



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
VİH-YL-2008-0003**

**AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA SERUM DEMİR, BAKIR
VE ÇİNKO KONSANTRASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

I. Oğuz ELMASOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA

AYDIN - 2008

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
VİH-YL-2008-0003**

**AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA SERUM DEMİR, BAKIR
VE ÇİNKO KONSANTRASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

I. Oğuz ELMASOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA

AYDIN - 2008

ÖNSÖZ

Buzağılarda neonatal ishal, profilaksi ve sağaltım alanındaki gelişmelere rağmen sığırların en önemli multifaktöriyel hastalıklarından birisi olma özelliğini sürdürmektedir. Ülkemizde sağlıklı bir veri bulunmamakla birlikte, buzağılarda ishalin yol açtığı doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıplar oldukça yüksektir.

Etyolojik faktörlere bakılmaksızın ishal sıvı, elektrolit ve tampon madde kayıplarına neden olur. Bu kayıpların bakım ve beslemede düzenlemeler ile birlikte karşılanması ishal sağaltımının esasını oluşturur. Demir (Fe), bakır (Cu) ve çinko (Zn) büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için esansiyel olan iz elementlerdir. Bu iz elementlerin noksanlığı immun sistem fonksiyonlarında baskılanmaya ve enfeksiyon sıklığında artışa neden olurken, ishalle seyreden sindirim sistemi hastalıkları Fe, Cu ve Zn metabolizmasını anoreksi, absorpsiyonun azalması, doğrudan kayıp ve yeniden dağılımla etkileyerek immun sistemi baskılamaktadır. Son yıllarda çinko desteği yapılan küçük çocuklarda ishal sıklığında %25-30 oranında azalma olduğu, günde 10-20 mg dozda çinkonun ishale karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın Fe bakteriyel çoğalma için de esansiyeldir ve birçok deneysel ve doğal enfeksiyonda demir kullanımının enfeksiyon şiddetini arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu nedenle ishalleri buzağılarda destekleyici sağaltım kapsamında Fe, Cu ve Zn uygulama endikasyonunun belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada akut ishalleri neonatal buzağılarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları belirlenerek, bu iz elementlerin sağaltımda endikasyonun ortaya konulması amaçlandı.

* Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No; SAE-08006).

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. KONUYLA İLGİLİ ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	2
2.1. Buzağı İshalleri	2
2.1.1. Etyo-patogenez.....	2
2.1.2. Klinik ve Laboratuar Bulgular.....	7
2.2. İz Elementlerin (Fe, Cu, Zn) Önemi, Metabolizması ve Noksanlıkları.....	11
2.2. 1. Demir.....	12
2.2.2. Bakır.....	19
2.2.3. Çinko.....	22
2.3. Referans Değerler.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Hayvan Materyali.....	27
3.2. Yöntem.....	28

3.2.1. Muayene Protokolü.....	28
3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi.....	30
3.2.3. Laboratuvar Analizleri.....	30
3.2.3.1. Hematolojik Analizler.....	31
3.2.3.2. Biyokimyasal Analizler.....	31
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Klinik Bulgular.....	34
4.2. Laboratuvar Bulgular.....	36
4.2.1. Hematolojik Bulgular.....	36
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular.....	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	48
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	61
TEŞEKKÜR.....	62

ÇİZELGELER LİSTESİ	Sayfa
Çizelge 2.1. Neonatal dönemde enfeksiyöz ishal etkenlerinin görüldüğü zaman aralıkları.....	4
Çizelge 2.2. Sağlıklı buzağılarda hematolojik değerler.....	25
Çizelge 2.3. Sağlıklı buzağılarda serum biyokimyasal değerler	26
Çizelge 3.1. İshalli buzağılarda kullanılan klinik muayene rotokolü.....	29
Çizelge 3.2. Laboratuvar parametreleri ve analiz yöntemleri.....	32
Çizelge 4.1. İshalli buzağılarda dışkı kıvamı, dışkı içeriği ile mukoza ve konjunktivadaki değişimlere göre dağılımı.....	35
Çizelge 4.2. Sağlıklı ve ishalli buzağılarda hematolojik bulgular.....	37
Çizelge 4.3. Sağlıklı ve ishalden etkilenme derecelerine göre gruplandırılan buzağılarda hematolojik bulguları	38
Çizelge 4.4. Sağlıklı ve ishalli buzağılarda biyokimyasal bulgular.....	39
Çizelge 4.5. Sağlıklı ve ishalden etkilenme derecelerine göre gruplandırılan buzağılarda biyokimyasal bulguları	41
Çizelge 4.6. İshalli buzağılarda beden sıcaklığı ve total lökosit sayıları ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonu arasındaki ilişkiler.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ	Sayfa
Şekil 2.1. Neonatal buzağı ishallerinin etiyolojisi.....	3
Şekil 2.2. İshalin doğurduğu sonuçlar.....	11
Şekil 2.3. Demir metabolizması.....	14
Şekil 2.4. Demir noksanlığının temel nedenleri, safhaları ve safhaların karakteristik özellikleri.....	18
Şekil 2.5. Bakır metabolizması.....	20
Şekil 4.1 Sağlıklı ve ishallerli buzağılarda serum ortalama Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları.....	40

KISALTMALAR ve SİMGELER

Cu	Bakır
ESS	Ekstraselluler Sıvı
Fe	Demir
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
GİS	Gastrointestinal Sistem
Hb	Hemoglobin
Hkt	Hematokrit
İB	İshalli Buzağılar
MMS	Monositer Makrofaj Sistemi
SB	Sağlıklı Buzağılar
SDBK	Serbest Demir Bağlama Kapasitesi
T.L.	Total Lökosit
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TP	Total Protein
Zn	Çinko
$\overline{X}$	Aritmetik ortalama
s	Standart sapma

1. GİRİŞ

Buzağlarda neonatal ishal, profilaksi ve sağaltım alanındaki gelişmelere rağmen sığırların en önemli multifaktöriyel hastalıklarından birisi olma özelliğini sürdürmektedir. Ülkemizde sağlıklı bir veri bulunmamakla birlikte, buzağlarda ishalin yol açtığı doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıplar oldukça yüksektir.

İshal sıvı, elektrolit ve tampon madde kayıplarına neden olur. Bu kayıpların bakım ve beslemede düzenlemeler ile birlikte karşılanması ishal sağaltımının esasını oluşturur. Demir (Fe), bakır (Cu) ve çinko (Zn) büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için esansiyel olan iz elementlerdir. Bu iz elementlerin noksanlığı immun sistem fonksiyonlarında baskılanmaya ve enfeksiyon sıklığında artışa neden olurken, ishale seyreden sindirim sistemi hastalıkları Fe, Cu ve Zn metabolizmasını anoreksi, absorpsiyonun azalması, doğrudan kayıp ve yeniden dağılımla etkileyerek immun sistemi baskılamaktadır. Son yıllarda Zn desteği yapılan küçük çocuklarda ishal sıklığında %25-30 oranında azalma olduğu, günde 10-20 mg dozda Zn'nun ishale karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın Fe bakteriyel çoğalma için de esansiyeldir ve birçok deneysel ve doğal enfeksiyonda Fe kullanımının enfeksiyon şiddetini artırdığı ortaya konulmuştur. Bu nedenle ishalleri buzağlarda destekleyici sağaltım kapsamında Fe, Cu ve Zn uygulamasının endike olup olmadığının belirlenmesi önemli olabilir.

Bu çalışmada akut ishalleri neonatal buzağlarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları belirlenerek, bu iz elementlerin sağaltımda endikasyonun ortaya konulması amaçlandı.

2. KONUYLA İLGİLİ ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

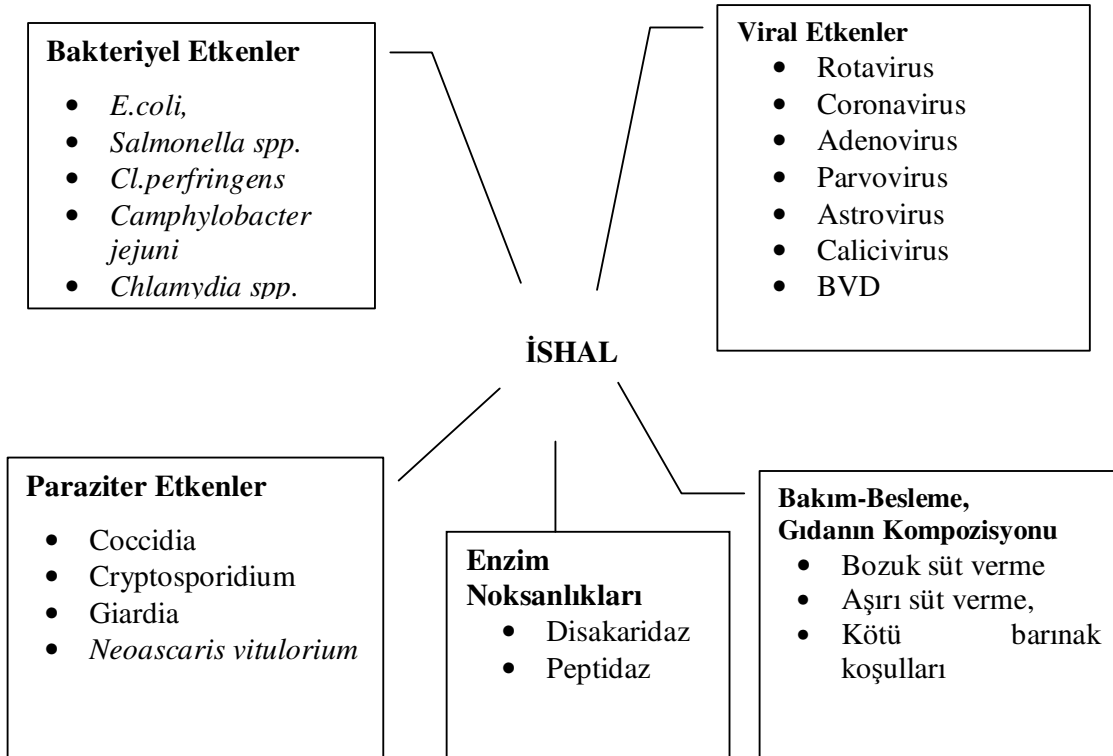
2.1. Buzağı İshalleri

Buzağılarda neonatal dönem olarak tanımlanan yaşamın ilk 3-4 haftasında ishal sık görülmekte ve ölümlerle doğrudan; gelişme geriliği, laboratuvar ve sağaltım giderleri ile de dolaylı olarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. İshalin neden olduğu ekonomik kayıpların diğer tüm buzağı hastalıklarından ileri gelen kayıplardan fazla olduğu şeklindeki bildirimler (Kutas 1988, Şahal ve ark 1994, Staufenbiel 2002) sorunun boyutlarını ortaya koymaktadır. Bu durum buzağuların özellikle aglobulinemik doğmaları ve yeni doğanlarda vücut sıvılarının relatif olarak fazla olmasına rağmen, regülasyon mekanizmaları ve kompenzasyon yeteneğinin sınırlılığı nedeniyle sıvı-elektrolit kayıplarının hızlı gelişmesi ile ilişkilidir (Kaske 1994, Hartmann 1995, Rossow 1995).

2.1.1. Etyo-patogenezi

Neonatal buzağılarda ishal enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerden ileri gelir. Bu iki temel neden çoğunlukla ishalin oluşumuna birlikte katılır. Bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerden ileri gelen ishaller de genellikle birlikte görülür. Çoğunlukla birden fazla etyolojik ajanın birlikte ishal oluşumuna katılması nedeniyle de ishalin patogenezi kompleksdir (Baljer ve Bachmann 1980, Baljer ve Wieler 1989, Kaske 1994, Hall ve ark 1996, Staufenbiel 2002).

Buzağılarda ishalin etyolojisinde rol oynayan önemli viral, bakteriyel, paraziter etkenler, enzim noksanlıkları ile bakım ve beslenme bozuklukları (Argenzio 1984, Reynold ve ark. 1986, Snodgrass ve ark. 1986, Baljer ve Wieler 1989, Klee 1989, Pospischil 1989, Hall ve ark. 1996). Şekil 2.1.'de; neonatal dönemde enfeksiyöz ishal etkenlerinin görüldüğü zaman aralıkları da Çizelge 2.1.'de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Buzağı İshallerinin Etyolojisi.

Çizelge 2. 1. Neonatal Dönemde Enfeksiyöz İshal Etkenlerinin Görüldüğü Zaman Aralıkları.

Buzağının Yaşı	Etken
<5 gün	<i>E. coli</i>
5-15 gün	Rotavirus Coronavirus <i>C. perfringens</i> tip B, C <i>Cryptosporidium</i>
15-30 gün	<i>C. perfringens</i> tip B, C <i>Salmonella</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> <i>Coccidia</i>

Buzağılarda birçok enfeksiyöz etken ishale neden olmakla birlikte, ilk yaşam haftalarında genellikle Rotavirus, Coronavirus, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Cryptosporidium* spp.'in mono veya miks enfeksiyonlarından ileri gelen ishallere rastlanılmaktadır (Snodgrass ve ark 1986, Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989, Clark 1993, Kaske 1993, Schaefer 2000)

Buzağı ishallerinde Coronavirus yanında en sık belirlenen viral etkenin Rotavirus olduğu belirtilmektedir (Woode ve ark. 1982, Clark 1993, Schaefer 2000). Yeni doğan buzağılarda Rotavirus enfeksiyonunun morbiditesinin %100'e ulaşabildiği (Danner 1983), hastalığın şiddetinin virulense, bağırsak florasına ve lokal immuniteye bağlı olduğu (Grunert 1993) bildirilmektedir. Etkenin oral olarak alınmasından sonra jejunum ve ileumun epitel hücrelerinde viremi gelişerek villuslarda yıkımlanma ve deformasyon şekillenmektedir (Pohlenz ve ark 1979, Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989, Hall ve ark 1996). Bağırsak epitelinin yıkımlanması ve atılması sırasında bağırsağın sekonder etkenlere duyarlılığı artmakta, özellikle de enteropatojenik *E. coli* (EPEC)'nin tutunması mümkün olmaktadır (Mayr ve ark 1984, Hall ve ark 1996, Schaefer 2000). *E. coli* dışında Coronavirus ve *Cryptosporidium* spp.'in Rotavirus enfeksiyonuna eşlik edebildiği, miks enfeksiyonlarda hastalığın şiddetinin daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (Pohlenz ve ark 1979, Schaefer 2000).

Buzağılarda Coronavirus enfeksiyonuna yaşamın ilk 2.-3. haftasında sık rastlanılmaktadır. Oral yolla alımdan sonra virus ince bağırsakların distali ile kolon epiteline yerleşir. Epitel hasarları villuslarda atrofiye ve buna bağlı olarak da ishale neden

olur (Pohlenz ve ark 1979, Pospischil 1989, Baljer ve Wieler 1989, Grunert 1993, Hall ve ark 1996).

Buzağlarda ishale neden olan bakteriyel etkenlerden en önemlisi *E. coli*'dir. Enfeksiyonun oluşumunda etkenin tipi, buzağının bağışıklık durumu ve çevre şartları önemli rol oynamaktadır (Hall ve ark 1996, Schaefer 2000). *E. coli*'nin patojen suşlarından EPEC ince ve kalın bağırsağa yerleştikten sonra Verotoksin salınımı ve mikrovillusların yıkımlanmasıyla ishale neden olmaktadır (Pohlenz ve ark 1979, Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989). Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) ise salgıladığı enterotoksinler (ST ve LT-Enterotoksin) ile hipersekresyona yol açmakta, bunun sonucunda ishal gelişmektedir (Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989, Hall ve ark 1996).

Buzağı ishallerinde viral ve bakteriyel etkenler yanında *Cryptosporidium spp.* de önemli rol oynamaktadır. *Cryptosporidium spp.*'nin sporozoitleri jejunum ve ileum epiteline girer ve burada oositlerin çoğalması gerçekleşir (Pohlenz ve ark 1979, Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989, Schaefer 2000). Çoğalma safhasında epitel hücrelerin yıkımlanması ve kriptlerin hiperplazisi gelişirse malabsorpsiyon ve maldigesyon ile sonuçlanır (Pohlenz ve ark 1979, Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989, Göbel 1990). Kriptosporidiozis birkaç günden iki haftalığa kadar olan buzağlarda sık görülmekte ve enfeksiyona çoğunlukla Rotavirus ve Coronavirus ile EPEC eşlik etmektedir (Baljer ve Bachmann 1980, Hall ve ark 1996, Schaefer 2000).

Buzağı ishalleri enfeksiyöz etkenler dışında beslenme hatalarına bağlı olarak da gelişebilmektedir. Özellikle nişasta gibi sindirilemeyen karbonhidratların mikrobiyel fermentasyonu, aşırı laktoz veya protein düzeyi yüksek gıda verilmesinde kokuşma ile gıdadaki yağ oranının yüksek veya uygun kompozisyonda olmaması buzağlarda ishale yol açmaktadır (Baljer ve Wieler 1989, Kaske 1993, Hall ve ark 1996).

İshaller patofizyolojik mekanizmalara göre ozmotik, sekretorik, motilite kökenli, permeabilite kökenli ve miks form olmak üzere beş grupta sınıflandırılmakta ve bazı olgularda birden fazla mekanizmayla oluştuğu belirtilmektedir (Baljer ve Wieler 1989, Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Rossow 1995).

Ozmotik ishal: Primer olarak malabsorpsiyon sonucu gelişir. İshallerin etyolojisinde belirtilen etkenlerden; Rotavirus, Coronavirus, Bredavirus, Astrovirus ve Caliciviruslar enterositleri yıkımlayarak, EPEC, *Cryptosporidium* ve *Giardia* etkenleri ise enterositlerin fonksiyonlarını bozarak malabsorpsiyona neden olurlar (Baljer ve Wieler 1989, Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Rossow 1995, Schaefer 2000). Disakkaridaz noksanlığına bağlı olarak karbonhidratların parçalanmasının gerçekleşmemesi sonucu maldigesyon gelişir (Baljer ve Wieler 1989, Rossow 1995). Malabsorpsiyon ve maldigesyon sonucu ince bağırsak lumeninde sindirilmeyen veya absorbe edilmeyen gıdalar ozmolariteyi artırır, artan ozmolarite nedeniyle de sıvıların absorpsiyonu ve taşınması engellenir. Kalın bağırsaklara geçen gıdalar mikrobiyel fermantasyona uğrar. Mikrobiyel fermantasyonun anormal artışı ishali uyarır (Baljer ve Wieler 1989, Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Rossow 1995). Kalın bağırsaklara gelen büyük miktarlardaki karbonhidratların mikrobiyel fermantasyonu sonucu H^+ ve uçucu yağ asitleri oluşarak hiperozmolariteye neden olur. Ayrıca hiperfermentasyon sonucu oluşan laktik asit bağırsak lumenine su çeker ve sonuçta volümü ve su oranı artan bağırsak içeriği dışarı atılır (Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989).

Sekretorik ishal: Temel olarak net sekresyonun net absorpsiyondan fazla olması sonucu gelişir. ETEC, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica* ve *Shigella*'nın oluşturduğu enterotoksinler bağırsak mukozasında epitel hücrelerin membranındaki spesifik reseptörler üzerinden alınır ve enterotoksinlerin etkisiyle şiddetli sekresyon gelişir (Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Rossow 1995, Hall ve ark 1996). Enterotoksinlerin etkisiyle enterositlerin absorpsiyon kapasitesi belirgin olarak engellenir. Bu durumda absorbe edilmeyen karbonhidratlar kalın bağırsağa ulaşarak hipo veya hiperfermentasyona uğrar (Baljer ve Wieler 1989, Pospischil 1989). Belirtilen etkenler dışında kriptlerin gelişme ve differensiyonunu engelleyen bazı durumların sekretorik ishale yol açtığı da belirtilmektedir (Pohlenz ve ark 1979, Snodgrass ve ark 1986).

Motilite bozukluğuna bağlı ishal: Bağırsak motilitesindeki artış içeriğin taşınmasını hızlandırma, temas süresini kısaltma ve digesyon ve rezorpsiyonu olumsuz etkileme ile ishale neden olur. Motilitedeki azalma ise peristaltik direnç ve sfinkterlerin tonusunu düşürür. Bu şekilde barsak içeriğinin bakteriyel fermentasyonu gelişerek ishale neden olduğu bildirilmektedir (Baljer ve Wieler 1989, Rossow 1995).

Permeabilite kökenli ishal: Bağırsak lumeni ile kan arasında sürekli bir sirkülasyon mevcut olup, absorbe edilen miktar sekresyonu aştığında net absorpsiyon meydana gelir (Michell ve ark 1989, Rossow 1995). Bağırsak mukozasının bakteriler, toksinler ve parazit invazyonlarıyla doğrudan hasara uğraması veya mukozanın damarlarında lenf akımı bozukluğu, kalp yetmezliği veya karaciğer durgunluğuna bağlı olarak hidrostatik basıncın artması permeabilite artışına yol açar. Net absorpsiyon güçleşmesi ve kandan bağırsak lumenine sıvı geçişinin artmasıyla ishal gelişir (Baljer ve Wieler 1989, Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Rossow 1995).

Miks form: Buzağı ishallerinde çoğunlukla birden fazla etken birlikte bulunabildiğinden, ishal osmotik ve sekretorik olarak gelişebilmektedir (Baljer ve Wieler 1989, Michell ve ark 1989, Pospischil 1989, Schaefer 2000). Böyle olgularda Rotavirus ile ETEC veya Rotavirus, Coronavirus, *Cryptosporidium* ve *E. coli* birlikte bulunarak osmotik ve sekretorik ishal gelişimine neden olur (Baljer ve Bachmann 1980, Baljer ve Wieler 1989, Klee 1989, Pospischil 1989).

2.1.2 Klinik ve Laboratuvar Bulgular

İshalli buzağuların klinik muayenesinde özellikle habitus, deri elastikiyeti, gözlerin orbita çukurluğundaki konumu, konjunktiva ve mukozaların renk ve nemliliği, beden sıcaklığı, nabızın sayısı ve ritmi, kapiller dolgunluk zamanı, emme refleksi, dışkıının renk, koku ve kıvamı değerlendirilir. Dehidrasyon ve derecesi, Hkt değeri ve serum TP konsantrasyonu yanında deri elastikiyeti, gözlerin orbita çukurluğundaki konumu, kapiller dolgunluk zamanı, emme refleksi gibi klinik bulgularla belirlenebilmekte ve klinik bulgular ile dehidrasyon ve metabolik asidozisin şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Klee 1989, Kaske 1994, Hartmann 1995, Constable ve ark 1998, Turgut 2000).

Akut ishale bağlı vücut ağırlığında %5'e kadar kayıp, diğer bir ifadeyle 50 ml/kg'a kadar sıvı kaybı sonucu gelişen çok hafif dehidrasyon klinik olarak belirlenemez (Michell ve ark. 1989, Hartmann 1995, Turgut 2000). Buna karşın vücut ağırlığında %5-7'lik kayba

karşılık gelen hafif-orta ve 80-100 ml/kg sıvı kaybı sonucu oluşan orta-şiddetli dehidrasyonlarda deri elastikiyetinde belirgin olarak azalma, gözlerin orbita çukurluğuna farklı derecede çökmesi, emme refleksinin azalması veya olmaması, kapiller dolgunluk zamanının uzaması, orta-şiddetli dehidrasyonlarda ayrıca taşikardi, zayıf ve hızlı nabız, beden sıcaklığında düşme ve ekstremitelerde soğuma gibi şok reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmektedir (Kurtde de 1987, Slanina 1988, Şahal ve ark. 1994, Hartmann 1995, Turgut 2000). Buzağılarda ishal vücut ağırlığında %10'dan fazla kayba neden olduğunda hastaların yatalak ve depresif bir halde bulunduğu, deriye yapılan kıvrımın düzelme süresinin 10-45 saniye arasında olduğu, emme refleksinin ortadan kalktığı, şok reaksiyonlarının daha da belirginleştiği, kaybın 120-150 ml/kg'a ulaşması durumunda ise ölümün görüldüğü belirtilmektedir (Kurtde de 1987, Kaske 1994, Şahal ve ark. 1994, Hartmann 1995, Constable ve ark 1998, Turgut 2000).

Akut ve şiddetli ishalleri buzağılarda anoreksi, barsaklarda gıdaların emiliminin azalması, glikoneogenezisin engellenmesi ve glikolizisin artması sonucu gelişen hipogliseminin güçsüzlük, konvülsyon ve komaya yol açtığı bildirilmektedir (Naylor 1987, Pachauri ve Kumar 1988, Klee 1989, Rossow 1995). Hipoglisemi gelişiminde belirtilen nedenler dışında yeni doğan buzağıkların minimal glikojen kaynağına sahip olmaları da etkili olmaktadır (Argenzio 1984, Naylor 1987, Kaske 1994).

Klinik bulgular gibi laboratuvar bulgular da ishalleri buzağılarda bir örneklilik göstermez. Laboratuvar değişkenlerindeki değişimler özellikle dehidrasyonun şiddeti ve tipi, ishalin süresi ve etyoloji ile ilişkilidir. Bu bölümde çalışmada buzağıkların ishalden etkilenme derecelerini ortaya koymak için ölçülen hematokrit (Hkt) değeri, hemoglobin (Hb) konsantrasyonu, total lökosit sayısı (T.L.) ile serum total protein (TP), albumin, üre ve kreatinin konsantrasyonlarında ishale bağlı değişimler değerlendirildi.

Hematokrit değeri ve Hb konsantrasyonunun ishalleri buzağılarda sağlıklı buzağıklar göre yüksek olduğu, değerlerdeki artışın hemokonsantrasyondan kaynaklandığı bildirilmektedir (Fischer ve Butte 1974, Hafez 1974, Kurtde de 1987, Şahal ve ark 1993, Şahal ve ark 1994). Bununla birlikte, ishal gelişiminden önce anemi veya ishalin hemorajik olması durumunda Hkt ve Hb değerlerinde belirtilen değişikliğin görülmeyeceği belirtilmektedir (Jain 1986, Şahal ve ark 1993). Constable ve ark. (1998), ishalleri

buzağılarda dehidrasyon derecesi ile Hkt değeri arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu, dehidrasyonun şiddetinin Hkt değerinden belirlenebileceğini bildirmektedirler. Slanina (1988) da Hkt değerinin hafif ishallerde %42-48 ve orta şiddette ishal görülenlerde %48-52 arasında bulunduğunu, şiddetli ishallerde ise değerin %52'den yüksek olduğunu belirtmektedir.

İshallerde T.L. sayısındaki değişimin bir örnek olmadığı bildirilmektedir. İshallerle T.L. sayısındaki artış stres ile ilişkilendirilirken, azalmaların viral kökenli ishallerde gelişebildiği rapor edilmektedir (Jain 1986, Seifi ve ark 2006).

İshallerde serum TP ve albumin konsantrasyonlarındaki önemli artışların nedeninin hemokonsantrasyon ve enerji noksanlığına bağlı artan protein katabolizması olduğu rapor edilmektedir (Fischer ve Butte 1974, Dirksen ve ark 1976, Jain 1986, Şahal ve ark 1994, Walker ve ark. 1998). Belirtilen değişkenlerin konsantrasyonlarında beklenen artışın olmaması da, buzağıda ishal oluşumundan önce değişik nedenlerden ileri gelen bir hipoproteinemi ve albumineminin bulunması veya gelişen enteritisin aşırı protein kaybıyla seyretmesine dayandırılmaktadır (Jain 1986, Maach ve ark 1992). İshallerde serum TP ve albumin konsantrasyonunun düşük bulunması ise maldigesyon ve/veya malabsorpsiyon sonucu gelişen sekonder açlıkla açıklanmaktadır (Jain 1986, Slanina 1988, Rossow 1995).

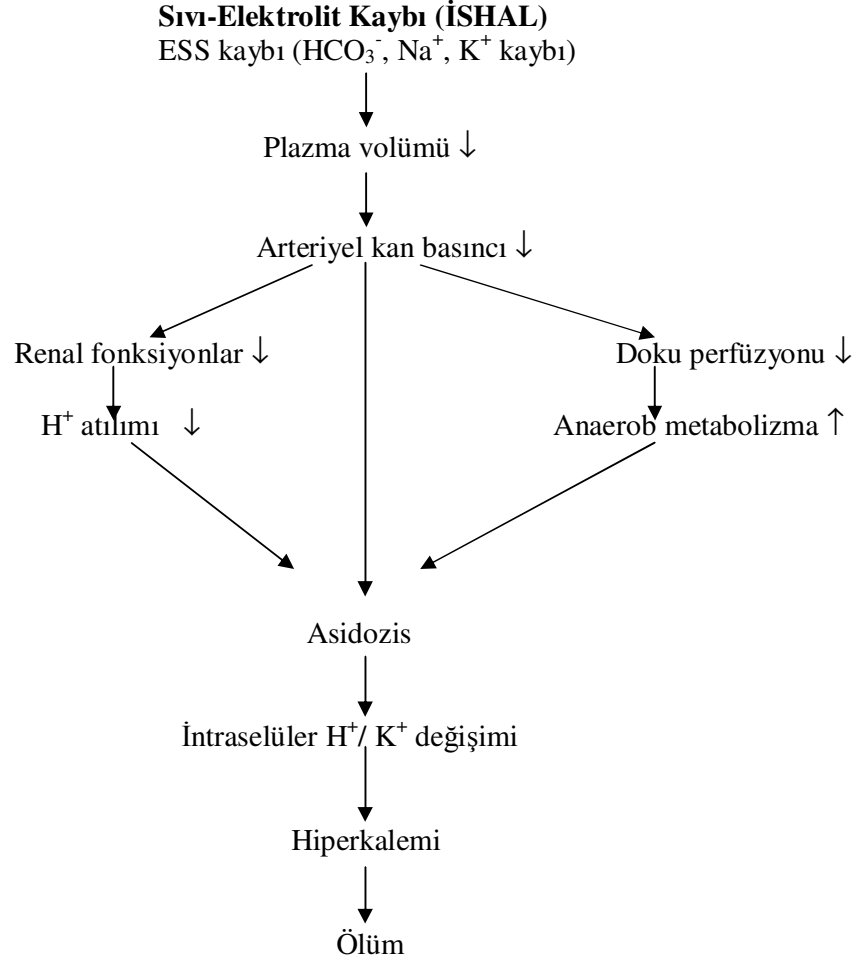
İshallerde hipovolemiye bağlı olarak arteriyel kan basıncı düşmekte, bunun sonucu da glomerular filtrasyon hızı (GFR) azalmaktadır (Kutas 1988, Hartmann ve Reder 1995, Constable ve ark 1996, Walker ve ark 1998). Ultrafiltrasyonun sınırlandırılmasıyla üre ve kreatinin retensiyonu gelişmekte, bu azotlu maddelerin serumdaki konsantrasyonları artmaktadır (Fischer ve Butte 1974, Dirksen ve ark 1976, Kutas 1988, Hartmann ve Reder 1995). Prerenal yetmezlik dışında açlığa bağlı protein katabolizmasının artması, ishallerde serum üre konsantrasyonundaki artışı şiddetlendirmektedir (Slanina 1988, Kaske 1994).

Renal fonksiyonlardaki değişiklikler dışında gastro-intestinal hemorajiler, yaygın kas travmaları, açlık, ateşli enfeksiyonlar, yanıklar, doku katabolizmasını artıran glikokortikosteroid ve azatioprin uygulamaları ve tetrasiklinlerin kullanımı gibi protein

sentezini engelleyen durumlarda serum üre konsantrasyonunun arttığı belirtilmektedir (Schmidl ve Forstner 1985, Turgut 2000). Protein bakımından zayıf diyetlerle beslenme, anabolik steroidlerin kullanımı ve şiddetli hepatik yetmezlik veya portosistemik şant gibi durumların ise serum üre konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Schmidl ve Forstner 1985, Turgut 2000). Serum üre konsantrasyonunun birçok faktörden etkilenmesine karşın kreatinin konsantrasyonunun gıdadaki protein miktarı, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmediği, bu nedenle tanısal önemin daha fazla olduğu bildirilmektedir (Schmidl ve Forstner 1985, Turgut 2000).

İshalli buzağılarda serum üre ve kreatinin konsantrasyonundaki artışın derecesinin ishalin şiddetine göre değiştiği, serum üre konsantrasyonunun orta şiddetli ishal görülen buzağılarda 3, şiddetli olgularda 9 kat arttığı, kreatinin konsantrasyonundaki artışın ise ölümden önce 4 kat olduğu bildirilmektedir (Hartmann ve Reder 1995). Bu bağlamda buzağılarda serum üre konsantrasyonunun fizyolojik üst sınırının 40 mg/dl olduğu (Stöber ve Gründer 1990), ishalin şiddetine göre ortalama değerin 42,34-229,4 mg/dl arasında bulunduğu rapor edilmektedir (Mert ve ark 1989-90, Şahal ve ark 1993, Şahal ve ark 1994, Hartmann ve Reder 1995). Serum kreatinin konsantrasyonunun dehidrasyonun şiddetine göre değiştiği, orta derecede dehidre ishalli buzağılarda ortalama değerin 2,1 mg/dl'ye (Constable ve ark 1996), şiddetli dehidrasyon görülen ishalli buzağılarda ise 5,3 mg/dl'ye (Walker ve ark 1998) yükseldiği belirtilmektedir.

İshalin sistemik etkilerinin temeli ekstraselüler kompartmandaki sıvının volümünde azalma (dehidrasyon) ile kompozisyonundaki değişikliklere dayandırılmaktadır (Baljer ve Wieler 1989, Klee 1989, Hartmann 1995). İshale bağlı olarak ekstrasellüler sıvı (ESS)'da %15'lik kayıp olduğunda belirgin klinik semptomlar, kaybın %30'a ulaşması durumunda ise ölüm şekillenmektedir (Pospischil 1989, Baljer ve Wieler 1989, Şahal ve ark. 1993, Kaske 1994, Hall ve ark 1996). Buzağılarda ishalin başlıca etkilerinin etyolojisi dikkate alınmaksızın Şekil 2.2.'deki gibi olduğu belirtilmektedir (Argenzio 1984, Baljer ve Wieler 1989, Rossow 1995).



↑: Artma, ↓: Azalma

Şekil 2.2. İshalin doğurduğu sonuçlar (Pospischil 1989).

2.2. İz Elementler (Fe, Cu, Zn) Önemi, Metabolizması ve Noksanlıkları

Bu bölümde Fe, Cu ve Zn'nun organizma için önemi, metabolizması ve özellikle buzağılardaki noksanlıklarının nedenleri, sonuçları ve tanısı konusunda değerlendirmeler yapılmıştır.

2.2.1. Demir

Önemi: Demir yeryüzünde en çok bulunan ikinci metal, dördüncü elementtir. Ancak Fe kimyasal olarak stabil olmayıp, kısa sürede çözünmeyen ve biyolojik sistemlerin çoğunluğu için kullanışlı olmayan ferri forma (Fe^{3+}) okside olur. *Lactobacillus spp* gibi birkaç istisna dışında tüm canlı organizmalar metabolizmaları için Fe'e ihtiyaç duyarlar (Smith 1989). Demir; oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında ve esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan yaşam için vazgeçilmez bir elementtir (Smith 1989, National Research Council-NRC 2001, Hall 2006). Bu kapsamda Fe Hb'in yapısına girmesi dışında, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücre solunumu, pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir (Smith 1989, Gümrük ve Altay 1995, Guyton ve Hall 2001). Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar (a, b ve c), sitokrom P-450, katalaz ve miyeloperoksidaz Fe içeren proteinlerdir. Demir ayrıca aldehid oksidaz, NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonükleotid redüktaz, tirozin hidroksilaz, süksinat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin yapısında bulunur (Smith 1989, Guyton ve Hall 2001).

Yaşamın tüm formlarının Fe'e bağlılığı, Fe'in reversible okside olması ve hemen hemen bütün toprak ve sularda bol miktarlarda bulunması ile ilişkilendirilmektedir (Fairbanks ve Beutler 1990).

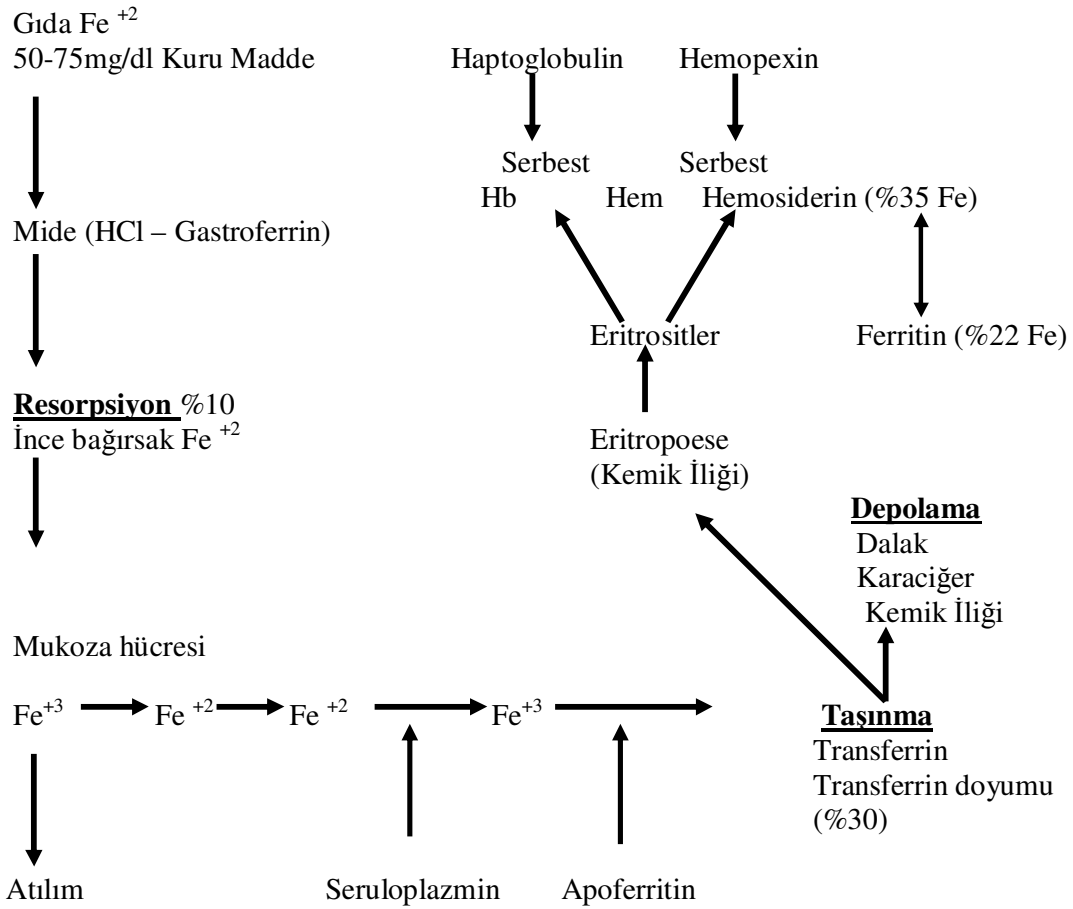
Metabolizması: Organizmada Fe başlıca Hb, miyoglobin ve sitokromların yapısında yer alır ve böylece çeşitli dokularda dağılmış halde bulunur. Vücuttaki total Fe'in büyük bir kısmı (%50-65) Hb şeklinde, %5'i miyoglobinde, %10'u hem ve hem içermeyen enzimlerde ve %15-20'si de depolanmış Fe olarak (ferritin, hemosiderin) karaciğer, dalak ve kemik iliği hücrelerinde bulunur. Plazmada transferrine bağlı Fe, vücuttaki total Fe'in %0,1'ini oluşturur (Smith 1989).

Gıdalarla alınan Fe'in büyük bir bölümü ferri (Fe^{3+}) bileşikleri şeklindedir. Bu üç değerli Fe bileşikleri ferro (Fe^{2+}) forma indirgendikten sonra gastrointestinal sistem (GİS)'den emilir. Mide salgısının düşük pH'sı, askorbik asit (vitamin C), sülfidril grupları ve diğer indirgeyici maddeler gıdalardaki Fe^{3+} Fe^{2+} formuna indirger. Fe'in başlıca emilim yeri duodenumdur, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan da emilebilir (Smith 1989,

NRC 2001). Demir resorpsiyonunu etkileyen etmenler; diyetteki total Fe miktarı ve formu, Fe'in biyoyararlanımı, barsak mukoza hücrelerinden Fe emiliminin kontrolü, kemik iliği eritropoetik etkinliği ve vücut Fe depolarıdır (Guyton ve Hall 2001). Demir ince bağırsaklarda muhtemelen Fe⁺²-şelat olarak mukoza hücrelerine alınmaktadır. Mukoza hücrelerine girişte Fe düşük moleküllü bileşiklere bağlanır. Demirin fazlası mukoza hücrelerinde apoferritine bağlanır ve ferritin olarak depolanır. Ferritin Fe'i ya kullanıma hazır tutar ya da Fe hücre yıkımında bağırsak lumenine geçer. Demir ince barsaktan absorbe edildiği zaman hemen apotransferrine bağlanarak transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır. Bunun için gerekli olan Fe³⁺ formuna oksidasyon seruloplazmin tarafından katalizlenir. Transferrin monositer makrofaj sistemden (MMS) ve bağırsaklardan kemik iliğine Hb sentezi için Fe taşımakla görevlidir. Normal koşullarda transferrinin 1/3'ü Fe'le doymuş haldedir ve bu serum (plazma) Fe konsantrasyonu olarak tanımlanır. Transferrinin geriye kalan 2/3'lük kısmı demir bağlama kapasitesinde olan ve serbest demir bağlama kapasitesi olarak nitelendirilen bölümdür. Plazma Fe konsantrasyonu ile serbest demir bağlama kapasitesinin toplamı transferrin konsantrasyonunu diğer bir ifade ile plazmada bulunan transferrinin taşıyabileceği en fazla Fe miktarını gösterir. Bu da total demir bağlama kapasitesi olarak nitelendirilir. Transferrine bağlı Fe kemik iliğinde Fe²⁺ forma indirgendikten sonra Hb sentezinde kullanılır, dalakta Hbin yıkımıyla Fe tekrar plazmaya verilir. Fazla Fe Fe³⁺ forma dönüştükten sonra karaciğer paransimi, kemik iliği, dalak ve karaciğerde MMS hücrelerinde ferritin ve hemosiderin olarak depolanır.

Demir başlıca bağırsaklardan atılır. İnce bağırsak hücrelerinde ferritine bağlı Fe, bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde bağırsağa dökülmesiyle birlikte yitilir ve dışkı ile atılır.

Demir metabolizması Şekil 2.3. 'de özetlenmiştir.



Şekil 2. 3. Demir metabolizması (Smith 1989, Staufenbiel 2002).

Noksanlığı: Organizmada Fe çok ekonomik bir şekilde kullanılır. Eritrositler yaşam sürelerini tamamladıktan sonra yıkımlanır ve hücreden serbestlenen Hb MMS hücreleri tarafından sindirilir. Bu hücrelerden açığa çıkan Fe ya ferritin havuzunda depo edilir ya da tekrar Hb sentezinde kullanılır (Gürtler 1988, Smith 1989, Staufenbiel 2002).

Organizmadaki demirin dışarı atılması oldukça sınırlı olduğundan, Fe noksanlığı yavaş gelişir; ancak evcil hayvanlarda Fe metabolizmasının en önemli bozukluğudur. Sığırlarda anadan yavruya Fe'in taşınması öncelikle diaplental, postnatal dönemde de sadece süt ile gerçekleşir (Morgan 1980, Loennerdal ve ark 1981). Fetusta depolanan Fe rezervleri fizyolojik olarak sınırlıdır. Buzağılarda postnatal Fe noksanlığı, gıdadan absorbe

edilen Fe ve fetal depolanan Fe'in büyüme (eritropoese ve doku Fe ihtiyacı) ve normal veya anormal Fe kaybının karşılayamaması sonucu ortaya çıkar. Buzağılarda postnatal Fe noksanlığı nedenleri aşağıdaki gibi bildirmektedir (Bünger 1988, Gürtler 1988, Smith 1989, Staufenbiel 2002).

1- Intrauterin gelişim sırasında Fe depolarında yetersiz birikim: Buzağılar ve kuzular doğumda önemli Fe rezervlerine sahiptir. Ancak, anadaki Fe noksanlığına bağlı olarak yavruya düşük olan depo Fe'in mobilizasyonundan sonra haftalarca ihtiyacı karşılayan miktarlarda Fe sunumu gerçekleşmediğinde Fe noksanlığı gelişebilir.

2- Gıdadaki Fe miktarının yetersiz olması: Evcil hayvanların Fe ihtiyacı yaş, büyüme hızı ve gıdadaki biyoyararlanım ve yeterliliğe bağlı olarak değişir (Mohri ve ark. 2004). Ruminantların Fe ihtiyaçları tam olarak belirlenmemiş olup, önerilerin çoğu tahminidir (Smith 1989). Bununla birlikte genellikle genç hayvanların erişkin ruminantlara göre Fe ihtiyacının daha fazla olduğu ve 100 ppm düzeyinde bulunduğu kabul edilmektedir (Mohri ve ark 2004). Buzağılar anaları yeterli Fe rezervlerine sahip olduklarında karaciğerde rezerv Fe'le doğarlar. Ancak sütün düşük Fe konsantrasyonuna sahip olması nedeniyle uzun süre sadece sütle beslenen buzağılarda Fe noksanlığı gelişir (Hall 2006). İnek sütü Fe'den oldukça fakirdir. Normal süt litrede sadece 0,3-0,5 mg ve kolostrum 1,5-2,5 mg Fe içerir. Buzağının Fe ihtiyacı ise 70-100 mg/kg FTM kadardır (Staufenbiel 2002). Bu nedenle Fe noksanlıkları çoğunlukla genç hayvanlarda gelişir (Mohri ve ark. 2004). Buzağılar yaşamın ilk haftalarında kuru gıda almaya başladığında, primer olarak karaciğerde bulunan Fe rezervleri genellikle belirgin bir anemi tablosunun gelişimini önlemek için yeterlidir. Buna karşın haftalarca sadece sütle beslenen buzağılarda Fe noksanlığı anemisi gelişebilir ve bu durum büyümeyi ve yemden yararlanmayı olumsuz yönde etkileyebilir (NRC 2001). Sadece sütle beslenen buzağılarda Hb sentezi karaciğer ve dalakta depolanan rezerv Fe'le ancak 3-4 hafta kadar fizyolojik sınırlarda tutulabilir. Bu durum hızlı büyüyen buzağılarda ağırlıklı olarak normal periyodu aşan sürede sütle beslemede ortaya çıkar. Buna karşın bitkisel gıdaların çoğunluğunun ihtiyacın üzerinde Fe içermesine bağlı olarak, erişkin hayvanlarda alimantar kaynaklı Fe noksanlığı oldukça nadirdir (Gürtler 1988, Smith 1989, Staufenbiel 2002).

3- **Demir rezorpsiyonunda bozulma:** İshaller gibi malabsorbsiyona neden olan durumlar ve genetik kökenli bir sorun Fe rezorpsiyon bozukluklarına neden olur. Ayrıca aminoasit ve askorbik asit noksanlığı ile fosfat, fitat, Zn, kadmiyum, Cu ve mangan fazlalığı Fe resorpsiyonunu olumsuz etkileyerek noksanlığa yol açar (NRC 2001, Staufenbiel 2002).

4- **Kronik kan kaybı:** Mide-bağırsak kanalındaki kanamalar, hemorajik diatezler ve şiddetli kan kaybına neden olan paraziter enfeksiyonlar Fe noksanlığına neden olur.

5- **Demir transport bozuklukları:** Karaciğer şiddetli protein noksanlığı sonucu yeteri kadar apotransferrin sentezleyemediğinde ortaya çıkar. Diğer taraftan Cu noksanlığında seruloplazmin sentezi azalır ve buna bağlı olarak da Fe^{2+} formun Fe^{3+} forma oksidasyonu bozulur.

6- **Enfeksiyonlar:** Enfeksiyonlarda Fe'in plazmadan MMS'e göçü ve makrofajlarda depolanması sonucu yalancı Fe noksanlığı gelişir.

Buzağılarda süt emme dönemindeki Fe noksanlığının başka nedenleri arasında fetal Fe noksanlığı, yüksek canlı ağırlık artışına bağlı daha fazla Fe ihtiyacı, fetal Fe depoları ile ihtiyacın karşılanamadığı kadar uzun süre ağırlıklı olarak veya sadece sütle besleme ve enzootik pneumoni gibi hastalıklarda Fe'den relatif olarak zengin bitkisel gıdaların alımında gecikme ana nedenler olarak görülmektedir (Bünger 1988, Staufenbiel 2002). Süt emme döneminin süresi, verilen sütün miktarı, katı yem kullanımı, ana ile barındırma, ahır veya merada bulunma, altlıklı veya altlıksız yetiştirme, enzootik pneumoninin süresi ve benzeri yetiştirme şartlarının katı gıda alımını geciktirmesi ve canlı ağırlık kazanım düzeyi üzerinden Fe noksanlığının şiddetine etki yapar (Bünger 1988).

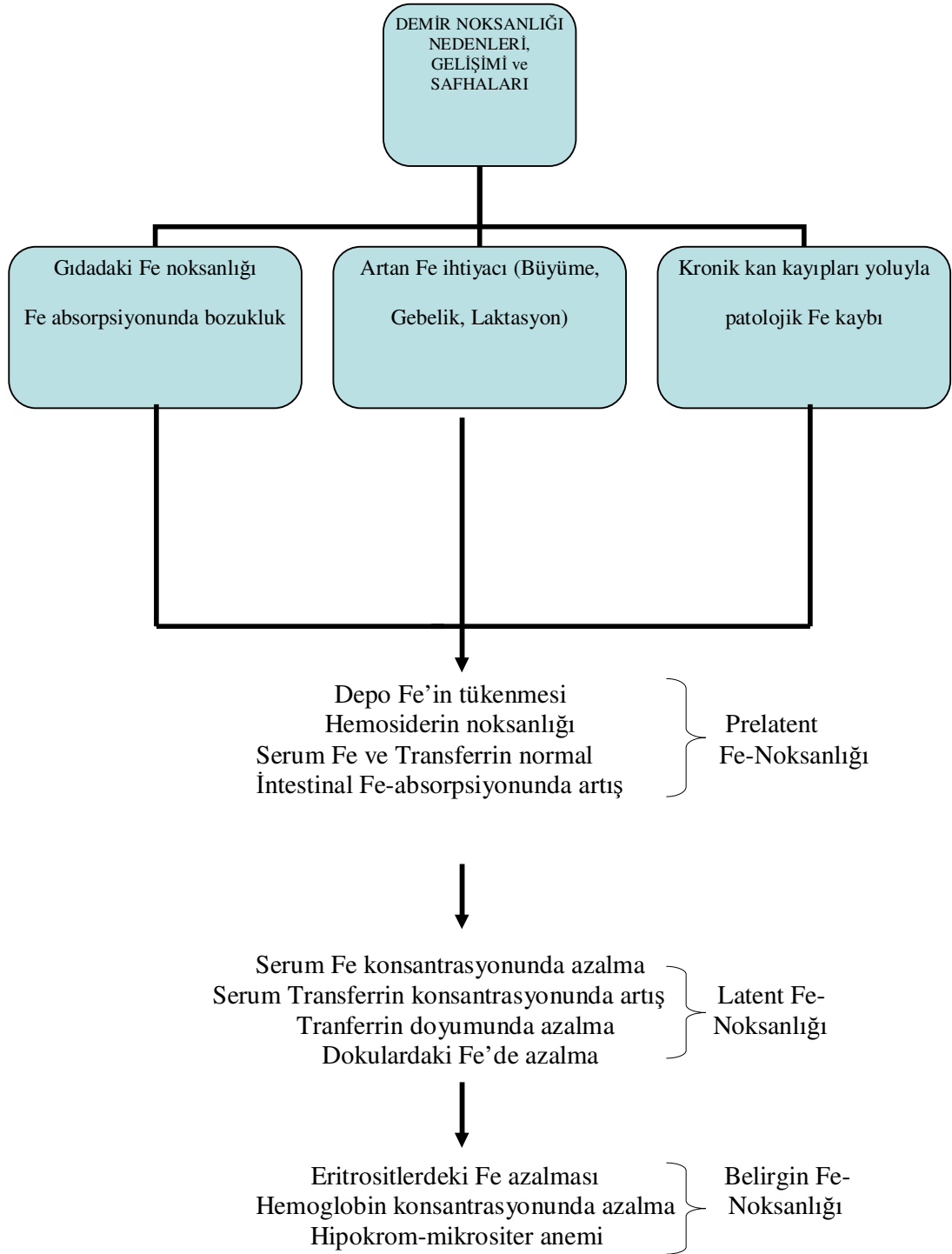
Fetal Fe noksanlığının iki tipinin olduğu bildirilmektedir (Bünger 1983). Birinci tipte (Tip I), doğumda latent veya klinik olarak belirgin Fe noksanlığı bulunmamaktadır. Fetal Fe rezervleri oldukça düşüktür ve Fe dengesindeki hafif olumsuzluklarda tükenir. Böylece postnatal gelişimin seyrinde doğum ağırlığı 2 katına çıkmadan önce latent bir Fe noksanlığı veya Fe noksanlığı anemisi gelişir. Tip II'de ise doğumda latent veya belirgin Fe noksanlığı mevcuttur. Postnatal gelişimin seyrinde ağırlıklı olarak sütle besleme Fe

noksanlığının şiddetini artırır. Fetal Fe noksanlığının kış ve ilkbahar doğumlarında yaz ve sonbahar doğumlarına göre daha sık olduğu bildirilmektedir (Bünger 1988).

Demir noksanlığı değişik laboratuvar bulguları ile karakterize olan 3 aşamada gelişir (Şekil 2.4.). Önce prelatent Fe noksanlığı olarak da tanımlanan depo Fe noksanlığı gelişir. Bu ilk aşamada fonksiyonel olarak inaktif olan depo Fe azalır, ancak Fe transportu ve Hb sentezi normaldir. Gıdadan Fe'in rezorpsiyon oranının yaklaşık 2 katına çıktığı bu aşamada organlar ve serumda ferritin konsantrasyonunun azalması önemli göstergelerdir. Demir eritropoesiste ihtiyacın altında kaldığında, Fe noksanlıklı eritropoesis veya latent Fe noksanlığı olarak bilinen ikinci aşama gelişir. Bu aşamada Hb konsantrasyonu hala normal olup, depo Fe rezervlerindeki azalmaya ek olarak serum Fe konsantrasyonundaki azalma, total Fe bağlama kapasitesindeki artış ile karakterizedir. Hemoglobin konsantrasyonu fizyolojik alt sınırın altına düştüğünde belirgin Fe noksanlığı olarak da bilinen üçüncü aşama ortaya çıkar. Bu aşama için hipokrom-mikrositer anemi tipiktir. İlk iki aşamada organizmada Fe dağılımı ile Hb konsantrasyonu fizyolojik sınırlardadır, fakat parenşim hücrelerinde Fe azalması, verim düşüklükleri ve immun fonksiyonlarda kısıtlama gibi subklinik sonuçlar ortaya çıkar. Azalan enfeksiyon savunması pnemoni ve enteritis eğilimini artırır, bunlar da Fe noksanlığını şiddetlendirir (Bünger 1988, Gürtler 1988, Smith 1989, Staufenbiel 2002).

Buzağılarda Fe noksanlığı için tipik semptom, yetersiz Hb sentezi sonucu gelişen hipokrom-mikrositer formdaki anemidir. Ayrıca, gelişme geriliği, yemden yararlanımın azalması, immun fonksiyonlarda zayıflama ve güçsüzlük gelişir (Graham 1991, Puls 1994).

Şekil 2.4.'de Fe noksanlığının temel nedenleri, evreleri ve evrelerdeki karakteristik özellikleri özetlenmiştir (Bünger 1988, Gürtler 1988, Smith 1989, Staufenbiel 2002).



Şekil 2. 4. Demir noksanlığının temel nedenleri, evreleri ve evrelerin karakteristik özellikleri.

2.2.2. Bakır

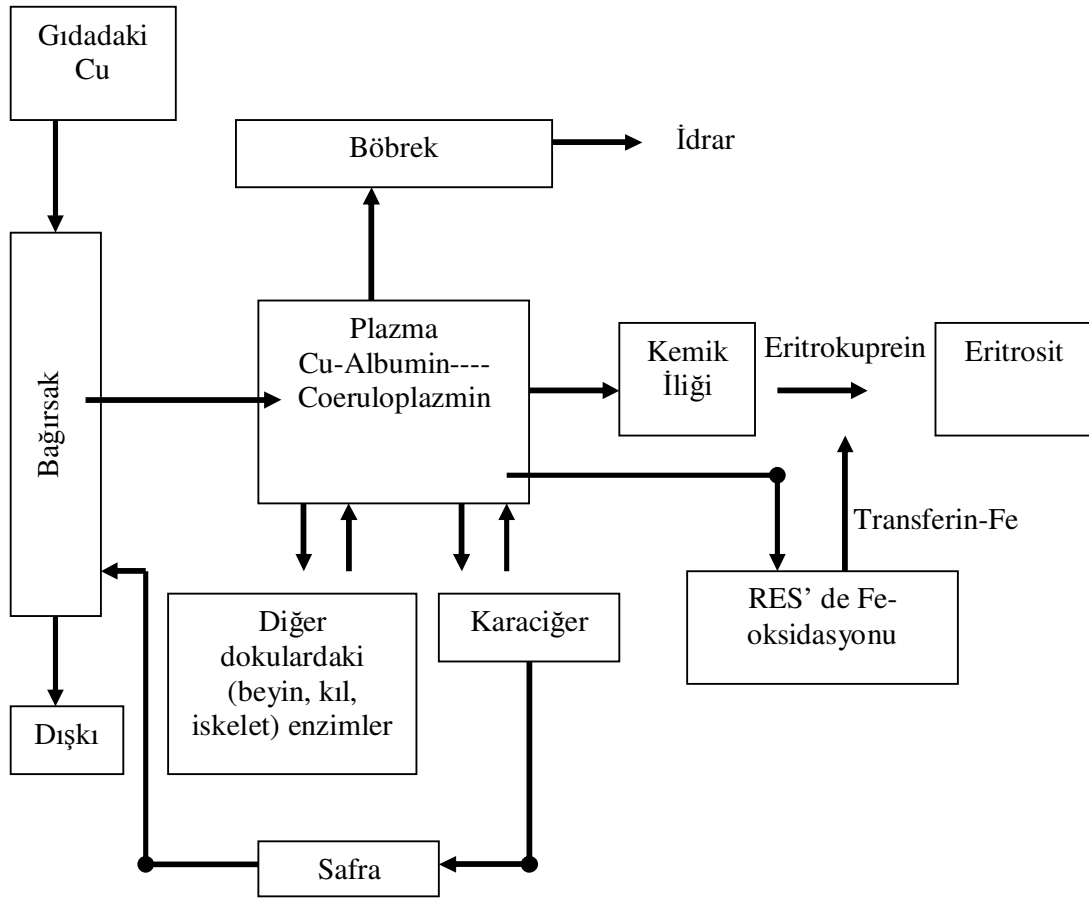
Önemi: Bakır; iz element olarak fizyolojik reaksiyonları katalize eden birçok enzimin (sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, seruloplazmin, tirozinaz, süper oksit dismutaz, katalaz, mono aminooksidaz, askorbik asit oksidaz, ürokinaz, beta-hidroksilaz ve urikaz, diamin oksidaz, triptofen 2,3 dioksigenaz) kofaktörü ve aktivatörüdür. Yapısında Cu bulunan önemli enzimler arasında aerobik solunum sırasında elektron taşınması için gerekli olan sitokrom oksidaz, kemik ve bağ doku oluşumu için gerekli kollajen ve elastinde lizil oksidaz, Hb sentezi için gerekli Fe'in absorpsiyon ve transportu için gerekli serüloplazmin, tirozinden melanin pigmentinin oluşumu için gerekli tirozinaz ve oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinden hücreleri koruyan super oksit dismutaz bulunmaktadır. Bakır içeren enzim seruloplazmin Fe^{2+} formundaki Fe'in Fe^{3+} formundaki Fe'e oksidasyonunu katalize eder ve Fe bu şekilde transferrine bağlanır (Radostitis ve ark 2000, NRC 2001, Laiblin ve Stöber 2002). Ayrıca Cu Fe'in bağırsak çeperinden emilimi, Hb sentezinde kullanımı ve karaciğer ve bir ölçüye kadar dalaktaki depo Fe'in değerlendirilmesi için gereklidir. Bakır spesifik metabolik fonksiyonu olan eritrokuprein, hepatokuprein, cerebrokuprein gibi farklı protein bileşiklerinin yapısında yer alır. Enzim fonksiyonuna sahip olan bu kupreinler superoksit dismutaz olarak tanımlanırlar ve peroksit radikallerinin etkisizleştirilmesinde görev yaparlar. İmmun sistem ile Cu arasındaki ilişki Zn, Cu ve Mn içeren bir enzim olan superoksit dismutaz ve bunun fagositlerin mikrobiyal sistemlerindeki rolünden ileri gelmektedir (Evans ve Halliwell 2001, NRC 2001). Bakıra bağımlı metabolik olaylar melanin sentezi, kollajen ve elastin yapımı, Fe metabolizması ve Hb sentezini kapsar (Radostitis ve ark 2000, Laiblin ve Stöber 2002).

Metabolizması: Çoğu ince bağırsağın başlangıç kısmında (duodenum) olmak üzere lumenenden az miktarda Cu etkin ve pasif taşınım ile emilir. Yeni doğan buzağılarda gıdadaki Cu'nun %70'e kadar absorbe edildiği (Bremner and Dalgarno 1973), erişkin sığırlarda ise absorpsiyon oranının yalnızca %1-5 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (NRC 2001). Çinko, kadmiyum, bakır sülfat, çeşitli aminoasitler, lifler ve fitatlar Cu emilimini azaltır. Gıdalarla alınan Cu intestinal absorpsiyondan sonra kana geçer. Kanda Cu, serüloplazmin, transkuprein, Cu-albümin ve Cu-aminoasit bileşikleri halinde taşınır. Mide bağırsak kanalından emilen Cu öncelikle albumine bağlanarak ve küçük bir kesimi de histidinle birleşerek hızla karaciğere taşınır. Burada çoğu kupra proteinler olarak depolanır.

Karaciğerde seruloplazminin yapısına girerek kana geçer. Plazmadaki toplam Cu'nın %95'den fazlası seruloplazmin yapısındadır ve bu şekilde diğer dokulara taşınır. Karaciğer Cu metabolizmasında ana rolü oynar. Karaciğer Cu'ı depolar, seruloplazmini ve diğer Cu içeren enzimleri oluşturur (Radostitis ve ark 2000, NRC 2001, Laiblin ve Stöber 2002).

Bakır en çok safra, daha az oranda da süt, idrar ve terle atılır. Endojen Cu kayıpları yaklaşık 7,1 mg/kg vücut ağırlığı/gün düzeyindedir (ARC 1980).

Bakır metabolizması Şekil 2.5.'de özetlenmiştir.



Şekil 2. 5. Bakır metabolizması (Horvath ve Fenske 1988).

Noksanlığı: Evcil hayvanlar içinde ruminantlar, özellikle de koyunlar Cu noksanlığından en sık etkilenir. Bu durum bitkisel gıdaların Cu içeriğinin düşük olmasına dayandırılmaktadır (Radostitis ve ark 2000).

Bakır noksanlığı primer veya sekonder olarak ortaya çıkar. Primer noksanlık gıdalardaki Cu'nın yetersizliğinden ileri gelir ve çoğunlukla Cu'dan fakir alkali toprakların bulunduğu bölgelerde görülür (Radostitis ve ark 2000, Laiblin ve Stöber 2002). Kolostrum Cu konsantrasyonunun yaklaşık 0,6 mg/kg (Lyford and Huber 1988), normal sütün ise yaklaşık 0,15 mg/kg (Schwarz and Kirchgessner 1978) olduğu bildirilmektedir. Sekonder noksanlık ise Cu antagonistleri (Ca, FeS, fitat, Zn, Mo ve Cd) ile resorpsiyonun engellenmesi sonucu gelişir (Radostitis ve ark 2000, NRC 2001, Laiblin ve Stöber 2002, Spears ve Weiss 2008).

Yemin değerlendirilmesi ve büyüme hızında azalma, immunsupresyon, ani ölüm, akromotrichia, verim ve fertilitenin olumsuz etkilenmesi sıklıkla karşılaşılan bulgulardır (Graham 1991, Puls 1994, Hall 2006). İshal, kaba ve düzensiz kıl örtüsü ile kıllarda depigmentasyon Cu noksanlığında kaydedilen bulgulardandır (Radostitis ve ark 2000, Laiblin ve Stöber 2002). Bakır noksanlığı kollajen sentezinde bozukluklar ile osteopatilere neden olmakta, kalp yetmezliği ve damar yırtılması gelişebilmektedir (NRC 2001). Sentral sinir sistemindeki bozukluklar (enzootik ataksi), koyunlarda yapağının kıvrımını kaybetmesi ve intestinal Fe absorpsiyonunda azalma Cu noksanlığının yol açtığı sorunlardır (Radostitis ve ark 2000, Laiblin ve Stöber 2002). Bakır noksanlığı anemisi sadece şiddetli Cu noksanlıkları (serum Cu konsantrasyonu <0,2 mg/L) durumlarında ortaya çıkar.

Bakır noksanlığının en duyarlı göstergesi beyindeki Cu konsantrasyonunun belirlenmesidir (NRC 2001). Ancak bu yöntemin rutinde kullanımı mümkün olmadığından tanıda genellikle serum (plazma), kıl/yapağı ve karaciğer Cu konsantrasyonu ölçümü önerilmektedir (Radostitis ve ark 2000, Laiblin ve Stöber 2002, Hall 2006). Serum ile karaciğer Cu konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyonun bulunduğu rapor edilmektedir (Hall 2006). Ancak, karaciğerde Cu konsantrasyonunun şiddetli azalmasına karşın plazma konsantrasyonunun normal veya hafif düşük bulunabilmesine bağlı olarak noksanlığın şiddeti plazmada belirlenenden daha fazla olabilmektedir (Radostitis ve ark 2000, Hall

2006). Bu durum serum Cu konsantrasyonunu stabil tutmak için karaciğer rezervlerinin kullanılmasına dayandırılmaktadır.

2.2.3. Çinko

Önemi: Çinko; superoksit dismutaz, karbonik anhidraz, alkol dehidrogenaz, karboksipeptidaz, alkalin fosfat ve RNA polimeraz gibi birçok metalloenzimin yapısında bulunarak karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit metabolizmasını etkiler ve kalmodulin, protein kinaz C, tiroid hormon bağlanması ve inositol fosfat sentezini düzenler (Graham 1991, Puls 1994, NRC 2001, Hall 2006, Spears ve Weiss 2008). Kemik gelişimi için Zn ihtiyacının yeterli düzeyde karşılanması gereklidir. Gerekli olan polimerazlar Zn içerdiği için Zn noksanlıklarında DNA replikasyonu ve RNA sentezinde bozukluklar ortaya çıkar (Klasing 1998, Spears ve Weiss 2008). Çinko alkalin fosfatda bulunmasıyla kemiklerin mineralizasyonuna katılır. Alkoldehidrogenazda bulunmasıyla Zn epitelyum hücrelerin transkripsiyonunun regülasyonunda rol oynar (NRC 2001). Timozin hücre ilişkili immunitiyi düzenleyen, timik hücrelerde üretilen bir hormondur ve yapısında Zn bulunur. Domuz yetiştiriciliğinde süttten kesimden sonra sıklıkla daha fazla Zn verilmesi bakterisit etkinliği ile istenmeyen mikroorganizmaları engellenmekte, bununla da verimi destekleyen etki sağlamak mümkün olmaktadır (Herrmann 2003). Çinko noksanlığı prostaglandin sentezini değiştirerek luteal fonksiyonu etkileyebilmektedir (Graham 1991).

Metabolizması: Çinkonun intestinal absorpsiyonu primer olarak ince bağırsaklarda gerçekleşir (Flagstad 1976). Gıdada Zn'nun diğer metal iyonlarla etkileşimi ve organik şelat oluşturan ajanların varlığı Zn'nun absorpsiyon düzeyini belirleyen önemli faktörlerdir (NRC 2001). Bu kapsamda ruminantlarda Cu, kadmiyum, kurşun ve kalsiyumun Zn absorpsiyonunu olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (NRC 2001). Buzağılarda süttteki Zn'nun yaklaşık %50'sinin absorbe edildiği, buna karşın absorpsiyon oranının erişkin sığırlarda %12-14 düzeyinde olduğu belirlenmiştir (Miller ve Cragle 1965). Süte soya proteini ilave edildiğinde absorpsiyon oranının önemli düzeyde azaldığı bildirilmektedir (Miller 1970). Çinko noksanlığı olan hayvanlarda Zn hızla enterositlere girer ve hücre içinde sistizinden zengin intestinal bir protein (CRIP) ile taşınarak dolaşıma verilir ve kanda Zn transferin ve albumin ile taşınır (Evans ve Winter 1975). Çinko yetersizliği bulunmayan hayvanlarda ise sistizinden zengin ikinci bir protein olan metallothionein

mukoza hücrelerinde bulunur ve bu metallothionnein fırçamsı membran içinde Zn'nun transportunu sağlar (NRC 2001). Metallothionneine bağlı olan Zn enterositlerde kalır ve enterosit yıkımlandığında dışkı ile atılır (Chesters 1997).

Çinko dengesini korumada en önemli basamak fazla çinkonun GİS'den atılımıdır. Alım azaldığı zaman fekal Zn atılımı da azalır (Grunert 1993). Gastrointestinal sistemden atılım hücre yıkımlanması, transmukozal akış veya sindirim salgıları aracılığıyla olmaktadır. Böbrekten kayıp ise tubüler sekresyon ile gerçekleşmektedir. Bu yolla atılım yeni doğanlarda erişkindekinden 5 kat daha fazladır (Grunert 1993).

Noksanlığı: Çinkonun çok yönlü biyokimyasal reaksiyonlara katılması nedeniyle noksanlık durumlarında farklı semptomlar gelişir. Çinko noksanlığı olan sığırlar hızla yem alımı ve büyüme hızında azalma gösterirler. Şiddetli noksanlıklarda plazma alkali fosfatazların aktiviteleri, karaciğer ve retina testikular alkol dehidrojenaz, bağ doku ve fetal timidin kinaz, pankreatik karboksipeptidaz A ve karaciğer DNA ve RNA polimeraz aktiviteleri azalır (Radostitis ve ark 2000). Uzun süreli noksanlık durumlarında testislerde küçülme, tırnak bütünlüğünün bozulması, bacak, baş, özellikle burun delikleri çevresi ve boyun derisinde parakeratozis gelişir (NRC 2001, Hall 2006). Çinko noksanlığı immunsupresyon ve ishale neden olabilmektedir (Hall 2006) Buzağılarda bacak ve kemik hastalıkları, parakeratozis, görme bozukluğu ile kaba ve incelmış deri Zn noksanlığı şüphesini doğurur (NRC 2001).

Doku Zn konsantrasyonları vücuttaki durumu yansıtmaz (Mills 1987). Çinko durumunun en iyi göstergeleri karaciğer ve serum Zn konsantrasyonlarının belirlenmesidir (Hall 2006). Sağlıklı sığırlarda serum Zn konsantrasyonu 70-130 µg/dl arasındadır ve 40 µg/dl'nin altındaki değerler çoğunlukla noksanlık olarak değerlendirilmektedir (NRC 2001). Bununla birlikte stres veya hastalık durumları Zn'nun ekstrasellüler sıvı dışında hızlı bir şekilde yeniden dağılımına neden olarak serum Zn konsantrasyonunun normal sınırların altına düşmesine neden olabilir (NRC 2001, Hall 2006). Çinko noksanlığının gerçek anlamda belirlenmesi için pankreas Zn konsantrasyonunun ölçümü önerilmektedir.

2.3. Referans Değerler

Hematolojik ve biyokimyasal değişkenlerin referans değerleri biyolojik ve analitik değişkenlere bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir. Biyolojik değişkenlerden endojen faktörler olarak yaş, cinsiyet, ırk, popülasyonun seçim kriterleri, ekzojen faktörler olarak da biyolojik ritim, bakım ve stresin referans değerleri için önemli olduğu bildirilmektedir (Jain 1986, Kraft ve Dürr 1997). Diğer taraftan analizle ilgili olarak örnek alım tekniği, zamanı, hazırlanması, saklanması, kullanılan analiz yöntemleri ve doğruluk hesaplama ve kontrolleri referans değerleri etkilemektedir (Kraft ve Dürr 1997). Birçok değişken hayvanın yaşı ile değişmekte ve önemli değişiklikler puberte öncesi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bazı değişkenlerin referans değerlerinin farklı yaş grupları için verilmesi gereklidir (Meyer ve Harvey 2004). Sığırlarda hematolojik ve biyokimyasal değişkenlerin referans değerlerinin özellikle yaşa bağlı değişimleri birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Tennant ve ark 1974, Jain 1986, Hugi ve Blum 1997, Egli ve Blum 1998, Knowles ve ark 2000, Zanker ve ark 2001, Mohri ve ark 2007).

Bu çalışma kapsamında incelenen hematolojik ve biyokimyasal değişkenler için literatürde bildirilen referans değerleri Çizelge 2.2. ve 2.3.'de özetlendi.

Çizelge 2.2. Sağlıklı Buzağılarda Hematolojik Değerler.

Yazar	Yıl	Yaş (gün)	Hkt (%)	Hb (g/dl)	Eritrosit (10 ⁶ /µl)	T.L. (10 ³ /µl)
Fischer ve Butte	1974	-	33,0 ± 5,45	11,49 ± 1,48		
Tennant ve ark.	1974	0-102	26-49	7,1-13,7		
Hafez, A.M.	1979	7-84	30,9 ± 0,49	9,7 ± 1,6		
Jain, N.C.	1986	21-112 *	35,9 ± 3,8 35,0 (24,0-46,0)*	11,2 ± 1,5 11,0 (8,0-15,0)*	9,5 ± 1,0 7,0 (5,0-10,0)*	10,7 ± 1,0 8,0 (4,0-12,0)*
Eikmeier, H	1986	- *	22-44 28-38*	8,5-11,5 9,0-14,0*	4,6-9,7 5,0-10,0*	4-12 4,0-10,0*
Kurtdede, A	1987	<20	35,7 ± 1,29	11,5 ± 0,32		
Slanina, L	1988	-	38 ± 0,5	-		
Pachauri ve ark.	1988	-	39,03 ± 0,88	11,65 ± 0,12		
Michell ve ark.	1989	0-8	35,1 ± 1,2	9,2 ± 0,12		
Radostits ve Blood	1989	*	24,0-46,0	8,0-15,0	5,0-10,0	4,0-12,0
Mert ve ark.	1989	1-30	36,0 ± 1,7	-		
Stöber ve Gründer	1990	-	-	11 (8-14)	8 (5-10)	8 (5-12)
Şahal ve ark.	1994	1-30	31,95 ± 2,45	11,46 ± 0,41		
Constable ve ark.	1996	3-6	24,9 ± 1,4	5,68 ± 0,12		
Walker ve ark.	1998	3-7	27 ± 5	-	-	-

* sığırlar için genel

Çizelge 2. 3. Sağlıklı Buzağılarda Serum Biyokimyasal Değerler.

Yazar	Yıl	Yaş (gün)	TP (g/dl)	Albümin (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Fe (µg/dl)	Cu (µg/dl)	Zn (µg/dl)
Radostits ve Blood	1989	*	5,7-8,1*	2,1-3,6*	6,0-27*	1,0-2,7*	57-162*	126 ± 31*	80-120*
Michell ve ark	1986	0-8	6,2 ± 0,26	2,3 ± 0,6	48,0 ,± 0,3	0,70 ± 0,23			
Eikmeier, H .	1986	-	3,9 - 6,7	-	15 - 40	-			
Kurtdede, A.	1987	<20	-	-	-	-			
Slanina, L.	1988	-	6,0 ± 0,7	3,1 ± 0,6	-	-			
Pachauri ve ark.	1988		6,61 ± 0,26	3,84 ± 0,12	-	-			
Mert ve ark.	1989	1-30	-	-	23,2 ± 2,4	-			
Stöber ve Gründer	1990		6(5,9-7,0)	3,6	21,0(12-33)	1,5(1,2-2,0)	150 (70-250)	150 (50-250)	
Mechor ve ark.	1993	0-7	-	-	10 – 29	0,8 – 1,5			
Şahal ve ark.	1994	1-30	5,64 ± 0,19	-	36,5 ± 2,8	-			
Hartmann ve Reder	1995	3-23	-	3,0 ± 0,65	25,8 ± 4,8	0,96 ± 0,14			
Constable ve ark.	1996	0-8	5,5 ± 0,1	3,0 ± 0,1	-	1,3 ± 0,3			
Walker ve ark.	1998	3-7	-	2,6 ± 0,3	-	1,0 ± 0,1			

* sığırlar için genel

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini 4-30 günlük yaşta 20 sağlıklı ve 30 akut ishalli olmak üzere toplam 50 buzağı oluşturdu. Sağlıklı buzağılar (SB) Aydın yöresindeki üç işletmeden, ishalli buzağılar (İB) ise aynı yörede halk elinde ve işletme bazında olmak üzere 10 farklı yerden sağlandı. Sağlıklı ve ishalli buzağılarının tamamı Holşttein ırkı olup, sağlıklı buzağılarının 8'i erkek 12'si dişi, ishalli buzağılarının 16'sı erkek ve 14'ü dişidir.

Klinik ve laboratuvar bulguları temelinde sağlıklı oldukları belirlenen 20 buzağı kontrol grubunu oluşturdu. İshalli buzağılarının seçiminde daha önce herhangi bir sağaltım yapılmamış olması dikkate alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Muayene Protokolü

İshalli buzağuların sistemik klinik muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede dışkı kıvamı, dışkı içeriği, mukozalar ve konjunktiva rengi değerlendirildi. Klinik dehidrasyon ve klinik depresyon durumları ishalli buzağular için bildirilen kriterlere göre belirlendi (Walker ve ark 1998, Doll 2002). Buzağuların beden sıcaklıkları digital termometre (Nimo[®], Çin) ile rektumdan ölçüldü. İshalli buzağuların değerlendirmesinde özellikle deri elastikiyeti, göz küresinin orbitadaki konumu, vücudun tutuluşu ve emme refleksi dikkate alındı ve bu kriterlere göre buzağuların ishalden etkilenme dereceleri hafif (**Grup 1**), orta (**Grup 2**) ve şiddetli (**n=1**) olarak sınıflandırıldı. İshalden şiddetli derecede sadece bir buzağı etkilendiği için istatistiksel değerlendirmelerde bu grup kullanılmadı.

İshalli buzağılarda kullanılan Klinik Muayene Protokolü Çizelge 3.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. İshalli buzağılarda kullanılan Klinik Muayene Protokolü.

Klinik Muayene Protokolü

Protokol No :

Yaş :

Cinsiyet :

Vücut Sıcaklığı :

Dışkı kıvamı:	Normal () Pastöz ()	Hafif İshal () Şiddetli İshal ()
Dışkı içeriği:	Normal () Mukuslu ()	Kanlı () Fibrinli ()
Dehidrasyon derecesi	Normal () Orta ()	Hafif () Şiddetli ()
Depresyon derecesi	Normal () Orta ()	Hafif () Şiddetli ()
Mukoza ve Konjunktiva rengi:	Normal () Anemik () Kirli Hiperemik ()	Hiperemik () İkterik ()

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Araştırma kapsamındaki hematolojik ve biyokimyasal değişkenlerin analizi için kan örnekleri *Vena jugularis*'den 1,2 x 40 mm, 18 G kanül kullanılarak bir kez alındı. Kan örnekleri hematolojik muayeneler için 5 ml'lik EDTA'lı tüplere, biyokimyasal muayeneler için de 10 ml'lik jelli serum tüplerine toplandı.

EDTA'lı tüplerle alınan örneklerde tam kan sayımı aynı gün içerisinde gerçekleştirildi. Serum biyokimyasal değişkenlerin analizi için alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devir/dk. 15 dakika santrifüje edildi ve serumları çıkarıldı. Serum (TP), albumin, üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümleri için örnekler +4°C' de 1 haftaya kadar; Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının ölçümü için ise analiz edilinceye kadar -20 °C de saklandı.

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

Hematolojik ve biyokimyasal analizlerde kullanılan yöntem ve cihazlar Çizelge 3.2.'de özetlendi.

3.2.3.1. Hematolojik Analizler

Tam kan örneklerinde Hb konsantrasyonu, Hkt değeri ile eritrosit ve total lökosit sayıları (T.L.) sığır kanı için kalibrasyonu yapılmış Abacus Junior Vet® (Diatron MI Ltd., Macaristan) marka kan sayım cihazında belirlendi.

3.2.3.2. Biyokimyasal Analizler

Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda serum TP, albumin, üre, kreatinin, Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları belirlendi.

Serum TP, albumin, üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü Diasis (DDS Diagnostik Systems, Türkiye) marka ticari test kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler Microlab 200® marka fotometre (Vital Scientific, Hollanda) ile üretici firmanın önerdiği çalışma prosedürlerine göre yapıldı. Serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları da ticari test kitleri (Randox®, İrlanda) kullanılarak spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601®, Japonya) ölçüldü. Ölçümler üretici firmanın bildirdiği çalışma yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Araştırma kapsamında incelenen hematolojik ve serum biyokimyasal değişkenlerin analiz yöntemi ile kullanılan kit ve cihazlar Çizelge 3.2.'de özetlendi.

Çizelge 3. 2. Laboratuvar değişkenleri ve analiz yöntemleri.

Değişken	Birim	Yöntem	Firma-Katalog no –Cihaz
Hkt	%	Coulter	Abacus Junior Vet. kan sayım cihazı
Hb	g/dl	Kolorimetrik	Abacus Junior Vet. kan sayım cihazı
Eritrosit	$10^6/\mu\text{l}$	Coulter	Abacus Junior Vet. kan sayım cihazı
T.L.	$10^3/\mu\text{l}$	Coulter	Abacus Junior Vet. kan sayım cihazı
TP	g/dl	Kolorimetrik	Dds, D1T15-125, Microlab 200 fotometre
Albumin	g/dl	Kolorimetrik	Dds, D1A20-125, Microlab 200 fotometre
Üre	mg/dl	Enzimatik	Dds, D1U20-100, Microlab 200 fotometre
Kreatinin	mg/dl	Enzimatik	Dds, D1C80-100, Microlab 200 fotometre
Fe	$\mu\text{g/dl}$	Kolorimetrik	Randox, S1250, UV-1601, Spektrofotometre
Cu	$\mu\text{g/dl}$	Kolorimetrik	Randox, CU2340, UV-1601, Spektrofotometre
Zn	$\mu\text{g/dl}$	Kolorimetrik	Randox, ZN2341, UV-1601, Spektrofotometre

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 10.0 programı kullanıldı. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların hematolojik ve serum biyokimyasal değişkenlerinin aritmetik ortalaması ($\bar{X}$), standart sapması (s) ve minimal-maksimal değerleri (Xmin-Xmax) hesaplandı.

Hematolojik ve biyokimyasal verilerin dağılımları kontrol edildi, normal dağılım göstermeyen verilere (Hkt, Hb) dönüşüm (logaritmik ve/veya karekök) veya nonparametrik test uygulandı. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların hematolojik ve biyokimyasal verileri varyans

eşitliği test edildikten sonra bağımsız gruplar için Student t-test veya Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Sağlıklı buzağılar ile ishalden hafif (Grup 1) ve orta (Grup 2) derecede etkilenen buzağının hematolojik ve biyokimyasal değerleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. İshalden şiddetli derecede etkilenen buzağı sayısının yetersiz olması (n=1) nedeniyle bu grup istatistiksel değerlendirmede dikkate alınmadı. Grup ortalamaları arasında istatistiksel bir fark çıktığında, farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için Least Significant Difference (LSD) testi kullanıldı. Beden sıcaklığı ve T.L. sayıları ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Klinik dehidrasyon ve depresyon değerlendirmelerine göre 30 buzağıdan 22'sinin ishalden hafif (Grup 1), 7 buzağının orta (Grup 2) ve bir buzağının da şiddetli derecede etkilendiği belirlendi. İshalden etkilenme derecelerine göre buzağıların dışkı kıvamı ve içeriği ile mukoza ve konjuktivadaki değişimler izelge 4.1.'de gösterildi.

Çizelge 4. 1. İshalli buzağların dışkı kıvamı, dışkı içeriği ile mukoza ve konjuktivadaki değişimlere göre dağılımı.

Kriter	Değerlendirme	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=7)
Dışkı kıvamı	Normal	-	-
	Pastöz	6	-
	Sulu	13	3
	Çok sulu	3	4
Dışkı içeriği	Normal	6	1
	Kanlı	3	1
	Mukuslu	8	4
	Fibrinli	5	1
Mukoza ve konjuktiva Rengi	Normal	14	2
	Anemik	4	1
	Hiperemik	4	4
	Kirli hiperemik	-	-
	İkterik	-	-

İshalden hafif derecede etkilenen 22 buzağının (Grup 1) 11’inde herhangi bir klinik bulgu belirlenmezken, 11 buzağıda deri elastikiyetinde hafif azalma, kıvrımın eski haline dönmesinin <3 sn, gözlerin orbitada çökmediği ve emme refleksinin azaldığı belirlendi. Bu gruptaki buzağılarda beden sıcaklığının 37,7 °C ile 39,7 °C arasında değiştiği belirlendi.

İshalden orta derecede etkilenen 7 buzağıda (Grup 2) deri elastikiyetinde belirgin azalma, kıvrımın eski haline gelmesinin >3-<10 sn olduğu, gözlerin orbitada hafif-orta düzeyde çöktüğü, hastaların ayakta depresif hale durduğu ve emme refleksinin belirgin azaldığı kaydedildi. Bu gruptaki (Grup 2) buzağılarda beden sıcaklığı 38,1 °C ile 39,4 °C arasında olduğu görüldü.

İshalden şiddetli derecede etkilenen 1 buzağıda dışkının çok sulu ve kanlı olduğu, deri elastikiyetinin oldukça azaldığı, kıvrımın eski haline gelme süresinin >10 sn olduğu, gözlerin orbitada belirgin çöktüğü, mukoza ve konjuktivanın kirli hiperemik, hastanın yatalak olduğu ve emme refleksinin olmadığı belirlendi. Bu hastada beden sıcaklığı 37,2 °C olarak ölçüldü.

4.2. Laboratuvar Bulgular

Araştırmanın hematolojik bulguları Çizelge 4.2. ve 4.3.'de, serum biyokimyasal bulguları da Çizelge 4.4.-4.5.'de özetlendi. İshalli buzağılarda beden sıcaklığı ve T.L. sayıları ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasındaki ilişkiler Çizelge 4.6.'da sunuldu. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları aritmetik ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte Şekil 4.1.'de gösterildi.

4.2.1. Hematolojik Bulgular

Sağlıklı ve 30 ishalleri buzağının hematolojik bulguları Çizelge 4.2.'de özetlendi. Sağlıklı ve klinik dehidrasyon ve klinik depresyon kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri buzağılarının hematolojik bulguları da Çizelge 4.3.'de gösterildi.

Çizelge 4.2. Sağlıklı ve ishallerli buzağılarda hematolojik bulgular.

Değişken	SB (n=20) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İB (n=30) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İstatistiksel değerlendirme SB ↔ İB <i>p</i>=
Hkt (%)	27,4 ± 2,9 (22,2-33,4)	29,8 ± 7,4 (16,6-44,8)	0,176
Hb (g/dl)	8,5 ± 0,9 (6,7-10,2)	9,4 ± 2,5 (5,1-15,0)	0,113
Eritrosit (10⁶/μl)	7,93 ± 0,95 (5,68-9,06)	8,24 ± 1,60 (5,70-13,0)	0,449
T.L. (10³/μl)	8,6 ± 2,6 (3,4-13,6)	8,4 ± 3,9 (4,0-25,5)	0,881

Sağlıklı ve ishallerli buzağılarda ortalama Hkt değerleri ve Hb konsantrasyonları ile eritrosit ve T.L. sayıları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.3. Sağlıklı ve ishalden etkilenme derecelerine göre gruplandırılan buzağların hematolojik bulguları.

Değişken	SB (n=20) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	Grup 1 (n=22) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	Grup 2 (n=7) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)
Hkt (%)	27,4 $\pm$ 2,9 (22,2-33,4)	26,3 $\pm$ 5,0 (16,7-33,5)	38,7 $\pm$ 2,2 ^{#, †} (36,4-42,5)
Hb (g/dl)	8,5 $\pm$ 0,9 (6,7-10,2)	8,3 $\pm$ 1,7 (5,1-10,9)	12,2 $\pm$ 0,8 ^{#, †} (10,7-12,9)
Eritrosit (10 ⁶ /μl)	7,9 $\pm$ 0,9 (5,7-9,1)	7,9 $\pm$ 1,4 (5,7-10,6)	8,51 $\pm$ 1,1 (7,6-10,2)
T.L. (10 ³ /μl)	8,6 $\pm$ 2,6 (3,4-13,6)	8,0 $\pm$ 2,2 (5,2-13,4)	7,2 $\pm$ 1,9 (4,0-9,8)

[#] Sağlıklı buzağların değerinden önemli düzeyde farklıdır.

[†] Hafif ishali buzağların (Grup 1) değerinden önemli düzeyde farklıdır.

Sağlıklı ve ishalden hafif derecede etkilenen buzağların (Grup 1) ortalama Hkt, Hb, eritrosit ve T.L. değerleri arasındaki farkların önemli olmadığı saptandı. Sağlıklı buzağlara göre, ishalden orta derecede etkilenen buzağlarda Hkt değer ve Hb konsantrasyonunun önemli düzeyde ($p<0,01$) yüksek olduğu belirlendi. İshal gruplarının hematolojik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Grup 2'nin ortalama Hkt değeri ve Hb konsantrasyonu Grup 1'e göre önemli düzeylerde yüksek bulundu (Çizelge 4.3.).

İshalden şiddetli derecede etkilenen bir buzağda Hkt değer %44,81, Hb konsantrasyonunun 15,0 g/dl, eritrosit sayısının 13,07 x10⁶/μl ve T.L. sayısının 25,49 x10³/μl olduğu saptandı.

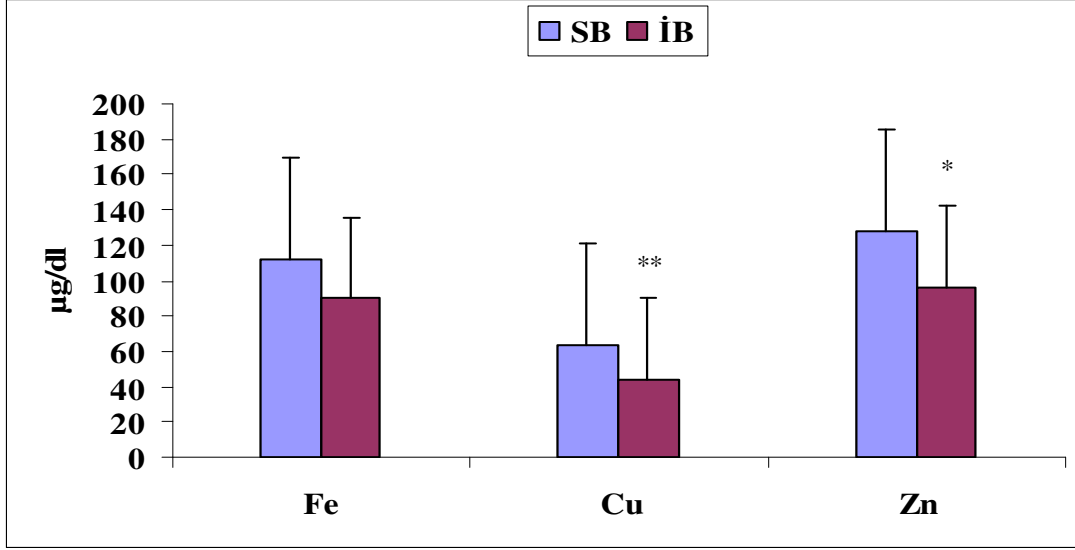
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Sağlıklı ve ishalleri buzağlarının biyokimyasal bulguları Çizelge 9.'da özetlendi. Sağlıklı ve ishalleri buzağlarında serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları aritmetik ortalamalar dikkate alınarak Şekil 4.1.'de gösterildi. Sağlıklı ve klinik dehidrasyon ile klinik depresyon kriterlerine göre gruplandırılan ishalleri buzağlarının biyokimyasal bulguları da Çizelge 4.4. 'de sunuldu.

Çizelge 4.4. Sağlıklı ve ishalleri buzağlarında biyokimyasal bulgular.

Değişken	SB (n=20) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İB (n=30) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İstatistiksel değerlendirme SB ↔ İB $p=$
TP (g/dl)	6,3 ± 1,2 (4,0-9,4)	6,7 ± 1,5 (4,4-9,5)	0,311
Alb (g/dl)	3,1 ± 0,4 (1,7-3,6)	3,0 ± 0,7 (0,6-4,0)	0,654
Üre (mg/dl)	23,7 ± 11,0 (9,3-48,4)	35,5 ± 16,6 (12,1-86,1)	0,007
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,3 (0,73-1,46)	1,3 ± 0,4 (0,6-2,6)	0,044
Fe (µg/dl)	111,5±58,1 (54,0-273,0)	90,3±45,7 (32,0-216,0)	0,157
Zn ((µg/dl)	127,3 ± 45,1 (65,9-217,5)	96,2 ± 52,6 (9,1-217,5)	0,035
Cu (µg/dl)	62,8 ± 18,3 (27,8-107,8)	44,2 ± 21,4 (6,9-80,0)	0,003

Sağlıklı buzağılara göre ishallerli buzağılarda serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarının önemli düzeylerde yüksek, serum Cu ve Zn konsantrasyonlarının ise önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi. Diğer biyokimyasal değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkların anlamlı olmadığı belirlendi (Çizelge 4.5.).



* Sağlıklı buzağuların değerinden önemli düzeyde farklıdır $p<0,05$

** Sağlıklı buzağuların değerinden önemli düzeyde farklıdır $p<0,01$

Şekil 4.1. Sağlıklı ve İshallerli Buzağılarda Serum Ortalama Fe, Cu ve Zn Konsantrasyonları.

Çizelge 4.5. Sağlıklı ve ishalden etkilenme derecelerine göre gruplandırılan buzağların biyokimyasal bulguları.

Değişken	SB (n=20) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İB (n=22) (HD) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)	İB (n=7) (OD) $\bar{X} \pm s$ (Xmin-Xmax)
TP (g/dl)	6,3 ± 1,2 (4,0-9,4)	6,3 ± 1,4 (4,4-9,1)	7,5 ± 0,9 ^{#, †} (6,5-9,3)
Alb (g/dl)	3,1 ± 0,4 (1,7-3,6)	2,9 ± 0,8 (0,6-3,8)	3,3±0,5 (2,8-3,9)
Üre (mg/dl)	23,7 ± 11,0 (9,3-48,4)	30,1 ± 13,6 (12,1-56,0)	45,2 ± 6,1 ^{#, †} (37,8-54,1)
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,3 (0,7-1,5)	1,2 ± 0,3 (0,6-1,7)	1,5±0,2 ^{#, †} (1,3-1,9)
Fe (µg/dl)	132,7±114,9 (28,0-501,0)	91,1 ± 47,2 (32,0-185,0)	89,1±47,7 (44,0-175,0)
Zn (µg/dl)	125,6 ± 56,8 (12,9-217,5)	96,5 ± 55,1 [#] (9,1-217,5)	102,3± 48,3 (31,1-206,9)
Cu (µg/dl)	56,8 ± 24,9 (5,2-107,8)	41,7 ± 19,9 [#] (6,9-74,8)	47,7±25,4 (7,0-80,0)

[#] Sağlıklı buzağların değerlerinden önemli düzeyde farklıdır.

[†] Hafif ishallerli buzağların (Grup 1) değerlerinden önemli düzeyde farklıdır.

Sağlıklı buzağlara göre ishalden hafif derecede etkilenen buzağlarda (Grup 1) serum Zn ve Cu konsantrasyonu önemli düzeylerde düşük bulunurken, diğer değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkların önemli olmadığı belirlendi. İshalden orta derecede etkilenen buzağların (Grup 2) serum TP ve kreatinin konsantrasyonlarının sağlıklı, serum üre konsantrasyonunun da sağlıklı ve ishalden hafif derecede etkilenen buzağlara (Grup 1) göre önemli düzeylerde yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 4.5).

Şiddetli ishallerde bir buzağıda serum TP, albumin, üre ve kreatinin konsantrasyonları sırasıyla 9,45 g/dl, 3,2 g /dl, 86,12 mg/dl ve 2,63 mg/dl olarak belirlendi. Bu buzağıda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının sırasıyla 79,00, 74,78 ve 46,98 µg/dl olduğu saptandı.

İshallerde buzağılarda beden sıcaklığı ve T.L. sayıları ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasındaki ilişkiler Çizelge 4.6'da gösterildi. Beden sıcaklığı ile T.L. sayısı arasında önemli negatif ($r = -0,562$, $p < 0,01$), Zn ile Fe konsantrasyonları arasında önemli pozitif ($r = -0,420$, $p < 0,05$) bir ilişki belirlendi (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. İshallerde buzağılarda beden sıcaklığı ve T.L. sayıları ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasındaki ilişkiler.

		T.L.	Beden sıcaklığı	Fe	Cu	Zn
T.L.	<i>r</i>	1,000				
	<i>p</i>					
Beden sıcaklığı	<i>r</i>	-,562**	1,000			
	<i>p</i>	,001				
Fe	<i>r</i>	-,056	,129	1,000		
	<i>p</i>	,770	,498			
Cu	<i>r</i>	,105	-,101	-,100	1,000	
	<i>p</i>	,579	,596	,601		
Zn	<i>r</i>	-,115	,276	,420*	,177	1,000
	<i>p</i>	,543	,140	,021	,351	

** İlişki 0,01 düzeyinde önemlidir.

* İlişki 0,05 düzeyinde önemlidir.

5. TARTIŞMA

Demir, Cu ve Zn büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için esansiyel olan iz elementlerdir. İshal etyolojik faktörler dikkate alınmaksızın sıvı, elektrolit ve tampon madde kayıplarına yol açar. Bu kayıpların beslenme ve enerji gereksinimleri ile birlikte yerine konulması sağaltımın esasını oluşturur. Bu çalışmada akut ishallerli buzağılarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları belirlenerek, bu iz elementlerin sağaltımda endikasyonunun ortaya konulması amaçlandı.

Hematolojik ve biyokimyasal değişkenlerin referans değerleri biyolojik ve analitik değişkenlere bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir (Jain 1986, Kraft ve Durr 1997, Turgut 2000). Prognozun doğru tahminlenmesi ve uygun sağaltım protokolü izlenebilmesi bu farklılıkların dikkate alınması ile mümkündür (Meyer ve Harvey 2004). Sığırlarda bazı hematolojik ve serum biyokimyasal değişkenin yaşla ilgili değişiklikler gösterdiği ve önemli değişikliklerin puberte öncesi ortaya çıktığı belirtilmektedir (Jain 1986, Mohri ve ark. 2004). Bu nedenle bazı değişkenlerde tanı, prognoz ve sağaltım etkinliğinin kontrolü için farklı yaş gruplarında farklı referans değerlerinin kullanılması gereklidir (Meyer ve Harvey 2004). Sağlıklı buzağılarda hematolojik ve serum biyokimyasal değişkenler birçok çalışmada belirlenmiştir (Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.). Buzağılarda yaşamın ilk üç ayında Hb, Hkt ve eritrosit değerlerinin erişkin referans değerleri içinde yer aldığı rapor edilmiştir (Egli ve Blum 1998, Knowles ve ark 2000). Zanker ve ark (2001), eritrosit sayısının doğumdan 120. yaşam gününe kadar referans sınırları içinde bulunduğunu, Hb konsantrasyonunun 60-120. ve Hkt değerinin de 90-120. günlerde erişkinlerden düşük olduğu belirlenmiştir. Mohri ve ark (2007), 32 Holstein buzağılarda doğumu takiben 24-48 saat ile 14, 28, 42, 56, 70 ve 84. günlerde hematolojik ve bazı serum biyokimyasal değişkenleri belirlemişler ve erişkin sığırlar için bildirilen referans değerleri ile karşılaştırmışlardır. Söz konusu araştırmacılar çalışma süresince Hkt değer ve eritrosit ve T.L. sayılarının erişkin sığırlar için bildirilen referans

değerleri ile uyumlu, buna karşın Hb konsantrasyonunun 56. güne kadar daha düşük olduğunu belirlemişler, serum TP, albumin, kreatinin ve Fe konsantrasyonlarının da yaşa bağlı önemli değişiklikler gösterdiğini, fakat değerlerin çoğunlukla erişkin sığırlar için bildirilen referans sınırları içinde bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 5–30 günlük yaşta 20 sağlıklı buzağıda belirlenen hematolojik (Çizelge 4.2.) ve biyokimyasal (Çizelge 4.4.) değerler Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.’de gösterilen bildirimler ile büyük ölçüde uyumlu bulundu. Çalışma kapsamında incelenen değişkenlerden bazılarının literatürde bildirilenlerden (Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.) yüksek veya düşük bulunması yaş dışındaki biyolojik faktörler ve analitik farklılıklarla açıklanabilir.

Sıvı alımının azalması veya kaybının artmasına bağlı vücut ağırlığında %5’e kadar kayıp, diğer bir ifadeyle 50 ml/kg’a kadar sıvı kaybı sonucu gelişen dehidrasyon çok hafiftir ve klinik olarak belirlenemeyebilir (Hartmann 1995). Buna karşın, 80–100 ml/kg %5-7’lik hafif-orta sıvı kaybı sonucu gelişen orta-şiddetli (%8–10) dehidrasyonlarda deri elastikiyetinde belirgin azalma, gözlerin orbita çukurluğuna farklı derecede çökmesi, kapiller dolgunluk zamanının uzaması ve iştahsızlık, özellikle şiddetli dehidrasyonlarda (>%10) ayrıca beden sıcaklığında düşme, taşikardi, zayıf ve hızlı nabız, hızlı ve derin soluma ve ekstremitelerde soğuma gibi şok reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmektedir (Kurtde 1987, Klee 1989, Stöber ve ark 1990, Kaske 1994, Şahal ve ark. 1994, Hartmann 1995). Bu çalışmada ishallerde belirlenen klinik bulgular buzağılarda hafif (Kurtde 1987, Slanina 1988, Klee 1989), orta (Kurtde 1987, Şahal ve ark. 1994) ve şiddetli (Kurtde 1987, Naylor 1987, Slanina 1988, Stöber ve Gründer 1990, Şahal ve ark. 1994, Hartmann 1995) ishallerdeki bildirimlerle uyumlu bulundu.

Akut bir ishallerde tüm patofizyolojik değişiklikler temel olarak dışkıyla yoğun sıvı ve elektrolit kayıplarına bağlı olarak gelişir (Argenzio 1984, Baljer ve Weiler 1989, Klee 1989, Kaske 1994, Rossow 1995). Esas olarak ekstraselüler kompartmandan gerçekleşen sıvı ve elektrolit kayıpları sonucu hemokonsantrasyon, prerenal azotemi, metabolik asidozis ve hiperkalemi gelişir (Klee 1989, Kaske 1994, Hartmann 1995). Hkt değer ve Hb konsantrasyonundaki artış hemokonsantrasyonun önemli göstergelerindendir (Stöber ve Gründer 1990). İshallerde buzağılarda yoğun intestinal sıvı kaybı sonucu Hkt değer ve Hb

konsantrasyonunun önemli düzeylerde arttığı (Fischer ve Butte 1974, Kurt dede 1987, Slanina 1988, Şahal ve ark. 1994) ve dehidrasyonun derecesi ile Hkt değeri arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu bildirilmektedir (Slanina 1988, Şahal ve ark. 1993, Constable ve ark 1998). Dehidrasyona rağmen Hkt değeri ve Hb konsantrasyonunun fizyolojik sınır içinde veya düşük bulunması, buzağıda ishalin hemorajik olması ve/veya ishal gelişiminden önce farklı nedenlerden ileri gelen anemik bir durumla açıklanmaktadır (Jain 1986, Şahal ve ark. 1993, Turgut 2000). Hafez (1974), bakteriyel ve viral kökenli ishalleri buzağılarda sağlıklı buzağılara göre Hkt değeri ve Hb konsantrasyonunda önemli düzeylerde artışlar olduğunu, alimantar ve paraziter enteritisli buzağılarda ise değişimlerin istatistiksel anlamlı olmadığını belirtmektedir. Bu çalışmada ishalleri 30 buzağının ortalama Hkt değeri ve Hb konsantrasyonu sağlıklı buzağılara göre yüksek olmakla birlikte, farkların istatistiksel anlamlı olmadığını belirledi (Çizelge 4.2.). Literatürde bildirilenlerden (Fischer ve Butte 1974, Kurt dede 1987, Slanina 1988, Şahal ve ark. 1994) farklılık gösteren bu durum ishalin etyolojisi, 30 buzağıdan 11'inde ishalin çok hafif derecede olması ve 6 ishalleri buzağıda anemi ($Hk < \%24$, $Hb < 8,0$ g/dl) varlığı ile açıklanabilir. İshallerden orta derecede etkilenen buzağılarda (Grup 2) Hkt ve Hb değerlerinin sağlıklı buzağılarda değerlerinden önemli ($p < 0,001$) düzeyde yüksek bulunması farklılığın ishalin şiddeti ile ilişkisini desteklemektedir.

İshalleri buzağılarda oluşan hemokonsantrasyona bağlı olarak serum TP ve albumin konsantrasyonunun arttığı, ishalin hemorajik olması ve/veya ishal gelişiminden önce hayvanda değişik nedenlerden kaynaklanan hipoproteinemi ve hipoalbuminemisinin gelişmesi durumunda artışın görülmeyebileceği bildirilmektedir (Jain 1986, Slanina 1988, Macch ve ark 1992, Şahal ve ark. 1994, Constable ve ark 1996, Walker ve ark 1998). Bu çalışmada ishalleri buzağılarda belirlenen ortalama serum TP ve albumin konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılarda ölçülen değerlerden önemli farklılıklar göstermemesi, 11 hastada ishalin çok hafif, 3 buzağıda ishalin hemorajik (Çizelge 4.1.) ve bazı buzağılarda ishal gelişiminden önce anemi gibi farklı nedenlere bağlı bir hipoproteinemi ve hipoalbuminemi olasılığı yanında, örneklemedeki hayvan sayısının kısıtlı olmasına dayandırılabilir.

İshalleri buzağılarda serum üre ve kreatinin konsantrasyonunun hipovoleminin neden olduğu GRF'da düşme ile açlığa bağlı protein katabolizmasındaki artışın bir sonucu olarak

arttığı (Şahal ve ark. 1994, Hartmann ve Reder 1995, Rossow 1995, Constable ve ark 1996, Walker ve ark 1998), artış ile dehidrasyonun şiddeti arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (Doll ve ark. 1995, Hartmann ve Reder 1995). Hartmann ve Reder (1995), ortalama serum üre konsantrasyonunu sağlıklı buzağılarda 25,8 mg/dl, buna karşın hafif, orta ve şiddetli dehidre ishallerli buzağılarda sırasıyla 44,4, 86,4 ve 229,4 mg/dl olarak bildirmekte ve orta ve şiddetli dehidrasyonun görüldüğü ishallerli buzağılarda serum üre konsantrasyonundaki artışın önemli olduğunu belirtmektedirler. Hartmann ve Reder (1995), hafif ve orta şiddette dehidre ishallerli buzağılarda ortalama serum kreatinin konsantrasyonlarının (sırasıyla; 1,12 ve 1,76 mg/dl) sağlıklı buzağılardan değerlerinden (0,96 mg/dl) istatistiksel olarak farklı olmadığını, buna karşın şiddetli ishallerli buzağılarda (4,47 mg/dl) önemli düzeyde yüksek bulunduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada ishalden 22'si hafif, 7'si orta ve 1'i şiddetli derecede etkilenen 30 ishallerli buzağının serum ortalama üre ve kreatinin konsantrasyonlarının sağlıklı buzağılara göre önemli düzeylerde (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) yüksek olduğu, farklılığın ishalden orta derecede etkilenen buzağılardan ileri geldiği belirlendi (Çizelge 4.5.).

Demir, Cu ve Zn büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için esansiyel olan iz elementlerdir. Serum veya plazmada Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının ölçümü bu iz elementlerin noksanlıklarının tanısında çoğunlukla kullanılan değişkenlerdir (Gooneratne ve ark 1989, Smith. 1989, McDowell 1992, Keen ve Gerschwin 2000, Staufienbiel 2002). Sağlıklı sığırlarda serum Fe konsantrasyonu 57- 250 $\mu\text{g/dl}$, Cu konsantrasyonu 70-250 $\mu\text{g/dl}$ ve Zn konsantrasyonu 70-130 $\mu\text{g/dl}$ arasında değişmektedir (Çizelge 2.). Serum Fe konsantrasyonunun 57 $\mu\text{g/dl}$ 'den ve Cu konsantrasyonunun 50 $\mu\text{g/dl}$ 'den (Radostitis ve ark 1989) ve Zn konsantrasyonunun 40 $\mu\text{g/dl}$ 'den (NCR 2001) düşük olması bir noksanlık durumu olarak değerlendirilmektedir. İshallerli buzağılarda serum veya kan Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları sınırlı sayıda araştırmada değerlendirilmiş ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Ghergariu ve Kadar (1979), sağlıklı buzağılara göre neonatal ishallerli buzağılarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının önemli düzeylerde düşük olduğunu belirlemişler ve bu değişimi adrenal yetmezlikle açıklamışlardır. Buna karşın Ranjan ve ark. (2006), ishallerli buzağılarda kan Zn konsantrasyonunda önemli düzeyde azalma, Cu konsantrasyonunda ise önemli düzeyde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Söz konusu araştırmacılar ishallerli buzağılarda

kan Zn konsantrasyonundaki azalmayı ishal sırasında gastrointestinal kanalda Zn'nun kaybı ve zayıf absorpsiyonu, immun sistemde Zn ihtiyacının artması ve Zn'nun doku düzeyinde antioksidan enzimlerin sentezi için kullanımı ve biriktirilmesinden, kan Cu konsantrasyonundaki artışı da akut faz reaksiyon ve seruloplazmin ve diğer eritrositik antioksidant enzimler gibi Cu içeren antioksidantlardan ileri geldiğini düşünmüşlerdir.

Bu çalışmada sağlıklı buzağılara göre ishalleri buzağılarda serum Cu ve Zn konsantrasyonlarının önemli düzeylerde (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) düşük olduğu, serum Fe konsantrasyonundaki azalmanın ise istatistiksel anlamlı olmadığı belirlendi (Çizelge 4.4.). Enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenlere bağlı doku hasarının oluşmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan akut faz yanıt, ateş ve lökositosis yanında serum Fe ve Zn konsantrasyonlarında azalma, Cu konsantrasyonunda ise artışla karakterizedir (Gruys ve ark 1994, Eckersall 2000). Bu çalışmada ishalleri buzağılarda serum Zn konsantrasyonundaki azalma kısmen akut faz reaksiyonla ilişkilendirilebilir. Ancak ishalleri buzağılarda T.L. sayısı ve beden sıcaklığı ile serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişkinin belirlenmemesi (Çizelge 4.6.), değişimin diğer nedenlerinin olabileceğini düşündürmektedir. İshalleri buzağılarda serum Cu ve Zn konsantrasyonundaki önemli düzeydeki azalmalar ishallerin neden olduğu anoreksi, bağırsak hasarı, malassimilasyon ve doğrudan kayıplar (Argenzio 1984, Baljer ve Wieler 1989, Kaske 1993, Keen ve Gerschwin 2000, Staufenbiel 2002, Failla 2003, Ranjan ve ark. 2006), adrenal yetmezlik (Ghergariu ve Kadar 1979) ve immun sistemde ihtiyacın artması, doku düzeyinde antioksidan enzimlerin sentezi için kullanımı ve depolanmasından kaynaklanabilir. İshalden etkilenme derecesi dikkate alınarak yapılan değerlendirmede sağlıklı buzağılar ile ishalden hafif derecede etkilenen buzağılar (Grup 1) serum Cu ve Zn konsantrasyonları arasındaki farklar anlamlı ($p<0,05$) orta şiddette ishalleri buzağılarda (Grup 2) ise önemsiz bulundu (Çizelge 4.5.). Bu durum ishalden orta derecede etkilenen buzağı sayısının az olmasından ($n=7$) kaynaklanabileceği gibi, hemokonsantrasyondan da ileri gelebilir. Plazmada Zn albumine ve diğer proteinlere bağlanarak taşınır (Walsh ve ark 1994) ve bu nedenle hemokonsantrasyon ve artan dönüşüm gibi plazma protein konsantrasyonunda değişikliğe yol açan durumlar plazma Zn konsantrasyonunu etkileyebilir (Strand ve ark 2004).

SONUÇ

Bu çalışmada akut ishalli buzağlarda serum Cu ve Zn konsantrasyonlarının önemli düzeylerde düşük olduğu belirlendi. İshalli buzağlarda serum Cu ve Zn konsantrasyonu ile akut faz proteinleri arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik çalışmalar bu iz elementlerdeki azalmanın nedenini ortaya koyabilir.

Beslenme yetersizliği immun sistem işlevlerinde baskılanmaya ve enfeksiyon sıklığında artışa neden olurken, enfeksiyonlar sırasında yetersiz beslenme immun sistemi olumsuz etkilemektedir. Bu yönüyle antioksidan iz elementlerin (Cu ve Zn) buzağı ishallerinin etyopatogenezisinde önemli bir rol oynayabileceği ve sağaltımda kullanımlarının yararlı olabileceği düşünülebilir.

ÖZET

Akut İshalli Buzağılarda Serum Demir, Bakır ve Çinko Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma akut ishalli buzağılarda serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bu amaçla çalışmada 5-30 günlük 20 sağlıklı ve 30 ishalli buzağı kullanıldı. İshalli buzağılar klinik dehidrasyon ve depresyon kriterlerine göre ishalden hafif (Grup 1; n=22) ve orta (Grup 2; n=7) derecede etkilenenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bir buzağıda ishalin şiddetli olduğu belirlendi. Hematolojik ve biyokimyasal değişkenlerin belirlenmesi amacıyla bir kez kan örnekleri alındı. Hematokrit değeri, Hb konsantrasyonu ve eritrosit sayısı ile serum SDBK, albumin, üre ve kreatinin konsantrasyonları ishalin derecesine yaklaşım açısından değerlendirildi. Sağlıklı ile ishalli buzağılarda serum üre, kreatinin, Cu ve Zn konsantrasyonları arasında önemli düzeylerde farklılık belirlendi. Sağlıklı buzağılara göre ishalli buzağılarda ortalama serum üre ve kreatinin konsantrasyonları önemli düzeylerde yüksek bulundu. Ortalama serum Cu ve Zn konsantrasyonları sağlıklı buzağılarda sırasıyla $62,8 \pm 18,3$ ve $127,3 \pm 45,1$ µg/dl, ishalli buzağılarda $44,2 \pm 21,4$ ve $96,2 \pm 52,6$ µg/dl olarak belirlendi ve gruplar arasındaki farklar $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeyinde önemli bulundu. Sağlıklı ve ishalden hafif derecede etkilenen buzağılarla (Grup 1) karşılaştırıldığında, Hkt, Hb, TP, üre ve kreatinin değerlerinin Grup 2'deki buzağılarda önemli düzeylerde yüksek olduğu saptandı. İshalden hafif derecede etkilenen gruptaki buzağılarda (Grup 1) serum Cu ve Zn konsantrasyonları sağlıklı ve Grup 2'deki buzağılara göre önemli düzeylerde düşük bulunurken, bu değişkenlerin sağlıklı ve Grup 2 arasındaki farklılıklarının anlamlı olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak, ishalli buzağılarda sağaltımında Cu ve Zn gibi antioksidan iz element kullanımının yararlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, ishal, demir, bakır, çinko

SUMMARY

Evaluation of Serum Iron, Copper and Zinc Concentrations in Calves with Acute Diarrhoea

The present study aimed to evaluate the condition of serum iron, copper and zinc concentrations in calves with acute diarrhoea. For this purpose, 20 healthy and 30 diarrheic calves aged between 5 to 30 days were used. Diarrheic calves were separated into two groups with slight (group 1; n=22) and moderate (group 2; n=7) impression of diarrhoea in relation to their clinical dehydration and depression criteria. Diarrhoea was severely in a calf. In order to determine the haematological and biochemical variables, blood samples were taken for once. Haematocrit (Htc) level, haemoglobin (Hb) concentration and erythrocyte numbers along with serum total protein (TP), albumin, urea, and creatinine concentrations were evaluated to determine the degree of diarrhoea. There were significant differences between healthy and diarrheic calves for serum urea, creatinine, copper and zinc concentrations. The mean urea and creatinine concentrations were significantly higher in diarrheic calves than those of healthy calves. The mean serum copper ($44,2 \pm 21,4 \mu\text{g/dl}$ vs. $62,8 \pm 18,3 \mu\text{g/dl}$) and zinc ($96,2 \pm 52,6 \mu\text{g/dl}$ vs. $127,3 \pm 45,1 \mu\text{g/dl}$) concentrations were significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) lower in diarrhoeic calves than in the healthy calves, respectively. The diarrhoeic calves in the group 2 had significantly higher Htc value, Hb concentration, and serum concentrations of TP, urea and creatinine than the healthy calves and the group 1. Serum copper and zinc concentrations were significantly lower in the group 1 than those of the healthy calves and the calves with moderate diarrhoea (group 2), whereas there were no significant difference in mean values of the parameters between the group 2 and healthy calves.

From the results of the study it is concluded that supplementation of antioxidant trace elements (copper and zinc) might play a beneficial role in the treatment of calf diarrhoea.

Key Words: calf, diarrhea, iron, copper, zinc

KAYNAKLAR

Agricultural Research Council-ARC (1980) *The Nutrient Requirements of Ruminant Livestock*. Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough, England.

Argenzio RA (1984) *Pathophysiology of neonatal diarrhoea*, Agri-Practice, 5: 25-32.

Baljer G, Bachmann PA (1980) *Nachweis enteropathogener E. coli Staemme und Rotaviren von Kaelbern mit Diarrhoe*, Zbl Vet Med B, 27: 608-615.

Baljer G, Wieler L (1989) *Ätiologie, Pathogenese und Immunprophylaxe der neonatalen Durchfallerkrankungen der Kälber*, Vet, 5: 18-26.

Bremner I, Dalgarno AC (1973) *Iron metabolism in the veal calf. 2. Iron requirements and the effect of copper supplementation*, Brit J Nutr, 30: 61-76.

Bünger U (1983) *Anaemien bei Aufzuchtkaelbern-Vorkommen, Ursachen, Erkennung, Bedeutung und Bekaempfung*. Diss. B. Humboldt-Universitaet, Berlin.

Bünger U (1988) *Eisenmangel beim Kalb. . Rossow N, Horvath, Z, (eds.), Innere Krankheiten der Haustiere, Bd II: Funktionelle Störungen*. G. Fischer Verlag, pp: 434-443, Jena.

Chesters J (1997) *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*, O'Dell BL, Sunde RA (eds), Marcel Dekker Inc, pp:185-231, New York.

Clark MA (1993) *Bovine coronavirus and neonatal calf diarrhoea*, Brit Vet J, 149: 51-70.

Constable PD, Gohar HM, Morin DE, Thurmon JC (1996) *Use of hypertonic saline-dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea*, Am J Vet Res, 57: 97-104.

Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH (1998) *Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhoea*, J Am Vet Med Assoc, 212: 991-996.

Danner K (1983) *Virusbedingte Enteritiden beim Rind*, Tierarztl Prax, 11: 149-161.

Dirksen G, Hofmann W, Seidel W (1976) *Beitrag zur Flüssigkeits-und Elektrolytetherapie bei schwerem Kaelberdurchfall*, Tierarztl Umschau, 31: 103-107.

Doll K (2002) *Neugeborenendiarrhoe*, Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (eds), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, Verlag Parey, pp: 561-572, Berlin.

Eckersall PD (2000) *Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals*, Rev Med Vet, 151: 577-584.

Egli CP, Blum JW (1998) *Clinical, haematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling Simentaler calves held in a cow-calf operation*, J Vet Med A, 45: 99–118.

Evans GW, Winter TW (1975) *Zinc transport by transferrin in rat portal blood plasma*, Biochem Biophys Res Co, 66: 1218-1224.

Evans P, Halliwell B (2001) *Micronutrients: oxidant/antioxidant status*. Br J Nutr, 85: 67-74.

Failla ML (2003) *Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges*, J Nutr, 133: 1443–1447.

Fairbanks V, Beutler E (1990) *Iron metabolism*, Williams WJ, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA (eds) Haematology. McGraw Hill, p: 329, New York.

Fischer W, Butte R (1974) *Vergleichende Untersuchungen des Elektrolyte- und Blutstatus bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern*, Dtsch. Tierärztl. Wschr. 81: 567-570.

Flagstad T (1976) *Lethal trait A 46 in cattle. Intestinal zinc absorption*, Nord Vet Med, 28: 160-169.

Ghargariu S, Kadar L (1979) *Serum copper, iron and zinc levels in cattle diseases. I. Changes in neonatal diarrhea*, Zbl Vet Med A, 26: 666-670.

Gooneratne SR, Buckley WT, Christensen DA (1989) *Review of copper deficiency and metabolism in ruminants*, Can J Anim Sci, 69:819–845.

Göbel E (1990) *Die Kryptosporidiose des neugeborenen Kalbes: Erreger, Krankheitsgeschehen und Bekaempfung*, Prakt Tierarzt, 72: 14-16.

Graham TW (1991) *Trace element deficiencies in cattle*, Vet Clin N Am-Food A, 7:153-215.

Grunert E (1993) *Infektionen mit Rota-und Coronaviren. In "Tiergeburtshilfe"*, 4nd Ed Paul Parey, Berlin und Hamburg.

Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM (1994). *Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review*, Veterinary Bulletin, 64: 1009-1018.

Guyton AC, Hall JE (2001) Textbook of Medical Physiology, *Tıbbi Fizyoloji*, 10th Ed. (Çev.: Çavuşoğlu , H.), WB Saunders Company, Nobel Tıp Kitabevi Ltd., İstanbul.

Gümrük F, Altay Ç. (1995) *Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi* Katkı Pediatri Dergi, 3:265-86.

Gürtler H (1988) *Störungen des Eisenstoffwechsels-Allgemeines*, Rossow N, Horvath Z, (eds), *Innere Krankheiten der Haustiere, Bd II: Funktionelle Störungen*, G. Fischer Verlag, pp: 421-424, Jena.

Hafez AM (1974) *Untersuchungen zum Verhalten einiger Elektrolyte in Pansensaft, Blutserum und Harn sowie des roten und weissen Blutbildes bei gesunden und enteritiskranken Rindern im Hinblick auf therapeutische Schlussfolgerungen* Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover.

Hall GA, Jones PW, Morgan JH (1996) *Calf diarrhoea* *Bovine Medicine*, Andrews AH (ed), *Diseases and Husbandry of Cattle*, Blackwell, pp: 154-180, Berlin.

Hall JO (2006) *Appropriate methods of diagnosing mineral deficiencies in cattle*. Tri-State Dairy Nutrition Conference. April 25 and 26, 2006. [Electronic Journall] Erişim <http://tristatedairy.osu.edu>.

Hartmann H (1995) *Flüssigkeitstherapie bei Tieren*, Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart.

Hartmann H, Reder S (1995) *Einfluss von Dehydratationen auf funktionelle Parameter des Flüssigkeitshaushaltes sowie Wirksamkeit einer Rehydratation mit kristalliner oder kolloidaler Infusionslösung bei Kälbern*, Tierärztl Prax, 23: 342-450.

Herrmann U (2003) Es kann eng werden bei Kupfer, Zink und Co.dlz-agrarmagazin 9/2003, 110-115.

Horvath Z, Fenske H (1988) *Störungen der Kupferversorgung*, Rossow N, Horvath Z, (eds), *Innere Krankheiten der Haustiere, Bd II: Funktionelle Störungen*, G. Fischer Verlag, pp: 446-451, Jena-Stuttgart.

Hugi D, Blum JW (1997) *Changes of blood metabolites and hormones in breeding calves associated with weaning*, J Vet Med A, 44: 99–108.

Jain NC (1986) *Schalm's Veterinary Hematology*, 4nd Ed. Lea and Febiger, Philadelphia.

Kaske M (1993) *Physiologische Funktionen des Gastrointestinaltraktes und pathophysiologische Veränderungen bei der neonatalen Diarrhoe des Kalbes*, Deut Tierarztl Woch, 100: 434-439.

Kaske M (1994) *Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kaelberdiarrhoe*, Tierarztl Umschau, 49: 336-348.

Keen CL, Gerschwin ME (2000) *Zinc*, Radostits OM, Gay CC, Blood DC (eds), *Veterinary Medicine*, 9nd Ed., WB Saunders Co, pp: 1510–1513, Philadelphia.

Klasing KC (1998) *Comparative Avian Nutrition*. CAB International, pp:259-266, Wallingford.

Klee W (1989) *Aspekte der Behandlung neugeborener Kaelber mit akutem Durchfall*, Vet. 5: 6-17.

Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD (2000) *Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age*, Vet Rec, 147: 593–598.

Kraft W, Dürr UM (1997) *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin* 4nd Ed., Schattauer Verlag, Stuttgart und New York.

Kurtdede A (1987) *Neonatal buzağı enteritleri'nin per os kullanılan glikoz elektrolit solüsyonu (GES) ve glikoz-glisin-elektrolit solüsyonu (GGES) ile sağaltımı üzerinde çalışmalar*, AÜ Vet Derg 34: 177-186.

Kutas F (1988) *Störungen des Wasser-und Elektrolythaushaltes*. Rossow N, Horvath, Z, (eds), *Innere Krankheiten der Haustiere, Bd II: Funktionelle Störungen*. G. Fischer Verlag, pp: 478-493, Jena.

Laiblin CH, Stöber M (2002) *Kupfermangel*. Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (eds.), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Parey Verlag, pp: 1266-1271, Berlin.

Loennerdal B, Keen CL, Hurley LS (1981) *Iron, copper, zinc and manganese in milk* Annu Rev Nutr, 1:149–152.

Lyford SJ, Huber JT (1988) *Digestion, metabolism and nutrient needs in preruminants* Church DC (ed.), *The Ruminant Animal: Digestive Physiology and Nutrition* Propeet Heights, IL: Waveland Press, p: 416, New York.

Maach L, Gründer HD, Boujija A (1992) *Klinische und haematologische Untersuchungen bei schwarzbunten an durchfallerkankten Aufzuchtkalbern in Marakko*, Deut Tierarztl Woch, 99: 133-140.

Mayr A, Elssner G, Mayer-Bibrack B (1984) *Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin*, Paul Parey, Berlin und Hamburg.

McDowell LR (1992) *Minerals in Animal and Human Nutrition*, Academic Press, San Diego-California.

Mert H, Batmaz H, Tanrıverdi M (1989–1990) *İshalli buzağılarda kanda meydana gelen değişimler üzerinde klinik-biyokimyasal araştırmalar*, UÜ Vet Fak Derg 8–9: 105–110.

Meyer DJ, Harvey JW (2004) *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis*, 3rd Ed., WB Saunders, p: 5, St. Louis.

Michell AR, Bywater RJ, Clarke KW, Hall WL, Waterman EA (1989) *Veterinary Fluid Therapy*, Blackwell Scientific Publ, London.

Miller JK, Cragle RG (1965) *Gastrointestinal sites of absorption and endogenous secretion of zinc in dairy cattle*, J Dairy Sci, 48:370–373.

Miller WJ (1970) *Zinc nutrition of cattle: a review*. J Dairy Sci, 53: 1123–1135.

Mills CF (1987) *Biochemical and physiologic indicators of mineral status in animals: copper, cobalt, and zinc*. J Anim Sci, 65:1702-1711.

Mohri M, Sarrafzadeh F, Seifi HA, Farzaneh N (2004) *Effects of oral iron supplementation on some haematological parameters and iron biochemistry in neonatal dairy calves*. Comp Clin Path, 13: 39–42.

Mohri M, Sharifi K, Eidi S (2007) *Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults*. Res Vet Sci. 83:30-39.

Morgan EH (1980) *Comparative Iron Metabolism*, Jacobs A, Worwood M (eds.), *Iron in Biochemistry and Medicine II*, Academic Press, pp: 641-687, London.

National Research Council-NRC (2001) *Minerals*. National Research Council-NRC (ed.), *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. 7th Ed., Natl. Acad. of Scid. pp:105-161, Washington.

Naylor MJ (1987) *Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age*, Can Vet J, 28: 168-173.

Pachauri SP, Kumar R (1988) *Clinico pathological alterations in calf scour*, Indian Vet J, 65: 771-774.

Pohlenz JFL, Palmer D, Zindel W (1979) *Zur Pathologie und Pathogenese der neonatalen Diarrhoe beim Kalb*, Schweiz Arch Tierh, 121: 607-614.

Pospischil A (1989) *Pathologie und Pathogenese infektiöser Durchfallerkrankungen beim Kalb*, Vet. 5: 27-32.

Puls R (1994) *Mineral Levels in Animal Health: Diagnostic Data*. 2nd Ed., Sherpa International, Clearbrook, British Columbia.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (1989) *Veterinary Medicine*, 9nd Ed., Bailliere Tindall, pp:1487–1502, Philadelphia.

Ranjan R, Naresh R, Patra RC, Swarup D (2006) *Erythrocyte lipid peroxides and blood zinc and copper concentrations in acute undifferentiated diarrhoea in calves*, Vet Res Commun, 30:249-254.

Reynold DJ, Morgan JH, Jones PW, Bridger JC, Debney TG, Bunch KJ (1986) *Microbiology of calf diarrhoea in Southern Britain*, Vet Rec, 119: 34-39.

Rossow N (1995) *Innere Krankheiten für Tierärzte*, Eugen Ulmer, Stuttgart.

Schaefer B (2000) *Untersuchungen von Todesursachen bei Kälbern in den Jahren 1964-1997*, Inaugural- Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover.

Schmidl M, Forstner V (1985) *Veterinaermedizinische Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle*, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim.

Schwarz FJ, Kirchgessner M (1978), *Copper and zinc contents in milk and plasma of cows after high nutritional copper supplements*, Z. Lebensm Unters Forsch, 166:5-8.

Seifi HA, Mohri M, Shoorei E, Farzaneh N (2006) *Using haematological and serum biochemical findings as prognostic indicators in calf diarrhoea*, Comp Clin Pathol 15:143–147.

Slanina L (1988) *Stoffwechselüberwachung in Kaelbernbestaende* Rossow N, Horvath Z (eds.), *Innere Krankheiten der Haustiere. Bd II: Funktionelle Störungen*, G. Fischer, pp: 536-544, Jena.

Smith JE (1989) *Iron metabolism and its diseases*, Kaneko JJ (ed.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th Ed., Academic Press, San Diego.

Snodgrass DR, Terzolo HR, Sherwood D, Campell I, Menzies JD (1986) *Aetiology of diarrhoea in young calves*, Vet Rec, 119: 31-34.

Spears JW, Weiss WP (2008) *Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows*, Vet J, 176: 70-76.

Staufenbiel R (2002) *Eisenmangel*, Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (eds.), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, Verlag Parey, pp: 226-230, Berlin.

Stöber M, Gründer HD (1990) *Kreislauf*, Rosenberger G (ed.), *Die klinische Untersuchung des Rindes*, 3nd Ed., Paul Parey, pp:171-241, Berlin und Hamburg.

Strand TA, Adhikari RK, Chandyo RK, Sharma PR, Sommerfelt H (2004) *Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea*, Am J Clin Nutr, 79:451-456.

Şahal M, Kurtdede A, B rk  MK,  ns ren H,  mren HY,  zlem MB, Kal nbacak A (1994) *Yeni doğan ishallerli buzağıların klinik bulguları ve asit-baz dengesi dikkate alınarak sodyumbikarbonat ve elektrolit sıvılarıyla sağaltımı*, A   Vet Fak Derg, 41: 509-525.

Şahal M,  ns ren H,  mren HY (1993) *Untersuchungen zur Infusionstherapie bei neugeborenen durchfaelligen Kaelbern aus der Umgebung von Ankara unter spezieller Ber cksichtigung einer Azidose (I. Mitteilung)*, Deut Tierarztl Woch, 100: 138-142.

Tennant B, Harrold D, Reina-Guerra M, Kendrick JW, Laben RC (1974) *Hematology of the neonatal calf: erythrocyte and leukocyte values of normal calves*, Cornell Vet, 64: 516-532.

Turgut K (2000) *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, 2. Baskı, Bahcivanlar Basım Sanayi, Konya.

Walker PG, Constable PD, Morin DE, Foreman JH, Drackley JK, Thurmon JC (1998) Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhoea, J Am Vet Med Assoc., 213: 111-121.

Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ (1994) *Zinc: health effects and research priorities for the 1990s*, Environ Health Persp, 2:5-46.

Woode GN, Reed DE, Runnels PL, Herrig MA, Hill HT (1982) *Studies with an unclassified virus isolated from diarrheic calves*, Vet Microbiol, 7: 221-240.

Zanker IA, Hammon HM, Blum JW (2001a) *Delayed feeding of first colostrums: are there prolonged effects on haematological, metabolic and endocrine parameters and on growth performance in calves?* J Anim Physiol An N, 85: 53-66.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Ankara’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara Namık Kemal İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi ise Ankara Çankaya Lisesi’nde tamamladım. Üniversite öğrenimime 1999 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesinde başladım ve 2005 yılında mezun oldum. Aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladım. Halen kendime ait bir veteriner kliniği işletmekteyim.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen ve tez çalışmamın her aşamasında bana yardımını eksik etmeyen danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya,

Yüksek lisans öğrenimim süresince bana her konuda yardımcı olan hocalarım Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ ve Doç. Dr. Serdar PAŞA'ya,

Yüksek lisans öğrenimim süresince bana olan destek ve yardımlarından dolayı Araş. Gör. Abidin ATASOY, doktora öğrencisi Göksel BAYRAMLI'ya ve benimle beraber çalışan Uzman Veteriner Hekim Barış SARUHAN'a, Uzman Veteriner Hekim Serdar AKTAŞ'a , Uzman Veteriner Hekim Emek TUNA'ya, Doktora Öğrencisi Hasan ERDOĞAN ve Yükseklikan Öğrencisi Fırat SEVEN'e,

Laboratuar çalışmaları sırasında bize olan yardımlarından dolayı Araş. Gör. Hasan AKŞİT'e,

Hayatım boyunca yanımda olan anneme, babama, ablama ve üniversite yaşantım boyunca bana her konuda destek olan amcama ve yengeme çok teşekkür ederim.