışmalardır. Tüm bu çalışmalar ile atların immun sisteminin diğer memeliler ile bazı farkları olsa da büyük benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Reed, Bayly, & Sellon, 2004).

2.3.1. Doğal (non-spesifik, kalıtsal) İmmunité:

İmmun sistemin ilk basamağı olan doğal immunité, patojenlerin vücuda girişini ve enfeksiyon gelişmesini önlemede büyük rol oynamaktadır (Giguère, & Prescott, 2000). Bu bağlamda oldukça kısa süre içerisinde aktive olduğu bilinen doğal immunité, maruz kalınan patojene göre farklılık göstermekle birlikte fizyolojik olarak ilk savunma mekanizması deri ve mukozada görev yapar. Daha sonra fagositik olarak nötrofiller, monositler (MON) ve makrofajlar ile moleküler olarak ise immunglobulinler, kompleman ve akut faz proteinleri ile savunma mekanizması oluşturulmaktadır. Doğal immun sistemin diğer bileşenleri ise sitokinler, kemokinler, inflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerdir (Reed ve ark., 2004).

Doğal immunitéde genel olarak adaptif immunité ile immun yanıtları ayrı olarak belirtilse de immun yanıt süreçlerinin benzer olduğu bilinmektedir. Adaptif immunitenin temel farkı spesifik olmasıyla birlikte patojene karşı bir bellek oluşturabilmesidir (Reed ve ark., 2004). Diğer tüm türlerde olduğu gibi atlar da buldukları alanlarda yaşamları boyunca sürekli olarak birçok mikroorganizma ile

karşı karşıya kalmaktadır. Bunların birçoğu patojen etkenler olmasa dahi bireysel olarak immun sistem reaksiyonu alınmadığında bu etkenler fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Oikawa, Kamada, Yoshihara, Kaneko, & Yoshikawa, 1991). Tüm memeliler yıllar içerisinde evrimleşirken bağışıklık sistemlerinin de değişime uğradığı bilinmektedir. Savunma mekanizmaları geliştirilerek ilk olarak deri ve mukozal yüzeylerde (sindirim, solunum ve üro-genital sistemler) fiziksel bir bariyer oluşturulmuştur. Bu bariyer ile patojen mikroorganizmaların vücuda girişi önlenmektedir. Ayrıca deri yüzeyinde bulunan özel enzimler, yağlar ve yağ asitleri ortamdaki virüs, bakteri ve mantarların penetrasyonunu engelleyerek vücudu patojen mikroorganizmalara karşı korumaya yardım etmektedir. Aynı zamanda bu etkenlerin mukozal yüzeyde kolonizasyonu da engellenmiş olmaktadır (Coombs, & Webbon, 1986). Ancak, bazı durumlarda patojen mikroorganizmalar oluşturulan fiziksel bariyerleri aşabilmektedir. Bu aşamada dokunun hasar görmesiyle inflamasyon gelişerek oluşturduğu yanıt neticesinde sitokinler salınır ve birtakım sinyaller gönderilir. Bu sinyaller aracılığıyla doğal immunitenin diğer elemanları olan doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, fagositler ve makrofajlar ortaya çıkarak fiziksel bariyerleri geçen patojen mikroorganizmalar ile karşılaşılır (Day, & Schultz, 2014). Doğal immun sistemi aktive eden diğer bir mekanizma mikroorganizmalarda bulunan moleküler motiflerin (pathogen-associated molecular patterns: PAMP) tanınmasıdır. Bu moleküler motifler mikroorganizmanın yaşaması için gerekli esansiyel yapılardır. Doğal immunitite hücreleri çeşitli mikroorganizmalarda bulunan ortak moleküler motifleri tanıyacak motif tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors: PRR) geliştirmiştir. PRR'nin bir çeşidi olan toll-like reseptörler (TLR) patojenlerin üzerindeki moleküler motifleri belirleyerek sinyal ağını oluşturur ve doğal immunitenin uyarılmasını sağlarlar. Doğal immunitenin gerçekleştirdiği tüm savunma sisteminde görev alan elemanlarını sırasıyla; epitelyal bariyerler, dokularda ve dolaşımda bulunan hücreler (monosit, makrofaj, nötrofil), doğal öldürücü hücreler ve plazma proteinleridir (kompleman sistemi, sitokinler) (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2019).

Epitelyal bariyerler fiziksel bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların temas ile vücuda girişini engellemeye çalışırlar. Perifer kan dolaşımında 1 mm³'te 4000-10000 adet nötrofil bulunur. Enfeksiyon durumlarında birçok hücre koloni uyarıcı

faktör salınımı gerçekleştirerek kemik iliğini uyarır. Bu uyarım nötrofil sayısında artışa neden olur. Artan hücreler enfeksiyon şekillenen alana giderek fagositoza başlar. Dolaşımda bulunan diğer bir hücre olan monosit 1 mm³ kanda 500-1000 adet bulunur. Monositler kan ve dokulardaki mikroorganizmaları fagosite ederler. Damar dışına çıktıklarında ise hızla farklılaşarak makrofajlara dönüşürler. Dokulardaki hazır bulunan makrofajlar ise subepitelyal bölgeye bir enfeksiyon kaynağı ulaştığında etkeni fagosite eder ve aktive olan makrofajlar çeşitli sitokinlerin salınımını gerçekleştirirler (Abbas ve ark., 2019).

Doğal öldürücü hücrelerin görevi hücre içi mikroorganizmalar ile enfekte olmuş hücreyi tespit etmek ve öldürmektir. Öte yandan diğer bir görevi ise makrofajları aktive eden sitokinlerin salgılamasını sağlamaktır. Aktive olan makrofajlar interlökin-12 salgılayarak doğal öldürücü hücrelerin etkinliğini arttırmaktadır. Doğal öldürücü hücreler aktive olmasıyla interferon-gama salınımı artarak makrofajları harekete geçirir. Sonuç olarak hücre içi mikroorganizmalar ile mücadele için makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler ile birlikte çalışırlar (Abbas ve ark., 2019).

2.3.1.1. Sitokinler

Doğal immunitenin diğer elemanları plazma proteinleri adı altında incelenmektedir. Bir grup protein tarafından oluşturulan, vücudu doku hasarına ve mikroorganizmalara karşı koruyan sisteme kompleman sistem adı verilmektedir. Kompleman sistemi 20 farklı protein içerir ve patojen mikroorganizmaları antikorlar aracılığıyla öldürmesinden dolayı tamamlayıcı (komplemanter) özellikleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmaktadır. Bu sistem doğal immun yanıtın ana humoral bileşeni olarak bilinmektedir (Rus, Cudrici, & Niculescu, 2005). Plazma proteinlerinin içerisinde sitokinler de yer almaktadır. Sitokinler immun ve inflamatuvar reaksiyonları yönlendiren polipeptid moleküllerdir. Bu işlemi yaparken immun sistem hücreleri arasındaki ve immun sistem hücreleri ile diğer hücreler arasındaki iletişimi sağlarlar ve hücre yüzeyi sitokin reseptörleri aracılığıyla hem hücresel hem de humoral bağışıklıkta görev yaparlar. Diğer bir deyişle hücreler arası iletişimi sağlayan sinyal molekülleridir. Sitokinler çeşitli enfeksiyon ve inflamasyon hastalıklarında salınarak doğal ve adaptif immunitede yer alırlar. Bu bağlamda hücre gelişmesi, çoğalması ve

aktivasyonunda, doku tamiri ve morfogenezinde, antijenlerin eliminasyonunda ve hematopoetik hücrelerin gelişiminde rol alan biyolojik yanıt değiştiricilerdir. Bu yanıt değiştiricilerin diğer bazı özellikleri ise oluşacak immun yanıtı şiddetlendirmek veya baskılamak yoluyla düzenlemek, inflamasyonda görev alacak hücreleri aktifleştirip, reaksiyon yerine toplanmalarını sağlamak, termoregülasyonu ve akut faz yanıtı oluşturmak, antiviral etkinlik göstermek şeklinde sayılabilir. Ayrıca hücreler arası oluşturulan sinyal ağı ile sitokinler birden fazla etki göstererek yara iyileşmesi, yangı ve hematopoez gibi bazı yanıt süreçlerinin düzenlenmesine de katkı sağlarlar (Abbas ve ark., 2019; Kılıçturgay, 2003). Sitokinler patojen mikroorganizmalara yanıt olarak birçok farklı hücreler tarafından salgılanmaktadır. Lenfositler tarafından sentezlenenler lenfokin, monosit ve makrofaj tarafından sentezlenenler ise monokin olarak adlandırılmaktadır. Sentezlenen sitokinler etki şekillerine göre; sentezlendiği hücreyi harekete geçiriyorsa otokrin, salgılandığı ortamda komşu hücreleri harekete geçiriyorsa parakrin ve üretildikten sonra uzaktaki bir hücreyi harekete geçiriyorsa endokrin etki olarak isimlendirilmektedir. Sitokinler fonksiyonlarına göre 5 ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (Diker, 1998).

Doğal Bağışıklığın Düzenlenmesi: Bu sitokinler bakteriyel enfeksiyonlara karşı mücadele için yangısal reaksiyonları başlatırken, viral enfeksiyonlara karşı da koruma geliştirirler. Bu reaksiyonları gerçekleştirebilen sitokinler IFN- α , IFN- β , tümör nekrozis faktör (TNF), IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi kemokinlerdir. Endotel hücreleri, T hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar gibi farklı hücreler tarafından üretilirler. Bahsi geçen sitokinler doğal bağışıklığı düzenler, interferon doğal öldürücü hücrelerin hücrelerinin aktivasyonunu sağlar ve virüsleri inhibe eder, TNF nötrofilleri aktive eder ve kemokinler ise lökositleri yangı bölgesine çekmede görev yaparlar. Ayrıca TNF- α , IL-1 ve IL-6 hipotalamusu etkileyerek patojenlerin üremesini engellemek adına vücut sıcaklığının yükselmesini sağlarlar. Bunların yanı sıra bu sitokinler doğal bağışıklıkta oldukça önemli rolü olan akut faz yanıtı başlatırlar. Akut faz yanıtın başlaması ile hücrelerin protein sentezinde değişiklik meydana gelerek, karaciğerden bazı proteinlerin sentezi azaltılırken; akut faz proteinlerin sentezi artırılır.

Lenfosit aktivasyonu, Çoğalması ve Düzenlenmesi: T hücreleri tarafından salgılanan IL-2, IL-4 ve transform büyüme faktörü- β (TGF- β) lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleyerek hücrel ve humoral immun yanıtı desteklerler.

İmmun Kökenli Yangısal Reaksiyonların ve Hücreyel Bağışıklığın Düzenlenmesi: T lenfositler tarafından üretilen IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ ve TNF- β gibi bazı sitokinler immün yanıtın şekillendiği sırada bazı hücre tiplerinin aktivasyonunu arttırarak veya azaltarak hücreyel düzeyde bağışıklığı düzenlemektedirler. Ayrıca bu sitokinler diğer bazı sitokinlerin etkisini engelleyerek de hücreyel bağışıklığın şekillenmesini sağlarlar. Hematopoez: Sitokinler immün sistem hücrelerini birçok evrede uyarıcı etki ile faaliyete geçirmektedir.

İmmun Sistem Dışındaki Hücrelerin Yenilenmesi: Bazı immunomodülatör sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, IFN- γ) sinir sistemi ve endokrin sistem üzerine etkiyerek ateş, uyku ve iştah gibi fizyolojik olayları düzenlerler (Diker, 1998).

2.3.1.1.1. İnterlökin

Önemli sitokinler arasında yer alan IL-10 yangısal reaksiyonlar üzerine etkisi olan bir sitokin olarak tanımlanmaktadır. Başlıca kaynağı yardımcı T hücreleri-2 (Th2) olsa da makrofajlar ve B hücreleri tarafından da üretilmektedir. IL-10; makrofaj, monosit, T hücreleri ve bazı sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-12) sentezini önleyerek hücreyel düzeydeki yangısal reaksiyonları sınırlar. Bu özelliği nedeniyle IL-10 sitokin sentez inhibitörü olarak da adlandırılmaktadır (Diker, 1998; Moore ve ark., 2001). Buna karşın IL-4 ve IL-10 yardımcı T2 hücre yanıtını başlatır (Reed ve ark., 2004). Ayrıca bu iki sitokin immün hücrelerin düzeyinin belirli bir seviyede kalmasını sağlayarak hümoral immün yanıtı da başlatır (Saini, Singha, Siwach, & Tripathi, 2019). Adams ve Horohov, (2013) taylarda süttten kesme döneminde IL-10 düzeylerinin önemli oranda azalığını ve tayların enfeksiyöz ajanlara karşı duyarlılığını arttığını bildirmişlerdir. Öte yandan IL-10'un IgE aracılı alerjik yanıtlarda görev aldığı (Hawrylowicz, & O'garra, 2005), bazı inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda da regüle edici rol oynadığı bildirilmiştir (Moore ve ark., 2001). IL-10 ayrıca B hücrelerinin plazma proteinine dönüşümünü gerçekleştirerek IgA ve IgG sentezini de desteklemektedir (Diker, 1998).

2.3.1.1.2. İnterferon

Diğer önemli sitokinlerden IFN'lar antiviral, immunoregülatör ve büyüme faktörü özelliklerine sahip proteinlerdir. IFN- α lökositler tarafından, IFN- β

fibroblastlar ve diğerk çekirdekli hücreler tarafından üretilir. Bu iki IFN arasında yapısal benzerlik olduğundan tip 1 interferonlar olarak da adlandırılırlar. Ortak fonksiyonları olan IFN'lar virüsler tarafından enfekte hücrelerden veya diğerk mikroorganizmalar tarafından uyarılan hücrelerden salgılanarak bakteri, virüs ve protozoon invazyonlarına karşı koruma oluştururlar. IFN- γ ise tip 2 interferon olarak adlandırılır. Başlıca üretim kaynakları Th1 ve doğal öldürücü hücreler gibi hücreleridir. Bağışıklık sisteminin önemli bir mediyatörü olan IFN- γ lenfosit aktivasyonunu sağlar ve patojen mikroorganizmalara karşı immonmodülasyon şekillendirir (Boehm, Klamp, Groot, & Howard 1997). IFN- γ 'nın diğerk tip 1 interferonlarda olan antiviral etkisi bulunmazken, hücreyel immun yanıt sırasında önemli regülatör görevleri vardır. Endotel hücrelerindeki adhezyon moleküllerinin yoğunluğunu artırarak nötrofillerin damar dışına taşınabilmesini kolaylaştırır. Makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonunu sağlayarak yabancı hücreleri öldürme gücünü artırır (Diker, 1998). Hücreyel aracılı immunitede başrolde olan IFN- γ 'nın üretimi ile hücre içi patojenlerin elemine edilirken, azalan interferon gamma durumunda ise enfeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda antijen-spesifik hücreyel immun yanıt oluşumunda önemli rol oynamaktadır. IFN- γ özellikle taylarda pyogranülomatoz pnömoni etkeni olan R. equi'ye karşı immun yanıt şekillenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Adams, & Horohov, 2013). Bu nedenle IFN- γ 'nın hücreyel bağışıklıkta ve yangısel olaylarda anahtar sitokinlerden biri olduğu belirtilmektedir (Diker, 1998).

2.3.2. Adaptif (spesifik, edinsel) İmmunite

Spesifik veya edinsel bağışıklık olarak da isimlendirilen adaptif immunitte vücutta hazır olarak bulunmayan, ancak belirli reaksiyonlardan sonra kazanılan bir bağışıklık türüdür. Bu bağışıklıkta en önemli yeri lenfositler alır ve lenfositler antijenler tarafından özel olarak uyarılır (Diker, 1998). T ve B lenfositler vücuda giren antijen ile ikinci kez karşılaşma durumunda bellek oluşturup, antijen reseptörlerini uyararak savunma sistemini oluştururlar. Adaptif immunitte doğal immuniteye göre hem daha karmaşık bir düzenlemeye sahiptir, hem de daha spesifik bir immun yanıt oluşturmaktadır. Bu süreç doğal immuniteye göre daha yavaş şekillenirken, daha güçlü ve uzun ömürlü bir immunitte sağlamaktadır (Day, & Schultz, 2014). Adaptif immun yanıtta görev alan T ve B lenfositlerin harekete geçmesi birtakım etkileşimler ile

gerçekleşmektedir. T lenfositler genellikle hücre yüzeyindeki majör doku uyuşum kompleksi (MHC) antijenleri ile antijenleri tanırken, B lenfositler ise hücre yüzeyindeki antijenleri doğal şekilleri ile tanımaktadır (Reed ve ark., 2004). Adaptif immun yanıt görev yapan immun sistem elemanlarına ve sonuçlarına göre humoral ve hücreyel immun yanıt olarak sınıflandırılmaktadır. Humoral immun yanıt B lenfositlerin uyarılması ile başlayıp, antikor üretimi ile sonlanmaktadır. Bu immun yanıtta bağışıklık antikorlar ile kazanılmaktadır. Hücreyel immun yanıt ise başta sitotoksik T lenfositler olmak üzere bazı T lenfositlerinin ve çeşitli efektör hücrelerin uyarılması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca adaptif immunite uygun şekilde uyarıldığı durumlarda sadece yabancı mikroorganizmalara karşı savunma oluşturmak ile kalmayıp, toksinler, yabancı doku hücreleri, tümör hücreleri ve gıda maddeleri gibi yabancı proteinlere karşı da immun yanıt oluşturabilmektedir. Adaptif immunite ile oluşturulan yanıt vücuttaki yabancı antijenlerin spesifik lenfositler aracılığıyla tanınması ile başlar. Aynı zamanda lenfositlerin aktive edilmesi için uyarım da şekillenmiş olur. Daha sonra aktivasyonu gerçekleşen lenfositler bir takım efektör mekanizmalar aracılığıyla antijeni ya ortadan kaldırır ya da etkisiz hale getirirler (Diker, 1998).

2.4. Atlarda Gebelik Süreci ve Etkileyen Faktörler

Kısraklarda gebelik süresi yaklaşık 330-345 gündür, ancak nadir olarak bu süre değişkenlik göstererek 310-370 gün arasında da olabilir (England, 2005). Ortalama gebelik süresi ırklar arasında da farklılıklar göstermektedir. Fresian ırkının ortalama gebelik süresinin bir çalışmada 332 gün (Sevinga, Barkema, Stryhn, & Hesselink, 2004), diğer bir çalışmada 338 gün (Bos, & Van der Mey, 1980) olduğu belirtilmiştir. Arap atlarında ortalama 332 gün (El-Wishy, El-Sayed, Seida, Ghoneim, & Serur, 1990), Hollanda ırkında 336 gün (Giger, Meier, & Küpfer, 1997), Draught ırkında ise 343 gün (Bos, & Van der Mey, 1980) olduğu ortaya konmuştur. Gebe kalma tarihi, mevsim, beslenme, cinsiyet, plasental lezyonlar (prematür/dismatür doğum), ikiz gebelik gibi bu süreyi etkileyen birçok faktör mevcuttur (England, 2005). Çiftleşme sezonu içerisinde kısrakın aşım gördüğü tarih erken olanlar ile daha ileri tarihte olanların gebelik süreleri arasında yaklaşık 10 gün olduğu (Ropiha, Matthews, Butterfield, Moss, & McFadden, 1969; Rossdale, & Short, 1967) belirtilmektedir. Ayrıca kuzey

yarım küre için 1 Aralıktan itibaren 16 saat suni ışıklandırmaya tabi olanların da yaklaşık 10 gün erken doğum yaptığı bilinmektedir (Hodge, Kreider, Potter, Harms, & Fleeger, 1982). Tayın cinsiyeti de gebelik süresini etkileyen bir diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkek tayların dişilere göre daha uzun gebelik süresi olduğu, canlı ağırlıklarının ve plasenta ağırlıklarının daha fazla olduğu ve doğum sonrası ayağa kalkma sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (Campitelli, Carenzi, & Verga, 1982; Ropiha ve ark., 1969; Sevinga ve ark., 2004). İngiliz kısraklarda aygırdan ziyade kısrığın genetik aktarımının gebelik süresi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (Ropiha ve ark., 1969). Kısrakların yaşı ve daha önce yapmış olduğu doğum sayısının ise gebeliğin süresi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Hintz, Hintz, Lein, & Van Vleck, 1979; Ropiha ve ark., 1969). Plasental enfeksiyonlar ve yetersizlikler fötusun gelişimini yavaşlattığı için gebelik süresinde bir miktar uzamaya neden olmaktadır (England, 2005).

2. 5. Taylarda Bağışıklık

Taylar doğumlarından itibaren çevrelerinde enfeksiyona sebep olabilecek çok miktarda mikroorganizmanın içinde bulunurlar. Tayların bulunduğu ortamdaki mikroorganizmalara karşı enfeksiyonu önleme yetenekleri bir dizi savunma mekanizması sayesinde gelişmektedir. Bu savunma mekanizmaları doğal ve adaptif olarak ikiye ayrılır. Doğuştan gelen bağışıklık önceden var olan ve/veya bir patojene maruz kalma sonrasındaki saatler içerisinde hızla gelişen bağışıklığı kapsar. Doğuştan gelişen mekanizma çok kısa sürede oluşur ve non-spesifiktir. Öte yandan her biri oldukça spesifik reseptörü ifade eden ve belli bir antijenle ikinci kez karşılaşmada hafızasında yanıt barındıran T ve B lenfositler ise adaptif bağışıklık sistemini oluştururlar. Bu mekanizmada ise diğerine göre yanıt yavaş gelişip 3-5 günü bulabilmektedir. İmmunolojik hastalıklara taylarda daha sık karşılaşılırken, olgun atlarda daha az görülmektedir (Giguère, & Polkes, 2005).

2. 5. 1. Fötal İmmunite Gelişimi

Atlarda immün sistem gelişimi fötal yaşamda gerçekleşmeye başlar ve pratik olarak tayların doğumda immün yeterli olduğu belirtilmektedir. Atların fötal dönemdeki immün sistem gelişimini incelemiş ve timusun ilk gelişen lenfoid organ

olduğu bildirilmiştir (Giguère, & Polkes, 2005). Gebeliğin 80. gününden itibaren timusta lenfosit duyarlı hücreler tespit edilmeye başlanır (Mackenzie, 1975; Perryman, McGuire, & Torbeck, 1980). Gebeliğin 120. gününden itibaren ise lenfositler periferik kan dolaşımında görülür ve 140. gününden itibaren çoğalmaya başlarlar. Mitojenlere karşı belirgin yanıt gebeliğin 200. gününden sonra fetal dalak tarafından organize edilir (Perryman ve ark., 1980). Periferik lenf düğümleri ve bağırsak lamina propriae gebeliğin 90. günü civarında lenfositler ile doldurulur ve 200. günden sonra mezenterik lenf düğümlerinde mitojenlere karşı yanıt şekillenir (Mackenzie, 1975; Perryman ve ark., 1980).

Fötusun serumunda 185 günden sonra immunglobulin üretimi tespit edilmiştir. Yeni doğan bir tayın annesini emmesinden hemen önce kan serumundaki IgM konsantrasyonunun 16 mg/dl olduğu belirtilmiştir. IgG konsantrasyonu genelde düşüktür ve muhtemel uterus içi antijenik stimülasyon derecesini yansıtmaktadır. Yapılan bir çalışmada doğum sonrası annesini emmemiş taylardan alınan serum örneklerinde IgG değerinin 0.2-17 mg/dl olduğu tespit edilmiştir (Perryman ve ark., 1980). Fötusta fonksiyonel T lenfositlerin 100. gün civarında, fonksiyonel B lenfositlerin ise 200. gün civarında tespit edildiği bildirilmiştir (Giguère, & Polkes, 2005).

2. 5. 2. Pasif İmmunite Transferi

Kısrakların epitelyo-koryal plasenta yapısı maternal immunglobulinlerin fötusa geçişini engellemektedir. Bunun yüzden taylar doğduklarında immunglobulin düzeyleri düşüktür. Yeni doğan taylarda immun koruyuculuğun oluşması için en az iki hafta gerekmektedir. Tayın kolostrum alması sonrasında bahsedilen bu gecikme sırasında patojenlere maruz kalınarak pasif immunité kazanılmaktadır (Giguère, & Polkes, 2005). Kolostrum gebeliğin son 2-3 haftasında östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile oluşmaktadır (Jeffcott, 1974). Kolostrum neonatal immunitéyi ve intestinal olgunlaşmayı sağlayan birçok bileşeni içermektedir. Çözünür bileşenlerin arasında immunglobulinler, sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve çeşitli enzimler (lizozim) sayılabilir (Kelly, 2003; Zou, Brady, & Hurley, 1998). Hücresel bileşenler olarak ise lenfositler, makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreleri içermektedir (Le Jan, 1996). Kısraklar ortalama 1.8-2.8 litre kolostrum üretirler.

Üretilen kolostrum içerisinde predominant olanı immunglobulin G'dir. IgG'den sonra da IgA ve IgM gelmektedir (Kohn, Knight, Hueston, Jacobs, & Reed, 1989). Yaş kolostral IgG konsantrasyonu etkileyen önemli bir faktördür ve 3-10 yaş arası kısırakların daha yüksek konsantrasyonda kolostal IgG içerdiği bilinmektedir (LeBlanc, Tran, Baldwin, & Pritchard, 1992; Pearson, Hallowell, Bayly, Torbeck, & Perryman, 1984).

Normal taylar; doğumdan sonra iki saat içinde ilk kolostrumu almış olmaları gerekmektedir. Doğumdan 4-6 saat sonra kan serumunda antikor tespit edilmeye başlanır (Jeffcott, 1974). Taylarda makromoleküllerin emilimi nonselektif şekilde pinositoz yoluyla gerçekleşmektedir. Gerçekleşen emilim doğumu takiben kısa bir süre içinde pik seviyeye ulaşır ve sonrasında hızla düşer. Makromoleküllerin ilk 3 saatte yaklaşık %22'si emilirken, 20. saatte bu oran %1'e düşmektedir. Bu hızlı azalmanın sebebi pinositoz yapabilen özelleşmiş enterositlerin yerini olgun enterositlerin alması olarak açıklanmaktadır. (Raidal, McTaggart, & Penhale, 2005).

2. 5. 3. Taylarda Pasif Transfer Yetmezliği

Kısıraklar intrauterin dönemde taylarını dış patojenlere karşı korurlar. Ancak yeni doğan bütün tayların bağışıklık kazanma yeteneği olmasına rağmen agamaglobulinemik olarak doğarlar. Bunun nedeninin kısırakların yaygın epithelio-chorial plasenta yapısına sahip olmaları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Hassa, & Aştı, 2003). Bu plasental yapı maternal immunglobulin geçişine engel olmaktadır (Paradis, 2006). Taylar doğumu takiben alması gereken zamanda ve miktarda kolostrum alamadıkları takdirde dış patojenlere karşı oldukça duyarlı bir hale gelmektedirler (Bilal, 2003). Yeni doğan taylarda PTY'ne %3-%37,8 oranında rastlandığı bildirilmiştir (Paradis, 2006). Kolostrum immunglobulinler, sikotinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve enzimler gibi birçok madde içermektedir. Ayrıca lenfosit, makrofaj, nötrofil ve epitel hücrelerince de zengindir (Sellon, 2000). Yeni doğan bir tay ilk 6 saatte, ortalama olarak 1-2 lt, iyi kalitede bir kolostrum almalıdır. İmmunglobulinlerin pasif yolla transferi kolostrumun kalite ve kantitesi ile ilişkilidir. Yeni doğmuş tayın kanında minimum düzeyde IgG ve IgM bulunur ve bu durum immunolojik stimülasyonu; yani tayın immunglobulin üretimini başlatır (Baldwin, Cooper, Vanderwall, & Erb, 1991). Bu globulinlerin kana verilmesi için 10-14 güne

gereksinim vardır. Bu nedenle kolostral antikorların pasif yolla transferi yaşamın ilk anından itibaren başlamalıdır. IgG ince bağırsak spesifik hücreleri tarafından emilir. Bu hücreler pinocytosis yoluyla direkt olarak immunglobulinleri lenfatik yoldan kana verirler. Bu özel hücreler 24-36 saat içerisinde değişime uğrayarak, immunglobulin emilimi kısıtlanır. Maksimum emilim kapasitesine ilk 8 saatte gerçekleşir ve maksimum kan seviyesine ise doğumdan sonraki 18-24. saatlerde ulaşılır. Taylarda PTY IgG düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır. IgG düzeyi 400 mg/dl'den düşük olanlar tam PTY, 400-800 mg/dl arasında olanlar ise kısmi PTY olarak değerlendirilir (Paradis, 2006).

2. 5. 3. 1. Etiyoloji

PTY'nin en önemli nedenleri arasında; kısrağın kolostrumunun yeterli ve iyi kalitede olmaması, prematür laktasyon (plesentitis), çeşitli sebeplerden ötürü tayın doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde kolostrum alamaması veya aldığı kolostrumu sindirememesi sayılabilir (Paradis, 2006).

Kolostrum gebeliğin son haftalarında meme bezleri tarafından üretilmektedir. Kolostrumda yüksek miktarda bulunan immunglobulinler IgG (1500-5000 mg/dl), IgG(T) (500-2500 mg/dl), IgA (500-1500 mg/dl) ve IgM (100-350 mg/dl) dir. Bazı kısraklarda doğumdan hemen sonra kolostrumda 9000 mg/dl IgG olduğu tespit edilmiştir (Pearson ve ark., 1984)

Tay dünyaya geldikten sonra, ilk ağız sütünü almadan, refraktometre ile kolostrum kalitesi ölçülmelidir. LeBlanc ve ark. (1992) Aralık-Mart ayları arasında PTY'nin daha fazla ortaya çıktığını ve kolostrum kalitesinin havaların ısınması ile arttığını gözlemlemişlerdir. Kolostrum kalitesi 3-10 yaş aralığındaki kısraklarda daha yüksektir. Çok genç ve 15 yaşından büyük kısraklarda kolostrum kalitesinin iyi olmadığı bilinmektedir. Kısrakların gebelik süresince geçirdiği enfeksiyonlar da kolostrum kalitesini etkilemektedir. Ayrıca ırklar arasında da farklılıklar mevcuttur. Örneğin Arap atlarında İngilizlere göre kolostrum kalitesinin daha yüksek olduğu, Haflingerlerde ise kolostrum kalitesinin diğer ırklardan daha iyi olduğu ancak içerdiği IgG oranının diğer ırklara göre daha kısa sürede azaldığı bildirilmiştir (Curadi ve ark., 2000).

Kısraklarda gebeliğin son dönemlerinde karşılaşılan plasentitis olgularında memelerin erken gelişimi ve prematür laktasyon semptomları ile karşılaşılr. Bu durum prematür doğum veya yavru atma ile sonuçlanabilmektedir (Cummins, Carrington, Fitzpatrick, & Duggan, 2008). Prematür laktasyon semptomları sonrasında normal doğum gerçekleştiren kısrakların erken kolostrum kaybı neticesinde kolostrum kaliteleri düşük olmaktadır. Buna bağlı olarak doğum sonrası yeterli düzeyde immunglobulin alamayan taylarda PTY şekillenmektedir (Morris, Meirs, & Merryman, 1985).

Doğum gerçekleştikten sonra tayın normal sürede önce sternal oturuş pozisyonuna geçmesi, emme refleksinin gelişmesi ve ayağa kalkması kolostrum alımı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu süreç içerisinde tayda şekillenen sistemik, nörolojik veya ortopedik (sepsis, güç doğum, hipoksik işkemik ensefalopati, flexor deformiteler vb) bozukluklar tayda periyodik olarak gerçekleşmesi gereken olayları engellemektedir. Bu yüzden doğumu takip eden ilk 2-4 saat oldukça önemlidir. Diğer taraftan doğumdan sonra kısrağın kaybedilmesi, kısrağın ilk tayı olmasından dolayı annelik güdülerinin tam olmayışından kaynaklı tay ile yeterince ilgilenememesi veya tayın emmesine izin vermemesi gibi durumlar da tayın yeterli miktarda kolostrum almasını engellemektedir (Paradis, 2006).

İyi kalitede ve yeterli miktarda kolostrum almasına rağmen emilen kolostrumun sindirilememesi nedeniyle bazı taylarda IgG düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Prematür veya dismatür olarak doğan taylarda bu durumun tam olarak gelişme göstermemiş olan intestinal sistemden kaynaklandığı belirtilmektedir (Paradis, 2006). Normal doğum periyodunu tamamlayan taylarda da PTY gözlenebilmektedir. Bu durum doğum anında artan endojen kortizon salınımının ince bağırsak epitelial hücrelerinin gelişimi ve sindirme kapasiteleri üzerine olumsuz etki yaptığı ile açıklanmaktadır (Gillette, & Filkins, 1966; Halliday, 1965).

2. 5. 3. 2. Klinik Belirtiler

PTY'ne özgü bir klinik belirti gözlemlenmez. Ancak tayda ilk 3 hafta içerisinde şekillenen generalize veya lokalize pnömoni, septisemi, enteritis, septik artrit tabloları, akla PTY'ni getirmelidir. Öte yandan tabloların hepsinin direkt olarak PTY ile ilgili olmayabileceği unutulmamalıdır (Reed ve ark., 2004).

2. 5. 3. 3. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

PTY'nin tanısı için birçok test bulunmaktadır. Bu testlerin uygulanması için en uygun zaman; tayın annesini emmesinden 18-24 saat sonraki periyottur. Taylarda optimum düzeyde bağışıklık oluşabilmesi için IgG düzeyinin 800 mg/dl den yüksek olması gerekmektedir. IgG düzeyinin tespitinde kullanılacak olan testlerin seçiminde saha koşullarına elverişli olup-olmayışı, sonuç verme süresi, hassasiyet derecesi ve fiyatı gibi bazı kriterler göz önünde bulundurulmaktadır (Davis, & Giguère, 2005).

Single Radial Immundiffusion Test: Serum ve kolostrumda IgG miktarını kantitatif olarak ölçen spesifik bir testtir. Anti at immunglobulinleri ile donatılmış agar jel test plaklarında, test serumlarındaki immunglobulinlerin meydana getirdiği presipitasyon halkalarını değerlendirme esasına dayanır. İnkubasyon periyodu 18-24 saat arasında değişir ve diğer testlere göre daha pahalıdır (Bilal, 2003).

ELISA: ELISA prensibi ile çalışan bu test yeni IgG spesifik bir testtir. Tay IgG'leri antikorlar ile birleşerek renk reaksiyonu gerçekleştirirler. Bu reaksiyon okunarak değerlendirilir. IgG seviyesi 200 < mg/dl, 400 < mg/dl ve > 800 mg/dl olarak sonuç verir. Kan, plazma veya serumdan 10 dakika içerisinde sonuç alınabilmektedir (Bilal, 2003).

Çinko Sülfat Bulanıklık Testi: İmmunglobulinlerin miktarı hakkında bilgi edinmek amacıyla yapılan eski bir testtir. IgG hakkında bilgi vermez, sadece total immunglobulinler hakkında bilgi verir. İmmunglobulinler çinko metal iyonlarına bağlanarak bulanıklık oluşturur. Belirlenen bulanıklık derecesi fotometre ile ölçülerek sonuç saptanır. Bu test hem tay hem de kısarak serumuna uygulanıp, kıyaslama yapılmalıdır (Bilal, 2003).

Glutaraldehid-Koagulasyon Testi: Glutaraldehidin immunglobulinler ile reaksiyona girmesi esasına dayalı bir testtir. Test için 10-60 dk arasında zamana gereksinim vardır. 400-800 mg/dl aralığında IgG içeren serumlarda 10 dakika, 200-400 mg/dl aralığında IgG içeren serumlarda ise 60 dakika içerisinde sonuç verir. Sahada kolaylıkla uygulanabilecek pratik bir testtir (Bilal, 2003).

Total Serum Protein Testi: Bu test ile tayın anneyi emmesinin en erken 12. saatinde alınan kan serumundaki TSP nin kontrolü gerçekleştirilir. Serumdaki total protein miktarı refraktometre ile ölçülmektedir. Belirlenen sonucun IgG seviyesiyle paralel olduğu belirtilmektedir. Oldukça kolay yapılabilmeyle birlikte ucuz bir testtir (Bilal,

2003; Davis, & Giguère, 2005; Metzger, Hinchcliff, Hardy, Paradis, 2006; Schwarzwald, & Wittum, 2006;).

2. 5. 3. 4. Tedavi

PTY'nin doğumdan sonraki 12. saate kadar tespit edilmesi durumunda taylara vakit kaybetmeden iyi kalitede kolostrum takviyesi yapılmalıdır. Ancak bu tespit doğumdan sonraki 18-24. saat dilimi arasında ise tayların ince bağırsaklarındaki makromoleküllerin kısıtlı emilimi nedeniyle herhangi bir oral uygulama önerilmez. Kısmi ve tam PTY şekillenmiş taylarda serum IgG düzeyini 800 mg/dl üzerine taşıyabilmek adına intravenöz (IV) plazma uygulaması önerilmektedir (Paradis, 2006).

Yapılan çalışmalarda brix refraktometreler ile yapılan kolostrum değerlendirmelerinde %23 (%0-30) ve üzeri kolostrum kalitesinin yaklaşık olarak litrede 60-90g IgG içerdiği belirtilmektedir. Bu kalitedeki kolostrumdan ilk 6 saat içerisinde her seferinde yaklaşık 300 ml olacak şekilde en az 2 litre uygulandığında PTY'ne karşı koruma sağlandığı bildirilmektedir (Giguère, & Polkes, 2005; LeBlanc, 2001). Tercih edilecek kolostrumun aynı bölgeden bir kısırdan alınması çevredeki patojenlere karşı antikor içermesi nedeniyle önem taşımaktadır (Nath, Anderson, Savage, & McKinnon, 2010). Tedavi sürecindeki tay 18-24 saatten büyük ise kısmi veya tam PTY durumuna göre plazma infüzyonu önerilmektedir. 1 litre plazma infüzyonu 45 kg bir tayın IgG konsantrasyonunu yaklaşık olarak 200-300 mg/dl arttırırken, 2-4 lt plazma infüzyonu ise 800 mg/dl den yüksek düzeye getirmektedir. Plazma infüzyonu için dondurulmuş plazmanın oda sıcaklığındaki bir sıcak su banyosuna konarak yavaş yavaş çözülmesi gerekmektedir. Aseptik olarak juguler vene yerleştirilen katater ile hazırlanmış olan plazma damar içi olarak verilirken (0.5ml/kg/10-20 dk) tay yakinen gözlemlenmelidir. İnfüzyon anında yüz kaslarında seyirme, piloereksiyon (tüylerin diken diken olması), kalp atım-solunum sayısının artması, yüksek ateş, respiratorik distres gibi belirtilerin gözlenmesi halinde infüzyon durdurulmalı ve acilen damar içi yolla 1.1 mg/kg flunixin meglumine verilmelidir. Plazma infüzyonundan 12-24 saat sonra IgG düzeyinin kontrolü tekrarlanmalıdır (Paradis, 2006). Plazma infüzyonu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada tam (<400 mg/dl) ve kısmi (400-800 mg/dl) PTY olgularını değerlendirilmiş ve tam PTY'indeki neonatal hastalıkla karşılaşma insidensinin kısmi PTY'ne oranla daha düşük olduğu

kaydedilmiştir. Bu durumun tam PTY tedavisinde plazma kullanılıp, kısmi PTY’de kullanılmamış olması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Koterba, 1990).

Diğer alternatif bir yöntem ise tay ile aynı ortamı paylaşan bir donör tespit ederek, o donörden alınan tam kandan ayrıştırılan plazmanın verilmesidir. Bu uygulamanın avantajı, ekonomik bir uygulama olması ve donörün tayın bulunacağı yerlerdeki çevresel faktörlere karşı geliştirdiği bağışıklık sistemi elemanlarının taya aktarılmasıdır. Kolostrumun oluşturulduğu dönem olan gebeliğin son 2-4 haftasında, kısrağın bulunduğu lokasyonun çok değiştirilmeyerek çevresel etkenlere karşı antikor oluşturmasını sağlamak gerekmektedir.

Tanısı erken konulmuş, iyi bir yönetim ve tedavi uygulanmış olgularda prognoz oldukça iyidir. Ancak zamanında tespit edilip, müdahale edilmemiş ve septisemi gelişmiş taylarda prognoz süphelidir (Paradis, 2006).

2. 5. 3. 5. PTY’den Korunma ve PTY’nin Yönetimi

Taylarda doğumdan sonra alınan kolostrum ile ilk aylarda tayı dış patojenlere karşı koruyan tek sistemin tayın kendi immun sistemi olduğu bilinmektedir. Karşılaşılan PTY’nin önüne geçebilme adına iyi bir yönetim ve erken tanı oldukça önem taşımaktadır. Doğumun yaklaşmasıyla birlikte kısraklar yakın takibe alınmalıdır. Bu sayede prematür laktasyonun varlığı ve varsa süresi gibi kayıtlar oluşturulabilir. At sahipleri ve çiftlik sorumluları kolostrumun önemi ve tay doğduktan kısa bir süre sonra kolostrumu alması gerektiği hakkında bilgilendirilmelidir. Doğumdan sonra tayın kalkış ve annesini emme zamanı iyi gözlemlenmelidir.

Doğumu yaklaşan kısrakların doğum yapacağı alan temiz ve hijyenik olmalıdır. Perineal bölge temizlenmeli, doğumun ardından tay ayağa kalkmadan meme çevresi temizlenmelidir.

Doğumdan hemen sonra tay ayağa kalkmadan kolostrum kalitesinin refraktometre ile belirlenip kolostrum kalitesi iyi (dansitesi>1.060) olan her kısraktan en az 250-500 ml kolostrum alınarak bir kolostrum bankası oluşturulmalıdır. Depolamadan önce kısrağın adı, kolostrumun alındığı tarih ve kolostrum kalitesi yazılmalıdır. Alınan kolostrumlar -20°C de 12-18 ay saklanabilmektedir. Donmuş kolostrumlar 24-28°C de ısıtılarak burun-meri sondası veya biberon ile içirilebilir. Çiftliklerde oluşturulan düzenli gözlem sistemi ile PTY kontrol altına alındığında

neonatal hastalıkların oranında azalma olduğu gözlenmiştir (Cash, 1999). Morris ve ark. (1985) doğum sonrası herhangi bir nedenden ötürü kolostrum alamayacak olan taylara biberon veya burun-meri sonrası ile ilk 3 saatte kolostrum verildiğinde, PTY görülme oranının %2.9 olduğunu bildirmişlerdir. PTY tanısı konan taylar ilerleyen dönemlerde enfeksiyon risklerine karşı yakından takip edilmelidir.

2. 6. Taylarda Sütten Kesme Döneminde Sıklıkla Karşılaşılan Solunum ve Sindirim Yolu Hastalıkları

2. 6. 1. Solunum Sistemi Hastalıkları

Annesini emen ve annesinden ayrılmış taylarda özellikle alt solunum yolu hastalıkları ile karşılaşmaktadır. Belirtilen gruptaki taylarda maternal antikor seviyesinde azalma ve kendi antikor üretimlerinin potansiyel bir gecikme yaşanması sebebiyle solunum yolu hastalıklarına duyarlılığın arttığı belirtilmektedir. Bunun yanında çevresel faktörler, kalabalık, sütten kesilme gibi faktörler de duyarlılığı arttırmaktadır (Barr, 2003).

2. 6. 1. 1. Bakteriyel Etkenler

Streptococcus zooepidemicus annesini emen ve annesinden ayrılmış taylarda sık karşılaşılan bir enfeksiyon etkenidir (Barr, 2003). Bu organizma tüm yaş guruplarındaki taylarda bronkopnömoni, plöritis ve plöropnömoni oluşturabilmektedir (Beech, 1999; Paradis, 2002). Yapılan bir çalışmada annesinden ayrılmamış genç taylar ve annesinden ayrılmış taylarda görülen *S. zooepidemicus* enfeksiyonlarındaki pulmoner apselerin oranının ile *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarındaki oluşan apselerin oranına eşit olduğu belirlenmiştir (Lavoie, Fiset, & Laverty, 1994). Etkenin alt solunum yollarında oluşturduğu enfeksiyonun klinik belirtileri depresyon, nazal akıntı, öksürük, yüksek ateş, taşipne ve yüksek solunum frekansıdır. Akciğerlerin oskültasyonunda özellikle ventral bölgede hırıltılı seslerden normal seslere kadar değişen frekansta sesler alınabilir (Beech, 1999; Paradis, 2002). Aslında *Streptococcus zooepidemicus* sağlıklı atların üst solunum yollarında bulunan bir β -hemolitik streptokoktur (Anzai, Walker, Blair, Chambers, & Timoney, 2000; Beech, 1999). Sağlıklı atlarda bu etkenin birçok suşunun tonsillar bölgede

bulduğuna ancak sadece bir suşunun patojen olup, pnömoniye sebep olduğu belirtilmiştir (Anzai ve ark., 2000).

Yapılan hematolojik muayenelerde nötrofilik lökositosis ve hiperfibrinojemi gözlenir. Torasik radyografiler apse veya apselerin varlığı ve hastalığın şiddetinin derecesini anlamak adına önem taşımaktadır. Periferal akciğer paranziminde gelişebilecek apselerin ve plöral efüzyonun tespitinde ultrasonografik incelemeler yapılabilmektedir. Yapılan kültürler ile kesin tanıya ulaşmakla birlikte antibiyogram da yapılmalıdır (Barr, 2003). Etken genellikle β -laktam grubuna, kloramfenikollere, trimetoprim-sülfanamid kombinasyonlarına, rifampin ve eritromisine duyarlıdır (Beech, 1999; Paradis, 2002). Yapılan kültür ve sitolojik çalışmalar streptokok enfeksiyonu ile birlikte seyredebilecek diğer patojenleri de ortaya koyarken tedavinin de şekillenmesine yardımcı olur (Barr, 2003). Burun akıntısında azalma, yüksek ateşin normale dönmesi, öksürüğün kesilmesi ve akciğer seslerinin normalleşmesi gibi bulgular tedavinin iyileşme süresince olduğunu belgelemektedir (Beech, 1999). Tedavinin süreci hastalığın şiddetine ve klinik seyre göre 1-2 haftadan 4-6 haftaya kadar değişebilir (Barr, 2003). Nükseden enfeksiyonlarda polisinositis, endokarditis ve periferik ekstremitelerde vaskülit gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır (Beech, 1999). Karşılaşılan komplikasyonların bakteriyemi veya immun sistem aracılı bir reaksiyon olarak değerlendirilmesi söz konusudur. Hastalığın aşısı bulunmamaktadır. Enfeksiyon riskini azaltmak için çevresel stres faktörlerini sınırlama, solunum yolu hastalık etkenleri olan virüslere karşı düzenli olarak aşı uygulaması ve solunum yolu viral etkenlerinin saçılmasının azaltmayı sağlayacak önlemlerin alınması gerekmektedir.

Rhodococcus equi 6 aydan küçük taylarda subakut, akut veya kronik bronkopnömoniye neden olan önemli bir etkidir (Giguère, 2001; Paradis, 2002). Etken gram pozitif bir bakteridir ve tüm dünyada at bulunmamış topraklarda dahi izole edilmiştir (Giguère, & Prescott, 1997; Hughes, & Sulaiman, 1987; Prescott, 1987; Takai, Fujimori, Katsuzaki, & Tsubaki, 1987; Takai, Narita, Ando, & Tsubaki, 1986). Etken yaygın apseleşmeler ile karakterize kronik süpuratif bronkopnömoni ve bazen de diğer organlarda benzer lezyonlara neden olmaktadır (Giguère, 2001; Lavoie ve ark., 1994; Paradis, 2002). Hastalığın erken klinik belirtileri bazen belirgin olmasa da genellikle yükselen ateş ve solunum güçlüğüdür. Pnömoni tablosu ilerledikçe

iştahsızlık, letarji, yüksek ateş ve taşipne gibi klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Şekillenen taşipne genişleyen burun delikleri, artan efor ve abdominal solunum ile karakterizedir. Toraksın oskültasyonda özellikle kraniyoventral bölgede artan bronşiyal sesler ve hırıltı duyulur. Az miktarda olmakla birlikte bazı taylarda hastalık subakut seyredildiği gibi, bazılarında ise akut respiratorik stres, yüksek ateş ve ani ölüm görülebilir (Giguère, 2001; Paradis, 2002).

Akciğer dışı lezyonlar pnömoni ile ilişkili veya bağımsız olabilmektedir. Gastrointestinal sistemdeki karşılaşılabilecek lezyonlar ülseratif kolitis, abdominal lenfadenitis, enterokolitis veya tek büyük bir abdominal apsedan oluşabilmektedir. Gastrointestinal sistemdeki lezyonlara bağlı şekillenen klinik belirtiler sancı, ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliğidir (Giguère, 2001). Hastalıkta gelişen bakteriyemi sonucunda osteomyelitis ve septik artritis gelişebilir. Bunların yanısıra üveitis, anemi ve trombositopeni de görülebilir. Verbebral osteomyelitis şekillendiğinde nörolojik bulgular da gözlenebilir (Chaffin ve ark., 1995). Bu lezyonların dışında akciğer dışında kalp, böbrek ve karaciğerde de lezyonlar gözlenebilir (Giguère, 2001; Zink, Yager, & Smart, 1986).

Hastalığın insidensini çevresel etmenler, haraların yönetiliş şekli, organizmanın virülensi gibi faktörler etkilemektedir. Mikroorganizmanın üremesi için sıcak (37°C) ve kuru hava şartları gereklidir (Hughes, & Sulaiman, 1987). Hastalığın tanısında anamnez, fiziksel muayene bulguları, tam kan analizleri, torasik radyografi ve transtrakeyal yıkama analizi sonuçlarından yararlanılır. Şayet transtrakeyal yıkama yapıp etken izole edilemiyorsa, tanı için klinik belirtiler, tayın yaşı, anamnez, tam kan değerlerindeki değişimler ve hastalığın çiftlikte endemik bir durumda olmasıyla varsayımda bulunulabilir. Hematolojik muayenede hiperfibrinemi, nötrofilik lökositosis ve/veya beraberinde monositozis saptanır. Radyografik bulgular hastalığın şiddetini ve tedaviye alınan yanıtı ortaya koymada yardımcı olmaktadır. Torasik ultrasonografik bulgular da lezyonlar yüzeysel ise tanıya yardımcı olabilmektedir. Tanı amaçlı gerçekleştirilecek serolojik testler tanıdan ziyade çiftliklerin hastalığı bulundurma seviyeleri hakkında fikir verir. Etken izolasyonu ve kesin tanı PCR (Polymerase Chain Reaction) ile yapılırken, bakteriyel kültür yapılırsa antibakteriyel hassasiyet (antibiyogram) de belirlenebilir (Giguère, 2001; Higuchi ve ark., 1998; Sellon, Walker, Suyemoto, & Altier, 1997). Akciğer dışı lezyonların tanısı, hastalık

bulgularının bulunduğu bölgeye özel abdominosentez, topallık muayenesi, nörolojik muayene, abdominal ultrasonografi ve artrosentez gibi değerlendirmeler yapılarak konabilir (Barr, 2003).

Hastalığın tedavisinde en sık kullanılan antibakteriyel kombinasyonu eritromisin ve rifampisindir (Giguère, 2001; Lakritz, & Wilson, 2002). R. equi tedavisinde azitromisin de intraselüler seviyede yeterli miktara ulaştığından etkili olduğu bilinmektedir (Jacks, Giguère, Gronwall, Brown, & Merritt, 2001). Bakteriyel kültürlerden bahsedilen antibakteriyellere duyarlı olmayan başka bir patojen etken tespit edilirse tedavi için ona uygun antibakteriyel de eklenmelidir (Giguère, 2001). Akciğer dışı lezyonlara uygulanan tedavide yukarıda bahsedilen antibakteriyellerin yanında sıvı infüzyonları, kan transfüzyonları ve antiinflamatuvar ilaçlar gibi destek tedaviler de düzenlenebilir. Osteomyelitis veya septik artritis ile karakterize olgularda agresif eklem yıkamaları da tedaviye eklenebilir. Klinik belirtilerin düzelmesi, hematolojik bulguların normale dönmesi ve radyografik bulguların ortadan kalkmasıyla tedavi süreci sonlandırılabilir. Genel olarak tedavi 4-9 hafta sürmektedir (Barr, 2003).

Hastalığın prognozu incelendiğinde %70-80 oranında iyileşmenin görüldüğü, ancak ciddi solunum yolu belirtileri gösteren, torasik radyografilerinde belirgin değişimlerin olduğu gözlenen, topallık ve eklem efüzyonları tespit edilen taylarda hastalığın ölümlü sonuçlandığı bildirilmektedir (Ainsworth ve ark., 1998). Hastalığı atlaman ve iyileşen tayların %54'ünün sahada bir kez koştuğu ve ortalama başarılar elde ettiği bildirilmiştir (Ainsworth, Yeagar, Eicker, Erb, & Davidow, 1997). Bu veriler ışığında özellikle hastalık yönünden endemik haralarda koruyucu önlemlerin alınması ve erken tanının çok önemli olduğu görülürken, hastalığın tam kapsamlı tedavisinin oldukça fazla önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Koruyucu önlemler kapsamında popülasyonun hara koşullarına uygun organize edilmesi, kum alanların azaltılması, padokların düzenli rotasyonu, barınakların havalandırılması ve hasta tayların sürüden ayrı tutulması önemlidir (Giguère, 2001; Giguère, & Prescott, 1997). Tayların günlük olarak yakından kontrol edilmeleri gerekmektedir. Bu kontrollerde taylara fiziksel muayene yapılmalı ve günde 1-2 kez vücut sıcaklıklarını kontrol edilmelidir. Ayrıca serolojik kontroller yapılmalı ve iki haftada bir plazma fibrinojen seviyesi belirlenmelidir. Endemik haralarda hiperimmün plazma (HIP) ile pasif immunité

sağlanması son dönemlerde sıklıkla uygulanan bir metot halini almıştır. Doğumdan sonraki ilk bir haftada 1 litre hiperimmün plazma uygulaması yapılması ve 25-30 gün sonra tekrar edilmesi önerilmektedir. Hastalığın endemik olmadığı bilinen haralarda bulunan taylara 10-21 günlük iken tek uygulamanın yeterli olacağı düşünülmektedir (Giguère, & Prescott, 1997).

Atlarda sakağı etkeni olarak bilinen *Streptococcus equi*, tipik olarak lenf düğümlerinde ve üst solunum yolunda enfeksiyonlara neden olmakla birlikte alt solunum yolunda da enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. Etken genel olarak 1-3 yaş grubundaki atlarda sürü salgını şeklinde ortaya çıkar. Hastalık ortaya çıktığında depresyon, yüksek ateş, mukoid nazal akıntı, hafif öksürük, iştah azalması, yutkunmada güçlük, intermandibular alanda gerginlik ve şişkinlik gibi bulgular dikkat çeker (Sweeney, 1996; Sweeney ve ark., 1987; Timoney, 1993; Timoney, 1999). Burun akıntısı purulent hale gelir, submandibular, submaxillar ve retrofarengiyal lenf düğümleri büyüyerek sertleşir ve ağrılı bir hal alır. Lenf düğümleri 7-14 gün içinde açılır ve akıntı gelir. Birçok olgu lenf düğümlerinin açılmasından kısa bir süre sonra iyileşirse de bazen komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar organizmanın diğer doku ve organlara yayılması sonrasında şekillenir. Etken kafa veya boyun bölgesine yayıldığında purulent lymphangitis veya selülitis ortaya çıkabilmektedir. Komplike olmuş olgularda başta akciğer olmak üzere beyin, karaciğer, dalak, böbrek ve mezenteriyumda lezyonlara rastlanmaktadır. Bronkopnömoni olguları ya irinin aspire edilmesiyle ya da mezenterik dolaşımdan etkenin akciğerlere ulaşması sonucunda şekillenir. Akut enfeksiyondan 2-4 hafta sonra bacaklarda ve kafada ödem, ürtiker plaklar, peteşi ve deri nekrozları ile karakterize purpura hemorajika şekillenebilir (Sweeney ve ark., 1987; Timoney, 1993; Timoney, 1999).

Etken burun buruna yakın temas ile nakledilmektedir (Hamlen, Timoney, & Bell, 1994; Timoney, 1993; Sweeney, 1996). Bahsi geçen organizma çevrede fazla aktif olarak kalmaz. Gün ışığında da inaktif bir hale geçer. Ancak irin veya nazal akıntı içerisinde haftalar veya aylarca aktif kalabilir. Etkeni taşıyan hayvanlar hava keselerinde bulundukları mikroorganizmaları günler veya aylarca çevreye saçabilmektedirler (Newton ve ark., 2000). Etkene maruziyet sonrasında 3-14 gün aralığında inkubasyon periyodu olduğu bilinmektedir. Nazal saçılım ise yüksek ateş

görüldükten 2-3 gün sonra başlar. Organizma vücuda burun ya da ağız yoluyla giriş yaparak dil veya damak tonsillerine yapışır ve mikroapse formuna dönüşür. Kısa bir süre sonra farengiyal veya tonsiller bölgedeki lenf nodüllerine geçiş yaparak orada çoğalırlar. Bir lenf nodülünden diğerine yayılma lenf kanalları aracılığıyla veya hematolojik yolla olabilmektedir (Hamlen ve ark., 1994; Timoney, 1993; Timoney, 1999).

Hastalığın tanısında anamnez (özellikle salgın şeklinde oluşu), klinik belirtiler ve etkenin izolasyonu önemlidir. Yapılan tam kan analizlerinde nötrofil ve hiperfibrinojenemi görülür. Üst solunum yolu ve hava keselerinin endoskopik değerlendirmesi genişlemiş lenf nodüllerinin tespitinde yararlı olacağı gibi tanı ve tedavi uygulamalarında da kullanılmaktadır. Nazal svap, nazal yıkantı, hava kesesi yıkantısı veya transtrakeyal aspiratlardan kültür edilmesi ile etken izole edilebilir. Nazal svap, nazal yıkantı ve hava kesesi yıkantılarının PCR ile analizi *S. equi* yönünden hassas ve hızlı bir yöntemdir. İyi bir anemnez ve klinik belirtiler ile yaygın olan enfeksiyonların serolojik olarak tanısının mümkün olduğu belirtilmektedir (Newton ve ark., 2000; Timoney, 1999).

S. equi'nin yapılan kültür çalışmalarında penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin gibi birçok antibakteriyel ilaçlara karşı duyarlı olduğu görülmüştür. Antibakteriyel ilaçların solunum yolu rahatsızlığı görülmeyen ve orta seviyedeki olgularda kullanımı tartışmalıdır. Enfeksiyonun erken döneminde kullanılıp ara verilen veya sonlandırılan antibakteriyellerin ise re-enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı ve koruyucu immünite oluşturmadığı düşünülmektedir. Gelişen apselerin olgunlaşması ve drene olmalarını bekleyerek tedaviye başlama süreci ertelenebilir. Antibiyotik kullanımına, uzun süren yüksek ateş ve depresyon, büyüyen lenf nodüllerinin solunum yolunu tıkaması ve solunum güçlüğü yaratması ve/veya başka organlar üzerinde etkilerin ortaya çıkması gibi durumların bireysel olarak değerlendirilmesi neticesinde karar verilmelidir. Hastalık süresince sekonder olarak gelişen olgularda (örneğin purpura hemorajika) steroidlerinin kullanımı da değerlendirilmelidir (Sweeney, 1996; Timoney, 1993; Timoney, 1999).

Hastalıkta mücadelede birçok aşı mevcuttur. Kas içi ve intra-nazal olarak uygulanabilen aşılarından kas içi uygulama sonrasında bazı yan etkiler (enjeksiyon bölgesinde yangı ve apse, kas ağrısı gibi) bildirilmiştir (Slater, 2000; Timoney, 1993;

Timoney, 1999). Hastalıktan korunmada gebeliğin son dönemlerinde yapılan aşılamalar kolostral antikor düzeyini yükseltmektedir (Galan, Timoney, & Lengemann, 1986). Bunun yanında teşhis edilen hastaların veya şüphelenilen atların sürüden 2-3 hafta kadar süre ile ayrılması gerekmektedir. Sürüdeki diğer hayvanların ise günde 2 kez vücut sıcaklığı kontrolü ve nazal akıntı yönünden yakından takibi gereklidir. Hastalığın tespit edildiği alandaki kovalar, suluklar, yemlikler ve tımar malzemeleri gibi tüm araç-gereçler ve atların kaldığı tavla içindeki localar klorheksidin glukonat veya glutaraldehit ile dezenfekte edilmelidir. Enfekte atların otladığı padokları 1 ay süre ile dinlendirmek gereklidir (Sweeney, 1996; Sweeney ve ark., 1987; Timoney, 1993; Timoney, 1999).

2. 6. 1. 2. Viral Etkenler

Equine influenza virus dünya çapında solunum yolu salgınlarından izole edilmiş *Orthomyxoviridae* ailesine ait bir virüstür. En sık rastlanan iki alt tipi H7N7 (A/equine 1) ve H3N8 (A/equine 2) dir. İki-üç yaş aralığındaki atlarda daha sık karşılaşılma ile birlikte tüm yaş grubundaki atlar virüse karşı duyarlıdır. Annesini emen ya da annesinden ayrılmış taylar, süttten kesilmenin de oluşturduğu stres ile birlikte kalabalık sürülerde ve kötü havalandırma şartları altında kalıyorlar ise hastalığa karşı daha duyarlı hale gelirler. Maruz kalınan virüs miktarı ve organizmanın virülensi, çevresel etmenler ve bağışıklık sisteminin durumuna bağlı olarak karşılaşılma klinik belirtiler değişkenlik göstermektedir. Klinik belirtiler arasında yüksek ateş, letarji, anoreksi, şiddetli burun akıntısı, kuru öksürük sayılabilir. Karşılaşılma diğer belirtiler ise bazı durumlarda myokarditis, bacaklarda ödem, farenjit, trakeitis, myozitistir. Virüse maruz kalmış atların savunma mekanizmalarındaki gerileme neticesinde alt solunum yolunda sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla da karşılaşılmaktadır. Nadir olarak da olsa solunum stresi ve dispne belirtileri oluşabilir ayrıca ani gelişen ve genç taylarda ölümcül olabilen pnömoni olguları da görülmektedir (Bayly, Liggitt, Huston, & Laegried, 1986; Wilson, 1993).

Subklinik olarak enfekte olan hayvanlar tarafından yılın her döneminde etken yayılmaktadır. Özellikle tayların annelerinden ayrılmaları, tay satışları ve nakil gibi stres faktörlerinin varlığı hastalığın görülme oranı artmaktadır. Bu dönemlerde kalabalık sürülerde veya kötü havalandırma şartlarına sahip ortamlarda hastalıkla daha

sık karşılaşılmaktadır. Hastalığın bulaşması temelde burun buruna temas ile olur ve aerosol yol ile alınan virüs solunum hücrelerine yerleşir. Organizmanın hücreye endositozunu ve hücrenin sitoplazmasına salınmasından sonra virüsün replikasyonu gerçekleşir. Virüs 1-3 gün içerisinde epitelyal hücrelere ve trakeadaki silialara yayılarak hasar vermeye başlar (Bayly ve ark., 1986; Slater, & Hannant, 2000; Wilson, 1993).

Hastalığın ön tanısı anamnez, klinik belirtiler ve hastalığı sürü içerisinde bir anda yayılması gibi faktörlerin değerlendirmesi ile konabilir. Hematolojik muayenede başlangıçta lökopeni ile karakterizedir, sonrasında ise lenfopeni ve monositosis görülür. Nadiren de olsa orta dereceli bir anemi tablosu gözlemlenebilir. Yukarıda bahsedilen tüm bulgular geçici olmakla birlikte enfeksiyonun erken dönemlerinde karşılaşılmaktadır. Daha sonraki dönemlerde, özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar devreye girdiğinde, nötrofili ve hiperfibrinojenemiye rastlanabilir (Barr, 2003). Hastalığın 24-48. saatlerinde nazofarengeal svap veya trakeal aspirasyon örnekleri ile virus izolasyonu yapılmaktadır (Slater, & Hannant, 2000; Wilson, 1993). Bu süre zarfından sonra virüsün izolasyon şansı azalmaktadır. Öte yandan kandaki serum antikor titresini ile enfeksiyonun tanısı bir başka yol olarak gösterilmektedir (Slater, & Hannant, 2000). Erken dönemde alınan örneklerin 10-14 gün sonrasında tekrar örnekleme yapılmalıdır. Artış eğiliminde olan antikor titresini önemli olarak kabul edilmeliyken, azalan antikor titre seviyesi de bilgi verici olabilir (Slater, & Hannant, 2000; Wilson, 1993). Sonuçlar değerlendirilmeye geçildiğinde örnekleminin ne zaman yapıldığı, klinik belirtilerin olup/olmadığı, aşılama programının ne olduğu gibi konulara dikkat edilmelidir (Barr, 2003).

Hastalığın tedavisi süresince sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığı yakından gözlemlenmelidir. Hasta atlar temiz, tozsuz ve iyi havalandırılmış bir ortamda en az 3-4 hafta süre zarfında tedavi edilip, dinlendirilmeye bırakılmalıdır. Olası salgın durumunda tedavi uygulanan atlar yaklaşık 3-4 hafta sürüden izole edilerek farklı bir ortamda barındırılmalıdır. Enfeksiyon dolaşımdaki antikorları ve nazal mukozadaki lokal IgA antikorlarını hücresel bağışıklık sistemi ile uyararak uzun süreli bir bağışıklık oluşturur (Wilson, 1993).

Hastalığa karşı geliştirilmiş intramuskuler veya intranazal olarak uygulanan aşılarda mevcuttur. İntranazal olarak uygulanan aşının koruyuculuğunun, intramuskular

olana göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Lunn, & Townsend, 2000). Tayın ağız sütün den kolostral korumayı sağlayabilmesi adına gebe kısıraklara doğumlarından önce aşılama yapılması gerekmektedir. Ancak bu amaçla intranazal aşılar tercih edilmemelidir (Slater, 2000; Slater, & Hannant, 2000). Tayların ise 180-330 günlük yaş aralığında aşılanması önerilmektedir. Öte yandan aşılamaya ek olarak süt tay ve annesinden yeni ayrılmış taylarda enfeksiyon riskini azaltma adına stres faktörleri ortadan kaldırılmalı ve dışarıdan çiftliğe yeni giren atlar 3-4 hafta süre ile izole edilmelidir (Barr, 2003).

Herpesviridae familyasının *alphaherpesviridae* alt grubunda yer alan EHV-1 ve EHV-4 atların solunum yollarında enfeksiyon oluşturan önemli etkenlerdendir. Neredeyse tüm yaş grubu atlarda gözlenmektedir. Enfeksiyon genellikle üst solunum yollarında sınırlı kalmaktadır. Öte yandan hastalık enfekte atların solunum sisteminin savunma mekanizmasını da etkileyerek sekonder bakteriyel enfeksiyonların görülmesine zemin oluşturmaktadır. Enfeksiyon aralıklı gözlenen yüksek ateş, depresyon, burun akıntısı ile karakterizedir. Hastalık primer olarak inhalasyon yolu ile bulaşır ve inkubasyon periyodu 3-7 gün arasında değişmektedir. Virüs nazal boşlukta, farenkste ve tonsiller dokuda mukozal epitelyal hücrelere bağlanıp, çoğalır. Daha sonra mononükleer hücreler ile diğer organlara taşınır (Bayly ve ark., 1986; Gilkerson, Love, Drummer, Studdert, & Whalley, 1998; Ostlund, 1993).

Yapılan hematolojik muayenede genellikle lökopeni tablosuyla karşılaşılır. Özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyon da şekillenmiş ise yangısel lkogram bulgularına rastlanır. Hastalığın tanısına nazofarengiyal svap ve kan örneklerinden virüsün izolasyonu ve serolojik titre yardımcı olmaktadır. Kan serumundan yapılan serolojik analizlerde akut dönem ile iyileşme süreci arasındaki antikor titresinin 4 kat artmış olması beklenmelidir. Sonuçlar değerlendirilirken maternal antikor düzeyleri, aşılama durumu ve hastalığın hangi aşamada olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu süreçte EHV'e karşı kolostrum ile alınan maternal antikorların yaklaşık olarak 1 ay boyunca tespit edilebildiği unutulmamalıdır (Gilkerson ve ark, 1998; Slater, & Hannant, 2000;).

Hastalığın tedavisi influenza virüsü tedavisine benzerlik göstermekle birlikte, havalandırmanın iyi olduğu alanlarda istirahat ve sekonder komplikasyonlar için yakın gözlem çok önemlidir (Ostlund, 1993; Slater, & Hannant, 2000).

Ayrıca 1-8 aylık yaştaki taylarda solunum yollarını etkileyen ve Akut Respiratorik Distres Sendromu (ARDS) olarak bildirilen sendrom taylarda interstisyel veya bronkointerstisyel pnömoniye neden olmaktadır (Lakritz ve ark., 1993; Prescott, Wilcock, Carman, & Hoffman, 1991). Etkilenen taylarda akut bir solunum stresi gözlemlenir ve çoğunlukla ölümlü sonuçlanır (Derksen, 1999; Lakritz ve ark., 1993; Prescott ve ark., 1991). Karakteristik bulgular arasında çok ani gelişen solunum stresi, taşipne, yüksek ateş, siyanozis, hipoksemi, hiperkapni ve sonucunda respiratorik asidozis sayılmaktadır. Akciğerlerin oskültasyonunda sürtünme sesleri ve harharalar almak mümkündür. Toraks radyografisinde değişen derecelerde opasitik lezyonlar görülür. Sendromun etiyolojisinde bakteri, virüs, *Pneumocystis carinii*, toksinler, alerjik reaksiyonlar, sıcak şoku gibi birçok etken rol almaktadır. Tanı için hasta taylardan trakeyal yıkama ile alınan örneklerden etken izole edilebilmektedir. Ancak hastalığa spesifik bir mikroorganizma belirlenmemiştir. *Escherichia coli*, *R equi*, *Enterobacter spp* ve *Streptococcus sp* izole edilen organizmalar arasındadır (Ainsworth, Weldon, Beck, & Rowland, 1993; Derksen, 1999; Lakritz ve ark., 1993; Paradis, 2002; Prescott ve ark., 1991). Virolojik yönden spesifik bir etken izole edilmezken, Murray ve ark. (1996) bu sendroma EHV-2'nin sebep olabileceğini belirtmiştir. *Pneumocystis carinii* immun sistemi zayıf insanlarda akut respiratorik yetmezliğe neden olan bir mantardır (Brooks, Ong, Spector, & Greenbaum, 1993). Bu etken 2-3 aylık solunum stresi yaşayan taylarda genellikle *R. equi* enfeksiyonu ile birlikte izole edilmiştir (Ainsworth ve ark., 1993; Ewing, Cowell, Tyler, MacAllister, & Meinkoth, 1994). Hasta tayların çoğu yoğun medikal tedavilere rağmen ölmektedir. Yapılan nekropside çoğunlukla lezyon görülen akciğerlerin histopatolojik muayenesinde yangı, alveolar epitelyal hiperplazi ve nekrotik alanlar görülmektedir. Tedavide geniş spektrum antibakteriyeller, nazal oksijen takviyesi, bronkodilatörler ve anti-inflamatuar ilaçlar uygulanmalıdır (Paradis, 2002; Prescott ve ark., 1991). Kortikosteroidlerin immun sistemi baskılaması göz önünde bulundurularak kullanılması halinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Lakritz ve ark., 1993; Prescott ve ark., 1991). Bunların yanında tedavi boyunca ortamın havalandırılmasının iyi olması önemlidir. Yüksek ateşi olan taylarda soğuk duşların faydalı olduğu bildirilmiştir (Barr, 2003).

2. 6. 2. Sindirim Sistemi Hastalıkları

Taylarda sindirim sistemi hastalıkları arasında ishal olgularına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu olgular tayların %70-80'inde özellikle ilk haftalık dönemde şekillenirken, 6 aylık döneme kadar ishal olguları devam edebilmektedir (Urquhart, 1981). Karşılaşılan olgularda morbidite oldukça yüksek iken, mortalite düşük seyretmektedir. Ancak ishal olgularında taylardaki sıvı kaybı dehidrasyona neden olur ve etkilenen taylar akut dönemde tedavi edilmez ise mortalite oranı yükselebilmektedir (Palmer, 1985).

2. 6. 2. 1. Enfeksiyöz Olmayan İshaller

Tay kızgınlığı ishali genellikle 6-14. günlük taylarda görülen ve en sık karşılaşılan ishal tablosudur. İshal şekillenen taylarda sistemik enfeksiyon veya inflamasyon belirtileri gözlenmez. Tayların çoğunun hematolojik ve serum biyokimyasal analiz sonuçları normaldir ve tay annesini emmeye devam eder. İnceleme sırasında tayların canlı ve dışarıya ilgili oldukları görülür. Etiyolojisinde hormonal değişimler, sütün kompozisyonunun değişimi, koprofaji, kısrağın genital kanalındaki akıntının yutulması, irritan veya kaba yem tüketimi, paraziter enfestasyon ve intestinal kanalın fizyolojik değişimleri gibi birçok farklı neden sayılabilir (Martens, 1979; Martens, & Scrutchfield, 1982). Ancak tay kızgınlığı etiyolojisinde bahsedilen birçok sebebin aksine anne sütü ile beslenmeyen öksüz taylarda da benzer zamanlarda ishal olguları görülmüştür. Johnston ve ark. (1970) doğum sonrası iki hafta boyunca kısrakların sütlerinde incelemelerde bulunmuşlar ve tay kızgınlığı ishalinin kısrağın süt kompozisyonunun değişmesi ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Bu görüşü destekler nitelikte başka bir çalışmada ise tay kızgınlığı ishali döneminde gastrointestinal sistemdeki mikroflora oluşumu sırasında fekal kompozisyonun değişiminden söz edilmektedir (Masrı, Merritt, Gronwall, & Burrows, 1986). Aynı çalışmada Masrı ve ark. (1986) tay kızgınlığı dönemindeki ishali ince bağırsak mukozasındaki hipersekresyon ile artan sıvı ve elektrolitlerin henüz olgunlaşmamış olan kolon tarafından kompanze edemeyişinden ötürü şekillendiğini belirtmiştir. Sonuç olarak tay kızgınlığı ishali herhangi bir tedaviye gerek duyulmadan 4-5 gün içerisinde kendi kendine iyileşmesi beklenen bir ishal türüdür. Eğer ishal uzun süre

devam ederse ve tayın genel durumu kötüleşirse altında yatan diğer sebepler incelenmelidir.

Gıdaya bağlı ishaller hem annesinin yanında olan taylarda hem de öksüz taylarda karşımıza çıkabilmektedir. Yüksek süt verimi olan kısırakların taylarında sindirilemeyen laktozdan kaynaklanan osmotik ishaller ile karşılaşmaktadır. Süt tozlarının doğru hazırlanmamış veya yanlış tüketilmiş olması da ishale neden olmaktadır (Cymbaluk, Smart, Bristol, & Pouteaux, 1993).

Kendi istekleri ile kum veya benzeri mukozayı irrite edici materyal tüketen bazı taylarda, intesitinal mukozanın irritasyonu sonucu ishal olguları ile karşılaşmaktadır. Olguların bazıları medikal tedavi ile düzelmekte iken bazılarında ise cerrahi girişimler gerekmektedir (Hotwagner, & Iben, 2008).

2. 6. 2. 2. Bakteriyel İshaller

Taylarda ishale neden olan ve en sık izole edilen bakteriler *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia coli*, *Rhodococcus equi* ve *Campylobacter spp.* dir (Palmer, 1985).

Taylarda bakteriyel enteritis olgularında en sık karşılaşılan etkenlerinden birisi *Salmonella spp.* 'dir. Serotipler arasında ise en sık rastlanana *S. Typhimurium*'dur (Palmer, 1985). Enfeksiyonun bulaşması attan ata ve çevre kaynaklı olmaktadır. Atların yüksek oranda etkeni taşıyıp, saçıcı olmaları hastalığın çevreden bulaşmasının en önemli nedenleri arasında görülmektedir. Atların yaklaşık %10'nun asemptomatik *Salmonella* saçıcısı olduğu ve kalabalık popülasyonlarda kısırakların tayları kontamine ettikleri bildirilmiştir (Palmer, & Benson, 1985).

Salmonellalar her yaş grubu atta ishale neden olabilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalar neticesinde taylarda görülen *Salmonella* enfeksiyonlarının mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Frederick, Giguère, & Sanchez, 2009). Bir tayda en muhtemel enfeksiyon kaynağı ya kendi annesi ya da yakınlarındaki başka bir taylı kısıraktır. Hastalığın şekillenmesinde birçok belirleyici faktör bulunmaktadır. Bunlar; tayın veya atın bağışıklığı, bağışıklığı olumsuz yönde etkileyecek stres faktörleri, maruz kalınan bakteri yükü ve virülensi olarak sıralanabilir. Palmer ve ark. (1982) akut salmonellozis geçiren erişkin atların daha öncesinde ciddi bir stres faktörü ile karşı karşıya kaldıklarını belirtmişlerdir. Tayların

ise ciddi bir stres faktörü olmaksızın salmonella enfeksiyonlarına daha duyarlı oldukları belirtilmektedir. Stresin erişkin atlarda intestinal floranın değişmesine neden olduğu bilinirken, taylarda henüz yeni oluşan intestinal flora üzerine etkisinin olamayacağı düşünülmektedir (Palmer, 1985).

Salmonellozis taylarda klinik olarak tay kızgınlığı gibi basit bir enteritis tablosuyla ortaya çıkabilirken, diğer yandan ciddi bir septisemi olgusuna da dönüşüp, mortalitesi yüksek de seyredebilir. Taylarda ilk 24-48 saatte yüksek ateş, depresyon, orta şiddette sancı, taşikardi ve toksikasyon belirtileri gözlenir. Birçok olguda ishal bulguları bahsedilen diğer belirtilerden sonra şekillenir. Şekillenen ishal genellikle koyu renkli, oldukça pis kokuludur ve bazı olgularda birkaç günden 3-4 haftaya kadar sürebilir (Palmer, 1985). Enterokolitis şekillenip iyileşen taylarda ilerleyen günlerde etkenin kemiklere, eklemlere, santral sinir sistemine ve göbek kordonuna yerleşmesiyle bakteriyemi tablosu gelişebilmektedir (Palmer, 1985).

Hastalığın tanısında en etkili ve kesin yol dışkı örneğinden etken izolasyonudur. Dışkı örneği alınmadığı takdirde rektal svap alınabilir, ancak dışkı örneği kadar kesin sonuç vermemektedir. Etken izolasyonu için kesin sonuç alınana dek birkaç kez daha ekim yapmanın faydalı olacağı bilindiğinden, salmonella'dan şüphelenilen olgularda en az 5 ekimin yapılması gerektiği belirtilmektedir (Palmer, & Benson, 1985). Hastalıkta laboratuvar bulguları arasında nötropeni, lenfopeni, hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi, hipokalsemi, asidemi ve kreatinin artmasına bağlı azotemi sayılabilir (Palmer, 1985).

Hastalığın tedavisinde şayet uygun antibiyotik seçimi yapılmaz ise normal intestinal flora hasara uğrayıp etkenin daha da iyi kolonize olmasına ortam yaratabilir. Öte yandan bölgede yoğun bir antibiyotik kullanımı mevcut ise birçok etkende direnç faktörü olan plazmitlerin patojen mikroorganizmalara da geçişi ile direnç gelişmesi söz konusu olmaktadır (Tompkins, 1982). Bu yüzden antibiyotik seçimine özen gösterilmelidir. Antibiyotik kullanımı ishali seyri kısıltmasa da bakteriyemi durumlarında sekonder enfeksiyonları önleme konusunda katkı sağlayacaktır.

Enfeksiyonun yayılımı iyi bir yönetim ile azaltılabilir. Stres faktörlerinin ortadan kaldırılması büyük önem taşır. Bunun yanında periyodik antiparaziter programı uygulanmalı ve beslemeye özen gösterilmelidir. Çiftlikte atlar durumlarına göre ayrı alanlarda tutularak birbirleri arasındaki temas önlenmelidir. Tüm bunların

yanında hijyen koşullarının da üst seviyede tutulması ile enfeksiyonun taylar arasında bulaşma riski en aza indirgenmelidir.

Yapılan birçok çalışmaya göre salmonelladan sonra en sık gözlenen ve bakteriyel enteritise neden olan diğer bir etken Clostridiumdur (East, Savage, Traub-Dargatz, Dickinson, & Ellis, 1998; Netherwood ve ark., 1998). Clostridial etkenler özellikle erişkin atlarda daha yaygın görülür. Taylar herhangi bir klinik belirti göstermeksizin *C. difficile* ve *C. perfringens tip A* etkenlerini taşıyıp saçabilmektedirler (Tillotson ve ark., 2002). *Clostridium perfringens* ve *Clostridium welchii tip B* ve *C* 1-2 günlük taylarda nekroze hemorajik enteritise sebep olmaktadır (Urquhart, 1981; Whitlock,1975). Båverud ve ark. (2003) enfeksiyonun primer olarak gelişebilmekle birlikte antibakteriyel kullanımı sonrasında da ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Olgular genellikle sporadik olarak seyretmektedir. Birçok olguda klinik belirtiler ortaya çıkmadan ölüm gözlenebilmektedir. Klinik belirti gösteren taylarda ise akut kolik belirtileri ile birlikte hemodinamik mekanizma bozuklukları görülmektedir. İntestinal mukozada gelişen nekroz sonrasında dekompanzasyon ile sekonder bakteriyemi gelişmektedir. Enfeksiyondan etkilenen taylarda durgunluk, yüksek ateş, depresyon, sancı hali, kanlı dışkı gözlenirken, ilerleyen ciddi olgularda agoni ve 48 saat içerisinde ölüm ile karşılaşılır. Bu hastalıkta görülen klinik patolojiler arasında panlökopeni, hipoproteinemi ve hiperfibrinojemi sayılmaktadır. Genel olarak pasif transfer yetmezliği olan tayların daha fazla etkilendiği görülmüştür. Etken toprakta ve normal intestinal florada bulunduğundan hastalığın tanısında önemli olan şekillenen spesifik lezyonları ve toksini belirlemektir (East ve ark., 1998; Palmer, 1985).

Taylarda enteritise neden olan diğer mikroorganizmalar arasında *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus spp*, *Aeromonas spp*, *Rhodococcus equi* ve *Laswsonia intracellularis* sayılabilmektedir. Bu etkenler arasındaki *R. equi* genellikle pulmoner bir patojen olmasına rağmen bazı taylarda abdominal apse, lenfadenitis, peritonitis, hepatitis ve enterokolitis gibi ekstrapulmoner lezyonlara da sebep olabilmektedir (Browning ve ark., 1991; Reuss, Chaffin, & Cohen, 2009). Özellikle *R. equi* ile enfekte olan çiftliklerde 30 günden daha büyük tayların %74'ünde ekstrapulmoner lezyonlar ile karşılaşılmaktadır (Reuss ve ark., 2009). Daha yaşlı olan taylarda ise (3-12 aylık) *L. intracellülaeris* kaynaklı proliferatif enteropatiler ile

karşılaşmaktadır. Bu hastalarda ishal ve vücut kondüsyonunda düşüş gözlenmektedir. Enfekte olan taylarda abdominal ultrasonografide hastalık için karakteristik bir bulgu olan ince bağırsakların duvarlarında kalınlaşma tespit edilir. Laboratuvar bulgularında ise hiponatremi ve hipoalbuminemi gözlenir. Etkilenen ve agresif tedavi sonrasında klinik olarak iyileşen tayların zayıf kaldığı ve ekonomik kayba sebep olduğu bilinmektedir (Frazer, 2008).

2. 6. 2. 3. Viral İshaller

Taylarda ishale sebep olan viral etkenler rotavirüs, coronavirüs (Durham, Stevenson, & Farquharson, 1979) ve adenovirüstür (Corrier, Montgomery, & Scutchfield, 1982). Neonatal dönemdeki taylarda en sık rastlanan etken rotavirüs olarak bilinmektedir. Rotavirüs kaynaklı olgular hafif seyredildiği gibi, hayati fonksiyonu da etkileyebilmektedir (Frederick ve ark., 2009). Diğer yandan taylarda ishal üzerine yapılan birçok çalışma ile viral ishal etiolojisinde corona ve adenovirüsün birincil etken olarak kesinleşmediği de belirtilmiştir (Davis, Rush, Cox, DeBey, & Kapil, 2000; Guy, Breslin, Breuhaus, Vivrette, & Smith, 2000; McChesney, England, & Rich, 1973). Slovis ve ark. (2010) sağlıklı ve ishalleri taylarda yaptıkları bir çalışmada önceki yılların aksine patojen coronavirüs ile daha yaygın karşılaşmasına rağmen etkenin gerçek rolünü ortaya koymak adına daha fazla çalışma yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Rotavirüs çoğunlukla at popülasyonunun yoğun olduğu, erişkin atlar veya 0-8 aylık tayların bulunduğu sürülerde yaygın olarak görülür ve subklinik seyreder (Conner, & Darlington, 1980; Conner, Gillespie, Schiff, & Frey, 1983). Rotavirüs enfeksiyonu epidemik bir hal aldığında popülasyondaki tayların neredeyse %100'ü enfekte olmakla birlikte bunların küçük bir oranı klinik belirti göstermektedir (Woode, & Crouch, 1978). Rotavirüs enfeksiyonuna genel olarak 1 aydan küçük taylarda daha sık karşılaşılma ile birlikte 0-2 aylık taylarda da görülmektedir (Conner, & Darlington, 1980). İlk klinik belirtiler 12-24 saat arasında şekillenen sulu ve kokusuz bir dışkı ile iştahsızlık ve durgunluktur. Yüksek ateş değişkenlik gösterir ancak varsa sekonder bir bakteriyel enfeksiyonu akla getirmektedir (Woode, & Crouch, 1978). Şekillenen ishal sonrası bazı vakalarda güçsüzlük ve kilo kaybı ile karşılaşmaktadır. Daha önceki çalışmalarda belirtilen hemogram değerlendirmelerinde lökopeni tablosunun direkt

olarak rotavirüs enfeksiyonu ile ilişkilendirilmediği belirtilmiştir (Woode, & Crouch, 1978). Rotavirüs enfeksiyonunun seyrinde virüsün incebağırsak mikrovililerine hasar vermesin sonucunda intestinal emilim kapasitesi azalır ve luminal sekresyon artar. Olgular genellikle hafif seyretmekteyken bazı olgularda belirgin dehidrasyon ve elektrolit kayıpları şekillenebilmektedir (Mallicote, House, & Sanchez, 2012).

Dışkıdan Rotavirüsün tanısı için birçok yöntem vardır. Bunlar; elektron mikroskopi, immunelektron mikroskopi, immünfloresan ve radyoimmun testtir. Her geçen gün ilerleyen tanı teknolojilerine rağmen sonuçları değerlendirmede daha hassas olunması gerekmektedir. Woode ve Crouch, (1978) klinik belirti göstermeksizin hasta olabilen veya hastalığı saçabilen atlar olduğunu belirlemiştir. Bu sebeple tanı için yapılan analizlerde dışkıda patojen pozitif sonucu alınması hastalığın varlığı veya dışkıda patojen pozitif sonucu alınmaması hastalığın olmadığı anlamına gelmemektedir (Palmer, 1985). Birçok çiftlik hayvanında viral ishaller diğer patojenlerle birlikte seyredildiğinden tanısı komplike bir hal almıştır. Buzağı ve domuzlarda rotavirüs enfeksiyonu bakterilerden *E. coli* ve *Salmonella*, virüslerden ise coronavirüs ile komplike olarak seyretmektedir (Woode, & Crouch, 1978). Taylarda ise rotavirüs enfeksiyonu çoğunlukla *Salmonella* enfeksiyonu ile birlikte seyretmektedir (Eugster, Whitford, & Mehr, 1978). Strickland ve ark. (1982) viral diyare olgularında virüs saçılımının ilk birkaç günde olduğundan tanı amaçlı uygulamaların erken dönemde yapılmasının büyük önem taşıdığını bildirmişlerdir.

Taylarda rotavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu olarak diğer türler için yapılmış atenüe aşılar kullanılmış olsa da (Eugster ve ark 1978; Woode ve ark., 1976) koruma sağladıklarına dair çok az gösterge tespit edilmiştir. Taylarda viral kaynaklı ishallerin en etkili korunma hastalık yönetiminin ve hijyenik tedbirlerin en üst seviyede olmasıyla sağlanabilir. Hastalık etkeni virüsler klinik bulgu göstermeyen taylar tarafından sürekli saçıldığı için olduğundan çiftlik şartlarında oldukça yaygın bulunurlar ve bu da etken eliminasyonunu zorlaştırmaktadır. Çiftlikteki at popülasyonu yoğunlaştıkça salgın riski de artmaktadır. Bu çevrede doğuma hazırlanan kısırakların oluşturduğu kolostral antikolar hastalıkla mücadelede önemli bir pay sahibi olsa da bazen korunmada yetersiz kalmaktadır (Woode ve ark., 1976).

2. 6. 2. 4. Paraziter İshaller

Taylarda paraziter ishal olgularına sık rastlanmamakla birlikte etkenler arasında ilk sırada *Strongyloides westerii* gelmektedir (Martens, & Scrutchfield, 1982; Urquhart, 1981). Martens'e (1979) göre *S. westerii* doğumdan sonraki 2.-3. haftada kısırakların sütünden taylarına bulaşarak hastalığa sebep olmaktadır. Diğer yandan taylarda ishal şekillenbilmesi için kısrağın sütünde bulunan etkenden yaklaşık olarak 100 kat daha fazla miktarda etkene maruz kalması gerektiği belirtilmektedir (Bello, 1982). Hastalığın tedavisinde kısrağa ivermectin (200 µg/kg) uygulaması başarılı olmaktadır (Ludwig, Craig, Bowen, Ansari, & Ley, 1983). Taylarda oxibendazole (15 mg/kg, PO) veya ivermectin (0,2 mg/kg, PO) tedavi protokolünde yer almaktadır (Bowman, 2008).

Bir aydan küçük ishallerde taylarda izole edilmiş diğer bir etken ise *Cryptosporidium parvum*'dur. Hastalık genellikle pasif transfer yetmezliği olan tayların enfestasyonu olarak değerlendirilse de bağışıklık seviyesi iyi olan taylarda da tek başına ya da başka etkenlerle birlikte karşımıza çıkmaktadır. Karşılaşılan olgularda semptomatik tedavi önerilmektedir (Slovis, Elam, Estrada, Thao, & Leutenegger, 2010). Hastalığın zoonoz olması nedeniyle uygulamalar sırasında ayrıca bir hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir (Mallicote ve ark., 2012).

Taylarda ishale neden olan diğer bir potansiyel etken ise *Strongylus vulgaris*'tir. Hastalığın prepatent süresi biraz uzun olduğundan birçok klinisyen bu etkeni göz ardı etmektedir. Ancak tay yaşamının ilk günlerinde etkene yoğun bir şekilde maruz kaldığında etken üçüncü günde mukozaya nüfuz eder ve 14 ile 21. günlerde ileokolik arterde bulunarak sindirim sistemini etkiler ve klinik belirtiler ortaya çıkarabilir (Palmer, 1985). Ortaya çıkan klinik belirtiler arasında yüksek ateş, iştahsızlık, durgunluk, sancı ve ishal sayılabilir (Martens, & Scrutchfield, 1982). Tedavisinde pyrantel (2,64 mg/kg, PO), fenbendazole (10 mg/kg, PO), oxibendazole (10 mg/kg) veya ivermectin (0,2 mg/kg) önerilmektedir (Bowman, 2008).

Paraziter kaynaklı ishallerin tanısı için uygulanan metotlar ile halen bazı etkenler tespit edilememektedir. Bu sebeple paraziter etkenlerin tespiti adına çalışmalara devam edilmelidir. Yaygın olarak tercih edilen gram dışkıda parazit yumurtası sayımı ile tespit edilebilen etkenlere göre antiparaziter uygulama yapılmalıdır (Nielsen, 2012).

Taylarda ishal olgularına tanısal yaklaşımda dikkatli bir fiziksel muayene büyük önem taşımaktadır. Taylarda ishal tespit edildiği dönemde sepsis, solunum stresi veya neonatal ensefalopati gibi diğer birçok durum ile karşılaşılabılır. Bu gibi durumlarda tanıya giderken hemotolojik muayene ve serum biyokimyasal muayene bulguları da değerlendirilmelidir (Mallicote ve ark., 2012).

Taylarda şekillenen ishal vakalarında beraberinde sancı da gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda tanıda abdominal ultrasonografi bağırsak içeriğinin durumu, periton sıvısının varlığı ve miktarı, bağırsak duvarlarının kalınlığı ve lümen genişliği, invaginasyon olup olmadığı, motilitenin durumu gibi birçok sistem ve durum hakkında ayrıntılı fikir verebilmektedir. Bunun yanında ultrasonografi ile abdominosentez yapılacak bölgenin belirlenmesi de mümkündür. Abdomenin radyolojik olarak görüntülenmesi özellikle küçük taylarda tercih edilebilmektedir (Mallicote ve ark., 2012).

Etiyolojik ajanların tespiti her zaman mümkün olmamaktadır. Frederick ve ark.'ın (2009) gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada; kapsamlı tanısal testler kullanarak olguların %55'inde bir veya birden fazla patojenin varlığını tespit etmişlerdir. Test sonuçlarına göre çiftlik bazında hastalığın seyri, yönetimi ve uygulanacak biyogüvenlik önlemleri belirlenir. Sıklıkla uygulanan tanısal prosedürler tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Sık karşılaşılan enfeksiyöz etkenlerin tanı prosedürleri (Mallicote ve ark., 2012)

Etken	Örnek	Test	Test süresi	Yorumlar
<i>Clostridium difficile</i>	Dışkı	Toksin A/B ELISA	Dakika-saat	Yüksek hassasiyet, örnekler mümkünse soğuk olmalı
<i>Clostridium perfringens</i>	Dışkı	Enterotoksin ELISA	Dakika-saat	
<i>Clostridium spp.</i>	Dışkı	Kültür	Gün-hafta	Düşük hassasiyet, örnekler anaerobik yolla gönderilmeli
<i>Salmonella spp.</i>	Dışkı	Kültür	Gün-hafta	Negatif sonuç için 5 örnek değerlendirilmeli
Rotavirus	Dışkı	ELISA	Dakika-saat	Yüksek hassasiyet
Coronavirus	Dışkı	PCR	Saat-gün	
<i>Cryptosporium parvum</i>	Dışkı	Asit fast boyama, IFA	Dakika-saat, Gün-hafta	
<i>Strongyloides westeri</i>	Dışkı	Dışkı yüzdürme	Dakika-saat	5-7 gün prepatent süre
Diğer virüs ve protozoa	Dışkı	Elektron mikroskop	Gün-hafta	Numuneye bağlı olarak düşük hassasiyet

Tedavi prosedürleri; destekleyici tedavi (oral besleme ve sıvı tedavisi), klinik değerlendirmeler ve diagnostik testlerin neticesinde tespit edilen spesifik etiyolojik ajana göre tedavi olarak iki şekilde değerlendirilmelidir (Mallicote ve ark., 2012).

Taylarda ishal olgularında tedaviyi şekillendiren en önemli kriterlerden biri sıvı dengesi olmalıdır. İshalle seyreden olguların çoğunda oral veya IV sıvı takviyesi gerekmektedir. Akut ishal olgularında dehidrasyon hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi, hipokalsemi ve metabolik asidoz şekillenmektedir. Orta derecede bir dehidrasyonda sıvı ve elektrolit gereksinimi normal taze sudan ve/veya elektrolit içeren sıvılardan karşılanabilmektedir. Annesini emmeye devam eden taylarda anne sütü de bu gereksinimi karşılayabilmektedir (Palmer, 1985). Annesini emmede isteksiz olan veya annesini emmeyen hipovolemik taylarda damar içi sıvı desteği gerekmektedir. Değişen hipovolemi derecesine göre verilecek sıvı miktarı belirlenmelidir. Hipovolemik şok belirtileri gösteren enteritis veya enterokolitisli taylarda gastrointestinal kanalda protein kaybı yaşanacağından kristaloid ve kolloid solüsyonların kombinasyonu tercih edilmelidir. Uygulanacak doz 10-20 ml/kg olarak belirlenerek 30 dakika üzerinde, gerektiğinde tekrarlanmak üzere güvenli bir şekilde uygulanabilir (Mallicote ve ark., 2012). İlk volüm resüsitasyonu sağlandıktan sonra idame olarak dengeli elektrolit solüsyonları tercih edilmeli ve yeni doğanlar için 100 ml/kg/gün, 30 günden büyük taylar için 50 ml/kg/gün dozlarında uygulanmalıdır. Elektrolit ve asit-baz durumu aralıklarla kontrol edilmeli ve sonuçlara göre tedaviye yön verilmelidir. Uygulanan tedavideki hedef kan pH'sını 7.2 civarında tutarak sodyum değerinin de aşırı yükselmesini engelleyerek 130 mmol/l civarında kalmasını sağlamak olmalıdır (Magdesian, 2005). Hipoperfüzyon ile ilişkili asidozis durumları genellikle hidrasyon normale döndükten sonra düzelmektedir. Ancak sıvı infüzyonlarına rağmen halen asidozis durumu düzelmiyor ise sodyum bikarbonat desteği sağlanmalıdır. Sodyum bikarbonat baz açığı (mEq);

dehidrasyon derecesi (%) x canlı ağırlık (kg) x 0,3

formülü ile hesaplanır. Hesaplanan sodyum bikarbonat miktarının yarısı yükleme dozu olarak uygulanıp, kalan yarısı ise 12 saat içerisinde verilir. Yükleme dozu olarak uygulanan infüzyon sırasında respiratorik stresi olan taylarda uygulama dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (Mallicote ve ark., 2012). Hipovolemik şok ve hipoproteinemi (total protein <4.00 g/dl) bulguları olan neonatal dönemden büyük taylarda kolloidal çözeltiler tercih edilmelidir (Magdesian, 2003). Ayrıca immun sistemin desteklenmesi ve vasküler onkotik basıncın düzenlenmesi adına HIP kullanımı da önerilmektedir. Bununla birlikte taylarda devam eden gastrointestinal protein kaybı mevcut ise HIP

infüzyonu yükleme dozu veya idame (1-2 ml/kg/saat) şeklinde yapılmalıdır (Porter, & Green, 2003).

Taylarda elektrolit dengesizlikleri ve bikarbonat eksikliklerinde tedavi protokollerine oral takviyeler de eklenebilir. Örnek olarak karbonat (1g = 12 mmol HCO₃) verilebilir. Ayrıca şiddetli olmayan olgularda tuz (1:1-KCl:NaCl) kullanımı da elektrolit dengesini sağlamada yardımcı olmaktadır. Tüm bu uygulamalar gastrik kapasite ve ince bağırsaklara normal geçiş göz önünde bulundurulup, değerlendirilerek nazo-gastrik sonra uygulaması ile gerçekleştirilebilir (Mallicote ve ark., 2012).

Taylarda ishal olgularıyla birlikte kolik de şekillenebilmektedir. Eğer sancı belirtileri çok şiddetli ve kalıcı ise tanısal görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulguları ile olguların cerrahi müdahale gerektirip/gerektirmediğine karar verilmelidir. Tercih edilecek nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar arasında butorfanol (0,05-0,1 mg/kg, IV) kısa süreli yarılanma ömründen dolayı 2 saat aralıklarla kullanılmaktadır (Arguedas, Hines, Papich, Farnsworth, & Sellon, 2008). Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlardan flunixin meglumine (1 mg/kg, IV) taylarda abdominal ağrılar üzerinde diğer analjeziklere göre daha etkili olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca flunixin meglumine anti-endotoksik etkiye de sahiptir. Alfa-2 agonistlerinden ksilazin (0,5-1 mg/kg, IV) ağrının kontrolünde ve hastanın sakinleşip muayenelerin ve uygulamaların yapılmasında kolaylık sağlaması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak genel durumu iyi olmayan taylarda kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğundan dikkatli kullanılmalıdır (Mallicote ve ark., 2012).

Taylarda ishal tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar antidiyaretik ajanlar ve mukoza koruyucularıdır. Bizmut tuzları ve kaolin/pektin oral yolla 2-5 ml/kg dozda günde 2-4 kez uygulandığında antidiyaretik etkinin yanında enterik mukoza koruyucu etkiye de sahiptir. Adsorban olarak ise aktif kömür kullanılmaktadır. Weese ve ark. (2003) adsorban olarak smektiti (di-tri-octahedral smectite) 30 ml oral yolla her 12 saatte bir uygulandığında klostridyal toksinler üzerine etkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca atlarda ishal tedavisinde *Saccharomyces* türlerini içeren probiyotiklerin kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (Desrochers, Dolente, Roy, Boston, & Carlisle, 2005; Weese, & Rousseau, 2005).

Enterokolitis olgularında gastrik ülser koruyucu uygulamalar tedavinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda taylarda gelişebilecek ülser

durumlarını engellemek adına oral yolla omeprazol (1 mg/kg, PO, G1K), ranitidin (6,6 mg/kg, PO, G3K) veya sükralfat (10-20 mg/kg, PO, G3K) tedavi protokollerine eklenebilir (Mallicote ve ark., 2012).

Günümüzde genel olarak ishal olgularının tedavisinde antibakteriyel kullanımı oldukça yaygın olmakla birlikte, ishale neden olan etkenin tespiti ve ona duyarlı antibakteriyel ilacın belirlenmesi dışında kullanımı önerilmemektedir. Eğer ishale sebep olan etken tercih edilen antibakteriyel ilaca duyarlı değilse patojen mikroorganizmanın kolonizasyonuna destek sağlayabilir. Ayrıca patojen bakteriyel etkenlerin haricinde bir ishal şekillenmiş ise antibakteriyel kullanımı bağırsak florası üzerinde olumsuz etki yaratarak sekonder bir enfeksiyon gelişmesine de ortam yaratabilir. Bununla birlikte viral kaynaklı olduğu tespit edilen ishallerde de antibakteriyel ilaç kullanımı önerilmemektedir. Ancak tayların genel durumunda bozulma ve bakteriyemi durumu söz konusu ise tedavi protokollerinde uygun antibakteriyel ilaçlar tercih edilmelidir (Palmer, 1985). Özellikle neonatal dönemdeki taylarda bakteriyel enfeksiyonlar ile daha sık karşıldığından geniş spektrumlu antibakteriyellerin kullanımı önerilmektedir (Frederick ve ark., 2009). Geniş spektrum antibakteriyel tedavi olarak amikasin (22-25 mg/kg, IV, G1K) veya gentamisin (6,6 mg/kg, IV, G1K), potasyum penisilin (22,000-44,000 IU/kg, IV, G4K) veya ampisilin (25 mg/kg, IV, G4K) ile kombinasyonu önerilmektedir (Corley, & Hollis, 2009). Etken spesifik olarak tercih edilen ajanlar arasında *Salmonella* kaynaklı enfeksiyonlarda yukarıdaki belirtilmiş geniş spektrum kombinasyon (Corley, & Hollis, 2009), klostridyal enfeksiyonlarda metronidazol (15 mg/kg, PO, G3-4K) (Sweeney, Sweeney, Soma, Woodward, & Charlton, 1986), rhodococcal enterokolitis olgularında pnömoni tedavisine benzer şekilde makrolit (azitromisin 10 mg/kg, PO, G1K veya klaritromisin 7,5 mg/kg, PO, G2K) ve rifampin (5 mg/kg, PO, G2K) kombinasyonu (Mallicote ve ark., 2012) tercih edilebilir.

2. 7. Akut Faz Yanıt Reaksiyonu

2. 7. 1. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (AFY) vücutta şekillenen yangı, enfeksiyon, travma, neoplastik oluşumlar, immun sistem fonksiyon bozuklukları, paraziter enfestasyonlar ve yaralanmalar sonrasında meydana gelen, spesifik olmayan, sistemik ve metabolik

yanıtların bir bütünüdür. Diğer bir deyişle AFY bahsedilen tüm bu etkenlere karşı vücudun verdiği yanıt ile ilgili olarak meydana gelen ve karaciğerin sentezlediği plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklar olarak belirtilebilir. Aynı zamanda organizmada şekillenen doku yıkımlanmasının ardından ilgili bölgede yangısal mediatörlerin başlattığı lokal ve sistemik kompleks bir yanıtıdır (Gruys, 1994; Petersen, Nielsen, & Heegard, 2004). Şekillenen bu lokal ve sistemik reaksiyonlar geniş etki alanı olan yangısal mediyatörlerden sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin, vazoaktif aminlerin, proteazların, pıhtılaşma ürünlerinin, lipid mediyatörlerinin salınımı sonrasında gerçekleşmektedir (Olson, Hellyer, & Dodam, 1995). Oluşan lokal reaksiyonlar arasında çeşitli kimyasal mediyatörlerin salınımı, trombosit kümeleşmesi, vazodilatasyon, yangı bölgesine lökosit transferi ve kapillar geçirgenlikte artış sayılırken (Hirvonen, 2000) sistemik reaksiyon olarak ise hormonal, metabolik, nöroendokrin ve hematopoetik değişikliklerin yanında akut faz proteinlerinin (AFP) hepatik salınımlarında azalma veya artış şekillenmektedir (Ceciliani, Giardino, & Spagnolo, 2002; Habif, 2005; Van Leeuwen, & Van Rijswijk, 1994). AFY sırasında yangısal reaksiyonlar ile açığa çıkan sitokinler kortikotropin releasing hormon salınımını uyararak böbrek üstü bezlerinden kortizol ve kortikotropin hormonlarının artışına neden olmaktadır (Gabay, & Kushner, 1999).

AFY vücudun birçok sistemi üzerinde etkisi olan hem akut hem de kronik yangısal durumlarda gelişebilen bir dengeleme sürecidir (Jacobsen, & Andersen, 2007; Onat, Emerk, & Sözmén, 2002). Bu süreç boyunca AFY'nin bazı etkileri ortaya çıkmaktadır. AFY'nin yararlı etkileri organizmada zararlı etki yaratabilecek atıkların temizlenmesi, hücre, doku ve organların normal fonksiyonlarına geri dönmelerinin sağlanması, proinflamatuvar etkilerin aktive olması gibi organizmanın şekillenen yangısal reaksiyonlardan daha az etkilenmesinin sağlanmasıdır. Diğer yandan sekonder amiloid birikimi, septik şok ve anemi zararlı etkileri arasında sayılmaktadır (Baumann, & Gauldie, 1994; Gruys, Toussaint, Niewold, & Koopmans, 2005).

Yangısal durumu oluşturan etmenlerin ortadan kalkması neticesinde AFY'nin son bulduğu belirtilmektedir. Bu sayede organizmanın normal fonksiyonlarına geri dönmesi söz konusudur. AFY şekillenen yangısal duruma bağlı olarak kısa sürede son bulabildiği gibi, bazı durumlarda kronik bir hal de alabilmektedir (Baumann, & Gauldie, 1994).

2. 7. 2. Akut Faz Proteinleri

Yangı, enfeksiyon, hücre tahribatı, travma, stres, immunolojik bozukluklar ve hatta bazen doğum gibi uyarıcılar neticesinde vücutta bazı proteinlerin üretiminde azalma veya artış meydana gelmektedir. Bu gibi durumlarda çoğu karaciğer orjinli olan ve plazma konsantrasyonundaki miktarları %25'ten fazla artan veya azalan proteinlere AFP denir. Sağlıklı hayvanların kanlarında düşük seviyelerde bulunan AFP yangı şekillendiğinde konsantrasyonları hızla artmakta ve bir yangı indikatörü olarak rol almaktadır. Yangısal olaylarda oldukça önemli yere sahip olan AFP fonksiyonları değerlendirildiğinde homeostazın düzenlenmesi ve mikrobiyal üremeyi sınırlandırma gibi yangısal ve immünolojik reaksiyonlarda görev aldıkları görülmektedir (Diker, 1998).

AFP kandaki konsantrasyonlarının azalması ve artmasına göre sırasıyla negatif ve pozitif AFP olarak sınıflandırılmaktadırlar. Transferin, albümin, retinol bağlanma proteini ve prealbumin negatif AFP olarak değerlendirilirken; C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA), fibrinojen (Fb), seruloplazmin (Cp), haptoglobin (Hp) ve alfa1-asid glikoprotein (α 1-AGP) pozitif AFP olarak değerlendirilmektedir (Gruys, 1994; Petersen ve ark., 2004).

AFP'nin önemli görevleri bulunmaktadır. Bunlar savunma mekanizmasının ilk sırasında yer alarak doku hasarının ve inflamasyonun yayılmasını önlemek, yangısal reaksiyonlarda konağın immun yanıt geliştirmesini hazırlamak, yangısal yanıtı regüle etmek, kompleman sistemini aktive etmek, doku rejenerasyonuna katkı sağlamak, fagositoz sonucunda ortaya çıkan artıkları temizlemek ve bazı patojenlerin opsonizasyonunu sağlamaktır (Gauldie, Richards, Harnish, Lansdorp, & Baumann, 1987; Gruys ve ark., 2005; Onat ve ark., 2002;).

AFP sentezi çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan faktörler tarafından uyarılmaktadır. Bazı AFP sentezini TNF, steroidler ve hepatosit uyarıcı faktör gibi glikoproteinler arttırırken, IL-1 ve IL-6 çoğu AFP sentezinde rol alır. Türler arasında AFP'nin dağılımları farklılık göstermektedir. Örneğin insanlarda konsantrasyonu çok belirgin artan bir AFP, ratlarda daha az oranda artabilmektedir. Bununla birlikte AFP'nin sentezi ve konsantrasyonları hayvanlar arasındaki türlere göre de değişiklik gösterebilmektedir. Örnek olarak C-reaktif protein atlar ve sığırlar için önemli bir akut faz proteini değilken, insan ve köpekler için oldukça önemli rol oynamaktadır (Diker,

1998). AFP çoğunlukla şekillenen uyarımlardan sonraki 8. saat içerisinde reaksiyon vermeye başlarlar ve 24-48 saatte maksimum kan konsantrasyonuna ulaşırlar. Ayrıca tümöral olgularda kan konsantrasyonlarında yüksek değerler saptanırken, doğum, yoğun egzersiz ve sıcak çarpması gibi durumlarda orta seviyelerde değişimler gözlenmektedir (Habif, 2005).

Akut faz proteinlerin büyük bir bölümü insan hekimliği alanında son 15-20 yıllık süreçte ayrıntılı bir şekilde incelenmiş olup, günümüzde hastalıkların tanı, takip ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır (Maraş, & Kiraz, 2006). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda AFP'nin veteriner hekimlikte de önemli kullanım alanlarının olduğuna dikkat çekilmektedir (Gökce, & Bozukluhan, 2009). AFP klinik belirti göstermeyen subklinik enfeksiyonları veya farkına varılamayan yangısal reaksiyonları ortaya koyabilen bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Şekillenen enfeksiyon veya yangısal reaksiyonlar bir süre sonra ilerleyerek sepsis, çoklu organ yetmezliği gibi onarılması güç durumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle erken dönemde vücutta şekillenen reaksiyonları ortaya koyan biyo-belirteçlerin araştırılması ve pratikte kullanımını büyük önem arz etmektedir (Pepys, 1981).

AFP arasında ilk keşfedildiği bildirilen CRP; tespit edildiği yıllardan bugüne beşerî hekimlikte hastalıkların çoğunda tanı ve tedavi etkinliğinin ortaya konmasında çoğu hekim tarafından tercih edilen bir indikatördür (Pepys, 1981). Veteriner hekimlikte konu ile ilgili çalışmalar 1990'lı yılların başlarından sonra hız kazanmıştır (Kent, 1992; Nunokawa ve ark., 1993). Yapılan çalışmalar ile gerek birçok hayvan türünde prognostik süreçlerin belirlenmesinde ve gerek çiftlik hayvanlarının sürü sağlığının yönetiminde AFP'nin değerlendirilmesi yapılmıştır (Gånheim, Alenius, & Waller, 2007; Hulten ve ark., 1999; Hulten, Sletten, Bruun, & Marhaug, 1997; Vandenplas, Moore, Barton, Roussel, & Cohen, 2005). AFP'nin belirlenmesi ve klinik süreçte takip edilmesi ile subklinik yangısal durumların değerlendirilmesi yapılırken inflamasyonun durumu, süresi ve etkisinin net bir şekilde doğrulanmasıyla tedavilere zamanında başlanarak, sürü içerisinde olası salgınlara önüne geçilebilmektedir.

2. 7. 2. 1. Serum Amiloid A

Atlarda pozitif AFP'i arasında ilk sırada SAA gösterilmektedir. Genel olarak akut faz yanıt sırasında hepatositlerden salınan SAA yangısal reaksiyon

şekillendiğinde plazma konsantrasyonu en kısa sürede belirgin şekilde artan, yangısal durum ortadan kalktığında ise kısa sürede normale dönen AFP olarak değerlendirilmektedir (Petersen ve ark., 2004). İlk olarak 1986 yılında izole edilen SAA'nın (Husebekk, Husby, Sletten, Marhaug, & Nordstoga, 1986), daha sonraki yıllarda devam eden araştırmalar ile atlarda enfeksiyöz hastalıklar ve post-operatif durumların tanısında diğer yangısal biyobelirteçlerden daha değerli olduğu belirlenmiştir (Pepys ve ark., 1989). SAA diğer AFP'ne göre daha anlamlı ve kolay değerlendirilmesini sağlayan bazı özelliklere sahiptir. Herhangi bir hastalık veya inflamasyon halinde SAA plazma konsantrasyonunun hızlı ancak şiddetli olmayan düzeylerdeki değişimi dahi olguların prognozu hakkında anlam ifade etmektedir. Yarılanma ömrünün kısa oluşu, hastalık seyrine göre aynı şekilde azalması ve artışı diğer AFP'ne göre hastanın takibi anlamında daha verimli sonuçlar vermektedir. İnflamasyon sırasında akut dönemde yanıt verdiği bilinen SAA atlarda önemli biyobelirteçlerden biridir. Kandaki SAA konsantrasyonu, doğru zamanda analiz yapılırsa, birçok hastalık sırasında doku hasarını ortaya koymaktadır. Ayrıca sahada performans gösteren atların stres durumunun ortaya konmasında rutin olarak yapılan SAA analizlerinin atların genel sağlık kondüsyonlarının belirlenmesinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Jacobsen, & Andersen, 2007). Öte yandan yapılan birçok çalışma ile SAA analizlerinin bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda oldukça anlamlı sonuçlar verdiği ortaya konmuştur. Araştırmalar SAA'nın değerlendirilmesinin bakteriyel bir enfeksiyonun varlığı ve viral bir enfeksiyonun saçılımı gibi kritik noktalarda önem arz ettiğine değinmiştir (Pepys ve ark., 1989). Hulten ve ark. (1999) Equine Influenza ile enfekte atların klinik seyirlerinde solunum sistemi belirtilerinin şiddeti ile SAA serum düzeyleri arasında belirgin bir benzerlik olduğu bildirilmişlerdir.

Sağlıklı atlarda SAA plazma konsantrasyonu 0,5-20,0 mg/lt aralığında bulunmaktadır. SAA'nın farklı izoformları mevcuttur. Enfeksiyon, inflamasyon ve travma şekillendiğinde karaciğer tarafından SAA1 ve SAA2 sentezlenirken, akciğer, meme bezi, yağ dokusu ve sinoviyal sıvısından ise SAA3 sentezlendiği belirtilmektedir (Badolato ve ark., 2000; Hulten ve ark., 1997; Weber, Weber, McDonald, & Larson, 2006). Yarılanma ömrünün kısa olan SAA, diğer AFP'ne göre tanısal yaklaşımlarda daha fazla tercih edilmekle birlikte, hastalıklarda nüks şekillenip şekillenmediğini belirlemede de oldukça önemli rol oynamaktadır (Belgrave, Dickey,

Arheart, & Cray, 2013; Crisman, & Scarratt, 2008). Bununla beraber SAA düzeyinin ateş ve nötrofil olmadığı durumlarda bile gizli bir enfeksiyon veya malignitenin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (Batirel, Gencer, & Özer, 2003).

Atlarda sıklıkla tercih edilen AFP'nden olan SAA'nın yangısal reaksiyonlar sırasında fizyolojik olarak görevi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan araştırmalar neticesinde 3 farklı görevi olduğu bildirilmiştir. İlk olarak, kolesterol molekülü bağlayıcı yeteneğinden ötürü periferel dokulardaki kolesterolün karaciğere naklini sağlayarak; kolesterole bağlı damar içi tıkanıklıkların da önüne geçilmesi için bir mekanizma oluşturduğu belirtilmektedir (Banka ve ark., 1995; Manley, Ancsin, & Kisilevsky, 2006). Bununla birlikte SAA nötrofil ve monositlerin yangılı dokuya ulaşması ve yapışmasında görev alarak hücrel göç etkinliğini düzenler ve bu sayede immunmodülatör etki oluşturmaktadır (Badolato ve ark., 1994). Ayrıca SAA'nın fagositoz etkinliğinin artırılmasında, fagositlerin göç durumunun ve doku yenilenmesi sırasında doku yıkımlanmasının organizasyonunda da görev aldığı öngörülmektedir (Xu ve ark., 1995).

Tablo 2. Atlarda kandaki SAA düzeyinin arttığı olgular (Jacobsen, & Andersen, 2007)

Hastalık sınıfı	Tanı	Referans
Eklem hastalıkları	Deneyisel oluşturulmuş septik artrit	Hulten ve ark., 1999 Hulten ve ark., 2002 Jacobsen ve ark., 2006 Jacobsen ve ark., 2006
	Doğal septik artrit	Pepys ve ark., 1989 Jacobsen ve ark., 2006
Aseptik lokal inflamasyon Operasyon	Kas içi terebentin yağı enjeksiyonu Laparotomi Diğer cerrahi prosedürler	Nunokawa ve ark., 1993 Nunokawa ve ark., 1993 Pepys ve ark., 1989 Pollock ve ark., 2005
	Kastrasyon	Nunokawa ve ark., 1993 Hulten ve ark., 1999 Jacobsen ve ark., 2005
Bakteriyel enfeksiyon	Taylarda septisemi	Chavatte ve ark., 1992 Stoneham ve ark., 2001 Hulten, & Demmers, 2002
	Pnömoni (R. equi)	Chavatte ve ark., 1992 Hulten, & Demmers, 2002
	Taylarda fokal enfeksiyonlar, (apse, septik artrit)	Stoneham ve ark., 2001
	Gurm	Pepys ve ark., 1989
Viral enfeksiyon	Taylarda EHV-1 enfeksiyonu	Chavatte ve ark., 1992 Pepys ve ark., 1989 Hulten, & Demmers, 2002
	Atlarda EHV-1 enfeksiyonu Equine Influenza enfeksiyonu	Pepys ve ark., 1989 Hulten ve ark., 1999 Hulten ve ark., 1999
Gastrointestinal hastalık	Taylarda ishal ve enteritis Sancı	Nunokawa ve ark., 1993 Nunokawa ve ark., 1993 Vandenplas ve ark., 2005
Enfeksiyöz olmayan neonatal hastalık	Zeyirlik, prematür doğum, neonatal hioksik işemik ensefalopati, güç doğum ve mekonyum sancısı	Chavatte ve ark., 1992
Reprodüktif hastalık	Septik abort Doğum	Husebeek ve ark., 1986 Pepys ve ark., 1989 Nunokawa ve ark., 1993
	Etiyolojisi belirlenememiş abortlar	Nunokawa ve ark., 1993

2. 8. Stres, Etkileri ve Kortizol

Stres, hayvan türleri üzerinde olumsuz etkileri olan refleks bir reaksiyondur. Genel olarak hayvanın oluşan farklı şartlara uyum sağlama aşamasında homeostazısında ve metabolizmasında değişimlerin gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Stres sonrası organizmanın doğal dengesi bozularak bazı biyolojik yanıtlar gelişmektedir. Bunlar iç ve dış stres etmenlerine karşı geliştirilen ve spesifik olmayan davranışsal, fizyolojik ve anatomik bir dizi biyolojik yanıt olarak ifade edilmektedir. Oluşan yanıtlara örnek olarak hayvanın büyümesinde gerileme, üreme, bağışıklık ve sindirim sistemi fonksiyonlarında bozuklukların görülmesi sayılmaktadır (Kelley, 1980).

Canlının karşılaştığı strese tepki olarak verdiği yanıt, merkezi sinir sisteminin stres etmenini potansiyel bir tehdit şeklinde farketmesi ile başlamaktadır. Diğer bir söylem ile hayvanın karşılaştığı stres faktörlerini nasıl algıladığıyla paralel bir şekilde

etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte verilen fizyolojik yanıtlar ve oluşan biyolojik savunma mekanizması alarm, adaptasyon ve tükenme dönemi olmak üzere 3 grup altında incelenmektedir. Stres faktörü öncelikle sinirsel-hormonal olaylar sırasıyla başlatmaktadır. Stres sonrası oluşan uyarı hipotalamusa giderek kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salınımına neden olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı aktif hale getirir. CRF ön hipofizi uyarır ve buradan ACTH hormonu salgılanır ve bu da dolaşım vasıtasıyla adrenal bezlere giderek glikokortikoidlerin salınımını artırır. Adrenal bezler canlının bulunduğu ortama adapte olmasında büyük öneme sahip çok fonksiyonlu endokrin organlardır. Bu sürecin tamamlanması zaman almakla birlikte enerji gerektirmektedir. Bu sırada vücutta adrenal medulladan adrenalin veya noradrenalinin hızlı salınımı ve hepatic adenilsiklaz enziminin aktive olması ile enerji üretiminde artma ve karaciğerde glikojenin glikoza dönüşümü sağlanmaktadır (Siegel, 1985). Değişen bu değerler sonrasında solunum hızı, kan basıncı, kan şekeri ve nabız sayısında ani artışlar görülerek strese karşı oluşturulacak yanıt için gerekli enerji sağlanmaktadır (Cannon, 1935; Hill, 1983). Canlılar yaşadıkları stres sonucunda yanıt olarak akut dönemde kortizol salınımları artmaktadır. Adrenal bezler stres altında oluşan uyarılar ile birçok hormon salgılamaktadır. Adrenal bezler dış kısmı korteks ve iç kısmı medulladan meydana gelir. Korteks kısmı bezin büyük bir kısmını oluşturur ve kortikosteroid hormonların kaynağını teşkil eder. Medulla kısmı ise kateşolaminlerin kaynağıdır. Korteksten salgılanan hormonlardan kortizol ve kortikosteronlar karbonhidrat ve protein metabolizması üzerinde etkileri olması sebebiyle yaşamsal faaliyetler adına büyük öneme sahiptir. Adrenal korteksten salgılanan mineralokortikoidler vücuttaki su ve mineral dengesini sağlayarak bir diğer hayati fonksiyonu düzenlenmektedir. Östrojen, androjen ve cinsiyet steroidlerinin ön maddeleri de adrenal korteksten salgılanarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumu ve sürdürülmesi sağlanır (Berne, Levy, Koeppen, & Stanton, 1993; Yılmaz, 1999).

Stres birçok etmen tarafından şekillenebildiği için etkilerinin tam olarak ölçülebilmesi kolay değildir. Mench'e (1992) göre stres fizyoloji, davranış, verim ve sağlık başlıkları altında incelenmektedir. Stresin belirlenmesini güçleştiren faktörler arasında strese karşı oluşan yanıtın birçok faktör tarafından etkilenmesi ve hayvanlar arasında farklı varyasyonların olması sayılmaktadır (Moberg, 1985). Vücudun strese verdiği tepki canlılar arasında bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin hafif

bir stres etmeni ile karşı karşıya kalan canlı enerji rezervini yeterli olabilecek şekilde kullanır ve stres etmeni ortadan kalktıktan sonra tekrar yerine koyabilir. Şiddetli bir stres etmeni ile karşılaşıldığında biyolojik depolar yetersiz kalacağından diğer biyolojik fonksiyonlar olan bağışıklık, üreme ve büyümenin enerji depoları kullanılacaktır. Bu safhada canlıda patolojik değişimler gelişir ve stres ortadan kalktığında iyileşme süresi daha uzun olmaktadır (Moberg, & Mench, 2000).

Stres faktörlerinin devamlı olması halinde adrenal korteks uyarımı devam ederek kortikosteroid düzeyi yüksek seyretmektedir. Bu durumda dolaşım ve sindirim sisteminde hastalıklar, immünolojik fonksiyon bozuklukları ve metabolik bozukluklar ortaya çıkacaktır. Yüksek seyreden glikokortikoid düzeyleri protein yıkımına, yağlanmanın artması, kan şekerinin yükselmesi ve vücut kondüsyonunun olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda yangısal reaksiyonlar baskılanarak, lenfositler tarafından oluşturulan savunma mekanizma hızı yavaşlar ve antikor üretimi engellenir. İlerleyen dönemlerde durum patolojik bir hal alarak ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Siegel, 1985). Stres altında salgılanan nöroendokrin hormonlardan özellikle glukokortikoidlerin immun sistemi baskıladığı, gastrik ülserasyona sebep olduğu, büyümenin gerilediği ve reproduktif fonksiyonları etkilediği bilinmektedir (Malinowski ve ark., 1990; Mench, & Van Tienhoven, 1986).

Tüm canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için çevrelerindeki iç ve dış kaynaklı değişimlere karşı savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Hayvanlar hayatları boyunca birçok stres faktörüne maruz kalmaktadırlar. Bu bağlamda hayvan refahı ve verimini arttırmak için stres faktörlerinin yönetiminin doğru bir şekilde yapılması kaçınılmazdır. Stres sonrası oluşan etkinin belirlenebilmesi organizmanın doğal dengesini yansıtan vücut sıcaklığı, solunum ve nabız sayısı, bazı hormon konsantrasyonları gibi fizyolojik değişikliklerin belirlenmesi ile mümkün olmaktadır (Altınçekiç, & Koyuncu, 2012). İnsanlarda yapılan bir çalışmada özellikle genç kadınlar birtakım stresörlere maruz kaldıklarında strese bağlı psikosomatik bir hastalık olduğu belirtilen psikojenik ateş gözlenmektedir (Oka, 2015). Benzer durum hayvanlar üzerinde de araştırılarak, sıçan veya fareler yabancı oldukları bir yere veya açık bir alana bırakıldıklarında stres etkisi ile vücut sıcaklıklarında belirgin artış olduğu saptanmıştır (Butterweck, Prinz, & Schwaniner, 2003; Singer, Harker, Vander, & Kluger, 1986; Soszynski, Kozak, & Kluger, 1998). Hayvanların süten kesme dönemi

de benzer şekilde annesinden ayrılan hayvanlar üzerinde farklı bir çevre ile tanıştıklarından ötürü stres etkisi yaratmaktadır. Bu bağlamda çiftlik hayvanlarından domuz ve buzağuların süttten kesilme döneminde oluşan stresin immun sistemin baskıladığını belirten birçok çalışma mevcuttur (Hickey, Drennan, & Earley, 2003; Juul-Madsen, Jensen, Nielsen, & Damgaard, 2010; Kojima, Kattesh, Roberts, & Sun, 2008; Lynch, Earley, McGee, & Doyle, 2010) Son yıllarda taylarda süttten kesilme döneminin de önemli bir stres faktörü olduğu, kalp atım sayısının arttığı (Moons ve ark., 2005) serum kortizol düzeylerinin yükseldiği (Hoffman ve ark., 1995; Malinowski ve ark., 1990; Moons ve ark., 2005; Turner ve ark., 2003) ve taylarda günlük canlı ağırlık artışının da azaldığı belirtilmiştir (Turner ve ark., 2003). Ayrıca diğer stres (egzersiz, transport, hipoglisemi, cerrahi girişimler ve yavaşa ile zapt-ı rapt) faktörleri etkisi altında olan hayvanlarda homeostaz ve metabolizmadaki değişiklikleri simgeleyen hormonal faktörlerden birisi olan kortizolün akut dönemde kandaki düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (Kojima ve ark., 2008; Schmidt ve ark., 2010). Artan kortizol düzeyi eosinofil (EOS) ve lenfosit sayısını azaltıp eritrosit sayısını arttırırken lenfoid dokuda atrofiye neden olur ve immunoglobulin miktarını azaltır. Süttten kesme sırasında oluşan stresin de tayların immun sistemleri üzerine benzer etkiyi yaptığı düşünülmektedir. Bu durum büyük haralarda ekonomik kayıplara neden olabilecek hasarlar doğurabilmektedir (Malinowski ve ark., 1990). Süttten kesme işleminden sonra hem kısrakta (ortalama 24 saat), hem de taylarda (ortalama 48 saat) serum kortizol düzeylerinin yükseldiği ortaya konmuştur (Malinowski ve ark., 1990).

Webster (1981) çiftlik hayvanlarında hayvan sağlığı ve refahıyla birlikte yüksek verimlilik için güvenli bir çevre oluşturulması gerektiğini bildirmektedir. Güvenli çevre; termal konfor (aşırı soğuk/sıcak olmaması), fiziksel konfor (alanların yeterli büyüklükte olması), hastalık kontrolü (enfeksiyon saçılımının azaltılması, enfeksiyonlara direnç gelişimi desteklenmesi) ve davranışsal ihtiyaçların (sosyalleşmenin sağlanması) karşılanması gibi 4 ana başlık altında incelenmektedir (Webster, 1981). Hayvanlar için güvenli bir çevre sağlanırken çevresel stres birçok şart altında olduğundan göz ardı edilmemelidir. Çevresel stres; hayvanların davranışları, sağlık durumları ve verimleri gibi bazı kriterler ile doğrudan veya dolaylı olarak değerlendirilmektedir. Soğuk havalarda vücut sıcaklığının yükselmesi veya koyunların etrafındaki yabancı köpeklerin bulunmasından ötürü panik şekillenmesi

stres etmenlerine karşı doğrudan verilen tepkilere örnek olarak belirtilmektedir. Diğer yandan çiftlik hijyen koşullarının bozulması, yem kalite ve miktarının azalması ile canlı ağırlık kaybı yaşanması stres etmenlerine dolaylı yoldan verilen tepki olduğu bildirilmektedir (Martin, Schwabe, & Franti, 1975). Sürü sağlığı ve sürü refahı adına stres faktörleri dikkatle incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu bağlamda stres faktörleri belirlenirken öncesinde stres oluşturan nedenlerin tespit edililip, ortadan kaldırılması gerekmektedir. Çiftliklerdeki bakım ve besleme şartlarının optimum seviyede olması, yeterli serbest dolaşma alanının organize edilebilmesi, fiziksel travma sebebi olacak etkenlerin ortadan kaldırılması başlıca yapılması gerekenler arasındadır. Hayvanlar üzerinde stresi azaltabilecek bir diğer önemli konu ise hayvan davranışları konusunda ilgili kişilerin bilgi sahibi olmasıdır. Tüm koşulların sağlanması ile istenilen en yüksek verimin elde edileceği bildirilmektedir (Altınçekiç, & Koyuncu, 2012).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Çalışma materyalini anneden ayrılma dönemindeki (<150 günlük yaş) toplam 30 adet sağlıklı safkan İngiliz ırkı tay oluşturdu. Çalışmaya alınan taylar belirlenirken doğum sonrasında pasif transfer yetmezliği tanısı konulmamış olmasına dikkat edildi. Çalışma Türkiye Jokey Kulübü Karacabey Pansiyon Hara'da yapıldı. Çalışmada kullanılan tayların beslenme, padok saatleri, barınma ve diğer yönetsel şartlarının bir örnek olması sağlandı. Tayların tümü düzenli olarak antiparaziter uygulamalara tabi tutuldu. Çalışmada kullanılan tayların annelerinden ayrılma prosedürü direkt ayırma metodu ile yapıldı. Organize edilen programa göre ayrılma günü gelen kısraklar tayının bulunduğu tavladan alınarak görsel ve işitsel bağlantılarının olmayacağı diğer bir tavlaya nakledildi. Taylar ise buldukları bokslarında bırakıldı. Taylara annelerinden ayrılmadan önce temel tay eğitimi verilerek çalışmadaki manüplasyonlara adapte olmaları sağlandı. Annesinden ayrılan taylar; ayrılmadan önce ve sonra canlı ağırlıklarına göre belirlenen aynı rasyon ile beslendi.

Çalışma materyalini oluşturan sağlıklı taylar çalışma (n=20) ve kontrol grubu (n=10) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Planlanan ayrılma günü 0. gün olarak belirlendi. Annesinden ilk ayrılacak grup olarak kontrol grubu belirlendi. Nisan ayı doğumlu olan kontrol grubunun 5. aylarını doldurmaları ile (Eylül) ortalama 166,8 günlük olan taylar annesinden ayrıldı. Nisan ve mayıs ayı doğumlu olan çalışma grubunun tayları ise 5. aylarını doldurmaları ile (Ekim) ortalama 166 günlük iken anneden ayrılma işlemleri tamamlandı.

Çalışma grubu için belirlenen ayrılma gününden 2 gün önce, ayrılma günü (0. gün) ve ayrılma sonrası 7. Gün (-2, 0 ve 7. günler) immunmodülatör olarak inaktif parapox virus ovis içeren ticari preparattan (Zylexis[®], Zoetis) tay başına 2 ml kas içi olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı günlerde kas içi 2 ml serum-fizyolojik uygulaması yapılmıştır. Uygulamaların tümü günün belirlenen aynı anlarında gerçekleştirildi. Taylar doğdukları ilk günden çalışmanın sonlandığı güne kadar temel tay eğitiminin bir parçası olan günlük vücut sıcaklığı kontrolü, yular-yedeğe itaat, bakıcı temasına alıştırma gibi uygulamalardan geçirildi. Bunun sonucunda çalışma boyunca yapılan uygulamaların taylar üzerinde ekstra stres kaynağı oluşturması

engellendi. Bunların yanında tayların canlı ağırlık artışının takibi düzenli olarak 0. gün (ayrılma günü) başlayarak akabinde 7, 14 ve 30. günlerde kaydedildi (Tablo 4). Tüm bu süreçte her iki grubun da hareketlilik, vokalizasyon ve hastalık belirtileri gözlenmiş olup, herhangi patolojik bir bulgu kaydedilmedi.

3.2. Örneklerin Alınması

Kan örnekleri -2, 0, 1, 7 ve 14. günlerde olmak üzere tayların vena jugularislerinden asepsi ve antisepsi kuralları çerçevesinde vacutainer iğneler ile 1'er adet 4 ml'lik EDTA'lı (Vacusera K2E K2 EDTA, Disera, Türkiye) ve 10 ml'lik boş (Vacusera CAT Serum Clot Activator, Disera, Türkiye) kuru tüplere alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Kan örneklerinin alınması

3.3. Laboratuvar Analizleri

Hematolojik muayeneler kan numunesinin alımını takiben aynı gün içerisinde TJK Karacabey At Hastanesi Laboratuvarında bulunan at kanı için kalibre edilmiş otomatik kan sayım cihazında (Abbott Cell-Dyn 3700, Abbott Laboratories, USA) gerçekleştirildi (Şekil 2). Hematolojik analizler kapsamında; total lökosit (WBC), LYM, MON, nötrofil (NEU), bazofil (BAS), eozinofil, eritrosit (RBC), hemoglobin

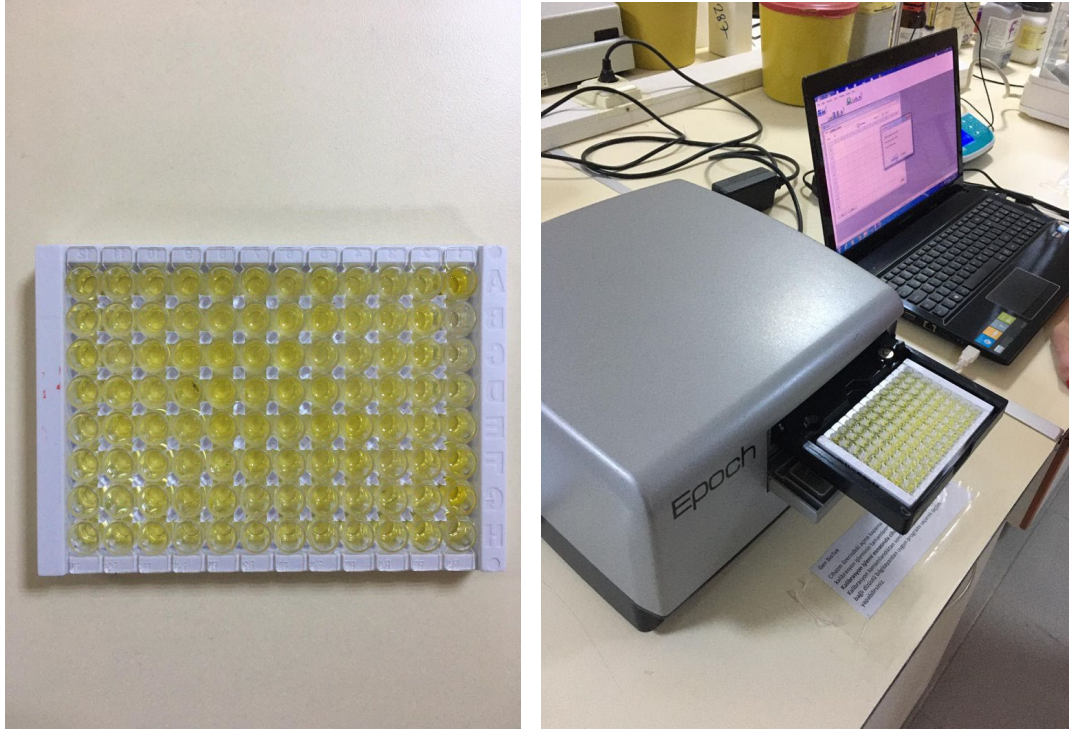
(HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama hemoglobin yoğunluğu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) verileri kaydedildi.



şekil 2. Tam kan sayım cihazı. Abbott Cell-Dyn 3700, Abbott Laboratories, USA

Diğer analizler için steril serum tüplerine alınan kan numuneleri pıhtılaşmayı takiben santrifuj cihazı (CN180, Nüve, Türkiye) kullanılarak 10 dakika ve 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrılıp 1,5 ml'lik ependorf tüplere aktararak analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Serum kortizol, IL-10 ve interferon gamma konsantrasyonları ticari ELISA kitleri ile ölçüldü. Analizler Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. -80°C'de saklanan serum örnekleri analizden bir gün önce +4°C'de çözdüdü. Serum kortizol konsantrasyonlarının ölçümleri at türü spesifik ticari ELISA kitleri (Cor General, CEA462Ge 96 Test, Cloud-Clone Corp., Wuhan, Çin (şekil 3)) kullanılarak ölçüldü. Laboratuvarda serum numuneleri üretici firmanın kit prosedürü doğrultusunda, double-antikor sandviç ELISA tekniği ile çalışılarak Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi.



Şekil 3. Elisa cihazı ve plate. Biotek Epoch®

İnterlöykin-10 konsantrasyonlarının ölçümleri at türü spesifik ticari ELISA kitleri (IL10, Equine, SEA056Eq 96 Test, Cloud-Clone Corp., Wuhan, Çin) kullanılarak ölçüldü. Laboratuvarda serum numuneleri üretici firmanın kit prosedürü doğrultusunda, double-antikor sandviç ELISA tekniği ile çalışılarak Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi.

İnterferon gamma konsantrasyonlarının ölçümleri at türü spesifik ticari ELISA kitleri (IFN- γ , Equine, SEA049Eq 96 Test, Cloud-Clone Corp., Wuhan, Çin) kullanılarak ölçüldü. Laboratuvarda serum numuneleri üretici firmanın kit prosedürü doğrultusunda, double-antikor sandviç ELISA tekniği ile çalışılarak Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi.

SAA verileri ise TJK Veliefendi Hipodromu At Hastanesi laboratuvarında immunoturbidometrik metot ile atlarda kullanımı daha önce onaylanmış (Stoneham, Palmer, Cash, & Rosedale, 2001) ticari kit (LZ test SAA, Eiken Chemical Co, Tokyo, Japonya) kullanılarak biyokimya otoanalizatöründe (Siemens Diemension Xpand, Siemens Healthcare, Türkiye) yapıldı. -80°C'de saklanan serum örnekleri analizden bir gün önce +4°C'de çözündürüldü. Metot prensibi SAA proteinlerinin lateks konjuge tavşan ve fare monoklonal anti-insan SAA antikorlarına bağlanarak

presipitat oluşturması ve bu presipitatın bulanıklılığının spektrofotometrik yöntemle ölçümüne dayanmaktadır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Elde edilen verilerin normalite testleri Shapiro-Wilk yöntemi ile yapıldı. Verilerin betimleyici istatistiksel ıktıları normal dağılan veriler için $\text{mean} \pm \text{SH}$ olarak verilirken normal dağılmayan veriler için median (min-max) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin tekrarlı ölçüm varyans analizi (ANOVA) testi Friedman metodu ile yapıldı. Ayrıca verilerin istatistiksel farklarının ortaya konması amacı ile tekrarlı ölçüm analizlerine ek olarak Mann-Whitney-U testleri de uygulandı. -2, 0, 1, 7. gün ve 14. gün ölçümlerinin kendi aralarındaki kıyaslamaları için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) uygulandı. ıkan sonuçlara göre post-hoc testlerinden Tukey metodu uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkilerin saptanması amacı ile Pearson korelasyon ve Spearman rank korelasyon testleri uygulandı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkilerin saptanması için eşik değerlerine göre spesifite ve sensitivite (ROC) analizi eğrisi grafikleri şeklinde verildi. Cut-off değerleri Youden's J indeksine göre saptanırken istatistiksel farkları EAA (eğri altında kalan alan) değerleri cinsinden verildi (Fluss, Faraggi, & Reiser, 2005). İstatistiksel analizler SPSS v22 ve MedCalc V19 programları ile uygulandı.

Bu alışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 2018-07/06 karar numarası ile 15.05.2018 tarihinde onaylanmıştır. Ayrıca bu alışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje birimi'nin (BAP) HDP(V) – 2020/23 sayılı projesi ile desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma (n=20) ve kontrol (n=10) grubundaki tayları safkan İngiliz ırkı 30 adet tay oluşturdu. Grupların cinsiyet dağılımları ve süttten kesilme gününe göre yaşları Tablo 3’de sunuldu. Buna göre çalışma grubunun anneden ayrıldığı gün olarak kabul edilen 0. günlerdeki tayların saptanan ortalama yaşları $166 \pm 0,87$ gün (mean \pm SE) olarak bulundu. Kontrol grubunu oluşturan tayların 0. gün ortalama yaşları ise $166,80 \pm 1,73$ gün (mean \pm SE) olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubu tayların 0. gün yaşları arasında herhangi bir istatistiki fark tespit edilmedi ($p=0,647$). Annesinden ayrılan tayların cinsiyet dağılımlarının çalışma grubunda 8 dişi (%40) ve 12 erkek (%60); kontrol grubunu oluşturan tayların cinsiyet dağılımlarının ise 3 dişi (%30) ve 7 erkek (%70) olduğu görüldü.

Süttten kesme anında vücut sıcaklığı çalışma grubundaki taylarda kontrol grubundakilere göre (sırası ile $38,23$ °C ve 38 °C; $p=0,026$) daha yüksek iken, süttten kesme sonrası 1. günde (sırası ile $38,41$ °C ve $38,11$ °C; $p=0,003$), 7. günde (sırası ile $38,58$ °C ve $37,81$ °C; $p<0,001$) ve 14. günde (sırası ile $38,17$ °C ve $37,75$ °C; $p=0,009$) kontrol grubundaki taylarda çalışma grubundakilere göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4). Yapılan muayenelerde her iki gruptaki taylarda herhangi bir hastalık bulgusu gözlenmedi.

Süttten kesme anında canlı ağırlık açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,121$). Süttten kesme sonrası ise çalışma grubundaki tayların kontrol grubundakilere göre 7. günde (sırası ile $227,7$ kg ve $213,9$ kg; $p=0,008$), 14. günde (sırası ile $237,05$ kg ve 222 kg; $p=0,003$) ve 30. günde (sırası ile $253,6$ kg ve $234,8$ kg; $p=0,002$) daha yüksek canlı ağırlığa sahip oldukları görüldü (Tablo 4).

Hematolojik muayeneler sonucunda, taylarda çalışma ve kontrol grupları arasında WBC değerlerinin sadece süttten kesme sonrası 7. günde farklılık gösterdiği (sırası ile $12,03$ ve $9,62$ ($\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p=0,007$), kan LYM değerlerinin ise süttten kesme işleminden 2 gün önce (sırası ile $5,66$ ve $4,36$ $\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p<0,001$), süttten kesildiği gün (sırası ile $5,08$ ve $4,12$ $\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p=0,01$) ve süttten kesilme sonrası 1. (sırası ile $4,44$ ve $3,77$ K/uL $\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p=0,02$), 7. günde (sırası ile $5,34$ ve $3,89$ $\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p=0,001$) ve 14. günde (sırası ile $5,26$ ve $4,64$ $\times 10^6/\mu\text{l}$ K/uL; $p=0,04$) çalışma ve kontrol grupları arasında farklı olduğu belirlendi (Tablo 5).

Sütten kesme sonrası 1. ve 14. günde çalışma ve kontrol grubundaki taylarda SAA düzeylerinde istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Sütten kesme öncesi 2. günde çalışma grubundaki taylarda SAA düzeyleri kontrol grubundaki taylara kıyasla daha yüksek iken (sırası ile 79,95 $\mu\text{g/ml}$ ve 74,7 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,002$), kontrol grubundaki taylarda çalışma grubundakilere göre sütten kesme anında (sırası ile 77,3 $\mu\text{g/ml}$ ve 61,9 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,024$) ve sütten kesme sonrası 7. günde (sırası ile 169,2 $\mu\text{g/ml}$ ve 5,65 $\mu\text{g/ml}$; $p<0,001$) daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki taylarda örneklem günlerinde IL-10 düzeylerinde istatistiksel bir fark görülmedi (Tablo 6).

IFN- γ değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki taylarda çalışma grubundakilere göre sütten kesme anında (sırası ile 129603,25 pg/ml ve 262,16 pg/ml ; $p<0,001$), sütten kesme sonrası 1. (sırası ile 598,9 pg/ml ve 318,33 pg/ml ; $p=0,010$), 7. (sırası ile 704,79 pg/ml ve 226 pg/ml ; $p=0,002$) ve 14. günde (sırası ile 845,01 pg/ml ve 326,77 pg/ml ; $p<0,001$) daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Sütten kesme sonrası serum kortizol seviyeleri kontrol ve çalışma gruplarında 1. gün (sırası ile 85,77 ng/ml ve 48,68 ng/ml ; $p=0,023$), 7. gün (sırası ile 89,51 ng/ml ve 48,79 ng/ml ; $p=0,002$) ve 14. günde (sırası ile 117,64 ng/ml ve 49,07 ng/ml ; $p<0,001$) istatistiksel fark olduğu tespit edildi (Tablo 6). Yapılan tekrarlı ölçümler sonrası ileri analizlerde kontrol grubundaki tayların sütten kesmeden önceki 2. gündeki en düşük seviye ile sütten kesme sonrası 1., 7. ve 14. günlerdeki kortizol seviyelerine göre belirgin farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0,05$; Tablo 7).

Çalışmamızda incelenen parametreler arasında yapılan korelasyon testlerinde istatistiki yönden herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Sütten kesme anında, sütten kesme sonrası 1., 7. ve 14. günde IFN- γ ölçümünün belirlenen eşik değerlerine göre spesifite ve sensitivite (ROC) analizi sonuçları Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3, Grafik 4 ve Tablo 8'de, sütten kesme sonrası 1., 7. ve 14. günde kortizol değerlerinin belirlenen eşik değerlerine göre spesifite ve sensitivite analizi sonuçları Grafik 5, Grafik 6, Grafik 7 ve Tablo 8'de sunulmuştur. Buna göre sütten kesme anında $\leq 780,08$ pg/ml eşik değeri ile IFN- γ ölçümünün %100 spesifite ve %100 sensitiviteye sahip olduğu belirlendi ($p<0,0001$). Sütten kesme sonrası 14. günde ise $>75,57$ ng/ml eşik değeri ile kortizol ölçümünün %90 spesifite ve %90 sensitiviteye sahip olduğu belirlendi (EAA=0,950; $p<0,0001$).

Tablo 3. Araştırmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki tayların cinsiyet dağılımları ve anneden ayrılma gününe göre yaşları

Parametreler	Ortalamalar (mean ± SH)
Çalışma Grubu (n=20)	
Anneden ayrılmadan önceki -2.gün yaşlar	164,00 ± 0,871
Anneden ayrılma günündeki yaşlar	166,00 ± 0,871
Anneden ayrılmadan sonraki 1.gün yaşlar	167,00 ± 0,871
Anneden ayrılmadan sonraki 7.gün yaşlar	173,05 ± 0,875
Anneden ayrılmadan sonraki 14.gün yaşlar	180,05 ± 0,875
Kontrol Grubu (n=10)	
Anneden ayrılmadan önceki -2.gün yaşlar	164,80 ± 1,731
Anneden ayrılma günündeki yaşlar	166,80 ± 1,731
Anneden ayrılmadan sonraki 1.gün yaşlar	167,80 ± 1,731
Anneden ayrılmadan sonraki 7.gün yaşlar	173,80 ± 1,731
Anneden ayrılmadan sonraki 14.gün yaşlar	180,80 ± 1,731
Çalışma Grup Cinsiyet	
Erkek	12 (%60)
Dişi	8 (%40)
Kontrol Grubu Cinsiyet	
Erkek	7 (%70)
Dişi	3 (%30)

a-a: P < 0,001

Tablo 4. Çalışma ve kontrol gruplarında vücut sıcaklığı (T, °C) ve canlı ağırlıkların (CA; kg) karşılaştırılması (Ortalama ± SH)

Gruplar	VS-2	VS 0	VS 1	VS 7	VS 14
Çalışma (n=20)	38,12 ± 0,08	38,23 ± 0,07	38,11 ± 0,05	37,81 ± 0,05	37,75 ± 0,09
Kontrol (n=10)	38,07 ± 0,1	38 ± 0,04	38,41 ± 0,06	38,58 ± 0,04	38,17 ± 0,07
P değerleri	0,706	0,026	0,003	< 0,001	0,009
Gruplar	CA 0	CA 7	CA 14	CA 30	
Çalışma (n=20)		222,25 ± 4,38	227,70 ± 4,02	237,05 ± 4,04	253,60 ± 4,77
Kontrol (n=10)		211,70 ± 3,05	213,90 ± 3,07	222 ± 2,49	234,80 ± 2,99
P değerleri		0,121	0,008	0,003	0,002

Tablo 5. Hematolojik muayeneler sonucunda çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiki farklılık belirlenen WBC ($\times 10^6/\mu\text{l K/uL}$) ve LYM ($\times 10^6/\mu\text{l K/uL}$) değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	WBC -2	WBC 0	WBC 1	WBC 7	WBC 14
Çalışma (n=20)	12,31 \pm 0,380	11,06 \pm 0,35	11,63 \pm 0,43	12,03 \pm 0,45	10,68 \pm 0,29
Kontrol (n=10)	11,09 \pm 0,62	11,40 \pm 0,70	11,11 \pm 0,61	9,62 \pm 0,76	10,31 \pm 0,46
P değerleri	0,09	0,63	0,50	0,007	0,487

Gruplar	LYM -2	LYM 0	LYM 1	LYM 7	LYM 14
Çalışma (n=20)	5,66 \pm 0,19	5,08 \pm 0,21	4,44 \pm 0,22	5,34 \pm 0,27	5,26 \pm 0,17
Kontrol (n=10)	4,36 \pm 0,28	4,12 \pm 0,24	3,77 \pm 0,09	3,89 \pm 0,20	4,64 \pm 0,19
P değerleri	< 0,001	0,01	0,02	0,001	0,04

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında SAA ($\mu\text{g/ml}$), IL-10 (pg/ml), IFN- γ (pg/ml) ve kortizol (ng/ml) ortalama değerleri

Gruplar	SAA -2	SAA 0	SAA 1	SAA 7	SAA 14
Çalışma (n=20)	79,95 (1-905)	61,90 (1-336)	68,60 (0-404)	5,65 (1-94)	22,95 (1-438)
Kontrol (n=10)	74,70 (11-612)	77,30 (8-507)	102,55 (1-718)	169,20 (1-550)	26,50 (1-234)
P değerleri	0,002	0,024	0,981	< 0,001	0,479

Gruplar	IL-10 -2	IL-10 0	IL-10 1	IL-10 7	IL-10 14
Çalışma (n=20)	77,37 (57,19-178,93)	73,57 (34,31-174,03)	75,25 (45,75-193,64)	76,47 \pm 10,03	61,44 \pm 4,82
Kontrol (n=10)	85,38 (57,19-232,86)	80,97 (56,37-257,37)	84,32 (60,46-217,34)	73,94 \pm 4,91	64,22 \pm 5,17
P değerleri	0,741	0,158	0,843	0,271	0,723

Gruplar	IFN- γ -2	IFN- γ 0	IFN- γ 1	IFN- γ 7	IFN- γ 14
Çalışma (n=20)	451,14 (120,96-1841,60)	262,16 \pm 35,72	318,33 \pm 67,15	226 (116,02-631,97)	326,77 (101,21-2947,33)
Kontrol (n=10)	571,48 (143,18-2036,62)	129603,25 \pm 2363,53	598,90 \pm 100,60	704,79 (153,055-1809,50)	845,01 (222,17-1772,47)
P değerleri	0,281	< 0,001	0,010	0,002	< 0,001

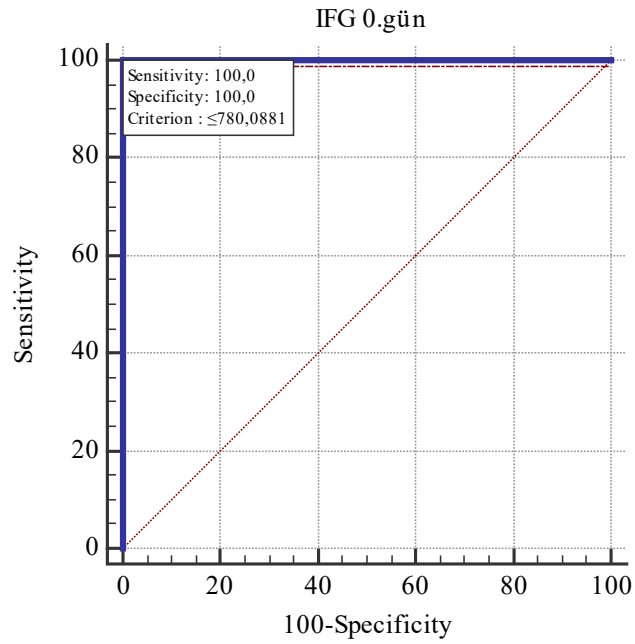
Gruplar	Kortizol -2	Kortizol 0	Kortizol 1	Kortizol 7	Kortizol 14
Çalışma (n=20)	55,55 \pm 7,41	57,11 \pm 6,43	48,68 \pm 8,78	48,79 \pm 5,77	49,07 (29,86-93,05)
Kontrol (n=10)	64,73 \pm 8,37	77,63 \pm 8,73	85,77 \pm 9,92	89,51 \pm 7,78	117,64 (63,41-240,21)
P değerleri	0,486	0,262	0,023	0,002	< 0,001

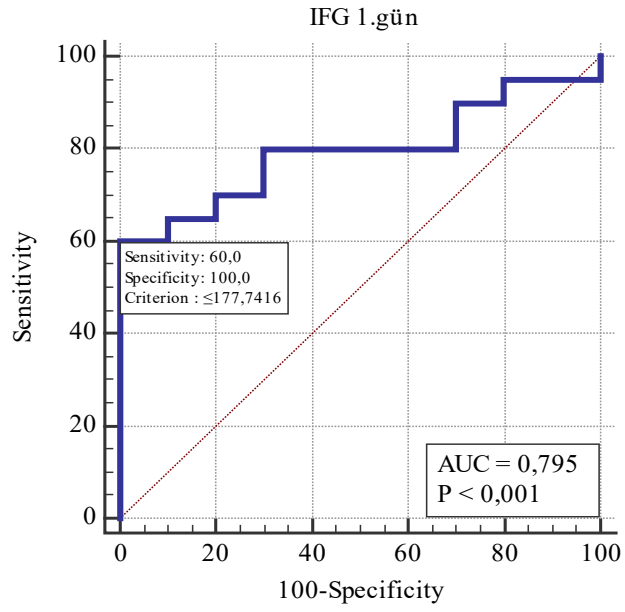
Tablo 7. Kortizol seviyelerinin analizinde tekrarlı ölçümlerde post-hoc testleri

Kontrol Grubu	Kortizol Değerlerinin Gruplar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)	Ortalama Fark	Standart Hata (SH)	P (Tukey Methodu)
Kortizol -2	Kortizol 0			
	Kortizol 1	21,00	3,94	0,015
	Kortizol 7	31,00	4,38	< 0,05
	Kortizol 14	42,00	5,94	< 0,05
Kortizol 0	Kortizol 1			
	Kortizol 7			
	Kortizol 14			
Kortizol 1	Kortizol 7			
	Kortizol 14			
Kortizol 7	Kortizol 14			

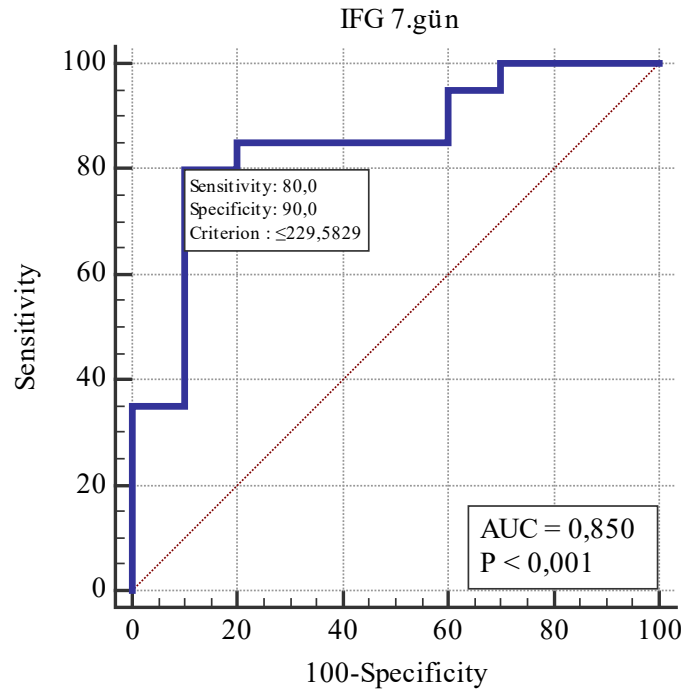
Tablo 8. Kortizol ve IFN- γ -0 ROC analiz değerleri

	Cut-off değeri (ng/ml)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Youden's J	EAA	Standart Hata	95% CI	P değeri
Kortizol 1.gün	> 34,58	90	60	0,50	0,770	0,0916	0,58 – 0,90	0,0032
Kortizol 7.gün	>66,13	70	90	0,60	0,820	0,0764	0,63 – 0,93	<0,0001
Kortizol 14.gün	>75,57	90	90	0,80	0,950	0,0396	0,80 – 0,99	<0,0001
IFN- γ 0.gün	\leq 780,08	100	100	1,00	1,00	0	0,88 – 1,00	<0,0001
IFN- γ 1.gün	\leq 177,74	60	100	0,60	0,79	0,0819	0,60 – 0,92	0,0003
IFN- γ 7.gün	\leq 229,58	80	90	0,70	0,85	0,0775	0,67 – 0,95	<0,0001
IFN- γ 14.gün	\leq 212,30	85	100	0,85	0,91	0,0602	0,74 – 0,98	<0,0001

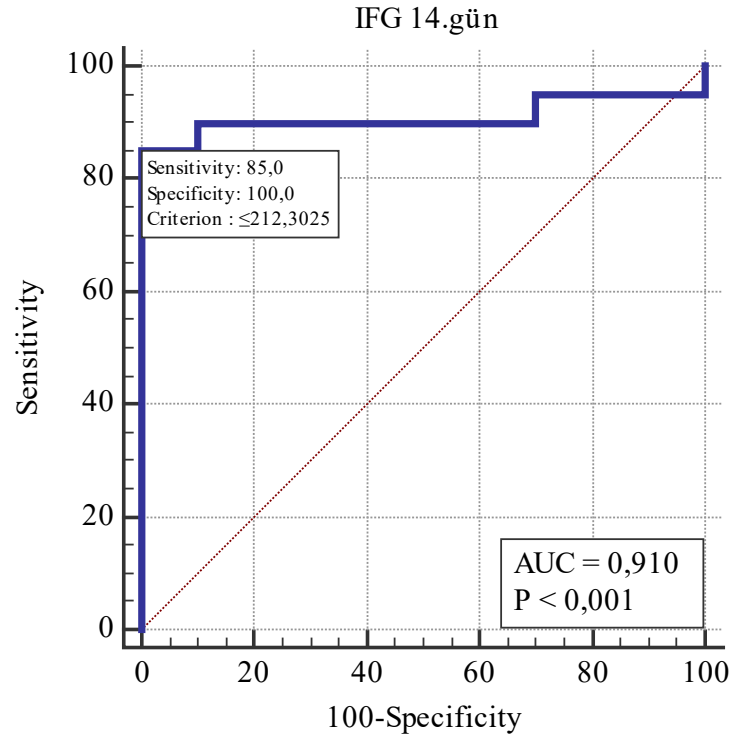
**Grafik 1.** Sütten kesme gününde IFN- γ ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



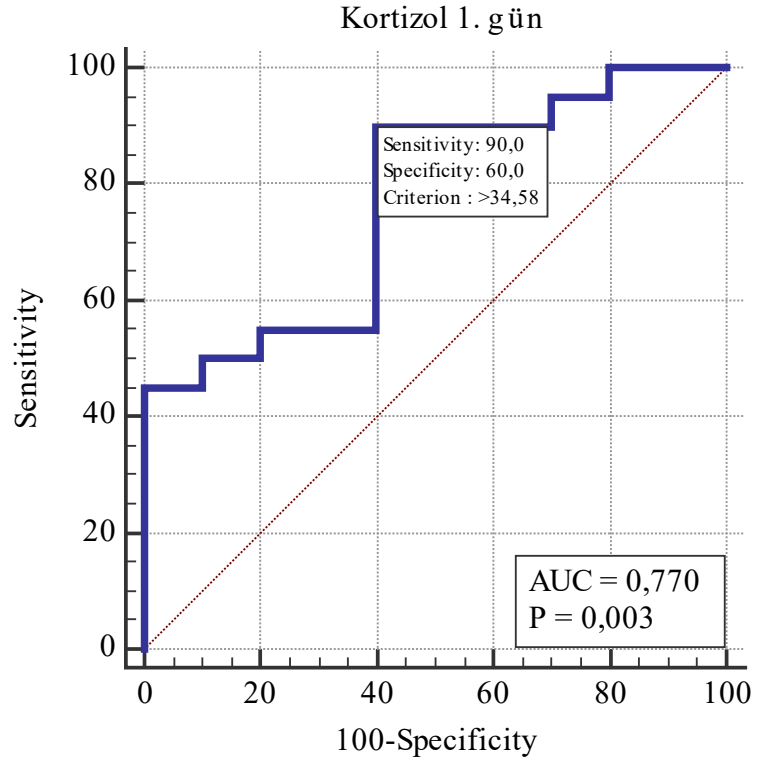
Grafik 2. Sütten kesme sonrası 1. günde IFN- γ ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



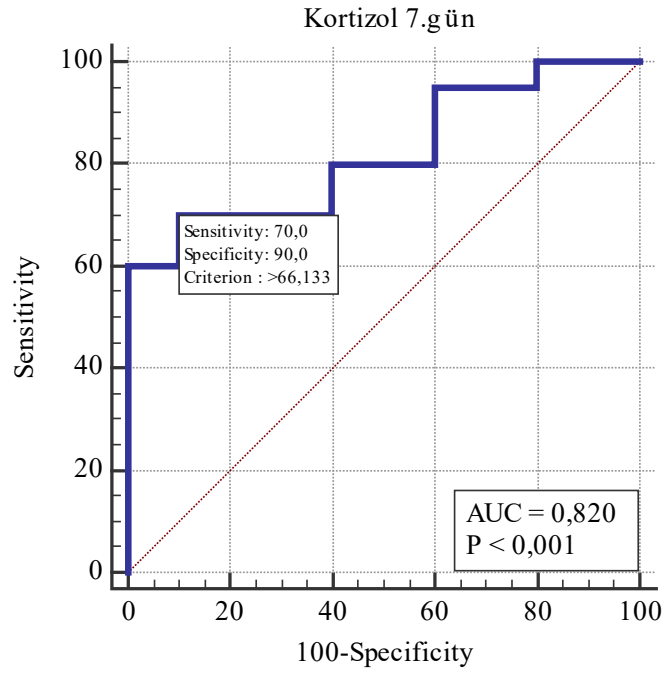
Grafik 3. Sütten kesme sonrası 7. günde IFN- γ ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



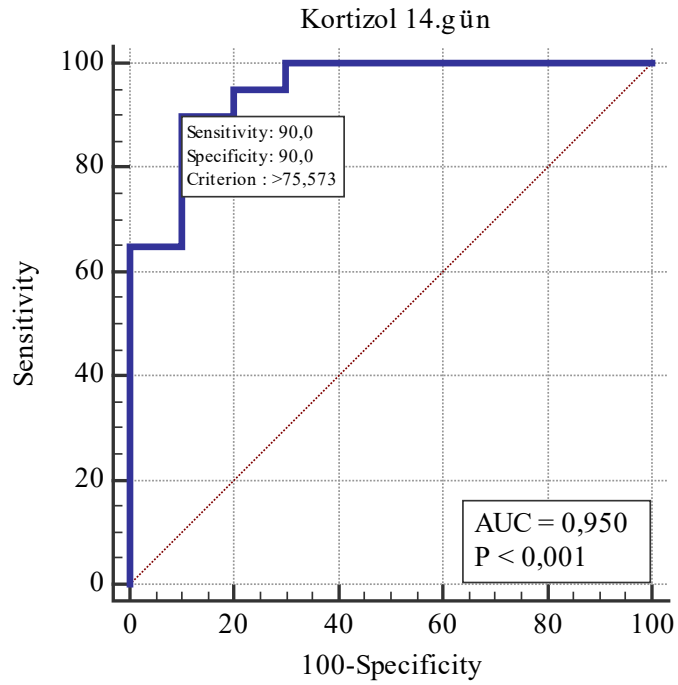
Grafik 4. Sütten kesme sonrası 14. günde IFN- γ ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



Grafik 5. Sütten kesme sonrası 1. günde kortizol ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



Grafik 6. Sütten kesme sonrası 7. günde kortizol ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi



Grafik 7. Sütten kesme sonrası 14. günde kortizol ölçümünün spesifite ve sensitivite analizi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda tüm dünyada at yarışı endüstrisi her geçen gün büyümekte ve at yetiştiriciliğinin önemi her geçen gün artmaktadır. Gelişmeye devam eden bu endüstri sektörünün tüm paydaşlarına ekonomik olarak oldukça önemli seviyede katkı sağlamaktadır. Bu ekonomi havuzunun en önemli kaynaklarından biri tay satışlarıdır. Bu bağlamda at yetiştiricilerinin temel hedefi sağlıklı ve iyi gelişmiş taylar üretmektir. Ülkemizdeki mevzuat gereği safkan İngiliz taylar en erken 2, Arap taylar ise en erken 3 yaşında koşu hayatlarına başlamaktadır. Bu uzun yetiştiricilik dönemi içerisinde en kritik süreçlerden biri olan tayların annelerinden ayrılması karşılaşılabilecek olumsuz etkileri sebebiyle oldukça fazla önem arz etmektedir.

Sütten kesilme döneminde oluşan stres sebebiyle tayların immun sistemi baskılanmakta ve bu durumun bazı patojen mikroorganizmalara karşı duyarlılık oluşturması nedeniyle taylar için riskli bir dönem olduğu bilinmektedir. Öte yandan sütten kesilme döneminde birçok hayvan türünde günlük canlı ağırlık alımında azalma veya canlı ağırlık kaybı yaşanmaktadır. Bu gibi durumlar hangi yetiştiricilik alanı olursa olsun ekonomik kayıplara sebep vermektedir. Oluşabilecek kilo kayıpları veya enfeksiyonların önüne geçebilmek için bahsi geçen sürecin oldukça iyi yönetilmesi kaçınılmazdır. Bu bağlamda sütten kesilme işlemi yapılacak olan çiftliğin fiziki koşulları, ilgili personel sayısı, bulunduğu coğrafyanın mevsim şartları, çiftliğin yönetiliş şekli ve tayların temel yedek eğitimi gibi konular titizlikle değerlendirilerek en uygun metot belirlenmelidir.

Sütten kesme süreci fiziksel olarak anne ve tayın birbirinden ayrılmasını kapsamaktadır. Ayrılma sürecinin anne ve yavru üzerindeki etkilerinin en aza indirgenmesi için farklı metotlar kullanılmaktadır. Taylar çift veya gruplar halinde direkt veya kademeli olarak annelerinden ayrılmaktadır (Apter, & Householder, 1996; McCall ve ark., 1985). İşlemin yapılacağı çiftlik şartlarının uygunluğuna göre kısırakların kademeli olarak padoktan veya boks içerisinden direkt olarak alınmasıyla ayrılma işlemi gerçekleştirilir (Apter, & Householder, 1996). Bu nedenle atların bulunduğu çiftliğin fiziki koşulları ayırma metodunun belirlenmesinde oldukça önemlidir. Metodun belirlenmesinde diğer faktörler ise anneden ayrılacak tay sayısı, mevsim ve çiftliğin idare ediliş şekli olarak sıralanmaktadır. Waran ve ark. (2008)

hangi ayırma metodunun en iyi metot olduğunu belirlemenin çok zor olduğunu belirtmişlerdir. Çiftliğin konumu, mevsim, tayın gelişim durumu, anne ve tay arasında çok kuvvetli bağ olup/olmadığı, tayın değişen şartları kabul edebilir oluşu gibi durumlar değerlendirilerek en iyi metot belirlenebilir (Waran ve ark., 2008). Çalışmamızın gerçekleştirildiği çiftliğin fiziki şartlarının güvenli olmaması (padok çevirmelerinin demirden olması) ve mevsim şartlarının atların 24 saat padokta bırakılmaya uygun olmayışı gibi nedenlerden dolayı kısrakların başka bir tavlaya nakledilerek boks içinde tekli ayırma metodu ile taylar annelerinden ayrılarak ayırma işlemi gerçekleşmiştir. Yapılan bazı araştırmalar (Crowell-Davis, 1986; Houpt, & Wolski, 1979; Houpt, Hintz, & Butler, 1984; McCall, 1991) tayların boksta direkt ayırma metodunda eşli olarak ayrılmasının olumsuz etkilerinin daha az olduğunu savunurken, Malinowski ve ark. (1990) ve Hoffman ve ark. (1995) benzer şekilde boksta çift olarak ayrılan tayların birbirlerine ayrıca stres faktörü olduklarını belirterek tek olarak ayrılmanın etkilerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da tek olarak ayrılma tercih edilerek tayların aynı boks içerisinde birbirlerini olumsuz açıdan etkilemelerinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Uygulanacak olan metodun belirlenmesinin yanında tayların annelerinden ayrılma zamanı da önemlidir. Doğal yaşamda bu süreç tay yaklaşık olarak 1 yaşında ve kısrağın doğumuna yakın dönemde gerçekleşir (Erber ve ark., 2012). Yetiştirme ortamlarında yapılan araştırmalar tayların 4-6 aylık yaşta süttten kesilmesinin uygun olduğu göstermiştir (Apter, & Householder, 1996; Malinowski ve ark., 1990; McCall ve ark., 1985). Anneden ayrılma döneminde ana besin kaynağı olan süttten kesmenin de taylar üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir. Taylar süt haricinde tane yem tüketmeye ve sindirmeye, öğütücü dişlerinin ve kalın bağırsaklarının anatomik ve fizyolojik gelişimlerinin 3-5 aylık yaşta tamamlanması ile başlamaktadırlar (Paradis, 2006). Warren ve ark. (1998) da süttten kesme döneminin 4,5-6 aylık dönemde ideal olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın gerçekleştiği Türkiye Jokey Kulübü tesislerinde taylar 5-6 aylık dönemde annelerinden ayrılmaktadır. Bu çalışmada her iki grupta bulunan taylar yaklaşık 5,5 aylık (ortalama 166 gün) yaşta annelerinden ayrılmışlardır. Kontrol grubunun ortalama süttten kesilme yaşı 166,8 gün iken, çalışma grubunun 166 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Dolayısıyla büyük bir strese neden olan bu dönemin 5,5 aylık yaş döneminde gerçekleşmesiyle stresin en aza

indirgenmesi hedeflenmiştir. Ayrılma dönemine yaklaşan tayların annesi ile olan bağının azalması sonucu anneden bağımsız hareketliliğin artması ve sakatlanmaların daha çok yaşanması nedeniyle süttten kesme bu dönemde gerçekleştirilmektedir (Parker, Goodwin, & Redhead, 2008). Ayrıca ileri gebe kısrakların taylarını emzirmede isteksizlik göstermeleri bir diğer neden olarak belirtilmektedir (Duncan, Harvey, & Wells, 1984). Bu değerlendirmeler neticesinde çalışmamızdaki süttten kesme yaşının belirtilen çalışmalar ile aynı aralıkta olduğu görülmüştür.

Günümüzde gelişen teknoloji ile üretilen immunmodülatörler birçok hayvan türünde immun sistemi uyararak sürü sağlığını koruma, enfeksiyon ve inflamasyonların klinik seyrinin hafifletilmesi ve stres kaynaklı hastalıkların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İmmunmodülasyon, spesifik ve spesifik olmayan iki şekilde gerçekleşmektedir (Erganiş, & Kaya, 1990). İnaktif Parapoxvirüs ovis (İPPVO) D1701 suşu veteriner hekimlikte immunstimulan bir ilaç olarak ruhsatlandırılmış ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Yavru domuzların süttten kesilme döneminde İPPVO uygulamasının karşılaşılan ishal vakalarında ve ölüm oranlarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Kyriakis ve ark., 1998). İBR’li sığırlara İPPVO uygulaması sonrasında interferon salınımının daha hızlı olduğu, klinik semptomların azaldığı, hastalığın salgınlarında azalmalar gözlemlendiği ve virüsün saçılmasının önemli oranda azaldığı tespit edilerek, İBR enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Castrucci ve ark., 1998; Strube ve ark., 1989). İPPVO’ın atlarda da oldukça yaygın kullanım alanı mevcuttur. Genel olarak sürü sağlığı korunmasında tercih edilen ilaç, tedavilerin etkinliğinin artırılmasında ve özellikle yetiştiricilik haralarında aygırların aşım sezonu boyunca immun sistemlerinin desteklenmesi, ileri gebe kısrakların kolostrum kalitesinin artırılması ve tayların süttten kesilme döneminde enfeksiyonlara karşı koruma sağlanması gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ons ve ark. (2014) S. equi ve EHV-1 enfeksiyonlarında İPPVO kullanımını sonucunda hastalıkların klinik seyirlerinde daha süratlı iyileşme şekillendiğini gözlemlemişler ve İPPVO’ın atlarda kullanımının güvenli olduğunu ifade etmişlerdir. Taylarda sıklıkla karşılaşılan R. equi enfeksiyonunda İPPVO kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada ise uygulama sonrası sitokin düzeylerinde artış olduğu ve enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabileceği vurgulanmıştır (Ryan ve ark., 2010). Adams ve ark. (2016) benzer etkiye sahip olan bir diğer immunmodülatör ajan *Propionibacterium*

acnes içerikli bir preparatı tayların anneden ayrılma döneminde oluşan stresi değerlendirmek üzere kullanmışlar, benzer çalışmaların bu konu üzerinde daha fazla yapılması gerektiğini ve süttten kesme sürecinin tayların immun sistem parametreleri üzerine oldukça hasar verici bir süreç olduğunu vurgulamışlardır. Buna ek olarak aynı çalışmada immunmodölatör uygulaması yapılan grupta diğer gruba göre incelenen bazı parametrelerde daha olumlu sonuçlar tespit edilmiştir. Benzer şekilde Lindner ve ark. (1993) İPPVO'ün anneden ayrılma sürecinde uygulandığında karşılaşılan solunum sistemi hastalıklarının oranının azaldığı belirtmişlerdir. Ayrıca İPPVO kullanımının nakliye ve direkt süttten kesme stresi neticesinde immun sistemde meydana gelebilecek olan baskıyı ortadan kaldıracak ve böylelikle immun baskı sonucu gelişebilecek enfeksiyonlardan korunmada etkin olabileceği bildirilmiştir (Dreismann, 2010; Ziebell ve ark., 1997). Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda taylarda süttten kesilme döneminde oluşan stresin etkilerinin baskılanması amacıyla veteriner sahada immunstimulan olarak ruhsatlı bir ajan olan inaktif Parapoxvirüs ovis D1701 suşu kullandık.

Stres hayvan türlerinin birçoğunda klinik parametrelerden vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekans sayıları gibi farklı klinik parametreleri etkilediği gibi, kilo kaybına veya günlük canlı ağırlık artışında azalmaya sebep olmaktadır. Özellikle son dönemlerde kurulan modern hayvancılık tesislerinde seri üretim için artan popülasyon ile oluşan stres faktörleri hayvanların büyümesi ve genel sağlık kondüsyonları üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Birçok hayvan türünde stres faktörlerinin etkisi altında otonom sinir sisteminin devreye girmesi ile vücut sıcaklığında artış görülür. Mota-Rojas ve ark. (2021) stres sonrası yükselen vücut sıcaklığının stresin oluşturduğu etkinin seviyesi hakkında fikir verdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda vücut sıcaklıkları incelendiğinde ortalama değerlerin anneden ayrılmadan 2 gün önce çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 38,12 °C-38,07 °C, süttten kesildiği gün çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 38,23 °C-38 °C, süttten kesilmenin 1. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 38,11 °C-38,41 °C, süttten kesilmenin 7. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 37,81 °C-38,58 °C ve süttten kesilmenin 14. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 37,75 °C-38,17 °C olduğu kaydedildi (Tablo 4). Tablo 4'te görüldüğü gibi kontrol grubunda vücut sıcaklıklarının çalışma grubuna göre daha yüksek seyrettiği görülmektedir. İnsan ve hayvanlarda stres faktörlerine

maruz kalındığında otonom sinir sisteminin aktive olmasıyla vücut sıcaklığında belirgin bir artış gözlenmektedir (Bi, 2014; Houtepen, Peterse, Westphal, Olivier, & Vinkers, 2011). Köpeklerde, farelerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda stres etkisi ile vücut sıcaklığında ani artışlar olduğu rapor edilmiştir (Bläsig, Höllt, Bäuerle, & Herz, 1978; Bragg, Bennett, Cummings, & Quimby, 2015; Kluger, O'Reilly, Shope, & Vander, 1987; Singer ve ark., 1986; Snow, & Horita, 1982; Yokoi, 1966). Çalışmamızda süttten kesme sonrasında 1., 7. ve 14. günlerde anlamlı istatistiksel fark tespit edildi (sırası ile $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,009$). Stres faktörlerine karşı geliştirilen fizyolojik yanıtlar vücut sıcaklık değerleri ve spesifik hormon seviyelerinde değişimler ile belirlenir (Moberg, & Mench, 2000; Squires, 2003; Trevisi, & Bertoni, 2009). Adams ve ark. (2016) süttten kesme döneminde immunmodülatör uygulanan ve uygulanmayan taylar arasında vücut sıcaklıklarının değerlendirmesinde anlamlı bir fark tespit etmemişken, çalışmamızda anneden ayrılmanın 1., 7. ve 14. günlerinde kontrol grubundaki değerlerin çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesinin Houtepen ve ark. (2011) ve Bi (2014)'nin bulgularına paralel bir şekilde kontrol grubundaki tayların annelerinden ayrılması ile oluşan stresten belirtilen günlerde daha fazla etkilendiklerini düşündürmektedir. Bu durum immunmodülatörlerin muhtemel olarak proinflamatuvar stokinlerde meydana getirdikleri değişimlerle ilişkili olarak stresin hafifletilmesindeki pozitif etkileri sonucu olabilir.

Stres faktörleri tüm canlılar üzerinde canlı ağırlık artışına da etki etmektedir. Lee ve ark. (2016) domuzlarda sıcak stresinin bağırsaklardaki oksidatif stresi, geçirgenliği ve yangısal reaksiyonları arttırdığını ve büyüme üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Atlarda nakil işleminin önemli bir stres kaynağı olduğu, nakil öncesi ve sonrası canlı ağırlıkları karşılaştırıldığında nakil sonraki dönemde atların canlı ağırlıklarında azalma olduğu bildirilmiştir (Smith ve ark., 1996). Bartolomé ve Cockram, (2016) stresin yarış atları üzerine etkilerini incelemişler ve stresin fizyolojik, reproduktif, mizaç, davranışsal ve vücut kondüsyon skoru üzerine etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir. Çiftlik hayvanlarında süttten kesme işleminin de benzer etkileri olduğu tespit edilmiştir. Kuzular üzerinde yapılan bir çalışmada direkt süttten kesmenin bir süre boyunca canlı ağırlıkta azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Bimczok, Röhl, & Ganter, 2005). Domuzlarda da anneden ayrıldıktan sonraki günlük

canlı artışları kontrol edildiğinde belirgin bir şekilde azalma olduğu tespit edilmiştir (Colson, Martin, Orgeur, & Prunier, 2012). Benzer şekilde tayların sütten kesilme sürecinin günlük canlı ağırlık artışı üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (Turner ve ark., 2003). Çalışmamızda canlı ağırlıklar incelendiğinde ortalama değerlerin sütten kesildiği gün çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 222,25 kg-211,70 kg, sütten kesilmenin 7. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 227,70 kg-213,90 kg, sütten kesilmenin 14. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 237,05 kg-222 kg ve sütten kesilmenin 30. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 253,60 kg-234,80 kg olduğu kaydedildi (Tablo 4). Tablo 4'te görüldüğü gibi çalışma grubunun canlı ağırlık verilerinin tüm analiz günlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Turner ve ark., (2003) direkt ve kademeli olarak 2 farklı metot ile anneden ayrılan taylarda, ayrılma sonrası her iki grupta canlı ağırlık artışında azalma tespit etmişken, çalışmamızda özellikle sütten kesme sonrasında 7., 14. ve 30. günlerde anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir (sırası ile $p=0,008$, $p=0,003$, $p<0,002$). Warren ve ark. (1998) ise yaptıkları bir çalışmada 4,5 ve 6 aylık iken sütten kesilen tayların tümünde ilk 1 hafta ortalama günlük canlı ağırlık artışının gerilediğini, 6 aylık dönemde ayrılanların da ayrılma sonrasındaki 3 haftada ayrılma öncesine göre ortalama canlı ağırlık artışının azaldığını ortaya koymuşlardır. Diğer yandan Adams ve ark. (2016) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada immunmodülatör uygulanan ve uygulanmayan tayların anneden direkt olarak ayrılma sonrasındaki canlı ağırlıkları kontrol edildiğinde aralarında herhangi anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise özellikle anneden ayrılma sonrasındaki 7, 14 ve 30. günlerde kontrol grubunun canlı ağırlık artışının çalışma grubuna göre daha az olması süreç boyunca oluşan strese daha fazla etkilendikleri yönünde yorumlanabilir. Anneden ayrılma sürecinde sütten kesilme, sosyal ortamın ve tavla koşullarının değişmesi ardından taylarda hareketlilik ve vokalizasyonun artmaktadır. Dolayısıyla bu süreçte iştahın azalması canlı ağırlık artışında azalmanın nedeni olarak açıklanabilir.

Beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte klinik bulguların yanı sıra tanıya ulaşmak amacıyla hematolojik muayene sıklıkla kullanılmaktadır. Tanı aşamasında birçok alanda hemogram sonuçları yorumlanırken lökosit değerlerinin (WBC) artışı olası bir enfeksiyon ve/veya inflamasyon bulgusu olarak değerlendirilir

(Wagner, 1987). Yamauchi ve ark. (1993) yarış atlarında nakil öncesi ve sonrası total lökosit değerlerini incelediklerinde nakil ile oluşan stres sonrası lökosit değerlerinin, nakilden hemen sonra yükselmeye başladığını kaydetmişlerdir. Casella ve ark. (2012) ise yine nakil yapılan ve nakil yapılmayan atların kan parametrelerini değerlendirdiklerinde iki grup arasında total lökosit değerlerinin belirgin bir farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Hulbert ve ark. (2011) buzağılarda sütten kesilme dönemi sonrası nötrofil düzeylerinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada total lökosit düzeyleri her iki grupta da normal referans değerleri arasında saptandı (Tablo 5). Bu durum sütten kesim öncesi ve sonrasında her iki grupta da bir enfeksiyon görülmediğinin bir göstergesi olarak yorumlanabilmektedir. Sütten kesim öncesi ve sonrası herhangi bir enfeksiyon olmaması çalışmamızda ölçümleri yapılan diğer parametreler olan SAA, IL-10, IFN- γ ve kortizol parametreleri üzerinde yalnızca sütten kesim nedeniyle oluştuğu düşünülen stres etkilerinin görülebilmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda tam kan sayımında bir diğer parametre olan lenfosit düzeyleri de incelenmiştir. O'Loughlin ve ark. (2011) buzağılar ile yaptıkları çalışmada sütten kesme sürecinin buzağılar üzerinde stres kaynağı olduğunu, yapılan hematolojik muayenelerde lenfosit miktarının azaldığını ve nötrofil/lenfosit oranının arttığını tespit etmişlerdir. Kim ve ark., (2011) da buzağılarda O'Loughlin ve ark.,'ın (2011) çalışmasını destekler şekilde nötrofil/lenfosit oranında yükselme tespit etmiştir. Benzer şekilde atlarda egzersiz sonrası yapılan değerlendirmelerde lenfosit miktarının azaldığını ve nötrofil/lenfosit oranının arttığını tespit etmişlerdir (Wong, Smith, Thong, Opdebeeck, & Thornton, 1992). Çalışmamızda lenfosit verileri incelendiğinde ortalama değerlerin anneden ayrılmadan 2 gün önce çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $5,66 \times 10^6/\mu\text{L}$ - $4,36 \times 10^6/\mu\text{L}$, sütten kesildiği gün çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $5,08 \times 10^6/\mu\text{L}$ - $4,12 \times 10^6/\mu\text{L}$, sütten kesilmenin 1. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $4,44 \times 10^6/\mu\text{L}$ - $3,77 \times 10^6/\mu\text{L}$, sütten kesilmenin 7. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $5,34 \times 10^6/\mu\text{L}$ - $3,89 \times 10^6/\mu\text{L}$ ve sütten kesilmenin 14. gününde çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $5,26 \times 10^6/\mu\text{L}$ - $4,64 \times 10^6/\mu\text{L}$ olduğu kaydedildi (Tablo 5). Bu veriler neticesinde lenfosit düzeyleri her iki grupta da her ölçüm günü için normal referans değerleri (Yarsan, 2019) arasında seyretmekteyken, kontrol grubu ve çalışma

grubunun lenfosit değerleri arasında tüm analiz günlerinde anlamlı farklılık olduğu (sırası ile $p<0,001$, $p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,001$ ve $p=0,04$) ve kontrol grubunun değerlerinin çalışma grubuna göre düşük düzeyde seyrettiği tespit edilmiştir. Malinowski ve ark. (1990) stres altında salgılanan nöroendokrin hormonlardan özellikle glukokortikoidlerin immun sistemi baskıladığı ve artan kortizol düzeyinin eozinofil ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada ise kontrol grubunda artış gösteren kortizol seviyesinin lenfositleri baskılayarak kontrol grubunun lenfosit verilerini etkilediği düşünölmektedir. Diğer bir deyişle çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında gerçekleştirilen hiçbir analiz gününde herhangi bir lenfopeni veya lenfositozis olmamakla birlikte kontrol grubunda kortizolun daha yüksek seyrediyor olması neticesinde bu grupta lenfosit miktarlarında sayısal olarak bir düşüş göze çarpmaktadır.

Akut faz yanıt (AFY) vücutta şekillenen yangı, enfeksiyon, travma, neoplastik oluşumlar, immun sistem fonksiyon bozuklukları, paraziter enfestasyonlar ve yaralanmalar sonrasında meydana gelen, spesifik olmayan, sistemik ve metabolik yanıtların bir bütün olarak tanımlanmaktadır (Jacobsen, & Andersen, 2007). Akut faz proteinleri (AFP) akut faz yanıt sonucunda karaciğer tarafından sentezlenen ve günümüzde çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahip olan proteinlerdir. Bu proteinler sağlıklı hayvanlarda düşük düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı indikatörü olarak rol oynamaktadır. At hekimliğinde plazma AFP'leri düzeylerinin enfeksiyon, travma, cerrahi girişim ve tümör gibi doku hasarına yol açan her durumda arttığı bilinmektedir (Jacobsen, & Andersen, 2007). SAA'nın atlarda doku hasarı şekillendiğinde nonspesifik reaksiyon veren en önemli AFP'nden biri olan ve ilk enflamatuar uyarıdan 6-12 saat sonra gibi kısa bir sürede artan, 48. saatte pik seviyeye ulaşabilen bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (Jacobsen, & Andersen, 2007; Witkowska-Piłaszewicz ve ark., 2019). Enfeksiyon ve yangı durumlarında hepatositlerden salınan SAA'nın hızla çok yüksek değerlere çıktığı ve hasar gören doku miktarına paralel olarak arttığı ve tedavi uygulamasından sonra iyileşme sürecinde hızla azaldığı tespit edilmiştir (Jacobsen, & Andersen, 2007). Pepys ve ark. (1989) atlardaki enfeksiyöz hastalıkların tanısı ve operasyon sonrası klinik tablonun takibinde SAA'nın diğer yangısal biyobelirteçlerden daha değerli olduğunu bildirmişlerdir. Bu bağlamda SAA verileri oldukça erken dönemde değişiklik

gösterdiğinden hastalıkların prognozları hakkında küçük farklılıklar dahi değerlendirilerek yorum yapılabilir. Doğru zamanda analiz yapılırsa serum amiloid A konsantrasyonu, birçok hastalıkta doku hasarını ortaya koymaktadır. Veteriner hekimlikte stresin hayvanların üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, stres faktörlerinin varlığında SAA'nın birden fazla hayvan türünde artış gösterdiği bildirilmiştir. Domuzlarda gruptan ayrılma ve nakil gibi kompleks stres etkilerinin değerlendirilmesinde SAA'nın önemli bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (Soler, Gutiérrez, Escribano, Fuentes, & Cerón, 2013). Buzağular üzerinde yapılan bir çalışmada ise stres faktörlerinin daha şiddetli uyarıldığı barınma şartlarının yetersiz olduğu buzağularda SAA değerlerinin barınma şartları daha iyi olan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Alsemgeest ve ark., 1995). Buzağularda süttten kesilme sonrasında SAA değerlerinde belirgin bir artış gözlenmiştir (Kim ve ark., 2011; Kim, Yun, Lee, & Ha, 2012). Çalışmamızda SAA verileri incelendiğinde süttten kesilmeden 2 gün önce hariç diğer tüm analiz günlerinde kontrol grubunun daha yüksek seyrettiği, özellikle 0. ve 7. gün ortalama değerlerine bakıldığında ise sırasıyla çalışma ve kontrol grubunda 61,90 µg/ml-77,30 µg/ml ve 5,65 µg/ml-169,20 µg/ml sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p:0,024, p<0,001) fark kaydedildi (Tablo 6). Sunulan çalışmada immunmodülatör uygulanan taylarda sağlanan immunmodülasyon neticesinde SAA düzeyleri, kontrol grubuna göre özellikle 0 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük seyrettiği tespit edilmiştir. Kaydedilen sonuç neticesinde SAA düzeylerinin atlarda Casella ve ark. (2012)'nin nakil sonrası oluşan strese bağlı yükselmesi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada taylarda stres kaynağı olduğu bilinen süttten kesme sürecinde immunmodülatör uygulamasıyla stres ile artan SAA düzeylerinin daha düşük seyretmesini sağladığı düşünülmektedir. Böylelikle çalışmamızda SAA parametrelerinin değerlendirilmesinin hem taylarda süttten kesilme döneminde ilk kez yorumlanmış olması, hem de stresin atlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi anlamında önem taşımaktadır.

Doğal immun sistemin bileşenlerinden biri olan sitokinlerin immun yanıtın her aşamasında önemli düzenleyici görevleri bulunmaktadır. Protein yapıda olan bu moleküller çoğunlukla immun sistem hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Hücrelerin immun yanıtı etkisi salgıladıkları sitokinler ile ilişkilendirilmektedir.

Fonksiyonlarına göre sitokinler doğal bağışıklığın düzenlenmesi, lenfosit aktivasyonu, çoğalması ve düzenlenmesi, immun kökenli yangısal reaksiyonların ve hücrel bağışıklığın düzenlenmesi, hematopoez ve immun sistem dışındaki hücrelerin yenilenmesi olarak 5 ana başlık altında incelenmektedir. İmmun sistem hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin uyarıcı etkileri yanında inhibe edici etkileri de bulunmaktadır. Sitokinlerin inhibe edici özelliklerine IL-10'un Th1 hücrelerinin sitokin sentezini ve makrofaj aktivasyonu engellemesi örnek verilebilir. IL-10 bahsedilen özelliği nedeniyle sitokin sentez inhibitörü olarak isimlendirilmektedir (Moore ve ark., 2001). Öte yandan IL-4 ve IL-10 yardımcı T2 hücre yanıtını başlatmaktadır (Reed ve ark., 2004). Uyarıcı örnek olarak ise yardımcı T lenfositlerinin IFN- γ salgılamasıyla makrofajların antijenleri T lenfositlere daha kolay sunmaları gösterilmektedir (Diker, 1998). Tip 2 interferon olarak bilinen IFN- γ lenfosit aktivasyonunu sağlayan ve patojen organizmalara karşı immunmodülasyon şekillendiren bağışıklık sistemi mediyatörüdür (Boehm ve ark., 1997). Friebe ve ark., (2004) Orf virüsünün insanlar üzerindeki immunmodülatör etkisini, hayvanlardaki IFN- γ düzeyinin artışı ile antiviral etki oluşturmasını temel alarak çalışmış ve benzer sonuçlar elde etmiştir. Bazı mikroorganizmalar enfekte ettikleri hücrelerin içinde yaşayıp çoğalmaktadırlar. Bu mikroorganizmalar içerisine yerleşecekleri uygun hücreyi bulana dek hücre dışında yaşarlar. Vücut bu bahsi geçen mikroorganizmaları ancak içerisinde buldukları hücreleri de öldürerek temizleyebilmektedir (Diker, 1998). Bu nedenle süttten kesme döneminde hücre aracılı immunitenin hasara uğraması sonucunda özellikle hücre içi patojenler tarafından kaynaklanan solunum ve sindirim sistemi hastalıklarına karşı hassasiyetin arttığı görülmüştür (Barr, 2003; Frank ve ark., 1998; McClintock, & Collins, 2004; Page ve ark., 2011; Pusterla ve ark., 2010). Buzağılarda yapılan bir çalışmada süttten kesildikten sonraki 1. ve 3. günlerdeki IFN- γ düzeylerinin süttten kesilmeden önceki günlere göre daha düşük olduğu kaydedilmiştir (Kim ve ark., 2011). Hücre aracılı immunitede başrolde görev alan, makrofaj uyarıcı sitokin olan IFN- γ üretimi ile hücre içi patojenler elemine olurken, azalan IFN- γ durumunda ise enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır. IFN- γ aynı zamanda antijen-spesifik hücrel immun yanıt oluşumunda da önemli rol oynamaktadır (Adams, & Horohov, 2013). IFN- γ özellikle taylarda pyogranülomatoz pnömoni etkeni olan *R. equi*'ye karşı immun yanıtın şekillenmesinde önemli bir role

sahiptir (Sturgill ve ark., 2011). Sunulan çalışmada IFN- γ düzeyleri, çalışma grubunda sütten kesmeden iki gün önce ve sütten kesme günü kıyaslandığında azalma görülürken, kontrol grubunun aynı günleri değerlendirildiğinde sütten kesme gününde artış görülmüştür (Tablo 6). Bununla birlikte devam eden günler incelendiğinde çalışma grubunun değerleri sütten kesilmeden önceki güne kıyasla azalma eğilimindeyken, kontrol grubunun değerleri ise sütten kesilmeden önceki güne göre artış eğiliminde olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca tüm analiz günlerinde kontrol grubunun verileri çalışma grubuna göre yüksek seyretmiştir. Bu çalışmada IFN- γ sütten kesmeden iki gün önce hariç diğer tüm analiz günleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla yüksek seyretmekte ve güçlü istatistiksel fark sunmaktadır (sırası ile $p < 0,001$, $p = 0,010$, $p = 0,002$ ve $p < 0,001$). Adams ve Horohov, (2013) da sütten kesim öncesinde uygulanan immunmodülatörün (İPPVO) özellikle çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak 0 ve 3.günlerde kontrol grubunda ölçülen IFN- γ düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum immunmodülatör uygulanan hayvanlarda sütten kesim sonrası yaşanan stresin etkilerinin daha yüzeysel seyretmesine dolayısıyla IFN- γ konsantrasyonlarının çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmasını sağladığı düşünülmektedir. Sunulan çalışmada ROC analizleri sonucunda; IFN- γ nın sensitivite-spesifite, cut off ve EAA sonuçları incelendiğinde 0, 1, 7 ve 14. günlerde sırasıyla %100-%100-780 ng/ml-1, %60-%100-177 ng/ml-0.79, %80-%90-229 ng/ml -0,85 ve %85-%100-212 ng/ml -0,91 olduğu kaydedildi (Tablo 8). -2 ve 0. günde yapılan immunmodülatör uygulamalarının güçlü bir stres faktörü olan sütten kesim gününde ölçülen IFN- γ düzeylerinin immunmodülatör uygulanmayan gruba göre çok daha düşük seyretmesine, dolayısıyla stres etkisinin daha ılımlı oluşmasına neden olmuş olabilir. ROC analizi sonucunda, sensitivite ve spesifite değerlerinin bütün ölçüm zamanlarında istatistiki olarak anlamlı bulunması, yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip olması (özellikle sütten kesme zamanı ve 14. Gün), IFN- γ değerinin bütün ölçüm zamanlarında belirlenen cut off değerlerine göre stresi belirlemede diagnostik değerini vurgulamaktadır.

Sütten kesme dönemindeki taylarda makrofaj ve T lenfositlerden salınan, anti-inflamatuar sitokinlerden IL-10 üretiminin önemli düzeyde azaldığı ortaya konmuş ve bu durum enfeksiyöz ajanlara karşı duyarlılık oluşturması ile ilişkilendirilmiştir (Adams, & Horohov, 2013). Çalışmamızda ise IL-10 düzeyleri incelendiğinde 2 grup

arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Sunulan çalışmada, IL-10 düzeyi sütten kesim öncesi -2. günde, sütten kesim günü, sonraki 1. ve 14. gün kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla her ne kadar sayısal olarak daha yüksek seyretse de istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6). Adams ve Horohov, (2013) yaptığı çalışmada ise sunulan çalışmaya benzer şekilde immunmodülatör uygulanmayan kontrol grubu hayvanlarda IL-10 düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. IL-10 anti-inflamatuar etkileri olan bir sitokindir ve yaptığımız bu çalışmada çalışma grubundaki taylarda immunmodülasyonun sağlanması ile sütten kesim sonrası oluşan stresin kontrol altına alınabildiği, bu durumun da IL-10 konsantrasyonlarına yansıdığı düşünülmektedir.

Stres vücudun çeşitli endojen ve eksojen uyaranlara verdiği otomatik tepki olarak tanımlanmaktadır ve günlük hayatta oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (Iwata, Ota, & Duman, 2013; Marketon, & Glaser, 2008). Stres faktörleri vücut tarafından tanınarak vücudun genel dengesini bozacak bir tehdit olarak algılanır ve bu dengenin bozulmaması için vücutta birtakım reaksiyonlar başlatılır (Chrousos, Loriaux, & Gold, 1988). Marketon ve Glaser, (2008) stresi akut ve kronik stres olmak üzere iki başlık altında değerlendirmişlerdir. Stres sonrası oluşan tehdit vücutta merkezi sinir sistemi tarafından tanınır ve algılanan tehditin gerçek ve önemli bir etmen olup olmadığına bakılmaksızın biyolojik bir savunma mekanizması gelişir (McEwen, & Stellar, 1993). Biyolojik savunma mekanizması davranışsal yanıt, otonom sinir sistemi yanıtı ve nöroendokrin yanıtı kapsamaktadır (Moberg, & Mench, 2000). Genel olarak davranışsal yanıt birçok canlı tarafından ilk oluşturulan mekanizma olarak bilinir. Hayvan türleri arasında birçok davranışsal yanıt şekli bulunmaktadır. Stres etmenine karşı otonom sinir sisteminin yanıtı kardiyovasküler sistemi, gastro-intestinal sistemi, ekzokrin bezleri ve adrenal medullayı kapsamaktadır (Schneiderman, Ironson, & Siegel, 2005). Nöroendokrin yanıt ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aks aktifleşmesiyle vücut üzerinde uzun süre ile etkisi olabilen ve stres hormonu olarak bilinen kortizol salınımını sağlayarak gerçekleşir (Moberg, & Mench, 2000; Stephens, & Wand, 2012). Stres ile aktif hale gelen bu eksen stres yanıtında ilk sıradaki mekanizma olarak ifade edilmektedir ve kortizol düzeyinin yükselmesi ile vücutta stres etmenlerine karşı ilk yanıt başlamaktadır (Yiallouris ve ark., 2019). Steroid yapıda olan ve adrenal korteksten salgılanan kortizol ana glukokortikoid

hormondur ve stres hormonu olarak da bilinir (Ljubijankić ve ark., 2008; Thau, Gandhi, & Sharma, 2021; Widmaier, 2003). Stres etkisi fark edildiğinde hipotalamus sinir hücreleri CRF salınımı gerçekleşmesi için uyarılır ve adrenal bezden kortizol sentezi ve salınımı sağlanır (Stephens, & Wand, 2012). İnsanlarda psikolojik veya fiziksel bir tehdit fark edildiğinde, vücuttaki kortizol düzeyi stres faktörleri ile mücadele edebilmek veya çevredeki tehlikeden uzaklaşmak adına gereken enerjiyi sağlamak için birtakım dalgalanmalar sergiler (Hannibal, & Bishop, 2014). İnsanlardaki stresin şiddetinin serum veya salyadaki kortizol düzeyleri belirlendiği ve salya kortizol seviyesinin temel indikatör olduğu belirtilmiştir (Kudielka, Hellhammer, & Wüst, 2009). Becker ve ark. (1985) domuzlar üzerinde stres etkisi ile kortizol arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde kortizolün stresin etkilerini ortaya koyabilecek bir parametre olduğunu vurgulamışlardır. Atlarda stres faktörlerinin etkisi ile salgılanan glukokortikoidlerin vücutta fertilitate, büyüme ve gelişme, gastro-intestinal sistem ve immun sistem gibi birçok alanda olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (Malinowski ve ark., 1990; Mench, & Van Tienhoven, 1986). Ayrıca antrenman, transport, cerrahi operasyonlar ve atın zap-ı rapta alınması gibi birçok durum kortizol düzeylerinin yükselmesine sebep olmaktadır (Kojima ve ark., 2008; Wong ve ark., 1992). Atlarda nakil öncesi ve sonrası serum kortizol düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada nakil sonrası oluşan stres ile serum kortizol değerlerinde anlamlı yükselme olduğunu kaydedilmiştir (Smith ve ark., 1996). Atlarda nakil sırasında ve sonrasında salya kortizol miktarı incelendiği başka bir çalışmada salyadaki kortizol düzeyinin yükseldiği ve salya kortizol düzeyinin atlarda stres düzeyinin belirlenmesinde önemli ve hassas bir parametre olduğu kanısında varılmıştır (Schmidt ve ark., 2010). Çalışmamızda kortizol düzeyleri incelendiğinde çalışma grubunun kortizol verileri tüm analiz günlerinde kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 6). Mccall ve ark. (1987) kademeli olarak annelerinden ayrılan tayların daha az stres yaşadığını, direkt olarak ayrılan tayların plazma kortizol seviyelerinin daha yüksek olması ile ortaya koymuşlardır. Holland ve ark. (1996) annelerinden ayrılan taylarda oluşan stresin etkilerini, farklı ayırma metotları ve iki gruba farklı rasyon uygulayarak değerlendirmiş ve farklı rasyon uygulamalarının ve kademeli ayrılma metodunun kortizol değerleri üzerine daha olumlu etkiler oluşturduğunu bildirmişlerdir. Malinowski ve ark. (1990) tayları eşli ve tek olarak iki

farklı metot ile annelerinden ayırmış hem taylarda hem kısraklarda serum kortizol değerlerinde artış tespit etmiş ancak ayırma metodu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç kaydetmemiştir. Diğer yandan Hoffman ve ark. (1995) tayları annelerinden eşli ve tek olarak ayırdıklarında, eşli ayrılan tayların serum kortizol düzeylerinin tek olarak ayrılanlara göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Böylelikle Malinowski ve ark.'a (1990) göre eşli ayrılanlarda dominant tayın diğer taya stres faktörü olabilmesini düşünerek daha stresli olabileceğini belirtmesini; Hoffman ve ark. (1995) desteklemiştir. Diğer yandan Turner ve ark. (2003) süttten kesilme metodunun (eşli ve tek) serum kortizol seviyesi üzerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Adams ve ark.'ın (2016) çalışmasında süttten kesilen iki grup tayda da süttten kesildikten sonra kortizol düzeylerinde artış eğiliminde olduğu ancak immunmodülatör uygulanan gruptaki düzeylerin; uygulanmayan gruba göre daha düşük seyrettiği görülmüştür. Aynı çalışmada immunmodülatör uygulanan grubun kortizol düzeyleri tüm analiz günlerinde kontrol grubundan düşük seyrederken, özellikle süttten kesildikten 3 gün sonra iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise Adams ve ark.'ın (2016) sonuçlarına benzer şekilde çalışma grubu kortizol düzeyleri tüm analiz günlerinde kontrol grubuna göre düşük seyrederken özellikle 1., 7. ve 14. günlerdeki gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile $p=0,023$, $p=0,002$, $p<0,001$) farklılık dikkat çekmektedir (Tablo 6). Diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu olarak, yapılan bu çalışmada süttten kesimin serum kortizol düzeylerinde her ölçüm gününde kontrol grubunda artışlara neden olduğu saptandı. İmmunmodülatör uygulanan taylarda ise oluşturulan immunmodülasyon neticesinde, serum kortizol düzeyleri, IFN- γ ve SAA'ya benzer olarak daha düşük seyretmiştir. Bu durum immunmodülatör uygulamasının stres bağımlı immun sistem aktivasyonunun baskılanmasına, sitokin ve akut faz reaksiyonlarının optimal seviyelerde tutulmasına neden olmuş olabileceğini göstermektedir. Ayrıca sunulan çalışmada kortizolün sensitivite ve spesifite, cut-off ve EAA sonuçları incelendiğinde 1, 7 ve 14. günlerde sırasıyla %90-%60-34,58 ng/ml-0,77, %70-%90-66,13 ng/ml -0,82 ve %90-%90-75,57 ng/ml-0,95 olduğu kaydedildi (Tablo 8). ROC analizi sonucunda, sensitivite ve spesifite değerlerinin bütün ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunması, özellikle süttten kesme sonrası 7 ve 14. günlerde yüksek sensitivite ve spesifite

oranlarına sahip olması, kortizol değerinin bütün ölçüm zamanlarında belirlenen cut off değerlerine göre stresi belirlemede diagnostik değerini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, taylar için oldukça stresli bir dönem olduğu bilinen süttten kesme sürecinde özellikle IFN- γ ve kortizol düzeylerindeki değişikliklerin oluşn stresin belirlenmesinde önemli iki biyobelirteç olduğu saptandı. Süttten kesme döneminde immunmodlatr uygulaması yapılan grupta günlük canlı ağırlık artışında olumlu yansımaların olduğu, vücut sıcaklığının daha kontrollü seyrettiği ve taylar üzerinde oluşn stresin etkilerinin azaldığı kaydedildi. Tayların annelerinden ayrılacağı dönemde immunmodlatr uygulamasının taylarda stres sonucu oluşabilecek ekonomik kayıpların önlenmesinde etkili olduğu ve at yetiştiriciliğinde tayları süttten kesme protokolünde yer almasının uygun olacağı kanısına varıldı.

6. KAYNAKLAR

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, 6e: Sae-E-Book*. Elsevier India.
- Adams, A. A., & Horohov, D. W. (2013). The effect of an immunomodulator (parapoxvirus ovis) on cell-mediated immunity (CMI) in abruptly weaned foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 153(1-2), 118-122. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.11.020
- Adams, A. A., Elzinga, S., Lyman, J., & Little, J. (2016). Effects of an immunostimulant containing *Propionibacterium acnes* (EqStim) on cell-mediated immunity and nasal shedding of respiratory pathogens using a model of “weaning” stress in foals. *Journal of Equine Veterinary Science*, 38, 72-81. doi: 10.1016/j.jevs.2015.12.013
- Ainsworth, D. M., Eicker, S. W., Yeagar, A. E., Sweeney, C. R., Viel, L., Tesarowski, D., ... & Nalevanko, M. (1998). Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infection: 115 cases (1984-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(4), 510-515.
- Ainsworth, D. M., Weldon, A. D., Beck, K. A., & Rowland, P. H. (1993). Recognition of *Pneumocystis carinii* in foals with respiratory distress. *Equine Veterinary Journal*, 25(2), 103-108. doi: 10.1111/j.2042-3306.1993.tb02917.x
- Ainsworth, D. M., Yeagar, A. M., Eicker, S. W., Erb, H. E., & Davidow, E. (1997). Athletic performance of horses previously infected with *R. equi* pneumonia as foal. *Proceedings of Annual Convention of American Association of Equine Practitioners*, 43, 81-82.
- Alsemgeest, S. P. M., Lambooy, I. E., Wierenga, H. K., Dieleman, S. J., Meerkerk, B., Van Ederen, A. M., & Niewold, T. A. (1995). Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (HP) in calves. *Veterinary Quarterly*, 17(1), 9-12. doi: 10.1080/01652176.1995.9694521
- Altınçekiç, Ş. Ö., & Koyuncu, M. (2012). Çiftlik hayvanları ve stres. *Hayvansal Üretim*, 53(1), 27-37.
- Anzai, T., Walker, J. A., Blair, M. B., Chambers, T. M., & Timoney, J. F. (2000). Comparison of the phenotypes of *Streptococcus zooepidemicus* isolated from tonsils of healthy horses and specimens obtained from foals and donkeys with pneumonia. *American Journal of Veterinary Research*, 61(2), 162-166. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.162
- Apter, R. C., & Householder, D. D. (1996). Weaning and weaning management of foals: a review and some recommendations. *Journal of Equine Veterinary Science*, 16(10), 428-435. doi: 10.1016/S0737-0806(96)80208-5
- Arguedas, M. G., Hines, M. T., Papich, M. G., Farnsworth, K. D., & Sellon, D. C. (2008). Pharmacokinetics of butorphanol and evaluation of physiologic and behavioral effects after intravenous and intramuscular administration to neonatal foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1417-1426. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0200.x
- Badolato, R., Wang, J. M., Murphy, W. J., Lloyd, A. R., Michiel, D. F., Bausserman, L. L., ... & Oppenheim, J. J. (1994). Serum amyloid A is a chemoattractant:

- induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 180(1), 203-209. doi: 10.1084/jem.180.1.203
- Badolato, R., Wang, J. M., Stornello, S. L., Ponzi, A. N., Duse, M., & Musso, T. (2000). Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *Journal of Leukocyte Biology*, 67(3), 381-386. doi: 10.1002/jlb.67.3.381
- Baldwin, J. L., Cooper, W. L., Vanderwall, D. K., & Erb, H. N. (1991). Prevalence (treatment days) and severity of illness in hypogammaglobulinemic and normogammaglobulinemic foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(3), 423-428.
- Banka, C. L., Yuan, T., De Beer, M. C., Kindy, M., Curtiss, L. K., & De Beer, F. C. (1995). Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *Journal of Lipid Research*, 36(5), 1058-1065. doi: 10.1016/S0022-2275(20)39863-1
- Barr, B. S. (2003). Pneumonia in weanlings. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 19(1), 35-49. doi: 10.1016/S0749-0739(02)00065-2
- Bartolomé, E., & Cockram, M. S. (2016). Potential effects of stress on the performance of sport horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 40, 84-93. doi: 10.1016/j.jevs.2016.01.016
- Batirel, A., Gençer, S., & Özer, S. (2003). Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). 14(3): 220-224
- Baumann, H., & Gauldie, J. (1994). The acute phase response. *Immunology Today*, 15(2), 74-80. doi: 10.1016/0167-5699(94)90137-6
- Båverud, V., Gustafsson, A., Franklin, A., Aspan, A., & Gunnarsson, A. (2003). Clostridium difficile: prevalence in horses and environment, and antimicrobial susceptibility. *Equine Veterinary Journal*, 35(5), 465-471. doi: 10.2746/042516403775600505
- Baydan, E. (1995). İmmünodepresant ve İmunostimulantlar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42(01), 45-56.
- Bayly W. M., Liggitt H. D., Huston L. J., & Laegried W. W. (1986). Stress and its effect on equine pulmonary mucosal defenses. In: *32nd Annual Convention Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*, 253–262.
- Becker, B. A., Nienaber, J. A., Christenson, R. K., Manak, R. C., DeShazer, J. A., & Hahn, G. L. (1985). Peripheral concentrations of cortisol as an indicator of stress in the pig. *American Journal of Veterinary Research*, 46(5), 1034-1038.
- Beech, J. (1999). Streptococcus equi spp zooepidemicus. In P. T. Colahan, I. G. Mayhew, A. M. Merritt, & J. N. Moore (Eds.), *Equine Medicine and Surgery. 5th Edition* (pp. 530). Philadelphia: Mosby
- Belgrave, R. L., Dickey, M. M., Arheart, K. L., & Cray, C. (2013). Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(1), 113-119. doi: 10.2460/javma.243.1.113
- Bello, T. R. (1982). Parasite induced gastrointestinal disease: Bridging academia and practice. In *Proceedings of the Equine Colic Research Symposium* (p. 32).

- Berkow R. (1985). *The Merck Manual. Teşhis-Tedavi El Kitabı* (R. M. Pekus, Çev.). İstanbul: Merck Yayıncılık.
- Berne, R. M., Levy, M. N., Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (1993). Skeletal muscle physiology. In R. Farrell (Eds.), *Physiology*. Third edition. St. Louis, Missouri: Mosby–Year Book.
- Bi, S. (2014). Stress prompts brown fat into combustion. *Cell Metabolism*, 20(2), 205-207. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.017
- Bilal, T. (2003). Tek tırnaklıların iç hastalıkları ve Beslenmesi, İstanbul Üniversitesi Yayınevi.
- Bimczok, D., Röhl, F. W., & Ganter, M. (2005). Evaluation of lamb performance and costs in motherless rearing of German Grey Heath sheep under field conditions using automatic feeding systems. *Small Ruminant Research*, 60(3), 255-265. doi: 10.1016/j.smallrumres.2004.12.008
- Bläsig, J., Höllt, V., Bäuerle, U., & Herz, A. (1978). Involvement of endorphins in emotional hyperthermia of rats. *Life Sciences*, 23(25), 2525-2531. doi: 10.1016/0024-3205(78)90179-0
- Boehm, U., Klamp, T., Groot, M., & Howard, J. C. (1997). Cellular responses to interferon-gamma. *Annual Review of Immunology*, 15, 749.
- Bos, H., & Van der Mey, G. J. W. (1980). Length of gestation periods of horses and ponies belonging to different breeds. *Livestock Production Science*, 7(2), 181-187. doi: 10.1016/0301-6226(80)90105-0
- Bottcher, E. (1994). Clinical trials and field experience with parapoxvirus-based immunostimulants in companion animals. In *Immunomodulator Symposium of the World Association of Veterinary Microbiologists, Immunologists and Specialists in Infectious Disease* (p. 28).
- Bowman, D. D. (2008). *Georgis' Parasitology for Veterinarians-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Bragg, R. F., Bennett, J. S., Cummings, A., & Quimby, J. M. (2015). Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(2), 212-215. doi: 10.2460/javma.246.2.212
- Brooks, K. R., Ong, R., Spector, R. S., & Greenbaum, D. M. (1993). Acute respiratory failure due to *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Critical Care Clinics*, 9(1), 31-48. doi: 10.1016/S0749-0704(18)30206-9
- Browning, G. F., Chalmers, R. M., Snodgrass, D. R., Batt, R. M., Hart, C. A., Ormarod, S. E., ... & Rosedale, P. D. (1991). The prevalence of enteric pathogens in diarrhoeic thoroughbred foals in Britain and Ireland. *Equine Veterinary Journal*, 23(6), 405-409. doi: 10.1111/j.2042-3306.1991.tb03751.x
- Burns, H. D., Gibbs, P. G., & Potter, G. D. (1992). Milk-energy production by lactating mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 12(2), 118-120. doi: 10.1016/S0737-0806(06)81293-1
- Butterweck, V., Prinz, S., & Schwaninger, M. (2003). The role of interleukin-6 in stress-induced hyperthermia and emotional behaviour in mice. *Behavioural Brain Research*, 144(1-2), 49-56. doi: 10.1016/S0166-4328(03)00059-7
- Campitelli, S., Carenzi, C., & Verga, M. (1982). Factors which influence parturition in the mare and development of the foal. *Applied Animal Ethology*, 9(1), 7-14. doi: 10.1016/0304-3762(82)90161-4

- Cannon, W. B. (1935). Stress and strains of homeostasis. *American Journal of Medical Science*, 189, 1-14.
- Casella, S., Fazio, F., Giannetto, C., Giudice, E., & Piccione, G. (2012). Influence of transportation on serum concentrations of acute phase proteins in horse. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 914-917. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.01.004
- Cash, R. S. G. (1999). Colostral quality determined by refractometry. *Equine Veterinary Education*, 11(1), 36-38. doi: 10.1111/j.2042-3292.1999.tb00916.x
- Castrucci, G., Frigeri, F., Osburn, B. I., Ferrari, M., Barreca, F., & Salvatori, D. (1998). Further investigations on the efficacy of a non-specific defence inducer evaluated in calves exposed to infectious bovine rhinotracheitis virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 21(2), 155-163. doi: 10.1016/S0147-9571(97)00014-3
- Ceciliani, F., Giordano, A., & Spagnolo, V. (2002). The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein and Peptide Letters*, 9(3), 211-223. doi: 10.2174/0929866023408779
- Chaffin, M. K., Honnas, C. M., Crabill, M. R., Schneiter, H. L., Brumbaugh, G. W., & Briner, R. P. (1995). Cauda equina syndrome, diskospondylitis, and a paravertebral abscess caused by *Rhodococcus equi* in a foal. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(2), 215-220.
- Chavatte, P. M., Pepys, M. B., Roberts, B., Ousey, J. C., McGladdery, A. J., & Rosedale, P. D. (1992). Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals.
- Chrousos, G. P., Loriaux, D. L., & Gold, P. W. (1988). Introduction: The concept of stress and its historical development. In *Mechanisms of Physical and Emotional Stress* (pp. 3-7). Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/978-1-4899-2064-5_1
- Coffey, R. G., & Hadden, J. W. (1985). Neurotransmitters, hormones, and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation. In *Federation Proceedings* (Vol. 44, No. 1 Pt 1, pp. 112-117).
- Colson, V., Martin, E., Orgeur, P., & Prunier, A. (2012). Influence of housing and social changes on growth, behaviour and cortisol in piglets at weaning. *Physiology & Behavior*, 107(1), 59-64. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.06.001
- Conner, M. E., & Darlington, R. W. (1980). Rotavirus infection in foals. *American Journal of Veterinary Research*, 41(10), 1699-1703.
- Conner, M. E., Gillespie, J. H., Schiff, E. I., & Frey, M. S. (1983). Detection of rotavirus in horses with and without diarrhea by electron microscopy and Rotazyme test. *The Cornell Veterinarian*, 73(3), 280-287.
- Coombs, S. L., & Webbon, P. M. (1986). Tracheal mucus transport in the horse following equine influenza vaccination. *The Veterinary Record*, 119(24), 601-602.
- Corley, K. T. T., & Hollis, A. R. (2009). Antimicrobial therapy in neonatal foals. *Equine Veterinary Education*, 21(8), 436-448. doi: 10.2746/095777309X445352
- Corrier, D. E., Montgomery, D., & Scutchfield, W. L. (1982). Adenovirus in the intestinal epithelium of a foal with prolonged diarrhea. *Veterinary Pathology*, 19(5), 564-567. doi: 10.1177/030098588201900515

- Crisman, M. V., & Scarratt, W. K. (2008). Immunodeficiency disorders in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 24(2), 299-310. doi: 10.1016/j.cveq.2008.03.003
- Crowell-Davis, S. L. (1986). Developmental behavior. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 2(3), 573-590. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30707-1
- Cummins, C., Carrington, S., Fitzpatrick, E., & Duggan, V. (2008). Ascending placentitis in the mare: A review. *Irish Veterinary Journal*, 61(5), 1-7.
- Curadi, M. C., Orlandi, M., Greppi, G. F., Toppino, P. M., Barzaghi, S., & Cattaneo, T. M. P. (2000). Identification of protein fractions in mare's colostrum and milk. *Milchwissenschaft*, 55(8), 446-449.
- Cymbaluk, N. F., Smart, M. E., Bristol, F. M., & Pouteaux, V. A. (1993). Importance of milk replacer intake and composition in rearing orphan foals. *The Canadian Veterinary Journal*, 34(8), 479.
- Dantzer, R., & Mormède, P. (1983). Stress in farm animals: a need for reevaluation. *Journal of Animal Science*, 57(1), 6-18. doi: 10.2527/jas1983.5716
- Davis, E., Rush, B. R., Cox, J., DeBey, B., & Kapil, S. (2000). Neonatal enterocolitis associated with coronavirus infection in a foal: a case report. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12(2), 153-156. doi: 10.1177/104063870001200210
- Davis, R., & Giguère, S. (2005). Evaluation of five commercially available assays and measurement of serum total protein concentration via refractometry for the diagnosis of failure of passive transfer of immunity in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(10), 1640-1645. doi: 10.2460/javma.2005.227.1640
- Day, M.J., & Schultz, R.D. (2014). *Veterinary Immunology: Principles and Practice*, Second Edition. CRC Press. doi: 10.1201/b16892
- Derksen F. (1999). Interstitial pneumonia in foals. In P. T. Colahan, I. G. Mayhew, A. M. Merritt, J. N. Moore (Eds.), *Equine medicine and surgery. 5th edition* (pp. 552). Philadelphia: Mosby
- Desrochers, A. M., Dolente, B. A., Roy, M. F., Boston, R., & Carlisle, S. (2005). Efficacy of *Saccharomyces boulardii* for treatment of horses with acute enterocolitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 954-959. doi: 10.2460/javma.2005.227.954
- Diker, K. S. (1998). İmmunoloji. Medisan, Ankara.
- Dizdar, Y. (1993). Stres, santral sinir sistemi ve immun sistem. *Sendrom*, 5(4): 10-20.
- Dreismann, G. M. (2010). Effects of the homeopathic preparation Engystol® ad us. vet. on stress induced parameters in weaning foals. *Tieraerztliche Umschau*, 65(12), 484-490.
- Duncan, P., Harvey, P. H., & Wells, S. M. (1984). On lactation and associated behaviour in a natural herd of horses. *Animal Behaviour*, 32(1), 255-263. doi: 10.1016/S0003-3472(84)80345-0
- Durham, P. J. K., Stevenson, B. A., & Farquharson, B. C. (1979). Rotavirus and coronavirus associated diarrhoea in domestic animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 27(3), 30-32. doi: 10.1080/00480169.1979.34595
- East, L. M., Savage, C. J., Traub-Dargatz, J. L., Dickinson, C. E., & Ellis, R. P. (1998). Enterocolitis associated with *Clostridium perfringens* infection in neonatal

- foals: 54 cases (1988-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1751-1756.
- El-Wishy, A. B., El-Sayed, M. A. I., Seida, A. A., Ghoneim, I. M., & Serur, B. H. (1990). Some aspects of reproductive performance in Arabian mares in Egypt. *Reproduction in Domestic Animals*, 25(4), 227-234. doi: 10.1111/j.1439-0531.1990.tb00465.x
- England G. C. W. (2005). *Fertility and Obstetrics in the Horse. Third Edition*. Australia: Blackwell Publishing.
- Erber, R., Wulf, M., Rose-Meierhöfer, S., Becker-Birck, M., Möstl, E., Aurich, J., ... & Aurich, C. (2012). Behavioral and physiological responses of young horses to different weaning protocols: a pilot study. *Stress*, 15(2), 184-194. doi: 10.3109/10253890.2011.606855
- Erganiş, O., & Kaya, O. (1990). İmmunomodulatorler ve Kullanım Alanları. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 6(6), 147-172.
- Eugster, A. K., Whitford, H. W., & Mehr, L. E. (1978). Concurrent rotavirus and Salmonella infections in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 173(7), 857-858.
- Ewing, P. J., Cowell, R. L., Tyler, R. D., MacAllister, C. G., & Meinkoth, J. H. (1994). Pneumocystis carinii pneumonia in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(6), 929-933.
- Fluss, R., Faraggi, D., & Reiser, B. (2005). Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*, 47(4), 458-472. doi: 10.1002/bimj.200410135
- Frank, N., Fishman, C. E., Gebhart, C. J., & Levy, M. (1998). Lawsonia intracellularis proliferative enteropathy in a weanling foal. *Equine Veterinary Journal*, 30(6), 549-552. doi: 10.1111/j.2042-3306.1998.tb04533.x
- Frazer, M. L. (2008). Lawsonia intracellularis infection in horses: 2005–2007. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1243-1248. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0160.x
- Frederick, J., Giguère, S., & Sanchez, L. C. (2009). Infectious agents detected in the feces of diarrheic foals: a retrospective study of 233 cases (2003–2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1254-1260. doi: j.1939-1676.2009.0383.x
- Friebe, A., Siegling, A., Friederichs, S., Volk, H. D., & Weber, O. (2004). Immunomodulatory effects of inactivated parapoxvirus ovis (ORF virus) on human peripheral immune cells: induction of cytokine secretion in monocytes and Th1-like cells. *Journal of Virology*, 78(17), 9400-9411. doi: 10.1128/JVI.78.17.9400-9411.2004
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448-454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607
- Galan, J. E., Timoney, J. F., & Lengemann, F. W. (1986). Passive transfer of mucosal antibody to Streptococcus equi in the foal. *Infection and Immunity*, 54(1), 202-206. doi: 10.1128/iai.54.1.202-206.1986
- Gånheim, C., Alenius, S., & Waller, K. P. (2007). Acute phase proteins as indicators of calf herd health. *The Veterinary Journal*, 173(3), 645-651. doi: doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.01.011

- Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., & Baumann, H. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(20), 7251-7255. doi: 10.1073/pnas.84.20.7251
- Gibbs, P. G., & Davison, K. E. (1992). Nutritional management of pregnant and lactating mares. Texas Agricultural Extension Service. *Bull*, (5025).
- Giger, R., Meier, H. P., & Küpfer, U. (1997). Gestation lengths of Freiburger mares with mule and horse foals. *Archives Suisses de Medecine Veterinaire. Archivio Svizzero di Medicina Veterinaria. Swiss Archive for Veterinary Medicine*.
- Giguère, S. (2001). Rhodococcus equi pneumonia. In *Proc AAEP* (Vol. 47, pp. 456-467).
- Giguère, S., & Polkes, A. C. (2005). Immunologic disorders in neonatal foals. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 21(2), 241-272. doi: 10.1016/j.cveq.2005.04.004
- Giguère, S., & Prescott, J. F. (1997). Strategies for the control of Rhodococcus equi infections on enzootic farms. In: 43rd Annual Convention Proceedings of the American Association of Equine Practitioners (pp. 65-70).
- Giguère, S., & Prescott, J. F. (2000). Equine immunity to bacteria. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(1), 29-47. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30117-7
- Gillette, D. D., & Filkins, M. (1966). Factors affecting antibody transfer in the newborn puppy. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 210(2), 419-422. doi: 10.1152/ajplegacy.1966.210.2.419
- Gilkerson, J. R., Love, D. N., Drummer, H. E., Studdert, M. J., & Whalley, J. M. (1998). Seroprevalence of equine herpesvirus 1 in thoroughbred foals before and after weaning. *Australian Veterinary Journal*, 76(10), 677-682. doi: 10.1111/j.1751-0813.1998.tb12282.x
- Gökce, H. İ., & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 1-14.
- Gruys, E. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry-a review. *Veterinary Bull*, 64, 1009-1018.
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 6(11), 1045. doi: 10.1631/jzus.2005.B1045
- Guy, J. S., Breslin, J. J., Breuhaus, B., Vivrette, S., & Smith, L. G. (2000). Characterization of a coronavirus isolated from a diarrheic foal. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4523-4526. doi: 10.1128/JCM.38.12.4523-4526.2000
- Habif S. (2005). İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinler. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Dergisi*. 43 (2): 55-65.
- Halliday, R. (1965). Failure of some hill lambs to absorb maternal gamma-globulin. *Nature*, 205(4971), 614-614. doi: 10.1038/205614a0
- Hamlen, H. J., Timoney, J. F., & Bell, R. J. (1994). Epidemiologic and immunologic characteristics of Streptococcus equi infection in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(5), 768-775.

- Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical Therapy*, *94*(12), 1816-1825. doi: 10.2522/ptj.20130597
- Hassa O., Aştı R. N. (2003). *Embriyoloji*. Ankara: Yorum Basın Yayın Sanayi.
- Hawrylowicz, C. M., & O'garra, A. (2005). Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology*, *5*(4), 271-283. doi: 10.1038/nri1589
- Hickey, M. C., Drennan, M., & Earley, B. (2003). The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *Journal of Animal Science*, *81*(11), 2847-2855. doi: 10.2527/2003.81112847x
- Higuchi, T., Taharaguchi, S., Hashikura, S., Hagiwara, S., Gojo, C., Satoh, S., ... & Takai, S. (1998). Physical and serologic examinations of foals at 30 and 45 days of age for early diagnosis of *Rhodococcus equi* infection on endemically infected farms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *212*(7), 976-981.
- Hill, J. A. (1983). Indicators of stress in poultry. *World's Poultry Science Journal*, *39*(1), 24-31. doi: 10.1079/WPS19830002
- Hintz, H. F., Hintz, R. L., Lein, D. H., & Van Vleck, L. D. (1979). Length of gestation periods in Thoroughbred mares. *Journal of Equine Medicine and Surgery (USA)*.
- Hirvonen, J. (2000). Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle Ed: Pyörälä S. *University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine Publications, Helsinki, 1*, 7-67.
- Hodge, S. L., Kreider, J. L., Potter, G. D., Harms, P. G., & Fleeger, J. L. (1982). Influence of photoperiod on the pregnant and postpartum mare. *American Journal of Veterinary Research*, *43*(10), 1752-1755.
- Hoffman, R. M., Kronfeld, D. S., Holland, J. L., & Greiwe-Crandell, K. M. (1995). Prewaning diet and stall weaning method influences on stress response in foals. *Journal of Animal Science*, *73*(10), 2922-2930. doi: 10.2527/1995.73102922x
- Holland, J. L., Kronfeld, D. S., Hoffman, R. M., Greiwe-Crandell, K. M., Boyd, T. L., Cooper, W. L., & Harris, P. A. (1996). Weaning stress is affected by nutrition and weaning methods. *Pferdeheilkunde*, *12*, 257-260.
- Horohov, D. W., Breathnach, C. C., Sturgill, T. L., Rashid, C., Stiltner, J. L., Strong, D., ... & Holland, R. E. (2008). In vitro and in vivo modulation of the equine immune response by parapoxvirus ovis. *Equine Veterinary Journal*, *40*(5), 468-472. doi: 10.2746/042516408X322111
- Hotwagner, K., & Iben, C. (2008). Evacuation of sand from the equine intestine with mineral oil, with and without psyllium. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, *92*(1), 86-91. doi: 10.1111/j.1439-0396.2007.00713.x
- Haupt, K. A. (1984). Foal rejection and other behavioral problems in the postpartum period [Behavior of the mare]. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. V. 6(3) (pp. S144-148, S150-152).
- Haupt, K. A., & Hintz, H. F. (1983). Some effects of maternal deprivation on maintenance behavior, spatial relationships and responses to environmental

- novelty in foals. *Applied Animal Ethology*, 9(3-4), 221-230. doi: 10.1016/0304-3762(83)90002-0
- Haupt, K. A., & Wolski, T. R. (1979). Equine maternal behavior and its aberrations. *Equine Practice*.
- Haupt, K. A., Hintz, H. F., & Butler, W. R. (1984). A preliminary study of two methods of weaning foals. *Applied Animal Behaviour Science*, 12(1-2), 177-181. doi.org/10.1016/0168-1591(84)90107-2
- Haupt, K. A., Hintz, H. F., & Pagan, J. D. (1983). Maternal–offspring bond of ponies fed different amounts of energy. *Nutrition & Behavior*.
- Houtepen, L. C., Peterse, D. P., Westphal, K. G., Olivier, B., & Vinkers, C. H. (2011). The autonomic stress-induced hyperthermia response is not enhanced by several anxiogenic drugs. *Physiology & Behavior*, 102(1), 105-109. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.09.002
- Hughes, K. L., & Sulaiman, I. (1987). The ecology of *Rhodococcus equi* and physicochemical influences on growth. *Veterinary Microbiology*, 14(3), 241-250. doi: 10.1016/0378-1135(87)90111-8
- Hulbert, L. E., Cobb, C. J., Carroll, J. A., & Ballou, M. A. (2011). The effects of early weaning on innate immune responses of Holstein calves. *Journal of Dairy Science*, 94(5), 2545-2556. doi: 10.3168/jds.2010-3983
- Hulten, C., & Demmers, S. (2002). Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Veterinary Journal*, 34(7), 693-698. doi: 10.2746/042516402776250360
- Hulten, C., Grönlund, U., Hirvonen, J., Tulamo, R. M., Suominen, M. M., Marhaug, G., & Forsberg, M. (2002). Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α 2-globulins during induced noninfectious arthritis in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 34(7), 699-704. doi: 10.2746/042516402776250405
- Hulten, C., Sandgren, B., Skiöldebrand, E., Klingeborn, B., Marhaug, G., & Forsberg, M. (1999). The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 40(4), 323-333. doi: 10.1186/BF03547012
- Hulten, C., Sletten, K., Bruun, C. F., & Marhaug, G. (1997). The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: isolation and characterization of three isoforms. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 57(3-4), 215-227. doi: 10.1016/S0165-2427(97)00021-4
- Hulten, C., Tulamo, R. M., Suominen, M. M., Burvall, K., Marhaug, G., & Forsberg, M. (1999). A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA)—a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 68(2-4), 267-281. doi: 10.1016/S0165-2427(99)00027-6
- Husebekk, A., Husby, G., Sletten, K., Marhaug, G., & Nordstoga, K. (1986). Characterization of amyloid protein AA and its serum precursor SAA in the horse. *Scandinavian Journal of Immunology*, 23(6), 703-709. doi: 10.1111/j.1365-3083.1986.tb02007.x
- Iwata, M., Ota, K. T., & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 105-114. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008

- Jacks, S., Giguère, S., Gronwall, R. R., Brown, M. P., & Merritt, K. A. (2001). Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals. *American Journal of Veterinary Research*, 62(12), 1870-1875. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1870
- Jacobsen, S., & Andersen, P. H. (2007). The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education*, 19(1), 38-46. doi: 10.2746/095777307X177235
- Jacobsen, S., Jensen, J. C., Frei, S., Jensen, A. L., & Thoenner, M. B. (2005). Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine Veterinary Journal*, 37(6), 552-556. doi: 10.2746/042516405775314853
- Jacobsen, S., Kjelgaard-Hansen, M., Petersen, H. H., & Jensen, A. L. (2006). Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations. *The Veterinary Journal*, 172(2), 315-319. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.04.021
- Jacobsen, S., Niewold, T. A., Halling-Thomsen, M., Nanni, S., Olsen, E., Lindegaard, C., & Andersen, P. H. (2006). Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 110(3-4), 325-330. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.10.012
- Jacobsen, S., Thomsen, M. H., & Nanni, S. (2006). Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(10), 1738-1742. doi: 10.2460/ajvr.67.10.1738
- Jeffcott, L. B. (1974). Studies on passive immunity in the foal: I. γ -Globulin and antibody variations associated with the maternal transfer of immunity and the onset of active immunity. *Journal of Comparative Pathology*, 84(1), 93-101. doi: 10.1016/0021-9975(74)90031-0
- Johnston, R. H., Kamstra, L. D., & Kohler, P. H. (1970). Mares' milk composition as related to "foal heat" scours. *Journal of Animal Science*, 31(3), 549-553. doi: 10.2527/jas1970.313549x
- Juul-Madsen, H. R., Jensen, K. H., Nielsen, J., & Damgaard, B. M. (2010). Ontogeny and characterization of blood leukocyte subsets and serum proteins in piglets before and after weaning. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 133(2-4), 95-108. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.07.006
- Kelley, K. W. (1980). Stress and immune function: a bibliographic review. In *Annales de Recherches Veterinaires* (Vol. 11, No. 4, pp. 445-478).
- Kelly, G. S. (2003). Bovine colostrums: a review of clinical uses. *Alternative Medicine Review*, 8(4).
- Kent, J. E. (1992). Their Use in Veterinary Diagnosis. *British Veterinary Journal*, 148(4), 279-282.
- Kılıçtırgay, K. (2003). İmmünoloji, Nobel & Güneş Kitabevi. İstanbul
- Kim, M. H., Yang, J. Y., Upadhaya, S. D., Lee, H. J., Yun, C. H., & Ha, J. K. (2011). The stress of weaning influences serum levels of acute-phase proteins, iron-binding proteins, inflammatory cytokines, cortisol, and leukocyte subsets in Holstein calves. *Journal of Veterinary Science*, 12(2), 151-157. doi: 10.4142/jvs.2011.12.2.151

- Kim, M. H., Yun, C. H., Lee, C. H., & Ha, J. K. (2012). The effects of fermented soybean meal on immunophysiological and stress-related parameters in Holstein calves after weaning. *Journal of Dairy Science*, 95(9), 5203-5212. doi: 10.3168/jds.2012-5317
- Kluger, M. J., O'Reilly, B., Shope, T. R., & Vander, A. J. (1987). Further evidence that stress hyperthermia is a fever. *Physiology & Behavior*, 39(6), 763-766. doi: 10.1016/0031-9384(87)90263-0
- Kohn, C. W., Knight, D., Hueston, W., Jacobs, R., & Reed, S. M. (1989). Colostral and serum IgG, IgA, and IgM concentrations in Standardbred mares and their foals at parturition. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(1), 64-68.
- Kojima, C. J., Kattesh, H. G., Roberts, M. P., & Sun, T. (2008). Physiological and immunological responses to weaning and transport in the young pig: Modulation by administration of porcine somatotropin. *Journal of Animal Science*, 86(11), 2913-2919. doi: 10.2527/jas.2008-1089
- Koterba, A. M. (1990). Diagnosis and management of the normal and abnormal neonatal foal: general considerations. *Equine Clinical Neonatology*, 3-15.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2-18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.004
- Kyriakis, S. C., Tzika, E. D., Lyras, D. N., Tsinas, A. C., Saoulidis, K., & Sarris, K. (1998). Effect of an inactivated Parapoxvirus based immunomodulator (Baypamun) on post weaning diarrhoea syndrome and wasting pig syndrome of piglets. *Research in Veterinary Science*, 64(3), 187-190. doi 10.1016/S0034-5288(98)90122-9
- Lakritz, J., & Wilson, W. D. (2002). Erythromycin and other macrolide antibiotics for treating *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 24(3), 256-261.
- Lakritz, J., Wilson, W. D., Berry, C. R., Schrenzel, M. D., Carlson, G. P., & Madigan, J. E. (1993). Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic, and pathological findings in 23 cases (1984–1989). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), 277-288. doi: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01020.x
- Lavoie, J. P., Fiset, L., & Laverty, S. (1994). Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. *Equine Veterinary Journal*, 26(5), 348-352. doi: 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04401.x
- Le Jan, C. (1996). Cellular components of mammary secretions and neonatal immunity: a review. *Veterinary Research*, 27(4-5), 403-417.
- LeBlanc, M. M. (2001). Update on passive transfer of immunoglobulins in the foal. *Pferdeheilkunde*, 17(6), 662-664. doi: 10.21836/PEM20010625
- LeBlanc, M. M., Tran, T., Baldwin, J. L., & Pritchard, E. L. (1992). Factors that influence passive transfer of immunoglobulins in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(2), 179-183.
- Lee, I. K., Kye, Y. C., Kim, G., Kim, H. W., Gu, M. J., Umboh, J., ... & Yun, C. H. (2016). Stress, nutrition, and intestinal immune responses in pigs—a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 29(8), 1075-1082. doi: 10.5713/ajas.16.0118

- Lewis, L. D. (1995). *Equine Clinical Nutrition: Feeding and Care*. Williams & Wilkins.
- Lindner, A., Von Wittke, P., Thein, P., & Strube, W. (1993). Effect of a paramunity inducer on the incidence of diseases and the plasma cortisol content in Thoroughbred foals before and after weaning. *Tierärztliche Praxis*, 21(1), 47-50.
- Ljubijankić, N., Popović-Javorić, R., Šćeta, S., Šapčanin, A., Tahirović, I., & Sofić, E. (2008). Daily fluctuation of cortisol in the saliva and serum of healthy persons. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 8(2), 110. doi: 10.17305/bjbms.2008.2962
- Ludwig, K. G., Craig, T. M., Bowen, J. M., Ansari, M. M., & Ley, W. B. (1983). Efficacy of ivermectin in controlling *Strongyloides westeri* infections in foals. *American Journal of Veterinary Research*, 44(2), 314-316.
- Lunn, D. P., & Townsend, H. G. (2000). Equine vaccination. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(1), 199-226.
- Lynch, E. M., Earley, B., McGee, M., & Doyle, S. (2010). Characterisation of physiological and immunological responses in beef cows to abrupt weaning and subsequent housing. *BMC Veterinary Research*, 6(1), 1-8. doi: 10.1186/1746-6148-6-37
- Mackenzie, C. D. (1975). Histological development of the thymic and intestinal lymphoid tissue of the horse. *Journal of the South African Veterinary Association*, 46(1), 47-55.
- Magdesian, K. G. (2003). Colloid replacement in the ICU. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2(2), 130-137. doi.org/10.1016/S1534-7516(03)00004-0
- Magdesian, K. G. (2005). Neonatal foal diarrhea. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 21(2), 295-312. doi: 10.1016/j.cveq.2005.04.009
- Malinowski, K., Hallquist, N. A., Helyar, L., Sherman, A. R., & Scanes, C. G. (1990). Effect of different separation protocols between mares and foals on plasma cortisol and cell-mediated immune response. *Journal of Equine Veterinary Science*, 10(5), 363-368. doi: 10.1016/S0737-0806(06)80098-5
- Mallicote, M., House, A. M., & Sanchez, L. C. (2012). A review of foal diarrhoea from birth to weaning. *Equine Veterinary Education*, 24(4), 206-214. doi: 10.1111/j.2042-3292.2011.00358.x
- Manley, P. N., Ancsin, J. B., & Kisilevsky, R. (2006). Rapid recycling of cholesterol: the joint biologic role of C-reactive protein and serum amyloid A. *Medical Hypotheses*, 66(4), 784-792. doi: 10.1016/j.mehy.2005.10.018
- Maraş, Y., & Kiraz, S. (2006). Akut Faz Proteinleri. *Turkiye Klinikleri Journal Internal Medicine Science*, 2(43), 16-19.
- Marketon, J. I. W., & Glaser, R. (2008). Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology*, 252(1-2), 16-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.006
- Martens, R. J. (1979). Non-infectious diarrhea in the foal. In *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* (Vol. 25, pp. 205-216).
- Martens, R. J., & Scrutchfield, W. L. (1982). Foal diarrhea: Pathogenesis, etiology, and therapy. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 4(4), S175.

- Martin, S. W., Schwabe, C. W., & Franti, C. E. (1975). Dairy calf mortality rate: influence of meteorologic factors on calf mortality rate in Tulare County, California. *American Journal of Veterinary Research*, 36(08), 1105-1109.
- Masri, M. D., Merritt, A. M., Gronwall, R., & Burrows, C. F. (1986). Faecal composition in foal heat diarrhoea. *Equine Veterinary Journal*, 18(4), 301-306. doi: 10.1111/j.2042-3306.1986.tb03636.x
- Mayr, A., Ahne, W., & Vilsmeier, B. (1997). Evaluation of in vitro and ex vivo-in vitro experiments on the efficacy of inducers of nonspecific immunity prepared from poxviruses. *Tierärztlich. Umschau*, 52, 3-11.
- McCall, C. A., Potter, G. D., & Kreider, J. L. (1985). Locomotor, vocal and other behavioral responses to varying methods of weaning foals. *Applied Animal Behaviour Science*, 14(1), 27-35. doi: 10.1016/0168-1591(85)90035-8
- McCall, C. A., Potter, G. D., Kreider, J. L., & Jenkins, W. L. (1987). Physiological responses in foals weaned by abrupt or gradual methods. *Journal of Equine Veterinary Science*, 7(6), 368-374. doi: 10.1016/S0737-0806(87)80007-2
- McCall, J. (1991). Reduce the stress of weaning. *Paint Horse Journal*. 25(3)30.
- McChesney, A. E., England, J. J., & Rich, L. J. (1973). Adenoviral infection in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 162(7), 545-549.
- McClintock, S. A., & Collins, A. M. (2004). Lawsonia intracellularis proliferative enteropathy in a weanling foal in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 82(12), 750-752. doi: 10.1111/j.1751-0813.2004.tb13236.x
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093-2101. doi: 10.1001/archinte.1993.00410180039004
- Mench, J. A. (1992). The welfare of poultry in modern production systems. *Poultry Science Review*, 4, 107-128.
- Mench, J. A., & Van Tienhoven, A. (1986). Farm Animal Welfare: Behavioral and physiological studies are providing a basis for the development of innovative housing. *American Scientist*, 74(6), 598-603.
- Metzger, N., Hinchcliff, K. W., Hardy, J., Schwarzwald, C. C., & Wittum, T. (2006). Usefulness of a commercial equine IgG test and serum protein concentration as indicators of failure of transfer of passive immunity in hospitalized foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 382-387. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02872.x
- Metzner, M., Behrmann, K., & Klee, W. (1999). Efficacy of an immune modulator in enzootic pneumonia of dairy calves. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 46(5), 293-299. doi: 10.1046/j.1439-0442.1999.00218.x
- Moberg, G. P. (1985). Biological response to stress: key to assessment of animal well-being? In *Animal Stress* (pp. 27-49). Springer, New York, NY. doi: 10.1007/978-1-4614-7544-6_3
- Moberg, G. P., & Mench, J. A. (Eds.). (2000). *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare*. CABI.
- Moons, C. P. H., Laughlin, K., & Zanella, A. J. (2005). Effects of short-term maternal separations on weaning stress in foals. *Applied Animal Behaviour Science*, 91(3-4), 321-335. doi: 10.1016/j.applanim.2004.10.007
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*, 19, 683.

- Morris, D. D., Meirs, D. A., & Merryman, G. S. (1985). Passive transfer failure in horses: incidence and causative factors on a breeding farm. *American Journal of Veterinary Research*, 46(11), 2294-2299.
- Mota-Rojas, D., Miranda-Cortés, A., Casas-Alvarado, A., Mora-Medina, P., Boscatofunes, L., & Hernández-Ávalos, I. (2021). Neurobiology and modulation of stress-induced hyperthermia and fever in animal. *Abanico Veterinario*, 11. doi: 10.21929/abavet2021.11
- Mulcahy, G., & Quinn, P. J. (1986). A review of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9(2), 119-139. doi: 10.1111/j.1365-2885.1986.tb00022.x
- Murray, M. J., Eichorn, E. S., Dubovi, E. J., Ley, W. B., & Cavey, D. M. (1996). Equine herpesvirus type 2: prevalence and seroepidemiology in foals. *Equine Veterinary Journal*, 28(6), 432-436. doi: 10.1111/j.2042-3306.1996.tb01614.x
- Nath, L. C., Anderson, G. A., Savage, C. J., & McKinnon, A. O. (2010). Use of stored equine colostrum for the treatment of foals perceived to be at risk for failure of transfer of passive immunity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(10), 1085-1090. doi: 10.2460/javma.236.10.1085
- Netherwood, T., Binns, M., Townsend, H., Wood, J. L. N., Mumford, J. A., & Chanter, N. (1998). The Clostridium perfringens enterotoxin from equine isolates; its characterization, sequence and role in foal diarrhoea. *Epidemiology & Infection*, 120(2), 193-200. doi: 10.1017/S0950268897008534
- Newton, J. R., Verheyen, K., Talbot, N. C., Timoney, J. F., Wood, J. L. N., Lakhani, K. H., & Chanter, N. (2000). Control of strangles outbreaks by isolation of guttural pouch carriers identified using PCR and culture of Streptococcus equi. *Equine Veterinary Journal*, 32(6), 515-526. doi: 10.2746/042516400777584721
- Nielsen, M. K. (2012). Sustainable equine parasite control: perspectives and research needs. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 32-44. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.10.012
- Nunokawa, Y., Fujinaga, T., Taira, T., Okumura, M., Yamashita, K., Tsunoda, N., & Hagio, M. (1993). Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, 55(6), 1011-1016. doi: 10.1292/jvms.55.1011
- O'Garra, A. (1998). Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*, 8(3), 275-283. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80533-6
- Oikawa, M. A., Kamada, M., Yoshihara, T., Kaneko, M., & Yoshikawa, T. (1991). Clinico-pathological analysis of foal diseases from 237 autopsy cases. *The Kitasato Archives of Experimental Medicine*, 64(2-3), 149-156.
- Oka, T. (2015). Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature*, 2(3), 368-378. doi: 10.1080/23328940.2015.1056907
- O'Loughlin, A., McGee, M., Waters, S. M., Doyle, S., & Earley, B. (2011). Examination of the bovine leukocyte environment using immunogenetic biomarkers to assess immunocompetence following exposure to weaning stress. *BMC Veterinary Research*, 7(1), 1-13. doi: 10.1186/1746-6148-7-45

- Olson, N. C., Hellyer, P. W., & Dodam, J. R. (1995). Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *British Veterinary Journal*, *151*(5), 489-522. doi: 10.1016/S0007-1935(05)80023-5
- Onat T., Emerk K., & Sözmen E.Y. (2002). İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık Ankara.
- Ons, E., Van Brussel, L., Lane, S., King, V., Cullinane, A., Kenna, R., ... & Raue, R. (2014). Efficacy of a Parapoxvirus ovis-based immunomodulator against equine herpesvirus type 1 and Streptococcus equi equi infections in horses. *Veterinary Microbiology*, *173*(3-4), 232-240. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.07.015
- Ostlund, E. N. (1993). The equine herpesviruses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, *9*(2), 283-294. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30396-6
- Page, A. E., Loynachan, A. T., Bryant, U., Stills Jr, H. F., Adams, A. A., Gebhart, C. J., ... & Horohov, D. W. (2011). Characterization of the interferon gamma response to Lawsonia intracellularis using an equine proliferative enteropathy challenge (EPE) model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *143*(1-2), 55-65. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.06.023
- Palmer, J. E. (1985). Gastrointestinal diseases of foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, *1*(1), 151-168. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30774-5
- Palmer, J. E., & Benson, C. E. (1985). Salmonella shedding in the equine. In *International Symposium on Salmonella, New Orleans, Louisiana (USA), 19-20 Jul 1984*. American Association of Avian Pathologists.
- Palmer, J. E., Benson, C. E., & Whitlock, R. H. (1982). Subclinical salmonellosis in horses with colic. In *Proceedings of the Equine Colic Research Symposium* (pp. 161-164).
- Paradis, M. R. (2002). Pneumonia in foals. In B. P. Smith (Eds.), *Large Animal Internal Medicine* (pp. 496-499). Mosby, Philadelphia.
- Paradis M. R. (2006). Neonatal Immunology. In D. C. Sellon (Eds.), *Equine Neonatal Medicine: A Case-Based Approach* (pp. 31-39). Elsevier Saunders.
- Parker, M., Goodwin, D., & Redhead, E. S. (2008). Survey of breeders' management of horses in Europe, North America and Australia: comparison of factors associated with the development of abnormal behaviour. *Applied Animal Behaviour Science*, *114*(1-2), 206-215. doi: 10.1016/j.applanim.2008.02.003
- Pearson, R. C., Hallowell, A. L., Bayly, W. M., Torbeck, R. L., & Perryman, L. E. (1984). Times of appearance and disappearance of colostral IgG in the mare. *American Journal of Veterinary Research*, *45*(1), 186-190.
- Pepys, M. B. (1981). C-reactive protein fifty years on. *The Lancet*, *317*(8221), 653-657. doi: 10.1016/S0140-6736(81)91565-8
- Pepys, M. B., Baltz, M. L., Tennent, G. A., Kent, J., Ousey, J., & Rosedale, P. D. (1989). Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine Veterinary Journal*, *21*(2), 106-109. doi: 10.1111/j.2042-3306.1989.tb02108.x
- Perryman, L. E., McGuire, T. C., & Torbeck, R. L. (1980). Ontogeny of lymphocyte function in the equine fetus. *American Journal of Veterinary Research*, *41*(8), 1197-1200.

- Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegaard, P. M. H. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 35(2), 163-187.
- Pollock, P. J., Prendergast, M., Schumacher, J., & Bellenger, C. R. (2005). Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses. *Veterinary Record*, 156(17), 538-542. doi: 10.1136/vr.156.17.538
- Porter, M. B., & Green, E. (2003). Blood and blood component therapy. In *Current Therapy in Equine Medicine* (pp. 355-357). WB Saunders. doi: 10.1016/B978-0-7216-9540-2.50115-8
- Prescott, J. F. (1987). Epidemiology of *Rhodococcus equi* infection in horses. *Veterinary Microbiology*, 14(3), 211-214. doi: 10.1016/0378-1135(87)90107-6
- Prescott, J. F., Wilcock, B. P., Carman, P. S., & Hoffman, A. M. (1991). Sporadic, severe bronchointerstitial pneumonia of foals. *The Canadian Veterinary Journal*, 32(7), 421.
- Pusterla, N., Wattanaphansak, S., Mapes, S., Collier, J., Hill, J., Difrancesco, M., & Gebhart, C. (2010). Oral infection of weanling foals with an equine isolate of *Lawsonia intracellularis*, agent of equine proliferative enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 622-627. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0482.x
- Raidal, S. L., McTaggart, C., & Penhale, J. (2005). Effect of withholding macromolecules on the duration of intestinal permeability to colostral IgG in foals. *Australian Veterinary Journal*, 83(1-2), 78-81. doi: 10.1111/j.1751-0813.2005.tb12202.x
- Reed, S. M., Bayly, W. M., & Sellon, D. C. (2004). The Equine Immun System. In D. P. Lunn, D. W. Horohov (Eds.), *Equine Internal Medicine, 2nd Edition*. (pp. 1-59) W.B. Saunders.
- Reuss, S. M., Chaffin, M. K., & Cohen, N. D. (2009). Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infection in foals: 150 cases (1987–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(7), 855-863. doi: 10.2460/javma.235.7.855
- Ropiha, R. T., Matthews, R. G., Butterfield, R. M., Moss, F. P., & McFadden, W. J. (1969). The duration of pregnancy in Thoroughbred mares. *The Veterinary Record*, 84(22), 552-555. doi: 10.1136/vr.84.22.552
- Rossdale, P. D., & Short, R. V. (1967). The time of foaling of thoroughbred mares. *Reproduction*, 13(2), 341-343. doi: 10.1530/jrf.0.0130341
- Rus, H., Cudrici, C., & Niculescu, F. (2005). The role of the complement system in innate immunity. *Immunologic Research*, 33(2), 103-112. doi: 10.1385/IR:33:2:103
- Rush, B. R., & Flaminio, M. J. B. (2000). Immunomodulation in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(1), 183-197. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30126-8
- Ryan, C., Giguère, S., Fultz, L., Long, M. T., & Crawford, P. C. (2010). Effects of two commercially available immunostimulants on leukocyte function of foals following ex vivo exposure to *Rhodococcus equi*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 138(3), 198-205. doi: 10.1016/j.vetimm.2010.07.027
- Saini, S., Singha, H., Siwach, P., & Tripathi, B. N. (2019). Recombinant horse interleukin-4 and interleukin-10 induced a mixed inflammatory cytokine

- response in horse peripheral blood mononuclear cells. *Veterinary World*, 12(4), 496. doi: 10.14202/vetworld.2019.496-503
- Schmidt, A., Möstl, E., Wehnert, C., Aurich, J., Müller, J., & Aurich, C. (2010). Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport. *Hormones and Behavior*, 57(2), 209-215. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.11.003
- Schneiderman, N., Ironson, G., & Siegel, S. D. (2005). Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual review of clinical psychology*, 1, 607. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141
- Schryver, H. F., Oftedal, O. T., Williams, J., Soderholm, L. V., & Hintz, H. F. (1986). Lactation in the horse: the mineral composition of mare milk. *The Journal of Nutrition*, 116(11), 2142-2147. doi.org/10.1093/jn/116.11.2142
- Sellon, D. C. (2000). Secondary immunodeficiencies of horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(1), 117-130. doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30122-0
- Sellon, D. C., Walker, K., Suyemoto, M., & Altier, C. (1997). Nucleic acid amplification for rapid detection of *Rhodococcus equi* in equine blood and tracheal wash fluids. *American Journal of Veterinary Research*, 58(11), 1232-1237.
- Senturk, S., Catik, S., Temizel, E., & Ozyight, O. (2016). Outbreak of bovine papular stomatitis with concurrent cryptosporidiosis in a dairy herd in Turkey. *BJVM*, 19, 78-83. doi: 10.15547/bjvm.922
- Sevinga, M., Barkema, H. W., Stryhn, H., & Hesselink, J. W. (2004). Retained placenta in Friesian mares: incidence, and potential risk factors with special emphasis on gestational length. *Theriogenology*, 61(5), 851-859. doi: 10.1016/S0093-691X(03)00260-7
- Siegel, H. S. (1985). Immunological responses as indicators of stress. *World's Poultry Science Journal*, 41(1), 36-44. doi: 10.1079/WPS19850003
- Singer, R., Harker, C. T., Vander, A. J., & Kluger, M. J. (1986). Hyperthermia induced by open-field stress is blocked by salicylate. *Physiology & Behavior*, 36(6), 1179-1182. doi: 10.1016/0031-9384(86)90497-X
- Slater, J. (2000). Immunological control of viral and bacterial pathogens. In *46th Annual Convention Proceedings of the American Association of Equine Practitioners* (pp. 10-20).
- Slater, J., & Hannant, D. (2000). Equine immunity to viruses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 16(1), 49-68.
- Slovis, N. M., Elam, J., Estrada, M., Thao, M. F., & Leutenegger, C. M. (2010). Comprehensive analysis of infectious agents associated with diarrhea in foals in Central Kentucky. In *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*.
- Snow, A. E., & Horita, A. (1982). Interaction of apomorphine and stressors in the production of hyperthermia in the rabbit. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 220(2), 335-339.
- Soler, L., Gutiérrez, A., Escribano, D., Fuentes, M., & Cerón, J. J. (2013). Response of salivary haptoglobin and serum amyloid A to social isolation and short road transport stress in pigs. *Research in Veterinary Science*, 95(1), 298-302. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.03.007

- Smith, B. L., Jones, J. H., Hornof, W. J., Miles, J. A., Longworth, K. E., & Willits, N. H. (1996). Effects of road transport on indices of stress in horses. *Equine Veterinary Journal*, 28(6), 446-454. doi: 10.1111/j.2042-3306.1996.tb01616.x
- Soszynski, D., Kozak, W., & Kluger, M. J. (1998). Endotoxin tolerance does not alter open field-induced fever in rats. *Physiology & Behavior*, 63(4), 689-692. doi: 10.1016/S0031-9384(97)00515-5
- Squires, E. J. 2003. Applied animal endocrinology. CABI Publishing, ISBN: 0-85199-594-2, USA. 234. doi: 10.1079/9780851995946.0154
- Stephens, D. B. (1980). Stress and its measurement in domestic animals. A review of behavioral and physiological studies under field and laboratory situations. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*.
- Stephens, M. A. C., & Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research: Current Reviews*.
- Stoneham, S. J., Palmer, L., Cash, R., & Rosedale, P. D. (2001). Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Veterinary Journal*, 33(6), 599-603. doi: 10.2746/042516401776563472
- Strickland, K. L., Lenihan, P., O'Connor, M. G., & Condon, J. C. (1982). Diarrhoea in foals associated with rotavirus. *The Veterinary Record*, 111(18), 421-421. doi: 10.1136/vr.111.18.421
- Strube, W., Kretzdorn, D., Grunmach, J., Bergle, R. D., & Thein, P. (1989). The effectiveness of the paramunity inducer Baypamun (PIND-ORF) for the prevention and metaphylaxis of an experimental infection with the infectious bovine rhinotracheitis virus in cattle. *Tierärztliche Praxis*, 17(3), 267-272.
- Sturgill, T. L., Giguère, S., Franklin, R. P., Cohen, N. D., Hagen, J., & Kalyuzhny, A. E. (2011). Effects of inactivated paravoxvirus ovis on the cumulative incidence of pneumonia and cytokine secretion in foals on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 140(3-4), 237-243. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.01.015
- Sweeney, C. R., Benson, C. E., Whitlock, R. H., Meirs, D., Barningham, S., & Whitehead, S. (1987). Streptococcus equi infection in horses. I. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)*.
- Sweeney, C. R., Benson, C. E., Whitlock, R. H., Meirs, D., Whitehead, S., & Barningham, S. (1987). Streptococcus equi infection in horses. II. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)*.
- Sweeney, C. R. (1996). Strangles: Streptococcus equi infection in horses. *Equine Veterinary Education*, 8(6), 317-322. doi: 10.1111/j.2042-3292.1996.tb01713.x
- Sweeney, R. W., Sweeney, C. R., Soma, L. R., Woodward, C. B., & Charlton, C. A. (1986). Pharmacokinetics of metronidazole given to horses by intravenous and oral routes. *American journal of veterinary research*, 47(8), 1726-1729.
- Takai, S., Fujimori, T., Katsuzaki, K., & Tsubaki, S. (1987). Ecology of *Rhodococcus equi* in horses and their environment on horse-breeding farms. *Veterinary Microbiology*, 14(3), 233-239. doi: 10.1016/0378-1135(87)90110-6
- Takai, S., Narita, K., Ando, K., & Tsubaki, S. (1986). Ecology of *Rhodococcus (Corynebacterium) equi* in soil on a horse-breeding farm. *Veterinary Microbiology*, 12(2), 169-177. doi: 10.1016/0378-1135(86)90078-7

- Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2021). Physiology, cortisol. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Tillotson, K., Traub-Dargatz, J. L., Dickinson, C. E., Ellis, R. P., Morley, P. S., Hyatt, D. R., ... & Salman, M. D. (2002). Population-based study of fecal shedding of *Clostridium perfringens* in broodmares and foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(3), 342-348. doi: 10.2460/javma.2002.220.342
- Timoney, J. F. (1993). Strangles. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 9(2), 365-374. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30403-0
- Timoney J. F. (1999). Equine strangles. In: *45th Annual Convention Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*, 31–37.
- Tompkins, L. S. (1982). Plasmids and transposons in clinical microbiology. *Clinical Microbiology Newsletter*, 4(8), 53-55. doi: 10.1016/S0196-4399(82)80101-3
- Trevisi, E., & Bertoni, G. (2009). Some physiological and biochemical methods for acute and chronic stress evaluation in dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*, 8(sup1), 265-286. doi: 10.4081/ijas.2009.s1.265
- Turner, J. L., Arns, M. J., Minton, J. E., & Pruitt, J. A. (2003). Effects of abrupt vs gradual weaning on cortisol and immune function responses of foals. *The Professional Animal Scientist*, 19(1), 55-61. doi: 10.15232/S1080-7446(15)31376-0
- Urquhart, K. (1981). Diarrhoea in foals. *In Practice*, 3(1), 22-29. doi: 10.1136/inpract.3.1.22
- Van Leeuwen, M. A., & Van Rijswijk, M. H. (1994). Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 8(3), 531-552. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80114-1
- Vandenplas, M. L., Moore, J. N., Barton, M. H., Roussel, A. J., & Cohen, N. D. (2005). Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding protein in horses with colic. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), 1509-1516. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1509
- Wagner, K. J. (1987). The complete blood count and leukocyte differential count—An approach to their rational application: Shapira MF, Greenfield S. *Ann Intern Med* 1987; 106: 65–74. *The Journal of Emergency Medicine*, 5(5), 436.
- Waran, N. K., Clarke, N., & Farnworth, M. (2008). The effects of weaning on the domestic horse (*Equus caballus*). *Applied Animal Behaviour Science*, 110(1-2), 42-57. doi: 10.1016/j.applanim.2007.03.024
- Warren, L. K., Lawrence, L. M., Parker, A. L., Barnes, T., & Griffin, A. S. (1998). The effect of weaning age on foal growth and radiographic bone density. *Journal of Equine Veterinary Science*, 18(5), 335-342. doi: 10.1016/S0737-0806(98)80548-0
- Weber, A., Weber, A. T., McDonald, T. L., & Larson, M. A. (2006). Staphylococcus aureus lipoteichoic acid induces differential expression of bovine serum amyloid A3 (SAA3) by mammary epithelial cells: Implications for early diagnosis of mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 109(1-2), 79-83. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.07.023
- Webster, A. J. F. (1981). Optimal housing criteria for ruminants. *Environmental Aspects of Housing for Animal Production.*, 217-232. doi: 10.1016/B978-0-408-10688-7.50019-9

- Weese, J. S., & Rousseau, J. (2005). Evaluation of *Lactobacillus pentosus* WE7 for prevention of diarrhea in neonatal foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(12), 2031-2034. doi: 10.2460/javma.2005.226.2031
- Weese, J. S., Cote, N. M., & DeGannes, R. V. G. (2003). Evaluation of in vitro properties of di-tri-octahedral smectite on clostridial toxins and growth. *Equine Veterinary Journal*, 35(7), 638-641. doi: 10.2746/042516403775696384
- Whitlock, R. H. (1975). Acute diarrheal disease in the horse. In *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners*, (pp. 300).
- Widmaier E. P. (2003) *Vander İnsan Fizyolojisi* (T. Özgüven, Çev.) Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. (Orijinal çalışma basım tarihi 1983).
- Wilson, W. D. (1993). Equine influenza. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 9(2), 257-282. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30395-4
- Witkowska-Piłaszewicz, O. D., Żmigrodzka, M., Winnicka, A., Miśkiewicz, A., Strzelec, K., & Cywińska, A. (2019). Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Veterinary Journal*, 51(3), 293-298. doi: 10.1111/evj.13062
- Wong, C. W., Smith, S. E., Thong, Y. H., Opdebeeck, J. P., & Thornton, J. R. (1992). Effects of exercise stress on various immune functions in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 53(8), 1414-1417.
- Woode, G. N., & Crouch, C. F. (1978). Naturally occurring and experimentally induced rotaviral infections of domestic and laboratory animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association (USA)*.
- Woode, G. N., Bridger, J. C., Jones, J. M., Flewett, T. H., Davies, H. A., Davis, H. A., & White, G. (1976). Morphological and antigenic relationships between viruses (rotaviruses) from acute gastroenteritis of children, calves, piglets, mice, and foals. *Infection and Immunity*, 14(3), 804-810. doi: 10.1128/iai.14.3.804-810.1976
- Wood-Gush, D. G. M., Duncan, I. J. H., & Fraser, D. (1975). Social stress and welfare problems in agricultural animals. In ESE Hafez (Ed.), *Behaviour of Domestic Animals*, Baillière Tindall, London: (pp. 182-200).
- Xu, L., Badolato, R., Murphy, W. J., Longo, D. L., Anver, M., Hale, S., ... & Wang, J. M. (1995). A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *The Journal of Immunology*, 155(3), 1184-1190. doi: 10.4049/jimmunol.155.3.1184
- Yamauchi, T., Oikawa, M. A., & Hiraga, A. (1993). Effects of transit stress on white blood cells count in the peripheral blood in Thoroughbred race horses. *Bulletin of Equine Research Institute*, 1993(30), 30-32. doi: 10.11535/jes1977.1993.30
- Yarsan, E. (2019). *At Hekimliği*. Editör: Prof. Dr. Ender Yarsan. Güneş Kitabevi, Ankara. ISBN: 978-975-277-758-3.
- Yiallouris, A., Tsioutis, C., Agapidaki, E., Zafeiri, M., Agouridis, A. P., Ntourakis, D., & Johnson, E. O. (2019). Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in humans. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 54. doi: 10.3389/fendo.2019.00054
- Yilmaz, B. (1999). *Hormonlar ve üreme fizyolojisi*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Feryal Matbaacılık. Ankara.
- Yokoi, Y. (1966). Effect of ambient temperature upon emotional hyperthermia and hypothermia in rabbits. *Journal of Applied Physiology*, 21(6), 1795-1798.

- Zecconi, A., Bronzo, V., Casula, A., Luzzago, C., Moroni, P., Piccinini, R., & Spreafico, G. (1999). Efficacy of a biological response modifier in preventing *Staphylococcus aureus* intramammary infections after calving. *Journal of Dairy Science*, 82(10), 2101-2107. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75452-4
- Ziebell, K. L., Steinmann, H., Kretzdorn, D., Schlapp, T., Failing, K., & Schmeer, N. (1997). The use of Baypamun N in crowding associated infectious respiratory disease: efficacy of Baypamun N (freeze dried product) in 4–10 month old horses. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 44(1-10), 529-536. doi: 10.1111/j.1439-0450.1997.tb01004.x
- Zink, M. C., Yager, J. A., & Smart, N. L. (1986). *Corynebacterium equi* infections in horses, 1958-1984: a review of 131 cases. *The Canadian Veterinary Journal*, 27(5), 213.
- Zou, S., Brady, H. A., & Hurley, W. L. (1998). Protective factors in mammary gland secretions during the periparturient period in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, 18(3), 184-188. doi: 10.1016/S0737-0806(98)80373-0

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AFP	: Akut Faz Proteini
AFY	: Akut Faz Yanıt
ARDS	: Akut Respiratorik Distres Sendromu
BAS	: Bazofil
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
Cp	: Seruloplazmin
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRP	: C-reaktif Protein
dk	: Dakika
EAA	: Eğri Altındaki Alan
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EHV	: Equine Herpes Virus
EOS	: Eozinofil
Fb	: Fibrinojen
g/dl	: Gram/Desilitre
G1K	: Günde 1 Kez
G2K	: Günde 2 Kez
G3K	: Günde 3 Kez
G4K	: Günde 4 Kez
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HIP	: Hiperimmün Plazma
Hp	: Haptoglobulin
IBR	: Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis
IFN-α	: İnterferon Alfa
IFN-β	: İnterferon Beta
IFN-γ	: İnterferon Gama
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlöykin
IU/kg	: İnternasyonal Ünite/kilogram
IV	: İntravenöz
İPPVO	: İnaktif Parapoxvirüs ovis
K/uL	: Mikrolitrede Bin Hücre
kg	: Kilogram
lt	: Litre
LYM	: Lenfosit
MCHC	: Ortalama Hemoglobin Yoğunluğu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
mEq	: Miliekivalan
mg/dl	: Miligram/Desilitre
mg/kg	: Miligram/Kilogram
MHC	: Majör Doku Uyuşum Kompleksi
ml	: Mililitre
mmol/l	: Milimol/Litre

mmol	: Milimol
MON	: Monosit
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NEU	: Nötrofil
ng/ml	: Nanogram/Mililitre
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
pg/ml	: Pikogram/Mililitre
PLT	: Trombosit
PO	: Per Os
PPVO	: <i>Parapoxvirus ovis</i>
PRR	: Pattern Recognition Receptors
PTY	: Pasif Transfer Yetmezliği
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SAA	: Serum Amiloid A
SE	: Standart Hata
TGF-β	: Transform Büyüme Faktörü- β
Th2	: Yardımcı T Hücreleri-2
TLR	: Toll-like Receptor
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TNF-β	: Tümör Nekroz Faktörü Beta
WBC	: Total Lökosit
α1-AGP	: Alfa 1-Asid Glikoprotein
μg/ml	: Mikrogram/Mililitre
μg/kg	: Mikrogram/Kilogram

9. TEŞEKKÜR

Çalışmanın tüm aşamalarında yanımda olan, her daim bilgi ve birikimini paylaşarak kıymetli katkılarını esirgemeyen değerli doktora danışmanım Prof. Dr. Engin Kennerman'a, tez izleme komitesinde bulunan ve her zaman desteğini hissettiren Prof. Dr. Ethem Mutlu Temizel'e, tezin laboratuvar sürecinde desteklerini eksik etmeyen Doç. Dr. Duygu Udum, Dr. Alper Mete ve Biyolog Hülya Özaydın'a, çalışma boyunca birçok konuda destek aldığım meslektaşlarım Doç. Dr. Sevim Kasap, Doç Dr. Seçkin Salar, Dr. Adil Ömer Karakuş ve Dr. Hüseyin Dülger'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca yıllardır severek çalıştığım, tezde maddi destek ve birçok konuda olanak sağlayan Türkiye Jokey Kulübü Yönetim Kurulu, Genel Müdürlüğü ve mesai arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım. Bunun yanında bu tez çalışmasına maddi kaynak sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Birimine teşekkürlerimi iletirim.

Son olarak, hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile bugünlere ulaşmamı sağlayan annem, babam, kardeşlerim ile bu süreçte motivasyon kaynağım olan eşim ve kızıma çok teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimini 17 Eylül İlköğretim ve 14 Eylül İlköğretim Okullarında, lise öğrenimini Sedat Karan Anadolu Lisesinde tamamlamıştır. Lisans öğrenimini ise 2005-2010 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinde tamamlayarak Veteriner Hekim ünvanını kazanmıştır. 2011 yılında Türkiye Jokey Kulübü (TJK) Karacabey Pansiyon Hara'sında Veteriner Hekim olarak göreve başlamıştır. Çalıştığı süre boyunca at yetiştiriciliği ve hara hekimliği üzerine birçok yurt içi ve yurt dışı eğitime katılmış, görevlendirmelerde bulunmuştur. 2021 Eylül ayında TJK Mahmudiye Pansiyon Hara'sına Sorumlu Yönetici/Veteriner Hekim olarak atanmış ve halen bu görevini sürdürmektedir.