

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



**GEBE SIĞIRLARA İNAKTİF *Escherichia coli* AŞISI
UYGULAMASININ KOLOSTRUM VE BUZAĞI KAN
SERUMLARINDAKİ IgG SEVİYELERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Sinan SANCAK

Danışman

Prof. Dr. Timur GÜLHAN

Bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından PYO.VET.1904.20.004 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2022

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☐ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☒

İmza

10/02/2022

Sinan SANCAK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: Gebe Sığırlara İnaktif *Escherichia coli* Aşısı Uygulamasının Kolostrum ve Buzağı Kan Serumlarındaki IgG Seviyelerine Etkisinin Araştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 12.01.2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 16

Tek kaynak oranı : % 4 çıkmıştır.

İmza

10/02/2022

Prof. Dr. Timur GÜLHAN

ÖZET

GEBE SIĞIRLARA İNAKTİF *Escherichia coli* AŞISI UYGULAMASININ KOLOSTRUM VE BUZAĞI KAN SERUMLARINDAKİ IgG SEVİYELERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sinan SANCAK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Veterinerlik Mikrobiyolojisi Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans, Ocak/2022
Danışman: Prof. Dr. Timur GÜLHAN

Bu çalışmada, gebe sığırlara uygulanan inaktif *E. coli* aşısının kolostrum ve buzağı kan serumlarındaki immunoglobulin (Ig) G seviyelerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, gebeliklerinin farklı dönemlerindeki sığırlara (son 60 ve 30 gün) ticari bir inaktif *E. coli* aşısı uygulandı. Aşılanan sığırların kolostrumu ve bu kolostrumlarla beslenen buzağların kan serumlarındaki IgG seviyeleri ELISA ile incelendi. Aşılama grupları ve kontrol grubu arasında IgG seviyelerindeki farklılıklar ölçülerek, gruplar arasındaki IgG değerleri karşılaştırıldı. Kolostrum örneklerine ait veriler incelendiğinde, kontrol grubu ile tek doz ve iki doz aşılanan hayvanlardan elde edilen sonuçlar arasındaki farkın önemli ($p < 0.001$) olduğu belirlendi. Benzer şekilde buzağı serumlarına ait veriler değerlendirildiğinde; tek doz ve iki doz aşı yapılan sığırların buzağlarında ölçülen kan serumu değerlerinde kontrol grubuna göre önemli oranda artış tespit edildi ($p < 0.001$). Diğer yandan kontrol grubundaki 7 buzağının tamamında (%100), tek doz aşılanan sığırlara ait 7 buzağının 5'inde (%71.4) pasif transfer yetersizliği (PTY) görülürken, iki doz aşılanan 7 buzağının hiçbirinde PTY belirlenemedi. Böylece aşılanan hayvanlarda PTY oranlarında önemli oranda düşüş sağlanmış oldu. Sonuç olarak gebe sığırlara uygulanan inaktif *E. coli* aşısı ile oluşturulan immun yanıtın pasif olarak buzağılara transfer edildiği, gebe sığırların gebeliklerinin son 60. ve 30. gününde iki doz aşılanmanın, tek doz aşılamaya göre daha etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Sığır, İnaktif *E. coli* aşısı, Kolostrum, Kan serumu, IgG, ELISA

ABSTRACT

INVESTIGATION OF EFFECT OF INACTIVE *Escherichia coli* VACCINATION ON PREGNANT CATTLE IgG LEVELS IN COLOSTRUMS AND CALF BLOOD SERUMS

Sinan SANCAK
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Veterinary Microbiology
Master, January/2022
Supervisor: Prof. Dr. Timur GÜLHAN

In this study, it was aimed to investigate the effect of inactive *E. coli* vaccine administered to pregnant cattle on immunoglobulin (Ig) G levels in colostrums and calf blood serum. For this purpose, a commercial inactive *E. coli* vaccine was administered to cattle at different stages of their pregnancy (last 60 and 30 days). The colostrums of vaccinated cattle and IgG levels in blood serum of calves fed with these colostrums were analyzed by ELISA. Differences in IgG levels between vaccination groups and control groups were measured and IgG values between groups were compared. When the data of the colostrum samples were examined, it was determined that the difference between the results obtained from the control group and the animals that were vaccinated with one dose and two doses was significant ($p < 0.001$). Similarly, when the data of calf sera are evaluated; There was a significant increase in blood serum values measured in calves of cattle receiving single dose and two doses of vaccine compared to the control group ($p < 0.001$). On the other hand, passive transfer failure (PTY) was observed in all 7 calves (100%) in the control group and in 5 (71.4%) of the 7 calves that were vaccinated with a single dose, while PTY could not be determined in any of the 7 calves that were vaccinated with two doses. Thus, a significant decrease in PTF rates was achieved in vaccinated animals. As a result, it was concluded that the immune response generated by the inactive *E. coli* vaccine administered to pregnant cattle was transferred to calves passively, and that two doses of vaccination on the last 60 and 30 days of pregnancy of pregnant cattle were more effective than single dose vaccination.

Keywords: Bovine, Inactive *E. coli* vaccine, Colostrums, Blood sera, IgG, ELISA

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezim boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her zaman destek olan danışman hocam Prof. Dr. Timur GÜLHAN, Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Oktay GENÇ, Prof. Dr. Alper ÇİFTÇİ ve Doç. Dr. Arzu FINDIK, Araş. Gör. Merve Gizem SEZENER ile doktora öğrencisi Veteriner Hekim Volkan Enes ERGÜDEN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her aşamasında benimle beraber olup yardımlarını esirgemeyen meslektaşlarım Mehmet AKDİ, Turgay ALTAY ve arkadaşım Öğr. Gör. Ayhan Akgün'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimi hazırlama sürecinde her zaman yanımda olan, sonsuz destek ve sevgileri için eşim Seydanur SANCAK ve kızım Selinay SANCAK'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmaya PYO.VET.1904.20.004 nolu proje kapsamında maddi destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Sinan SANCAK

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)	5
2.2. <i>Escherichia coli</i> Türleri	7
2.2.1. Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i> (ETEC).....	7
2.2.2. Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i> (EPEC).....	7
2.2.3. Vero/Shiga toksin üreten <i>Escherichia coli</i> (VTEC/STEC/EHEC)	8
2.2.4. Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i> (EAEC).....	8
2.2.5. Enteroinvaziv <i>E.coli</i> (EIEC)	8
2.2.6. Diffuz Agregatif <i>Escherichia coli</i> (DAEC)	9
2.2.7. Ekstraintestinal patojenik <i>Escherichia coli</i> (ExPEC)	9
2.3. Buzağılarda Kolibasiloz <i>E. coli</i>	9
2.4. Neonatal Buzağı Ölümleri ve Nedenleri.....	10
2.5. Neonatal Buzağı İshalleri ve Önemi	11
2.6. Kolostrum	12
2.7. Kolostrumun Buzağılar İçin Önemi	13
2.8. Kolostrum Kalitesini Etkileyen Faktörler	15
2.9. Neonatal Buzağılarda İmmunoglobulinlerin Önemi	16
2.10. Neonatal Buzağılarda Kolostromun <i>E. coli</i> ile İlişkisi.....	19
2.11.1. İmmünglobulin G (IgG)	20
2.11.2. İmmünglobulin M (IgM).....	21
2.11.3. İmmünglobulin A (IgA)	21
2.11.4. İmmünglobulin E (IgE).....	21
2.12. Pasif Kolostral Transfer Yetmezliği	22
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Çalışma Planı	27
3.2. Ticari ELISA.....	28
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	29

4. BULGULAR.....	30
4.1. ELISA Sonuçları.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

BCoV	: Bovine coronavirus
BEV	: Bovine enterovirus
BNoV	: Bovine norovirus
BRV-A	: Bovine rotavirus group A
BToV	: Bovine torovirus
BVDV	: Bovine viral diarrhea virus
KP-SA	: Gama Glutamin Transferaz
HRP	: Horseradish Peroksidaz
LT	: Isıya Duyarlı Toksin
SLT	: Shiga-Like Toksin
SRID	: Single radial immunodiffüzyon
ST	: Isıya Dirençli Olan Toksin
STIGA	: Split Trehalaz IgG Kuantifikasyonu
TP	: Total Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Aşı yapılan sığırlardan kan örneklerinin alınması.....	27
Şekil 3.2. Uygulama yapılan işletmedeki sığırlar.....	28
Şekil 3.3. Ticari ELISA test kiti ve içeriği	28
Şekil 3.4. ELISA standart eğri	29
Şekil 4.1. ELISA sonuçları.....	30
Şekil 4.2. Gruplardaki buzağı serumu IgG miktarlarının ELISA sonuçları	30
Şekil 4.3. Grupdaki kolostrum IgG miktarlarının ELISA sonuçları.....	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Buzağı serumlarına ait IgG değerleri ve ELISA sonuçları.....	31
Tablo 4.2. Kolostrum örneklerindeki IgG miktarları ve ELISA sonuçları	32



1. GİRİŞ

Buzağı ishalleri, doğumu takiben ilk haftalar süt ve besi sığırların sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. İshaller, enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanabileceği gibi gibi yetersiz kolostrum alımı veya kolostrum içeriğinde bulunan antikorların yetersiz emilimi sonucunda oluşabilir. Ayrıca ahır hijyeninin yetersiz olması nedeniyle de buzağılar hastalığa predispoze hale gelmektedir. İshallerin prevalansı Bartels et al. (2010) tarafından %19,1 insidensi ise Windeyer et al. (2014) tarafından %21,2 olarak rapor edilmiştir.

Buzağılarda ishal kaynaklı gelişme geriliğinin görülmesi ayrıca tedavi ve bakım masraflarının artması nedeniyle de hem ülkesel hem de global çapta ciddi ekonomik kayıplar görülmektedir. Dünya genelinde birçok ülkede gebeliğin son döneminde uygulanan aşılama protokolleri ülkemizde yaygın ve sistematik şekilde yürütülememektedir. Bunun temel sebeplerinin aşılama sürecinin yeterince takip edilememesi, saha şartlarında uygulamadaki yetersizlikler ve yetiştiricilerin yeterince bilinçli olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Erken dönemde buzağı kayıpları, global çapta yetiştiricilerin en önemli sorunlarından birisi halindedir. Doğumdan sonraki ilk 3 haftalık süreç neonatal buzağuların sağ kalımı yönünden önemli bir periyottur. Bu nedenle yetiştiricilerin hem aşılama ile önlem alması hem de çevresel predispoze faktörleri ortadan kaldırması büyük önem arz etmektedir (Perk, et al., 2000).

Neonatal buzağuların immun sistemleri yeterince gelişmemiş haldedir. Bu durum özellikle ineklerin sindesmokoriyal plasentaya sahip olmasından, antikorların molekül boyutlarının büyük olması sebebiyle anneden yavruya antikor geçişinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle neonatal buzağılarda, yeterli miktarda immunglobulin bulunmamaktadır. Özellikle doğumu takiben buzağuların yeterli ve doğru şekilde kolostrum alması buzağuların bağışıklık sistemlerinin gelişmesinde büyük önem taşımaktadır (Aldridge, et al., 1992; Reber, et al., 2006). Buzağılar, kolostrumla alınan immunglobulinler haricinde kendi immunglobulinleri 10. günden itibaren üretmeye başlamaktadır. Doğumu takiben yaklaşık 8. haftada buzağuların immunglobulin miktarları yeterli düzeye gelmektedir (Hopkins, et al., 1984).

Neonatal buzağların doğumu takiben 24-48 saat içerisinde kandaki IgG seviyesinin 10 mg/ml'den daha az olduğu durumlarda buzağlarda “Pasif Transfer Yetmezlik” (PTY) olduğu bildirilmektedir (Godden, 2008). PTY, hayvanların yetiştirilme şekline ve hayvan türüne göre pekçok sebepten oluşabilmektedir. Bu durum bazı sürülerde %10-40 arasında değişiklik göstermektedir ve PTY'ye bağlı gelişen ishaller ekonomik kayıplara neden olmaktadır. PTY'nin görüldüğü hayvanlardaki ölüm oranının yeterli miktardan kolostrum alan buzağlarla kıyaslandığında 3-10 kat arasında daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca enfeksiyöz etkenlerden kaynaklı ölen neonatların %90'ında PTY görüldüğü bildirilmiştir (Abel Francisco and Quigley, 1993).

Neonatlar yeterli miktarda kolostrum aldığı durumlarda, spesifik immunglobulinler yavruda pasif bağışıklığı oluşturmaktadır. Buzağların doğumdan sonra 24-48 saat içerisinde bağırsak epitellerinin değişime uğraması nedeniyle immunglobulinlerin absorpsiyonu ciddi oranda azalmaktadır. Bu oranların doğumdan sonraki ilk altı saat içerisinde %60-70 olduğu, on iki saat sonra %50'ye düştüğü ve 24 saat sonra ise emilimin yaklaşık olarak %10'a düştüğü bildirilmektedir. Bu sebeplerden dolayı buzağların doğumdan sonra hızlı şekilde yeterli miktarda kolostrum alması hem immun sistem açısından hem de ilerleyen yaşlardaki verimlerinin yüksek olması açısından büyük önem arz etmektedir (Courtney, et al., 2000).

Kolostrumdaki spesifik immunglobulinlerin yeterli seviyeye ulaşması için enfektif ajanlara maruz kalması veya aşılama yoluyla bağışıklanması gerekmektedir. Buzağlarda pasif bağışıklığın oluşturulması için sıklıkla gebe sığırlara aşılama yoluyla bağışıklık oluşturulmaktadır (Sherwin, et al., 2016; Weaver, et al., 2000).

E. coli kaynaklı ishallerde bakteriye ait farklı antijenik özellikteki yapılardan üretilen aşılarda gebe sığırların doğumdan önce aşılama ile kolostrumda yeterli miktarda immunglobulin oluştuğu ve buzağlarda şekillenen *E. coli* kaynaklı ishallerin büyük ölçüde azaldığı ve buna bağlı olarak ölüm oranlarında da önemli oranda düşüşün olduğu yapılan çalışma ile rapor edilmiştir (Figueiredo, et al., 2004).

Neonatal buzağlarda ETEC kaynaklı ishal ve ölüm olguları sıklıkla doğumdan sonraki ilk günlerde görülmektedir. Hayvanlarda görülen antibiyotik direnci ve buzağlarda antibiyotiklerin bu dönemde etkinliklerinin nedeniyle antimikrobiyal tedavi etkisiz olduğu ortaya konulmaktadır. Bu süreç içerisinde tedaviden daha

önemli ve kritik olan maternal antikorlar büyük önem taşımaktadır. Kolostrumdan alınan IgG seviyelerinin düşük olduğu hayvanlarda ölüm oranlarının yeterli IgG miktarına sahip olan hayvanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Al-Alo, et al., 2018).

Bu tez çalışmasında, gebeliklerinin son 60. ve 30. günündeki gebe sığırlara yapılan inaktif *E. coli* K99 aşısının, hayvanların kolostrumunda ve yeterince kolostrum ile beslenen buzağılarına ait kan serumlarındaki IgG seviyelerinin belirlenmesi amaçlandı. Yürütülen tez kapsamında sınırlı da olsa neonatal buzağı ishallerinin önlenmesine yönelik aşılama gerçekleştirildi. Bu sayede kolostruma daha fazla IgG geçişi sağlanarak, immunglobulin seviyesi artırılmış kolostrum alan buzağılarda spesifik antikor geçişi ile daha etkin bir koruma sağlanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sığır yetiştiriciler, yeni doğan buzağı sepsislerinin engellenmesinde sığırların doğumdan önce kolostrumdaki immunoglobulinlerin artırılması amacıyla aşı uygulamalarının önemi konusunda bilinçlendirilmeye çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Yeni doğan buzağılarda görülen ishaller, yetiştiricilerin sıkça karşılaştığı ekonomik sorunların başında gelmektedir. Buzağı ishalleri enfeksiyöz kaynaklı olabildiği gibi nonenfeksiyöz kaynaklı da olabilir (Bartels, et al., 2010; Izzo, et al., 2011). Yapılan çalışmalarda, yaygın olarak izole edilen enfeksiyöz ajanlar *E.coli*, *Coronavirus*, *Rotavirus*, *Toxocara* spp., *Cryptosporidium*spp. ve *Eimeria*spp.'lerdir. Bu ajanlardan özellikle bakteriyel kökenli olan *E. coli*, viral kökenli olan *Rotavirus* ve *Coronavirus*, protozoal kaynaklı *Cryptosporidium*spp.'nin neonatal buzağı ishali kaynaklı ölümlerin ortaya çıkmasında daha baskın olduğu rapor edilmiştir (Lorenz, et al., 2011). Bazı olgularda ishal etkeninin tek bir patojen olduğu, bazı olgularda ise bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyöz ajanlarının miks enfeksiyon oluşturduğu bildirilmektedir. Enfeksiyona neden olan patojenlerin prevalansı ve insidensi çiftliğin yerleşim yeri, yetiştiricilik tipi ve sürünün hacmine göre değişiklik göstermektedir (Cho and Yoon, 2014).

Bakteriyel etkenlerden ishale neden olan etkenler arasında yaygın olarak görülen *E. coli*'nin septisemi ve endotoksemiye neden olması sebebiyle buzağılarda görülen ölümlerinden büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Şiddetli diyare olgularının olduğu, dehidre buzağıkların yaklaşık %30'unda *E. coli* kaynaklı enfeksiyonun olduğu ortaya konulmuştur. *E. coli* kökenli ishal olguları iki haftalıktan küçük ve yetersiz kolostrum alan buzağılarda sık şekilde görülmektedir (Constable, 2007; Akyüz, 2015; Akyüz, vd., 2017).

Yenidoğan buzağılarda doğum sonrasında, fizyolojik ve histolojik yapılarının hızlı şekilde değişmesi ve gelişmesi sebebiyle bu dönem büyük önem taşımaktadır (Smith, 2015; Constable, et al., 2017). PTY'nin şekillendiği buzağılarda enfeksiyöz ajanlara karşı yeterli miktarda antikor bulunmaması nedeniyle ishaller daha sık şekillenmektedir ve buna bağlı olarak oluşan ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (McGuirk and Collins, 2004; Berge, et al., 2009; Lorenz, et al., 2011; Torsein, et al., 2011 ; Gökçe ve Erdoğan, 2013).

İshal tedavisinde kullanılan ilaç maliyetlerinin artması ve çoğu olguda ölüm şekillenmesi nedeniyle de önemli ekonomik kayıplar Staufennbiel (2002) tarafından, buzağı ishallerin önemini ortaya koymaktadır. Uhde, et al., (2008) tarafından yapılan çalışmada süttten kesilme döneminden önceki yaştaki buzağılardaki ölüm oranlarının yaklaşık olarak %75'inin ishal kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca enfeksiyonun

yaygın ve şiddetli olarak seyrettiği sürülerdeki ölüm oranının %100'e kadar çıkabildiği rapor edilmektedir (Morris, et al., 2011).

Buzağuların erken dönemde ölmesi verim kaybına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Neonatal buzağı ishalleri yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (Wudu, et al., 2008). Buzağılarda ilk üç ayda görülen en yaygın hastalıklar arasında ishal olguları yer almaktadır (Björkman, et al., 2003).

2.1. *Escherichia coli* (*E. coli*)

Alman mikrobiyolog Theodor Escherich, 1885 yılında *Bacterium coli commune* olarak tanımlamıştır. Migula 1895 yılında ve Lehman ve Neumann ise 1896 yılında, bu bakteriyi *Bacterium coli* olarak kullanmaya başlamışlardır. Castellani ve Chalmers, 1919 yılında Theodor Escherich ile anılması için *Escherichia coli* olarak nomenklatüre katmışlardır (Deisingh and Thompson, 2004; Barnes, et al., 2008). Son yapılan sınıflandırma 16 rRNA'daki benzerlik oranı esas alınarak yapılmaktadır. Bu tanımlamaya göre etken, Bakteri aleminin, Proteobacteria şubesi, Gamma protobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, *Enterobacteriaceae* familyası ve *Escherichia* genusu içerisinde yer almaktadır (Scheutz, et al., 2005). Etken, Gram negatif, katalaz pozitif, sporsuz çomak formunda, oksidaz negatif, mezofilik bir bakteridir (Dykes, 2004).

Etken, çomak şeklinde 1.1-1.5µm x 2.0-6.0µm büyüklüğünde bir bakteridir. Suşların tamamına yakınında kapsül ve mikrokapsül yapısı bulunmaktadır. Bakterinin dış yapısında bulunan flagellaları sayesinde hareket kabiliyeti olmasına rağmen, hareketsiz olanları da izole edilmektedir. Bakterinin ideal üreme ısısı 37-44°C arasındadır. Bakteri genel besiyerlerinde rahatça üremektedir. Bu besiyerlerinde, taze kültürlerde S tipli koloni formu oluşturabildiği gibi bazen M tipli kolonilerde oluşturmaktadır. Eskimiş kültürlerde ise bakteri kolonilerinin R formuna döndüğü gözlenmektedir.

E. coli'nin alt türlerinin isimlendirilmesi, antijenik yapıların çeşitliliğine göre yapılmaktadır. Alt türlerin serotiplendirilmesi ilk kez Kaufmann tarafından yapılmıştır. Bu şema bakterinin yüzeyinde bulunan somatik (O), flagellar (H) ve kapsül (K) antijenlerinin belirlenmesiyle oluşturulmuştur (Kostakioti and Stathopoulos, 2004). Yapılan çalışmalarda *E. coli* suşlarının yaklaşık olarak 175 somatik antijeni, 64 adet flagellar antijeni ve 100'den fazla kapsül antijeni sahip olduğu

bildirilmiştir. Somatik antijenler lipopolisakkarit yapıda olan ve yüksek ısı ile inaktive olmayan antijenlerdir.

Polisakkarit özellik taşıyan kapsüler antijenler bakterinin somatik antijenler ile aglütine olmasını engellemektedir. Aglütinasyonun görülmesi için antijenin ısı ile muamele edilmesi gerekmektedir. Hareketli suşlarda bulunan flagellar antijenler protein karakterindedir ve ısı ile inaktivasyon şekillenebilmektedir (Whitman, et al., 2012).

E. coli olumsuz çevre şartlarına, birçok antibiyotiğe karşı dirençli olması nedeniyle birçok hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Özellikle O157 somatik antijene sahip suşların çevresel koşullara daha dirençli olduğu bildirilmektedir. Bu suşlar dışkıda 50 gün, toprakta yaklaşık 130 gün boyunca hem canlılığını hem de enfektivitesini koruduğu ortaya konulmuştur. Etkenin bulaşmasında, özellikle çiftlik hayvanlarının ve kanatlı hayvanların rezervuar olduğu bildirilmiştir (Fairbrother and Nadeau, 2006; Sanchez, et al., 2010).

Enterotoksijenik suşlar hayvanlarda genital sistem enfeksiyonlarına, kolibasillozise, koliseptisemilerine; insanlarda gastroenteritise ve turist ishaline neden olduğu bilinmektedir (Cho, et al., 2007). Patojen bakterilerin kaynağının genellikle çevresel kontaminasyon sonucunda enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Steril olarak doğan buzağılarda enfeksiyon, göbek kordonu aracılığıyla, doğum esnasında genital kanal veya hijyenik olmayan kolostrumun buzağılara içirilmesi ile gelişebilir (Fecteau, et al., 2009; Foster and Smith 2009).

Yenidoğan septisemi vakalarında sık olarak *E. coli* izole edildiği ve en patojen suşun ise K99 olduğu bildirilmiştir. Hastalığın bulaşması, kontamine çevresel materyallerden suşun ağız yoluyla alınması, omfalojen ve aerosol yol ile gerçekleşir (Karademir ve Şendil, 2001).

Sepsise veya toksemiye neden olan *E. coli* suşları neonatal buzağı ölümlerinden sorumlu tutulmaktadır. İshal olgusunun görüldüğü buzağılarda yaklaşık %30'unda *E. coli* ile ilişkili bakteriyel enfeksiyon varlığı tespit edilmiştir. Septisemiler genellikle iki haftalıktan küçük olan ve kolostrumdaki IgG konsantrasyonun yetersiz olduğu buzağılarda daha sık şekilde oluşmaktadır (Akyüz, vd., 2017).

2.2. *Escherichia coli* Türleri

Sindirim kanalındaki *E. coli*'ler enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Vero- veya Shiga-toksin üreten *E. coli* (VTEC veya STEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) ve diffuz aderent *E. coli* (DAEC) olarak gruplandırılmaktadır (Omerovic, vd., 2017).

2.2.1. Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

ETEC'in, ishal vakalarından sıklıkla izole edildiği bildirilmektedir. İlk kez domuz yavrularında görülen enfeksiyonlarda gözlenmiştir. ETEC enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli rol oynayan yapıların bağırsağa adhezyonunu sağlayan fimbrialar, afimbrial adezinler ve enterotoksinler olduğu belirlenmiştir (Nataro and Kaper, 1998; Torres, et al., 2005). Önemli fimbrial ve afimbriyal adezinler: K88 (F4), K99 (F5), 987P (F6), F17, F18, F41'dir (Nataro, et al., 1987). ETEC'in enterotoksinleri: ETEC suşları labil toksin (LT) ve stabil toksin (ST) olmak üzere farklı toksin gruplarından en az birisini içermektedir (Nataro, et al., 1987). Labil toksin yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve 15 dakikada, 60°C'de inaktive olmaktadır. Labil toksin LT-I ve LT-II olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Nataro, et al., 1987). Stabil toksin ise düşük molekül ağırlığına sahiptir ve 100°C'de 15 dakikada inaktive olmaktadır. Yapı ve etki mekanizmasına göre stabil toksin de ST-I ve ST-II olarak iki gruba ayrılmıştır (Nataro, et al., 1987).

2.2.2. Enteropatojenik *Escherichia coli* (EPEC)

EPEC, *E. coli*'nin tanımlanan ilk patotipidir. Bebeklerde ishale sebep olan bir etken olup tüm hayvanlarda da ishale neden olmaktadır. EPEC'in bağırsak epitelinde yer alan belirli hücrelere penetre olmaktadır. Mikrovilluslarda lezyonlara ve epitel hücrelerine penetre olarak çeşitli sindirim sistemi sorunlarına neden olmaktadır. Bu patotipte yer alan suşların stabil ve labil toksin üretmediği ortaya konulmuştur (Botelho, et al., 2003; Torres, et al., 2005; Vanessa and Carlyn, 2015).

Önceleri EPEC suşları O ve H serotiplerine göre tanımlanmakta iken günümüzde bu genlerin, 35 kb büyüklüğünde enterosit silme lokusu olarak tanımlanan (LEE) patojenite adasında kodlandığı bildirilmiştir (Bieber, et al., 1998). LEE, üç birimden oluşmaktadır. Birincisi efektör moleküllerin üretiminden sorumlu tip III sekresyon sistemi, ikincisi tip III sekresyonda görev alan proteinler, üçüncüsü

ise intimin ve konakçı hücresinin plazma membranına yerleşen ve yer değiştiren intimin reseptörüdür (Caprioli, et al., 2005). LEE'nin hem EPEC hem de EHEC suşlarında bulunduğu rapor edilmiştir (Garmendia, et al., 2005).

LEE bölgesi içeren izolatlar, tipik EPEC (tEPEC) olarak sınıflandırılırken, LEE-pozitif, BFP-negatif izolatlar ise atipik EPEC (aEPEC) olarak tanımlanmaktadır (Bieber, et al., 1998).

2.2.3. Vero/Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (VTEC/STEC/EHEC)

1977 yılında, VTEC (Verotoksin üreten *E. coli*) ya da EHEC bilinen Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) tanımlanmıştır. Suşun memelilerde hastalığa neden olduğu ortaya konulmuştur. STEC'in patogenezi domuzlarda belirlenmişken ruminantlarda ve köpeklerde hastalığın olma mekanizması yeterli şekilde aydınlatılamamıştır. Shiga toksinler, stx1 ve stx2 olarak iki ayrılırlar. STEC'in stx1 grubu, stx2 ve *S. dysenteriae* tarafından sentezlenen shigatoksin 1 ile %50-60 benzerliğe sahiptir. STEC, bağırsak mukozasına adhere olarak bağırsak peristaltikğine karşı direnç göstermektedir. Adhezyon ve kolonizasyonda intimin görev almaktadır. Bu protein, bakterinin dış yapısını oluşturmakta, 94-97 kDa ağırlığında olup *eaf* geni tarafından kodlanmaktadır (Kariyawasam, et al., 2006). STEC suşları içerisinde farklı plazmidler yer almaktadır fakat hastalık oluşundaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (Nataro, et al., 1987).

2.2.4. Enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC)

EAEC1 1987 yılında ishal vakasından izole edilerek identifikasyonu yapılmıştır (Nataro, et al., 1987). Bu toksin tipinin salgılandığı suşlar, invazif özellikte değildir. Aynı zamanda O ve H antijenlerine göre ETEC, EIEC, EPEC ve EHEC şeklinde gruplandırılmayan Hep-2 ve HeLa hücre kültürlerinde tipik etki gösteren suşlardır (Kayser, et al., 2002). EAEC suşlarının bazılarının sitotoksin ürettiği bildirilmektedir. Sentezlenen toksin enteroagregatif sitotoksin (EAST) şeklinde tanımlanmaktadır ve plazmid ile kodlanmaktadır. Bu toksinin hücre kültürlerinde yuvarlaklaşma/kopmaya; insan bağırsak kriptlerinde harabiyete ve dilatasyona sebep olduğu rapor edilmiştir (Clarke, 2001; Forbes, et al., 2007).

2.2.5. Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)

EIEC, 1944 yılında ilk olarak *Paracolon bacillus* olarak tanımlanmıştır. İlerleyen zamanlarda ise *E. coli* O124 olarak tanımlanmıştır. Kanlı ishal EIEC

enfeksiyonu için tipik bir semptomdur fakat diğer patotiplerde şekillenen ishallere oranla daha az görülmektedir. Enfeksiyon kontamine besinlerle bulaşmasına rağmen, prevalansı düşüktür. İnsandan insana bulaşma bildirilmemiştir (Brooks, et al., 2004; Berkiten, 2005). EIEC suşları hareketsizdir ve laktozu fermente etmez veya geç fermente ederler (Günaydın, 2004; Bozkaya, 2005). EIEC kolon mukozasına invazyon yapar, epitelde yayılım gösterir ve hücrelerde hasara neden olur. *Shigella dysenteriae*'ya benzer şekilde enteritis görülür (Brooks, et al., 2004; Berkiten, 2005).

2.2.6. Diffuz Agregatif *Escherichia coli* (DAEC)

Kan içermeyen ve lökositin görülmediği ishale neden olurlar. Hep-2 hücre kültüründe difüz adherens şekillendirirler. Fimbria (F1845) aracılığıyla bağırsak epitellerine tutunur. Bu fimbriya ile epitele tutunmaları sayesinde ve hücre içi iletim mekanizmasını aktifleştirirler (Wilson and Sande, 2001). LT ve ST toksin sentezlemezler. Epitel hücrelerine bağlanmak için özel plazmidleri bulunmamaktadır (Yoon and Hovde, 2008).

2.2.7. Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli* (ExPEC)

Ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC)'ler, bağırsak mikrobiyotasında yer alan kommensal bakterilerdir. ExPEC içerisinde, septisemik patojenik *E. coli* (SEPEC), üropatojenik *E. coli* (UPEC) ve avian patojenik *E. coli* (APEC) yer almaktadır. Ayrıca mastitise sebep olan meme patojenik *E. coli* (MPEC) ve genital kanal enfeksiyonlarına sebep olan endometriyal patojenik *E. coli* (EnPEC)'dir (Carlton, et al., 2010).

2.3. Buzağılarda Kolibasillos *E. coli*

Neonatlarda akut ishalşekillendiren patojen Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)'dir. ST içerir ve K99 antijeni üretirler. Doğum sonrası ilk haftada buzağılarda görülen ishallerden *E. coli*'nin izole edilme oranı yaklaşık %25-30'dur. Enfeksiyonlarından korunmak amacıyla uygulanan aşılar kolostrumda antifimbrial antikorlarını artırır. Bu antikorlar buzağılarda pasif bağışıklık sağlamaktadır. Enterotoksijenik *E. coli* aşısı uygulanan sığırlardan doğan buzağılarda, fimbrial antijenlerin homologlarına da bağışıklık sağlanmaktadır (Güngör ve Baştan, 2004).

Buzağının bulunduğu çevre, etken, bağışıklık durumu hastalık oluşumunda rolü bulunmaktadır. Etiyolojide septisemik ve enterotoksijenik (ETEC) (F4, F5 (=K99), F6, F41 antijenleri) O8, O9, O78, O45, O117 ve O35 serotipleri ile daha az olarak

entero hemorajik (O157:H7) ve nekrotoksijenik *E. coli* etkili olmaktadır. Doğumdan sonra ilk saatlerde yetersiz, ya da kolostrum alamaması, kuru döneminin iyi yapılmaması veya geç kuruya ayırma, A vitamini eksikliği, temizlik, meme sağlığına dikkat edilmemesi predispoze faktörlerdir.

Bu enfeksiyon bütün dünyada buzağılarda görülen en önemli hastalıklardandır (Radostits, et al., 2007). Yeni doğan buzağılar *E. coli* K99 enfeksiyonlarına karşı doğumun ilk günlerinde çok hassastırlar ve etkilenen buzağılarda sulu ishal şekillenebilir (Foster and Smith, 2009). Buzağıkların bağırsaklarının düşük pH'lı olması enfeksiyon ajanının adhezyon ve kolonizasyonu için imkan sağlar. Etkilenen hayvanlarda villöz atrofi, lamina propriada hasar şekillenir. Adhezyonu K99 antijeni ile sağlamaktadır (Francis, et al., 1989).

Bir çalışmada ishal olgusunun görüldüğü buzağılardan izole edilen 37 adet *E. coli*'nin % 18.9'unun K99, % 18.9'unun F41, % 18.9'unun ısıya dirençli enterotoksin A (STA), %13.5'inin Shiga toksini 1 (Stx1), %5.4'ünün Shiga toksini 2 (Stx2) ve % 8.1'inin intimin genlerine sahip olduğu ortaya konulmuştur (Ok, vd., 2009). *E. coli* kaynaklı enfeksiyonlar genellikle doğumu takiben ilk 5 güne kadar yoğun olarak görülmesine rağmen, 14 güne kadar da enfeksiyon şekillenebilmektedir. Ayrıca enfekte hayvanlar rezervuar olarak enfeksiyonun yayılmasında rol oynarlar. Enfeksiyonun morbiditesi % 30-70 arasında değişkenlik gösterirken, mortalitesi ilk 3 günlük buzağılarda %50-60 arasında, 8 günlük buzağılarda ise % 5-10'a kadar azalmaktadır (Radostits, et al., 2007).

Buzağı ishallerinde *E. coli*'nin bağırsak mukozasındaki hasara bağlı elektrolit kaybı, LPS'in artmasına bağlı sepsis gözlenebilir (Bicknell and Noon, 1993; De Paepe, et al., 2002; Roberts, et al., 2011).

2.4. Neonatal Buzağı Ölümleri ve Nedenleri

Buzağı ishalleri, yetiştiricilikte tüm işletmelerdeki önemli sağlık problemlerinden biridir ve ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Buzağılarda görülen erken dönem hastalıkları enfeksiyöz (bakteriyel, viral, paraziter ve mikotik) veya nonenfeksiyöz (vitamin/mineral madde yetersizlikleri, konjenital anomaliler) kaynaklı olarak gruplandırmak mümkündür. Yapılan çalışmalarda; güç doğum, ishal, enterotoksemi, pnömöni, sepsisler, mineral, iz element ve vitamin yetersizlikleri (Vitamin E, İyot, Selenyum yetersizlikleri) ve uygun olmayan çevre koşulları buzağı ölümlerinin ve hastalıklarının sebebi olarak bildirilmiştir (Blowey, 1993; Donovan,

et al., 1998).

Gelişmiş ülkelerde buzağı ishallerindeki mortalite oranının %2-%12 arasında olduğu bildirilmiştir (Blowey, 1993; Wells, et al., 1996; Sivula, et al., 1996). Dutil, et al. (1999) tarafından yapılan çalışmada ölümler %4.9 - %5.2, Wells, et al. (1996) tarafından yapılan çalışmada ise 0-8 haftalık buzağılarda ölüm oranı %6.3 olarak bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada Sivula, et al. (1996) 0-16 haftalık buzağılarda mortalite oranını %11.8, Donovan, et al. (1998) 0-6 aylık buzağılarda mortalite oranını %11.7 olarak rapor etmişlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise mortalite oranları yaklaşık %35 olarak rapor edilmiştir (French, et al., 2001).

Wells, et al. (1996) tarafından yapılan morbidite çalışmasında buzağılarda, ishal %24.6, halsizlik %10, pnömoni %8.4, dehidrasyon %4.1, eklem hastalıkları ve topallığın %1.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Sivula, et al. (1996) ise buzağılarda %17.9 oranında enteritis olgularına ve %9.4 oranında ise pnömoni olgusuna rastlamışlardır. Enteritisli buzağının %43.8'inin ve pnömonili buzağının ise %29.7'sinin öldüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca ölen buzağının %50'sinde de pasif transfer yetmezliğinin olduğunu tespit etmişlerdir. Dutil, et al. (1999) ise ishalden %29 ve pnömönilerden %18 oranında buzağı ölümlerinin olduğunu rapor etmişlerdir.

2.5. Neonatal Buzağı İshalleri ve Önemi

Buzağılarda doğumu takiben şekillenen en yaygın problem ishaldir (Bartels, et al., 2010; Foster and Smith, 2009; Mawly ve ark., 2015; Meganck ve ark., 2015). Bu dönem buzağının fizyolojik durumu ve hayatta kalması açısından kritik bir dönemdir (Diesch, et al., 2004). Çiftlik yönetimi uygulamalar, ishalin morbiditesini ve mortaliteyi azaltmak için gelişmesine rağmen, neonatal dönemde buzağı hastalıklarının %9 olduğu ve ishal veya sindirim sistemi hastalıklarının buzağı ölümlerinin yaklaşık %62'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Baumrucker, et al., 2010).

İshalin etiolojisinde rol oynayan önemli enterik patojenler; *E.coli*, *Salmonella* spp., *C. perfringens*, *Bovinerotavirus*, *Bovinecoronavirus*, *Bovineviraldiarrheavirusu*, *Bovinecalivirus*, *Bovinetorovirus*, *C. parvum*, *Coccidia* spp. ve *Giardia*'dır (Blanchard, 2012; Cho and Yoon, 2014; Izzo, et al., 2011; Meganck, et al., 2015).

İneklerin plasental yapısından dolayı immunoglobulinlerin fötusa geçişini engelleyen sinsityum oluşmaktadır (Gökçe ve Erdoğan, 2013; Weaver, et al., 2000).

Bu nedenle, buzağılar doğduklarında agammaglobulinemiktir ve pasif bağışıklıkta önemli rol oynayan kolostrumu yeterli miktarda almaları gerekmektedir. Aynı zamanda alınan kolostrumun yüksek oranda immunglobulin içermesi ve alınan kolostrumun da emiliminin sağlanması gerekmektedir (Weaver, et al., 2000; Murphy, et al., 2014). Neonatların ilk 28 günde koruyucu immunitenin sağlanması ve immun sistemleri aktifleşene kadar tek yol yeterli ve kaliteli kolostrum alınması ve absorpsiyonudur (Gökçe ve Erdoğan, 2013).

Kolibacillosis etkeni *E.coli* etki mekanizmasına göre altı gruba ayrılır; enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), shiga-toksin üreten *E.coli*, enteropatojenik *E.coli*, enteroinvazif *E.coli*, enteroagresif *E.coli* ve enterohemorajik *E.coli*'dir. Gruplar içerisinde neonatal ishale en sık sebep olan K99 antijeni ve ST üreten ETEC'tir (Cho and Yoon, 2014; Constable, 2004). Enfeksiyon, koliseptisemisi ve enterotoksijenik kolibasillossisin neden olduğu enteritis veya enterotoksemi şeklinde seyreder. Neonatlar doğum sonrasında çok fazla *E.coli*'ye maruz kalabilirler. Yeteri kadar iyi kaliteli kolostrum almamış olanlarda 24 saat içerisinde septisemi ve endotoksemik şok görülebilir ve 2-3 günde ölüm meydana gelebilir (Radostits, et al., 2007; Şentürk, 2012).

Yaygın olan enterotoksijenik kolibasillossisin neden olduğu enteritis formu, *E.coli*'nin enterotoksini sebebiyle hipersekresyona bağlı ishalin görüldüğü formdur. Bu durumda ishalin sulu olduğu, bağırsak epitellerinde değişiklik olmadığı için kan içermediği bildirilmektedir (Foster and Smith, 2009). Enterotoksijenik formda erken sağaltım uygulananlarda prognoz iyi olmasına rağmen, geciken vakalarda 3-5 gün içerisinde ölüm şekillenir (Batmaz, 2016; Şentürk, 2012).

2.6. Kolostrum

Doğum sonrası meme bezlerinden salgılanan ve süte göre bileşimi farklılık gösteren ilk sekresyon kolostrum olarak tanımlanır (Cortese, 2009). Kolostrumda, immunoglobulinler, sitokinler, besin maddeleri ve büyüme faktörleri bulunmaktadır (Lilius and Marnila, 2001; Conneely, et al., 2013). Kolostrumdaki en önemli komponent ise antimikrobiyeller ve büyüme faktörleridir (Pakkanen and Aalto, 1997). Diğer önemli komponentler ise sitokin ve hormonlardır. Ayrıca kolostrumda neonatı enfeksiyonlara karşı koruyan, annenin lökositlerini de içeren besin kaynağı, immunoglobulinler ve diğer önemli bağışıklık faktörleri de bulunmaktadır (Johnson, et al. 2007).

Sığır kolostrumunda, spesifik immunoglobulinler total proteinin %70-80'ini oluşturmaktadır. Normal sütte ise bu immunoglobulinler yaklaşık olarak %1-2 oranındadır (Gökçe ve Erdoğan, 2013). Kolostrumdaki yüksek düzeyde bulunan immunoglobulinler yeni doğanda pasif bağışıklığın sağlanmasında önemli rol oynar (Miyazaki, et al., 2017). İmmunoglobulinler vücuda giren yabancı antijenlere karşı lenfositlerce üretilen ve vücudun immunolojik mekanizmasında rol oynayan proteinlerdir (Gökçe ve Erdoğan, 2013). İnek sütünün insanlarda da bağışıklıkta rol oynaması için araç olabileceği ve çeşitli antijenler ile aşılanmış ineklerden alınan sütün, bağırsak epiteline yerleşen mikroorganizmalara karşı da rol oynadığı bildirilmektedir (Korhonen and Marnila, 2000).

2.7. Kolostrumun Buzağılar İçin Önemi

Ruminantlar ve tek tırnaklılarda immunoglobulinlerin plasental yol ile fötusa geçmesine imkân yoktur (Kozat, 2018; Gökçe ve Erdoğan, 2013). Buzağılarda immünoglobulinlerin (Ig) veya diğer kolostral komponentlerin bağırsaktan absorpsiyonu ile olmaktadır. Doğumdan sonra ilk 24 saatte ön midelerin fonksiyonel olmadığı bilinmektedir. Sindirimde rol oynayan asit ve pepsinojen gibi enzimler salgılanamaz. Bu nedenle gastrik sindirim gerçekleşmemektedir. Bu durumda da kolostrumda immunoglobulinler sindirilmeden kana geçerler. Kolostrum içerisinde yer alan antitripsin faktörü immunoglobulinlerin sindirilmemesini sağlamaktadır. Sonuçta kolostrumdaki antikorlar değişikliğe uğramaksızın pinositoz ile mukozadan emilirler. Yeni doğmuş buzağıda pasif bağışıklık bu şekilde sağlanmaktadır. Neonatlarda gamaglobulin yoğunluğu doğumu takiben 5. saatte yaklaşık olarak %50'ye kadar çıkmaktadır. İmmunoglobulinlerin sindirilmeden neonata geçmesi ve düzgün şekilde emilmesi doğumdan sonra maksimum 24-48 saat içerisinde şekillenir. Doğumdan sonra yavruya kolostrum verilmeden süt içirilirse emilim mekanizması oluşmaz (Kruse, 1983; Odde, 1988; Bilal, 2007; Reece, 2008).

Buzağılarda immunitenin sağlanması doğumdan sonra sadece kaliteli kolostrumun düzgün şekilde emilmesi ile ilişkilidir. Kolostrum kalitesi içerdiği IgG miktarıyla bağlantılıdır. Kolostrumdaki immunoglobulinlerin yaklaşık %85'i IgG, %5'i IgA, %7'si ise IgM'den oluşmaktadır. Yeni doğan buzağıya verilecek kolostrum miktarı vücut ağırlığının %10'u kadardır. İdeal verilme zamanı ise; verilmesi gereken miktarın yarısı doğumundan sonra ilk 3-4 saatte, diğer yarısı ise,

6-12 saattir. Çünkü kolostrumun en iyi şekilde emildiği zaman ilk 8 saattir. Günün kalan 12 saatinde de canlı ağırlığın en az %5'i kadar almaları gerekmektedir (Godden, 2008). İlk gün kolostrumdaki Ig'lerin sistemik koruma sağladığı, geçiş sütü olarak tanımlanan 2. ve 3. günlerdeki kolostrumun bağırsak immunitisini güçlendirdiği öne sürülmektedir (Pithua and Aly, 2013; Yang, et al., 2015).

Kolostrumdaki immunoglobulinler ineğin kanı ile meme bezlerine taşınması, doğumdan 1-2 hafta öncesinde başlamaktadır ve doğuma 1-3 gün kala maksimum seviyeye ulaşmaktadır (Weaver, et al., 2000).

Maternal immunoglobulinler doğumdan sonra 24 saatte neonatın bağırsaklarından emilir ve hastalık ajanlarından korunmayı sağlar. Bu durum pasif transfer olarak isimlendirilir (Quigley, et al., 2002; Tyler, et al., 1999; Thornhill, et al., 2015). Zamanında ve yeterli miktarda kolostrum alımının sağlanması buzağının sağlığı ve verimi açısından önemli bir yönetim faktörüdür (Godden, et al., 2009; McGuirk and Collins, 2004; Ontsouka, et al., 2016).

Kolostral immunoglobulinlerin içeriği, ırka ve beslenmeye bağlı çok farklılık göstermektedir. IgG konsantrasyonun 50 g/L'den fazla olması kolostrumun iyi kaliteli olduğunun bir göstergesidir. Buzağının 100-200 gr IgG alması için, minimum 2-4 litre arasında kolostrum almalıdır (Bartens, et al., 2016; McGuirk and Collins, 2004). Bu nedenle kolostrumun en az 50 g/L IgG içermesi gerekmektedir. Kolostrum içerisindeki ideal IgG miktarı ise 60 g/L bildirilmiştir. Aynı zamanda kolostrumun kontamine olması da büyük önem taşımaktadır. Kontamine kolostrumlar immunoglobulinlerin emilimini negatif yönde etkileyerek pasif transfer yetmezliğine yol açabilirler (Gelsinger, et al., 2015).

Kolostrumda bulunan immunoglobulinlerde %85-90 oranında IgG bulunur ve %7-10 IgM, %5 IgA, ve eser oranda da IgD, IgE bulunmaktadır (Korhonen, et al., 2000). IgG, IgG1 ve IgG2 olarak iki subizotipe ayrılırlar. IgG'nin primer subizotipi %80- 90'ını oluşturan ve maternal serum IgG1 den köken alan IgG1'dir (Besser and Gay, 1985; Foley and Otterby, 1978; Larson, et al., 1980). Emilen IgG'ler dolaşıma geçerek sistemik enfeksiyonu önlerler. Antikora bağlı savunma mekanizmasında rol oynayan ve hastalıklara dirençle ilişkili immunoglobulin çeşidi IgG olarak bildirilmektedir (Liebler-Tenorio, et al., 2002). IgG'nin fonksiyonu, mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek ve toksinleri nötralize etmektir (Godden, 2008; Weaver, et al., 2000). Bağırsak enterositlerde IgG emilimi olduğundan dolayı kolostrumla alınan antikörlerin kanda 32-48. saatlerde yüksek seviyeye ulaştığı

belirlenmektedir. Absorbe olan immunoglobulinler ilk günlerde enfeksiyonlara karşı koruyucu düzeydeyken, yedi günün sonunda koruyucu seviyenin altına düşer ve yaklaşık üç hafta sonra etkinliklerini kaybederler (Heinrichs and Elizondo-Salazar, 2009). Kolostrum kalitesi ineğin yaşı, laktasyon sayısı, doğumdan önce aşı uygulanma durumu, beslenme, kuru dönem süresi, ırk gibi hem çevresel hem de birey faktörlere bağlıdır (Morin, et al., 2001; Morin, et al., 2010). Daha öncesinde laktasyon dönemi geçiren sığırların IgG seviyelerinin doğumunu yapanlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Conneely, et al., 2013; Lorenz, et al., 2011).

2.8. Kolostrum Kalitesini Etkileyen Faktörler

Kolostrumdaki immünglobulin oranı; ırk, kolostrumun hacmi, sağılan kolostrum miktarı, buzağılama dönemi, sığırın geçirdiği hastalıklar, yaş, gebelikteki beslenme düzeyi, aşı uygulamaları, kuru dönem uzunluğu, kolostrumdaki yağ oranı, laktasyon sayısı gibi birçok faktöre bağlıdır (Aydoğdu, 2014)

Kolostrum kalitesibaşlıca; ırk, annenin yaşı, üreticilerin bilgi ve becerilerine göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca üreticilerce yönetilebilen diğer önemli faktörler ise; doğum öncesi dönemdeki aşı uygulamaları, kuru dönem uzunluğu, kolostrumun alınma zamanı ve verilme şekilleridir (Godden, 2008).

Laktasyondaki ineklerden alınan kolostrumların tümünün kalitesi bir örnek değildir. Bu nedenle çiftliklerde doğumdan sonra alınan kolostrumların kalitesinin ölçülmesi ve iyi kaliteli kolostrumun buzağılara içirilmesi önerilmektedir. Doğumdan sonra kolostrum kalitesinin tespit edilmesi hastalıkların engellenmesi için büyük önem arz etmektedir (Kaygısız ve Köse, 2007). Anneye, çevre şartlarına ve uygulama şekillerine bağlı olarak kolostrum kalitesi etkilenebilmektedir. Özellikle sığırın ırk, yaş, doğumdan önce şekillenen kolostrum sızıntısının varlığı, antibiyotik kullanımı, kuru dönem beslemesi, kolostrumun veriliş süresi ve miktarı bu faktörler arasında yer almaktadır.

Yüksek oranda antikor ve besin maddeleri ihtiva eden kolostrumdaki Ig (kolostrumdaki total Ig'lerin yaklaşık %85'ini IgG oluşturmaktadır) seviyesi ile buzağı sağlığı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle kolostrum kalitesi kolostrumdaki immunoglobulin (özellikle IgG) konsantrasyonu ile direkt olarak ilgilidir (Godden, 2008).

İyi kaliteli kolostrum 50 g/L IgG miktarında immunoglobulin içermelidir. Kolostrum kalitesi sığırın yaş ve ırkı gibi faktörlerin yanı sıra, üreticilerin yaptıkları

bazı uygulamalara (doğum öncesi aşılama programı, kuru dönem süresi ve kolostrum toplama zamanı) bağlı olarak değişebilmektedir (Godden, 2008; Gulliksen, et al., 2008).

Kolostrum kalitesinin saha koşullarında ölçümü pratik olarak kolostrometre ile yapılabilir. Yeterli immunoglobulin içeren bir kolostrum oda sıcaklığında dansitesi >1,050 ideal olarak ise >1,060 olması önerilmektedir. Başka bir yöntem ise Brix refraktometre kullanılarak kolostrum kalitesinin (%0-33) değerlendirilmesidir (Buczinski and Vandeweerd, 2016; Quigley, et al., 2013). Brix değeri %22'nin üzerindeki kolostrumlar, kaliteli olarak değerlendirilirken %27'nin üzerinde olanların ise çok iyi kalitede olduğu belirtilmektedir. (Bartens, et al., 2016; Batmaz, 2016; Buczinski and Vandeweerd, 2016). Buzağıda görülen fizyolojik sorunlar nedeniyle kolostrum alımında gecikme olması PTY oranının artmasına neden olabilir. Bu sebeple buzağının yeterli hacimde kolostrum alamadığı durumlarda mutlaka biberon ile kolostrum içirilmesi gerekmektedir. Entansif yetiştiricilikte buzağının aldığı kolostrum miktarının kontrolünün sağlanması ve hastalıkların önüne geçilmesi biberon ile kolostrum içirme uygulamaları yaygın şekilde yapılmaktadır (Kaske, et al., 2005). Buzağıda emme refleksi oluşmamış ise sondayla kolostrum verilmelidir. Ayrıca buzağı ayakta duramıyorsa sternoabdominal pozisyonda, baş öne doğru eğilerek (burun kulakların alt hizasında) boyun esnek pozisyonda tutulmalıdır. Sondalama ile kolostrum veriliyorsa, içebildiği kadar kolostrum verilmesi önerilmektedir (Conneely, et al., 2014). Kolostrumun doğumu takiben 3 gün süreyle içirilmesi enterik floranın oluşumu için büyük önem taşımaktadır (Chigerwe, et al., 2008; Lorenz, et al., 2011).

2.9. Neonatal Buzağılarda İmmunoglobulinlerin Önemi

İmmunoglobulinler kolostrumdaki en önemli antimikrobiyel faktörlerdir (Godden, 2008).

İmmunoglobulinler beş ayrı gruba ayrılmıştır. Bunlar; immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin D (IgD) ve immunoglobulin E (IgE) olarak adlandırılmışlardır.

Kolostrumda Ig G (Ig G1, Ig G2), Ig A, Ig M olmak üzere üç farklı şekilde antikor yer almaktadır. İmmunoglobulinlerin yaklaşık %85-90'nı Ig G, %5'ini Ig A ve %7'sini ise IgM oluşturmaktadır. İmmunoglobulin G'nin de %80-90'ını IgG1 oluşturmaktadır (Godden, 2008). IgD ve IgE az miktar yer alan

immunoglobulinlerdir (Gökçe ve Erdoğan, 2013). İmmunoglobulinler, inek sütünde ve kolostrumda bulunan immunolojik mekanizmanın önemli bir bileşenidir (Hurley and Theil, 2011).

Emilen immunoglobulinler kan dolaşımına hızlı şekilde geçerek patojenlerin enfeksiyon oluşturmalarını önlerler. Antikor bağımlı immün sistem mekanizmasında temel rol oynayan ve enfeksiyonlara karşı dirençle doğrudan ilişkisi olan IgG'dir. Bu immunoglobulinin temel fonksiyonu mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek ve toksin nötralizasyonunu sağlamaktır (Gökçe ve Erdoğan, 2013).

Tek tırnaklı ve geviş getiren hayvanların yeni doğan yavruları plasenta tip farklılığı nedeniyle hipo veya agammaglobulinemik oldukları için IgG anneden yavruya geçemez (Diker, 2005; Berlot, et al., 2007; Çakıroğlu, vd., 2010; Şentürk ve Esen, 2012).

Neonatal buzağların çevresinde hastalığa neden olan her türlü organizmadan korunması için "pasif transfer" olarak adlandırılan maternal immunoglobulinlerin anneden buzağıya aktarılması zorunludur (Weaver, et al., 2000). Pasif immunitiyi etkileyen etkenlerin başında buzağıyı ilk besleme zamanı ve maternal immunoglobulinin kaliteli olması gelmektedir (Abel Francisco and Quigley, 1993). Doğumu takip eden ilk 4 saatlik süre içerisinde immunoglobulinlerin emilimi en yüksek seviyeye ulaşır ve zaman geçtikçe bu emilim düşüşe geçer (Matte, et al., 1982). Yeni doğan buzağların doğumu takiben 16. saatten sonra aldıkları kolostrumun %10'undan, 20 saatte %23'ünden ve 24 saatte %50'sinden yararlanamadığı gözlenmiştir. İmmunoglobulin G (IgG), İmmunoglobulin M (IgM) ve İmmunoglobulin A (IgA) alımı için bağırsak geçirgenliğinin doğumdan sonraki 26. saat olup, bu saatten sonra verilen kolostrum, geçirgenliğin olmaması sebebiyle fayda sağlamadığı bildirilmiştir (Stott and Fella, 1983).

Neonatların immün sistemi doğumdan sonra 10. günde kendi immunoglobulinlerini üretmeye başlar ve 2 ayla geldiklerinde normal immunoglobulin seviyesine ulaşır (Rick, 2005).

Sığırlardaki plasental yapının sindesmodokorial şekilde olması nedeniyle gebelik döneminde fötusa immunoglobulin geçişi şekillenmez. Bundan dolayı buzağlar agammaglobulinemik veya hipogammaglobulinemik olarak doğar (Arda, 1994).

İmmünoglobulin G, hayvanların savunma mekanizmasında önemli bir role sahiptir (Zhang, et al., 2016). Dolaşımda yer alan immünoglobulinlerin %70-75'ini IgG oluşturur. Antitoksin aktivitesine sahip tek antikor ve ikincil bir bağışıklık

tepkisi sırasında oluşturulan ana Ig'dir (Eales, 2003). Bir dizi otoimmün hastalıkta ve humoral eksikliklerde rol oynar (Hou, et al., 2015). Yetişkin ve yeni doğan hayvanlarda immün uyarılmayı takiben 7-28 gün arasında sentezlendiği ifade edilmektedir (Bliss and Wynn, 2017).

Klinik olarak hasta olmayan hayvanlarda %10 düzeyinde IgM bulunmaktadır. Enfeksiyonların akut safhasında IgM düzeyinde artış gerçekleşir. Enfeksiyon sürecinde artan IgM'lerin yarılanma sürelerinin kısa olması nedeniyle, serumdaki düzeyi azalarak yerine uzun ömürlü IgG'ler oluşur. IgM'lerin serumda IgG'lerden fazla oranda bulunması durumunda, aktif veya yeni atlatılmış bir enfeksiyonun mevcut olacağı düşünülmelidir (Schedel and Dreichhausen, 1995; Oesser, et al., 1999; Norby-Teglund, et al., 2006; Berlot, et al., 2007; Kreymann, et al., 2007; Şentürk ve Esen, 2012).

Kolostrumdaki IgG'ler neonatlarda koruyucu rol oynarlar. Kan dolaşımına bağırsaklardan absorbe edilen IgG'ler sepsis veya diğer enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynarken, absorbe edilemeyen immunoglobulinler ise bağırsak mukozasında immünolojik bir bariyer oluştururlar (Logan and Pearson 1978, Fecteau, et al., 2009).

PTY bir hastalık olarak tanımlanmamasına rağmen, yeni doğanların immün sistemlerini zayıflatarak enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirirler. Aynı zamanda PTY'nin görüldüğü hayvanlarda hayatının ileriki dönemlerinde büyüme oranlarında azalma, verim azalması, yemden yararlanmada azalmasına bağlı ekonomik kayıp oluşturmaktadır. Normal şartlardayeni doğan buzağılarda, PTY'nin görülme sıklığının yaklaşık %10-35 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (McGee and Earley, 2019). Pasif bağışıklığın etkili bir düzeyde sağlanabilmesi için iyi kaliteli bir kolostrumun buzağı tarafından vücut ağırlığının %6'sı kadarını doğumu takiben ilk 3-4 saat içinde alması gerekmektedir. İlk 4 saat içerisinde alınan kolostral Ig'lerin %95'i barsak mukozasınca emilerek dolaşıma dahil olurken, 24 saat sonra bu değerler çok gerilemektedir. Kolostrum alımından yaklaşık 3 saat sonra buzağı kan serumunda Ig seviyelerinde artış başlamakta ve 24 saat içinde maksimum seviyelere ulaşmaktadır (Elsohaby, et al., 2019). Sağlıklı ve ishalleri buzağılardaki IgG miktarları arasında önemli bir fark olduğu ve buzağılarda ishallerden korunmasında pasif transferin önemi ortaya konulmuştur (Basoğlu, vd., 1999).

2.10. Neonatal Buzağlarda Kolostromun *E. coli* ile İlişkisi

ETEC tüm memelilerde ishale neden olur. Çiftlik hayvanlarında şekillenen ishal vakalarından sıklıkla izole edilen bakteriyel etken *E. coli* olarak bildirilmektedir. ETEC, bağırsak lumeninde sıvı artışına neden olan toksin ve enterosit reseptörlerine bağlanmasını sağlayan virülens faktörlerini üretebilmektedir. Adezinler içerisinde sık görülenler F4 (K88), F5 (K99), F6 (987P), F17, F18 ve F41'dir. Etkenin bağırsak epiteline adhezyonundan sorumlu F5 (K99) fimbrial antijen, buzağı ishallerden izole edilen en yaygın antijenik yapıdır (Picco, et al., 2015). Diğer enteropatojenlerle, doğumdan sonraki ilk günlerden başlayarak 14. güne kadar görülen ishale sebep olmaktadır. ETEC hayvandan hayvana oral-fekal yolla bulaşmaktadır. Barınak ortamında ve çevrede ETEC, 6 ay kadar canlı kalabilir. Bu nedenleyeni doğan hayvanlarda risk şekillenmektedir. İnsanlarda minimal enfektif doz 10⁸-10¹⁰ iken, bu değer hayvanlar için daha düşüktür (Mohammed, et al., 2019).

Buzağların bağışıklık durumu, çevresel faktörler, çiftlik yönetimi (barınma, beslenme ve hijyenik koşullar), bakteri (ETEC, *Salmonella*, *Kampilobakter*, *Clostridium*, Enterokok), virus (bovine rotavirus group A (BRV-A), bovine coronavirus (BCoV), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine enterovirus (BEV), bovine norovirus (BNoV), Nebovirus, bovine torovirus (BToV), coronavirus ve rotavirus) ve protozoa (*Cryptosporidium parvum*) gibi farklı patojenlerin etkileşimi sonucu hastalık multifaktöryel olarak şekillenebilmektedir (Çabalar, vd., 2001; Ok, vd., 2009; Cho, et al., 2013).

Genel olarak, patojenik *E. coli*, diğer ishal patojenleriyle karşılaştırıldığında, prevalansının düşük olması ve daha kısa süre ile atılması nedeniyle, daha az önemli gibi görünmektedir. Bununla birlikte, enterotoksik ve septisemik kolibasilozis oluşturanlar yenidoğan buzağlarda morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkileyebilmektedir. Sığır orijinli ETEC suşları zoonoz olmasa da, infekte hayvanlar önemli rezervuardır. Böyle hayvanların dışkıları doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğan buzağlar için çevresel kirlenme kaynağıdır. ETEC'in neden olduğu ishal, sütten kesim öncesi ve sütten kesim dönemindeki buzağların önemli bir hastalığı olarak kabul edilmektedir (da Silva, et al., 2019).

K99 antijeninin özellikle ETEC suşlarının jejunum ve/veya ileum epitelyum yüzeyindeki glikoproteinlere tutunmada adherens antijeni olarak görev yaptığı ortaya konulmuştur. ETEC'in bağırsak epiteline sıkı bir şekilde yapışması, etkili

toksin üretilmesine olanak sağlar. Barsak lümeninde su ve elektrolitlerin salgılanması toksin aktivitesinden kaynaklanır. İshal, % 10'dan az kuru madde içeren yumuşak dışkı olarak tanımlanmaktadır. Aşırı sıvı kaybına neden olur. Ölümcül ETEC infeksiyonları, özellikle ilk 24 saat içerisinde, ciddi dehidrasyon ve elektrolit dengesizliği sonucu ortaya çıkmaktadır (Dezfoulie, et al., 2019).

2.11. Sığırlarda Bulunan İmmünglobulinlerİmmünglobulinler antikor fonksiyon özelliği olan proteinlerdir (Marnila and Korhonen, 2011). Fizyokimyasal, antijenik ve biyolojik özellikleri değişen farklı sınıf ve alt sınıfı kapsayan molekülerden oluşan immünglobulinler, sığırlarda IgG1, IgG2, IgM, IgA ve IgE olmak üzere beş çeşittir (Pekmezci, 2008).

2.11.1. İmmünglobulin G (IgG)

IgG kanda en yüksek konsantrasyonda (%70-80) bulunan immünglobulin türüdür. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşan monomer bir yapıdır. IgG'nin alt sınıfları bulunmaktadır ve kandaki IgG konsantrasyonu bu alt sınıfların toplamıyla oluşmaktadır. IgG alt gruplarının sayısının hayvan türlerine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Diker, 1998). IgG dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinde bulunan plazma hücreleri tarafından üretilip, salgılanmaktadır. İmmünglobulin G küçük molekül yapısı nedeniyle diğer immünglobulin türlerine göre damarlardan kolaylıkla geçmektedir. Bu sebepten ötürü immünglobulin G doku sıvılarında ve bazı mukozal yüzeylerde bağışıklık olaylarına katılmaktadır. IgG'nin fonksiyonları, mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek ve toksinleri nötralize etmektir. IgG spesifik antijenlerine iki antijen bağlama ucu ile bağlanır. Ayrıca IgG nin aglütinasyon, opsonizasyon ve mikroorganizmaların sitotoksik hücreler tarafından parçalanıp, komplement sistem ile lizise neden olma gibi özellikleri de bulunmaktadır. Sadece IgG1 komplemanı fikse edebilmektedir. Bakteriyel lizis ve nötralizasyonda IgG2'ye göre IgG1 daha fazla işlev görmektedir (Beh, 1973). Immünglobulin G mikrobiyel toksin ve antijenlere bağlanmak suretiyle bu yapıları nötralize eder ve vücuttan atılmalarını sağlar. IgG bu bahsedilen fonksiyonları, çoğunlukla kan dolaşımında olmak üzere, bir kısmını doku sıvılarında ve bazı mukozal yüzeylerde (ruminantlarda) gerçekleştirmektedir. İmmun yanıt esnasında IgG' nin bütün alt sınıfları oluşabilmektedir. IgG'nin yapımı sekonder immün cevap esnasında daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (Diker, 1998).

2.11.2. İmmünglobulin M (IgM)

IgM, IgG'den sonra kanda yoğun olarak (%5-15) bulunan ikinci immünglobulin türüdür. IgM kan dolaşımında, IgM monomerin birleşmesiyle şekillenmiş pentamer yapıda bulunmaktadır. Dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinde bulunan plazma hücreleri tarafından üretilip salgılanmaktadır. Molekül büyüklüğü nedeniyle damarlardan kolaylıkla geçememektedir. Bu sebeple doku sıvılarındaki ve mukozal yüzeylerdeki bağışıklık reaksiyonlarında nadiren belirlenmektedir. IgM kan dolaşımında IgG'ye benzer görev yapmaktadır (Pekmezci, 2008). IgM, molekül yapısının büyük olmasından ötürü, aglütasyon, opsonizasyon, komplement fikzasyon ve nötralizasyon olaylarında az miktarda üretilir. Ancak bu olaylarda IgG'ye göre daha aktif bir rol üstlenmektedir. Daha çok gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda açığa çıkmaktadır. IgM'nin kolostrumdaki seviyesi serumdaki seviyesine göre yaklaşık iki kat fazladır. IgM primer immun yanıt esnasında ilk oluşan immünglobulin türüdür ve pik seviyesine bu aşamada ulaşmaktadır. Sekonder immun yanıt esnasında IgM yerini IgG alır (Pekmezci, 2008).

2.11.3. İmmünglobulin A (IgA)

IgA çoğu hayvan türünde, solunum sisteminin viral hastalıklarından korunmada oldukça önemli yere sahiptir. Vücut sekresyonlarında çoğunlukla baskın olan immünglobulin türüdür. İntestinal sistemde proteolitik enzimlere dirençli yapısı nedeniyle, konsantrasyonlarında azalma görülmezsizin bakteriyostatik bir etki oluşturmaktadır. IgA opsonizasyonda ve komplement fikzasyonda görev yapmadığı halde E. coli ve bütün bakterilerin patojenitesinde önemli olan, epiteliyal alanlara bakteriyel hücrelerin bağlanmasını engelleyerek fonksiyonlarını yerine getirmektedir (Williams and Gibbons, 1972).

2.11.4. İmmünglobulin E (IgE)

IgE kan dolaşımında düşük konsantrasyonda bulunan immünglobulin türüdür. IgE vücut yüzeyinde bulunan lenfoid dokulardaki plazma hücreleri tarafından üretilip, salınırlar. Çok düşük konsantrasyonda bulunan IgE, diğer immünglobulinlerin yürüttüğü antimikrobiyal görevleri yerine getiremez. IgE parazitlere karşı gelişen enfeksiyonlarda ortaya çıkan en önemli immünglobulin sınıfıdır (Pekmezci, 2008). IgE yeni doğan buzağılara kolostrum aracılığıyla geçer. IgE'nin rolü diğer immünglobulin türlerine göre tam olarak anlaşılmasa da alerjik

hastalıklarda ön plana çıkmaktadır (Pekmezci, 2008).

IgG, IgM, IgA ve IgE'nin yarılanma ömürleri yaklaşık olarak sırasıyla 20 gün, 4 gün, 2 gün ve 1 gündür. IgG ve IgM'nin sistemik infeksiyonlarda, IgA'nın ise vücut yüzeylerindeki infeksiyonlarda lokal koruyucu etkisi bulunmaktadır. IgG ve IgM enterik infeksiyonları tedavi etmesi mümkün olmaz fakat önleyebilir (Muller and Ellinger, 1981).

2.12. Pasif Kolostral Transfer Yetmezliği

Kolostral immunoglobulinler, annenin yaşı, ırkı, beslenme ve sağlık durumu, aşılanmalar, premature ve güç doğum gibi faktörlerden etkilenir. Düvelerin ilk laktasyonda, daha sonraki laktasyonlara göre daha az immunoglobulin içeren kolostrum ürettikleri belirlenmiştir. Bu fark aynı zamanda genç ve yaşlı sığırların serum immunoglobulinlerinde de gözlenmiştir ve bu muhtemelen yaş ile ilgili sürekli antijenik stimülasyona bağlıdır. Ayrıca yaşlı sığırlar yüksek fonksiyonel sekretuvar hücreler ve daha etkili aktif immunoglobulin transport mekanizmalarının birlikte bulunduğu daha geniş bir meme bezi kapasitesine sahiptir (Aldridge et al., 1992). Doğumdan sonraki 3 saat içinde buzağının Ig absorpsiyon yeteneği %70'in altına, 12 saat içinde %50'nin altına ve 24 saat içinde de minimuma iner (Wattiaux and Howard, 1997). Vücut kondüsyonunun kolostrum veya buzağı serum immunoglobulin konsantrasyonları ile ilişkisi yoktur. Annenin protein ve enerji bakımından yetersiz beslenmesi durumunda buzağının düşük Ig seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (Hough, et al., 1990). Bakım faktörleri kolostrumun kompozisyon ve kalitesini etkiler. Buzağı beslenmesinde kolostrum bankası kurmak için kolostrum sağımı yaygın bir uygulamadır. Düşük kaliteli kolostrumun etkisini en aza indirmek ve sürünün antijenik kapasitesini yansıtan antikorları toplamak için farklı ineklerden elde edilen kolostrumlar birbiri ile karıştırılmaktadır. Taze kolostruma göre kolostrum havuzlarının daha düşük immunoglobulin konsantrasyonlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Kolostrum nispeten labildir ve buzdolabında birkaç günden fazla muhafaza edilemez. Dondurulduğunda çok stabildir ve -20°C'de bir yıldan daha fazla kalitesini korur (LeBlanc, 1990). Ticari olarak piyasaya sunulan kurutulmuş kolostrumlar faydalı olmaktadır, fakat bu ürünlerin etkinliği ve etki şekilleri üzerine daha fazla araştırma gereklidir. Çoğu ticari üründe immunoglobulinler yetersiz miktardadır ve bunların serum immunoglobulin konsantrasyonları üzerine etkisi maternal kolostrumunkine göre

düşüktür (White, 1993).

Kolostrum kalitesi total kolostral immunoglobulinlerin ölçülmesi ile değerlendirilir. Eğer anne gebeliğin son ayında antijenik olarak uygunsuz bir yere götürülürse yeni doğan buzağı pasif kolostral immunité elde etmediğı mikroorganizmalarla karşılaşır (Fleenor and Stott, 1980). Yeterli miktarda kolostrum alınması, sağlıklı ve emilmeye istekli bir anneyi, güçlü, sağlıklı, koordine bir buzağıyı ve iyi bir anne-yavru ilişkisini gerektirir. Bu faktörlerin eksikliği kolostrum alımını kısıtlayabilir ve yeni doğanı hipogammaglobulinemiye predispoze kılar. Maternal periparturient hastalıklar kolostrum alımını önleyebilir. Anne tarafından yapılan stimölasyon yavruyu daha erken ayakta durmaya ve emmeye cesaretlendirir ve immunoglobulinlerin alımını ve emilimini hızlandırır. Annenin içgüdüğü ile yavrunun serum immunoglobulin seviyesi arasında pasif bir korelasyon vardır. Yaz aylarına göre kışın buzağılarda pasif transfer yetmezliği insidansının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Gay, et al., 1983). Bu durum yönetim değışiklikleri ve bilinmeyen kolostral faktörlerin bir sonucudur. Aşırı sıcak ve soğukta buzağılarda serum immunoglobulin seviyesi ve intestinal absorpsiyon kapasiteleri azalır. İki-üç hafta erken doğan buzağılarda muhtemelen olgunlaşmamış epitel yüzeye bağı malabsorpsiyonu yansıtan daha düşük immunoglobulin konsantrasyonları gözlenmiştir (Stott, et al., 1976).

Veteriner aşlarının temel amacı, evcil hayvanların sağlığını ve refahını iyileştirmek, maliyeti düşürerek canlı hayvan üretimini etkin bir şekilde artırmak ve zoonoz hastalıkların hem evcil hayvanlardan hem de yabani hayvanlardan insana geçişini önlemektir.

ETEC fimbria'larına yönelik çalışmalar, bu organellerin biyolojisini ve patogenezdaki rolünü detaylandırmış, böylece yeni tanı teknikleri, profilaktik ve terapötik araçlar geliştirilmiştir. Fimbriaların yüksek oranda immünojenik proteinler olduğu, maternal immünizasyon ile indüklenen kolostral antikorların neonatal yavruları enterositlere yapışmayı ve barsak kolonizasyonunu önleyerek koruduğı bilinmektedir. E. coli anti-adhezif fimbria aşıları, veteriner aşı sektöründe oldukça başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu amaçla F4 (K88), F5 (K99), F6 (987P), F41 gibi antijenik yapılar tercih edilmektedir (Crouch, et al., 2001; Dubreuil, et al., 2016).

ETEC salgınlarının önlenmesinde fimbriyal antijenlerin yanı sıra farklı toksijenik (ST, LT vs.) alt yapılar kullanılarak da aşılar elde edilmektedir. Farklı hayvan türleri için söz konusu antijenlerin purifikasyonu veya attenüasyonu ile

geliştirilmiş çok sayıda ticari aşı bulunmaktadır. Gebe inek, koyun veya domuzun Enterotoksijenik *Escherichia coli*'ye (ETEC) ve bağırsak virüslerine karşı aşılama (Saif, et al., 1984) yenidoğanların immunizasyonunda koruma sağladığı ifade edilmiştir (Hurley and Theil, 2011). Ülkemizde, özellikle buzağların *E. coli* infeksiyonlarından korunması amacıyla üretilen aşılar bakterinin K99+F41+STa virülens profiline uygun olarak hazırlanmaktadır.

Genel olarak, bu aşılar, domuz yavrularında ve yeni doğan buzağlarda ishalinin önlenmesinde başarılı olmuştur. Yeni doğanlarda ETEC ishalini önlemek için gebeliğin son aylarında gebe hayvanların bir ya da iki kez aşılama yavrularda bağışıklık oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Buzağlarda pasif bağışıklığın istenilen düzeyde oluşturulması, yüksek kaliteli kolostrumun yeterince alınmasına bağlıdır. Sığır kolostrumunda en yaygın bulunan immunoglobulin IgG'dir. IgG konsantrasyonu, kolostrum kalitesini belirlemek ve pasif bağışıklık transferinin başarısını veya başarısızlığını değerlendirmek için kolostrumda ve doğumdan 24-48 saat sonra buzağların kanında rutin olarak ölçülmektedir. Buzağların yeterli miktarda IgG almasını sağlamak için, hayvanlar doğumdan sonra en kısa sürede en az 50 g/L IgG içeren, en az 4 L kolostrum ile beslenmelidir.

Sığırların gebeliklerinin son 1/3'lük dönemlerinde patojen etkenlere karşı aşılama kolostrum ve buzağı kan serumlarında önemli seviyelerde IgG artışına yol açtığı tespit edilmiştir (Güngör ve Baştan, 2004). Diğer yandan, gebeliğin erken dönemlerinde ve canlı aşıların kullanıldığı uygulamalarda zaman zaman abortus gibi olumsuzluklarla karşılaşmaktadır (Waltner-Toews, et al., 1985). Bu nedenle inaktif aşılarla yapılan immunizasyonlar daha doğru bir yaklaşımdır. İnaktif *E. coli* aşıları kas içi (İM) veya deri altı (SC) yolla uygulanmaktadır. Canlı veya inaktif K99 aşıların oral yolla uygulamasında başarı sağlanamamıştır (Moon and McDonald, 1983). Ancak monoklonal K99 antikorlarla yapılan oral denemede yenidoğan buzağlarda ishal oluşumu kısmen engellenmiştir (Sherman, et al., 1983). Benzer şekilde, ETEC 431 suşunun K99 pilusunun ısı ile ekstrakte edilen antijenle aşılama tavuklardan elde edilen yumurta sarısı tozunun oral yolla buzağlara verilmesi sonucunda yüksek seviyelerde antikor titresi saptanmış, B44 suşu kullanılarak oluşturulan deneysel infeksiyonda ishal oluşumunda azalma, hayatta kalma ve yemden yararlanma oranında artış tespit edilmiştir (Ikemori, et al., 1992). Diğer yandan inaktif bakteri ile intrauterin aşılama çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır. İntrauterin aşılamanın, doğru pozisyonunda uygulandığında abort veya zayıf

buzacı doğumu riskini ortadan kaldıran, parenteral uygulamalara alternatif olabileceği ifade edilmektedir (Olson and Waxier, 1976).

Kolostrumdaki immunoglobulin miktarının yeterli olması için doğumdan en az bir ay önce (gebeliğin 7. ve 8. ayı) aşılanmanın uygulanmış olması gerekmektedir. Gebe düvelere ve ilk kez uygulanan gebe ineklere aşı 3-4 hafta ara ile 2 kez tekrarlanması önerilmektedir (Batmaz, 2015; Calloway, et al., 2008; Dudek, et al., 2014; Jayappa, et al., 2008; Snodgrass, 1986).

Aşılama yapılmayan işletmelerde hastalıkla ilgili yayılım görüldüğünde, doğumu takiben ilk 12 saat içerisinde buzağılara K99'a spesifik monoklonal antikorun oral yoldan uygulanması öldürücü ETEC insidansını azaltmada etkili olmaktadır. Gebe ineklerin kuru dönemde iki kez 4'er hafta aralıklarla aşılama yapılması, E. coli K99'a karşı kolostral antikor titresinde artışa sebep olabilir (Boersema, et al., 2010).

Doğumdan yaklaşık olarak bir ay önce aşı uygulanan ineklerde kolostrum ile buzağıya geçen Ig miktarının arttığı ve buzağının neonatal dönemde görülen hastalıklara karşı daha dirençli hale gelmesini sağladığı belirtilmektedir (Rabinovitz, et al., 2012; Younis, et al., 2009).

Aşılanan ineklerin kolostrum IgG düzeyi ile yeterli kolostrum alan buzağının serum antikor titreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Kohara, et al., 1997; Crouch, et al., 2001; Güngör ve Baştan, 2004). Öte yandan her zaman kolostrumdaki antikor seviyesindeki artış, kan serumundaki antikor titresinde artışa neden olmayabilir. Benzer şekilde aşılanmayan annelerin kolostrumlarında düşük/orta seviyelerde saptanan antikor seviyesi olmasına rağmen, yavruların kan serumlarında koruyucu düzeyde antikor belirlenebilmektedir. Bu durum, intrauterin olarak yavruların bazı infeksiyöz etkenlerle karşılaşmış olabileceğine işaret etmektedir (Ellis, et al., 1996).

Yapılan araştırmaların tamamında pozitif sonuç elde edilmemesine rağmen, gebe inek ve düvelerin doğum öncesi 6. ve 3. haftalarda aşılanmasının özellikle yaygın görülen Salmonella typhimurium, Escherechia coli (E.coli), Pasteurella haemolytica, Rotavirus ve Coranavirus gibi etkenlere karşı kolostrumdaki koruyucu antikor konsantrasyonunda artışa neden olduğu ifade edilmektedir (Waltner-Toews, et al., 1985; Hodgins and Shewen, 1996). Yüceer (2008), gebeliğin son döneminde yapılan aşılarda kolostrum kalitesini arttırdığını belirtmektedir. Güngör ve Baştan (2004) yaptıkları kontrollü çalışmada, gebe inekleri E. coli, Rota ve Coronavirusa

karşı aşılamlar ve aşı uygulaması yapılan grupta kolostrum IgG seviyesinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde ($p<0,001$) yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Aydoğdu, 2014).

Buzağılarda pasif transfer düzeylerinin tespitinde serum biyokimyasal parametrelerinin (GGT, TP, GCT gibi) ölçümü, refraktometre, çinko ve sodyum sülfat türbidite testi, lateral-flow immunoassay, serum elektroforez, split trehalaz IgG kuantifikasyon (STIGA) gibi indirekt, infrared spektroskopi, otomatik türbidimetrik immunoassay, single radial immun difüzyon (SRID) ve ELISA gibi direkt ölçüm teknikleri kullanılmaktadır (Güngör ve Özyurtlu, 2005; Lee, et al., 2008; Pekcan, vd., 2013; Drikic, et al., 2018; Topal, vd., 2018; Elsohaby, et al., 2019).

Aşılanan sığırlara ait doğum sonrası kolostrum örneklerinde ve kolostrumla beslenen buzağılardaki kan serum/plazma örneklerinde IgG seviyelerinin saptanması amacıyla SRID ve ELISA sıklıkla kullanılmaktadır (Gelsinger, et al., 2015).

Son yıllarda buzağılarda serum Ig seviyesinin belirlenmesinde en az RID kadar güvenli olan ELISA yöntemi kullanılmaktadır (Weaver, et al., 2000). Örneklerdeki immunoglobulinlerin tam olarak belirlenebilmesi yöntemin en önemli avantajı olmasına rağmen, uygulanabilmesi için laboratuvar donanımına gerek duyulması, ekonomik olmaması ve saha şartlarında uygulama alanının bulunmaması gibi dezavantajları vardır (Güngör ve Özyurtlu, 2005).

ELISA ve RID testlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ELISA testinde IgG miktarını kantitatif olarak belirleyebildiği gösterilmiştir (Hogan, et al., 2015).

Buzağılarda PTY'nin belirlenmesinde değişik metotlar kullanılmaktadır. Bunlar; direkt serum-plazma Ig konsantrasyonunu belirleyen Radyal İmmunodifüzyon (RID) ve Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) testleri ile indirekt olarak Ig konsantrasyonunun tahmin edilmesinde kullanılan Sodyum Sulfit Turbidite Test, Çinko Sülfat Turbidite Test, Glutaraldehyd Koagülasyon Testi, Serum Total Protein konsantrasyonu, Serum Gamma-Glutamyltransferase (GGT) aktivitesinin belirlenmesidir (House, et al., 2008). Günümüzde serum IgG konsantrasyonunu en doğru ölçen metodlar RID ve ELISA yöntemleri olup yaygın olarak kullanılmaktadır (Yalçın, vd., 2010).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Planı

Tezde Sivas/Su ehri'ndeki yarı entansif yeti ticiiliğin yapıldığı bir işletmeden, klinik açıdan sağlıklı, 3 ya  ve üzerinde olan 21 adet Simental ırkı gebe sığır ve bu ineklerden doğan 21 buzağı (1 günlük) olmak üzere toplam 42 adet hayvan kullanıldı. Tez çalışmasında, ticari olarak piyasada kullanılan inaktif *E. coli* a ısı (VBR K99 *E. coli* bakterin, Ata Fen) gebe sığırlara uygulandı.

7' er inek ve 7' er buzağıdan oluşan 3 farklı grup oluşturuldu. Birinci gruptaki inekleredoğuma 60 gün kala ilk doz a ı, son 30 gün kala ise ikinci doz a ı uygulandı. İkinci gruptaki ineklere ise doğuma 30 gün kala tek doz a ı yapıldı. A ılamalar ticari firmanın belirttiği şekilde [2 ml deri altı (SC)] yapıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise a ılama uygulaması yapılmadı.

Tüm gruplardaki ineklerden doğumu takiben 2 ml kolostrum alındı. Aynı zamandat m gruplardaki buzağıların yeterli miktarda (2.5 litre) kolostrum içirilmesi sağlandı. Kolostrum içirilen buzağılardan 24 saat sonrasında 5 ml kan  rneği alındı. Kan serumları ve kolostrumlar -20 C'de saklandı.



Şekil 3.1. A ı yapılan sığırlardan kan  rne lerinin alınması



Şekil 3.2. Uygulama yapılan işletmedeki sığırlar

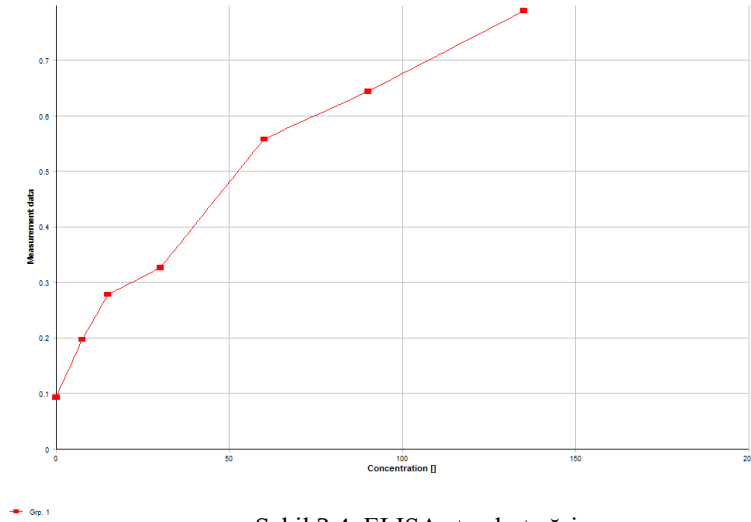
3.2. Ticari ELISA

Kolostrum ve kan örneklerinde IgG düzeylerinin belirlenmesi için ticari sığır IgG ELISA kiti (Bovine Ig ELISA Kit, EB0001, FineTest, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Çin) kullanıldı (Dunn, et al., 2018) (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Ticari ELISA test kiti ve içeriği

Test, üretici firmanın belirttiği şekilde gerçekleştirildi. Kit içerisinde bulunan tüm reaktifler oda ısısına getirildi ve belirtilen oranlarda sulandırıldı. Standartlar 135 $\mu\text{g/ml}$ – 7.5 $\mu\text{g/ml}$ olarak sulandırıldı ve standartlara ait eğri Şekil 3.4.’de verildi.



Şekil 3.4. ELISA standart eğri

Pleytin ilk 6 kuyucuğuna 50μl standart sulandırılmalar yerleştirildi ve 7. kuyucuk blank olarak bırakıldı. 8. kuyucuktan itibaren her kuyucuğa 40 μl örnek dilüsyon solüsyonu ilave edildi. Örneklerden 10'ar μl alınarak test kuyucuklarına eklendi ve örnek dilüsyon solüsyonu ile karıştırıldı. Pleyt 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda, pleyt yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkandı. Blank olarak bırakılan kuyu haricinde tüm kuyulara 50 μl HRP-Konjugat ilave edildi ve 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra pleyt, tekrar aynı şekilde yıkandı. Pleytteki tüm kuyulara 50 μl Kromojen A solüsyonu ve üzerine 50 μl Kromojen B solüsyonu eklenerek 37°C'de 15 dakika ışık almayacak şekilde inkübe edildi. Süre sonunda tüm kuyulara 50μl stop solüsyonu eklenerek rengin maviden sarıya dönmesi sağlandı. Okuma işlemi 450 nm'de gerçekleştirildi.

ELISA sonrasında elde edilen OD değerleri, standartlardaki Ig miktarları (135 μg/ml – 7.5 μg/ml) ile kıyaslanarak örneklerde bulunan IgG miktarları (μg/ml) hesaplandı.

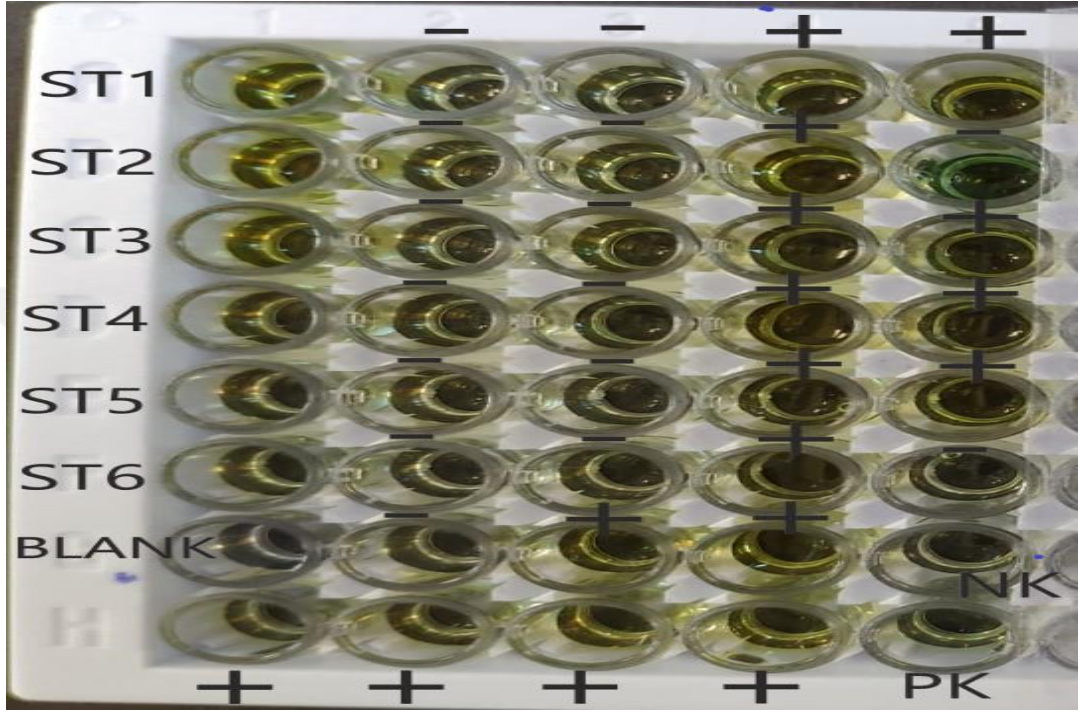
3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler varyans analizi (Tek Yönlü Varyans Analizi) ve ortalamalar arasındaki farklılık (Duncan testi) SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı (IBM Corp., 2011). Grupların önemlilikleri $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

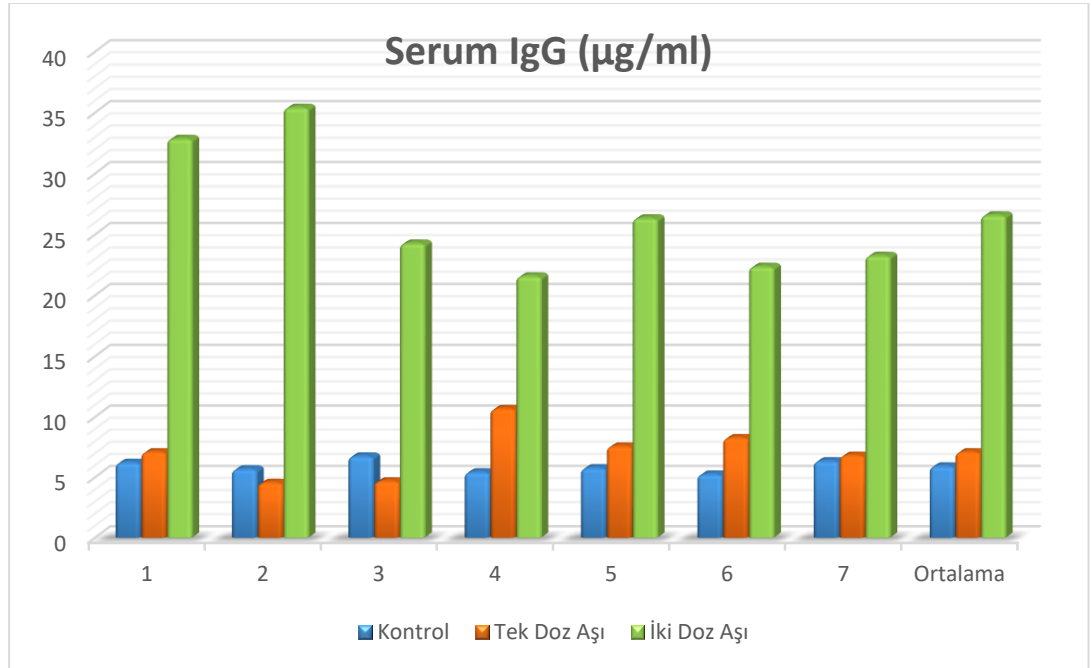
4. BULGULAR

4.1. ELISA Sonuçları

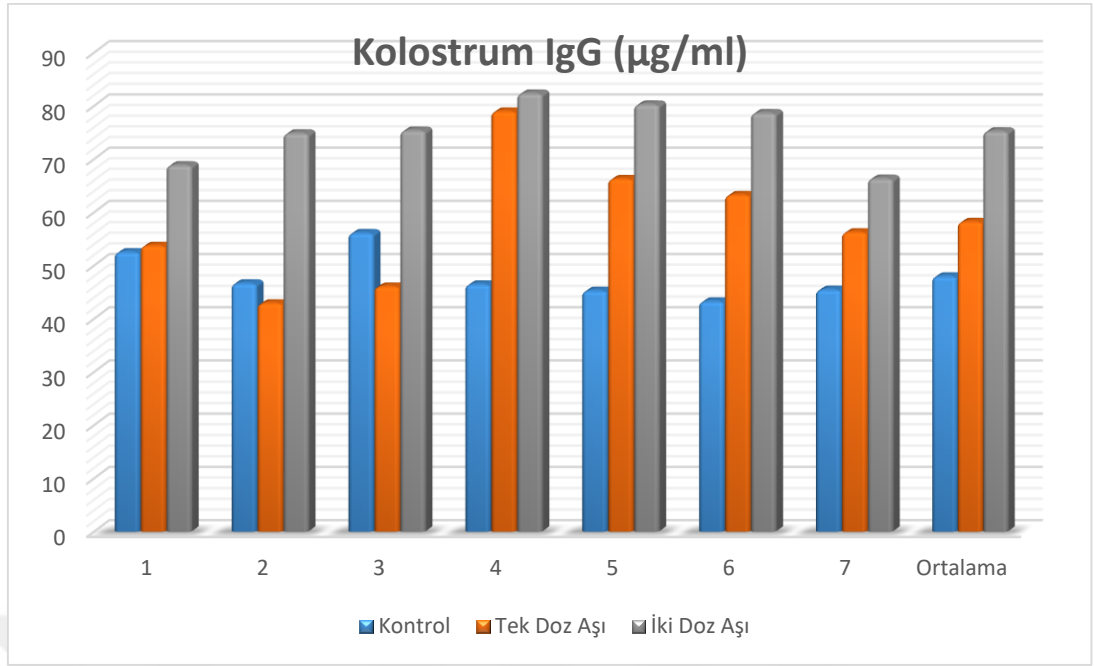
Tez çalışmasında, kontrol grubu, tek doz ve iki doz aşı uygulanan hayvanlardan oluşan 21 adet buzağı serumu ve 21 adet kolostrum örneğine ait ELISA sonuçları Şekil 4.1., Şekil 4.2., Şekil 4.3., Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verildi.



Şekil 4.1. ELISA sonuçları (ST: Standart, NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol, +: pozitif sonuç, -: negatif sonuç)



Şekil 4.2. Gruplardaki buzağı serumu IgG miktarlarının ELISA sonuçları



Şekil 4.3. Grupdaki kolostrum IgG miktarlarının ELISA sonuçları

Tablo 4.1. Buzağı serumlarına ait IgG değerleri ve ELISA sonuçları

N	Kontrol	Tek Doz Aşı	İki Doz Aşı
1	6,2083	7,0833	32,85
2	5,6667	4,5417	35,4
3	6,735	4,6667	24,265
4	5,4167	10,666	21,565
5	5,755	7,556	26,325
6	5,235	8,253	22,353
7	6,3333	6,7917	23,253
Ortalama	5,907 ^b	7,080 ^b	26,573 ^a
Standart Hata			2.232
P			0.000

a,b: Ig değerleri açısından gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (P<0.001)

Tablo 4.2. Kolostrum örneklerindeki IgG miktarları ve ELISA sonuçları

N	Kontrol	Tek Doz Aşı	İki Doz Aşı
1	52,5	53,7	68,842
2	46,65	42,9	74,842
3	56,1	46,05	75,365
4	46,45	78,947	82,325
5	45,25	66,253	80,256
6	43,25	63,235	78,654
7	45,45	56,25	66,325
Ortalama	47.950 ^b	58.191 ^b	75.230 ^a
Standart Hata			3.055
P			0.000

a,b: Ig değerleri açısından gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (P<0.001)

Serumda bulunan IgG seviyesi 8 µg/ml'den az olan buzağılar PTY olarak değerlendirildi.

Buzağı serumlarına ait veriler karşılaştırıldığında, tek doz ve iki doz aşı uygulanan buzağının kan serumunda, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artış olduğu tespit edildi (p<0.001). Aynı şekilde kolostrum örnekleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile tek doz ve iki doz aşılanan hayvanlardaki sonuçlar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli (p<0.001) olduğu belirlendi. Aynı zamanda iki doz aşılama yapılan 7 buzağının hiçbirinde PTY belirlenmedi, fakat tek doz aşılama yapılan 7 adet buzağının 5'inde (%71.4) ve kontrol grubundaki buzağının tamamında (%100) pasif transfer yetersizliği olduğu belirlendi.

5. TARTIŞMA

Buzağılarda görülen ETEC kökenli ishal ve buna bağlı olarak şekillenen ölümler genellikle doğumdan sonra ilk birkaç gün içerisinde gelişmektedir. Hastalığın geliştiği dönemde uygulanan antibiyotikler etkili olmayabilir. Çünkü antibiyotiklerin etkili olabilmesi için en az 3-4 gün gerekmektedir. Bu nedenle buzağı için bu dönemde maternal antikorlar büyük öneme sahiptir. Kolostrumdaki antikorlar ile (pasif transfer) buzağılarda bağışıklık oluşturmaının önemli olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda düşük IgG seviyesine sahip buzağılarda mortalite oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (Al-Alo, et al., 2018). *E. coli*'nin farklı antijenik yapıları kullanılarak yapılmış olan çalışmalarda; sığırların doğumdan önce aşılması ile buzağılarda şekillenen ishallerle ilgili mortalite oranlarında ciddi düşüşler olmuştur.

Formalinle inaktive edilmiş 6 farklı ETEC suşunun bakterinleri ile hazırlanan aşının gebe sığırlara sc olarak 2 doz şeklinde uygulanması sonucu oluşan maternal antikorların buzağılarda koruyuculuk düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada (Myers, 1976) aşılanmış hayvanlara ait kolostrum örneklerinde kontrol grubuna göre antikor seviyelerinde önemli seviyelerde artış belirlenmiş, aşılanmış gruptaki buzağılarda ishal ve ölüm oranlarında ciddi azalmalar saptanmıştır.

Contrepolis, et al. (1978), doğumdan 45 ve 15 gün önce SC olarak 100mg-300mg (yaş ağırlık) inkomple Freund adjuvantı içeren *E. coli* K99 aşısı ile aşıladıkları sığırlara ait kolostrumun buzağılarda oluşturulan deneysel koliseptisemisine karşı koruyuculuk seviyesini araştırmışlardır. Çalışmada, aşılanan 6 sığıra ait buzağılar ve aşılanmamış 4 sığırdan doğan buzağılar (kontrol) yeterince (2 litre x 5 kez) kolostrum aldıktan sonra *E. coli* B41 (O101:K99:H-) suşu ile deneysel infekte edilmiştir. Aşılanmamış gruptaki tüm buzağılarda ishal ve ikisinde ölüm görüldüğü, aşılanmış gruptakilerden ise sadece birinde orta derecede ishal şekillendiği rapor edilmiştir. Kontrol ve aşılanmış gruptaki tüm buzağılarda 24 saat süresince etkenin atılımının olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, aşılanan hayvanlardaki korunmanın etkenin epitelyum hücrelerine adhezyonunun engellenmesi ile gerçekleştiği sonucuna varmışlardır.

Purifiye *E. coli* K99 pilus antijeni, formalinle inaktive edilmiş *E. coli* B44 (O9:K30;K99:H-) suşunun tüm hücre bakterini (homolog bakterin) ve 6 farklı sığır ETEC suşuna (08:K25, 08:K85, 09:K35, 020:K?, 0101: K28, ve 0101:K30) ait tüm

hücre bakterin (çoklu suş bakterin) içeren aşı materyallerinin gebe sığırlara SC olarak verilmesi şeklinde gerçekleştirilen bir aşılama çalışmasında (Acres, et al., 1979) K99, K30 ve O9 antijenlerine karşı şekillenen kolostral antikorlar ve koruyuculuk düzeyleri incelenmiştir. Doğum sonrası 12-14 saat içerisinde buzağılar ETEC B44 suşu ile oral olarak (10^{11} hücre) deneysel infekte edilmiştir. Aşılanmayan kontrol grubundaki 10 buzağının 9'unda (%90) ishal şekillendiği ve 24-72 saat içerisinde öldükleri bildirilmiştir. Benzer şekilde, çoklu suş bakterin grubundaki 6 buzağının tamamında (%100) ishal olduğu ve 4'ünün (%66,7) öldüğü rapor edilmiştir. Diğer yandan purifiye K99 ve homolog bakterin ile aşılanmış sığırlara ait 9 buzağının 2'sinde (%22.2) ishal şekillendiği, purifiye K99 grubundaki buzağılarda ölüm görülmediği, homolog bakteri grubundaki buzağılardan ise sadece 1'inde (%11.1) ölüm görüldüğü saptanmıştır. Ölümcül ishal oluşumunun engellenmesinde oluşturulan kolostral antikorlarla K99 arasında yüksek seviyelerde korelasyon belirlendiği, K30 ve O9 antikorları arasında ise korelasyon saptanamadığı ifade edilmiştir. Araştırma sonucunda, purifiye K99 pilus antijeni veya K99 içeren homolog antijenle sığırların aşılmasının buzağıları enterotoksijenik kolibasillozise karşı koruyucu olduğu kanaatine varılmıştır.

Benzer bir çalışmada (Nagy, 1980), *E. coli* K99 purifiye antijeni ile aşılanan gebe sığırlardan elde edilen kolostrum örneklerinde ve bu kolostrumlarla beslenen buzağının kan serumlarında, aşılanmayan kontrol grubundaki örneklere göre yüksek seviyelerde anti-K99 antikorları belirlenmiştir. Çalışmada, oluşturulan antikorların *E. coli* B41 (O101:K99+,ST+) ile deneysel infeksiyon sonrası kontrol grubundakilere göre buzağı ölümlerini azalttığı, ancak ishalleri önleyemediği tespit edilmiştir.

Neonatal buzağılarda ETEC ve rotavirüslerden ileri gelen sepsisemileri önlemek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada (Snodgrass, et al., 1982) inaktif *E. coli* K99 ve rotavirüs antijenlerini içeren aşı ile 24 gebe sığır aşılanmıştır. Doğumdan 6-18 saat sonra, buzağılar ETEC ile oral yolla infekte edilmiştir. Aşılanan hayvanlardan doğum sonrası kolostrum ve buzağılardan alınan kan serumu örneklerinde ELISA ile kontrol grubu hayvanlara göre önemli düzeylerde antikor artışı saptanmış ve antikor düzeyleri 28. güne kadar etkili düzeylerde kalmıştır. Deneysel infeksiyon ile kontrol grubundaki buzağının çoğunda klinik belirtiler (ishal) belirlendiği, aşılama grubundaki buzağılarda klinik kolibasillozis şekillenmediği ve dışkı ile etkenin saçılımında önemli derecelerde azalma kaydedildiği rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda, kullanılan kombine aşının,

buzağılardaki septisemilerin önlenmesinde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Danimarka'da ETEC infeksiyonlarının şiddetli olarak seyrettiği ve yoğun buzağı ölümlerinin görüldüğü işletmelerde, K99 bakterinleri ile gebe sığırlarda gerçekleştirilen bir aşı denemesinde (Krogh, 1983), aşılanan 109 sığra ait buzağıların 16'sında (%14,7) ve kontrol grubundaki aşılanmayan 114 sığırdan doğan buzağıların 25'inde (%21.92) ishal görülmüştür. Çalışmada, aşılanmanın ishal vakalarını kısmen azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Eichhorn, et al. (1983), doğal olarak neonatal ishallerin görüldüğü işletmelerde rotavirüs ve ETEC K99 içeren kombine aşı ile yaptıkları aşı çalışmasında, aşılanan sığırlardan doğan buzağılarda ishal ve ölüm oranlarında önemli düşüşler kaydettiklerini bildirmişlerdir.

Benzer bir araştırmada (Snodgrass, 1983) rotavirüs ve ETEC K99 kombinasyonu ile oluşturulan aşı ile aşılanan sığırlara ait buzağılarda deneysel ETEC infeksiyonlarına karşı tam bir koruma sağlandığı rapor edilmiştir.

E. coli K99 antijeni içeren ticari bir aşı (Vicogen) kullanılarak gerçekleştirilen araştırmada (Loucks, et al., 1985), doğumlarının 6 ve 3 hafta öncesinde tek ve iki kez aşılanan gebe sığırların kolostrumlarında ve kolostrum içirilen buzağılardan 24 saat sonra alınmış olan kan serumları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aglutinasyon tekniği ile yapılan ölçümlerde, anti-K99 antikoru seviyelerinde önemli oranda artış belirlenmiştir.

Diğer yandan, inaktif *E. coli* (K99), modifiye canlı rotavirüs ve coronavirüs kombinasyonu ticari bir aşı (Scourguard 3) ile gebe sığırlarda gerçekleştirilen bir çalışmada (Waltner-Toews, et al., 1985) antikor titresinde artış olmasına rağmen, buzağı ishali kaynaklı ölümlerinin önlenmesinde koruyuculuk olmadığı bildirilmiştir.

Rotavirus ve ETEC K99 suşu ile kombine edilen yağ adjuvantlı bir aşı ile yapılan aşı çalışmasında (Snodgrass, 1986), 461 gebe sığır İM olarak tek doz aşılanmıştır. Aşılanan sığırlara ait buzağılarda rotavirüs infeksiyonuna karşı kısmi bağışıklık olduğu, diğer yandan çalışılan popülasyonda doğal ETEC infeksiyonlarının görülmediği rapor edilmiştir. Aşının doğal ETEC infeksiyonlarına karşı bağışıklık oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Rotavirüs, coronavirüs, parvovirüs ve *E. coli* K99 içeren ticari kombine bir aşı (Lactovac) ile gerçekleştirilen bir araştırmada (Wieda, et al., 1987) 10 gebe sığır doğumlarına 6-8 hafta kala ilk ve 4-5 hafta kala ikinci kez olmak üzere (2x5ml) SC olarak aşılanmış, aşılanmamış 10 gebe sığır ise kontrol grubu olarak bırakılmıştır.

Doğum sonrası 1, 4, 7, 10 ve 14 gün sonra süt örnekleri toplanmıştır. Sonuçlar *E. coli* için yorumlandığında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ELISA ile ölçülen anti K99 antikor titresinde 1. günde 26.6 kat artış belirlenmiş ve bu değer günden güne azalarak 14. günde 3 katına gerilemiştir. Çalışma sonucunda aşılama ile oluşturulan anti K99 kolostral antikorların koruyucu seviyelerde olduğu kanaatine varılmıştır.

Rotavirüs, coronavirüs ve ETEC K99 antijeni ile kombine edilen yağ adjuvanlı inaktif polivalan bir aşı ile yapılan aşı çalışmasında (Stěpánek, et al., 1987), 38 gebe sığır SC yolla 2 ml tek dozda aşılanmıştır. Çalışmada, K99 antijenine karşı koruyucu seviyelerde antikor belirlendiği rapor edilmiştir.

Valente, et al. (1988), 6-8 yaşlarındaki 45 sığır doğum zamanından 6 ve 4 hafta önce SC yolla ETEC B41 (O101:K:-H-, K99, F41) suşundan hazırladıkları kısmi purifiye K99 antijeni içeren aşı ile aşılanmışlardır. Çalışmada benzer özelliklerde 4 sığır kontrol grubu olarak aşılanmamıştır. İki gruptaki sığırlardan doğan tüm buzağılar doğumu takiben kolostrum alımından 5-10 saat sonra 4×10^{10} kob/ml infeksiyöz dozda *E. coli* B44 (O9:K30:H, K99, F41) suşu ile oral yolla infekte edilmiştir. Buzağılardan deneysel infeksiyon öncesi ve sonrasında rektal svap örnekleri alınarak etkenin dışkı ile saçılım durumu incelenmiştir. Tüm sığırlardan aşılama sırasında, aşılama sonrası 15 ve 25. günde, doğumu takiben 24 saat içinde ve 7 gün sonrasında, buzağılardan ise yeterince kolostrum alımından 12-24 saat sonra ve doğum sonrası 7. günde kan serum örnekleri toplanmıştır. Sığırlardan ilk sağım ile birlikte ve 7 gün sonunda kolostrum/süt örnekleri alınmıştır. Araştırmada, infekte edilen aşılanmış sığırlardan doğan 45 buzağının 3'ünde (%6.7) ishal ve ölüm gözlenmiştir. Diğer yandan, kontrol grubundaki aşılanmamış sığırlara ait buzağılarının tamamı (4/4) şiddetli ishal sonrası ölmüştür. Aşılanmış hayvanlara ait kan serumu ve kolostrum örneklerindeki anti-K99 antikor titresi, kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Benzer şekilde aşılanmış hayvanların buzağılarından alınan rektal svap örneklerinde, kontrol grubuna göre etkenin saçılımının önemli düzeyde azaldığı belirlenmiştir.

Benzer bir araştırmada (Collins, et al., 1988), iki çalışma grubuna ayrılan sığırlar inaktif *E. coli* bakterini ile aşılanmıştır. İlk çalışma grubundaki 24 sığır buzağılama periyotların son 6-20 haftasında iki ve tek doz şeklinde aşılanmış, aynı özelliklerde 23 sığır ise kontrol grubu olarak aşılanmamıştır. Doğum sonrası tüm gruptaki buzağılar 1.2×10^{12} dozunda canlı ETEC ile enfekte edilmiştir. Tek doz

aşılanan sığırlara ait buzağılarda ölüm görülmezken (%0 ölüm, 0/20), iki doz aşılanelarda 1 ölüm (%6, 1/18) kontrol grubundakilerde ise 7 ölüm (%37, 7/19) kayıt edilmiştir. İkinci çalışma grubundaki sığırlar ilk aşılamaadan buzağılamaya kadarki 87 haftalık periyotta aşılannıştır. Bu gruptaki sığırlar tek, iki doz ve kontrol grubu olarak alt gruplara ayrılmış ve elde edilen buzağılar 8.1×10^{11} dozunda canlı ETEC ile enfekte edilmiştir. Tek doz ve iki doz aşılanelardan doğan buzağılarda ölüm görülmezken (%0, 0/5), kontrol grubundaki buzağılarda 5 ölüm (%80, 5/6) tespit edilmiştir.

Rotavirüs, coronavirüs ve ETEC ile oluşturulan polivalan aşı uygulamasının yapıldığı bir araştırmada (Mensik, et al., 1989) enzootik ishallerin görüldüğü işletmelerde gebe sığırlara uygulanan aşı ile buzağı ölümlelerinin önüne geçildiği rapor edilmiştir.

Farklı gruplara ayrılan 99 gebe sığırda *E. coli* K99 pilusu ve A14 antijenlelerini içeren bir aşının (5 ml/SC) probiyotik (*Lactobacillus acidophilus*, 2.0×10^8 /250 ml süt, oral) ile birlikte veya tek başına uygulanması sonrası buzağı ishallerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmada (Avila, et al., 1995), 29 hayvan içeren 1. grup aşılannayan ve probiyotik verilmeyen kontrol grubu, 10 hayvandan oluşan 2. grup aşılanelan ve probiyotik verilmeyenler, her biri 10'ar hayvandan oluşan 3. 4. ve 5. grup aşılanelan ve sırasıyla 5, 15 ve 30 gün probiyotik verilenler, benzer şekilde her biri 10'ar hayvandan oluşan 6. 7. ve 8. grup aşılannayan ve sırasıyla 5, 15 ve 30 gün probiyotik verilenler şeklinde tasarlanmıştır. Tüm gruptaki hayvanlar klinik, bakteriyolojik, anti-K99 ve anti-A14 antikor titreleleri açısından serum ve kolostrumda serolojik açıdan izlenmiştir. Araştırmanın sonucunda aşı ile kombine edilen 15 ve 30 gün süresince probiyotik uygulamasının buzağılarda ishallerin önlenmesinde en etkili yol olduğu kanaatine varılmıştır.

Brezilya'da enterotoksijenik kolibasillozisin engellenmesi amacıyla, kısmen purifiye edilmiş K99 ve F41 fimbriyal antijenlelerini içeren yağ emülsiyonlu bir aşı kullanılarak sığırlarda yapılan aşı denemesinde (Yano, et al., 1995), 7 aylık gebe 9 sığır üç gruba ayrılarak doğumdan 8 ve 2 hafta önce SC olarak aşılannıştır. Her gruptaki sığırlara farklı dozlarda (1500 HU, 750 HU ve 380 HU) aşı uygulanmış, aşı uygulanmayan 3 gebe sığır ise kontrol olarak bırakılmıştır. Aşı etkinliğinin serolojik olarak ölçülmesinde duble difüzyon ve ELISA kullanılmıştır. Doğum sonrası yeterince kolostrum almış buzağılar *E. coli* B41 suşu (0101, STa+, K99+, F41+) ile deneysel infekte edilmiştir. Kontrol grubundaki 3 buzağıdan 2'si deneysel infeksiyon

sonrası 48. saatte ölmüş ve dışkılarından *E. coli* B41 suşu saf olarak izole edilmiştir. Aşılanmış gruplardaki sığırlara ait buzağılarda ise ishal ve ölüm görülmemiştir. Araştırmada, aşı ile oluşturulan kolostral antikorların buzağılara yeterince aktarıldığı ve gebe sığırlara yapılan aşılanmanın yan etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Selim vd. (1995), *E. coli* (O111:B4) J5 bakterin aşısı ile aşıladıkları 250 sığra ait buzağılarda SRID tekniği ile yüksek seviyelerde antikor aktarımı sağladıklarını bildirmişler ve neonatal buzağılarda ölüm oranlarında önemli düşüş kaydettiklerini rapor etmişlerdir.

Ticari kombine bir aşı (Lactovac) ile gerçekleştirilen çalışmada (Kohara, et al., 1997), 51 gebe sığır doğum zamanından 6-11 hafta önce, 4 hafta ara ile iki kez aşılanmıştır. Araştırmada, *E. coli* K99 için hemaglutinasyon inhibisyon testi ile yapılan ölçümlerde, aşılanan sığırlarda kontrol grubuna göre ikinci aşılama sonrasında anlamlı düzeyde antikor artışı sağlanmış ve doğum zamanında en üst seviyelere ulaşan antikor titresi 28 gün boyunca anlamlı düzeyde kalmıştır. Benzer şekilde aşılanan sığırların kolostrumlarında çok yüksek seviyelerde antikor elde edilmiş, kolostrumla beslenen buzağıkların kan serumlarında kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edilmiş ve bu antikorlar 28 gün süresince yüksek seviyelerde seyretmiştir.

Crouch, et al. (2001), rotavirüs, coronavirüs ve *E. coli* F5 (K99) antijenlerinin kombinasyonu ile oluşturulan ticari bir aşı (Rotavec Corona) ile tek doz olarak aşıladıkları gebe sığırlara ait kolostrum ve süt örnekleri ile buzağılara ait kan serumu örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda önemli antikor artışı belirlemişlerdir. Araştırmacılar, ELISA sonuçlarına göre, aşılama sonrası elde edilen antikor titresinin 28 güne kadar koruyucu düzeyde kaldığını bildirmişlerdir.

ETEC B41 suşundan hazırlanan, K99 ve F41 fimbriyal antijenlerini içeren, bakterin karakterindeki bir aşı ile gebe sığırlarda yapılan bir aşı denemesinde (Figueiredo, et al., 2004), kolostrum ve buzağı kan serumlarındaki anti-K99 ve anti-F41 antikorlar seviyeleri araştırılmıştır. Hayvanlar üç gruba ayrılmış ve birinci grup tek doz (doğumdan 30 önce), ikinci grup iki doz (doğumdan 60 ve 30 gün önce) olarak aşılanmış, üçüncü grup ise kontrol grubu olarak aşılanmamıştır. Doğum sonrası alınan kolostrum ve buzağılardan 24-36 saat içerisinde alınan kan serumu örneklerinde antikor titreleri ELISA ile ölçülmüştür. Tez doz aşılama yapılan gruptaki antikor seviyeleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında ciddi bir artış tespit edilemezken, çift doz aşılanmanın yapıldığı hayvanların kolostrum ve serum örnekleri

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Fimbrial spesifik monoklonal antikorlar, yeni doğanlarda ETEC ishaline karşı korunmada kullanılmıştır. Bu yaklaşım, F5'e karşı monoklonal antikorların, F5 eksprese edici bir ETEC ile infekte edilen yeni doğan buzağılarda başarılı şekilde uygulanmıştır. F5 üreten ETEC, sığırlarda bulunan en yaygın ETEC'dir. F5'e özgü monoklonal antikor alan buzağılar, kontrollere kıyaslandığında ishal ve mortalite seviyelerinde önemli düşüşler kaydedilmiştir (Sherman, et al., 1983). Bununla birlikte, anti-fimbrial monoklonal antikorlarla pasif aşılama pahalıdır ve çok fazla emek istemektedir.

Sağlıklı ve ishalleri buzağılarının serumlarındaki antikor titrelerinde önemli farklılık olduğu bildirilmiştir. İshal olgusunun görüldüğü buzağılardaki antikor titresinin sağlıklı olanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aksine ishal görülen buzağılarda total IgG miktarının sağlıklı buzağılardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kolostrumdaki anti-*E. coli* antikorlarıyla buzağı serumlarındaki anti-*E. coli* antikorları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Böylece, ishalin engellenmesinde maternal antikorların yanı sıra, yavruya pasif (maternal) olarak geçen hücresel komponentlerin de önem arz ettiği gösterilmiştir (Al-Alo, et al., 2018).

Gebeliğin son dönemlerinde aşılama uygulamasının yapılmadığı sığırlardan doğan ve yeterli oranda maternal antikor alamayan buzağılarının doğum sonrasında aşılama ile hastalıklardan korunma oranında başarı şansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Deluyker, et al., 2004). Bundan ötürü, yeni doğanlarda görülen koliseptisemilerin önüne geçilmesinde en etkili yol gebelerin doğuma yakın zamanlarda aşılama ve oluşan maternal antikorların da buzağılara kolostrum ile aktarılmasıdır.

Tez çalışmasında, gebeliğin farklı dönemlerinde (doğuma 30 ve 60 gün kala) tek ve iki doz olarak uygulanan inaktif ticari *E. coli* aşının uygulandığı sığırların kolostrum örnekleri ve buzağılardan doğumundan 24 saat sonra alınan serumlardaki IgG konsantrasyonları ELISA ile ölçüldü. Veriler, kontrol grubundakilerle kıyaslandığında, aşılanmanın yapıldığı sığırlardaki immunoglobulinlerin buzağılara aktarıldığı, iki doz aşı uygulamasının yapıldığı sığırlarda şekillenen antikorların tek doz aşılama ve kontrol grubundaki hayvanlar ile kıyaslandığında anlamlı derecede artış olduğu ve farkın istatistiksel açıdan ($p<0.001$) önem arz ettiği saptandı. Ayrıca, gruplarda bulunan buzağılar PTY'nin görülmesi olarak kıyaslandığında çift doz aşı

uygulanan hayvanlardan doğan buzağılarda PTY'nin görülmediği fakat tek doz aşı uygulanan buzağılarda PTY'nin %71.4 olduğu, kontrol grubunda ise PTY'nin %100 oranında görüldüğü tespit edildi.

Tez çalışmasının sonucunda elde edilen veriler yapılan aşı çalışmaları ve gebeliğin farklı döneminde özellikle çift doz olarak yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmaların sonuçları ile farklılıklar olmasına rağmen, sonuçların büyük oranda paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi sonuçlar arasındaki farklılıkların, ırk, yaş, bakım-besleme şartlarına bağlı değişiklik gösterebileceği gibi aynı zamanda taramada kullanılan yöntem farklılıklarından olabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neonatal sepsisemilerin etiolojisinde patojenik *E. coli* serotipleri önemli yer tutmaktadır. Neonatal dönemdeki buzağılarda, *E. coli* kökenli buzağı ishallerine bağlı önemli ekonomik kayıplar şekillenmektedir. Buzağı ishallerinin önlenmesine yönelik gebe sığırların aşılmasının ülkemizde çok yaygın olmadığı yapılan saha çalışmalarından anlaşılmaktadır.

Yüksek lisans projesi kapsamında sınırlı da olsa neonatal sepsisemilerin önlenmesine yönelik gebe sığırlar aşılandı ve bu hayvanlardan doğan buzağılar klinik ve serolojik olarak takip edildi. Aşılanan hayvanlardan elde edilen kolostrum ve buzağı kan serumundaki IgG seviyeleri, kontrol grubundaki aşılanmayan buzağılara ait verilerle karşılaştırıldı ve buzağılardaki pasif transfer seviyeleri ortaya konuldu.

Tez bulgularına göre aşı uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında Ig konsantrasyonları açısından farklılıklar belirlendi. Doğumdan önceki 60. ve 30. günde çift doz olarak uygulanan inaktif *E. coli* aşısının hem kolostrumda hem de kan serumlarında immunoglobulin seviyelerinde ciddi derecede artış olduğu ve buzağılarda şekillenen PTY'nin önlenmesinde başarı sağladığı tespit edildi. Aşı uygulaması ile yeterli düzeyde IgG artışı olduğu ve neonatal kolisepsisemilerinde azalma olduğu saptandı. Populasyondaki hayvanların aşı uygulaması sonrasında yapılan klinik takiplerinde gruplarda farklılıklar olduğu belirlendi. Kontrol grubunda yer alan 7 buzağının 6'sında, tek doz aşı uygulamasının yapıldığı hayvanların buzağılarının 3'ünde ishal şekillenirken, çift doz aşı uygulamasının yapıldığı sığırlardan doğan buzağılarının hiçbirinde ishal şekillenmediği tespit edildi. Ancak *E. coli* kaynaklı buzağı sepsisemilerinin önlenmesine yönelik daha fazla sayıda hayvan içeren büyük populasyonlarda yapılacak olan kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır. Tez sonucunda elde edilen bulgular yetiştiricilerle paylaşıldı. Bu sayede aşılama uygulamasının yapılacağı hayvan sayısında artış olacağı düşünülmektedir. Tez çalışması kapsamında elde edilen veriler neonatal buzağılarda şekillenen ishallerin önüne geçilmesinde aşılamanın büyük önem taşıdığını göstermektedir. Aşılama ile neonatal sepsisemilere bağlı mortalitenin önüne geçilerek, hem işletme hem de ülkede buzağı ölümlerine bağlı şekillenen ekonomik kayıpların önüne geçilmesinin sağlanacağı kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

- Abel Francisco, S. F. and Quigley J. D. (1993). Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *American Journal of Veterinary Research* .54. 1051-1054.
- Acres, S. D., Isaacson, R. E., Babiuk, L. A., Kapitany, R. A. (1979). Immunization of calves against enterotoxigenic colibacillosis by vaccinating dams with purified K99 antigen and whole cell bacterins. *Infection and Immunity*. 25 (1). 121-126.
- Akyüz, E. (2015). Deneysel Endotoksemi Oluşturulan Buzağlarda Sıvı Tedavisinin Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi), Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Akyüz, E., Kuru, M., Kükürt, A., Erkilic, E. E., Uzlu, E., Kırmızıgül, A. H., Gökçe, G., Karapehlivan, M. (2017). The Determination of Oxidative Stress Index of Enteritis Caused by *Escherichiacoli* K99 Strain in Simmental New-born Calves. *I. International Turkish Veterinary Internal Medicine Congress*. 10-13 Ekim, Antalya, 176-177.
- Al-Alo, K. Z. K., Nikbakht, B. G., Lotfollahzadeh, S., Moosakhani, F., Gharabaghi, A. (2018). Correlation between neonatal calf diarrhea and the level of maternally derived antibodies. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 19 (1). 3-8.
- Aldridge, B., Barry, F., Adams, M. A. (1992). Role of colostrum transfer in neonatal calf mangement: failure of acquisition of passive immunity. *The Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian*. 14. 265-269.
- Andrews, A. H. and Read D. J. (1982). Disease Levels in Calves up to Five Weeks Old Kept under Commercial Conditions and Different Management Systems, *Proceedings of the XII th World Congress on Diseases of Cattle*. September 7-10. International Congrescentrum RAI, Amsterdam, the Netherlands.
- Arda, M. (1994). Meme dokusunun ve sekresyonlarının immünolojik fonksiyonları; Neonatal Bağışıklık. In: İmmunoloji, Eds, Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., Dzgür, M., Diker, K.S., Ankara. 107-118.
- Avila, F. A., Paulillo, A. C., Schocken-Iturrino, R. P., Lucas, F. A., Orgaz, A., Quintana, J. L. (1995). A comparative study of the efficiency of a pro-biotic and the anti-K99 and anti-A14 vaccines in the control of diarrhea in calves in Brazil. *Revue D'élevage et de Médecine Vétérinaire Des Pays Tropicaux*. 48(3): 239-243.
- Aydoğdu, U. (2014). Sütçü ineklerde kolostrum kompozisyonu ve kalitesinin buzağı pasif immunitesine etkileri. Selçuk Üniv. Sağ. Bil. Enst. Doktora tezi. Konya.
- Barnes, J. H., Nolan, K. L., Vaillancourt, P. J. (2008). Colibacillosis. In: *Disease of Poultry*. Ed: Saif MY, Fadly MA, Glisson RJ, Mcdougald RL, Nolan KL, Swayne ED. Iowa State: Black well publishing. 12th Ed. p. 691-739.
- Bartens, M. C., Drillich, M., Rychli, K. (2016). Assessment of different methods to estimate bovine colostrum quality on farm. *New Zealand Veterinary Journal*. 64 (5). 263-267.
- Bartels, C. J., Holzhauer, M., Jorritsma, R., Swart, W. A., Lam, T. J. (2010). Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. *Preventive Veterinary Medicine*. 93 (2). 162-169.
- Basoglu, A., Camkerten, I., Servinc, M. (1999). Serum immunoglobulin concentration in diarrheic calves and their measurement by single radial

- immunodiffusion. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 54 (1). 1-4.
- Batmaz, H. (2015). Aşılama Programları. Editör: BATMAZ H, Sığırlarda Sürü Sağlığı ve Yönetimi, 1. Baskı, Alfa Aktüel Yayınları, Bursa, s: 521-526.
- Batmaz, H. (2016). Sığırların İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma 3. Baskı, Fikret Özsan Matbaası, Bursa, s: 421-431; 486-490.
- Baumrucker, C. R., Burkett, A. M., Magliaro-Macrina, A. L., Dechow, C. D. (2010). Colostrogenesis: Mass transfer of immunoglobulin G1 into colostrum. *Journal of Dairy Science*. 93. 3031-3038.
- Beh, K. J. (1973). Distribution of Brucella antibody among in immunoglobulin classes and a low molecular weight antibody fraction in serum and whey of cattle. *Research in Veterinary Science*. 14. 381-384.
- Berge, A. C. B., Besser, T. E., Moore, D. A., Sischo, W. M. (2009). Evaluation of the effects of oral colostrum supplementation during the first fourteen days on the health and performance of preweaned calves. *Journal of Dairy Science*. 92 (1). 286-295.
- Berkiten, R. (2005). Escherichia. Tıbbi Mikrobiyoloji. Editör: Bozkaya, 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara: sy. 65-69.
- Berlot, G., Bacer, B., Piva, M., Lucangelo, U., Viviani, M. (2007). Immunoglobulins in sepsis. *Advances in Sepsis*. 6 (2). 41-6.
- Besser, T. E., Gay, C. C. (1985). Septicemic colibacillosis and failure of passive transfer of colostral immunoglobulin in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 1. 445-459.
- Bicknell, E. and Noon, T.H. (1993). Neonatal calf diarrhea. *Animal Care and Health Maintenance*. 19-23.
- Bieber, D., Ramer, S. W., Wu, C. Y., Murray, W. J., Tobe, T., Fernandez, R., Schoolnik, G. K. (1998). Type IV pili, transient bacterial aggregates, and virulence of enteropathogenic *Escherichiacoli*. *Science*. 280 (5372). 2114-2118.
- Bilal, T. (2007). Buzağı ve Danaların İç Hastalıkları. In: Yeni Doğanların İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi. 132-290.
- Björkman, C., Svensson, C., Christennson, B., & De Verger, K. (2003). *Cryptosporidiumparvum* and *Giardaintestinalis* in calf diarrhoea in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 44 (3). 145.
- Blanchard, P.C. (2012). Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*. 28. 443-464.
- Bliss, J. M. and Wynn, J. L. (2017). The neonatal immune system: A unique host-microbial interface. *FrontiersinPediatrics* 5. 274.
- Blowey, R. W. (1993). A Veterinary Book for Dairy Farmers (2nd ed.), Farming Press Ltd. Great Britain. 15-77.
- Boersema, S. J., Silva, J. C., Mee, J. (2010). Noordhuzien J. Infectious Calf Diarrhoea and Septicemia in Farm Health and Productivity management of dairy young stock. *Netherland Wageningen Academic Publishers*.
- Botelho, B. A., Bando, S. Y., Trabulsi, L. R., Moreira-Filho, C. A. (2003). Identification of EPEC and non-EPEC serotypes in the EPEC O serogroups by PCR-RFLP analysis of the fliC gene. *Journal of Microbiological Methods*. 54 (1). 87-93.
- Bozkaya, E. (2005). Tıbbi Mikrobiyoloji 2, “İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları”, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: s. 65-8.
- Brooks, G., Butel, J., Ornston, L., Jawetz, E., Melnick, J. ve Adelberg, E. (2004).

- Enteric gram-negative rods (*Enterobacteriaceae*), Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 23rd ed. USA: McGraw-Hill, 248-261.
- Buczinski, S. and Vandeweerd, J. M. (2016) Diagnostic accuracy of refractometry for assessing bovine colostrum quality: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Dairy Science*. 99. 7281-7394.
- Buttenschoen, K., Radermacher, P., Bracht, H. (2010). Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 395 (6). 597- 605.
- Calloway, C. D., Schultz, L. G, Chigerwe, M. (2008). Determination of serologic and colostral response in late-gestation cows vaccinated with a Mycoplasma bovis bacterin. *American Journal of Veterinary Research*. 69 (7). 912-915.
- Caprioli, A., Morabito, S., Brugire, H., Oswald, E. (2005). Enterohaemorrhagic *Escherichiacoli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary Research*. 36 (3). 289- 311.
- Carlton, L. G., John F. P., Glenn S., Charles O. T. (2010). Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals. 267–307.
- Chigerwe, M., Tyler, J. W., Schultz, L. G. (2008). Effect of colostrum administration by use of oroesophageal intubation on serum IgG concentrations in Holstein bull calves. *American Journal of Veterinary Research*. 69 (9). 1158-1163.
- Cho, S., Fossler, C. P., Diez-Gonzalez, F., Wells, S. J., Hedberg, C. W., Kaneene, J. B., Ruegg, P.L., Warnick, L.D., Bender, J. B. (2007). Antimicrobial susceptibility of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from organic dairy farms, conventional dairy farms, and county fairs in Minnesota. *Foodborne Pathogens and Disease*. 4 (2). 178-186.
- Cho, Y. I., Han, J. I., Wang, C., Cooper, V., Schwartz, K., Engelken, T., Yoon, K. J. (2013). Case–control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea. *Veterinary Microbiology*. 166 (3-4). 375-385.
- Cho, Y. I. and Yoon, K. J. (2014). An overview of calf diarrhea- infectious etiology, diagnosis and intervention. *Journal of Veterinary Science*. 15 (1). 1- 17.
- Clarke, S. C. (2001). Diarrhoeagenic *Escherichia coli* an emerging problem? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 41 (3). 93-98.
- Collery, P., Bradley, J., Fagan, J. (1996). Causes of Perinatal Calf Mortality in the Republic of Ireland. *Irish Veterinary Journal*. 49. 49-496.
- Collins, N. F., Halbur, T., Schwenck, W. H., Hoogeveen, P., Pierce, R. L., Behan, R. W., Pankratz, D. (1988). Duration of immunity and efficacy of an oil emulsion *Escherichia coli* bacterin in cattle. *American Journal of Veterinary Research*. 49 (5). 674-677.
- Conneely, M., Berry, D. P., Sayers, R. (2013). Factors associated with the concentration of immunoglobulin G in the colostrum of dairy cows. *Animal*. 7 (11). 1824-1832.
- Conneely, M., Berry, D., Murphy, J. P. (2014). Effect of feeding colostrum at different volumes and subsequent number of transition milk feeds on the serum immunoglobulin G concentration and health status of dairy calves. *Journal of Dairy Science*. 97. 6991-7000.
- Constable, P. D. (2004) Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18. 8-17.
- Constable, P. D. (2007). General Medicine, Veterinary Medicine Ed Radostits OM, 10th ed. Salinders, USA, 51-58.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., Grünberg, W. (2017). Veterinary medicine a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats.

- Elsevier, St. Louis Missouri.
- Contrepois, M., Girardeau, J. P., Dubourguier, H. C., Gouet, P., Levieux, D. (1978). Specific protection by colostrum from cows vaccinated with the K99 antigen in newborn calves experimentally infected with *E. coli* Ent+ K99+. *Annales de Recherches Veterinaires*. 9 (2). 385-388.
- Cortese, V. S. (2009). Neonatal Immunology. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 25. 221-227.
- Courtney, A. K., Epperson, W. B., Wittig, T. A. (2000). Defining failure of passive transfer in South Dakota beef calves. *AES 113th Annual Report*.
- Crouch, C. F., Oliver, S., Francis, M. J. (2001). Serological, colostral and milk responses of cows vaccinated with a single dose of a combined vaccine against *Rotavirus*, *Coronavirus* and *Escherichia coli* F5 (K99). *Veterinary Records*. 149: 105-108.
- Çabalar, M., Boynukara, B., Gülhan, T., Ekin, İ. H. (2001). Prevalence of rotavirus, *Escherichia coli* K99 and O157:H7 in healthy dairy cattle herds in Van, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 25 (2). 191-196.
- Çakıroğlu, D., Meral, Y., Pekmezci, D., Onuk, E.E. Gökalp, G. (2010). Yeni doğan buzağılarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kolostral immun globulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Fakültesi Dergisi*. 24 (1). 43-46.
- da Silva, ÉBR., da Silva, W. C., de Sousa, E. D. V., da Cruz Gato, A. P., Araújo, L. J. S., de Moraes Sales, R., do Couto, T. M., da Silva, A. A. (2019). Major diseases affecting neonatal calves. *Research, Society and Development*. 8 (8). e04881173.
- De Paepe, P., Belpaire, F. M., Buylaert, W. A. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clinical Pharmacokinetics*. 41 (14). 1135-1151.
- Debroy, C. and Maddox, C. W. (2001). Identification of virulence attributes of gastrointestinal *Escherichiacoli* isolates of veterinary significance. *Animal Health Research Reviews*. 2 (2). 129-140.
- Deisingh, A. K. and Thompson, M. (2004). Strategies for the detection of *Escherichiacoli* O157: H7 in foods. *Journal of Applied Microbiology*. 96 (3). 419-429.
- Deluyker, H. A., Rossitto, P., Van Oye, S. N., Cullor, J. S. (2004). Efficacy of an *Escherichiacoli* J-5 mutant strain bacterin in the protection of calves from endotoxin disease caused by subcutaneous challenge with endotoxins from *Escherichiacoli*. *Vaccine*. 23. 709-717.
- Dezfoulie, M. R. M., Lotfollahzadeh, S., Heidari, M., Boroujeni, G. N. (2019). Clinical and paraclinical changes in experimental colisepticemia in neonatal calves. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*. 3 (2). 49-56.
- Diesch, T. J., Mellor, D. J., Stafford, K. J., Ward, R. N. (2004). The physiological and physical status of single calves at birth in a dairy herd in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*. 52. 250-255.
- Diker, K. S. (1998). İmmunglobulin sınıfları. *İmmünoloji*. 1. Ed Medisan Yayın Evi. Ankara. 47-48.
- Diker, K. S. (2005). Sitokinler. *İmmünoloji*. 2. Baskı. Medisan Yayın Evi. Ankara. 85-90.
- Donovan, G. A., Dohoo, I. R., Montgomery, D. M., Bennett, F. L. (1998). Associations between Passive Immunity and Morbidity and Mortality in Dairy Heifers in Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine*. 34: 31-46.

- Drikic, M., Windeyer, C., Olsen, S., Fu, Y., Doepel, L., De Buck, J. (2018). Determining the IgG concentrations in bovine colostrum and calf sera with a novel enzymatic assay. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 9. 69.
- Dubreuil, J. D., Isaacson, R. E., Schifferli, D. M. (2016). Animal enterotoxigenic *Escherichiacoli*. *EcoSal Plus*. 7 (1). 1-47.
- Dudek, K., Bednarek, D., Ayling, R. D. (2014). Stimulation and analysis of the immune response in calves vaccinated pregnant cows. *Research in Veterinary Science*. 97 (1). 32-37.
- Dunn, A., Duffy, C., Gordon, A., Morrison, S., Argüello, A., Welsh, M., Earley, B. (2018). Comparison of single radial immunodiffusion and ELISA for the quantification of immunoglobulin G in bovine colostrum, milk and calf sera. *Journal of Applied Animal Research*. 46 (1). 758-765.
- Dutil, L., Fecteau, G., Bouchard, E. (1999). A questionnaire on the Health, Management, and Performance of Cow-Calf Herds in Quebec. *Canadian Veterinary Journal*. 40. 649-656.
- Dykes, G. A. (2004). Encyclopedia of meat safety sciences: 781-786, Microbiological safety of meat/*E. coli* O157:H7.
- Eales, L. J. (2003). Immunology for Life Scientists, Second Edition, chapter one. Chichester, England.
- Eichhorn, W., Bachmann, P. A., Baljer, G., Plank, P., Schneider, P. (1983). Vaccination of cows with a combined rotavirus/enterotoxigenic *E. coli* K99 vaccine to protect newborn calves against diarrhoea. *Developments in Biological Standardization*. 53. 237-43.
- Ellis, J. A., Hassard, L. E., Cortese, V. S., Morley, P. S. (1996). Effects of perinatal vaccination on humoral and cellular immune responses in cows and young calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 208. 393-400.
- Elsohaby, I., McClure, J. T., Waite, L. A., Cameron, M., Heider, L. C., Keefe, G. P. (2019). Using serum and plasma samples to assess failure of transfer of passive immunity in dairy calves. *Journal of Dairy Science*. 102 (1). 567-577.
- Fairbrother, J. M. and Nadeau, É. (2006). *Escherichiacoli*: on-farm contamination of animals. *Revue Scientifique et Technique International Office of Epizootics*. 25 (2). 555-569.
- Fecteau, G., Smith, B. P., George, L. W. (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 25. 195-208.
- Figueiredo, H. C. P., Lage, A. P., Pereira Júnior, F. N., Leite, R. C. (2004). Passive immunity in cattle against enterotoxigenic *Escherichia coli*: serologic evaluation of a bacterin containing K99 and F41 fimbriae in colostrum of vaccinated females and calf serum. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 56 (4). 425-432.
- Fleener, W. A. and Stott, G. H. (1980). Hydrometer test for estimation of immunoglobulin concentration in bovine colostrum. *Journal of Dairy Science*. 63 (6). 973-977.
- Foley, J. A. and Otterby, D. E. (1978). Availability, storage, treatment, composition, and feeding value of surplus colostrum: A review. *Journal of Dairy Science*. 61. 1033-1060.
- Forbes, B. A., Sahm, D. F., Weissfeld, A. S. (2007). Laboratory methods in basic mycology. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 629-717.
- Foster, D. M., Smith, G. W., Sanner, T. R., Busso, G. V. (2006). Serum IgG and total protein concentrations in dairy calves fed two colostrum replacement products.

- Journal of the American Veterinary Medical Association*. 229 (8). 1282-1285.
- Foster, D. M. and Smith, G. W. (2009). Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 5. 13-36.
- Francis, D. H., Allen, S. D., White, R. D. (1989). Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli*. *American Journal of Veterinary Research*. 50 (6). 822-826.
- French, N. P., Tyrer, J., Hirst, W. M. (2001). Smallholder dairy farming in the Chikwaka communal land, Zimbabwe: birth, death and demographic trend. *Preventive Veterinary Medicine*. 48. 101-112.
- Garmendia, J., Frankel, G., Crepin, V. F. (2005). Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichiacoli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infection and Immunity*. 73 (5). 2573-2585.
- Gay, C. C., McGuire, T. C., Parish, S. M. (1983). Seasonal variation in the passive transfer of IgG, to newborn calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 183. 566-568.
- Gelsinger, S. L., Smith, A. M., Jones, C. M., Heinrichs, A. J. (2015). Technical note: Comparison of radial immunodiffusion and ELISA for quantification of bovine immunoglobulin G in colostrum and plasma. *Journal of Dairy Science*. 98. 4084-4089.
- Godden, S. (2008). Colostrum Management for Dairy Calves. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 24. 19-39.
- Godden, S. M., Haines, D. M., Konkol, K. (2009). Improving passive transfer of immunoglobulins in calves. II: Interaction between feeding method and volume of colostrum fed. *Journal of Dairy Science*. 92. 1758-1764.
- Gökçe, E. ve Erdoğan, H. M. (2013). Neonatal buzağlarda kolostral immunoglobulinlerin pasif transferi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*. 4 (1). 18-46.
- Gulliksen, S. M., Lie, K. I., Solvero, L. (2008). Risk factors associated with colostrum quality in Norwegian dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 91 (2). 704-712.
- Günaydın, M. (2004). Gram Negatif Bakteri infeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı. *Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ed: Ulusoy, S., Leblebicioğlu, H., Arman, D. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye. 45-67.
- Güngör, Ö. ve Baştan, A. (2004). Gebe ineklere uygulanan aşılarda kolostrum ve buzağıda IgG konsantrasyonu üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 51, 7-11.
- Güngör, Ö. ve Özyurtlu, N. (2005). Neonatal buzağlarda pasif transfer yetersizliğinin belirlenmesinde kullanılan testler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 11 (2). 185-188.
- Heinrichs, A. J. and Elizondo-Salazar, J. A. (2009). Reducing failure of passive immunoglobulin transfer in dairy calves. *Revue de Medecine Veterinaire*. 160 (8-9). 436-440.
- Hogan, I., Doherty, M., Fagan, J. (2015). Comparison of rapid laboratory tests for failure of passive transfer in the bovine. *Irish Veterinary Journal*. 68 (1). 18.
- Hopkins, F. M., Dean, D. F., Greene, W. (1984). Failure of passive transfer in calves: comparasion of field diagnosis methods. *Modern Veterinary Practice*. 65. 625-628.
- Hossain, M. T., Siddique, M. P., Hossain, F. M. A. (2008). Isolation, identification, toxin profile and antibiogram of *Escherichia coli* isolated from broilers and layers in Mymensingh district of Bangladesh. *Bangladesh Journal of*

- Veterinary Medicine*. 6 (1). 1-5.
- Hou, S., Riley, C. B., Mitchell, C., Shaw, R. A., Bryanton, J., Bigsby, K., McClure, J. T. (2015). Exploration of attenuated total reflectance mid-infrared spectroscopy and multivariate calibration to measure immunoglobulin G in human sera. *Talanta*. 142.110–119.
- Hough, R. L., McCarthy, F. D., Kent, H. D. (1990). Influence of nutritional restriction during late gestation on production measures and passive immunity in beef cattle. *Journal of Animal Science*. 68. 2622-2627.
- House, A. M., Irsik, M., Shearer, J. K. (2008). Sepsis, failure of passive transfer, and fluid therapy in calves. Cited: 05.05.2011 Available from: <http://edis.ifas.ufl.edu>.
- Hurley, W. L. and Theil, P. K. (2011). Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 3. 442-474.
- IBM Corp, IBM SPSS Statistics for windows, Version 20.0. IBM Corporation, Armonk, NY. 2011.
- Ikemori, Y., Kuroki, M., Peralta, R. C., Yokoyama, H., Kodama, Y. (1992). Protection of neonatal calves against fatal enteric colibacillosis by administration of egg yolk powder from hens immunized with K99-piliated enterotoxigenic *Escherichia coli*. *American Journal of Veterinary Research*. 53 (11). 2005-2008.
- Izzo, M. M., Kirkland, P. D., Mohler, V. I. (2011). Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Australian Veterinary Journal*. 89 (5). 167-173.
- Jayappa, H., Davis, R., Dierks, L. (2008). Demonstration of passive protection in neonatal calves against colibacillosis following immunization of pregnant heifers at 3 months gestation. *Veterinary Therapeutics*. 9 (4). 283-9.
- Johnson, J. L., Godden, S. M., Molitor, T., Ames, T., Hagman, D. (2007). Effects of feeding heat-treated colostrum on passive transfer of immune and nutritional parameters in neonatal dairy calves. *Journal of Dairy Science*. 90. 5189-5198.
- Karademir, B. ve Şendil, Ç. (2001). *E. coli*'nin Neden Olduğu İshalili Buzagalılarda Klinik Hematolojik, Biyokimyasal Bulgular ve Sağaltım Uygulamalarının Etkinliği. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 175-183.
- Kariyawasam, S., Johnson, T. J., Nolan, L. K. (2006). The pap operon of avian pathogenic *Escherichia coli* strain O1: K1 is located on a novel pathogenicity island. *Infection and Immunity*. 74 (1). 744-749.
- Kaske, M., Werner, A., Schuberth, H. J. (2005). Colostrum management in calves: effects of drenching vs. bottle feeding. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 89. 151-157.
- Kaygisiz, A. ve Köse, M. (2007). Siyah Alaca İneklerde Kolostrum Kalitesi ve Kolostrum Kalitesinin Buzagi Gelisme Özelliklerine Etkisi. *Tarım Bilimleri Dergisi*. 13 (4). 321-325.
- Kayser, F. H. (2002). Genel Bakteriyoloji. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Ed: Kayser, F. H., Bienz K. A., Eckert, J., Zikernagel, R. M. 9. Baskı. Nobel Tıp kitabevleri. 138-220.
- Kohara, J., Hirai, T., Mori, K., Ishizaki, H., Tsunemitsu, H. (1997). Enhancement of passive immunity with maternal vaccine against newborn calf diarrhea. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 59. 1023-1025.
- Korhonen, H., Marnila, P., Gill, H. S. (2000). Milk immunoglobulins and complement factors. *British Journal of Nutrition*. 84. 75-80.
- Kostakioti, M. and Stathopoulos, C. (2004). Functional analysis of the Tsh

- autotransporter from an avian pathogenic *Escherichia coli* strain. *Infection and Immunity*. 72 (10). 5548-5554.
- Kozat, S. (2018). Hypothermia in newborn calves. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*. 2. 30-37.
- Kreymann, K. G., De Heer, G., Nierhaus, A., Kluge, S. (2007). Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*. 35 (12). 2677-2685.
- Krogh, H. V. (1983). Infection with enterotoxigenic *Escherichiacoli* in calves and protection of the calves by vaccination of the dams. *Annales de Recherches Veterinaires*. 14 (4). 522-525.
- Kruse, P. E. (1983). The importance of colostral immunoglobulins and their absorption from the intestine of the newborn animals. *Annales de Recherches Veterinaires*. 14 (4). 349-353.
- Larson, B. L., Heary, H. L. Jr., Devery, J. E. (1980). Immunoglobulin production and transport by the mammary gland. *Journal of Dairy Science*. 63. 665-671.
- LeBlanc, M. M. (1990). Immunologic considerations. *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia: Lea & Febiger. 275-294.
- Lee, S. H., Jaekal, J., Bae, C. S., Chung, B. H., Yun, S. C., Gwak, M. J., Noh, G. J., Lee, D. H. (2008). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Single Radial Immunodiffusion, and Indirect Methods for the Detection of Failure of Transfer of Passive Immunity in Dairy Calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22. 212-218.
- Liebler-Tenorio, E. M., Riedel-Caspari, G., Pohlenz, J. F. (2002). Uptake of colostral leukocytes in the intestinal tract of newborn calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 85. 33-40.
- Lilius, E. M. and Marnila, P. (2001). The role of colostral antibodies in prevention of microbial infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 14. 295-300.
- Logan, E. F., Pearson, G. R. (1978). The distribution of immunoglobulins in the intestine of the neonatal calf. *Annales de Recherches Veterinaires*. 9 (2). 319-326.
- Loucks, M. E., Morrill, J. L., Dayton, A. D. (1985). Effect of Prepartum Vaccination with K99 *Escherichiacoli* Vaccine on Maternal and Calf Blood Antibody Concentration and Calf Health. *Journal of Dairy Science*. 68: 1841-1847.
- Lorenz, I., Mee, J. F., Earley, B., More, S. J. (2011). Calf Health from Birth to Weaning. I. General Aspects of Disease Prevention. *Irish Veterinary Journal*. 64 (10). 1-8.
- Marnila, P. and Korhonen, H. (2011). Immunglobulins. Fuquay JW, Fox PF and meSweeney PLH (eds.), *Encyclopedia of Dairy Sciences*, second Edition, vol.3. 807-815.
- Matte, J. J., Girard Seoane, J. R. (1982). Absorption of colostral immunoglobulin G in the newborn dairy calf. *Journal of Dairy Science*. 65. 1765-1770.
- McGee, M. and Earley, B. (2019). Passive immunity in beef-suckler calves. *Animal*. 13 (4). 810-825.
- McGuirk, S. M. and Collins, M. (2004). Managing the production, storage, and delivery of colostrum. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 20. 593-603.
- Meganck, V., Hoflack, G., Piepers, S. (2015). Evaluation of a protocol to reduce the incidence of neonatal calf diarrhoea on dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*. 118 (1). 64-70.
- Mensík, J., Pecka, F., Stěpánek, J., Zuffa, A., Salajka, E. (1989). Objective evaluation of the immunogenic effectiveness of polyvalent vaccines against

- enteral infections of newborn calves under enzootic conditions. *Veterinary Medicine (Praha)*. 34(1): 1-12.
- Miyazaki, T., Okada, K., Miyazaki, M. (2017). Neonatal calves coagulate first-milking colostrum and produce a large curd for efficient absorption of immunoglobulins after first ingestion. *Journal of Dairy Science*. 100. 7262-7270.
- Mohammed, S. A. E. M., Marouf, S. A. E. M., Erfana, A. M., El, J. K. A. E. H., Hessain, A. M., Dawoud, T. M., Moussa, I. M. (2019). Risk factors associated with *E. coli* causing neonatal calf diarrhea. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 26. 1084-1088.
- Moon, H. W. and McDonald, J. S. (1983). Antibody response of cows to *Escherichiacoli* pilus antigen K99 after oral vaccination with live or dead bacteria. *American Journal of Veterinary Research*. 44. 493.
- Morin, D. E., Constable, P. D., Maunsell, F. P. (2001). Factors associated with colostral specific gravity in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 84. 937- 943.
- Morin, D. E., Nelson, S. V., Reid, E. D. (2010). Effect of colostral volume, interval between calving and first milking, photoperiod on colostral IgG concentrations in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 237 (4). 420-428.
- Morris, W.E., Venzano, A.J., Elizondo, A., Vilte, D.A., Mercado, E.C., Miyakawa, M.E.F. (2011). Necrotic enteritis in young calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 23. 254-259.
- Muller, L. D., Ellinger, D. K. (1981). Colostral Immunoglobulin Concentrations Among Breeds of Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*. 64. 1727-1730.
- Murphy, J. M., Hagey, J. V., Chigerwe, M. (2014). Comparison of serum immunoglobulin G half-life in dairy calves fed colostrum, colostrum replacer or administered with intravenous bovine plasma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 158. 233- 237.
- Myers, L. L. (1976). Vaccination of cows with an *Escherichia coli* bacterin for the prevention of naturally occurring diarrheal disease in their calves. *American Journal of Veterinary Research*. 37 (7). 831-834.
- Nagy, B. (1980). Vaccination of cows with a K99 extract to protect newborn calves against experimental enterotoxigenic colibacillosis. *Infection and Immunity*. 27 (1). 21-24.
- Nataro, J. P., Kaper, J. B., Robins-Browne, R. O. Y., Prado, V., Vial, P., Levine, M. M. (1987). Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 6 (9). 829-831.
- Nataro, J. P., Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichiacoli*. *Clinical Microbiology Reviews*. 11 (1). 142-201.
- Norby-Teglund, A., Haque, K. N., Hammarström, L. (2006). Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *Journal of Internal Medicine*. 260 (6). 509-516.
- Odde, K. G. (1988). The effects of management and nutrition on immunoglobulin levels. Bovine neonatal diarrhea. Proceeding of a Symposium. Held in cooperation with the Western Veterinary Conference Las Vegas, Nevada.
- Oesser, S., Schulze, C., Seifert, J. (1999). Protective capacity of a IgM/IgA-enriched polyclonal immunoglobulinG preparation in endotoxemia. *Research in Experimental Medicine*. 198 (6). 325-339.
- Ok, M., Güler, L., Turgut, K., Ok, Ü., Şen, I., Gündüz, I. K., Birdane, M. F.,

- Güzelbekteş, H. (2009). The studies on the aetiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of *Escherichiacoli* strains by multiplex PCR. *Zoonoses Public Health*. 56: 94-101.
- Olson, D. P. and Waxier, G. L. (1976). Immune responses of the bovine fetus and neonate to *Escherichia coli*: quantitative and qualitation of the humoral immune response. *American Journal of Veterinary Research*. 37. 638.
- Omerevic, M., Müştak, H. K., Kaya, İ. B. (2017). *Escherichiacoli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 28 (1). 1-6.
- Ontsouka, E. C., Albrecht, C., Bruckmaier, R. M. (2016). Growth-promoting effects of colostrum in calves based on interaction with intestinal cell surface receptors and receptor-like transporters. *Journal of Dairy Science* 99. 4111-4123.
- Pakkanen, R. and Aalto, J. (1997). Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *International Dairy Journal*. 7. 285-297.
- Pekcan, M., Fidanci, U. R., Yuceer, B., Ozbeyaz, C. (2013). Estimation of passive immunity in newborn calves with routine clinical chemistry measurements. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 60. 85-88.
- Pekmezci, D. (2008). Yenidoğan Jersey Irkı Buzağılarda E vitamini ve Levamizol'ün Bağışıklık Üzerindeki İmmunomodülatör Etkilerinin Araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Samsun.
- Perk, K., Moussa, A. A., Tromp, A. M., Reda, I. M., Refai, M., Friedman, A., Farid, A. F., Gallily, O., Salah, S. M., Saif, L. (2000). Neonatal diarrheal disease of dairy cattle in Egypt and Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 55 (1). 13-18.
- Picco, N. Y., Alustiza, F. E., Bellingeri, R. V., Grosso, M. C., Motta, C. E., Larriestra, A. J., Vissio, C., Tiranti, K. I., Terzolo, H. R., Moreira, A. R., Vivas, A. B. (2015). Molecular screening of pathogenic *Escherichiacoli* strains isolated from dairy neonatal calves in Cordoba province, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*. 47 (2). 95-102.
- Pithua, P. and Aly, S. S. (2013). The influence of colostral immunoglobulin concentration in heifer calves" serum on their health and growth. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 11 (1). 77-84.
- Quigley, J. D., Drewry, J. J. (1998). Nutrient and immunity transfer from cow to calf pre- and postcalving. *Journal of Dairy Science*. 81 (10). 2779-2790.
- Quigley, J. D., Kost, C. J., Wolfe, T. M. (2002). Absorption of protein and IgG in calves fed acolostrum supplement or replacer. *Journal of Dairy Science*. 85. 1243-1248.
- Quigley, J. D., Lago, A., Chapman, C. (2013). Evaluation of the Brix refractometer to estimate immunoglobulin G concentration in bovine colostrum. *Journal of Dairy Science*. 96. 1148-1155.
- Rabinovitz, B. C., Gerhardt, E., Tironi Farinati, C. (2012). Vaccination of pregnant cows with EspA, EspB, y-intimin, and Shiga toxin 2 proteins from *Escherichiacoli* O157:H7 induces high levels of specific colostral antibodies that are transferred to newborn calves. *Journal of Dairy Science*. 95 (6). 3318-3326.
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., Constable, P. D. (2007). *Veterinary Medicine*. 10th ed. Salinders, USA.
- Reber, A. J., Lockwood, A., Hippen, A. R., Hurley, D. J. (2006). Colostrum induced phenotypic and trafficking changes in maternal mononuclear cells in a peripheral blood leukocyte model for study of leukocyte transfer to the

- neonatal calf. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 109. 139-150.
- Reece, W. O. (2008). Dukes Veteriner Fizyoloji. (Çeviri Sedat Yıldız, 12. Baskı, Medipres, Malatya). 421-434.
- Rick, M. (2005). Colostrum. The Key to Calf Survival.
- Rigobelo, E. C., Gamez, H. J., Marin, J. M., Macedo, C., Ambrosin, J. A., Ávila, F. A. D. (2006). Virulence factors of *Escherichiacoli* isolated from diarrheic calves. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 58 (3). 305-310.
- Roberts, J.A., Roberts, M.S., Semark, A., Udy, A.A., Kirkpatrick, C.M., Paterson, D.L, Roberts, M.J., Kruger, P., Lipman, J. (2011). Antibiotic dosing in the at risk critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiology*. 11 (1). 1471-1453.
- Saif, L. J., Smith, K. L., Landmeier, B. J., Bohl, E. H., Theil, K. W., Todhunter, D. A. (1984). Immune response of pregnant cows to bovine rotavirus immunization. *American Journal of Veterinary Research*. 45. 49-58.
- Sanchez, S., Martinez, R., Rey, J., Garcia, A., Blanco, J., Blanco, M., Blanco, J. E., Mora, A., Herrera-Leon, S., Echeita, A., Alonso, J. M. (2010). Phenotypic characterisation of *Escherichiacoli* O157:H7 isolates from domestic and wild ruminants. *Veterinary Microbiology*. 142. 445-449.
- Schedel, I. and Dreichhausen, U. (1995). The therapy of gram-negative septicotoxic diseases with pentaglobin, an immunoglobulin with an elevated IgM content (a prospective, randomized clinical study). *Anesteziologija i Reanimatologija*. 199. 4-9.
- Scheutz, F., Strockbine, N. A., Genus, I. (2005). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Volume 2 (The Proteobacteria).
- Selim, S. A., Cullor, J. S., Smith, B. P., Blanchardz, P., Farver, T. B., Hoffmant, R., Dilling, G., Da Rodent, L., Wilgenburg, B. (1995). The effect of *Escherichiacoli* J5 and modified live *Salmonelladublin* vaccines in artificially reared neonatal calves. *Vaccine*. 13 (4). 381-390.
- Sherman, D. M., Acres, S. D., Sadowski, P. L., Springer, J. A., Bray, B., Raybould, T. J. G., Muscoplat, C. C. (1983). Protection of calves against fatal enteric colibacillosis by orally administered *Escherichiacoli* K99-specific monoclonal antibody. *Infection and Immunity*. 42 (2). 653-658.
- Sherwin, V., Hudson, C., Henderson, A., Breen, J. (2016). Measuring health and performance in preweaning dairy calves. *In Practice*. 38. 113- 122.
- Sivula, N. J., Ames, T. R., Marsh, W. E., Werdin, R. E. (1996). Descriptive Epidemiology of Morbidity and Mortality in Minnesota Dairy Heifer Calves. *Preventive Veterinary Medicine*. 27. 155- 171.
- Smith, B.P. (2015). Large Animal Internal Medicine. Elsevier Press, Missouri. 221-339.
- Snodgrass, D. R., Nagy, L. K., Sherwood, D., Campbell, I. (1982). Passive immunity in calf diarrhea: Vaccination with K99 antigen of enterotoxigenic *Escherichiacoli* and rotavirus. *Infection and Immunity*. 37 (2). 586-591.
- Snodgrass, D. R. (1983). Development of calf diarrhoea vaccines. *Annales de Recherches Veterinaires*. 14 (4). 519-521.
- Snodgrass, D. R. (1986). Evaluation of a combined rotavirus and enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine in cattle. *Veterinary Record*. 119 (2). 39-42.
- Stěpánek, J., Salajka, E., Zuffa, A., Mensík, J., Franz, J. (1987). A new polyvalent vaccine against enteral infections in newborn calves. *Veterinary Medicine*

- (Praha). 32 (2). 65-80.
- Staufenbiel, R. (2002). Eisenmangel, In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Eds.), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, Verlag Parey, Berlin. 226-230.
- Stott, G. H., Wiersma, F., Menefee, B. E., Radwanski, F. R. (1976). Influence of environment on passive immunity in calves. *Journal of Dairy Science*. 59. 1306-1311.
- Stott, G. H. and Fellah, A. (1983). Colostral Immunoglobulin Absorption Linearly Related to Concentration for Calves. *Journal of Dairy Science*. 66. 1319-1328.
- Şentürk, S. (2012) Olgu Tartışmalı Buzağların İç Hastalıkları, F. Özhan Matbaacılık, 2. Baskı, Bursa. 120-180.
- Şentürk, E. ve Esen, F. (2012). Sepsiste immunoglobülin tedavisi ile kompleman inhibisyonu ve nöroproteksiyon. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*. 40 (4).184-92.
- Thornhill, J. B., Krebs, G. L., Petzel, C. E. (2015). Evaluation of the Brix refractometer as an on-farm tool for the detection of passive transfer of immunity in dairy calves. *Australian Veterinary Journal*. 93 (1-2). 26-30.
- Topal, O., Batmaz, H., Mecitoğlu, Z., Uzabacı, E. (2018). Comparison of IgG and semiquantitative tests for evaluation of passive transfer immunity in calves. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 42. 302-309.
- Torres, A. G., Zhou, X., Kaper, J. B. (2005). Adherence of diarrheagenic *Escherichiacoli* strains to epithelial cells. *Infection and Immunity*. 73 (1). 18-29.
- Torsein, M., Lindberg, A., Sandgren, C. H. (2011). Risk factors for calf mortality in large Swedish dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*. 99. 136-147.
- Tyler, J. W., Parish, M. P., Besser, T. E. (1999). Detection of low serum immunoglobulin concentrations in clinically ill calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13. 40-43.
- Uhde, F. L., Kaufmann, T., Sager, H., Albini, S., Zanoni, R., Schelling, E., Meylan, M. (2008). Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *The Veterinary Record*. 163. 362-366.
- Valente, C., Fruganti, G., Tesei, B., Ciorba, A., Cardaras, P., Floris, A., Bordoni, E. (1988). Vaccination of pregnant cows with K99 antigen of enterotoxigenic *Escherichia coli* and protection by colostrum in newborn calves. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 11 (3/4). 189-198.
- Vanessa S. and Carlyn, J. H. (2015). Enteroherrhagic *E. coli* and Other Shiga Toxin – Producing *E. coli*. p.23.
- Yalçın, E., Temizel, E. M., Yalcin, A., Carkungoz, A. (2010). Relationship with gamma glutamyl transferase activity and glutaraldehyde coagulation test of serum immunoglobulin G concentration in newborn goat kids. *Small Ruminant Research*. 93. 61-63.
- Yang, M., Zou, Y., Wu, Z. H. (2015). Colostrum quality affects immune system establishment and intestinal development of neonatal calves. *Journal of Dairy Science* 98. 7153-7163.
- Yano, T., Garcia, M., Leite, D. S., Pestana-de-Castro, A. F., Shenk, M. A. (1995). Determination of the efficiency of K99-F41 fimbrial antigen vaccine in newborn calves. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 28 (6). 651-654.
- Yoon, J. W. and Hovde, C. J. (2008). All blood, no stool: enterohemorrhagic *Escherichiacoli* O157: H7 infection. *Journal of Veterinary Science*. 9 (3). 219-231.

- Younis, E. E., Ahmed, A. M., El-Khodery, S. A. (2009). Molecular screening and risk factors of enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. In diarrheic neonatal calves in Egypt. *Research in Veterinary Science*. 87 (3). 373-379.
- Waltner-Toews, D., Martin, S. W., Meek, A. H., McMillan, I., Crouh, C. F. (1985). A field trial to evaluate the efficacy of a combined rotavirus-coronavirus/*Escherichia coli* vaccine in dairy cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*. 49. 1-9.
- Wattiaux, A. M., Howard, T. W. (1997). Dairy Essentials. Babcock Institute for International Dairy Research and Development. WI 53706, USA.
- Weaver, D. M., Tyler, J. W., Van Metre, D. C., Hostetler, D. E., Barrington, G. M. (2000). Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14. 569-577.
- Wells, S. J., Garber, L. P., Hill, G. W. (1996). Health Status of Prewaned Dairy Heifers in the United States. *Preventive Veterinary Medicine*. 29. 185-199.
- White, D. G. (1993). Colostral supplementation in ruminants. The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 15: 335-342.
- Whitman, W. B., Goodfellow, M., Kämpfer, P., Busse, H. J., Trujillo, M. E., Ludwig, W., Suzuki, K. I. (2012). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed vol 5 parts A and B Springer-Verlag New York NY.
- Wieda, J., Bengelsdorff, H. J., Bernhardt, D., Hungerer, K. D. (1987). Antibody levels in milk of vaccinated and unvaccinated cows against organisms of neonatal diarrhoea. *Journal of Veterinary Medicine*. 34. 495-503.
- Williams, R. C., Gibbons, R. J. (1972). Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal. *Science*. 177. 697-699.
- Wilson, W.R., Sande, M.A. (2001). Urinary tract infections, enteritis caused by *Escherichiacoli* and *Shigella* and *Salmonella* species, current diagnosis and treatment in infectious diseases. Lange Mc Graw Hill, 220-30.
- Windeyer, M. C., Leslie, K. E., Godden, S. M., Hodgins, D. C., Lissemore, K. D., LeBlanc, S.J. (2014). Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Preventive Veterinary Medicine*. 113. 231-240.
- Wudu, T., Kelay, B., Mekonnen, H. M., Tesfu, K. (2008). Calf morbidity and mortality in smallholder dairy farms in Ada'a Liben district of Oromia, Ethiopia. *Tropical Animal Health and Production*. 40 (5). 369-376.
- Zhang, S., Yang, H., Ji, X., Wang, Q. (2016). Binding analysis of carbon nanoparticles to human immunoglobulin G: Elucidation of the cytotoxicity of CNPs and perturbation of immunoglobulin conformations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 154. 33-41.

ÖZ GEÇMİŞ

Sinan SANCAK, Süper Kongre Lisesini bitirdikten sonra Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldu. 2019 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yüksek Lisans programına girdi.

İletişim Bilgileri

Orcid No: 0000-0001-6768-1048

Yayınlar:

1. **Sancak, S.** Gülhan, T (2021). Gebe Sığırlara İnaktif *Escherichiacoli* Aşısı Uygulamasının Kolostrum ve Buzağı Kan Serumlarındaki IgG Seviyelerine Etkisinin Araştırılması. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*. 6. 318-324.