



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NEONATAL BUZAĞI İSHALLERİNDE KARACİĞER VE
LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

SEFER TÜRK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI**

SIVAS-2019

**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NEONATAL BUZAĞI İSHALLERİNDE KARACİĞER VE
LİPİD PROFİLİ**

SEFER TÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**VETERİNER İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ONUR BAŞBUĞ**

SİVAS-2019

“Neonatal Buzağı İshallerinde Karaciğer ve Lipid Profili Üzerine Araştırmalar”
adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas
Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları** Ana Bilim
Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof. Dr. Zahid Tefik AğAOğLU.....

Üye Prof. Dr. Mehmet TÖTÖNCÖ.....

Üye (Danışman) Doç. Dr. Onur BAŞBUğ.....

ONAY

Bu tez çalışması, Tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve
yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÖSÜ
MÜDÖRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında her türlü yardım ve katkılarda bulunan kıymetli Tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Onur BAŞBUĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine tez çalışmam sürecinde yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Zahid Tevfik AĞAOĞLU'na ve Sn. Prof. Dr. Alparslan COŞKUN'a teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ve her zaman yanımda olan eşim Ülkü TÜRK'e, annem Binnaz TÜRK'e, babam Ali TÜRK'e ve kardeşlerim Ahmet TÜRK ve Rukiye TÜRK'e teşekkürü bir borç bilirim. Mesleki bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Arş. Gör. Dr. M.Buğra KIVRAK'a ve Dr.Necati ÖZPINAR'a tez çalışmamdaki desteklerden ötürü teşekkür ederim. Çalışmam esnasında her türlü yardımı esirgemeyen hastahanemizin kıymetli personeline teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

NEONATAL BUZAĞI İSHALLERİNDE KARACİĞER VE LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

Sefer Türk
Yüksek Lisans Tezi
Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Onur BAŞBUĞ
2019, 56 sayfa

Buzağuların neonatal dönem hastalıkları içerisinde yoğunlukla karşılaşılan buzağı ishalleri önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu dönemde en çok *Escherichia coli*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Giardia* ve *Cryptosporidium*'a gibi etkenlere bağlı ishaller ön plana çıkmaktadır. İshalli buzağularda dehidrasyon; asidemi, asit-baz dengesizlikleri, metabolik değişiklikler ve karaciğer disfonksiyonları gibi sorunlara neden olmaktadır. Plazma lipidleri ve lipoproteinler karaciğer tarafından sentezlenerek kan dolaşımına katılmaktadır. Plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonunun belirlenmesinin hepatik disfonksiyonun ortaya çıkmasında yardımcı olduğu rapor edilmiştir. Akut ishal vakalarında trigliserid konsantrasyonu, hepatik alkalen fosfataz (ALP), toplam bilirubin, trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerlerinin etkilendiği belirtilmektedir. Bu çalışmada, neonatal buzağı ishallerinde karaciğer ve lipid profilinde meydana gelebilecek değişimlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sunulan tez çalışması İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen 60 buzağı üzerinde gerçekleştirildi. Herhangi bir hastalık geçirmemiş ve tedavi uygulanmamış 10 buzağı sağlıklı grubunu, ishal tespit edilen 50 buzağı ise hastalıklı grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlara herhangi bir tedavi uygulanmadan önce kan örnekleri alındı. Örneklerde plazma trigliserid, toplam kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), ALP, aspartate transaminaz AST, apolipoprotein, direkt ve toplam bilirubin seviyeleri tespit edildi. Araştırma bulguları incelendiğinde; hastalıklı grupta lipid konsantrasyonu ile apoprotein A ve B düzeylerinde düşüşler olduğu tespit edildi. Ancak, apoprotein A ve B değerlerindeki düşüşlerin istatistiki olarak önemli olmadığı saptandı. Sonuç olarak, neonatal buzağı ishallerinde karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak lipid metabolizmasının da önemli şekilde etkilendiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Neonatal buzağı ishali, Karaciğer, Lipid profili, Apoprotein A ve B

ABSTRACT

INVESTIGATION OF LIVER AND LIPID PROFILE OF NEONATAL CALVES WITH DIARRHEA

Sefer TÜRK

Master Thesis

Department of Veterinary Internal Medicine

Supervisor: Associate Prof Onur BASBUG

2019, 56 pages

Calf diarrhea, which is commonly encountered in neonatal diseases of calves, causes significant economic losses. During this period, diarrhea due to factors such as *Escherichia coli*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Giardia* and *Cryptosporidium* are most prominent. Diarrhea causes dehydration acidemia, acid-base imbalances, metabolic changes and liver dysfunction in calves. Plasma lipids and lipoproteins are synthesized by the liver and incorporated into the bloodstream. Determination of plasma lipid and lipoprotein concentration has been reported to assist in the emergence of hepatic dysfunction. It is reported that triglyceride concentration, hepatic alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, triglyceride and very low density lipoprotein (VLDL) values are affected in cases of acute diarrhea. In this study, we aimed to determine the changes in liver and lipid profile in neonatal calf diarrhea. The presented thesis was carried out on 60 calves brought to the Internal Medicine Clinic. 10 calves without any disease and treatment were healthy and 50 calves with diarrhea were the diseased group. Blood samples were collected from all animals before any treatment. Plasma triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), ALP, aspartate transaminase (AST), apolipoprotein, direct and total bilirubin levels were determined. When the research findings were examined; There was a decrease in lipid concentration and apoprotein A and B levels in the diseased group. However, the decreases in apoprotein A and B values were not statistically significant. In conclusion, lipid metabolism was significantly affected in neonatal calf diarrhea due to impaired liver function.

Keywords: Neonatal calf diarrhea, Liver, Lipid profile, Apoprotein A and B

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	i
ONAY.....	ii
YÖNERGE.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Neonatal Buzağı İshallerinin Sebepleri.....	3
2.2. Bakteriyel Sebepler.....	5
2.2.1. <i>Escherichia Coli</i>	5
2.3. Viral Sebepler.....	6
2.3.1. <i>Rotavirus</i>	6
2.3.2. <i>Coronavirus</i>	7
2.4. Paraziter Sebepler.....	8
2.4.1. <i>Giardia spp.</i>	8
2.4.2. <i>Cryptosporidium</i>	9
2.5. Karaciğer Metabolizması.....	10
2.5.1. Alkalen Fosfataz.....	11
2.5.2. Aspartat Aminotransferaz.....	12
2.5.3. Biluribin Metabolizması.....	12
2.5.4. Lipid Metabolizması.....	13
2.5.4.1. Lipoproteinler.....	14
2.5.4.1.1. Apolipoproteinler.....	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Gereç.....	17
3.2. Yöntem.....	17
3.2.1. Klinik Muayene.....	17
3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi	17
3.2.3. Labaratuvar Analizleri	18
3.2.3.1. Hematolojik Analizler.....	20
3.2.3.2. Biyokimyasal Analizler.....	20
3.2.3.2.1. Apoprotein A konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	20
3.2.3.2.2. Apoprotein B konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	21
3.2.4. Gaita Örneklerinin Alınması.....	21
3.2.4.1. Gaita Örneklerinde <i>Rotavirus</i> , <i>Coronavirus</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> ve <i>E.coli</i> tespit edilmesi.....	22
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR	35
İZİNLER	43
EK 1. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanlığı Kurul Kararı.....	43
ÖZGEÇMİŞ	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1: Hastalıklı ve sağlıklı grubundaki hayvanlara ait klinik ve Hematolojik bulgular.....	23
Çizelge 4.2: Hastalıklı ve sağlıklı hayvanların serum biyokimya ölçümleri.....	24
Çizelge 4.3: Hastalıklı ve sağlıklı hayvanların serum biyokimya ölçümleri.....	24



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: Tam kan sayım cihazı.....	18
Şekil 3.2: Biyokimya cihazı.....	19
Şekil 3.3: ApoA için ELISA kiti.....	19
Şekil 3.4: ApoB için ELISA kiti.....	20
Şekil 3.5: Kromatografik tanı kiti.....	22
Şekil 4.1: Apo A için gruplar arası karşılaştırma.....	25
Şekil 4.2: Apo B için gruplar arası karşılaştırma.....	25
Şekil 4.3: TBİL için gruplar arası karşılaştırma.....	26
Şekil 4.4: DBİL için gruplar arası karşılaştırma.....	26
Şekil 4.5: CHOL için gruplar arası karşılaştırma.....	27
Şekil 4.6: AST için gruplar arası karşılaştırma.....	27
Şekil 4.7: ALP için gruplar arası karşılaştırma.....	28
Şekil 4.8: TRİG için gruplar arası karşılaştırma.....	28
Şekil 4.9: HDL için gruplar arası karşılaştırma.....	29
Şekil 4.10: LDL için gruplar arası karşılaştırma.....	29
Şekil 4.11: VLDL için gruplar arası karşılaştırma.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz
AST	Aspartat aminotransferaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
APO A	Apolipoprotein A
APO B	Apolipoprotein B
SAA	Serum amiloid A
ABD	Amerika birleşik devletleri
AB	Avrupa birliği
BUN	Kan üre nitrojeni
WBC	Total lökosit sayısı
LENF	Lenfosit sayısı
MON	Monosit sayısı
GRA	Granülosit sayısı
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
Na	Sodyum
K	Potasyum
H	Hidrojen
UV	Ultraviyole
ETEC	Enterohemorajik Escherichia.coli
BCV	Bovine corona virus
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SGOT	Serum aminotransferaz
TRİG	Trigliserid
CHOL	Kolesterol
TBİL	Total bilirubin
DBİL	Direkt bilirubin

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Buzağuların neonatal dönem hastalıkları içinde yoğunlukla karşılaşılan ve önemli ekonomik kayıplara neden olan buzağı ishalleri, sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemleri arasında yerini almaktadır [1, 2]. Buzağı ishali çeşitli etiyolojilere sahip karmaşık bir sendromdur [3]. Neonatal (doğumu takiben ilk 4 haftalık dönem) buzağularda ishal sekresyon artışı ve emilim bozuklukları sonucu görülür. Bu periyotta özellikle bakteri, virüs, protozoa, çevresel, beslenme ve immunolojik faktörlerinin etkisi altında *Escherichia coli*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Giardia* ve *Cryptosporidium*'a bağlı ishaller ön planda bulunmaktadır [4-6]. Bu patojenler bağırsak mukozasında hareket bozuklukları, hipersekresyon ve iyon transportunda bozulmalara sebebiyet vererek ishali meydana getirirler [6, 7]. İshallerde sulu dışkı, bağırsak florasında dejenerasyon ve epitel doku kaybı, elektrolit (Sodyum, potasyum, klor) ve bikarbonat kayıpları görülür. Bu elektrolitlerdeki değişimlerin ile sıvı kaybı sonucu olarak ishallerde dehidrasyon, asidemi, asit-baz dengesizlikleri canlıda farklı metabolik ve organ bozukluklarına neden olmaktadır [8, 9].

Plazma lipidleri ve lipoproteinler karaciğer tarafından sentezlenir ve kan dolaşımına salınır; plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarının belirlenmesinin hepatik disfonksiyonun ortaya çıkmasında yardımcı olduğu rapor edilmiştir. Lipidler, memelilerin metabolizmalarında hayati bir rol oynamaktadır; bu biyolojik moleküller, hücre zarlarının yaşamsal bileşenleri olan ve tüm steroid hormonlarının ("trol) öncü maddesi olarak enerji depolama formları (trigliseridler) olarak işlev görürler [10]. Akut ishal vakalarında plazma trigliserid konsantrasyonlarının değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir [11-13]. Lipid depolarından serbest yağ asitlerinin salınmasına bağlı olarak hepatik alkalin fosfataz ALP, toplam bilirubin, trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerlerinde belirgin artışların belirlendiğini, buna karşın ishallerde neonatal buzağularda total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerinde azaldığı saptanmıştır [14].

Gelişen enfeksiyon veya endotoksemi sırasında, sistemik bir inflamatuvar yanıt şekillendiği ve bu inflamatuvar yanıtın karaciğer, böbrek, solunum ve dolaşım sistemi gibi çeşitli organ veya sistem işlevlerine zarar verdiği bildirilmiştir [15].

Enfeksiyon durumlarda, HDL bileşiminde bulunan Apo A1 ve Apo A2 seviyesi düşmekte ve serum amiloid A (SAA) seviyesi artış göstermektedir [16, 17]. Yapılan deneysel çalışmalar yoğun SAA'ya sahip HDL'nin makrofajlara bağlanma yatkınlığını

arttırdığını bildirmiştir. Bu durum doku rejenerasyonu için lipid metabolitlerinin tahribata uğramış bölgeye taşınmasında aktif rol almasından dolayıdır [18, 19].

1.2. Araştırmanın Amacı

Neonatal buzağı ishallerinde karaciğer ve lipid profilinde meydana gelebilecek değişimlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Buzağı İshallerinin Sebepleri

Türkiye’de tarımsal üretimin temeli yaklaşık %76,3’ü bitkisel, %23,7’si ise hayvansal üretime dayanmaktadır [20]. Ülkemizde toplam iş hacmi içinde tarıma dayalı iş gücü oranı ortalama %35 civarındadır. Bu oran ABD’de %2,8 ve AB ülkelerinde %5 düzeyindedir. Hayvansal ürünler gereksinimlerin karşılanmasında yoğun olarak kullanılmaktadır. Hızla artan nüfusun gereksinimi olan hayvansal ürünlerin üretiminde sığır yetiştiriciliğinin katkısı önemlidir. Sığırlardan elde edilen et ve süt, önemli protein rezervuarlarıdır. Türkiye, sığır popülasyonu bakımından önde gelen ülkeler arasında olmasına rağmen devlet ve bireysel işletmelerden elde edilen verimler açısından arzu edilen sıralarda yer alamamaktadır. Bunun için genetik potansiyeli yüksek ırkların seçilmesi ve onlara optimum standartların sağlanması (kabul görmüş bakım ve besleme metodlarının uygulanması, hastalıklarla karşı daha efektif mücadele edilmesi) gerekir [21]. Çünkü verimde görülen farklılığın yaklaşık % 30’u genetiğe, % 70’i çevresel özelliklere dayanmaktadır. Çiftliklerde karlılığı etkileyen en önemli faktör, yılda bir elde edilen sağlıklı buzağı ve süt miktarıdır. Buzağı verimi sığır yetiştiriciliğinde en önemli verimdir. Sığır yetiştiriciliğinin sorunlarının en önemlilerinden olan buzağı ishalleri, yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği için ciddi maliyetler ortaya çıkarmaktadır [22-25]. Buzağılar gelecekte damızlık olduklarından neonatal buzağı ölümleri çiftliklerin ileriye dönük planlarını tehdit etmektedir. Milli Tarım Projesi kapsamında açıklanan 2016 yılı verilerine göre ülkemizde 6 milyon buzağı doğmuş ve bunların 900.000’i (%15’i) buzağı döneminde ölmüştür. Aynı yıl 550 bin adet kasaplık hayvanın yurtdışından ithal edildiği göz önünde bulundurulduğunda, ölen her iki buzağıdan birisi hayatta kalabilseydi yurtdışına bağımlılığımız ortadan kalkmış olacaktı [26].

Buzağılar için ilk 4 haftalık dönem hastalıklara karşı çok hassas oldukları bir periyottur. Buzağı ölümlerinin; % 76,2’sinin yaşamlarının 30-35 günde gerçekleştiği, 180-240.günlerde azaldığı, 250-280.günler arasında ise tekrar arttığı gözlenmektedir. Doğumdan sonraki ilk 4 haftalık dönem neonatal dönem olarak adlandırılmaktadır. Neonatal dönemdeki buzağı ölümleri işletmeleri gerileyen ve zararın çok ciddi boyutlara ulaşmasındaki primer nedendir. Başlıca neonatal buzağı ölüm nedeni diyare, pnemoni ve sepsis olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarla ilgili ölümler bakteriyemi, viremi ve endotokseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır [27].

İshal; çeşitli enfeksiyöz ve non enfeksiyöz faktörlere bağlı olarak mide ve bağırsakların yangılanması sonucu oluşan, dışkı kıvamı ve hacmindeki artış ile birlikte dışkılama frekansı artışı olarak nitelendirilen klinik bir olaydır [7, 28, 29]. İshalde halsizlik, iştahsızlık ve yüksek ateş gibi bulgular görülmekle birlikte etiyolojik nedenine göre klinik belirtilerde değişiklikler görülebilmektedir. İshalin başlangıç zamanında solunum ve nabız sayısında artışlar gözlemlenirken daha sonraki periyotta vücut sıcaklığında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Klinik muayenede konjunktivadaki kızarıklık dikkat çekerken, enoftalmus ve deri elastikiyetindeki değişimler dehidrasyonun ilk ve en önemli göstergesidir [7, 30, 31].

Neonatal buzağı ishallerine genel olarak bakıldığında bağırsaklarda sekresyon artışı ve absorpsiyon azalması sonucu gelişir. İshallerde sulu dışkı, iştahsızlık, bağırsak florasında değişimler, sıvı-elektrolit ve bikarbonat dengesinde bozulma gözlemlenmektedir. İshal sonucunda halsizlik, şiddetli dehidrasyona bağlı olarak gelişen elektrolit kaybı, sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), hidrojen (H⁺) bağlı olarak gelişen metabolik asidoz ; sodyum, potasyum ve klor sekresyonu artmasına bağlı olarak hipokloremi, hipokalemi ve hiponatremi gelişir, sıvı kaybına bağlı olarak şok ve hiperkalemi sonucu oluşan kalp blokajına bağlı olarak ölümler klinik tabloda görülebilen kan üre nitrojeninde (BUN), hematokrit (HCT), plazma protein seviyelerinde artış gözlenebilmektedir [32]. Neonatal buzağı ishallerinin kökeninde, predispoze oluşturmaları sebebiyle, enfeksiyöz etkenlerin yanında enfeksiyöz olmayan etmenler de oldukça önemli bir görev sahibidir [29]. Enfeksiyöz olmayan sebepler alimenter (fermentatif, yağlı ishaller), hazırlayıcı faktörler (anneye bağlı, kolostrumun kalitesizliği/alınamaması, A vitamini yetersizliği veya yavrunun fizyolojik durumu) ile çevresel ve diğer etmenleri içermektedir (kalıtım, toksikasyon, mevsim koşulları) [33]. Enfeksiyöz ajanlardan viruslar; *bovine rotavirus* ve *bovine coronavirus*, *bovine viral diarrhea virus* ; bakteriler; *Salmonella* (*S. dublin* ve *S.typhimurium*, *Clostridium perfringens*(*Clostridium perfringens* tip C veya B'nin toksinleri ile oluşmaktadır; Enterotoksemi, süt emen buzağılarda perakut, nekrotik enteritis, genel toksemi gibi bulgular ile seyirli, öldürücü bir hastalıktır) ve *Escherichia coli* (1-7 günlük buzağılarda etkilidir; 99, O78:K80, O15:K14, O8:K41, O119:K14, O9:, O101, O35 gibi serotipleri ve (ETEC-F4, F5, F6 ve F41 antijenleri vardır; Hastalığın morbiditesi %30-70, mortalitesi ise %10-50 arasında değişir ve protozoonlar; *Cryptosporidium parvum*, *Eimeria* ve *Giardia*'lar bu dönemdeki ishal vakalarında en yaygın enterik enfeksiyöz etkenler olarak gözlemlenmektedir [34].

Neonatal buzağı ishalleri akut ve subakut olmak üzere iki klinik formda görülmektedir. Akut vakalarda hiç bir belirti göstermeksizin koma ve ölüm görülmektedir [35-37]. Buzağılarda çok daha yaygın görülen subakut formda ise; değişken renklerde, sulu dışkı olduğu ve içeriğinde kan, mukus ile birlikte fibrin olabileceği gözlemlenmektedir. Hastalığın ilk başladığı zamanlarda vücut ısısının yüksek seyrettiği, ilerleyen evrelerde ise düştüğü gözlemlenmektedir. Çok miktarda sıvı kaybına bağlı olarak hızlı bir şekilde dehidrasyon şekillenir [38, 39]. Dehidrasyonla birlikte enoftalmus, deri elastikiyetinde değişme, kapiller dolun zamanının uzaması, durgunluk, yatar pozisyonda olma ve hareketsizlik hali görülür [28, 29, 40]. Temel klinik bulgular arasında ağızda ve ayaklarda soğukluk, mukozalar solgun, emme isteğinde azalma/kaybolma, düzensiz kalp atımları, nabızda zayıflama, ilerleyen periyotta ise solunum ve nabız sayısında artışın olması yer almaktadır [41]. Dehidrasyon derecesinin saptanmasında gözün orbita çukuruna çökme miktarı, göğüs ve boyun bölgesi derisinde elastikiyet kaybı klinik yönden önemlidir [42]. Bikarbonat kaybı ile kalın bağırsakta oluşan laktik asidin emilimi sonucu metabolik asidoza yatkınlık vardır. Ayrıca dehidrasyon sonucu, böbrek fonksiyon azalması (H⁺ iyon atılımı azalır) asidemi oluşumunda etkili olmaktadır. Metabolik asidozisi tespit etmede kan gazı ölçümleri önemlidir [27, 43]. Depresyon, koma, enoftalmus ve ağız içi soğukluğu gibi bulgular metabolik asidozisin derecesiyle ilişkilidir [27, 40].

Karmaşık doğasından ötürü neonatal buzağılardaki ishalin tamamiyle önlenmesi gerçek dışı bir beklenti olacaktır. Burada amaç hastalıkları ekonomik sınırlar içerisinde tutmaya çalışmaktır. Hastalıkta ölüm oranı enfeksiyöz ajana maruz kalma derecesi ile buzağının direnci arasındaki dengeye bağlı olarak değişebilir [32].

2.2. Bakteriyel Sebepler

2.2.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli'nin neden olduğu enterik hastalık birkaç formda sınıflandırılabilir [44]. *Escherichia coli* virülans şemasına göre altı pato gruba ayrılabilir: Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Shiga toksin üreten *E. coli*, Enteropatojenik *E. coli*, Enteroinvaziv *E. coli*, Enteroagresif *E. coli* ve Enterohemorajik *E. coli* .'dir. Bu bakteriler arasında neonatal ishalin en yaygın nedeni, K99 (F5) adhezyon antijeni (genellikle *E. coli* K99 + olarak adlandırılır) ve ısıya dayanıklı enterotoksin üreten ETEC'dir [1]. *E. coli* insan ve hayvanlarda doğal bağırsak florasında varolan bir bakteridir [44]. *E. coli*'nin patojenik serotipleri kolibasilloz şeklinde isimlendirilir. Neonatal buzağı ishallerindeki kolibasilloz

enterik ve septisemik olmak üzere iki form şeklinde seyrederek [2]. ETEC'in neden olduğu ishal, temelde birkaç günlük (1-6) buzağılarda, çok nadir on günden büyük buzağılarda olabilir. Hem sığır hem de süt buzağuların epidemiyolojik çalışmaları, K99 + ETEC'in neden olduğu klinik vakaların % 80'inden fazlasının 4 günlük yaştan küçük buzağılarda gerçekleştiğini göstermektedir [45]. Neonatal buzağular doğumdan sonraki ilk dört gün içerisinde ETEC enfeksiyonuna maruz kalarak enfekte olursa sulu diyare gelişir. Buzağuların doğumundan on dört gün geçtikten sonra *E.coli* enfeksiyonuna karşı bir direnç gelişir [22]. Etken oral yolla alındıktan sonra, ETEC ince bağırsak peristalizininin üstesinden gelir çünkü bunlar ince bağırsak duvarına adezinler vasıtasıyla yapışabilirler, bağırsak epitelini enfekte eder ve intestinal villinin enterositlerinde koloni meydana getirirler. İnce bağırsağın distal kısmı, düşük pH (6.5'ten daha az) nedeniyle ETEC kolonizasyonu için en uygun ortamı sağlar. Enfekte hücrelerin kaybı ve lamina propria hasarına bağlı olarak villöz atrofi, etkilenen ince bağırsakta sıklıkla gözlenir. Bağırsak epitelinin kolonileşmesinden sonra, ETEC tarafından ısıya dayanıklı toksin üretimi bağırsakta sekresyon artışına yol açar. Bu ozmotik olarak suyu bağırsak lümenine çeker ve buzağılarda ishal gelişmesine yol açar. Dışkı sarı-beyazımsı, sulu kıvamlı ve köpüklüdür [34, 46].

2.3. Viral Sebepler

2.3.1. Rotavirus

Rotaviruslar, *Reoviridae* familyasında yer almakta olup insan ve hayvan rotavirusları ortak yapısal ve biyolojik özellikleri vardır. *Reoviridae* familyasındaki diğer virüslere benzemesine rağmen dış kenarlarının daha bariz olması ile ayrılmaktadır [34, 47]. Rotaviruslar hayvanlarda ve insanda depresyon, zayıflık, sulu kıvamda ve sarı renkte akut ishal ve gastroenteritis ile karakterize belirtileri ile seyreden tüm dünyada oldukça yaygın görülen enfeksiyonlarına yol açmaktadır [47, 48].

Bovine rotavirus ilk kez ishalleri buzağılardan toplanan gaita ve ağız sütü almamış hayvanlarda deneysel olarak enfeksiyonun elde edilmesiyle buzağı ishalleri etiolojisine girmiştir [49].

Rotaviruslar genellikle 9-21 günlük neonatal buzağılarda ishal ile seyreden enfeksiyona neden olurlar [34].

Rotavirus enfeksiyonlarının seyrini etkileyen faktörler arasında virus suşu, dozu, yeni doğan buzağuların ağız sütündeki maternal antikorları alıp almadıkları, doğum

sonrası göbek kordonu temizliği, süttten kesilme vakitleri, kalabalık ve toplu yetiştirme yapılan barınaklar, kullanılan araçların temizlik ve dezenfeksiyonu, yağmur, kar, sıcaklık rüzgâr kum gibi mevsimsel ve iklimsel değişkenler, bağışıklık sistemi durumları ve bağırsaklardaki diğer patojen etkenler ile miks olması bulunmaktadır [49-51].

Rotavirus ile enfeksiyona maruz kalmış hayvanların gaitaları ile yüksek miktarda virus etrafa saçılır. Rotavirusların çevre şartlarına karşı oldukça dirençli olması ve gaitada birkaç ay canlı kalabilmelerinden dolayı, enfekte olmuş ishallerli buzağuların gaitası etrafa bulaşma kaynağı oluşturmaktadır [52]. Rotavirus fekal-bulaşık yem ve su ile oral yolla bulaşır [53]. Vücuda rotavirus etkenleri ağız yoluyla alındıktan sonra ince bağırsakta bulunan enterositlerin enfekte olması ile virus replikasyonu meydana gelmektedir. Virusun replikasyonu sonucu enterositlerin yıkımı ve bağırsak boşluğunda dökülmeler meydana gelmektedir [49, 54]. Enfeksiyona bağlı olarak, olgun epitel hücrelerinde kayıplar oluşur. Bunun sonucunda da villuslardaki hasarlı hücrelerin yerini emilim yeteneği olmayan, olgunlaşmamış epitelyum hücreleri alır ve bu hücrelerdeki yenilenme yenidoğan buzağularda daha yavaştır ve bu sebeple buzağular enfeksiyona karşı oldukça duyarlıdır [55, 56].

Rotavirusların çoğalması sonucu enterositler parçalanır. Olgunlaşmamış epitelyum hücreleri su emilimini engeller ve bağırsak lümeninde emilmeden kalan su çekici iyonlar nedeniyle bağırsak lümeninde sulu bir ishale sebep olurlar ve bağırsak içi besin ve emilim fonksiyonlarında kısıtlanır [57].

2.3.2. Coronavirus

Bovine coronavirus, ilk defa ABD'de 1973 yılında Mebus ve ark. (30), tarafından ishal etiyojisine girmiştir. Etken, yetişkin hayvanlarda subklinik enfeksiyonların yanısıra hemorojik kış dizanterisi olarak adlandırılan sindirim sistemi enfeksiyonuna ve hem yetişkin sığırlarda hem de buzağularda görülen solunum yolu hastalık kompleksini içeren respiratorik hastalıklara neden olmaktadır [58-60].

Coronavirus enfeksiyonları genellikle neonatal hayvanlarda görülmektedir. Genellikle 3-21 günlük buzağularda enfeksiyon tesbit edilmiş ve neonatal hayvanların daha duyarlı olduğu görülmüştür. *Bovine corona virus* ile enfekte yetişkin sığırlar, hastalığı sürü içinde bulaştırma kaynağıdır [62]. Bu nedenle sürü içindeki BCV ile enfekte olan yetişkin sığırlar, neonatal buzağulara etkeni bulaştırmada önemlidir. Çevresel şartlara dayanıksız olduğundan morbidite oranının %20 dolaylarındadır. Neonatal

kolostrum almamış buzağılarda ishal daha erken dönemde ve daha şiddetli gerçekleşir. İnkübasyon süresi 19–24 saat arasında gerçekleşmektedir. Coronavirus, rotavirusun yaptığından farklı olarak bağırsak villuslarındaki kübik epitellerin emilim yeteneği çok az olan yassı epitele dönüşmesine neden olarak daha şiddetli bağırsak tahribatına ve klinik tablo gözlenmesine sebep olur. Coronavirüsler kalın bağırsaklarda yerleştikleri için kriptlerin yıkımlanması kolitis tablosuna ve ishalin süre ve şiddetinin artmasına sebep olurlar [61-65].

İshal tablosu halsizlik, bitkinlik, iştahsızlık ve inatçı, yoğun, mukuslu ve sarı-koyu yeşil olup ciddi sıvı kayıpları görülebilir. Şiddetli dehidrasyona bağlı olarak gelişen hipovolemi, elektrolit kaybıyla metabolik asidoz ve hiperkalemiye bağlı ölüm görülebilir. Buzağılardaki enfeksiyonunun şiddeti, buzağının yaşı ve immunolojik durumu ile çevresel şartlara bağlı olarak değişir. *E. coli*, *Salmonella* spp, *Colostridium* spp, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia*, *Rotavirus*, vs. gibi ikincil etkenler ile komplike olması klinik tabloların şiddetlenmesine ve mortalite oranını %50' ye kadar çıkabilir [34].

2.4. Paraziter Sebepler

2.4.1. *Giardia* spp.

Giardia spp. insanlarda ve memeli hayvanlarda enfeksiyon oluşturan bir protozondur. Etken 12 günlük ile 12 haftalık buzağuların ince bağırsaklarında tespit edilmiştir. Genellikle etken ile bulaşık yem veya suyun oral yolla alınmasına bağlı hastalık oluşmaktadır. *Giardia* spp. kistinin 10 tanesinin ağız yoluyla alınmasıyla giardiazis oluşabilmektedir. Hastalığın klinik tablosunda görülen diyare ve yağlı dışkıının patogenezi tam manasıyla bilinmemektedir. Bunlara; bağırsak epitel hücrelerinin apoptozisinde artış, parazit tarafından bağırsak epitel kanallarının mekanik olarak tıkanması, epitel ve villusların yapısında dejenerasyon, parazitin salgıladığı toksin; yağ emilimi için gerekli bileşenlerin bozulması ve artan mukus salgılamasının sebep olabileceği öngörülmektedir [66, 67]. *Giardia* spp. ile enfekte bireyler semptom göstermeksizin portör olabileceği, akut veya kronik diyare oluşabileceği ve bağışıklık sisteminin semptom göstermedeki değişikliklerde rol oynadığı ifade edilmektedir. Bağışıklık sistemi sağlam kişilerde giardiazisin kendi kendini sınırlayabildiği, semptom olarak; ishal, karın ağrısı, şişkinlik ve bu semptomların yavaş yavaş şekillenen kaşeksiye ve anoreksiye

neden olabileceği düşünülmektedir [68, 69]. İshalli buzağının iştahının yerinde olmasına rağmen, canlı ağırlık artışıdaki azalma *Giardia* spp. enfeksiyonunun bariz klinik bulgusu olduğu düşünülmektedir. Giardiazis taze dışkıdan hazırlanan preparatların üzerine nativ lügol damlatılıp giardianın oval kisti veya serum fizyolojik damlatılıp flagellalı trofozoitlerin görülmesi, ELISA ile antijen tespiti, PZR ile *Giardia* spp. teşhis edilir [70]. Bunların yanı sıra saha şartlarına uygun, hızlı, kolay ve basit uygulanması, tam teçhizatlı laboratuvar ve uzman gerektirmemesi, ucuz olması, tedaviye doğru ve hızlıca başlayabilmesine olanak vermesi dolayısıyla immunokromotografik metotla çalışan diagnostik test kitleri ile *Giardia* spp antijenleri tespit edilebilmektedir [5].

2.4.2.Cryptosporidium

Neonatal buzağı ishallerinde virus ve bakteri etkenleri yanında *Cryptosporidium* spp. de ince bağırsaklara yerleşip; tüm dünyada yaygın olarak bulunan; sığır, koyun, insan ve neonatal buzağılarda gastroenteritis ve ishal hastalıkları ile sıkça ve önemli ilişkili olan protozoa bir parazittir [34, 71].

Sığırlarda *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonu ile ilgili ilk yayın, 1971'de dışkıda *C. parvum* parazitleri tespit edildiğinde yayınlandı [72]. Yaklaşık 19 tür *Cryptosporidium* vardır. Sığırlar genellikle *C. parvum*, *C. bovis*, *C. ryanae* ve *C.andersoni* tarafından enfekte edilir. *C. parvum*, neonatal buzağı ishalinin birincil nedeni olarak kabul edilir ve potansiyel bir zoonotik ajandır. *C. parvum* oosistleri, uygun koşullar altında (örneğin, yüksek sıcaklık ,düşük UV radyasyonu ve nem) doğada bir aydan uzun süre canlı kalabilir ve yüksek koruyucu nitelikte karbonhidrat duvarından dolayı çoğu dezenfektanlara karşı dayanıklıdır. Her mevsimde görülebilirse de, kış ve bahar aylarında daha çok rastlanır [73-75]. Oosistlerle kontamine olmuş ortamlar hem hayvanlar hem de insanlar için bir enfeksiyon kaynağı olabilir. *Cryptosporidium* türlerinin bulaşması fekal-oral yoldur. Criptosporidiozis birkaç günden iki haftaya kadar olan buzağılarda sık görülmektedir [34]. *C. parvum* bir kez yutulduğunda sporozoitler serbest kalır ve barsak boşluğuna dökülür. Serbest sporozoitler enterositlerin içine girer. Bu parazitler eşeysiz (tip I meront) ve eşeyli (tip II meront) forma bürünerek makrogametositler ve mikrogametositleri oluşur. Makrogametositler mikrogametositler tarafından fertilizasyona uğrar, zigot oluşur (sporogony). Daha sonra oluşan ookistler konakçı tarafından dışarıya saçılırlar. Dışarıdaki ookistler diğer hayvanlar ve insanlar için enfeksiyon kaynağı oluştururlar [34, 76-78]. Duyarlı buzağılar oral yolla 100'den fazla ookist alması enfeksiyonu başlatabilir. Ookistler ince bağırsağın distali ve kalın bağırsağın enterotistlerini etkiler ve hücre

membranın altındaki aralıkta yaşarlar. En çok ileum ve jejunumda etkisini göstermektedir. *C. parvum*'un enterositlere yayılması, villus kaybı ve epitel hücrelerin kısalması gibi bağırsak yapılarında değişikliklere neden olarak enfekte hayvanda şiddetli villus atrofisine neden olur. Çoğalma safhasında enterositlerin dejenere olması ve kriptlerin hiperplazisi gerçekleşirse absorpsiyon ve sindirim sistemi bozulması ile sonuçlanır [79, 80]. Enterositlerin hasar görmesi, bağırsak lümeninde sindirilmemiş sütün malabsorpsiyonu ve fermentasyonu nedeniyle etkilenen buzağılarda uzun süreli yetersiz beslenme ve günlük canlı ağırlık artışında azalmaya neden olur. Hastalığa maruz kalmış bir buzağıda genellikle bulgular, dehidrasyon, tenesmus, durgunluk, iştahsızlık, nadir olarak ateş, ishal tedavisinin sonuçsuz kalması veya nüks eden ishal, nadiren ayağa kalkmada zorluk, bazen depresyon, halsizlik, gelişim geriliği, abdominal sancı ve kıllarda karışıklık ile seyreden krema niteliğinde ishaldir. İshal pis kokan, beyaz-sarımsı, renkli bazen kahverengi ve sulu yapıda, bazen de kanlı ve muhatlıdır. Şiddetli ishal ile seyreden olgularda, sancı, kilo kaybı, hipovolemiye bağlı olarak şok ve kardiyovasküler kollapsa bağlı ölüm görülebilmektedir. Enfeksiyonun prevalansı değişiklik gösterip %70, hatta %100'lere varabilir. Morbidite 3 haftalıktan küçük buzağılarda %50'yi aşabilir. İnkubasyon süresi deneysel olgularda 2-5 gün arasında olduğu tespit edilmiştir. Hastalıkta morbidite yüksek olmasına rağmen, mortalite çok düşüktür. Bunlar inek ve buzağı üretiminde kayda değer ekonomik kayıplara neden olur. Dışkı pis kokulu, beyaz-sarımsı renkte ve sulu kıvamda, bazen kanlı ve muhatlıdır. Şiddetli diyare ile seyreden vakalarda, sancı, dehidrasyon, kilo kaybı ve ölüm görülmektedir [34, 81]. *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının teşhisinde boyama metotları (Auramin Fenol, Ziehl-Neelsen, Kinyoun ve Modifiye Asit-fast), immunolojik metotlar, antijen tanı metotları (direkt floresan antikor, immunofloresan, enzim immunoassay, immunokromatografik) ve moleküler tanı metotları (PZR) kullanılmaktadır [80, 82, 83].

2.5. Karaciğer Metabolizması

Karaciğer; lipidler, proteinler, karbonhidratlar, vitaminler ve minerallerin normal metabolizması; birçok endojen ve eksojen maddenin detoksifikasyonu ve atılımı; proteinlerin sentezi; safra asidi sentezi ve boşaltımı; ilaç metabolizması ve atılımı; bakteri ve bakteri ürünlerinin yer değişimi; koagülasyon ve retikoendotelyal fonksiyonun yönetilmesi gibi birçok merkezi göreve sahiptir. Hepatositler paransimal hücrelerdir ve karaciğerin ortalama %60 ını oluştururlar [84]. Karaciğer hepatik arter ve portal venden oluşan iki kan kaynağına sahiptir. Hepatik arter gıda ve oksijen sağlar. Portal ven ise

hepatik kan akımının %80'ini oluşturur ve gastrointestinal sistemden absorbe edilen maddeleri ve pankreastan salınan hormonları taşır. Kan portal triata geçer ve sentral vene drene olmadan önce zona 1, 2 ve 3'ten geçer. Hepatik zonaların lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili çeşitli görevleri vardır. Örneğin glikoneogenezis, kolesterol sentezi, aminoasit metabolizması, üre oluşumu, beta-oksidasyon ve oksidatif enerji metabolizması ve safra asitlerinin portal venden uzaklaştırılması başlıca zona 1'de oluşur. Zona 3 lipogenezisi; keton oluşumu, glikolizis, glikozdan glikojen sentezi, glutamin oluşumu ve ksenobiotik metabolizmasını destekler. Bu fonksiyonların çoğu gıdasal enerji kaynağı ile ekstrahepatik doku enerji ihtiyacı arasındaki hepatosit metabolizması ile ilgilidir. Bu nedenle metabolik hastalıklar genellikle karaciğeri etkiler. Hepatik bütünlük ve fonksiyon kardiyovasküler yetmezlikte, anemide, portasistemik şantlarda, normal protein üretimi ve bilirubin metabolizması anormalliklerde, hastalıklar sonucu bağırsak bütünlüğü bozulduğunda ve artan intestinal bakteri ve ürünlerine maruz kaldığında bozulur ve bu bozukluklar klinik belirtilerin önemli bir belirleyicisi olabilir. Normal metabolik süreçlerdeki değişiklikler karaciğer hastalığı olan hayvanlarda klinik bulguların birçoğuna neden olur. Primer karaciğer hastalıklarının biyokimyasal tanısı komplikedir. Bununla birlikte karaciğeri sekonder olarak etkileyen hastalıklar ve belirli ilaçlar da normal olmayan biyokimyasal karaciğer test sonuçları verirler [85, 86].

Plazma enzim aktivitesindeki artış ve süresi enzimin doku aktivitesine selüler lokalizasyonuna, plazmadan uzaklaştırılma oranına, hasarın tipi, şiddeti ve süresine ve hayvanın türüne bağlıdır [85].

2.5.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

Alkalen fosfatazlar fosfatları alkali pH'da hidrolize eden non spesifik enzimlerin bir izoform grubudur. Vücutta tüm hücrelerin ,fosfat içeren enerji kaynağı glikozdan faydalanabilmeleri için bulunması zorunlu bir mikrozomal enzimdir ve başlıca hücre içi aktiviteye sahiptir. ALP'nin optimum aktivite gösterdiği pH yaklaşık 10 civarındadır. Her doku elektroforezisle ayrılan farklı izoenzimlerine sahiptir. Alkalen fosfataz ; karaciğer(safra kanallarını çevreleyen membranlar ,karaciğer sinüzoidal yüzeyleri ve hepatositler), kemik(osteoblastlar),bağırsaklar(ince bağırsak mukozası), böbrekler(proximal tubullerin fırça uçlu kenarları) ve plasenta olmak üzere beş dokudan köken alır. Bu nedenle hayvanlarda plazma ALP aktivitesindeki yükselme hepatik hastalıklar için diagnostik değildir. Diabetes mellitus, enteritis, pyometritis, kırıklar ve artrit gibi kemik hastalıklarında da plazma ALP aktivitesi yükselmektedir.

ALP ince bağırsak mukoza hücrelerinde ve böbrek tubullerinde absorbe olan glikoz fosfat gibi maddelerin fosforilasyonunu sağlar. İnce bağırsak epitel hücrelerinden D vitamininin aktif şekli olan 1.25 dihidroksikolekalsiferol ALP salgılanmasını stimule eder ve muhtemelen enzimin burada bağırsak epitelinde kalsiyum ve lipid absorpsiyonunda görevli olduğu düşünülmektedir [87].

İshalli buzağılarda ALP aktivitesinde artış gözlenmiştir. Bu değişiklik neonatal buzağı ishali sırasında karaciğer fonksiyonlarında hasara yol açmasından dolayı olabilir[88, 89] Enzim aktivitesindeki artış, emilim fonksiyonunu korumak için enterik mukozanın bir adaptasyonu olarak yorumlanmaktadır [90].

ALP aktivitesinin kolestaz, kemik bozulması, değişmiş hepatosellüler dolaşımında ve stres sırasında arttığı bilinmektedir. [9, 91].

2.5.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Aspartat aminotransferaz (AST) esas olarak karaciğerde bulunan, ancak kırmızı kan hücrelerinde, kalp hücrelerinde, kas dokusunda ve pankreas ve böbrek gibi diğer organlarda bulunan enzimlerdir. AST eskiden serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) olarak adlandırılır. AST bir organa özel değildir. AST öncelikle karaciğer hastalığı tanısında değerli bir yardımcıdır. Karaciğer hastalığına spesifik olmasa da, çeşitli karaciğer hastalıklarının seyrini izlemek için diğer enzimlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Bununla birlikte, vücut dokusu , karaciğer veya kalp gibi bir organ hastalıklı veya hasarlı olduğunda, kan akışına ilave AST enzim seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu nedenle kandaki AST miktarı, doku hasarının derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Genellikle AST artış miktarı 2 katı yükselmediği müddetçe önemli olarak kabul edilmemektedir. Serum aktivitesindeki artış hücrel hasar şekillendikten 1-2 gün içerisinde şekillenir ve neden ortadan kalktıktan sonra 2-3 hafta yüksek seyredir. Ciddi hasarlardan sonra, AST seviyeleri 10 ila 20 kat daha fazla artar. Enzim seviyesinin septisemilerde ve immünolojik hastalıklarda artışı beklenmektedir [92-94].

2.5.3. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin karaciğer tarafından metabolize edilen organik bir anyondur. Bilirubin hemoglobin, myoglobin, sitokromlar, katalaz ve peroksidaz içerikli hemoproteinlerin metabolize olmasıyla üretilir. Hemoproteinlerden üretilen bilirubinin %80-%85'i hemoglobin kökenlidir. Eritrositler karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yıkılır. Bilirubin eritrositlerin bir yıkım ürünüdür. Dolaşımında 120 gün kalan eritrositler retikuloendotelial

sistemde yıkıldıktan sonra protein (globülin) kısmı amino asitlere "hem" kısmı sarı pigment yapısındaki bilirubine dönüştürülür. Bu konjuge olmayan indirek bilirubindir ve dolaşımında albümine sıkıca bağlı bir şekilde bulunur. İndirek bilirubin albümin moleküllerine bağlanır ve kardiyovasküler sistem vasıtasıyla hepatositlere taşınır. Karaciğerde suda çözünen esterleşmiş direkt bilirubine dönüştürülür. Bilirubin karaciğerden atılımı barsaklar yolu ile olur. Karaciğer normal çalışmıyorsa bilirubin atılabilir ürünlere dönüştürülemez ve kandaki bilirubin seviyesi yükselir. Artmış esterleşmemiş indirek bilirubin kronik hemolitik hastalık veya hafif karaciğer hasarını düşündürürken, direkt olarak bilirubin artışı da safra yolları tıkanıklığı düşündürür [94].

Total bilirubin ölçümlerinde hem indirek bilirubin hem de direkt bilirubin ölçülür. Veteriner hekimlikteki son çalışmalar total serum bilirubin konsantrasyonundaki artışın şiddeti ve indirek/direk bilirubin oranlarının teşhise yönelik kullanımında tür varyasyonunun olduğunu göstermiştir [94, 95].

Çalışmalarda neonatal ishali buzağılarda total ve direkt bilirubin düzeylerinde artışlar tespit edilmiş ve bunun ishali buzağılarda gelişen karaciğer ve safra kanalı hasarı olduğu düşünülmüştür [9].

2.5.4. Lipid Metabolizması

Lipidler, gıdalarla alınabilen veya organizmanın sentez edebildiği, heterojen yapıda moleküllerdir. Lipidler hayatın her alanında önemli bir göreve sahiptirler. Hücrelerin yapılarında bulunmaları gibi metabolik ve endokrin yollarla da yakın ilişki halindedir. Enfeksiyonlardan korunmada, suyun fazla miktarda kaybı ya da kazanılmasında etkilidirler. Temelde karbon ve hidrojenlerden oluşan lipidler, suda çözünmeyen yalnızca kloroform,benzen, hekzan ve aseton gibi organik maddelerle çözünebilen kolesterol, trigliseridler ve lipoproteinler gibi maddelerdir. Vücudun en önemli enerji profilini sunan lipidler enerjinin temel depolanma halidir. Diyetle alınan lipidler çoğu önce karaciğere gelir. Lipitler genellikle adipoz dokuda ve karaciğerde trigliseritler şeklinde depo edilirler. Karaciğerde gliseridler ve fosfolipidler sentezlenir. Yağ hücreleri, vücudun enerji ihtiyacını karşılayabilmek için yağlardan trigliseridleri sentezlerler. Enerjiye ihtiyaç duyulduğunda yağ hücrelerindeki yağ yıkılarak enerji sentezlenir. Sulu çözeltilerde çözünemediklerinden dolayı organizmada bulunan lipidler genellikle membranlarda, adipositlerde ve lipoproteinlere bağlı olarak plazmada bulunurlar [96].

Lipitler, bir apolipoprotein adlı protein taşıyıcısı ile konjuge olduktan sonra, kanda lipoproteinler olarak bir dokudan diğerine taşınır.

Sığırlarda lipit taşıma sistemi, temel olarak plazma lipoprotein profilinin kalitatif ve kantitatif yönlerine, ana lipoprotein parçacıklarının ve bunların apolipoproteinlerinin fiziksel ve kimyasal özelliklerine ve yağ asitlerinin kas dokuları tarafından kullanılmasına odaklanmıştır [98, 99].

Plazma lipoproteinleri, klasik olarak çökelme, elektroforez, ultra santrifüj, afinite kromatografisi ve immünolojik yöntemler gibi tekniklerin kullanımı ile ayırt edilirler. Bu yöntemler içinde, hızlı, basit ve nispeten ucuz olan çökelme yöntemleri klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [97-100].

Sığırların lipoprotein modelinin belirlenmesinde kullanılan birçok yöntem ultrasantrifüj ayırmaya dayanır. Bununla birlikte, ultra santrifüj prosedürleri zaman alıcıdır ve gerekli teçhizat birçok laboratuvarında mevcut değildir [101].

2.5.4.1. Lipoproteinler

Diyetle alınan ve emilen lipidler ile karaciğer ve apidoz dokuda sentezlenen lipidler, çeşitli dokular arasında kullanılmak ve depolanmak üzere taşınmaktadırlar. Suda çözünmedikleri için lipidlerin sulu ortam olan kan plazmasında taşınmaları lipoproteinlerle olmaktadır. Apolar (trigliserid ve kolesterol esterleri) ve amfipatik lipidler (fosfolipidler ve kolesterol) ile proteinlerin suda misel şeklinde yapı oluşturmaları sonucu lipoproteinler ortaya çıkmaktadır. Plazma lipoproteinleri lipidlerin ve spesifik proteinlerin (apolipoproteinler veya apoproteinler) makromoleküler komplekslerdir.. Plazma lipoproteinleri yoğunluklara göre beş gruba ayrılabilir; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) orta dansiteli lipoproteinler (IDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL). Bu lipoprotein partiküllerin lipid ve protein kompozisyonları, büyüklükleri ve dansiteleri birbirinden farklıdır [103, 104].

Plazma lipoproteinlerinin yapısında, üstünü örten protein yapılarına, her bir tip lipoprotein karakteristiği olarak kabul edilen apolipoproteinler(Apo) olarak adlandırılan yaklaşık on farklı molekül vardır ve bu moleküller A, B, C, vb. gibi alfabetik olarak adlandırılır. Apo A şilomikron ve HDL'de mevcutken, Apo B VLDL, LDL'da bulunmaktadır [102].

Plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarının belirlenmesinin hepatik disfonksiyonu ortaya çıkarmada yardımcı olduğu bildirilmiştir [103].

İnsanlarda veya hayvanlarda, lipoprotein metabolizması benzerliklere sahiptir. Plazma lipoproteinleri metabolizmada farklı işlevlere sahiptir. Bunlar arasında,

şilomikron, eksojen lipidlerin bağırsaktan karaciğere taşınmasından sorumlu iken, VLDL ve LDL, dokuların lipit gereksinimlerini sağlamaktan sorumludur. HDL'ye gelince, kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasından sorumludur. Türler arasında, lipoprotein metabolizmasındaki benzerliklere rağmen, lipoprotein gruplarının seviyelerinde farklılıklar olabilir [103, 104].

LDL insanlarda toplam plazma lipoproteinlerin yarısına karşılık gelirken, HDL sığırlarda plazma lipoproteinlerin ana fraksiyonudur. Hayvanlarda plazma lipoprotein düzeylerinde değişikliklere neden olan hastalıkları görebiliriz. Sığırlarda yağlı karaciğer, hipotiroidizm, köpeklerde Diabetes mellitus ve nefrotik hastalık tablosu, plazma lipoprotein düzeylerinde değişikliklere neden olan önemli metabolik hastalıklardır [103, 104].

2.5.4.1.1. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler lipoproteinlerin protein bileşenleridir. Lipoproteinlerin her bir sınıfı sentez noktasıyla, lipit bileşimiyle ve apolipoprotein içeriğiyle saptanan özgül bir işleve sahiptir. İnsan plazmasındaki lipoproteinlerde en az dokuz farklı apolipoprotein bulunur. Apolipoproteinlerin önemli fizyolojik fonksiyonları vardır. Apolipoproteinler lipoproteinlerin metabolik yollarında önemli enzimlerin aktivasyonu, lipoprotein kompleksinin yapısal bütünlüğünü koruma, özgün hücre yüzeyi reseptörlerinin tanınması ve lipoproteinlerin hücre içine alınmaları gibi işlevleri vardır [104, 105].

Makrofajların yapısına katılan HDL'nin içeriğinin ana %90 protein bileşimi olan Apo A ve VLDL ve LDL nin içeriğinde olan Apo B sığırlardaki başlıca iki ana apolipoprotein olup, genellikle VLDL, LDL ve HDL yerine bunların düzeylerine bakılması yeterli bilgi verir. Apolipoprotein A kolesterol trafiğine ve yangısal ve immün cevap düzenlemesine katılan çok önemli bir proteindir. Sentez yeri karaciğer ve bağırsaklardır. ApoA'nın çeşitli kanser türlerinin gelişimi ve ilerlemesi sırasındaki değişikliklerini ortaya koyan birçok çalışma, serum ApoA düzeylerinin kanser riskinin daha iyi tahmin edilmesine, erken kanser teşhisinin, izlemenin ve kanser hastalarının prognozunun sınıflandırılmasına katkıda bulunan yararlı bir biyobelirteç teşkil edebileceğini göstermektedir. Bunların yanı sıra yakın zamanda yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları, ApoA'nın kanser patogenezinde anti enflamatuar ve immün modülatör mekanizmaları içeren daha doğrudan tümör baskılayıcı rolünü açıklar [14, 106].

Dolaşım sistemindeki lipit konsantrasyonu hakkında bilgi sahibi olabilmek için plazmanın önemli makro moleküllerinden olan lipoproteinlerin ana bileşenlerinden olan kolesterol ve trigliseritlerin tek birer test şeklinde yorumlanması içeriklerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceğinden dolayı tanıya götürücü bilgiler içermeyebilir. Örneğin trigliserit'in serumdaki yüksekliği VLDL konsantrasyonunun sebep olabileceği gibi, şilomikron metabolizmasındaki hatalardan dolayı da olabilir. Bu sebepten dolayı son zamanlardaki çalışmalarda, lipit metabolizması hakkında daha doğru bilgiler edinebilmek için serumdaki kolesterol trigliserit, yağ asidi gibi temel lipit yapılarının incelenmesinin yanı sıra tam plazma lipoprotein konsantrasyonlarının sonuçlandırılması yolu daha güvenilir gelmektedir.. Hayvanlar ve insanlar arasında lipoproteinlerin metabolizması birbirine çok benzemektedir ama gerek laboratuvar ve gerekse evcil hayvanlarda plazma lipoprotein ölçümleri insanlara göre daha düşüktür. İnsanlarda hem birincil hem de ikincil sebeplere bağlı lipid metabolizması bozukluklarına sık rastlanabilirken, hayvanlarda ise daha çok başka bir hastalığa bağlı ikincil sebepler ön plandadır [103, 107].

Yağ dokusu serbest radikallerin ortaya çıkardığı hasara çok duyarlıdır[108]. Yağ dokusunun lipolizi, yangı ve enfeksiyon sırasında sentezlenen yağ asitlerinin konsantrasyonunun artmasıyla birlikte karaciğerde trigliserit üretimini arttırır ve sonuç olarak VLDL salgılanmasını arttırır. VLDL konsantrasyonundaki bu artışın, Gram-negatif bakterilerin duvar yapısında bağlanma ve dolayısıyla lipopolisakkaritin (LPS) detoksifikasyonu (in vitro bağlanma ve nötralizasyon) koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir[19]. Normal olarak, LDL fosfolipidleri ve yağda çözünen vitaminleri karaciğerden dokulara taşıyan ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde çok önemli olan bir lipoproteindir. HDL, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşır ve antiinflamatuvar etkisi vardır. HDL konsantrasyonunun enflamatuvar yanıtlar sırasında azaldığı bildirilmiştir [13, 109].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. (CÜBAP proje no : V-073)

Projenin materyalini 60 baş buzağı oluşturdu. Ocak 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen ve akut ishal teşhisi konulan 50 baş, 2-30 günlük yaşta, farklı ırklarda ve 22'si erkek 28'i dişi buzağı deney grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Klinik ve laboratuvar bulguları temelinde sağlıklı oldukları belirlenen, herhangi bir hastalık geçirmemiş ve hiçbir tedavi uygulanmamış 10 baş buzağı ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayene

İç hastalıkları kliniğine getirilen buzağuların öncelik klinik muayeneleri yapıldı. Alınan anamnez bilgileri ve klinik muayenede dışkıının kıvamı, yoğunluğu, içeriği, rengi ve defekasyon sıklığına değerlendirilerek akut ishal tanısı konuldu. Çalışmaya dahil edilen hayvanların rektal ısıları, solunum ve nabız sayıları kayıt altına alındı.

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Araştırma materyalini oluşturan tüm buzağularda kan alınma işlemi herhangi bir tedavi uygulanmadan önce gerçekleştirildi. Araştırma kapsamındaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin analizi için kan numuneleri *Vena jugularis*'den 1,2 x 40 mm, 18 G kanül kullanılarak bir kez alındı. Kan örnekleri hematolojik tetkikler için 5 ml'lik EDTA'lı tüplere, biyokimyasal tetkikler için de 10 ml'lik jelli serum tüplerine toplandı. EDTA'lı tüplerle alınan örneklerde tam kan sayımı ilk yarım saat içerisinde gerçekleştirildi.

Serum biyokimyasal değişkenlerin analizi için alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devir/dk. 10 dakika santrifüj edildi, serumları çıkarıldı ve ölçümlerin yapılacağı güne kadar serum örnekleri -20°C'de saklandı.

Serum örneklerinde, ticari kitler kullanılarak plazma trigliserid, toplam kolesterol, HDL, ALP, AST, apolipoprotein, direkt ve toplam bilirubin seviyeleri tespit edildi. VLDL ve LDL seviyeleri, Friedewald formülüne (Friedewald W.T) $LDL = (\text{Toplam kolesterol}) - (\text{HDL}) - (\text{Trigliserid} / 5)$ göre hesaplandı. Trigliserit (mg / dL) <400 mg / dL olması dolayısıyla, VLDL, $[VLDL (\text{mg} / \text{dL}) = \text{Trigliserid} (\text{mg} / \text{dL}) / 5]$ olarak hesaplandı.

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

Hematolojik ve biyokimyasal analizlerde kullanılan yöntem ve cihazlar;

- Tam kan sayımı ölçümünde kullanılan cihaz (Mindray BC-2800 Vet hemocell counter, Çin).
- Serum biyokimya ölçümlerinde kullanılan cihaz (Mindray BS-200 Vet biyokimya otoanalizörü, Çin).
- Bovine Apoprotein A ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory, Çin)
- Bovine Apoprotein B ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory, Çin)



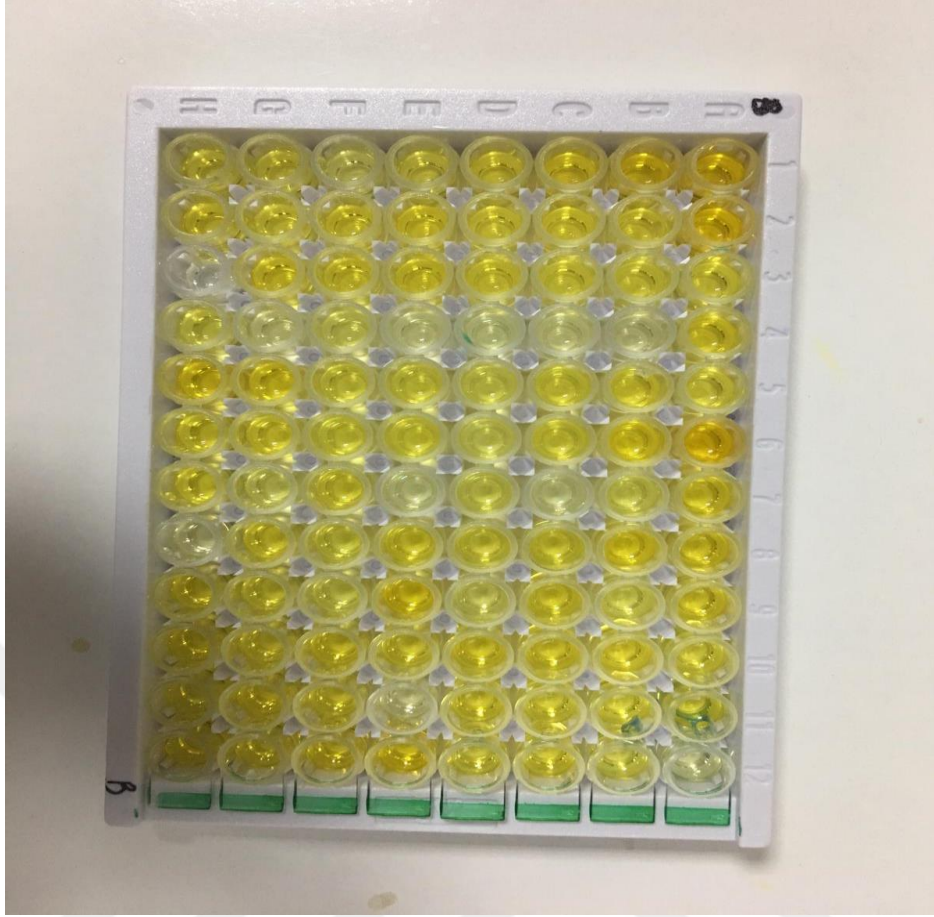
Şekil 3.1: Tam kan sayım cihazı



Şekil 3.2: Biyokimya Cihazı



Şekil 3.3: Apo A için ELISA kiti



Şekil 3.4: Apo B için ELISA kiti

3.2.3.1. Hematolojik Analizler

Tam kan örneklerinde total lökosit (WBC), lenfosit (LENF), monosit(MON), granülosit (GRA), eritrosit sayısı(RBC), hemoglobün miktarı(HGB),hematokrit değeri(HCT), sığır kanı için kalibrasyonu yapılmış Mindray BC-2800Vet marka kan sayım cihazı ile belirlendi.

3.2.3.2. Biyokimyasal Analizler

Sağlıklı ve ishali buzağılarda serum AST, ALP, TBIL, DBIL, HDL ve VDL konsantrasyonları, sığır kanı için kalibrasyonu yapılmış BS-200 marka biyokimya cihazı ve ticari test reaktifleri ile ölçümler gerçekleştirildi.

3.2.3.2.1 Apoprotein A konsantrasyonunun belirlenmesi

Çalışmadaki Apo-A konsantrasyonu serum örneklerinden (Bioassay Technology Laboratory Bovine Apoprotein A ELISA Kit) ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Sensivitesi 0,0098 mg/ml olan 96 kuyucuktan oluşan pleyt, Bovine APO-A antikoru ile

önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan APO-A eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Sonra biyotinlenmiş Sığır APO-A antikoruna ilave edilir ve numunedeki APO-A'ya bağlanır. İnkübe edildikten sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, banyo aşamında ile yıkanarak uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi ilave edilir ve renk, Bovine APO-A miktarıyla orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

3.2.3.2.2 Apoprotein B konsantrasyonunun belirlenmesi

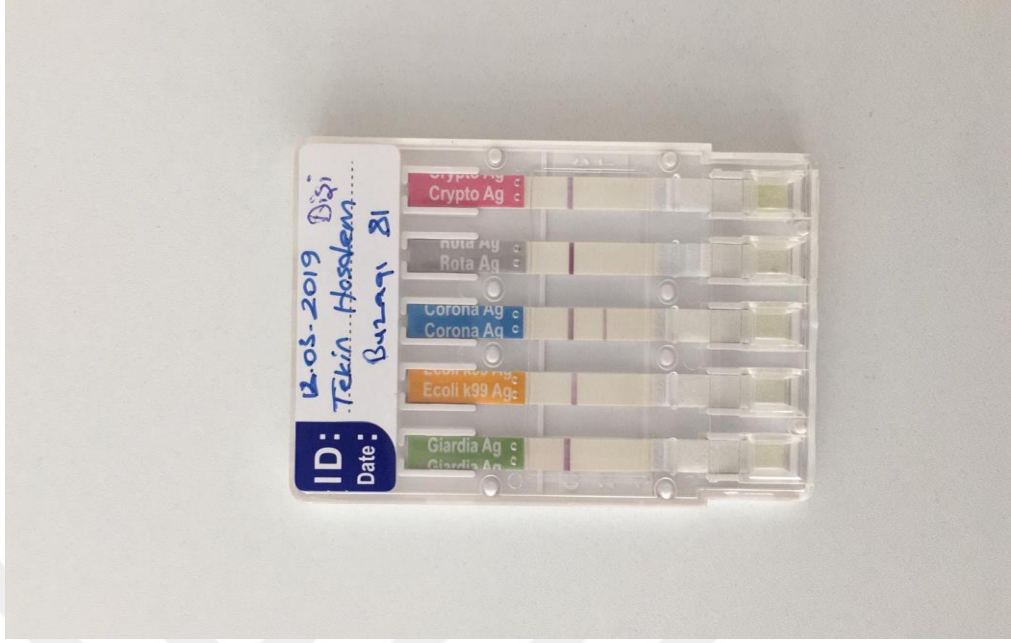
Çalışmadaki APO-B konsantrasyonu serum örneklerinden (Bioassay Technology Laboratory Bovine Apoprotein B ELISA Kit) ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Sensivitesi 0,011 mg/ml olan 96 kuyucuktan oluşan pleyt, Bovine APO-B antikoruna ilave edilerek kaplanmıştır. Numunede bulunan APO-B eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Sonra biyotinlenmiş Sığır APO-B antikoruna ilave edilir ve numunedeki APO-B'ya bağlanır. İnkübe edildikten sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, banyo aşamında ile yıkanarak uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi ilave edilir ve renk, Bovine APO-B miktarıyla orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

3.2.4. Dışkı Örneklerinin Alınması

Gaita örnekleri her buzağıdan rektal uyarım yardımıyla, plastik dışkı kaplarına alındı.

3.2.4.1. Gaita örneklerinde *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cryptosporidium*, *Giardia* ve *E.coli*' tespit edilmesi

Dışkı analizleri için ticari in vitro Anigen Rapid BoviD-5 Ag Test Kit (Bionote, Inc. Korea) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda enteropatojen etkenlerin analizleri yapıldı. İmmunokromatografik hazır tanı kitiyle Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium, Giardia ve *E.coli* K-99 yönünden test yapıldı.



Şekil 3.5: Kromatografik hızlı tanı kiti

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin öncelikle Shapiro wilk ve Levene testi ile normallik ve homojenlik varsayımlarını sağlayıp sağlamadığı kontrol edildi. Biyokimyasal analiz sonucu elde edilen değerler ve apoprotein A ve B değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Klinik ve hematolojik bulgular Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Yapılan klinik muayane sonucunda hastalıklı ve sağlıklı grubuna dahil edilen hayvanlara ait klinik ve hematolojik bulguların istatistiksel karşılaştırma tablosu çizelge 4.1 'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Hastalıklı ve sağlıklı grubundaki hayvanlara ait klinik ve hematolojik bulgular

Parametre	Hastalıklı Median (%95 güven aralığı)	Sağlıklı Median (%95 güven aralığı)
Rektal Sıcaklık °C	38,05 (36,88-38,06)	38,30 (37,75-38,66)
Nabız /dk	109 (103,78-123,26)	95,50 (89,61-100,38)
Solunum*/dk	36,00 (33,05-41,84)	27,00 (24,92-30,67)
WBC 10³/mm³	9,60 (10,37-14,83)	9,06 (8,70-9,95)
LENF 10³/mm³*	2,10 (1,89-3,11)	4,71 (3,89-5,26)
MON 10³/mm³*	0,80 (0,77-1,10)	0,56 (0,35-0,69)
GRAN 10³/mm³*	6,95 (7,50-11,24)	3,24 (2,35-4,20)
RBC 10⁶/mm³	9,11 (7,98-9,24)	8,45 (8,67-8,47)
HGB g/dL	10,85 (9,55-11,21)	9,62 (9,29-10,15)
HCT %	38,30 (34,79-40,93)	28,08 (27,14-29,16)

* Gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir fark bulunmuştur (p< 0,05).

Yapılan serum biyokimya testleri sonrası hastalıklı ve sağlıklı grubuna dahil edilen hayvanlara ait istatistiksel karşılaştırma tablosu çizelge 4.3’de ve 4.4’de ve şekil 4.1–şekil 4.11’de sunulmuştur.

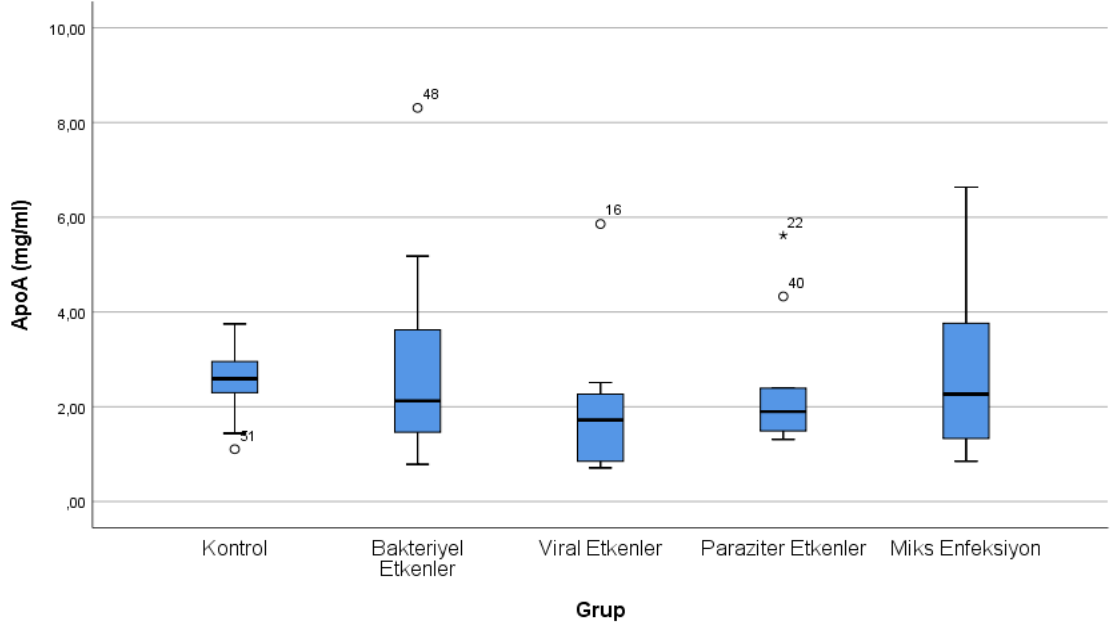
Çizelge 4.3: Hastalıklı ve sağlıklı grubundaki hayvanların serum biyokimya ölçümleri

Grup	ApoA (median)	ApoB (median)	TBİL (median)	DBİL (median)	CHOL (median)	AST (median)
Kontrol	2,59 ^a	1,00 ^a	0,09 ^a	0,07 ^a	96,00 ^a	52,00 ^a
Bakteriyel	2,12 ^a	0,77 ^a	0,03 ^a	0,03 ^a	44,00 ^{ab}	60,00 ^a
Viral	1,72 ^a	0,91 ^a	0,00 ^a	0,03 ^a	38,00 ^b	63,00 ^a
Paraziter	1,89 ^a	0,74 ^a	0,00 ^a	0,04 ^a	45,00 ^{ab}	58,00 ^a
Miks	2,26 ^a	0,74 ^a	0,00 ^a	0,04 ^a	34,00 ^b	72,00 ^{ab}

Çizelge 4.4: İstatistiksel karşılaştırma tablosu

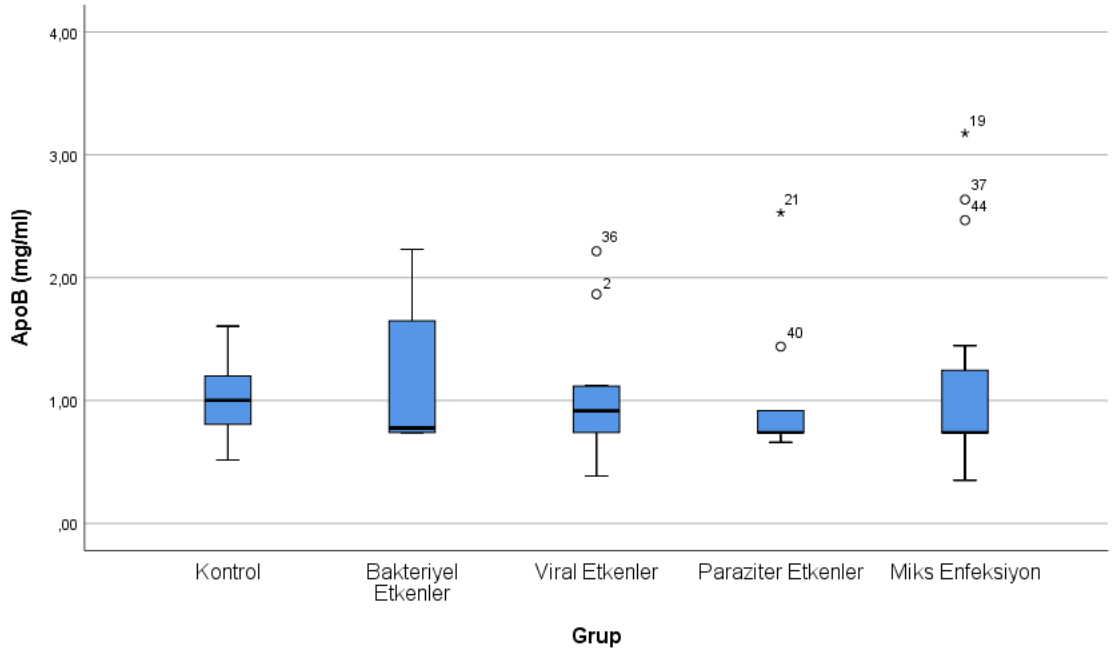
Grup	ALP (median)	TRİG (median)	HDL (median)	LDL (median)	VLDL (median)
Kontrol	170 ^a	35,00 ^a	72,87 ^a	15,90 ^a	7,00 ^a
Bakteriyel	485 ^{ab}	36,00 ^a	26,69 ^a	1,71 ^{ab}	7,20 ^a
Viral	243 ^a	10,80 ^{ab}	25,07 ^{ab}	6,16 ^a	2,16 ^{ab}
Paraziter	215 ^a	10,30 ^a	35,65 ^a	6,22 ^{ab}	2,06 ^a
Miks	339 ^a	11,80 ^{ab}	20,38 ^{ba}	9,35 ^a	2,36 ^{ab}

Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen karşılaştırmalarda belirgin istatistiksel fark vardır ($P < 0,05$).



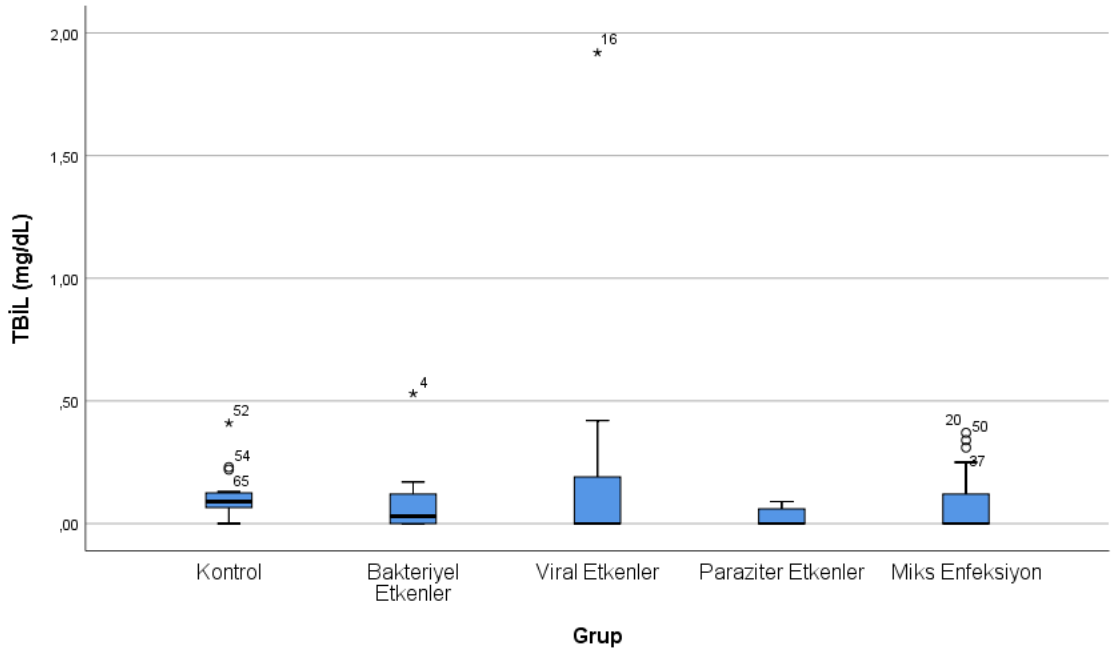
Şekil 4.1 : Apo A için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.1’de gösterilen Apo A için hastalıklı grubu, sağlıklı grubu ve kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel bir fark yoktur ($p>0,05$).



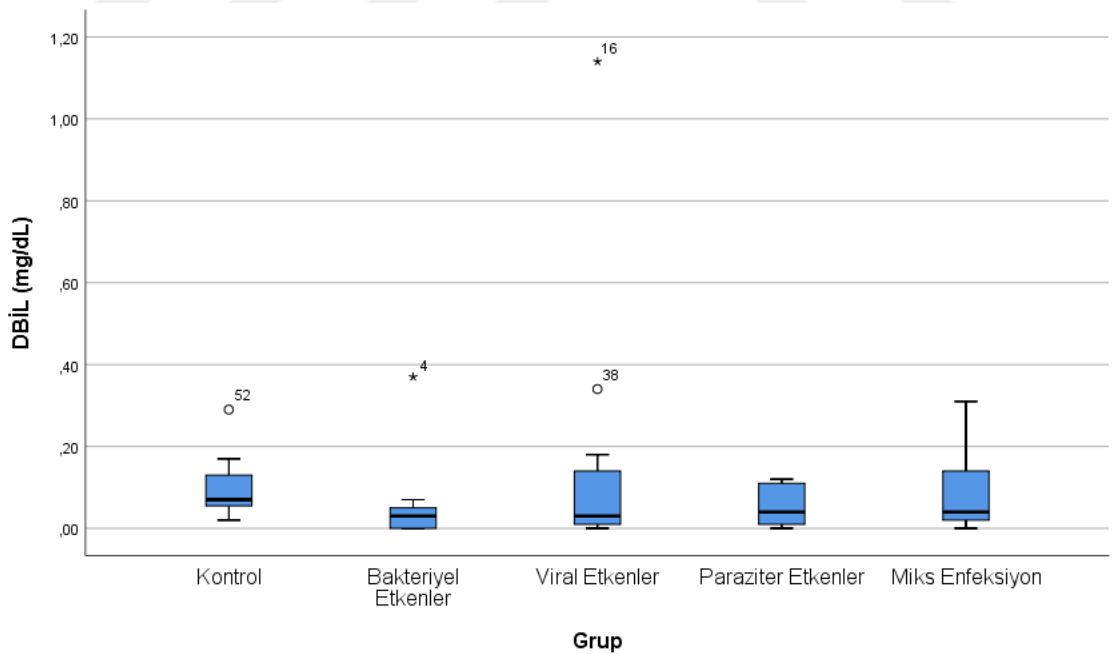
Şekil 4.2 : Apo B için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.2’de gösterilen Apo B için hastalıklı grubu, sağlıklı grubu ve kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel bir fark yoktur ($p>0,05$).



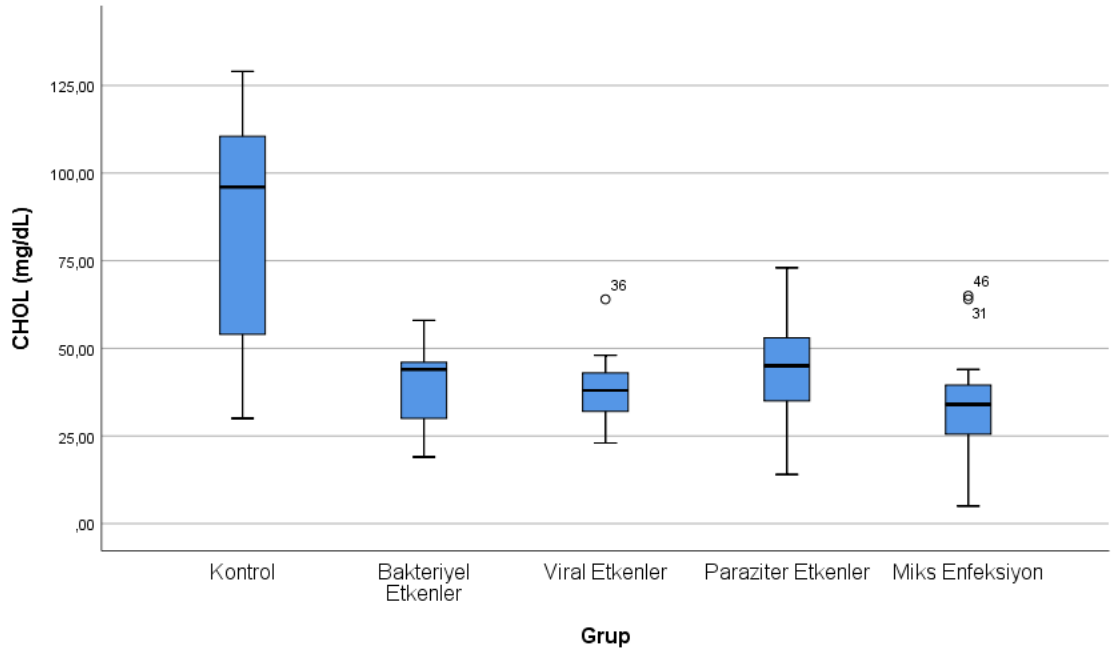
Şekil 4.3: TBİL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.3’de gösterilen TBİL için hastalıklı grubu, sağlıklı grubu ve kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel bir fark yoktur ($p>0,05$).



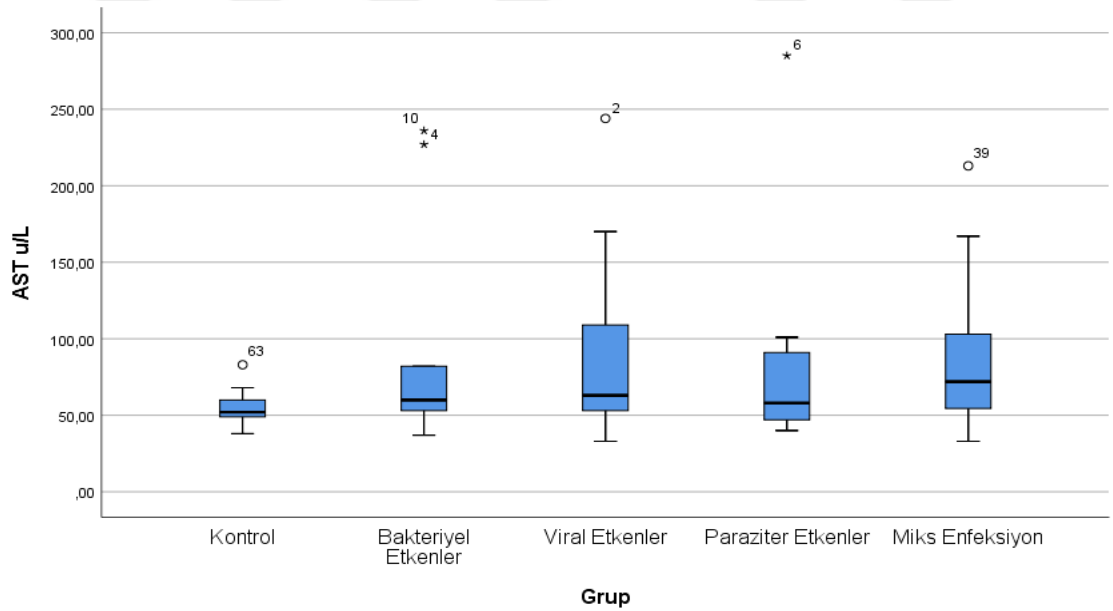
Şekil 4.4 : DBİL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.4’de gösterilen DBİL için hastalıklı grubu, sağlıklı grubu ve kendi aralarındaki karşılaştırmalarda istatistiksel bir fark yoktur ($p>0,05$).



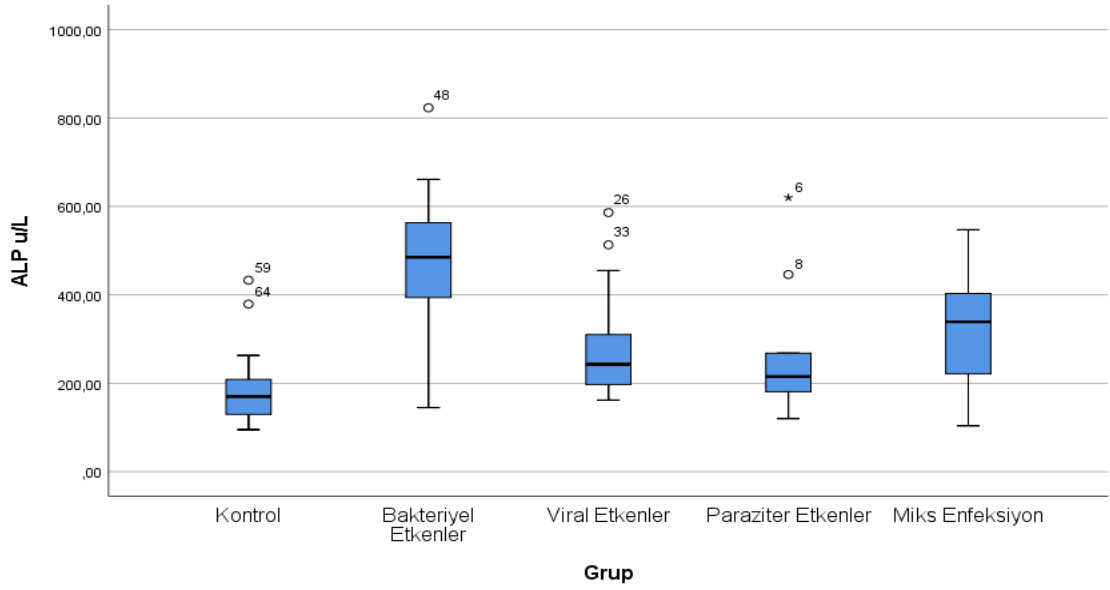
Şekil 4.5: CHOL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.5’de gösterilen CHOL için Miks enfeksiyon grubu ($p < 0,01$) ve Viral etkenler grubu ($p < 0,05$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



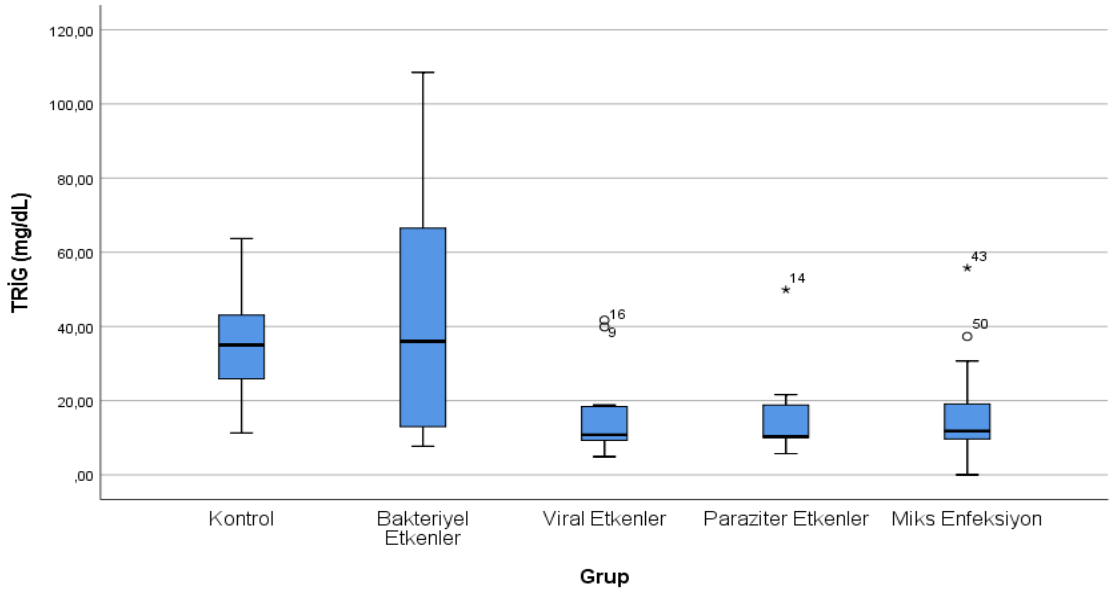
Şekil 4.6: AST için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.6’da gösterilen AST için Mix enfeksiyon grubu ($p < 0,05$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



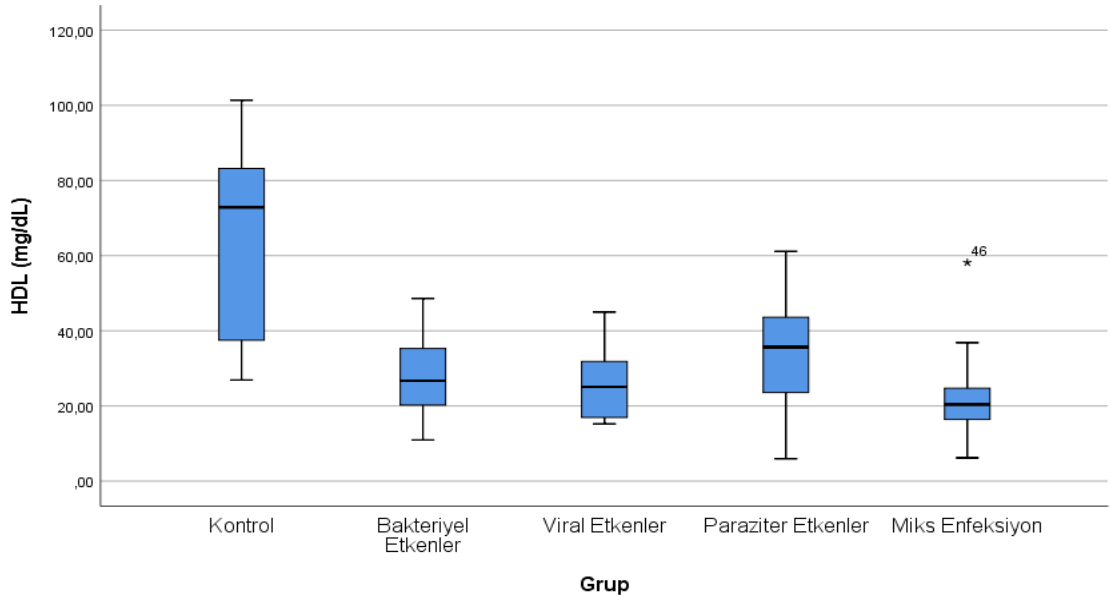
Şekil 4.7: ALP için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.7’de gösterilen ALP için Bakteriyeel etkenler grubu ($p < 0,01$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



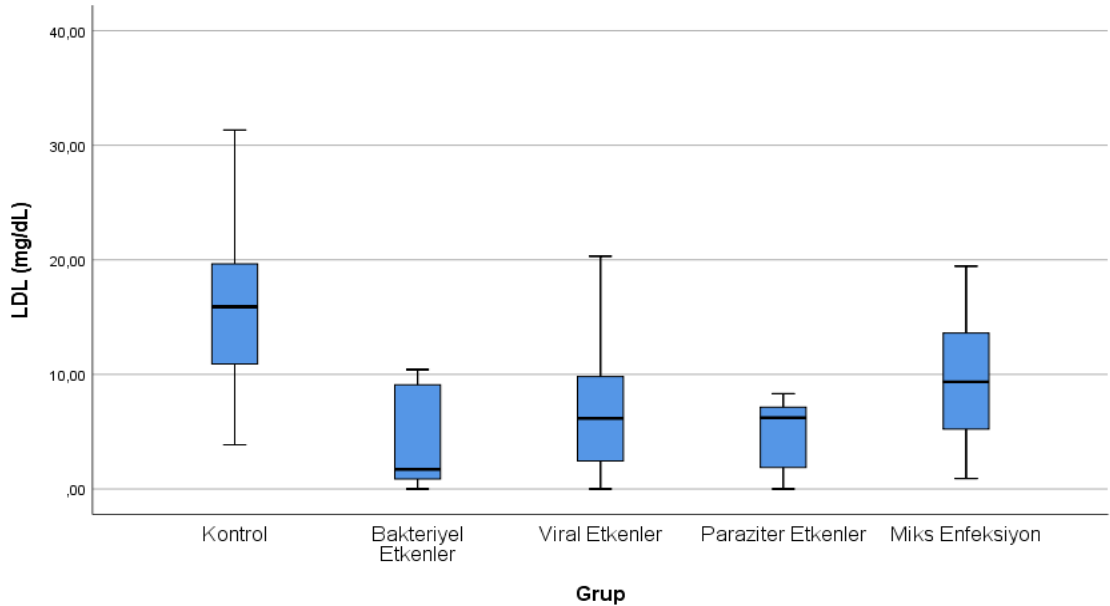
Şekil 4.8: TRİG için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.8’de gösterilen TRİG için Miks enfeksiyon grubu ($p < 0,01$) ve Viral etkenler grubu ($p < 0,05$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



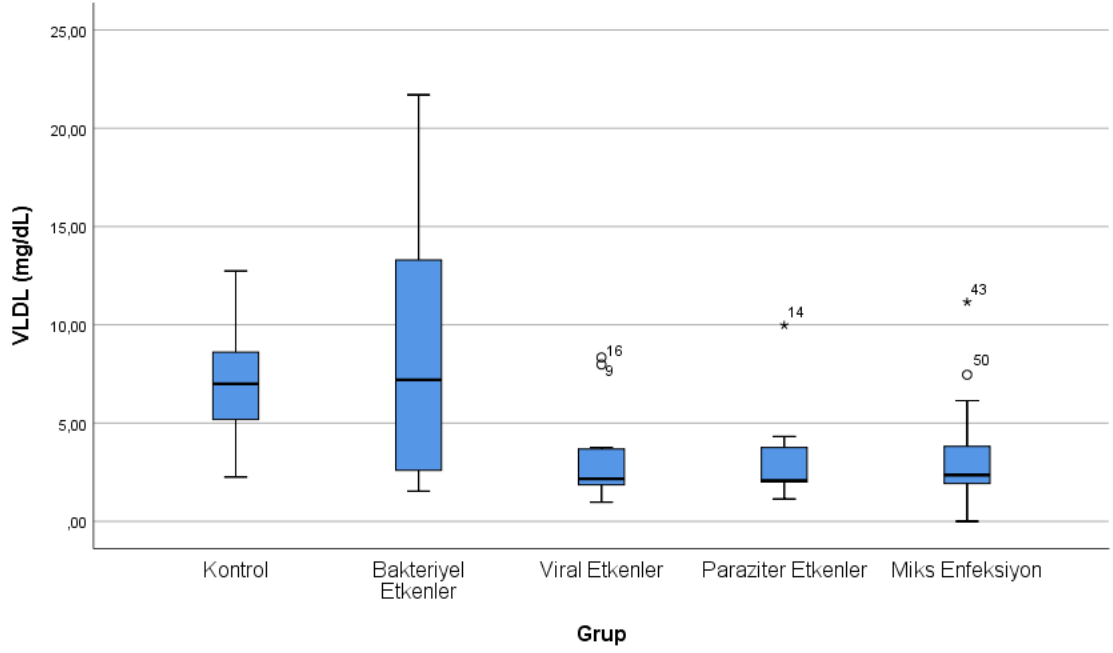
Şekil 4.9: HDL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.9’da gösterilen HDL için Miks enfeksiyon grubu ($p < 0,01$) ve Viral etkenler grubu ($p < 0,05$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



Şekil 4.10: LDL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.10’da gösterilen LDL için Bakteriyel Etkenler grubu ($p < 0,01$) ve Paraziter etkenler grubu ($p < 0,02$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi “aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).



Şekil 4.11: VLDL için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma tablosu

Şekil 4.11’de gösterilen VLDL için Miks enfeksiyon grubu ($p < 0,05$) ve Viral etkenler grubu ($p < 0,05$) için istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır. Kendi aralarındaki karşılaştırmada ise önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Buzağuların neonatal dönem hastalıkları içerisinde sık karşılaşılan ve önemli ekonomik kayıplara neden olan buzağı ishalleri, sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemleri arasında yer almaktadır [1, 2]. Buzağı ishali çeşitli etiyolojilere sahip karmaşık bir sendromdur [3]. Neonatal buzağularda ishal, hipersekresyon veya malabsorbsiyon sonucu meydana gelir. Bu dönemde özellikle immun durum, beslenme ve çevresel faktörler nedeniyle *E. coli*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Giardia* ve *Cryptosporidium* 'a bağlı ishaller ön plana çıkmaktadır[4-6]. Bu patojenler bağırsak mukozasında motilite disfonksiyonuna, hipersekresyon ve iyon transportunda bozulmalara sebebiyet vererek ishal oluşmasına neden olurlar [6, 7]. İshallerde sulu dışkı, iştahsızlık, bağırsak florasında dejenerasyon, elektrolit (sodyum, potasyum, klor) ve bikarbonat kayıpları görülür. İshalli buzağularda elektrolit değişimine bağlı olarak dehidrasyon, asidemi, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, farklı metabolik ve organ bozuklukları ortaya çıkmaktadır [1-4, 22, 26, 27, 61, 63, 77, 81, 89].

Bu çalışmada, tam teşekküllü laboratuvar ve uzman gerektirmemesi, ekonomik olması ve tedaviye hızlı başlanmasına olanak sağlaması nedeniyle immunokromatografik metotla çalışan [5, 22, 55, 110] diagnostik ticari in vitro Anigen Rapid BoviD-5 Ag Test Kiti (Bionote, Inc. Korea) kullanılarak, üretici firmanın talimatları doğrultusunda enteropatojen etkenlerin analizleri yapıldı. İmmunokromatografik hazır tanı kitiyle *Rotavirüs*, *Coronavirüs*, *Cryptosporidium*, *Giardia* ve *E.coli K-99* yönünden test edildi.

Farklı faktörlere bağlı olarak şekillenen ishaller genellikle enteritle sonuçlanmaktadır. Bu yangısal durumun hematolojik parametreleri değiştirdiği bildirilmiştir [112, 113]. Buzağularda enterit, ishal ve dehidrasyonun WBC sayısında artış, nötrofil granülositlerde sola kayma, lenfopeni ve monositoz'a neden olabileceği saptanmıştır [114-117]. Akut ishal olgularında en önemli komplikasyon ve fizyopatolojik değişiklikler temel olarak dehidrasyon ve bağırsaklardan elektrolitlerin emilemeyip atılmasına bağlı olarak gelişmektedir [46, 118]. Emme refleksinin azalması veya kaybolması ile süt tüketiminin azalması veya sıvı kaybındaki artışa bağlı vücut ağırlığında %5'e kadar azalma veya 50 ml/kg'a kadar sıvı kaybı sonucu oluşan dehidrasyon hafif ishal, 80-100 ml/kg sıvı kaybı ve %5-7'lik dehidrasyon ise orta şiddetli ishal olarak tanımlanmaktadır [119]. İshalin daha da şiddetlenmesi ile %8-10 canlı ağırlıktaki azalma derinin elastikliğinde değişimler, enoftalmus oranı, kapilla dolum süresinin uzaması ve emme refleksinin kaybolması, özellikle de çok şiddetli dehidrasyonlarda (>%10) beden ısısında düşme, taşikardi, zayıf ve hızlı nabız, hızlı ve

derin soluma ve ekstremitelerde soğuma gibi şok tablosunun görülebileceği bildirilmektedir [115, 118-120]. Patojen etkenlerin oluşturduğu hasarın yanında hafif, orta ve şiddetli ishaller ve dehidrasyon genel durumda bozulmasına neden olur. Gerçekleşen sıvı ve elektrolit kayıpları sonucu hemokonsantrasyon, metabolik asidozis ve hiperkalemi gelişir [118, 119, 121]. HCT ve HGB'deki artışlar hemokonsantrasyonun önemli bir göstergesidir [121]. İshalli neonatal buzağılarda yoğun bağırsak tahribatına bağlı sıvı kaybı sonucu HCT ve HGB ölçümlerindeki verilerin istatistiksel fark yaratacak kadar arttığı [115] ve dehidrasyonun şiddeti ile HCT arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu ifade edilmektedir [33, 35]. Dehidrasyona rağmen HCT ve HGB konsantrasyonunun fizyolojik sınırdan veya düşük bulunması, buzağıda ishalin hafif şiddetli, hemorajik olması ve/veya ishal gelişiminden önce farklı nedenlerden ileri gelen anemik bir durumla açıklanmaktadır [122]. İshalin oluşturduğu dehidrasyondan orta ve şiddetli derecede etkilenen buzağıkların HCT ve HGB verilerinin kontrol grubu hayvanların verilerinden istatistiksel anlamda önemli ($p < 0,001$) düzeyde yüksek olması ishalin şiddeti ile ilişkisini desteklemektedir [115].

Bu çalışmada, hastalıklı grubundaki hayvanların solunum, lenfosit, monosit, granülosit sayısı ve HCT değeri verileri ile kontrol grubu verileri arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel yönden farklılık vardır ($p < 0,05$). Hastalıklı grubundaki hayvanların sıcaklık, nabız, WBC, RBC ve HGB ölçümleri ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Bu durum; buzağının kliniğe ishalin başladığı ilk periyotta getirilmesi, ishalin hafif şiddette olması ve dehidrasyonun yeni başlamış ($< 5\%$) olmasıyla açıklanabilir. Bu bulgu, literatür bildirişleri [33, 35, 46] ile paralellik göstermektedir.

Neonatal buzağı ishallerinde karaciğerde meydana gelen hasara bağlı olarak ALP aktivitesinde artış gözlenmiştir [88, 89]. Enzim aktivitesindeki artış, emilim fonksiyonunu korumak için enterik mukozanın bir adaptasyonu olarak yorumlanmaktadır [90].

ALP aktivitesinin kolestaz, kemik bozulması, değişmiş hepatosellüler dolaşımında ve stres sırasında arttığı bilinmektedir. Total bilirubin kronik hemolitik hastalık veya hafif karaciğer hasarını düşündürürken, direkt bilirubin artışı da safra yolları tıkanıklığı veya yangılanmasını düşündürür [9, 91, 94].

Vücut dokusu, karaciğer veya kalp gibi bir organ hastalıklı veya hasarlı olduğunda, kan akışına ilave AST enzim seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu nedenle kandaki AST miktarı, doku hasarının derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Genellikle

AST artış miktarı 2 katı yükselmediği müddetçe önemli olarak kabul edilmemektedir. Serum aktivitelerindeki artış hücresel hasar şekillendikten sonra 1-2 gün içerisinde şekillenir ve neden ortadan kalktıktan sonra 2-3 hafta yüksek seyreder. Ciddi hasarlardan sonra, AST seviyeleri 10 ila 20 kat daha fazla artar. Enzim seviyesinin septisemilerde ve immünolojik hastalıklarda artışı beklenmektedir [92-94].

Bu çalışmada, AST'nin miks enfeksiyonlarda ALP'nin ise bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,005$). AST ve ALP bulguları literatür bilgileri ile uyum göstermektedir. TBİL ve DBİL seviyeleri için hastalıklı grupla sağlıklı grup arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel anlamda bir fark tespit edilememiştir. Bu durum, enfeksiyonun primer olarak karaciğer ve safra kanallarını etkilememesiyle açıklanabilir.

Dolaşım sistemindeki lipit konsantrasyonu hakkında bilgi sahibi olabilmek için plazmanın önemli makro moleküllerinden olan lipoproteinlerin ana bileşenlerinden olan kolesterol ve trigliseritlerin tek birer test şeklinde yorumlanması içeriklerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceğinden dolayı tanıya götürücü bilgiler içermeyebilir. Örneğin trigliserit'in serumdaki yüksekliği VLDL konsantrasyonunun sebep olabileceği gibi, şilomikron metabolizmasındaki hatalardan dolayı da olabilir. Bu sebepten dolayı son zamanlardaki çalışmalarda, lipit metabolizması hakkında daha doğru bilgiler edinebilmek için serumdaki kolesterol, trigliserit ve yağ asidi gibi temel lipit yapılarının incelenmesinin yanısıra, tam plazma lipoprotein konsantrasyonlarının sonuçlandırılması daha güvenilir gelmektedir [103, 107].

Yağ dokusu serbest radikallerin ortaya çıkardığı hasara çok duyarlıdır [108]. Kolesterol seviyelerinin, nefrotik sendrom veya nefropati, hipotiroidizm, akut pankreatit ve kolestazda arttığı, enteropati, hipoadrenokortizm ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile ilişkili akut enflamatuvar tepkilerde azaldığı bilinmektedir [123]. Plazma trigliserit seviyeleri, hepatik trigliserit üretiminde ve VLDL sekresyonunda etkili olan enzimlerle ilişkilidir. Aynı zamanda, lipoprotein lipaz aracılı lipoliz gibi VLDL trigliseritlerini gideren mekanizmaların etkinliğine ve kalıntıların dokular tarafından alınmasına da bağlıdır. Trigliserit metabolizmasının birçok akut vakada normal olduğu ve plazma trigliserit seviyelerinin normal veya düşük olduğu bildirilmiştir [19, 124]. Yağ dokusunun lipolizi, yangı ve enfeksiyon sırasında sentezlenen yağ asitlerinin konsantrasyonunun artmasıyla birlikte karaciğerde trigliserit üretimini artırır ve sonuç olarak VLDL salgılanması artar. Normal olarak LDL fosfolipidleri ve yağda çözünen vitaminleri karaciğerden dokulara taşıyan ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde

çok önemli olan bir lipoproteindir. HDL, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşır ve antienflamatuvar etkiye sahiptir. HDL konsantrasyonunun enflamatuvar yanıtlar sırasında azaldığı bildirilmiştir [13, 19, 109]. Sepsis olgularında ise Apo A ve B konsantrasyonlarının azaldığı belirlenmiştir[124]. Retensiyon sekünderiyumlu ineklerde VLDL, LDL ve HDL'deki azalmayı gösteren Apo A-I ve Apo B oranlarında azalma meydana geldiği bildirilmiştir [103].

Bu çalışmada; CHOL, TRİG, HDL, LDL ve VLDL konsantrasyonlarının ishalde azaldığı belirlenmiştir. CHOL için bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda, TRİG, HDL, LDL ve VLDL için ise viral ve mikst enfeksiyonlarda sağlıklı grupla hastalıklı grup arasında istatistiksel anlamda farklar oluşmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu, birçok araştırma [13, 19, 108, 109, 123, 124] bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Apo A ve B konsantrasyonlarında tüm gruplar için düşüş gözlenmişse de istatistiksel anlamda bir fark oluşmamıştır ($p<0,05$). Bu durum, hayvanların erken evrelerde kliniğe getirilmesi ve ishalin şiddetinin düşük olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, neonatal buzağı ishallerinde karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak lipid metabolizmasının da önemli bir şekilde etkilendiği belirlendi.

6. KAYNAKLAR

- [1] Asadi, A., M. Baghinezhad, and H. Asadi, Neonatal calf diarrhea induced by rotavirus and coronavirus: a review. *International Journal of Biosciences (IJB)*, 2015. **6**(2): p. 230-236.
- [2] İsmail, Ş., Neonatal buzağı ishalleri: patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 2013. **4**(1): p. 71-78.
- [3] Gökçe, G., Buzağı İshallerinde Etiyoloji, Patogenezis ve Tedavi Seçenekleri. 1995, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*.
- [4] Murat, A. and E. Balıkçı, Neonatal ishallerde rotavirus, coronavirus, E. coli K99 ve Cryptosporidium parvum'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve enteropatojen ile maternal immünite ilişkisi. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 2012. **26**(2): p. 73-78.
- [5] İçen, H., Arserim, N. B., IŞIK, N., Özkan, C., & Kaya, A. (2013). Prevalence of Four Enteropathogens with Immunochromatographic Rapid Test in the Feces of Diarrheic Calves in East and Southeast of Turkey. *Pakistan Veterinary Journal*, **33**(4).
- [6] Reynolds, D. J., Morgan, J. H., Chanter, N., Jones, P. W., Bridger, J. C., Debney, T. G., & Bunch, K. J. (1986). Microbiology of calf diarrhoea in southern Britain. *Veterinary Record*, **119**(2), 34-39.
- [7] Özkan, C. and Y. Akgül, Neonatal ishallerde hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004. **15**(1): p. 123-129.
- [8] Şen, İ., H. Güzelbekteş, and R. Yıldız, Neonatal buzağı ishalleri: Patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2013. **4**(1): p. 71-78.
- [9] Bozukluhan, K., Merhan, O., Gokce, H. I., Deveci, H. A., Gokce, G., Ogun, M., & Marasli, S. (2017). Alterations in lipid profile in neonatal calves affected by diarrhea. *Veterinary world*, **10**(7), 786.
- [10] Arfuso, F., Fazio, F., Panzera, M., Giannetto, C., Di Pietro, S., Giudice, E., & Piccione, G. (2017). Lipid and lipoprotein profile changes in newborn calves in response to the perinatal period. *Acta veterinaria*, **67**(1), 25-32.
- [11] Feingold, K. R., Staprans, I., Memon, R. A., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Doerrler, W., ... & Grunfeld, C. (1992). Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *Journal of lipid research*, **33**(12), 1765-1776..
- [12] Carpentier, Y.A. and O. Scruel, Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2002. **5**(2): p. 153-158.
- [13] Cabana, V., J. Siegel, and S. Sabesin, Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *Journal of lipid research*, 1989. **30**(1): p. 39-49.
- [14] Forte, T.M., J.J. Bell-Quint, and F. Cheng, Lipoproteins of fetal and newborn calves and adult steer: a study of developmental changes. *Lipids*, 1981. **16**(4): p. 240-245.
- [15] Pazarçeviren, B., İshallerde akut faz proteinleri düzeylerinin belirlenmesi ve klinik önemi. 2008, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- [16] Van Lenten, B. J., Hama, S. Y., de Beer, F. C., Stafforini, D. M., McIntyre, T. M., Prescott, S. M., ... & Navab, M. (1995). Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *The Journal of clinical investigation*, 96(6), 2758-2767..
- [17] Yamada, T., Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 1999. **37**(4): p. 381-388.
- [18] Cunnane, G. and A.S. Whitehead, Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 1999. **13**(4): p. 615-628.
- [19] Khovidhunkit, W., Kim, M. S., Memon, R. A., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2004). Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *The Journal of Lipid Research*, 45(7), 1169-1196.
- [20] Peşmen, G. and M. Yardımcı, Avrupa Birliği'ne adaylık sürecinde Türkiye hayvancılığının genel durumu. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 2008. **79**(3): p. 51-56.
- [21] Karakuş, K., Türkiye'nin canlı hayvan ve kırmızı et ithaline genel bir bakış. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2011. **1**(1): p. 75-79.
- [22] Altuğ, N., Yüksek, N., Özkan, C., Tevf, İ. K. Y. B. Z., Abdullah, K. A. Y. A., & Akgül, Y. (2013). Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(3), 123-128.
- [23] Andrews, A. H., Blowey, R. W., Boyd, H., & Eddy, R. G. (Eds.). (2008). *Bovine medicine: diseases and husbandry of cattle*. John Wiley & Sons.
- [24] Khan, A. and M.Z. Khan, Aetiopathology of neonatal calf mortality. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 1991. **4**(2): p. 159-165.
- [25] 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(1), 10.
- [26] Şahal, M., Terzi, O. S., Ceylan, E., & Erdal, K. A. R. A. Buzağı İshalleri ve Korunma Yöntemleri. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 58(3), 41-49.
- [27] Constable, P.D., Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *Journal of veterinary internal medicine*, 2004. **18**(1): p. 8-17.
- [28] Turgut K, O.M., Veteriner Gastroenteroloji. Bahçıvanlar Basımevi. veterinary, (1997).
- [29] Kocabatmaz, M., Aslan, V., Sezen, Y., & Nizamlioğlu, M. (1998). İshalli neonatal buzağuların prognozu ve tedavisi. *Selçuk Üniversitesi Vet Fak*, 4(1), 197-212.
- [30] Amstutz, H., Occurrence and etiology of infectious calf diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1965. **147**(12): p. 1360.
- [31] Booth, A. and J. Naylor, Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987. **191**(1): p. 62-68.
- [32] Akyüz, E., Naseri, A., Erkiş, E. E., Makav, M., Erdoğan, U. Z. L. U., Kırmızıgül, A. H., & Gökce, G. Neonatal Buzağı İshalleri ve Sepsis. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 181-191.
- [33] Constable, P., Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2003. **19**(3): p. 557-597.

- [34] Cho, Y.-i. and K.-J. Yoon, An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of veterinary science*, 2014. **15**(1): p. 1-17.
- [35] Constable, P. D., Walker, P. G., Morin, D. E., & Foreman, J. H. (1998). Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *212*(7), 991-996.
- [36] Boersema, S.-J., Farm health and productivity management of dairy young stock. 2010: *Wageningen Academic Pub*.
- [37] McGuirk, S.M., Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2008. **24**(1): p. 139-153.
- [38] Güneş, V., Ünver, A., Çitil, M., & Erdoğan, H. M. (2004). Kars Yöresi Neonatal Buzağı İshallerinde Escherichia coli Serotip O157 ve Colostridium perfringens tip Aα-toksini Prevalansının Belirlenmesi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, *10*(1), 41-45.
- [39] Vermunt, J., Rearing and management of diarrhoea in calves to weaning. *Australian veterinary journal*, 1994. **71**(2): p. 33-41.
- [40] Al, M., İshalli neonatal buzağılarda rotavirus, coronavirus, e. coli k99 ve cryptosporidium parvum'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve bu hastalıkların maternal immünite ile ilişkisinin araştırılması/Determination of rotavirus, coronavirus, e. coli k99, cryptosporidium parvum in neonatal calves with diarrhea by rapid diagnostic test kits and investigation of relationship between these diseases and maternal immunity. 2012.
- [41] Guzelbektes, H., A. Coskun, and I. Sen, The relationship of dehydration degree with base excess and anion gap in dehydrated calves with diarrhea. *Bull Vet Ins Pulawy*, 2007. **52**: p. 83-87.
- [42] Çitil, M., Arslan, M. Ö., Güneş, V., & Erdoğan, H. M. (2004). Neonatal buzağı ishallerinde Cryptosporidium ve Eimeria enfeksiyonlarının rolü. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg*, *10*(1), 59-64.
- [43] Sen, I., Altunok, V., Ok, M., Coskun, A., & Constable, P. D. (2009). Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *234*(7), 926-934.
- [44] Tosun, H. and Ş.A. Gönül, E. coli O157: H7'nin Aside Tolerans Kazanması ve Asidik Gıdalarda Önemi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 2003. **1**(10): p. 10-17.
- [45] Acres, S.D., Enterotoxigenic Escherichia coli infections in newborn calves: a review. *Journal of dairy science*, 1985. **68**(1): p. 229-256.
- [46] Coşkun, A. and K. Uğur, Tokat Bölgesindeki Neonatal Buzağı İshallerinin Etiyolojisinin Belirlenmesi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 2018. **8**(1).
- [47] Estes, M.K. and J. Cohen, Rotavirus gene structure and function. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1989. **53**(4): p. 410-449.
- [48] Matson, D. O., Estes, M. K., Burns, J. W., Greenberg, H. B., Thniguchi, K., & Urasawa, S. (1990). Serotype variation of human group A rotaviruses in two regions of the USA. *Journal of Infectious Diseases*, *162*(3), 605-614.
- [49] Mebus, C. A., Underdahl, N. R., Rhodes, M. B., & Twiehaus, M. J. (1969). Calf diarrhea (scours): reproduced with a virus from a field outbreak.

- [50] Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (Eds.). (2006). *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences.
- [51] Lorenz, I., J. Fagan, and S.J. More, Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. *Irish veterinary journal*, 2011. **64**(1): p. 9.
- [52] Murphy, F., E. Gibbs, and M. Horzinek, Student MJ Veterinary Virology. *A Division of Harcourt Brace Company 1999, USA*, p: 402, 1999. **4**.
- [53] Alkan, F.Y., Buzagı ishallerinde rotavirus ve corona virusların rolü.
- [54] Mebus, C. A., Stair, E. L., Underdahl, N. R., & Twiehaus, M. J. (1971). Pathology of neonatal calf diarrhea induced by a reo-like virus. *Veterinary Pathology*, **8**(5-6), 490-505.
- [55] Snodgrass, D. R., Fahey, K. J., Wells, P. W., Campbell, I., & Whitelaw, A. (1980). Passive immunity in calf rotavirus infections: maternal vaccination increases and prolongs immunoglobulin G1 antibody secretion in milk. *Infection and immunity*, **28**(2), 344-349.
- [56] Moon, H., Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: a review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1978. **172**(4): p. 443-448.
- [57] Ramig, R.F., Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of virology*, 2004. **78**(19): p. 10213-10220.
- [58] Liu, L., Hägglund, S., Hakhverdyan, M., Alenius, S., Larsen, L. E., & Belák, S. (2006). Molecular epidemiology of bovine coronavirus on the basis of comparative analyses of the S gene. *Journal of clinical microbiology*, **44**(3), 957-960.
- [59] Cho, Y. I., Sun, D., Cooper, V., Dewell, G., Schwartz, K., & Yoon, K. J. (2012). Evaluation of a commercial rapid test kit for detecting bovine enteric pathogens in feces. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, **24**(3), 559-562.
- [60] Cho, K. O., Halbur, P. G., Bruna, J. D., Sorden, S. D., Yoon, K. J., Janke, B. H., ... & Saif, L. J. (2000). Detection and isolation of coronavirus from feces of three herds of feedlot cattle during outbreaks of winter dysentery-like disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **217**(8), 1191-1194.
- [61] Elmasoğlu, I.E., Akut ishalleri buzağılarda serum demir, bakır ve çinko konsantrasyonlarının değerlendirilmesi. 2008, Adnan Menderes Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- [62] Schultze, B., Gross, H. J., Brossmer, R., & Herrler, G. (1991). The S protein of bovine coronavirus is a hemagglutinin recognizing 9-O-acetylated sialic acid as a receptor determinant. *Journal of Virology*, **65**(11), 6232-6237.
- [63] Constable, P.D., Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2009. **25**(1): p. 101-120.
- [64] Akgül, G., Mecitoğlu, Z., Ertürk, A., ÇATIK, S., Temizel, E. M., Gülyaz, V., ... & Şentürk, S. (2013). Isolation of first local coronavirus from cattle with winter dysentery in Turkey. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **32**(2), 63-70.
- [65] Kozat, S. and İ. Tuncay, Prevalance of Rotavirus, Coronavirus, Cryptosporidium spp., Escherichia coli K 99, and Giardia lamblia pathogens in neonatal calves with diarrheic in Siirt Region. *Van Veterinary Journal*, 2018. **29**(1).

- [66] Cotton, J.A., J.K. Beatty, and A.G. Buret, Host parasite interactions and pathophysiology in Giardia infections. *International journal for parasitology*, 2011. **41**(9): p. 925-933.
- [67] Ford, B.J., The discovery of Giardia. Microscope-Chicago, 2005. **53**(4): p. 161-167.
- [68] Feng, Y. and L. Xiao, Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. *Clinical microbiology reviews*, 2011. **24**(1): p. 110-140.
- [69] Meyer, E. and S. Radulescu, Giardia and giardiasis, in Advances in parasitology. 1979, Elsevier. p. 1-47.
- [70] St, G. J., Couture, Y., Dubreuil, P., & Frechette, J. L. (1987). Diagnosis of Giardia infection in 14 calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **191**(7), 831-832.
- [71] Santin, M., Trout, J. M., Xiao, L., Zhou, L., Greiner, E., & Fayer, R. (2004). Prevalence and age-related variation of Cryptosporidium species and genotypes in dairy calves. *Veterinary parasitology*, **122**(2), 103-117.
- [72] Panciera, R., R. Thomassen, and F. Garner, Cryptosporidial infection in a calf. *Veterinary Pathology*, 1971. **8**(5-6): p. 479-484.
- [73] Fayer, R., Taxonomy and species delimitation in Cryptosporidium. *Experimental parasitology*, 2010. **124**(1): p. 90-97.
- [74] De la Fuente, R., Luzon, M., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Garcia, A., Cid, D., Orden, J. A., ... & Gomez-Bautista, M. (1999). Cryptosporidium and concurrent infections with other major enterophatogens in 1 to 30-day-old diarrheic dairy calves in central Spain. *Veterinary parasitology*, **80**(3), 179-185.
- [75] Fayer, R., Santín, M., Trout, J. M., & Greiner, E. (2006). Prevalence of species and genotypes of Cryptosporidium found in 1–2-year-old dairy cattle in the eastern United States. *Veterinary parasitology*, **135**(2), 105-112.
- [76] O'Hara, S.P. and X.-M. Chen, The cell biology of Cryptosporidium infection. *Microbes and infection*, 2011. **13**(8-9): p. 721-730.
- [77] Foster, D. and G.W. Smith, Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2009. **25**(1): p. 13-36.
- [78] Thompson, R.A., C.S. Palmer, and R. O'Handley, The public health and clinical significance of Giardia and Cryptosporidium in domestic animals. *The veterinary journal*, 2008. **177**(1): p. 18-25.
- [79] Laurent, F., McCole, D., Eckmann, L., & Kagnoff, M. F. (1999). Pathogenesis of Cryptosporidium parvum infection. *Microbes and Infection*, **1**(2), 141-148.
- [80] Klein, D., Kern, A., Lapan, G., Benetka, V., Möstl, K., Hassl, A., & Baumgartner, W. (2009). Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and Cryptosporidium parvum in faecal samples of calves. *The veterinary journal*, **182**(3), 484-486.
- [81] Coskun, A. and K. Uğur, Tokat Bölgesindeki Neonatal Buzağı İshallerinin Etiyolojisinin Belirlenmesi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 2018. **8**(1): p. 75-80.
- [82] Sevinc, F., K. Irmak, and M. MSevinc, The prevalence of Cryptosporidium parvum infection in the diarrhoeic and non-diarrhoeic calves. *Revue de médecine vétérinaire*, 2003. **154**(5): p. 357-362.
- [83] Thomson, S., Hamilton, C. A., Hope, J. C., Katzer, F., Mabbott, N. A., Morrison, L. J., & Innes, E. A. (2017). Bovine cryptosporidiosis: impact, host-parasite interaction and control strategies. *Veterinary research*, **48**(1), 42.
- [84] Ozougwu, J., Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 2017. **4**(8): p. 13-24.

- [85] Schaer, M., Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği. 3 ed. Vol. Karaciğer Hastalıkları. 2019: Nuri Altuğ. 253.
- [86] Kiernan, F., XXIX. The anatomy and physiology of the liver. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 1833(123): p. 711-770.
- [87] Jesudason, D., Need, A. G., Horowitz, M., O'loughlin, P. D., Morris, H. A., & Nordin, B. E. C. (2002). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone*, 31(5), 626-630.
- [88] Grodzki, K., R. Lechowski, and M. Lenarcik, The biochemical profile of calves' liver in the course of diarrhea during the first 10 days of life. *Polskie archiwum weterynaryjne*, 1991. 31(3-4): p. 49-63.
- [89] Lewis, L., R. Phillips, and C. Elliott, Changes in plasma glucose and lactate concentrations and enzyme activities in the neonatal calf with diarrhea. *American journal of veterinary research*, 1975. 36(4 Pt. 1): p. 413-416.
- [90] Stiglmaier-Herb, M. T., Pospisichl, A., Hess, R. G., Bachmann, P. A., & Baljer, G. (1986). Enzyme histochemistry of the small intestinal mucosa in experimental infections of calves with rotavirus and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Veterinary pathology*, 23(2), 125-131.
- [91] Marcos, E., Mazur, A., Cardot, P., & Rayssiguier, Y. (1990). Serum apolipoproteins B and A-I and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids*, 25(9), 575-577.
- [92] Huang, X. J., Choi, Y. K., Im, H. S., Yarimaga, O., Yoon, E., & Kim, H. S. (2006). Aspartate aminotransferase (AST/GOT) and alanine aminotransferase (ALT/GPT) detection techniques. *Sensors*, 6(7), 756-782.
- [93] Ersoy, O., Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 2012. 12(3).
- [94] Turgut, K., Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. Baskı ed. Karaciğer Hastalıkları ve Testleri. 2000: Bahçivanlar Basım. 203-257.
- [95] Wang, X., J.R. Chowdhury, and N.R. Chowdhury, Bilirubin metabolism: applied physiology. *Current Paediatrics*, 2006. 16(1): p. 70-74.
- [96] Nguyen, P., Leray, V., Diez, M., Serisier, S., Bloc'h, J. L., Siliart, B., & Dumon, H. (2008). Liver lipid metabolism. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 92(3), 272-283.
- [97] Lopes-Virella, M. F., Stone, P., Ellis, S., & Colwell, J. A. (1977). Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clinical chemistry*, 23(5), 882-884.
- [98] Redgrave, T., D. Roberts, and C. West, Separation of plasma lipoproteins by density-gradient ultracentrifugation. *Analytical biochemistry*, 1975. 65(1-2): p. 42-49.
- [99] Hatch, F.T. and R.S. LEES, Practical methods for plasma lipoprotein analysis, in Advances in lipid research. 1968, Elsevier. p. 1-68.
- [100] Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 1972. 18(6): p. 499-502.
- [101] İleri-Büyükoğlu, T., Şahinduran, Ş., Sezer, K., & Güldür, T. (2009). Evaluation of changes in serum lipoprotein and apolipoprotein patterns in cows with ketosis. *American journal of veterinary research*, 70(5), 563-570.
- [102] Şendur, M.A.N. and A. Gürlek, Yaşlıda Hiperlipidemi ve Tedavisi.
- [103] Yalçın, A. And M. Çetin, *Plazma Lipoproteinleri Ve Klinik Önemi. J Fac Vet Med*, 2001. 20: P. 123-129.
- [104] Fidancı, D.U.R., And A.A. Kilinç, Veteriner Biyokimya Ana Bilim Dalı.

- [105] Lipid, O.A.T.H., Lipoprotein ve Apolipoproteinler. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2009: p. 39-56.
- [106] Georgila, K., D. Vyrla, and E. Drakos, Apolipoprotein AI (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers*, 2019. **11**(8): p. 1097.
- [107] Bauchart, D., Durand, D., Laplaud, P. M., Forgez, P., Goulinet, S., & Chapman, M. J. (1989). Plasma lipoproteins and apolipoproteins in the preruminant calf, *Bos spp*: density distribution, physicochemical properties, and the in vivo evaluation of the contribution of the liver to lipoprotein homeostasis. *Journal of lipid research*, *30*(10), 1499-1514.
- [108] Meral, Ö., N. Ercan, and U. Fidancı, Lipid peroxidation level and antioxidant enzyme activities in septicemic calves. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2017. **64**(3): p. 161-164.
- [109] Murch, O., M. Collin, and C. Hinds, Lipoproteins in inflammation and sepsis. I: p. 33.
- [110] Basoglu, A., I. Camkerten, and M. Serving, Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement single radial immunodiffusion. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 1999. **54**: p. 9-10.
- [111] Aydoğdu, U., Coşkun, A., Yıldız, R., Güzelbekteş, H., & Şen, İ. (2018). Changes of hematological parameters and serum iron levels in calves with systemic inflammatory response syndrome. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, *34*(1), 56-59.
- [112] Izzo, M. M., Kirkland, P. D., Mohler, V. L., Perkins, N. R., Gunn, A. A., & House, J. K. (2011). Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Australian veterinary journal*, *89*(5), 167-173.
- [113] Dărăbuş, G., Oprescu, I., Morariu, S., Mederle, N., Imre, K., Imre, M., & Brudiu, I. (2009). The study of some haemathological parameters in infection with cryptosporidium spp. And other enteropathogens in calves. *Lucrari stiintifice-universitatea de stiinte agricole a banatului timisoara, medicina veterinara*, *42*(1), 5-15.
- [114] Stockham, S., Hematologic changes due to bacterial infections. *Schalms Veterinary Hematology*. 5th ed. *Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia*. 1344p, 2000: p. 38-43.
- [115] Şahal, M., Yeni doğan ishalleri buzağuların klinik bulguları ve asit baz dengesi dikkate alınarak sodyum bikarbonat ve elektrolitik sıvılarla sağaltımı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1994. **41**(3-4): p. 509-525.
- [116] Öcal, N., Duru, S. Y., Bağcı, B., & Gazyağcı, S. (2006). İshalleri buzağularda asit-baz dengesi bozukluklarının saha şartlarında tanı ve sağaltımı. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *12*(2), 175-183.
- [117] Coles, E.H., Veterinary clinical pathology. *Veterinary clinical pathology*., 1967.
- [118] Klee, W., Aspekte der Behandlung neugeborener Kälber mit akutem Durchfall. *Journal für die Großtierpraxis*, 1989(5): p. 6-9.
- [119] Hartmann, H. and S. Reder, Effect of dehydration on functional indicators of fluid metabolism in calves and the efficacy of rehydration with crystalline or colloidal saline infusions. *Tierarztl Prax*, 1995. **23**: p. 342-350.
- [120] Başer, D.F. and T. Civelek, Akut İshalleri Neonatal Buzağularda Venöz Asit-Baz Durumu ve Renal Fonksiyon Arası Korelasyon. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2013. **6**(1): p. 25-31.
- [121] Şentürk, S., Buzağı İshallerinde Sıvı Tedavisi. *J Fac Vet Med*, 2001. **20**: p. 161-167.

- [122] Turgut, K., Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. baskı. Konya: Bahçivanlar Basım San AŞ, 2000.
- [123] Nassaji, M. and R. Ghorbani, Plasma lipid levels in patients with acute bacterial infections. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2012. **42**(3): p. 465-469.
- [124] Alvarez, C. and A. Ramos, Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clinical chemistry*, 1986. **32**(1): p. 142-145.



İZİNLER

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

03.01.2018

Sayı : 65202830-060.04.04-131
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın Doç.Dr. Onur BAŞBUĞ
Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları AD

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.01.2018 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Doç.Dr. Onur BAŞBUĞ'un yürütcülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Vet.Hek. Sefer TÜRK 'ün 29.12.2017 tarih ve 97 sayılı "Neonatal Buzağı İshallerinde Karaciğer ve Lipid Profili Üzerine Araştırılması." İsimli Yüksek Lisans Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bulent SARAC
Üye

Prof. Dr. İhsan HUBEZOĞLU
Üye

Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye

Yrd.Doç.Dr. Ahmet Duran ATAŞ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Sengiz GÜNEY
Üye

Yrd.Doç.Dr. Erhan YÜKSEL
Üye

Yrd.Doç.Dr. Erkan GÜMÜŞ
Üye

Yrd.Doç.Dr. Hakan İŞİDAN
Üye

Yrd.Doç.Dr. M. Cander KARAYİĞİT
Üye

Uz.Vet.Hek. Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekilli

Hilmi GÜL
Sivil Üye

Özcan KARATAŞ
Sivil Üye

Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Sefer TÜRK
Doğum Yeri ve Tarihi	Tokat-1990
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü , 58140-Sivas
E-posta Adresi	seferturk@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Tokat Turhal Anadolu Lisesi, 2008
Lisans	Ankara Üniversitesi, 2015
Yüksek Lisans	Sivas Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019
Ünvan	Araştırma Görevlisi

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma Görevlisi, 2018-
-------------------------	----------------------------