



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**İSHALLİ BUZAĞILARDA SİSTATİN C'NİN BAZI  
HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE  
İLİŞKİSİ**

Veteriner Hekim Mohanad MAKDAM  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN  
VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSHALLİ BUZAĞILARDA SİSTATİN C'NİN BAZI  
HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE  
İLİŞKİSİ**

Veteriner Hekim Mohanad MAKDAM  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2019-8147 numaralı proje olarak desteklenmiştir

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalında Veteriner Hekim Mohamad MAKDAM tarafından hazırlanan “*İshalli Buzağularda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/10/2019

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Zahid Tefvik AĞAOĞLU

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Süleyman KOZAT

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*İshalli Buzağularda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi*" başlıklı tezimin; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mohanad MAKDAM

Tarih: 25 / 09 / 2019

İmza:



## TEŐEKKÖR

Tez danıŐmanlıđımı űstlenerek araŐtırma konusunun seĉimi ve yűrűtűlmesi sırasında deđerli bilim insanı, bilgisini benimle her zaman paylaŐan ve desteđini benden esirgemeyen sayın hocam Doĉ. Dr. Yıldıray BAŐBUĐAN'a teŐekkűr etmeyi bir borĉ bilirim. İĉ Hastalıkları Anabilim Dalı'nın deđerli űđretim űyeleri ve araŐtırma gűrevlilerine, tűm hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, dostlarıma ve meslektaŐlarıma sonsuz teŐekkűr ederim.



## ÖZET

**Makdam M., İshalli Buzağılarda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Bu çalışmada yenidoğan ishallerli buzağılarda sistatin C'nin (Cys-C) bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı. Van YUHADYEK tarafından 28.03.2019 tarih ve 2019/03 sayılı etik kurul izni ile çalışma onayı alındı. Araştırmanın hayvan materyalini farklı ırk, cinsiyet ve yaşlarda (0-30 günlük) 10 adet sağlıklı ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 22 adet ishallerli buzağı oluşturdu. Buzağıkların genel muayeneleri yapıldı. Yapılan etiyolojik muayenede ishallerli buzağıklarında 3 adet *Giardia*, 5 adet *E. coli* K99, 8 adet *Coronavirus*, 7 adet *Rotavirus* ve 1 adet *Cryptosporidium* etkileri tespit edildi. Hem kontrol grubu sağlıklı buzağıkların hem de tedavi öncesi ishallerli buzağıkların hematolojik (WBC, Neu, Lym, Eo, Mo, RBC, MCV, MCHC, Hct, Hb), biyokimyasal (glikoz, TP, Alb, BUN, Cr, CK ) ve kan gazı (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, baz, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup>) düzeyleri belirlendi. İshallerli buzağıkların kontrol grubuna göre hematolojik parametrelerden WBC, Neu, Hct, Hb düzeylerinde (p<0.05) ve biyokimyasal parametrelerden BUN (p<0.01) ve Cr (p<0.05) düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artış tespit edildi. Alb (p<0.05) ve glikoz düzeyinde ise (p<0.01) azalma görüldü. Kan gazı analizleri açısından kontrol grubuna göre K<sup>+</sup> (p<0.05) düzeyinde artış, pH, pO<sub>2</sub> ve baz düzeylerinde (p<0.05) azalma tespit edildi. İshallerli buzağıklarında Cys-C düzeyi değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli artış tespit edildi (p<0.01). Sonuç olarak; bu çalışmada elde edilen Cys-C düzeyinin buzağıklar için referans oluşturabileceği; bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle Cys-C arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişkinin olmadığı, ishallerli buzağıklarında Cys-C düzeyinin belirlenmesinin hastalığın teşhis, tedavi ve prognozu açısından önemli bir parametre olabileceği; ancak konuyla ilgili olarak daha fazla araştırma yapılması gerektiği kanaati oluştu.

**Anahtar Kelimeler:**Yenidoğan buzağı, İshal, Sistatin C

## ABSTRACT

**Makdam M., Relationship between Cystatin C with some hematological and biochemical parameters in neonatal calf diarrhea. Van Yuzuncu Yil University, Instituted of Health Sciences M. Sc. Thesis in Department of Veterinary Internal Medicine, Van, 2019.** The purpose of this research is to determine the relationship between cystatin C (Cys-C) and some hematologic and biochemical parameters in neonatal calves diarrhea. The research topic has been approved by Van YUHADYEK at 28.03.2019 and numbered as 2019/03. In this research the animal material of the study was obtained from different breeds, genders and ages (0-30 days) 10 samples have been taken from healthy neonatal calves and 22 samples from diarrhea calves which didn't received any medicine. Otherwise, the general examination has been done for all the calves. Furthermore, by performing etiological examination on the diarrhea calves 3 Giardia, 5 *E. coli* K99, 8 Coronavirus, 7 Rotavirus ve 1 Cryptosporidium have been detected. The levels of hematologic (WBC, Neu, Lym, Eo Mo, RBC, MCV, MCHC, Hct, Hb), biochemical (glucose, TP, Alb, BUN, Cr, CK) and blood gas (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, base, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup>) have been determined for both healthy calves and neonatal calves diarrhea. Depending on the control group, we have observed that the neonatal calves diarrhea hematologic parameters WBC, Neu, Hct, Hb levels (p<0.05) and biochemical parameter BUN (p<0.01) and Cr (p<0.05) level statistically have been increased. On the other hand, Alb (p<0.05) and glucose (p<0.01) levels have been decreased. In term of blood gas analysis and depending on the control group the level of K<sup>+</sup> (p<0.05) has been increased, the levels of pH, pO<sub>2</sub> and base (p<0.05) have been decreased. We evaluate the Cys-C level in the neonatal calves diarrhea and we have found that Cys-C level is statistically increased this was detected comparing to the control group (p <0.01). As a result; in this research the obtained level of Cys-C can be used as reference for calves; statistically there is no relationship between Cys-C and some of the hematologic and biochemical parameters, the Cys-C level in the calves diarrhea is an important parameter it can be used to determine the diagnosis, treatment and prognosis of the disease; but still much more research about the topic should be done.

**Key Words:** Neonatal calf, Diarrhea, Cystatin C

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XI
TABLolar LİSTESİ .....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Buzağılarda İshale Neden Olan Faktörler .....	2
2.1.1. Bakteriyel etkenler.....	2
2.1.2. Viral etkenler .....	5
2.1.3. Paraziter etkenler .....	7
2.1.4. Diğer etkenler.....	11
2.2. İshalin Patogenizi.....	12
2.2.1. Malabsorbsiyon.....	13
2.2.2. Ozmotik.....	13
2.2.3. Sekretuvar.....	13
2.2.4. Anormal bağırsak hareketleri.....	14
2.2.5. Artmış hidrostatik basınç.....	14
2.2.6. Gastrointestinal inflamasyon .....	14
2.3. İshalin Oluşumu.....	15
2.4. Teşhis ve Klinik Patoloji.....	16
2.5. Sistatin C .....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. Gereç .....	25
3.1.2. Hayvan Materyali.....	25
3.1.2. Çalışmada kullanılan cihazlar .....	25



3.2. Yöntem .....	25
3.2.1. Klinik muayeneler.....	25
3.2.2. Kan örneklemeesi.....	25
3.2.3. Etiyolojik muayeneler.....	26
3.2.4. Hemotolojik analizler.....	26
3.2.5. Biyokimyasal analizler.....	26
3.2.6. Kan gazı analizi.....	27
3.2.7. Serolojik analizler.....	27
3.3. İstatistiksel Analizler.....	27
4. BULGULAR .....	28
4.1. Klinik Bulgular .....	28
4.2. Laboratuvar Bulguları .....	29
4.2.1. Hematolojik bulgular.....	29
4.2.2. Biyokimyasal bulgular.....	30
4.2.3. Kan gazı bulguları.....	31
4.2.4. Etiyolojik bulgular .....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR .....	46
ÖZGEÇMİŞ .....	53
EKLER.....	54
EK 1. Etik Kurul Başvuru Onay Belgesi.....	54
EK 2. Etik Kurul Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	55
EK 3. Tez Orijinallik Raporu.....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Alb</b>	: Albumin
<b>AMP</b>	: Adenosin monofosfat
<b>BToV</b>	: Bovine Torovirus
<b>C. jejuni</b>	: Campylobacter jejuni
<b>C. parvum</b>	: Cryptosporidium parvum
<b>C. perfringens</b>	: Clostridium perfringens
<b>CK</b>	: Kreatin kinaz
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>Cys-C</b>	: Sistatin C
<b>E. bovis</b>	: Eimeria bovis
<b>E. coli</b>	: Escherichia coli
<b>E. zuernii</b>	: Eimeria zuernii
<b>Eo</b>	: Eozinofil
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>H<sup>+</sup></b>	: Hidrojen
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Bikarbonat
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>Lym</b>	: Lenfosit
<b>Mo</b>	: Monosit
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>Neu</b>	: Nötrofil
<b>pCO<sub>2</sub></b>	: Kısmi karbon dioksit basıncı
<b>pO<sub>2</sub></b>	: Kısmi oksijen basıncı
<b>RBC</b>	: Eritrosit sayısı
<b>S. dublin</b>	: Salmonella dublin

<b>S. enterica</b>	: Salmonella enterica
<b>S. typhimurium</b>	: Salmonella typhimurium
<b>sCr</b>	: Serum kreatinin
<b>Tp</b>	: Total protein
<b>WBC</b>	: Total lökosit sayısı



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	<i>Giardia duodenalis</i> 'in iletim döngüleri.....	9
Şekil 2.	İnsan Cys-C 'nin dimerik formu .....	22
Şekil 3.	İmmunokromotografik metoda göre etiyolojik muayene örneği.....	26
Şekil 4.	ELISA yöntemiyle Cys-C'nin belirlenmesi .....	27



## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Ana patojenler için klinik bulgular ve hastalık paterni .....	10
<b>Tablo 2.</b>	Buzağılarda ishal oluşumunu etkileyen faktörler .....	11
<b>Tablo 3.</b>	İshalli buzağılarda hidrasyon durumunun değerlendirilmesi için rehber	17
<b>Tablo 4.</b>	GFH 'de Cys-C ve Cr karşılaştırması .....	23
<b>Tablo 5.</b>	Çalışma grubunun etiyolojik verileri .....	29
<b>Tablo 6.</b>	Kontrol ve çalışma grubunun hematolojik verileri.....	29
<b>Tablo 7.</b>	Kontrol ve çalışma grubunun biyokimyasal verileri .....	30
<b>Tablo 8.</b>	Kontrol ve çalışma grubunun kan gazı verileri.....	31
<b>Tablo 9.</b>	Cys-C ile pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , baz, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , BUN, Cr, Hct ve Hb arasında korelasyon analizi.....	32

## 1. GİRİŞ

İshal, yenidoğan buzağı ölümlerinin en büyük sebeplerinden biridir. Buzağılarda görülen ishal olguları en çok doğum sonrası ilk 30 güne kadar olan süreçte ortaya çıkar ve 3 aya kadar da görülebilir (McGuirk, 2008; Furman ve ark., 2011; Muktar ve ark., 2015).

İshal; buzağılarda hem enfeksiyon (virüsler, bakteriler ve paraziter), hem de enfeksiyon olmayan faktörlere bağlı olarak meydana gelir (Kozat S, 2000; Altuğ ve ark., 2013; Cho ve Yoon, 2014).

Buzağı ishallerinin, sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından biri olduğu, yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiği ve önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bildirilmektedir. Hayvan sağlığını korumak ve verimliliği arttırmak için buzağı ölümlerin kontrol altına almak çok önemlidir. Yüksek buzağı ölüm oranları sürüdeki; buzağı sayısı, çalışan performansı, sert hava koşulları ve yaşamın ilk 4 haftasını kapsayan yenidoğan dönemi ile ilgilidir. Strese maruz kalma ishale bağlı ölümleri artırır ve bu nedenle çiftçilerin sekonder çevresel faktörlerin etkilerini göz ardı etmemeleri önemlidir (Altuğ ve ark., 2013; Uetake, 2013).

İshal yenidoğan buzağuların en ciddi sorunlardan biridir. Buzağular yaşamın ilk ayında ishale en yatkın evreleri olupbu sorun yaşla birlikte azalır (Uhde ve ark., 2008). Buzağı ishalleri dünya çapında süt çiftlikleri yetiştiriciliğinde en önemli sorunlardan biridir. İshal; yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle sığır yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu ekonomik kayıplar; düşük büyüme oranları, tedavi maliyetleri ve etkilenen buzağuların bakımı için harcanan zamandan kaynaklanmaktadır (Cho ve ark., 2010; Klein ve ark., 2014; Meganck ve ark., 2015). Yenidoğan buzağı ölümlerinin önlenmesi için erken teşhis, immunoglobulinlerin pasif transferini yetersiz alan buzağuların tedavisi tavsiye edilir (Kozat S, 2000; Altuğ ve ark., 2013; Uetake, 2013).

Bu çalışmada ishalin buzağılarda sistatin C'nin (Cys-C) bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğan buzağular özellikle enteropatojenik enfeksiyonlara duyarlıdır (Meganck ve ark. 2015). Patojenlerin dışında, ishalin patogeneğinde özellikle enfeksiyöz olmayan, işletme ve hayvan sahibine ait faktörleri, özellikle doğumla ilgili yönetim, kolostrum yönetimi, buzağı barınma, beslenme ve hijyen önemlidir (Uhde ve ark., 2008; Klein ve ark., 2014). Yenidoğan buzağularda ishal karmaşık, çok faktörlü ve dinamik bir sorundur ve esasen konağın direnci (yani aktif ve pasif bağışıklık) ve patojen arasındaki denge ile ilişkilidir (Meganck ve ark., 2015).

### 2.1. Buzağularda İshale Neden Olan Faktörler

İshal enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bakteriyel etkenlerden; *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella*, *Clostridium* ve *Campylobacter*; viral etkenlerden ise; *reo-like* (*Bovine Rotavirus*), *Bovine Coronavirus*, *Bovine Viral Diarrhea Virus*, *Coronavirus-like virus*, *Adenovirus*, *Parvovirus*, *Enterovirus* ve *Astrovirus*, bunlara ilaveten *Bovine Torovirus* ve *Caliciviruses* (*Bovine Norovirus* ve *Nebovirus*) gibi yeni enterik etkenler bildirilmiştir (Luna, 2008; Cho ve Yoon, 2014). Paraziter ve protozoa etkenlerden ise *Cryptosporidium*, *Toxocara* ve *Eimeria*'ların yol açtığı saptanmıştır. Fakat yaşamın ilk dört haftasında genellikle *E. coli*, *Cryptosporidium*, *Rota* ve *Coronavirus*'ların neden olduğu ishallere rastlanıldığı bildirilmektedir (El Hassan, 2009; Muktar ve ark., 2015). Bu enfeksiyöz etkenler tek başlarına ve/veya miks enfeksiyonlar şeklinde buzağularda ishale neden olmaktadır (Foster ve Smith, 2009; Altuğ ve ark., 2013; Cho ve Yoon, 2014; Muktar ve ark., 2015; Gomez ve Weese, 2017). Enfeksiyöz ishal hem besi hem da süt sığırcılığının en büyük sağlık sorunlarından biri oluşturmaktadır. Süt işletmelerinde buzağı ölümlerinin yarısından fazlasını ishale bağlı olarak meydana gelmektedir (Foster ve Smith, 2009). Birden fazla patojenin eşzamanlı veya ardışık görülmesi morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (Meganck ve ark. 2015).

#### 2.1.1. Bakteriyel etkenler

Bakteriler bağırsak mukozasını istila etmeleri, enterotoksin üretmeleri, prostaglandin ve oluşan yangıya yanıt olarak hipersekresyona ve villöz epitel hücrelerin

tahrip edilmesine bağlı olarak malabsorbsyona ve bunun sonucunda ishal oluşmaktadır (Luna, 2008).

### ***Escherichia coli***

*Escherichia coli* tanımlanması için kullanılan üç ana antijeni vardır: "O" veya somatik antijenler, kapsüller veya mikro kapsüller olarak ortaya çıkan "K" antijenleri ve "H" veya flagella antijenleridir (Gay, 1965).

Sığırlar *E. coli* başlıca rezervuarıdır (Zhao ve ark., 2003). Hem besi hem de süt buzağılarının epidemiyolojik çalışmaları *E. coli* 'yi yaşamın ilk 4 gününde meydana gelen yenidoğan buzağı ishalinin ana nedeni olarak göstermektedir. Çevre kirliliği yüksekse *E. coli* organizmaları aynı anda yutulur ve iki virölans faktörü K99 fimbria ve ısıya dayanıklı toksin varlığından kaynaklanan hastalıkları oluşturur. Patojenik olmayan *E. coli* oldukça yaygın olduğu için bu iki virölans faktörünün varlığı gösterilemedikçe tanısasal bir test olarak dışkı muayanesi çok az değere sahiptir. *E. coli* K99 1 ile 4 günlük yenidoğan buzağılarda sulu ishal, dehidrasyon ve genel durum bozukluğuna neden olur (Foster ve Smith, 2009; Cho ve ark., 2010).

*Escherichia coli*'de patojenik *E. coli* mukozaya yapışır, bağırsak lümeninde çoğalır, güçlü bir enterotoksin üretir ve bunun ardından bağırsak mukozasından aşırı sıvı sekresyonunu uyarır. Bu sıvı kaybı ishale neden olur ve sıklıkla yenidoğan buzağılarda dehidrasyon ve yüksek ölüm oranlarına yol açar (Khan ve Khan, 1991).

Buzağılarda *E. coli*'e bağlı ishal ile en sık ilişkili antijen K99 ve daha uygun bir şekilde F5 olarak bilinir, genellikle F5 ile birlikte F41 ve 987P antijenleri buzağı *E. coli* izolatlarında da bulunabilir. İnce bağırsağın distal kısmı düşük pH (6.5'ten az) nedeniyle en uygun *E. coli* kolonizasyon ortamıdır. Bakteriler bağlanmak için K99 antijenini ifade eder. Bağırsak epitelini üzerinde kolonileştiği gibi ısıya dayanıklı toksin *E. coli* tarafından uyarılır ve sekresyon ishale neden olur (Foster ve Smith, 2009; Muktar ve ark., 2015). Yenidoğan buzağılar doğumdan sonraki ilk 4 gün içinde *E. coli* enfeksiyonuna en yatkındır ve enfeksiyon olursa sulu ishal gelişir (Cho ve ark., 2010). Fimbrial yapışma F5 (K99) bakteriyel hücrelerin, jejunum veya ileumun epitel hücrelerinin yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanmasını teşvik eder ve bakteriyel enterotoksin ayrıca epitel



hücrelerine zarar vererek sıvı sekresyonu ve ishal yapar (Muktar ve ark., 2015). Verilere göre sığırlarda *E. coli* O157: H7 prevalans oranlarının birkaç yıl önce tahmin edilenden çok daha yüksek olduğunu bildirilmektedir (Zhao ve ark., 2003).

### ***Salmonella***

*Salmonella* türleri, özellikle buzağular farklı çiftliklerden toplanması, süt ikamesi diyetleriyle yoğun olarak beslenen hayvanlarda ishal ve septisemiye neden olabilir (Uhde ve ark., 2008). *Salmonella* enfeksiyonları insanda olduğu gibi tüm hayvan türlerinde dünya çapında meydana gelir. Genellikle gram negatif, spor oluşturmeyen fakültatif anaerob ve hareketli bakterilerdir. Enfeksiyonlar genellikle sindirim sistemi ile sınırlıdır ama bazen kas-iskelet ve sinir sistemleri de etkilenir (Luna, 2008).

*Salmonella* cinsinde bilinen yaklaşık 2.500 farklı serovartip vardır. İzole edilen en yaygın serotip *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*)'dur. *S. typhimurium* DT104 yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı birçok direnç gösterir. *Salmonella enterica* (*S. enterica*), çok çeşitli konakçıların gastrointestinal yolunu kolonize eder. Sığırlarda *S. enterica* serovar, *S. typhimurium* ve *Salmonella dublin* (*S. dublin*) en sık görülen salmonella tipleridir. Sığırlarda akut ishal hastalığı en sık *S. typhimurium* ve en sık görülen *S.dublin* sistemik hastalıktır. *Salmonella* enfeksiyonunun neden olduğu ishal, fibrin ve kan varlığında sulu ve sümüklü ishal ile karakterizedir (Cho ve ark., 2010; Muktar ve ark., 2015).

Çubuk şeklindeki bu gram negatif organizmalar genellikle hareketlidir ve bulantı, kusma, kramp ve ishal ile gastroenterit meydana getirir (Khan ve Khan, 1991). Akut ishal en çok *S. typhimurium*'a bağlı olarak görülür ve sistemik hastalık *S. dublin* ile ilişkilendirilir. 3 haftalıktan küçük olan buzağulara genellikle *Salmonella* bulaşır. Hasta buzağularda sıklıkla gözlenen lezyonlar ince bağırsak mukozasında psödomembran ve mezenterik lenf yumrularının büyümesi görülmektedir. Ayrıca *Salmonella* buzağularda en önemli ishal nedenlerinden biridir. *Salmonella* klinik görünümü fibrin ve kan varlığında sulu ve mukoid ishal ile karakterizedir (Cho ve ark., 2010). Salmonelloz'lu buzağularda septisemik ve ölüm riski bulunur veya ekstremitelerin nekrozu oluşur, özellikle de ayaklar, kuyruk ve kulak ucu görünür. Kronik bağırsak enfeksiyonlar klinik belirtiler olmadan olabilir (Muktar ve ark., 2015).

## ***Campylobacter***

*Campylobacter* türlerinden özellikle *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) buzağılarda ishale neden olabilir, ek olarak *Campylobacter* buzağılarda bağırsak yangısına katkıda bulunma riskine neden olur, buzağılar *Campylobacter spp.* için bir rezervuar görevi görebilir ve insan enfeksiyonu kaynağı olabilir. *Campylobacter* türleri genellikle sığır bağırsak kanallarında yaşar, özellikle de buzağılarda (Muktar ve ark., 2015).

## ***Clostridium***

*Clostridia* türü herhangi bir bakteri türünden en fazla sayıda toksin üretir ve hayvanlarda şiddetli hastalıklara neden olur. *Clostridia*, spor oluşturan gram pozitif anaerobik bakterilerdir. Tüm dünyada sığır çiftlikleri ortamında yaygın olarak dağıtılmaktadırlar. *Clostridial* toksinleri gastrointestinal hastalıklara yol açmaktadır. Organizmanın bağırsakta bulunması hastalıklara neden olmak için yeterli değildir. *Clostridial* toksinler, alfa (CPA), beta (CPB), epsilon (ETX) ve iota olmak üzere 4 ana toksinin üretilmesine göre 5 toksin tip (A, B, C, D ve E) olarak sınıflandırılır (Luna, 2008; Muktar ve ark., 2015). *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) çevrede yaygındır (örneğin toprakta ve lağımında) ve hayvanların gastrointestinal kanalında yaygın olarak bulunur (Selim ve ark., 2017).

### **2.1.2. Viral etkenler**

Buzağılarda birçok virus ishale yol açmaktadır. İshalli yenidoğan buzağılarda rol oynayabilen bazı virüsler ya birincil patojenler ya ortak enfeksiyon ajanları olarak etkiler (Gomez ve Weese, 2017). *Rota* ve *Coronavirus* yenidoğan hayvan ishallerinin en sık tespit edilen viral nedenleridir (Luna, 2008). Viral enfeksiyonlar hücresel işlevi değiştirir. Epitel hücre katmanlarının bütünlüğü başlangıçta sağlam iken kısa bir süre sonra enfeksiyona bağlı olarak bağırsak lümenine pullar halinde dökülür (deskuamat). Viral enfeksiyona bağlı epitel hücrelerinin fonksiyonel değişikliklerinin anormal emilim ve sekresyondan sorumlu olduğu düşünülür ve bağırsak lümeninde sıvı birikmesiyle dengesizlikle sonuçlanır ve ishale katkıda bulunur (Luna, 2008).

## ***Rotavirus***

*Rotavirus* üç önemli antijenik özelliğe sahip olan zarfsız RNA virüsleridir: Grup A rotavirus'leri buzağılarda ana patojenlerdir, Grup B'nin ikincil bir rolü vardır. A grubu rotavirus'ler, 6 yapısal viral proteini (VP1 ile VP4, VP6 ve VP7) ve 6 yapısal olmayan proteini (NSP 1 ile NSP 6) kodlayan 11 zincirli çift RNA grubundan oluşur. *Bovine rotavirus* tipik olarak 3 haftalık buzağılarda ishale neden olur (Gomez ve Weese, 2017).

*Rotavirus*'un yenidoğan buzağı ishalinde önemli bir etiyolojik rolü vardır (Khan ve Khan, 1991). *Rotavirus* ilk spesifik viral nedenlerden biriydi ve başlangıçta yenidoğan buzağı ishal virüsü olarak bilinmekteydi. Virüs tipik olarak 6 günde en yüksek oluşur ve 3 haftadan küçük olan buzağıları etkiler. *Rotavirus*'un özellikle genç buzağılarda ince bağırsağın epitelini hedef alır (Khan ve Khan, 1991). Virüsün alınmasından sonra inkübasyon süresi yaklaşık 24 saattir ve komplike olmayan olgularda 2 gün içinde sürer (Foster ve Smith, 2009). Buzağılarda gastrointestinal pH çok geniş aralıktaki değere sahip olduğundan alınan süt *Rotavirus*'lerin üremesi için iyi bir ortam oluşturmaktadır (Cho, 2012).

## ***Coronavirus***

*Coronavirus* çok çeşitli konakçıları enfekte edebilen tek iplikli RNA virüsleridir. Hayvan *Coronavirus*'leri 3 antijenik gruba ayrılır: Grup 1'de hemaglutinin-esteraz yoktur, Grup 2'de hemaglutinin-esteraz vardır ve *Bovine Coronavirus* bulunur ve grup 3'te enfeksiyöz bronşit virüsü de dahil olmak üzere avian virüsleri bulunur. *Bovine Coronavirus* yenidoğan buzağılarda ishal, kış dizanteri ve solunum yolu hastalığı gibi sığırlarda gastrointestinal ve solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilidir (Gomez ve Weese, 2017).

## ***Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV)***

BVDV, Flaviviridae ailesine ait bir Pestivirus bilinmektedir. BVDV, sığırların en yaygın bulaşıcı hastalıklarından biri sayılır. BVDV enfeksiyonunun patogenezi karmaşıktır ve gebelik öncesi ve sonrası enfeksiyon farklı sonuçlar verir. Gebelik sırasında enfeksiyonlu anneden fetüsün enfeksiyonuna neden olur; bu fetüsün ölümü

veya teratojenik etkiler veya sürekli olarak enfekte olan buzağların doğumu ile sonuçlanabilir ve aynı zamanda enfeksiyonun sürekliliği erken gebelikte fetal enfeksiyondan kaynaklanır (Lanyon ve ark., 2014).

### ***Bovine torovirus (BToV)***

BToV *Coronaviridae* familyasındaki *Torovirus* cinsinde sınıflandırılır. BToV ishali ve sağlıklı buzağların dışkıında tespit edilmektedir (Cho, 2012; Gomez ve Weese, 2017). BToV hem doğal hem de deneysel koşullar altında buzağlarda hafif ile orta dereceli ishal yapabilir (Cho, 2012). Doğal enfeksiyon genellikle 2 ile 5 günlük buzağlarda ortaya çıkar ancak 4 aya kadar olan buzağların duyarlı olduğu görülür. İshali buzağlar 1 aylık BToV'nin ana kaynağı olarak görülmektedir (Gomez ve Weese, 2017).

### **2.1.3. Paraziter etkenler**

İshale neden olan en yaygın paraziter ajanlar *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Eimeria* ve *Toxocara vitulorum* gibi parazitlerdir (Göz ve ark., 2006).

### ***Cryptosporidium***

*Cryptosporidium* dünyanın birçok yerinde buzağlarda en önemli enteropatojenlerden biridir (Xiao ve ark., 1993). *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*), feko-oral yolla yayılan bir protozoondur (Göz ve ark., 2006). Süt buzağlarında *C. parvum* en sık görülen gastrointestinal patojenlerden biridir. *Cryptosporidium* çeşitli hayvan türlerinde şiddetli akut ishale neden olur. Buzağlarda *C. parvum* 1-4 haftalık buzağı ishaliyle ilişkili en önemli protozodur (Foster ve Smith, 2009; Cho ve ark., 2010).

Sığırlarda genellikle yaklaşık 24 tür *Cryptosporidium* vardır, bunlardan *C. parvum*, *C. bovis*, *C. ryanae*, ve *C. andersoni* tarafından enfekte edilir ve *C. parvum* ishali için primer nedeni olarak düşünülmektedir (Cho ve ark., 2010).

### ***Eimeria (koksidiyosis)***

Sığır koksidiyozu *Eimeriidae* ailesinin protozoan parazitlerinden kaynaklanır. Morfolojik ve fizyolojik kriterlere göre 21 farklı türün, sığırları etkilediği bilinmektedir. Koksidiyozun klinik görünümü farklı *Eimeria spp.*'nin doğal patojenitesine bağlıdır. İki tür, *Eimeria zuernii* (*E. zuernii*) ve *Eimeria bovis* (*E. bovis*)'in oldukça patojenik olduğu bilinir. Mukuslu ve kanlı ishal ile ilişkili morbidite ve hatta mortaliteye neden olur (Göz ve ark., 2006; Farkas ve ark., 2007).

Sığırlarda *E. bovis* ve *E. zuernii*'nin klinik koksidiyoz oluşturmayı 17 gün sürer ve genellikle ilk enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığın önemi, düşük yem tüketimi, zayıf yem dönüşümü, yavaş kilo alımı ve diğer enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıktır. Enfeksiyon her yaştaki buzağılarda görülebilir ancak 3 haftalık ile 6 aylık hayvanlarda daha şiddetlidir. Salgımlar özellikle doğumdan sonraki ilk ay ortaya çıkar. İnkübasyon süresi 17 ile 21 gündür (Göz ve ark., 2006; Farkas ve ark., 2007).

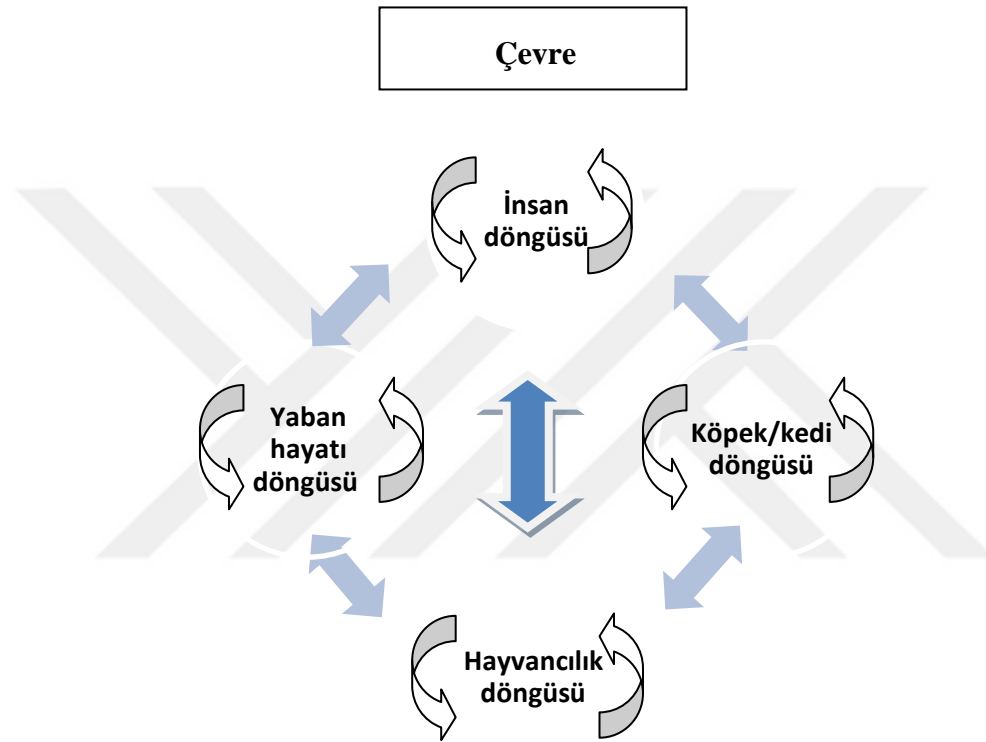
### ***Giardia***

*Giardia*'nın hayvanlarda hastalık yapma potansiyeli hakkında çok fazla tartışma mevcuttur ve *Giardia* enfeksiyonu buzağılarda ishal nedeni olarak yer almaktadır (Xiao ve ark., 1993). Protozoan parazit *Giardia duodenalis* (syn. *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*) yakın zamanda evcil sürülerin önemli bir paraziti olarak ortaya çıkmıştır. Birçok raporda *Giardia* enfeksiyonlarının kuzu ve buzağılarda %100'e varan sıklıkta meydana geldiği ifade edilmektedir (O'Handley ve ark., 2001). Sığırlarda enfeksiyon ile bağlı olarak *Giardia intestinalis* ile aynı cinste olan *Giardia bovis* neden olarak bildirilmektedir (Göz ve ark., 2006). *Giardia spp.* ve *Cryptosporidium spp.*'nin bulaşmasının, kontamine yiyecek, ya da suların alınmasıyla, konakçıdan konakçıya doğrudan geçiliği veya biyolojik vektörlerden yoluyla olabileceği bildirilmektedir (Gow ve Waldner., 2006).

Buzağı ishalinde *Giardia* etiyolojik olarak tek başına veya diğer enterik patojenlerle birlikte görülebilmektedir (Siwila, 2017). *Giardia* genellikle hayatı tehdit eden bir enfeksiyon değildir, ancak ince bağırsakların mukozal yüzeyinin kolonizasyonu

nedeniyle kilo kaybı, kronik ishal ve yaygın bir mikrovillus atrofisine neden olur (Luna, 2008). Özellikle 6 aylıktan küçük olanlarda mukuslu sulu dışkı atılımı parazit enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir (Siwila, 2017).

*Giardia*'nın konakçıya özgü ve zoonotik topluluklarını koruduğuna inanılan dört ana iletim döngüsü vardır: insan döngüsü, hayvancılık döngüsü, köpek/kedi döngüsü ve yaban hayatı döngüsü (Şekil 1) (Siwila, 2017).



**Şekil 1.** *Giardia duodenalis*'in iletim döngüleri (Siwila, 2017).

Bu parazit 14 günlük buzağılarda erken tespit edilebilir. Her yaşta görülebilir ancak en sık 2-3 ay buzağılarda görülür. Mukoid ve yağlı dışkı, kilo kaybı ve büyüme geriliği ana hastalık belirtileridir (Göz ve ark., 2006). 4 günlük yaştaki buzağı *Giardia* ile enfekte olabilir ve enfeksiyonlar 4 aydan fazla sürebilir. Enfekte buzağı ve kuzularda ishal gelişebilir. Bu nedenle hayvancılıkta sağlık açısından *Giardia* enfeksiyonları önemli olabilir, ayrıca enfeksiyonlar performans kayıplarına neden olabileceği gibi ekonomik olarak önem arz eder (O'Handley ve ark., 2001).

**Tablo 1.** Ana patojenler için klinik bulgular ve hastalık paterni (Bazeley, 2003).

<b>Ajan</b>	<b>Etkilenen yaş</b>	<b>Zoonoz</b>	<b>Klinik bulgular ve hastalık paterni</b>
<i>E. coli</i>	<5 gün	Hayır	<i>E. coli</i> soyları, bol sulu ishale sonuçlanır. Hızlı dehidrasyon ve asidozis. Çoğu durumda dehidratasyon ve asidozun düzeltilmesi ile iyileşir
<i>Rotavirus</i>	5-14 gün (daha büyük olabilir)	Hayır	Buzağı ishalinin en sık görülen nedeni. Aşırı ishal. Dehidrasyon ve asidozis. Ölüm oranı %5 ile 60. Çoğu durumda dehidrasyon ve asidozun düzeltilmesi ile iyileşir. Artmış insidans veya hastalık salgını olarak çıkar
<i>Coronavirus</i>	7-14 günler (daha büyük olabilir)	Hayır	Aşırı ishal, dehidrasyon ve asidozis. Bazı vakalar tedaviye rağmen cevap vermemektedir
<i>Cryptosporidia</i> örneğinin, <i>C. parvum</i>	Çoğunlukla 1-3 hafta	Evet	Aşırı ishal. Mortalite oranı tek enfeksiyonda düşüktür ancak karışık enfeksiyonlarda daha yüksektir. Dehidrasyon ve asidozis. Bazı yaşa bağlı bağışıklık
<i>Coccidia</i> örneğinin, <i>E. bovis</i> , <i>E. zuernii</i> ve <i>E. alabamensis</i>	17-21 gün arası	Hayır	Karın ağrısı ve tenesmus, hafif ateş. Kan, mukus ve mukozal atıklar ile bol ishal. Dehidrasyon. İnsidans mevsim boyunca yükselir ve %100'e yaklaşabilir. Kronik gelişme geriliği takip edebilir
<i>Salmonella</i> İngiltere'de çoğunlukla <i>S. dublin</i> ve <i>S. typhimurium</i>	<3 hafta herhangi bir yaş	Evet	Septisemi. Ölüm oranı yüksek Depresyon, ateş, anoreksi. Kan, mukus ve mukozal atıkların olduğu sulu ishal. Dehidrasyon, çöküş, ölüm. Ölüm oranı yüksek olabilir

#### 2.1.4. Diğer etkenler

Yetersiz kolostrum alımı, zayıf temizlik işleri, stres, aşırı kalabalık barındırma, soğuk hava ve doğum sonrası göbek kordonu dezenfeksiyonunun yapılmaması gibi pek çok faktörün ishal oluşumunda etkili olduğu ifade edilmektedir (Altuğ ve ark., 2013; Muktar ve ark., 2015).

**Tablo 2.** Buzağılarda ishal oluşumunu etkileyen diğer faktörler (Bazeley, 2003).

<b>Kolostrum durumu</b>	Kolostrum; buzağılar için <i>Salmonella</i> türleri, <i>Rotavirus</i> , <i>Coronavirus</i> ve <i>E. coli</i> 'nin patojenik suşları ile bu organizmalara karşı spesifik immünoglobulinler içeriyorsa enfeksiyona karşı koruyacaktır
<b>Hastalığın seyri esnasında araya giren diğer hastalık</b>	Genellikle risk faktörleri (ör. Zayıf hijyen ve düşük kolostrum alımı). Yatma süresini artırarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalmayı artırabilir (örn. Eklem hastalıkları) veya buzağı canlılığını ve/veya hastalığa karşı direnci azaltabilir (örneğin buzağı pnömonisi, BVDV)
<b>Stres (karıştırma, pazarlama, taşıma, süttten kesme, üşütme, uzaklaştırma, kastrasyon)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Stres, bağışıklık tepkisini ve enfeksiyona direnci azaltan bir hormon olan kortizolün salgılanmasına neden olur</li><li>- Karıştırma, pazarlama ve taşıma bulaşıcı ajanlara maruz kalmayı artırır</li><li>- Taşıma ve karıştırma iştahı azaltabilir</li><li>- Isı düzenleme genç buzağılarda tam olarak gelişmemiştir, bu nedenle hipotermiye karşı hassastır ve daha sonra zayıf olurlar</li><li>- Yetersiz havalandırma ve buzağı ahırın drenajı gibi kötü çevresel koşullar stresin diğer bir nedenidir</li></ul>
<b>İz element/vitamin eksikliği</b>	
Selenyum / E vitamini	-Buzağı ishali ile doğrudan ilişkisi yoktur, ancak eksiklik yenidoğan hastalığına bağlı morbiditeyi artırabilir. Düşük Nötrofil (Neu) işlevi ve immün yanıt nedeniyle enfeksiyona direnç azalır. Mevsimlik
İyot	-İyot eksikliği olan buzağılar genellikle ölü olarak doğar fakat canlı olanlar doğumda zayıf olabilir. Bu hayvanlar ayakta durmaz veya ememez ve dolayısıyla yenidoğan enfeksiyonlarına karşı oldukça hassastır. Subklinik hastalık önemli olabilir
Vitamin A	-Eksikliği doğumdaki zayıflık ve körlük ile ilişkilidir. Ayrıca düşük kolostrum kalitesiyle de ilişkilidir



## 2.2. İshalin Patogenizi

Bağırsakların temel fonksiyonlarından birisi iyonların ve besin çözeltilerinin seçici aktif transferi ve buna takip eden suyun pasif hareketidir (Stephen, 2001). Bağırsakta sıvı taşınmasının düzenlenmesi için enterositler yanında birçok faktör etkilidir. Bunlar enterik sinir sistemi ve mikro sirkülasyonun anatomisi de dahil olmak üzere açıktır. Son olan sıvı alımında çok önemli bir rol oynar (Stephen, 2001).

Gastrointestinal mikroflora konakçı sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar; bunlar vitamin ve enerji sağlamak, bağırsak dokusunun ve bağışıklık sisteminin gelişimini kolaylaştırmak, lokal ve distal organlardaki enflamatuvar yanıtları değiştirmek, bağırsak epitel yüzeyindeki besinler ve bağlanma yerleri için patojenlerle rekabet etmektedir. Buzağı ishaline geleneksel odaklanma bireysel patojenler üzerinde olmasına rağmen diğer türlerde mikrobiyal popülasyonların sağlıkta ve hastalıkta önemli bir rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmektedir. Aksi takdirde “disbiyoz” olarak bilinen bu ekosistemin bozulması gastrointestinal bozuklukları tetikleyebilir (Gomez ve ark., 2017).

Farklı noktalarda bağırsak sistemi boyunca absorpsiyon ve sekresyon arasındaki denge korunur. Bu durum mukoza epitelinin hem yapısı hem de fonksiyonundaki farklılıkları yansıtmaktadır (Stephen, 2001).

İshal, bağırsakta sekresyonun artışı ve sıvıların emiliminin azalmasını içerir ve bununla birlikte bağırsak içeriğinin geçişi artmasıyla emilim azalır. Dışkı sıvı ve elektrolit kaybının yol açtığı ciddi dehidrasyon, sık görülen bir komplikasyon ve aynı zamanda oral ve intravenöz sıvı tedavisi için birincil endikasyonudur (Berchtold, 2009). Hücre içi potasyumun hücre dışına hareketi ve bu iyonların ishal sırasında vücuttan atılması ishale halsizliği şiddetlenir (Dawes ve ark., 2014).

İshal, sindirim sistemi disfonksiyonunun klinik bir işaretidir. Yeni doğan buzağuların bağırsak kanalının patojenik bakterilere veya virüslere veya sindirilemeyen besin maddelerine tepki gösterdiği ana mekanizmalardan biri hipersekresyon ve bağırsak emiliminin nispi eksikliği olarak sıvı, elektrolit ve besin kaybına neden olur ve

sonuç olarak ishal oluşur (El Hassan, 2009) Yenidoğan ruminantlarda ishal mekanizmaları:

### 2.2.1. Malabsorbsiyon

İshal artmış sekresyonun veya bağırsakta emilimin azalmasının bir sonucudur (Bouda ve ark., 1997). Sıvıların bozulan reabsorbsiyonu hastanın sıvı dengesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bazı ishal patojenleri, *Rotavirus* ve *Coronavirus* enfeksiyonlarında gözlemlendiği gibi bağırsak villusların atrofiye olması, sindirim ve absorpsiyonu etkiler (Heller ve Chigerwe, 2018).

### 2.2.2. Ozmotik

Bağırsak lümeni içindeki artan solütler, lümen içine ozmotik olarak daha fazla su çekerek hastanın dehidrasyona neden olur (Heller ve Chigerwe, 2018). Emilmeyen besinlerin ozmotik etkisi bağırsaktaki suyu tahliye eder ve ishali daha da şiddetlendirir (Bouda ve ark., 1997). Buzağı ishalinin erken aşamalarında oluşan sıvı ve elektrolit kayıpları, esas olarak sekretuar ve çok daha az oranda ozmotik kaynaklıdır (Berchtold, 2009). Laktik asit üreten ve daha düşük pH'da yaşayan bakteriler ortaya çıkar. Lümenal laktik asitteki artışla eş zamanlı olarak intralümenal ozmotik basıncın artmasıyla sekresyonun artmasına neden olur. Bu iki etki devam eden metabolik asidoz ve sistemik dehidrasyona katkıda bulunur (Holland, 1990).

### 2.2.3. Sekretuar

*Escherichia coli* gibi bakteriler ve bir dereceye kadar *Salmonella spp.* artan bağırsak salgılarını uyararak enterotoksinleri salgılayarak yenidoğan isheline neden olur. Bu değişikliklere adenosin monofosfat döngüsü veya guanosin 4,5-monofosfat döngüsü, kalmodulin ve protein kinaz aktivitesindeki değişiklikler aracılık eder. Hücre yapısı etkilenmez ancak membran pompalarının aktivitesi değişir ve bu nedenle sodyum ( $\text{Na}^+$ ), klor ( $\text{Cl}^-$ ) ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) salgılanması artar (Bouda ve ark., 1997). Bazı patojenler sekretuar isheline neden olur; ince bağırsak enterositlerinin sıvının emiliminden yerine  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  ve suyun net sekresiyona bağırsak lümenine geçmesine neden olur. *E. coli* gibi spesifik patojenler, adenosin monofosfat (AMP) döngüsünü uyarır, bu

neden bağırsak lümenine  $Cl^-$ ,  $Na^+$  ve  $K^+$  salgılanmasını arttırır, böylece bağırsak lümenine su çeker (Smith, 2009; Heller ve Chigerwe, 2018).

Enterik virüsler (*Rotavirus*, *Coronavirus*) ve protozoa (*Cryptosporidium spp.*), emici villöz epitel hücrelerinin tahrip olması sonucu yenidoğan ishaline yol açar. *Rotavirus* ve *Coronavirus* nedeniyle ishal olur çünkü hem bağırsak sekresyonu devam eder hem de emilim bozulur (Bouda ve ark., 1997).

#### **2.2.4. Anormal bağırsak hareketleri**

Bağırsak geçiş süresi kısılmasından dolayı besinleri sindirmek ve emilimi için yetersiz zaman nedeniyle sindirim ve emilimin zayıf olmasına neden olabilir (Heller ve Chigerwe, 2018). Doku iyileşmesi, dokunun rejenerasyon kapasitesine bağlıdır (yani, bağırsak duvarını kaplayan hücrelerin değiştirilmesi). Villöz atrofi, ince bağırsak hücrelerine (örn. *Rotavirus* ve *Coronavirus*) kolonize olan enfeksiyöz etkenlerin üremesi sonucunda görülür. İshal, etkenler elimine edildikten sonra da bir süre devam edebilir (Bazeley, 2003).

#### **2.2.5. Artmış hidrostatik basınç**

Kalp yetmezliği, böbrek hastalığı ve karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere bu durumlarda bağırsak içindeki hidrostatik basıncı artırabilir ve sonuç olarak suyun hücre dışı dokudan bağırsak lümenine akmasına neden olabilir ve ishale yol açar (Heller ve Chigerwe, 2018). Bağırsak mukozasının yangısı *Salmonellosis* ve *Clostridiosis* belirtisidir, bunun için emici hücreleri yok ederek, prostaglandin üretimini artırarak bağırsak duvarındaki mukoza gözenek büyüklüğünü ve hidrolik basıncı artırarak ishale katkıda bulunur ve mukozal salgı mekanizmalarını uyarır (Bouda ve ark.,1997; Santos ve ark., 2003).

#### **2.2.6. Gastrointestinal inflamasyon**

Yenidoğan buzağılarda *E. coli*'in hızlı çoğalması, septisemi veya ölümcül enteritise neden olabilir (Alo ve ark., 2018). *C. perfringens* C tipi yenidoğan buzağılarda nekrotik enterite neden olur (Mukhtar ve ark., 2015).

Gastrointestinal sistemin veya peritonun yangısı, yukarıdaki ishal mekanizmalarının tümünü şiddetlendirebilir. Bağırsak geçirgenliği artışı veya bağırsak duvarı içindeki hidrostatik basınç artışı lümen sıvı kaybını artırabilir. Ek olarak prostaglandin üretimi lümen içine sıvı salgılanmasını uyarır. Bağırsak duvarının enflamatuar hücreler tarafından sızması ayrıca bağırsak hareketliliğini bozabilir, bağırsak salgısını artırabilir ve emilim fonksiyonunu azaltabilir (Heller ve Chigerwe, 2018).

### 2.3. İshalin Oluşumu

İshal patogeneğinde en önemli değişiklikler bağırsak mukozası işlevinde görülür (Bouda ve ark.,1997). Enfeksiyöz bir ajanın patojenitesi önce bağırsakta kolonileşme ve sonra yerleşen dokuyu yok etme kabiliyeti ile ilgilidir ve bunun iki yolu vardır; ya lokal (ince veya kalın bağırsakta) ya da septisemik yayılmasıyla gerçekleşir (Bazeley, 2003).

$\text{Na}^+$  ve bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) iyonları ve suyun önemli ve net kayıplarından dolayı metabolik asidozis ve dehidrasyona sebep olur. İshal devam ettikçe bu durum kötüleşir (El Hassan, 2009).

Metabolik asidoz, ishal ile  $\text{HCO}_3^-$  kaybının neden olduğu, zayıf perfüzyonlu dokularda laktik asit birikmesi, zayıf perfüze böbreklerde asit atılımının azalması ve emilmeyen besin maddelerinin fermentasyonunun bir sonucu olarak kolonda organik asit üretimi ile ishalin sürekli bir komplikasyonudur (Bouda ve ark.,1997).

Elektrolit ve sıvı kaybına ek olarak ishalden etkilenen buzağular normal miktarda süt tüketmez ve tüm besin maddelerinin sindirilebilirliği belirgin şekilde azalır. İshal devam ettikçe tüm besin maddelerinin net kaybı ve vücut ağırlığında sürekli bir kayıp vardır. Bu negatif durum dengesini "fizyolojik açlık" olarak adlandırmaktadır (El Hassan, 2009; Radostits, 1975).

Genel olarak ishal buzağularındaki asidozun patogenetik mekanizmalarından bağırsakta bikarbonat kaybı ve organik asit birikimidir (Lorenz, 2006). Ek olarak buzağı yaşı metabolik asidozun şiddetini tahmin etmek için gösterge olabilir çünkü yaşamın ilk haftası ishalleri buzağularda benzer klinik belirtilere sahip daha büyük buzağularda daha az

asidoz oluşur (Trefz ve ark., 2012). Dehidrasyon durumunda böbrek perfüzyonunun azalması ve dolayısıyla hidrojen iyonlarının atılmaması durumu daha da kötüleştirebilir. Doku hipoperfüzyonunu takiben anaerobik glikolizden L-laktat oluşumu uzun zamandır yenidoğan ishallerde buzağılarda yüksek anyon açığı asidozun ana nedeni olarak kabul edilmiştir (Lorenz, 2006).

D-Laktat buzağılarda metabolik asidozun önemli bir nedenidir ve D-laktik asit ishallerde buzağılarda metabolik asidozun patogenezinde önemli bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Laktik asidoz kan serumu içindeki yüksek L-laktat veya/ve D-laktat konsantrasyonlarının yükselmesinin bir sonucudur. L-laktat doku hipoperfüzyonu veya dokuya düşük oksijen beslemesi nedeniyle anaerobik metabolizma ile oluşur. D-laktat ise bakteriyel metabolizmanın bir yan ürünüdür. D-Laktat kolondaki mikrobiyal flora tarafından üretilir ve sindirememeye ve malabsorbsiyona yol açan koşullarda şiddetlenir (Lorenz, 2006; Bednarski ve Kupczynski., 2015; Heller ve Chigerwe, 2018).

Asit-baz dengesinin yorumlanması geleneksel olarak plazmadaki pH ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonu, baz fazlalığı ve anyon açığı değişikliklerine dayanır (Bednarski ve Kupczynski., 2015).

#### **2.4. Teşhis ve Klinik Patoloji**

Yenidoğan buzağı isheline karşı önlem almak için teşhis ve çiftlik sahibiyle görüşme yapılması ile başlanmalıdır (Meganck ve ark., 2015). İshallerde buzağılarda erken teşhis ve yapılan etkili tedavi ile mortaliteyi azaltabilir; genel olarak erken teşhisten beklenen sonuçlar mevcut olgularla ilişkili kayıpları azaltır ve yeni olguların oluşmasını önler (McGuirk, 2008; Smith, 2012). Farklı mikroorganizmaların neden olduğu klinik belirtiler benzerdir ve etiyolojik bir tanı ancak laboratuvarında mümkündür (Uhde ve ark., 2008). Bağırsak patojenlerini belirlemek için çoğu veteriner teşhis laboratuvarındaki numuneleri test ederken birçok teknik kullanır. Teşhis sonuçlarının örnek alma zamanı, kullanılan laboratuvar yöntemleri ve örneklerin türü ve kalitesi gibi birçok faktörden etkilenebileceği belirtilmelidir (Cho ve Yoon, 2014). Yenidoğan ishallerde buzağılarda teşhis işlemleri için klinik olarak yaş, aşı kaydı ve klinik bulgular gereklidir (Cho ve Yoon, 2014).

Fiziksel muayenede buzağının hidrasyon durumu, hayvanın gözleri, eklemleri, göbek yapıları ve davranışının değerlendirilmesi, uygulayıcının buzağıyı doğru bir şekilde değerlendirmesine ve gerekli tedavi müdahalelerini tanımlamasına yardımcı olacaktır. Hayvanın ağırlığını değerlendirmek yararlı olabilir, çünkü akut sıvı kaybı karşısında kilo kaybı hidrasyonun doğru bir göstergesidir. Fiziksel muayenede vücut ağırlığının %5'inden daha az dehidrasyon güvenilir şekilde tespit edilemez ve vücut ağırlığının %12'sinden fazla dehidrasyon genellikle ölümcüldür (Tablo 3.) (Dawes ve ark., 2014).

**Tablo 3.** İshalli buzağılarda hidrasyon durumunun değerlendirilmesi için rehber (Dawes ve ark., 2014).

Dehidrasyon	Davranış	Göz çukurluğu	Deri elastikiyeti / saniye
% < 5	Normal	0	<1
% 6 - % 8 (hafif)	Hafif depresif	2 - 4 mm	1-2
% 8 - % 10 (orta)	Depresif	4 - 6 mm	2-5
% 10 - % 12 (şiddetli)	Komada	6 - 8 mm	5-10
% > 12	Komada/ölü	8 - 12 mm	> 10

İlgili bulaşıcı ajan veya ajanların belirlenmesi, önleyici tedbirlerin planlanması ve hastalığın kontrol edilmesi için önemlidir, Bununla birlikte bir ajan belirlendikten sonra bireyde veya sürüde ishalden sorumlu olup olmadığını belirlemek zordur, çünkü ajanlar çoğu sağlıklı buzağılarda da bulunur (Uhde ve ark., 2008).

Hematokrit (Hct) ve total protein (Tp) doğumdan hemen sonra veya kısa bir süre sonra buzağı ishal riski değerlendirilmesinde önemli prognostik göstergelere sahip olabilir, buna ilaveten kan üre nitrojen (BUN) konsantrasyonu, bununla birlikte Hct ve Cl değerleri prognostik olarak önemli olduğu bildirilmektedir. (Seifi ve ark., 2006). Hct ve Tp sırasıyla anemi ve hipoproteinemi seviyesinin değerlendirmesinde yardımcı olur. Enfeksiyöz enterit durumlarda düşük Hct gastrointestinal sistemdeki kan kaybından veya kronik hastalık anemisinden kaynaklanabilir. Gastrointestinal sistemden kan kaybı durumunda hem Hct hem de serum Tp eşzamanlı olarak azalır (Heller ve Chigerwe, 2018).

Kan gazı analizi, kan pH'sının ve asit-baz durumunun değerlendirilmesini sağlar. Yenidoğan ve genç buzağular, enterit durumlarında metabolik asidoz yaygındır. Kan gazı analizi kan pH'mın bir değerlendirmesini sağlar ve kan gazı analizörleri sıklıkla analizlerinde ana elektrolitleri içerir, bu da K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> durumunun değerlendirilmesine izin verir. Asidozlu hastalarında kandaki Na<sup>+</sup> seviyelerini değerlendirirken Na<sup>+</sup>'un hücre dışı değişimini dikkate almak önemlidir (Heller ve Chigerwe, 2018). Kanın hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin rutin test edilmesi veteriner hekimlere birkaç saat içinde yararlı bilgiler sağlayabilir (Seifi ve ark., 2006).

Asit baz durumu vücudun HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/ pCO<sub>2</sub> tamponlama sisteminin, hücre dışı sıvı bölmesi içinde serbestçe dolaşan hidrojen (H<sup>+</sup>) iyonlarını nötralize etme kabiliyetini tanımlar. Normal olarak H<sup>+</sup> konsantrasyonu vücut sıvılarında son derece düşük seviyelerde tutulur. Bununla birlikte pH metrenin ruminal ve idrar pH'sini ölçümede kan ölçümüne göre daha doğru olduğu kanıtlanmaktadır (Dawes ve ark., 2014).

Şiddetli dehidrasyon buzağularda kan L-laktat seviyelerini belirgin şekilde arttırmış olabilir. Çoğu laktat analizörünün sadece L-laktat rapor ettiğini ve D-laktat etmemektedir (Heller ve Chigerwe, 2018). İshal sırasında elektrolit ve su kaybını, ve süt alımını azaltdığında dehidrasyon, güçlü iyon asidozu, elektrolit anormallikleri, artan D-laktat konsantrasyonları ve negatif bir enerji dengesi (anoreksi ve besin emiliminden) ile sonuçlanır (Smith, 2009).

Son yıllarda ishal oluşumunda en fazla rol oynadığı bilinen etkenlerin dışkıdan hızlı etiyolojik teşhisine olanak sağlayan immunokromotografik test kitlerinin yüksek bir duyarlılıkla, kolayca ve laboratuvar ortamı gerekmeksizin saha şartlarında uygulanabileceği ifade edilmektedir. Buzağı dışkılarında immunokromotografik testlerin *Coronavirus*, *Rotavirus*, *E. coli* K99 ve *C. parvum* için %86.7-100 oranında spesifiktir (Altuğ ve ark., 2013; Gomez ve ark., 2013).

Belirgin bir hipertermi >40.5 ile 41 °C, *E. coli*, *Salmonella* veya *Coronavirus* şüphesi ve ayrıca etkilenen buzağularda yüksek ölüm oranına yol açabilir. Buna karşılık düşük ölüm oranı rotavirus'un ihtimal olduğunu göstermektedir (Millemann, 2009).

İshal oluşumu ile birlikte kısa sürede şekillenen sıvı kaybına bağlı olarak gelişen hipovolemi sonucu böbrek yetmezliği, elektrolit kaybına  $\text{HCO}_3^-$  ve/veya yer değişimlerine ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ) bağlı olarak gelişen metabolik asidozis ve hiperkalemi sonucu oluşan kalp blokajına bağlı olarak ölümler gözlenebilir. Böbrekler idrar üretimini azaltarak ishalde artan sıvı kaybını telafi eder (Berchtold, 2009; Altuğ ve ark., 2013). Yenidoğan ishallerde buzağılarda asit-baz dengesindeki değişikliklerden düşük pH, bikarbonat seviyesi, kısmi oksijen basıncı, oksijen ile hemoglobin (Hb) doygunluğu ve düşük baz rezerviyle ortaya çıkar, bu değişiklikler telafi edilmemiş metabolik asidozun özelliğidir. Bu tür bozuklukların ana nedeni dışkı ile bikarbonat ve elektrolit (özellikle  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonları) kaybıdır (Sobiech ve ark., 2013). İshal sırasında dehidrasyonlu buzağılarda serum glukoz,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmektedir (Berchtold, 2009).

İshallerde buzağılarda metabolik asidoz gelişimi rol oynayan dışkıda  $\text{HCO}_3^-$  iyonlarının kaybı, dehidratasyon ve azalan böbrek kan akımıyla ilişkili  $\text{H}^+$  iyonlarının renal atılımının azalması ve plazmada tanımlanamayan organik asitlerin varlığı ile ilişkisi bilinmektedir (Berchtold, 2009). Yenidoğan ishallerde hiperkalemik buzağılarda dehidrasyon ve böbrek fonksiyonunun eşlik eden bozulması önemli bir özelliği olarak tanımlanmaktadır, hiperkalemi oluşumunda rol oynayabiliği  $\text{K}^+$  azalan böbrek atılımı düşünülmektedir (Berchtold, 2009; Trefz ve ark., 2013). İshal, dehidrasyon ve metabolik asidoz doğurur ve depresyona, kardiyak veya böbrek yetmezliğine yol açar (Milleman, 2009). Böbrekler, idrar üretimini azaltarak ishalde artan sıvı kaybını telafi eder, ancak kayıplar sıvı alımını aşarsa dehidrasyon izlemektedir (Berchtold, 2009).

Her iki böbreğin tüm nefronlarında bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) denir. GFH, böbrek fonksiyon testleri arasında en sık kullanılan testlerden birisidir. Ayrıca sağlıklı ve hastalıklı dönemde total böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgusudur (Ustaalioglu ve ark., 2015).

Son birkaç yılda GFH ile Cys-C arasındaki korelasyonu inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (Etem ve ark., 2015). GFH'nın ölçülmesi böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bu



yöntemde emek yoğun ve zaman alıcıdır ve günlük uygulamada rutin kullanım için uygun olmayan bir yöntemdir. Glomerüler filtrasyon, nefron fonksiyonunun ilk aşamasıdır ve GFH'nın ölçümü veya GFH ile sabit bir ilişki taşıyan bir değişken, böbrek hasarının şiddeti ve ilerleyişi en faydalı klinik göstergesini sağlar, ancak değerlendirme için teknik olarak zor ve pratik olmayabilir. Akut ve kronik böbrek hastalığını teşhis etmek için kullanılan ana parametreler arasında dolaşımdaki kreatinin (Cr) ve BUN konsantrasyonları ve idrarla özgül ağırlık yer alır (Almy ve ark., 2002; Cobrin ve ark., 2013; Ghys ve ark., 2014).

Son yıllarda böbrek hasarını ortaya koyan BUN ve Cr gibi rutin parametrelerin yanı sıra böbrek hasarını erken teşhisinde rol oynayan Cys-C böbrek hasarını ortaya koymak için kullanılmaya başlamıştır. Cys-C akut ve kronik böbrek yetmezliğini erken teşhis etmek için kullanılabilir yeni keşfedilen bir biyolojik belirleyicidir.

Bazı çalışmalar bu biyomarkırların Cr ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonunun daha iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir, ancak kullanımı için yapılan bilimsel çalışmalar sınırlıdır (Cobrin ve ark., 2013; Nakhjavan-Shahraki ve ark., 2017). Serum kreatinin (sCr) ölçümü yaş, cinsiyet, kas kütlesi gibi bir çok değişkenden etkilenmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı erken dönemde sCr değerlerinin dikkat çekici düzeyde değişmediği bir çok araştırmada görülmektedir (Etem ve ark., 2015).

Cys-C serum konsantrasyonu cinsiyet, yaş veya kas kütesinden bağımsızdır, yani tipik olarak GFH değerlendirmesi yansıtmaktadır (Onopiuk ve ark., 2015). GFH ölçülebilme için sCr ve BUN konsantrasyonunun endirekt belirteçleri olarak kolayca kullanılır ve yaygın olarak bulunur. Serum konsantrasyonları, fonksiyonel renal kitlenin yaklaşık %75'i kaybolduğunda artar. Bu belirteçler, özellikle BUN, yaş, diyet, hidrasyon durumu ve kas kütlesi gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenir (Ghys ve ark., 2014).

Cr ile karşılaştırıldığında Cys-C'nin daha kısa (1,5 saatlik) yarı ömrü, daha hızlı bir yükselişe ve yeni bir kararlı duruma daha erken erişime neden olur. Cys-C ekstraselüler sıvıda dağılırken sCr vücudun toplam sıvısına 3 kattan daha büyük bir miktarda dağılır. Bu nedenle Cys-C ile karşılaştırıldığında Cr yarı ömrü 3 kat olabilir ve

yeni bir stabil duruma ulaşma süresi orantılı olarak artacaktır ve bu da sCr daha yavaş yükseleceği anlamına gelir (Briguori ve ark., 2010).

Akut böbrek hasarını teşhis etmek için serum Cys-C seviyesinin uygun bir hematolojik biyomarkır olduğu, idrarda konsantrasyonunun ise bu amaç için orta ölçülü bir teşhis değeri olduğu gösterilmektedir (Nakhjavan-Shahraki ve ark., 2017). Serum Cys-C uni-nefrektomiden bir gün sonra artmış, sCr ise uni-nefrektomiden 2 gün sonra artmaktadır (Edelstein, 2017).



## 2. 5. Sistatin C

Cys-C, protein ve peptidlerin hücre içi katabolizmasında önemli bir rol oynayan sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinden gelen a 13 kilo Dalton proteinaz inhibitörüdür, ayrıca esas olarak tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenir (Cobrin ve ark., 2013; Nakhjavan-Shahraki ve ark., 2017).



**Şekil 2.** İnsan Cys-C 'nin dimerik formu (Onopiuk ve ark., 2015).

Cys-C'nin glomerüler filtrasyon için bir marker olarak yararlı olabileceğini önerilmektedir. Düşük moleküler ağırlık (13.3 kDa) ve fizyolojik pH'da pozitif olarak yüklü nedeniyle kolayca filtrelendir (Onopiuk ve ark., 2015). Sıçanlarda yapılan çalışmalara göre sınırlama olmadan glomerüler filtrasyona olanak sağlayan plazma protein bağlanması olmadığını göstermektedir. Cys-C, glomerül tarafından serbestçe süzülür, aynı zamanda yangı ve cinsiyet gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmez (Almy ve ark., 2002; Ghys ve ark., 2014).

Böbrek yetmezliğinin tanısal işareti olan GFH; yani birim zamanda glomerüller tarafından filtre edilen plazma miktarıdır (Onopiuk ve ark., 2015). Sirküle eden Cys-C konsantrasyonunun ölçümü köpeklerde GFH markeri olarak değerlendirilir ve bunun için ticari olarak temin edilebilir partikül ile geliştirilmiş türbidimetrik immunoserolojik analizi (PETIA), partikül ile geliştirilmiş nefelometri immunoserolojik analizi (PENIA) ve enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA) yöntemleri kullanılmaktadır, ELISA yönetmi diğer yöntemlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle Cys-C ölçümü için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olarak ifade edilmektedir (Cobrin ve ark., 2013; Onopiuk ve ark., 2015).

Cys-C, endojen GFH marker uygulamaları için ideal birçok özelliğe sahiptir; bunlar GFH varyasyonunun olmadığı durumlarda sabit üretim ve plazma konsantrasyonu, düşük bireysel değişkenlik, plazma protein bağlanması yok, tübüler sekresyon yok, katabolizma olmadan tübüler yeniden absorpsiyon olmaz ve ekstrarenal atılması yok olduğunu bilinmektedir (Briguori ve ark., 2010; Ghys ve ark., 2014). Cys-C daha sonra yeniden emilir ve proksimal böbrek tübülünde neredeyse tamamen katabolize edilir; bu nedenle dolaşımına geri dönmez (Miyagawa ve ark., 2009). Aslında Cys-C tübüler sekresyona geçirmez ve idrarda sadece filtrasyon yoluyla görülür. Bu nedenlerden dolayı Cys-C GFH'deki hem kronik hem de akut değişiklikleri tespit etmede yararlı bir belirteç olarak bildirilmektedir (Briguori ve ark., 2010). Üretildikten sonra Cys-C sirkülasyona serbest bırakılır. Düşük moleküler ağırlığına ve pozitif yüküne bağlı olarak cys-C, glomerüller tarafından serbestçe süzülür. Glomerüller filtrasyondan sonra Cys-C proksimal tübüler hücreler tarafından yeniden emilir ve katabolize edilir, kalan minimum kısım konsantrasyonda düşük olduğu idrarda elimine edilir. Cys-C'nin yeniden emilimini ve bozulmasını bozan tübüler hasarda, bu analitin idrar konsantrasyonunun önemli ölçüde artacağı varsayılmaktadır (Miyagawa ve ark., 2009). Bazı araştırmalara göre Cys-C ölçümü için örnek alma saati sonuçları etkilememektedir (Etem ve ark., 2015). Filtrelenen biyomarkırların idrar konsantrasyonları, hem düşük (örneğin Cr) hem de çok yüksek (örneğin Cys-C) olabilen reabsorpsiyon oranındaki değişiklikler ve plazma konsantrasyonları ile bağlıdır (Pickering ve Endre, 2014).

**Tablo 4.** GFH'de Cys-C ve Cr karşılaştırması (Onopiuk ve ark., 2015).

Cys-C	Cr
Konsantrasyon yalnızca GFH'ye bağlıdır	Yaş, cinsiyet ve kas ağırlığına bağlı konsantrasyon
Yüksek hassasiyet (çok düşük böbrek fonksiyon bozukluğunda artış kaydedildi)	Düşük duyarlılık (~%50'lik GFH düşüşünden sonra artış kaydedildi)
Tek kan örneği gerekli	Kan ve idrar örneği gerekli
Pahalı	Ucuz
Yaygın değil	Yaygın olarak yapılır

Cys-C, böbrek fonksiyonundaki hızlı değişiklikleri tespit etmek için sCr'den daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Ön veriler, Cys-C artışının kontrast maddeye maruz kaldıktan sonraki 24 saat içinde en üst seviyeye ulaştığını göstermektedir.

Bununla birlikte Cys-C'deki değişikliklerin teşhis ve prognozda sCr'ine göre daha üstün olup olmadığı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır (Briguori ve ark., 2010). Erken böbrek hasarının tespitinde daha iyi bir tarama testi olabileceği gösterilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinde renal disfonksiyonun değerlendirilmesi ve izlenmesi önemlidir. Serum Cys-C'nin sCr'den daha avantajlı bir GFH göstergesi olduğu ve Cys-C'nin klinik kullanımının arttığı gösterilmektedir (Toprak, 2013).

Yapılan literatür taramasında köpeklerde Cys-C üzerine çalışmalar mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Almy ve ark., 2002; Pagitz ve ark., 2007; Miyagawa ve ark., 2009; Monti ve ark., 2012; Ghys ve ark., 2014), ancak ruminantlarda özellikle buzağılarda Cys-C ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, ishalleri buzağılarda etkilenen böbrek biyokimyasal parametreler ile Cys-C düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak, sağlıklı kontrol grubuna göre nasıl değiştiğini ve düzeylerini literatüre katkı sağlamayı hedeflendi.

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. Gereç**

#### **3.1.1. Hayvan Materyali**

Bu tez çalışması Van ili ve ilçelerinde ishal şikayeti ile kliniklere getirilen 22 adet ishallerli buzağı ve kontrol amaçlı getirilen 10 adet sağlık sorunu tespit edilmeyen buzağular (0-30 günlük yaşta) toplam 32 çalışmaya dahil edildi. Van YUHADYEK tarafından 28.03.2019 tarih ve 2019/03 sayılı etik kurul izni ile çalışma onayı alındı. 03.10.2019 tarih ve 2019/09 sayılı kararıyla da etik kurul izni alındı.

#### **3.1.2. Çalışmada kullanılan cihazlar**

- Santrifüj cihazı (Rotofix32Hettich®)
- Derin dondurucu (Arçelik®, Türkiye)
- Speed® V DIAR 5 (BVT® Diagnostica Veterinaria, Fransa)
- Veteriner hematoloji cihazı (MS4s®)
- Veteriner Biyokimya (Mindray BS 400)
- Kan gazları cihazı (Radiometer ABL80)
- ELISA cihazı (DAS®, İtalya)

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. Klinik muayeneler**

Kliniğe getirilen buzağuların genel muayeneleri yapıldı. Beden ısısı, kalp ve solunum frekansları ve yaşı kayıt altına alındı.

#### **3.2.2. Kan örnekleme**

Buzağuların vena jugularisten usulüne uygun olarak heparinli, antikoagulanlı ve antikoagulanlı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan antikoagulanlı kan örnekleri laboratuvarında 300° rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Her buzağı ait elde edilen serum 1.5 ml'lik eppendorf tüplere konularak ELISA testi ile serolojik incelemeler yapılınca kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

### 3.2.3. Etiyolojik muayeneler

İshalli buzağuların anamnezi alındı, klinik muayeneleri yapıp veriler kaydedildi. Daha sonra rektal uyarımla steril dışkı kaplarına dışkı örnekleri alındı. Alınan dışkı örneklerine öncelikle dışkıdan etiyojik teşhise olanak sağlayan Speed® V DIAR 5 (BVT® Diagnostica Veterinaria, Fransa) testi yapıldı. Bu kit patojene ait antijenleri strip membranı üzerinde hızlı bir immunokromotografik metotla belirledi.



Şekil 3. İmmunokromotografik metoda göre etiyojik muayene örneği.

### 3.2.4. Hematolojik analizler

Alınan antikoagulanlı kanlardan hematolojik olarak eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacim (MCV), ortalama yassı kütle hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), total lökosit sayısı (WBC), Nötrofil (Neu), Lenfosit (Lym), Eozinofil (Eo), Monosit (Mo), Hct ve Hb düzeyleri veteriner kan sayım cihazı (MS4-s Veteriner Kan Sayım Cihazı) ile belirlendi.

### 3.2.5. Biyokimyasal analizler

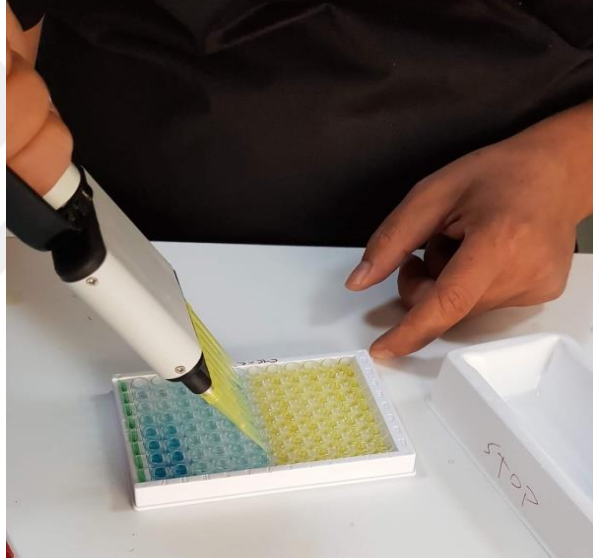
Elde edilen serumlardan biyokimyasal olarak; glikoz, T<sub>p</sub>, albumin (Alb), BUN, Cr ve kreatin kinaz (CK) seviyeleri (Mindray BS 400 Veteriner Biyokimya) ölçüldü.

### 3.2.6. Kan gazı analizi

Usulüne uygun olarak heparinli enjektöre alınan kan kan gazı cihazında okutuldu ve veriler hasta protokolüne göre kayıt altına alındı. Kan gazları pH, kısmi karbon-dioksit basıncı ( $pCO_2$ ), kısmi oksijen basıncı ( $pO_2$ ),  $HCO_3^-$ , ve serum  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Cl^-$  değerleri kan gazları cihazı (Radiometer ABL80) ile değerlendirildi.

### 3.2.7. Serolojik analizler

Kan serumlarında tür spesifik ELISA test kiti (YLBiont) (katalog No: YLA0386BO) Cys-C ELISA cihazı (DAS) kullanılarak, test prosedürüne uygun olarak elde edilen absorbans değerler kayıt altına alındı.



Şekil 4. ELISA yöntemiyle Cys-C'nin belirlenmesi.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Üzerinde durulan özellikler için Tanımlayıcı İstatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Mann-Whitney testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Spearman Korelasyon Katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Kontrol grubuna dahil edilen buzağuların yapılan klinik muayenesinde lenf yumruları normal, beden ısısı ortalama  $38.83\pm 0.16^{\circ}\text{C}$ , kalp frekansları ortalaması dakikada  $99.55\pm 1.59$  ve solunum frekansları ortalaması dakikada  $31.22\pm 1.39$ , konjonktiv normal renginde ve dehidrasyon belirtisi yoktu. Defekasyon normal kıvamda, nativ muayenelerinde herhangi parazit bulgusuna rastlanmadı. Yapılan etiyolojik analizde herhangi bir etken bulgusuna rastlanmadı

Kliniğe başvuran ishallerli buzağuların çoğunda lenf yumruları şiş, özellikle preskular, ve beden ısısı ortalama  $37.84\pm 0.36^{\circ}\text{C}$ , kalp frekansı ortalaması dakikada  $125.28\pm 5.12$  ve solunum frekansları ortalaması dakikada  $36.28\pm 4.17$ . Konjunktiva hiperemik ve gözler göz çukurluğuna çökmüştü ve dehidrasyon bulguları tespit edildi. Gaitaları yumuşak ve bazılarında suluydu. Klinik muayeneye ilaveten hematolojik, kan gazı, biyokimyasal ve etiyolojik muayeneler yapıldı.

### 4.2. Laboratuvar bulguları

Çalışmaya dahil edilen ishallerli buzağuların etiyolojik bulguları ile kontrol ve ishallerli buzağulara ait ortalama hematolojik, biyokimyasal ve kan gazı bulguları sırasıyla Tablo 5, 6, 7 ve 8'de verilmiştir.

#### 4.2.1. Etiyolojik bulguları

Klinik muayenede rektal uyarımla steril dışkı kaplarına dışkı örnekleri alındı. Alınan dışkı örneklerine öncelikle dışkıdan etiyolojik teşhise olanak sağlayan Speed® V DIAR 5 (BVT® Diagnostica Veterinaria, Fransa) testi yapıldı. Bu kit patojene ait antijenleri strip membranı üzerinde hızlı bir immunokromatografik metotla belirledi.

**Tablo 5.** Çalışma grubunun etiyolojik verileri.

Günlük yaş	<i>E. coli</i> K99	<i>Rota</i>	<i>Corona</i>	<i>Giardia</i>	<i>Crypto</i>	<i>Rota + Corona</i>	<i>E.coli + Corona</i>
0-5.	4	0	1	0	0	1	1
6.-15.	0	0	2	2	0	1	
16.-30.	0	3	0	1	1	2	

#### 4.2.2. Hematolojik bulgular

Alınan antikoagulanlı kanlarda hematolojik parametreler Tablo 6. gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Kontrol ve çalışma grubunun hematolojik verileri.

Parametreler	Kontrol Grubu (Ort.± St. Hata) (n=10)	Hasta Grubu (Ort.± St. Hata) (n=22)
<b>WBC (m/mm<sup>3</sup>)</b>	8.64±1.04	14.93±8.28*
<b>Lym (%)</b>	56.12±8.35	40.51±20.32
<b>Mo (%)</b>	3.97±0.88	5.30±2.43
<b>Neu (%)</b>	37.87±7.81	59.01±33.87*
<b>Eo (%)</b>	1.63±1.10	1.86±2.20
<b>RBC (m/mm<sup>3</sup>)</b>	9.63±1.37	9.17±1.98
<b>MCV (fl)</b>	32.43±1.63	35.53±5.08
<b>MCHC (g/dl)</b>	38.90±3.85	39.35±4.44
<b>Hct (%)</b>	25.48±1.20	33.78±1.52*
<b>Hb (g/dl)</b>	9.38±0.82	12.73±0.59*

Kontrol grubuna göre fark \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, ve \*\*\* : p<0.001 istatistiksel olarak önemlidir. İshalli buzağılarda kontrol grubuna göre WBC, Neu, Hb ve Hct düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artış (p<0.05) tespit edildi.

#### 4.2.3. Biyokimyasal bulgular

Elde edilen serumlardan biyokimyasal olarak; glikoz, Tp, Alb, BUN, Cr ve CK, seviyeleri, aynı zamanda kan serumlarında Cys-C elde edilen absorbans değerleri belirlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Kontrol ve çalışma grubunun biyokimyasal verileri.

<b>Parametreler</b>	<b>Kontrol Grubu</b> (Ort.± St. Hata) (n=10)	<b>Hasta Grubu</b> (Ort.± St. Hata) (n=22)
<b>Glikoz (mg/dl)</b>	111.86±21.86	81.63±17.18**
<b>Tp (g/dl)</b>	5.82±0.21	5.97±0.32
<b>Alb (g/dl)</b>	3.31±0.30	2.92±0.33*
<b>BUN (mg/dl)</b>	9.85±0.40	44.62±8.06**
<b>Cr (mg/dl)</b>	1.11±0.11	3.38±0.70*
<b>CK (U/L)</b>	242.71±39.24	607.93±123.28
<b>Cys-C (ng/ml)</b>	6.96±0.86	10.54±3.75**

Kontrol grubuna göre fark \* :  $p<0.05$ , \*\* :  $p<0.01$ , ve \*\*\* :  $p<0.001$  istatistiksel olarak önemlidir.

İshalli buzağılarda kontrol grubuna göre Cys-C, BUN ( $p<0.01$ ) ve Cr ( $p<0.05$ ) düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artış, glikoz düzeylerinde ( $p<0.01$ ) ve Alb düzeylerinde ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak önemli azalış tespit edildi.

#### 4.2.4. Kan gazı bulguları

Usulüne uygun olarak heparinli enjektöre alınan kan hemen kan gazı cihazında okutuldu ve veriler hasta protokolüne göre kayıt altına alındı. Kan gazları (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), Hct, Hb, ve serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> kan gazları cihazı (Radiometer ABL80) ile belirlendi.

**Tablo 8.** Kontrol ve çalışma grubunun kan gazı verileri.

<b>Parametreler</b>	<b>Kontrol Grubu (Ort.± St. Hata) (n=10)</b>	<b>Hasta Grubu (Ort.± St. Hata) (n=22)</b>
<b>pH</b>	7.39±0.06	7.24±0.16*
<b>pCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	37.45±9.84	38.38±6.29
<b>pO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	37.13±7.51	30.92±11.53*
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>	22.36±6.03	17.38±7.78
<b>Baz (mmol/L)</b>	-1.89±5.73	-9.38±9.98*
<b>Na<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	136.88±3.36	132.92±8.38
<b>K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	4.90±0.63	6.20±1.63*
<b>Cl<sup>-</sup> (mmol/L)</b>	99.50±3.78	95.87±8.84

Kontrol grubuna göre fark \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, ve \*\*\* : p<0.001 istatistiksel olarak önemlidir.

İshalli buzağılarda kontrol grubuna göre K<sup>+</sup> düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artış (p<0.05). pH, pO<sub>2</sub> ve baz düzeylerinde istatistiksel olarak önemli azalış (p<0.05) tespit edildi.

**Tablo 9.** Cys-C ile pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, baz, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> BUN, Cr, Hct ve Hb arasında korelasyon analizi.

Parametreler		Cys-C	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Baz	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	CL <sup>-</sup>	BUN	Cr	Hct	Hb
Cys-C (ng/ml)		1,000												
	P													
pH		,264	1,000											
	P	,235												
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)		,009	,184	1,000										
	P	,968	,390											
pO <sub>2</sub> (mm Hg)		,145	,016	-,254	1,000									
	P	,521	,939	,231										
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)		,215	,941**	,458*	-,021	1,000								
	P	,337	,000	,024	,923									
Baz (mmol/l)		,216	,957**	,411*	-,055	,990**	1,000							
	P	,334	,000	,046	,797	,000								
Na <sup>+</sup> (mmol/l)		,093	-,042	,080	-,084	-,039	-,097	1,000						
	P	,679	,845	,709	,697	,858	,651							
K <sup>+</sup> (mmol/l)		-,001	-,354	,081	-,046	-,247	-,238	-,598**	1,000					
	P	,998	,090	,707	,832	,245	,263	,002						
CL <sup>-</sup> (mmol/l)		,132	-,257	-,118	-,117	-,280	-,329	,858**	-,485*	1,000				
	P	,557	,225	,582	,585	,186	,116	,000	,016					
BUN (mg/dl)		-,337	-,496	-,245	,166	-,447	-,456	-,557*	,688**	-,494	1,000			
	P	,202	,051	,360	,540	,082	,076	,025	,003	,052				
Cr (mg/dl)		-,035	-,218	-,276	,473	-,226	-,218	-,628**	,655**	-,632**	,784**	1,000		
	P	,579	,417	,300	,064	,399	,418	,009	,006	,009	,000			
Hct (%)		-,316	-,502*	-,490*	,163	-,557**	-,579**	,103	,280	,243	,556*	,412	1,000	
	P	,152	,012	,015	,447	,005	,003	,633	,185	,252	,025	,113		
Hb (g/dl)		-,342	-,545**	-,385	,121	-,565**	-,597**	,028	,320	,247	,494	,322	,900**	1,000
	P	,119	,006	,063	,572	,004	,002	,895	,127	,245	,052	,223	,000	

Korelasyon \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, ve \*\*\* : p<0.001; satırdaki değerin sütundaki değere göre istatistiksel olarak önemlidir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Doğumların kış aylarına geldiği dönemde doğum sonrası 14. gün içinde meydana gelebilmektedir; Kış mevsiminde morbidite yaz mevsiminden daha yüksektir, bu risk 4. haftadan sonra geriler (El Hassan, 2009).

İshal çeşitli patojenler veya ishal hastalık gelişiminde rol oynayan faktörler nedeniyle sonuçlanabilecek dehidrasyon ve asidoz sonucu yenidoğan buzağılarda ölümcül olabilir (Sobiech ve ark., 2013; Cho ve Yoon, 2014; Pereira ve ark., 2017).

Yenidoğan buzağı ishali hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan nedenlerle kaynaklanabilen karmaşık bir hastalıktır. Bununla birlikte yenidoğan ishali buzağılarda en sık görülen enteropatojenler, sağlıklı buzağılardan alınan dışkı muayenesinde bulunabilir, bu nedenle bir patojenin varlığının her zaman hastalık nedeni olacağı anlamına gelmez (Meganck ve ark., 2014).

Yenidoğan buzağuların ishale bağlı dehidrasyon ilk 3 haftalıkta sık görülür. Yenidoğan buzağılarda ishalin nedenleri *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cryptosporidium spp.*, *E. coli* ve beslenme anormallikleri en sık bilinir. Yönetim faktörleri, yenidoğan buzağıdaki ishal riskini azaltmak için buzağının bağışıklığını arttırmak ve enfeksiyon riskini azaltmak zorundadır (Lorenz, 2006; Foster ve Smith, 2009).

İshali buzağılarda ishalin en sık nedenlerinden izole edilen *E. coli*, *Salmonella*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cryptosporidium*, *Coccidia* ve *Giardia* yer almaktadır (Xiao ve ark., 1993; Bazeley, 2003; Gomez ve ark., 2013). Gaitaları yumuşak ve bazılarında sulu idi. Bu gaitalardan etiyolojik muayene usulüne uygun olarak etiyolojik teşhise olanak sağlayan Speed® V DIAR 5 (BVT® Diagnostica Veterinaria, Fransa) testi yapıldı. 22 adet ishali buzağılarda günlük yaşa göre üç grubunu oluşturularak bazen tek yada karışık hastalık nedeninin olduğu tespit edildi (Tablo 5). Bu bulgular değerlendirildiğinde, araştırmacıların (Xiao ve ark., 1993; Bazeley, 2003; Gomez ve ark., 2013) ifade ettiği ishale neden olan *Giardia*, *E. coli*, *Coronavirus*, *Rotavirus* ve *Cryptosporidium* etkenler arasında olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen buzağılarda meydana gelen ishal belirtilerinin nedeninin bu etken olabileceği düşünülmektedir.

Sağlıklı buzağılarda beden ısısı 39.0-40.5°C arasındadır, bunun yetişkin sığırlara göre 0.5 ile 1.0°C daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Mee, 2008; Piccione ve ark., 2010). Buzağuların yaşamın ilk ayında kalp frekansları dakikada ortalama 92 atım (80 ile 135) ve solunum frekansları dakikada 30-65 ifade edilmektedir (Sen ve Constable, 2013; Silva ve ark., 2016). Sağlıklı buzağılarda derinin elastikiyeti <2 saniyede normale döner, gözleri nemli ve parlaktır (Wilson ve ark., 2000).

Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı buzağuların yapılan klinik muayenesinde lenf yumruları normal, beden ısısı ortalaması ise 38.83±0.16°C olarak belirlendi, kalp frekansları dakikada ortalaması 99.55±1.59 arasında ve solunum frekansları ortalaması dakikada 31.22±1.39 olarak belirlendi. Konjunktivalar normal renginde ve dehidrasyon belirtisi yoktu. Defekasyon normal kıvamda, nativ ve etiyolojik muayenelerinde herhangi patojen bulgusuna rastlanmadı. Kontrol grubuna dahil edilen 10 adet sağlıklı buzağının klinik muayenesinde tüm fizyolojik parametreler araştırmacıların (Wilson ve ark., 2000; Mee, 2008; Piccione ve ark., 2010; Silva ve ark., 2016) bildirdiği referans aralıklarında ve kontrol grubunu oluşturan buzağuların sağlık olduğunun bir göstergesidir.

İshalli buzağılarda gözlenen klinik bulgular arasında iştahsızlık, yumuşak veya sulu dışkı, bununla birlikte uzun süre yetersiz beslenme, hipoglisemi, hipotermi, zayıflık ve emme refleksinin kaybı görülür, ayrıca dizanteri ve kolit belirtileri görülebilir. (Millemann, 2009; Sobiech ve ark., 2013; Bednarski ve Kupczynski., 2015). İshalli buzağılarda dehidrasyon ve gıda aksamalar nedeniyle depresyon, halsizlik ve metabolik asidozis görülür. Bunun yanında beden ısıları ortalama 38.6°C (37.1 ile 39.3°C) ve kaşektik durum görülür (Millemann, 2009; Gomez ve ark., 2013). Çalışmaya dahil edilen ishallerli buzağılarda lenf yumruları şişti (özellikle preskular). Beden ısıları ortalama 37.84±0.36 °C, kalp frekansları ortalaması dakikada 125.28±5.12 (p<0.01) ve solunum frekansları ortalaması dakikada 36.28±4.17 olarak tespit edildi.

İshallerli buzağılarda solunum frekansları ortalama dakikada 32 (24 ile 48) ve bradikardi (dakikada ≤90 atım) hiperkalemiyi düşündürebilir (Gomez ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013). Fiziksel muayenesinde ishallerli buzağılarda hidrasyon durumu değerlendirmek için derinin elastikiyeti >2 saniye ve dehidrasyonun şiddetine bağlı olarak artabilir (Dawes ve ark., 2014).

Konjunktivalar hiperemik, derinin elastikiyeti >3 saniyeden fazla ve dehidrasyon bulguları saptandı. Bu durum buzağuların enfeksiyona bağlı gelişen ishal neticesinde, hipotermi ve sürekli depresyona bağlı metabolik asidozis nedeniyle rektumun açık kalması ve enerji metabolizmasındaki aksama nedeniyle beden ısılarında düşme, kalp kalp ritmindeki her 1 °C düşüş için kalp atım hızı dakikada yaklaşık 10 atım azalır ve solunum frekanslarında artış olduğu düşünülmektedir. Çoğu vakalarda zayıflık ve emme refleksinin kaybı bulgusuna rastlandı. Çalışmaya dahil edilen ishallerli buzağularda klinik bulgular araştırmacıların (Millemann, 2009; Sobiech ve ark., 2013; Bednarski ve Kupczynski., 2015; Dawes ve ark., 2014; Pereira ve ark., 2017) belirttiği bulgular desteklemektedir.

Bir buzağıda klinik bulguların tümü aynı anda meydana gelmeyebilir. Bazı buzağular sadece sıvı ve elektrolit kayıpları görülürken, diğer buzağular şiddetli klinik belirtiler (yüksek ateş, zayıflama vb.) gösterebilir (Pereira ve ark., 2017). Bu nedenle ishallerli buzağularda laboratuvar testleri, hastalığın teşhis ve tedavisi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (Thrall ve ark., 2004; Mohri ve ark., 2007). Hematoloji ve biyokimyasal analizlerle birlikte kan gazı analizi metabolik asidozun şiddetini belirlemek için iyi bir yöntemdir (Berchtold, 1999; Kasari, 1999).

Sağlıklı buzağularda WBC sayısı yetişkin hayvanlara göre daha yüksektir ve diğer hematolojik parametreler daha değişkendir. WBC doğumdan 42 güne kadar düştüğü bildirilmektedir (Mohri ve ark., 2007; Klinkon ve Ježek, 2012). Yenidoğan buzağularda WBC sayısı ortalaması  $9.55 \pm 2.65 \times 10^9/L$  ve referans aralığı  $4-12 \times 10^9/L$  arasındadır (Knowles ve ark., 2000; Ježek ve ark., 2011; Bellino ve ark., 2012). Monosit sayısı yaştan etkilenmemiştir, fakat 56 ve 84 günlerdeki Mo sayısına, 24-48 saatten anlamlı olarak daha yükseliş görülmüştür. Buzağının kaç günlük yaşta olduğu, Neu sayısı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, buna göre Neu sayısı doğumdan 42 güne kadar düşüş göstermiştir. Buzağının kaç günlük yaşta olduğu, Eo sayımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, ayrıca 24 ile 48 saatteki miktarla karşılaştırıldığında 14, 28, 42 ve 84 günlerinde önemli farklılıklar görülmüştür (Mohri ve ark., 2007).

Sağlıklı buzağularda RBC sayısı ortalaması  $8 \pm 1.5 \times 10^{12}/L$  ve referans aralığı 5.16-10.59 arasındadır (Ježek ve ark., 2011; Panousis ve ark., 2018). MCV doğumdan 13 gün sonra itibaren referans aralığının alt sınırının altına sabit bir şekilde azaldı ve 55



gün sonra yaklaşık 34 fl seviyesinde stabilize edilip genel olarak 28.7-41.2 fl arasında olduğu ifade edilmektedir (Knowles ve ark., 2000; Ježek ve ark., 2011). MCHC doğumdan 28 güne kadar önemli ölçüde azalarak ortalaması seviyesi  $32.18 \pm 0.95$  g/dL ve genel olarak 30.16-37.66 g/dL arasında bildirilmektedir (Mohri ve ark., 2007; Ježek ve ark., 2011; Panousis ve ark., 2018). Buzağının kaç günlük yaşta olduğu, Hct üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, buna göre Hct seviyeleri ortalaması 24-48 saatten 28 güne bir düştüğü ifade edilmektedir. Hct seviyeleri %21 ile %34 arasındadır (Mohri ve ark., 2007; Bellino ve ark., 2012). Yenidoğan buzağılarda 1 ile 4 hafta yaşında olan Hb seviyeleri ortalaması ( $10.6 \pm 1.97$  g/dL), ve genel olarak 7.3-12 g/dL arasındadır (Ježek ve ark., 2011; Bellino ve ark., 2012).

Bu çalışmada kontrol grubu, sağlıklı buzağılardaki hematolojik parametreler araştırmacıların (Knowles ve ark., 2000; Mohri ve ark., 2007; Ježek ve ark., 2011; Klinkon ve Ježek, 2012; Bellino ve ark., 2012; Panousis ve ark., 2018) ifade ettiği referans aralıklarında bulundu (Tablo 6). Bu durum çalışmaya dahil edilen buzağuların sağlıklı olduğunu desteklemektedir.

Septisemi ile ishalde; patognomik olmasa da, inflamatuvar bir lökogram (Hiperfibrinojenemi, nötrofil veya dejeneratif sola kayma ve toksik Neu ile nötropeni) septisemi tanısını destekler (Dawes ve ark., 2014). Sola kaymaya sahip nötropeni ile karakterize lökopeni ve hücresele toksik değişikliklerin varlığı sistemik sepsisin kanıtı olduğu ve sistemik endotoksemi, bakteremi veya salmonellozun sonucu olabilir (Heller ve Chigerwe, 2018). İshalli buzağılarda Hct, sıvı kaybı nedeniyle önemli derecede artar, ve durum şiddetine göre (%38.8 ile %45.2) değişir. Artan Hct seviyeleri, dehidrasyonun şiddetinin göstergesidir. İshalli buzağılarda Hb seviyesi 10.8 ile 13.2 g/dL arasındadır (Cambier ve ark., 2001; Heller ve Chigerwe, 2018).

Çalışma grubu ile kontrol grubundaki buzağuların hematolojik parametreleri kıyaslandığında WBC  $14.93 \pm 8.28$  m/m<sup>3</sup>, Neu % $59.01 \pm 33.87$ , Hct % $33.78 \pm 1.52$ , ve Hb  $12.73 \pm 0.59$  g/dL değerlerinde önemli düzeyde artış ( $p < 0.05$ ) tespit edildi (Tablo 6). Bu durum (Cambier ve ark., 2001; Dawes ve ark., 2014; Heller ve Chigerwe, 2018) ifadeleriyle örtüşmektedir. Bu durumun sıvı ve elektrolit kaybı ve enfeksiyon nedeniyle şekillendiği düşünülmektedir.

Sağlıklı buzağılarda glikoz seviyeleri, her zaman üst referans aralığından daha yüksek görülür, ancak yaşla birlikte düşmeye başlar. Buzağılarda genel olarak 75 ile 136 mg/dL arasındadır (Knowles ve ark., 2000; Bellino ve ark., 2012). Bu çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağuların glikoz düzeyi  $111.86 \pm 21.86$  mg/dL arasında idi (Tablo 7). Bu değer araştırmacıların (Knowles ve ark., 2000; Bellino ve ark., 2012) ifade ettiği referans aralıklarında idi. Bu durum çalışmaya dahil edilen kontrol grubu buzağuların sağlıklı olduğunun bir göstergesidir.

İshal devam ettiğinde dehidrasyon ve asit-baz bozuklukları, aynı zamanda metabolik asidoz, hiperkalemi, uzun süreli yetersiz beslenme, hipoglisemi ve hipotermi gibi elektrolit dengesizliklerine neden olabilir (Sobiech ve ark., 2013; Bednarski ve Kupczynski., 2015). Hipoglisemi, yenidoğan buzağılarda ishalin iyi bilinen komplikasyonlarından biridir (Trefz ve ark., 2017). Anoreksi, bağırsaklarda gıdaların emiliminin azalması, glikoneogenezisin engellenmesi ve glikolizisin artması sonucu hipoglisemi ve gelişme geriliği ortaya çıkar (Erdoğan, 2014). İshalli buzağılarda glikoz seviyeleri 47.38- 63.42- 91.71 mg/dL aralıklarında bildirilmektedir (Seifi ve ark., 2006).

Bu çalışmada hasta grubuna dahil edilen ishalleri buzağuların glikoz düzeyiyle  $81.63 \pm 17.18$  mg/dL olarak tespit edildi (Tablo 7.). Bu durum kontrol grubuna kıyaslandığında istatistiksel ( $p < 0.01$ ) olarak önemli azalış görüldü. Bu veriler araştırmacıların (Sobiech ve ark., 2013; Erdoğan, 2014; Bednarski ve Kupczynski., 2015; Trefz ve ark., 2017) verileriyle benzerlik teşkil etmekte ve serum glikoz düzeyilerindeki azalışın nedeni, emme refleksinin kaybı, gıda yaşanan problemler, malnütrisyon, gıda ve ishale bağlı kayıplardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Buzağının kaç günlük yaşta olduğu, Tp, Alb ve globulin düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Mohri ve ark., 2007). Doğumdan hemen sonra Tp seviyeleri, referans aralığının alt sınırının yaklaşık 1 g/dL altında olduğu, muhtemelen kolostrum alımı sonucu olarak doğumdan hemen sonra referans değerlere çıkabileceği ifade edilmektedir. Yenidoğan buzağılarda Tp normal seviyeleri 5 ile 7 g/dL arasındadır (Knowles ve ark., 2000; Klinkon ve Ježek, 2012; Panousis ve ark., 2018). Buzağılardaki Alb seviyelerinin, dokuz günlük olana kadar referans aralığının altında 2.7 ile 3.9 g/dL olduğu bildirilmektedir (Knowles ve ark., 2000).

Bu çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağılarda Tp düzeyi  $5.82 \pm 0.21$  g/dL, Alb düzeyi ise  $3.31 \pm 0.30$  g/dL arasında idi (Tablo 7). Bu değerler araştırmacıların (Knowles ve ark., 2000; Mohri ve ark., 2007; Klinkon ve Ježek, 2012; Panousis ve ark., 2018) ifade ettiği referans aralıklarında idi. Bu durum çalışmaya dahil edilen kontrol grubu buzağuların sağlık olduğunun bir göstergesidir.

İshale bağlı olarak gastrointestinal sistem yoluyla protein kaybı veya yenidoğanlarda pasif transfer yetmezliği ile ilişkilidir (Heller ve Chigerwe, 2018). Tp ve Alb ishal riski değerlendirilmesinde prognostik öneme sahiptir. İshalli buzağılarda Tp düzeylerinin 6.8 ile 9 g/dL arasında ve Alb düzeyinin de 2.5-3.3 g/dL olduğu bildirilmiştir (Seifi ve ark., 2006).

Çalışmaya dahil edilen ishallerde Tp düzeyi  $5.97 \pm 0.32$  g/dL, Alb  $2.92 \pm 0.33$  g/dL olduğu ve kontrol grubuna kıyasla sadece Alb düzeyinde istatistiksel olarak bir azalma tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7). Bu durum ishallerin etiolojisinde yer alan enfeksiyöz etkenlerin karaciğeri etkilemesinden, ishallerde protein katabolizmasının artışı, sindirim sistemi yoluyla protein kaybı, emme refleksinin kaybı, malnütrisyon ve yenidoğan buzağılarda pasif transfer yetmezliğinin bir sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Bu bulgularımız Klinkon ve Ježek, (2012) in belirttiği buzağılarda serum Alb'nin düzeyinin azalması karaciğer hasarının veya uzun süreli ishallerde protein katabolizmasının bir sonucu olabileceği ifadesiyle örtüşmektedir.

Sağlıklı buzağılarda BUN düzeyleri beslenmeye bağlıdır, ancak buzağının kaç günlük olduğunun, BUN düzeyleri üzerine etkisi yoktur. Böbrek hastalıklarında da teşhis açısından önemlidir (Mohri ve ark., 2007; Klinkon ve Ježek, 2012). Sağlıklı buzağılarda BUN düzeyinin  $6.58 \pm 0.89$  mg/dL olduğu bildirilmektedir (Başer ve Civelek, 2013). Bu çalışmaya dahil edilen kontrol grubu BUN düzeyi  $9.85 \pm 0.40$  mg/dL arasında idi (Tablo 7). Bu değerler araştırmacıların (Mohri ve ark., 2007; Klinkon ve Ježek, 2012; Başer ve Civelek., 2013) ifade ettiği referans aralıklarında idi. Bu durum çalışmaya dahil edilen kontrol grubu buzağuların sağlık olduğunun bir göstergesidir.

İshallerde protein katabolizmasının göstergesi olarak kullanılan BUN düzeyinin uzun süreli ishallerde arttığı bildirilmektedir (Klinkon ve Ježek, 2012). BUN konsantrasyonunun ölçülmesinin, ishallerdeki asit-baz dengesinin dehidrasyon

ve bozulmalarının değerlendirilmesinde çok faydalı olduğu, yapılan çalışmada 4 ile 15 günlük yaştaki ishali buzağılarda 22.38 mg/dL, aynı yaştaki sağlıklı buzağılarda 10.91 mg/dL olarak ifade edilmektedir (Klinkon ve Ježek, 2012). Başer ve Civelek., (2013) yaptıkları çalışmada BUN düzeyini 45.68±5.67 mg/dL arasında olduğunu bildirmektedirler. Çalışmaya dahil edilen ishali buzağılarda kontrol grubuna göre BUN düzeylerinde 44.62±8.06 mg/dL istatistiksel olarak önemli artış ( $p<0.01$ ) tespit edildi. Bu düzeyin araştırmacıların (Klinkon ve Ježek, 2012; Başer ve Civelek., 2013) ifadeleriyle örtüştüğü görüldü. Bunun sebebinin metabolik asidozis, hipoglisemi ve artan katabolizmaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bununla birlikte artan dehidrasyon ve hiperkaleminin böbrek fonksiyonlarını etkilediğini işaret etmektedir.

Kreatinin, kaslardaki endojen metabolizmasında sentezlenir ve idrarla atılır, serumdaki konsantrasyonu beslenmeye bağlı değildir. Teşhis açısından, glomerüler sistemin böbreklerdeki işlevleri değerlendirilmesinde önemlidir, ancak konsantrasyonu sadece şiddetli hasarlarla artar (Kraft ve Dürr, 1999). Cr'nin düzeyleri için yaşla ilgili önemli değişiklikler görülmüştür (Mohri ve ark., 2007). Buzağılarda sCr doğum sonrası çok yüksek konsantrasyonda 2.89±1.19 mg/dL tespit edildiği bildirilmektedir. Bu değer 4. güne kadar normal düzeylerde 1.22±0.31 mg/dL seyrettiği ifade edilmektedir (Klee, 1985; Gomez ve ark., 2013). Çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağılarda Cr düzeyi 1.11±0.11 mg/dL idi (Tablo 7). Bu değer araştırmacıların (Klee, 1985; Mohri ve ark., 2007; Gomez ve ark., 2013) ifade ettiği referans aralıklarda olduğu ve bu verilerin kontrol grubunu oluşturan buzağılarda sağlıklı olduğunun bir göstergesidir.

Böbrek yetmezliğinde tanı amaçlı olarak kullanılan Cr, ishali buzağılarda teşhis ve prognostik kullanılmaktadır (Kraft ve Dürr, 1999, Almy ve ark., 2002; Cobrin ve ark., 2013). İshali buzağılarda Cr düzeyleri 2.09 ile 4.39 mg/dL, fakat ölen ishali buzağılarda Cr düzeyleri 3.22 ile 11.29 mg/dL arasında olduğu bildirilmektedir (Seifi ve ark., 2006).

Çalışmaya dahil edilen ishali buzağılardaki Cr düzeyi 3.38±0.70 mg/dL ölçülürken kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir artış ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Bu durum, araştırmacıların (Kraft ve Dürr, 1999; Seifi ve ark., 2006; Mohri ve ark., 2007) ishali buzağılar için belirttiği düzeylerde olduğu, ishale bağlı olarak artan

Hct, sıvı ve elektrolit kaybı nedeniyle böbrek fonksiyonlarının etkilendiğinin bir göstergesidir.

Kreatin kinaz'ın en yüksek aktivitesi iskelet ve kalp kaslarındadır. Serumda CK aktivitesinin ölçülmesi, iskelet kaslarının hasar görmesinde teşhis için kullanılır. CK aktivitesi aynı zamanda, hayvan çaba gösterdikten sonra, uzun süre yatması veya konvülsiyon durumlarda artabilir. Genellikle buzağı ve kuzularda, bazen de yetişkin hayvanlarda görülen E vitamini ve Selenyum eksikliğinin bir sonucu olarak miyopati gelişir; Bu da serumda CK düzeyinde artış meydana getirir. Buzağılarda CK aktivitesi doğumdan sonra yüksektir, sonra hızla azalır ve yaklaşık 60 günlük yaşta değişmediği bildirilmektedir (Klinkon ve Ježek, 2012). Başer ve Civelek (2013) yaptıkları çalışmada, CK düzeyinin sağlıklı buzağılar  $404.80 \pm 234.16$  U/L, Özkan ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada ise  $316.18 \pm 37.64$  U/L arasında olduğunu bildirmektedir. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağılarda CK düzeyi  $242.71 \pm 39.24$  mg/dL arasında bulundu. Bu durum çalışmaya dahil edilen buzağuların sağlıklı olduğunu göstermektedir. Başer ve Civelek (2013) yaptıkları çalışmada CK düzeyini ishali buzağılarda için  $944.94 \pm 269.65$  U/L arasında, Özkan ve ark. (2011) ise  $884.80 \pm 196.00$  U/L arasında bildirmektedirler. Çalışmaya dahil edilen ishali buzağılarda ise CK düzeyi  $607.93 \pm 123.28$  mg/dL (Tablo 7) olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre ishali buzağılarda CK düzeyi her ne kadar artış olsa da istatistiksel olarak önem arz etmemektedir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7). Bu veriler araştırmacıların (Özkan ve ark., 2011; Klinkon ve Ježek, 2012; Başer ve Civelek, 2013) ifade ettiği değerler arasında olduğu, bu durumun ishale bağlı olarak artan metabolik asidoz, Hct, sıvı ve elektrolit kaybı, glikoz ve Alb kaybına bağlı olarak değişen derecelerde kas distrofisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İshali buzağuların teşhis ve tedavisinde kan gazları analizleri rutin kullanılmaya başlanmıştır (Seifi ve ark., 2006; Heller ve Chigerwe, 2018). Sağlıklı buzağılarda normal pH seviyesi 7.35 ile 7.50,  $pCO_2$  seviyesi 34 ile 45 mm Hg,  $pO_2$  normal seviyesi  $44.02 \pm 5.25$  mm Hg dir (Bouda ve Jagos, 1984; Bellino ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2013; Sobiech ve ark., 2013). Çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağuların pH  $7.39 \pm 0.06$ ,  $pCO_2$   $37.45 \pm 9.84$  mm Hg,  $pO_2$   $37.13 \pm 7.51$  mm Hg olarak tespit edildi (Tablo 8). Bu düzeylerin araştırmacıların (Bouda ve Jagos, 1984; Bellino ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2013; Sobiech ve ark., 2013) ifade ettiği referans aralıklarında olduğu görülmektedir.

Bu veriler ışığında kontrol grubuna dahil edilen buzağuların sağlıklı olduğunun bir göstergesidir.

İshalli buzağularda venöz kan pH'ı 7.15, pCO<sub>2</sub> düzeyi 50.3 mm Hg ve pO<sub>2</sub> seviyesi ise 41.32±3.22 mm Hg olarak bildirilmektedir (Gomez ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013; Erdoğan, 2014). Çalışmaya dahil edilen ishallerli buzağuların kan gazı analizinde kontrol grubuna göre pH 7.24±0.16 ve pO<sub>2</sub> 30.92±11.53 mm Hg düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir azalış (p<0.05) tespit edildi (Tablo 8). Ancak pCO<sub>2</sub> düzeyinde istatistiksel olarak değişim görülmedi. Elde edilen değerlerin araştırmacıların (Gomez ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013; Erdoğan, 2014) ifadeleriyle örtüştüğü görüldü. pH ve pO<sub>2</sub> deki azalma malnütrisyon, dehidrasyon ishale bağlı, sıvı ve elektrolit kaybı neticesinde gerçekleştiği, pO<sub>2</sub> düzeyinde değişim görülmemesinin sebebinin de böbrek ve solunum sisteminin oluşan metabolik asidozise cevap vermeye çalıştığının bir göstergesi olabilir.

Sağlıklı buzağularda HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyinin 22 ile 30 mmol/L ve baz düzeyinin -3 ile 5 mmol/L arasında olduğu bildirilmektedir (Bouda ve Jagos, 1984; Bellino ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2013; Sobiech ve ark., 2013). Bu çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağuların HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.36±6.03 mmol/L ve baz düzeyi -1.89±5.73 mmol/L olarak tespit edildi (Tablo 8). Bu düzeyler araştırmacıların (Bouda ve Jagos, 1984; Bellino ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2013; Sobiech ve ark., 2013) ifade ettiği referans aralıklarında idi. Bu durum, çalışmaya dahil edilen kontrol grubu buzağuların metabolik ve sistemik herhangi bir hastalık taşımadığına işaret eder.

İshal süresince dışkı ile yoğun HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> kaybı ve H<sup>+</sup> atılımında azalma, anaerob glikolize bağlı laktik asit oluşumu ve bağırsaklarda karbohidratların bakteriyel fermentasyonu sonucu ortaya çıkan D-laktatın sirkülasyona geçişi ile metabolik asidoz tablosu şekillenir (Erdoğan, 2014). İshallerli buzağularda bildirilen laktik asidoz nedeniyle daha da kötüleşebilir (Bednarski ve Kupczynski, 2015). İshallerli buzağularda HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi 11.3-25.8 mmol/L arasındadır. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ile yakın ilişkili bir diğer parametrede "baz"dır. İshallerli buzağularda klinik olarak değerlendirilen baz düzeyleri >1 haftalık buzağular için 15 ile 20 mEq/L ve <1 haftalık ise 10 ile 15 mEq/L, baz ortalama düzeyinin -10.2 (-18.9 ile 0.3 mmol/L) arasında olduğu bildirilmektedir (Gomez ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013).

Bu çalışmaya dahil edilen ishallerli buzağılarda  $\text{HCO}_3^-$  düzeyi  $17.38 \pm 7.78$  mmol/L ve baz düzeyi ise  $-9.38 \pm 9.98$  mmol/L olarak ölçüldü (Tablo 8). Bu düzeylerin araştırmacıların (Gomez ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013) ifadeleriyle örtüştüğü tespit edildi. İshallerli buzağılarda kontrol grubuna göre  $\text{HCO}_3^-$  düzeyinde önemli bir değişiklik olmasa da, baz'da istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma görüldü ( $p > 0.05$ ). Bu durumun ishale bağlı  $\text{Na}^+$  ve  $\text{HCO}_3^-$  kaybı, sıvı kaybı, bağırsaklarda karbohidratların bakteriyel fermentasyonu sonucu açığa çıkan D-laktata bağlı olduğu, bununla birlikte venöz  $\text{pO}_2$  azalması, zayıf perfüzyonlu dokularda L-laktik asit birikmesi, zayıf perfüze böbreklerde  $\text{H}^+$  atılımının azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  seviyeleri üzerinde anlamlı bir yaş etkisi yok, ancak ilk iki ay, 24-48 saat arasındaki konsantrasyona göre anlamlı fark gösterilmiştir (Mohri ve ark., 2007).  $\text{Na}^+$  ozmotik basıncın korunmasından sorumludur.  $\text{Na}^+$  seviyesi 128 ile 152 mmol/L arasındadır (Bellino ve ark., 2012; Klinkon ve Ježek, 2012; Gomez ve ark., 2013). 1. hafta ile 2-3 ay arasında buzağıdaki serum  $\text{K}^+$  konsantrasyonu değişmedi ve yaklaşık 5 mmol/L idi (Maach ve ark. 1991).  $\text{K}^+$  seviyesi 4.3 ile 5.6 mmol/L arasındadır (Bellino ve ark., 2012).  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  ile birlikte vücuttaki suyun metabolizması ve organizmadaki asit-baz dengesinin düzenlenmesi konusunda önemli bir işbirliği yapmaktadır,  $\text{Cl}^-$  düzeyi ise 89 ile 110 mmol/L arasında olduğu bildirilmektedir (Bellino ve ark., 2012; Klinkon ve Ježek, 2012).

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı buzağuların  $\text{Na}^+$  değeri  $136.88 \pm 3.36$  mmol/L,  $\text{K}^+$   $4.90 \pm 0.63$  mmol/L ve  $\text{Cl}^-$   $99.50 \pm 3.78$  mmol/L düzeyleri tespit edildi (Tablo 8). Bu düzeylerin araştırmacıların (Maach ve ark., 1991; Mohri ve ark., 2007; Bellino ve ark., 2012; Klinkon ve Ježek, 2012; Gomez ve ark., 2013) ifade ettiği referans aralıklarında olduğu görülmektedir. Bu veriler ışığında kontrol grubuna dahil edilen buzağuların sağlıklı olduğunun bir göstergesidir.

İshallerli buzağılarda ishale bağlı dehidrasyon nedeniyle  $\text{Na}^+$  gibi güçlü katyonları kaybeder ve bu da güçlü katyonlar ve güçlü anyonların ( $\text{Cl}^-$  gibi) dengesizliğine neden olur ve metabolik asidoz (vücutta asit artışı) oluşturur. Ayrıca dışkıdaki elektrolit kayıpları nedeniyle elektrolit dengesizlikleri geliştirebilir. Buzağı iştahsızlık veya besin maddelerinin bağırsaklardan emilmemesi nedeniyle kilo verir (Pereira ve ark., 2017).

Serum Na<sup>+</sup> seviyesi akut ishallerde buzağılarda (131.2±7.2 mmol/L) aynı yaştaki sağlıklı buzağılara (140.0±9.9 mmol/L) kıyasla anlamlı derecede düşüktür (Klinkon ve Ježek, 2012). Buzağılarda akut ishaller sırasında dışkı miktarı 40 kat artabilir ve dışkı ile de elektrolit kaybeder. Bu buzağılarda Cl<sup>-</sup> düzeyi (95.6±6.9 mmol/L), sağlıklı buzağılara (103.3±6.9 mmol/L) kıyasla anlamlı derecede düşük görülmüştür (Klinkon ve Ježek, 2012).

Bu durum Na<sup>+</sup> 132.92±8.38 mmol/L ve Cl<sup>-</sup> 95.87±8.84 mmol/L düzeylerinde azalış olmasına rağmen bu azalış istatistiksel önem arz etmemektedir (p>0.05). Gomez ve ark. (2013) ishallerde buzağılarda Na<sup>+</sup> (%78) ve Cl<sup>-</sup> (%68) normal aralıklarda olduğunu bildirmişlerdir.

İshallerde buzağılarda asidoz derecesine bağlı olarak hiperkalemiye girmektedir (Maach ve ark. 1992). Plazma K<sup>+</sup> ile dehidratasyon bulguları arasında güçlü ilişki rapor edilmektedir, bu da hiperkalemi gelişimi için azalmış glomerüler filtrasyon hızının önemini vurgulamaktadır (Constable ve Grünberg, 2013). Asit-baz dengesi bozuklukları ile doğrudan ilişkili olan artan K<sup>+</sup> iyonu seviyesi ilişkilidir. Bu etkileşimlerin mekanizması, hücre dışı ve hücre içi boşluklar arasında hidrojen ve potasyum iyonlarının değişimini içerir. K<sup>+</sup> iyonları zıt bir yönde (bir hücreden hücre dışı sıvıya doğru) kayar, böylece plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olur (Sobiech ve ark., 2013). Hiperkaleminin klinik tespiti kas güçsüzlüğü ve bradikardi veya bradikardi varlığına odaklanmıştır (Constable ve Grünberg, 2013). Plazma K<sup>+</sup> 8 mmol/L'yi geçen düzeyleri, aritmi, kas zayıflığı ve uyarılabilirlik belirtileri ile ilişkilendirilmiştir (Sen ve Constable, 2013).

Çalışmaya dahil edilen ishallerde buzağılarda K<sup>+</sup> 6.20±1.63 mmol/L düzeyinde istatistiksel olarak önemli artış arz etmektedir (p<0.05). Bu durum araştırmacıların (Maach ve ark. 1992; Constable ve Grünberg, 2013; Sobiech ve ark., 2013; Sen ve Constable, 2013) ifadeleriyle örtüşmektedir. İshal dehidratasyon, asidemi, hiperkalemi ve bozulmuş kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonlarının kaybına bağlı gerçekleştiğini düşünülmektedir.

Serum Cys-C, akut böbrek hasarının ve kronik böbrek yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinde renal disfonksiyonun değerlendirilmesinde klinik öneme sahip olduğu



bildirilmektedir (Toprak, 2013; Cobrin ve ark., 2013; Nakhjavan-Shahraki ve ark., 2017). Serum ve idrarda Cys-C'nin belirlenmesi rutin olarak kullanılabilir. Serumdaki düzeyleri neredeyse tamamen böbrek fonksiyonuna bağlıdır (Onopiuk ve ark., 2015).

Yapılan literatür taramalarında bu zamana kadar buzağular hatta ruminantlarda Cys-C düzeyi ile ilgili herhangi bir araştırmaya tespit edilmedi. Köpeklerde Cys-C üzerine çalışmalar mevcuttur (Braun ve ark., 2002; Almy ve ark., 2002; Pagitz ve ark., 2007; Miyagawa ve ark., 2009; Monti ve ark., 2012; Ghys ve ark., 2014).

İnsanda normal serum Cys-C değerleri 0,6 ile 1 mg/L arasındadır (Villa ve ark., 2005). Plazma Cys-C konsantrasyonunda bir örtüşme gözlemlendi (yetişkin köpeklerde 0,12 ile 1,10 mg/L, genç köpeklerde 0 ile 1,73 mg/L ve yaşlı köpeklerde 0 ile 1,60 mg/L) (Ghys ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada, sağlıklı köpeklerde ve böbrek yetmezliği olan köpeklerde ortalama Cys-C konsantrasyonu sırasıyla  $1.08 \pm 0.16$  mg/L ve  $4.37 \pm 1.79$  mg/L idi (Almy ve ark., 2002). Sağlıklı köpekler üzerine yapılan bir çalışmada insan Cys-C için bir immünoturbidimetrik prosedür kullanılarak Cys-C'nin üst limitini 1.3 mg/L olarak ifade etmektedirler (Braun ve ark., 2002). Onopiuk ve ark., (2015) yetişkin insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada serum Cys-C düzeyini ortalama  $0.96 \mu\text{g/mL}$  arasında tespit etmişlerdir.

Bu çalışmaya dahil edilen kontrol grubunu oluşturan sağlıklı buzağularda Cys-C düzeyi  $6.96 \pm 0.86$  ng/ml arasındadır. İshalli buzağularda ise Cys-C  $10.54 \pm 3.75$  ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubuna göre ishallerde bu artış istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü. Bu durum ishale bağlı azalan sıvı volümü ve elektrolit kaybına  $\text{pO}_2$  ve  $\text{HCO}_3^-$  kaybı neticesinde oluşan anaerobik solunuma müteakiben oluşan metabolik asidozun tamponlanmasında, fazla efor sarf etmesi ve bunun neticesinde glomerüler filtrasyon azalması ve glomerülerin tahrip olması nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan korelasyon testinde de çalışmada ölçülen hematolojik, biyokimyasal ve kan gazı parametreleri arasında her ne kadar pozitif ve negatif ilişkisi tespit edilse de bu ilişkinin istatistiksel olarak önem arz etmediği görülmektedir.

Sonuç olarak; ishalde meydana gelen fizyopatolojik değişiklere bağlı olarak WBC, HCT, K<sup>+</sup>, BUN ve Cr düzeylerinde artış, pH, baz, glikoz ve Alb düzeylerinde de azalma oluştuğu;

Böbrek dejenerasyonun bir göstergesi olan Cys-C düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artığı, bu artışın diyagnostik öneme sahip olduğu, kontrol grubunda belirlenen Cys-C düzeylerinin buzağılar için referans değer olabileceği, daha fazla örnekleme ile daha fazla sayıda araştırmanın yapılması gerektiği kanaati oluştu.



## KAYNAKLAR

- Almy FS, Christopher MM, King DP, Brown SA. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Intern.* 2002; 16(1); 45-51.
- Alo K, Nikbakhat G, Lotfollahzadeh S, Moosakhani F, Gharabaghi A. Passive protective effect of anti-K99 antibodies against enterotoxigenic *E. coli* infection in neonatal calves. *Iran J Vet Med.* 2018; 12(2); 97-107.
- Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu Z T, Kaya A, Akgül Y. Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. *YYU Vet Fak Derg.* 2013; 24(3); 123-28.
- Başer DF, Civelek T. Akut İshalli Neonatal Buzağılarda Venöz Asit-Baz Durumu ve Renal Fonksiyon Arası Korelasyon. *KVJ.* 2013; 6(1); 25-31.
- Bazeley K. Investigation of diarrhoea in the neonatal calf. *In Pract.* 2003; 25(3); 152-159.
- Bednarski M, Kupczynski R. Analysis of acid-base disorders in calves with lactic acidosis using a classic model and strong ion approach. *Turk J Vet Anim Sci.* 2015; 39(5); 615-20.
- Bellino C, Arnaudo F, Biolatti C, Borrelli A, Gianella P, Maurella C, D'Angelo A. Development of a diagnostic diagram for rapid field assessment of acidosis severity in diarrheic calves. *J Am Vet Med A.* 2012; 240(3); 312-16.
- Berchtold J. Intravenous fluid therapy of calves. *Vet Clin N Am-Food A.* 1999; 15(3); 505-31.
- Berchtold J. Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *Vet Clin N Am-Food A.* 2009; 25(1); 73-99.
- Bouda J, Jagos P. Biochemical and hematological reference values in calves and their significance for health control [blood, proteins, immunoglobulins, carotene, glucose, urea, enzymes, minerals, acid-base balance]. *Acta Vet Brno.* 1984.
- Bouda J, Doubek J, Medina-Cruz M, Paasch ML, Candanosa AE, Dvořák R, Soška V. Pathophysiology of severe diarrhoea and suggested intravenous fluid therapy in calves of different ages under field conditions. *Acta Vet Brno.* 1997; 66(2); 87-94.
- Braun JP, Perxachs A, Pe D, De La Farge F. Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. *Comp Clin Path.* 2002; 11(1); 44-49.
- Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Colombo A. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010; 121(19); 2117.

- Cambier C, Clerbaux T, Moreaux B, Detry B, Beerens D, Frans A, Gustin P. Blood oxygen binding in calves with naturally occurring diarrhea. *Am J Vet Res.* 2001; 62(5); 799-804.
- Cho YI, Kim WI, Liu S, Kinyon JM, Yoon KJ. Development of a panel of multiplex real-time polymerase chain reaction assays for simultaneous detection of major agents causing calf diarrhea in feces. *J Vet Diagn Invest.* 2010; 22(4); 509-17.
- Cho YI, Yoon KJ. An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J Vet Sci.* 2014; 15(1); 1-17.
- Cho YI. Ecology of calf diarrhea in cow-calf operations. 2012.
- Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 2013; 54(12); 647-655.
- Constable PD, Grünberg W. Hyperkalemia in diarrheic calves: Implications for diagnosis and treatment. *Vet J.* 2013; 195(3); 271-72.
- Dawes ME, Tyler JW, Hostetler DE, Nagy DW, Tessman RK. Clinical examination, diagnostic testing, and treatment options for neonatal calves with diarrhea: a review. *AABP.* 2014; 48(1).
- Edelstein CL. Biomarkers in acute kidney injury. In *Biomarkers of Kidney Disease*. AP. 2017; pp; 241-315.
- El Hassan SM. *Escherichia coli* associated with neonatal calf diarrhoea in khartoum North, Sudan. (Doctoral dissertation, Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Khartoum). 2009.
- Etem AVÖAA, Mızrak S. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunun Erken Dönemde Belirlenmesinde Sistatin C'nin Önemi. *Turk J Biochem.* 2015; 13(2); 51-58.
- Farkas R, Szeidemann Z, Majoros G. Studies on coccidiosis of calves in Hungarian dairy farms. *Parasitol Res.* 2007; 101(1); 113-20.
- Foster DM, Smith GW. Pathophysiology of diarrhea in calves. *Vet Clin N Am-Food A.* 2009; 25(1); 13-36.
- Furman-Fratczak K, Rzasa A, Stefaniak T. The influence of colostrum immunoglobulin concentration in heifer calves' serum on their health and growth. *J Dairy Sci.* 2011; 94(11); 5536-43.
- Gay CC. *Escherichia coli* and neonatal disease of calves. *Bacteriol Rev.* 1965; 29(1); 75.

- Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J Vet Intern.* 2014; 28(4); 1152-64.
- Gomez DE, Lofstedt J, Stämpfli HR, Wichtel M, Muirhead T, McClure JT. Contribution of unmeasured anions to acid–base disorders and its association with altered demeanor in 264 calves with neonatal diarrhea. *J Vet Intern.* 2013; 27(6); 1604-12.
- Gomez DE, Weese JS. Viral enteritis in calves. *Can Vet J.* 2017; 58(12); 1267.
- Gow S, Waldner C. An examination of the prevalence of and risk factors for shedding of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. cows and calves from western Canadian cow–calf herds. *Vet Parasitol.* 2006; 137(1-2); 50-61.
- Göz Y, Altuğ N, Yüksek N, Özkan C. Parasites detected in neonatal and young calves with diarrhoeas. *B Vet I Pulawy.* 2006; 50(3); 345.
- Heller MC, Chigerwe M. Diagnosis and Treatment of Infectious Enteritis in Neonatal and Juvenile Ruminants. *Vet Clin N Am-Food A.* 2018; 34(1); 101-17.
- Hodges R. Cryptosporidiosis in Calves. *J Clin Immunol.* 2002; 124(6); 1152-1160.
- Ježek J, Nemeč M, Starič J, Klinkon M. Age related changes and reference intervals of haematological variables in dairy calves. *B Vet I Pulawy.* 2011; 55; 471-78.
- Kasari TR. Metabolic acidosis in calves. *Vet Clin N Am-Food A.* 1999; 15(3); 473-486.
- Khan A, Khan MZ. Aetiopathology of neonatal calf mortality. *IAS Med J.* (1991; 4(2); 159-65.
- Klee W. Untersuchungen über die Nierenfunktion bei gesunden und bei an akutem Durchfall erkrankten Kälbern. *Doktora tezi.* 1985.
- Klein-Jöbstl D, Iwersen M, Drillich M. Farm characteristics and calf management practices on dairy farms with and without diarrhea: A case-control study to investigate risk factors for calf diarrhea. *J Dairy Sci.* 2014; 97(8); 5110-19.
- Klinkon M, Ježek J. Values of blood variables in calves. *A bird’s-eye view of veterinary medicine’.* 2012; (Ed. CC Perez-Marin) pp, 301-20
- Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Vet Rec.* 2000; 147(21); 593-98.
- Kozat S. İshalli buzağılarda kristalloid (laktatlı Ringer) ve kolloid + kristalloid (% 6 dekstran- 70 + laktatlı ringer) infüzyon solüsyonlarının rehidratasyon etkinliği. *Y.Y.Ü. Sağ. Bil. Ens.* 2000.

- Kraft W, Dürr UM. Referenzbereiche. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Schattauer, Stuttgart, Germany. 1999; 344-59.
- Lanyon SR, Hill FI, Reichel MP, Brownlie J. Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *Vet J*. 2014; 199(2); 201-09.
- Lorenz I. Diarrhoea of the young calf: an update. In *Proceedings of the XXIV World Buiatrics Congress*. 2006, October; pp; 130-8.
- Luna DTCVH. Infectious agents associated with diarrhoea of calves and characterization of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from diarrhoeic and healthy neonatal calves in Austria. *Doktora tezi, VUW*. 2008.
- Maach L, Gründer HD, Boujija A. Clinical and hematological studies in newborn Holstein-Frisian breeding calves with diarrhea in Morocco. *DTW*. 1992; 99(4); 133-40.
- Maach L, Gründer HD, Faio A. Hämozytologische und hämobiologische Untersuchungen bei schwarzbunten, klinisch gesunden Aufzuchtältern in Marokko. *DTW*. 1991; 98(3); 94-102.
- McGuirk, S. M. Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin N Am-Food A*. 2008; 24(1); 139-53.
- Mee JF. Managing the calf at calving time. In *Proceedings of the 41st Annual Conference AABP*. 2008, September; (Vol 46).
- Meganck V, Hoflack G, Opsomer G. Advances in prevention and therapy of neonatal dairy calf diarrhoea: a systematical review with emphasis on colostrum management and fluid therapy. *Acta Vet Scand*. 2014; 56(1); 75.
- Meganck V, Hoflack G, Piepers S, Opsomer G. Evaluation of a protocol to reduce the incidence of neonatal calf diarrhoea on dairy herds. *Prev Vet Med*. 2015; 118(1); 64-70.
- Millemann Y. Diagnosis of neonatal calf diarrhoea. *Rev Med Vet*. 2009; 160(8-9); 404-09.
- Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *JVMS*. 2009; 71(9); 1169-76.
- Mohri M, Sharifi K, Eidi S. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. *Res Vet Sci*. 2007; 83(1); 30-39.
- Monti P, Benchekroun G, Berlato D, Archer J. Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *J Small Anim Pract*. 2012; 53(5); 254-59.

- Mukhtar Y, Mamo G, Tesfaye B, Belina D. A review on major bacterial causes of calf diarrhea and its diagnostic method. *J Vet Med Anim Health*. 2015; 7(5); 173-85.
- Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Hosseini M. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1); 120.
- O'Handley RM, Buret AG, McAllister TA, Jelinski M, Olson ME. Giardiasis in dairy calves: effects of fenbendazole treatment on intestinal structure and function. *Int J Parasitol*. 2001; 31(1); 73-79.
- Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem*. 2015; Vol(68); pp 57-69.
- Özkan C, Altuğ N, Yüksek N, Kaya A, Akgül Y. Assessment of electrocardiographic findings, serum nitric oxide, cardiac troponins and some enzymes in calves with hyperkalemia related to neonatal diarrhoea. *Rev Med Vet*. 2011; 162(4); 171-76.
- Pagitz M, Frommlet F, Schwendenwein I. Evaluation of biological variance of cystatin C in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *J Vet Intern*. 2007; 21(5); 936-42.
- Panousis N, Siachos N, Kitkas G, Kalaitzakis E, Kritsepi-Konstantinou M, Valergakis GE. Hematology reference intervals for neonatal Holstein calves. *Res Vet Sci*. 2018; 118; 1-10.
- Pereira RV, Adams-Progar AL, Moore DA. Dairy Calf Treatment for Diarrhea: Are the Drugs We Use Effective?. *WSU Extension*. 2017.
- Piccione G, Casella S, Pennisi P, Giannetto C, Costa A, Caola G. Monitoring of physiological and blood parameters during perinatal and neonatal period in calves. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2010; 62(1); 1-12.
- Radostits OM. Treatment and control of neonatal diarrhea in calves. *J Dairy Sci*. 1975; 58(3); 464-70.
- Seifi HA, Mohri M, Shoorei E, Farzaneh N. Using haematological and serum biochemical findings as prognostic indicators in calf diarrhoea. *Comp Clin Path*. 2006; 15(3); 143-47.
- Selim AM, Elhaig MM, Zakaria I, Ali A. Bacteriological and molecular studies of *Clostridium perfringens* infections in newly born calves. *Trop Anim Health Pro*. 2017; 49(1); 201-05.
- Sen I, Constable PD. General overview to treatment of strong ion (metabolic) acidosis in neonatal calves with diarrhea. *Eurasian J Vet Sci*. 2013; 29; 114-20.

Silva BT, Henklein A, de Sousa Marques R, de Oliveira PL, Leite SBP, Fontes SM, Gomes V. Vital parameters of Holstein calves from birth to weaning. 2016.

Siwila J. Giardiasis: Livestock and Companion Animals. Current Topics in Giardiasis. 2017; 39-49.

Smith DR. Field disease diagnostic investigation of neonatal calf diarrhea. Vet Clin N Am-Food A. 2012; 28(3); 465-81.

Sobiech P, Rękawek W, Ali M, Targoński R, Żarczyńska K, Snarska A, Stopyra A. Changes in blood acid-base balance parameters and coagulation profile during diarrhea in calves. Pol J Vet Sci. 2013; 16(3); 543-49.

Stephen, J. Pathogenesis of infectious diarrhea. Can J Gastroenterol Hepatol. 2001; 15(10); 669-83.

Thrall MA, Bake DC, Compbell TW, Denicola D, Fettman M, Lassen ED, Weiser G. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry Lippincott Williams & Wilkins. USA. 2004; 77.

Toprak AE. Serum sistatin c analizinde türbidimetrik yöntemin performans değerlendirilmesi ve nefelometrik yöntemle karşılaştırılması. Turk J Biochem. 2013; 38(32); 238-42.

Trefz FM, Constable PD, Sauter-Louis C, Lorch A, Knubben-Schweizer G, Lorenz I. Hyperkalemia in neonatal diarrheic calves depends on the degree of dehydration and the cause of the metabolic acidosis but does not require the presence of acidemia. J dairy sci. 2013; 96(11); 7234-44.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. Metabolic acidosis in neonatal calf diarrhea—clinical findings and theoretical assessment of a simple treatment protocol. J Vet Intern. 2012; 26(1); 162-70.

Trefz FM, Lorenz I, Lorch A, Constable PD. Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. PloS one. 2017; 12(8); e0182938.

Uetake K. Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. Anim Sci J. 2013; 84(2); 101-05.

Uhde FL, Kaufmann T, Sager H, Albini S, Zanoni R, Schelling E, Meylan M. Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. Vet Rec. 2008; 163(12); 362-66.

Ustaalioglu YE, Bal AS, Oral AY. Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri. Uludağ Üni Tıp Fak Derg. 2015; 41(2); 95-102.



Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2005; 9(2); R139.

Wilson LL, Smith JL, Smith DL, Swanson DL, Drake TR, Wolfgang DR, Wheeler EF. Characteristics of veal calves upon arrival, at 28 and 84 days, and at end of the production cycle. *J dairy sci*. 2000; 83(4); 843-54.

Xiao L, Herd RP, Rings DM. Concurrent infections of *Giardia* and *Cryptosporidium* on two Ohio farms with calf diarrhea. *Vet Parasitol*. 1993; 51(1-2); 41-48.

Zhao T, Tkalcic S, Doyle MP, Harmon BG, Brown CA, Zhao P. Pathogenicity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* in neonatal calves and evaluation of fecal shedding by treatment with probiotic *Escherichia coli*. *J Food Protect*. 2003; 66(6); 924-30.



## ÖZGEÇMİŞ

Suriye'nin Halep Şehri'nde 1993 yılında doğdu. 2010 yılında Veterinerlik Meslek Lisesi'nden, 2010 yılında girdiği Halep Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldu. Aynı yılda Türkiye'ye geldi. Türkçe dilini öğrendikten sonra 2017 yılında YYÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

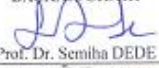
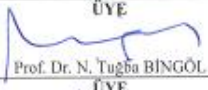

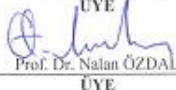



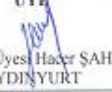



## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Başvuru Onay Belgesi


T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

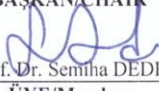
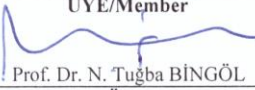





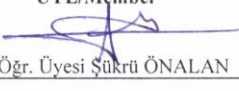
Araştırmanın Adı	İshalli Buzagalarda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Mohamad MAKTAM
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	14 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 24 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
Başvuru Tarihi	21.03.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/03	Tarih:28.03.2019
		Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi, gerekeç, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvurulara belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b>  Doç. Dr. Atila DURMUŞ	<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b> Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi. Oruc ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE</b> Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR
<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDIN YURT	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

\*Bu form VAN YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

EK 2. Etik Kurul Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>	
<b>VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)</b> <b>ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE</b> <b>RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE</b>	

Araştırmanın Adı <i>Research Title</i>	İshalli Buzağılarda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. <i>Relationship between Cystatin C with some hematological and biochemical parameters in neonatal calf diarrhea</i>	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Doçent Dr. / Associate Professor Yıldırım BAŞBUĞAN  Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Veteriner Hekim Mohanad MAKTAM	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 30.04.2019		
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : 23.09.2019		
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> : 12 ay/ month		
Proje No / <i>Project Number</i> : TYL-2019-8147		
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> : Van YYÜ BAP		
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> : Yüksek Lisans Tez Projesi / <i>Project of Master Thesis</i> . 9849,00 TL		
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03/10/2019 tarih ve 2019/09 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 03/10/2019 (decision number 2019/09)		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE/Member  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE/Member  Prof. Dr. Sıddık KESKİN	ÜYE/Member Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE  Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE/Member  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE/Member Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE/Member Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	ÜYE/Member  Doç. Dr. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE/Member  Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU
ÜYE/Member  Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	ÜYE/Member Vet. Hek. Kerem OĞRAK	ÜYE/Member Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
	ÜYE/Member Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

### EK 3. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

**Tarih:** 24.09.2019

Tez Başlığı / Konusu: *İshalli Buzagalarda Sistatin C'nin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. (Relationship between Cystatin C with some hematological and biochemical parameters in neonatal calf diarrhea)* Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 41 sayfalık kısmına ilişkin, 24.09.2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 5 (Beş) tir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Mohanad MAKDAM

Öğrencinin Adı Soyadı	Mohanad MAKDAM
Anabilim Dalı	: Veteriner İç Hastalıkları
Öğrenci No	169301028
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)