



**NEONATAL DÖNEM İSHALLİ BUZAĞILARDA BÖBREK
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ahmet Cihat TUNÇ

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE

Tez No: 2022-013

Afyonkarahisar

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**NEONATAL DÖNEM İSHALLİ BUZAĞILARDA BÖBREK
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ahmet Cihat TUNÇ

**Danışman
Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE**

Tez No: 2022-013

AFYONKARAHİSAR

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: “21.SAĞ.BİL.02”**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda** Öğretim Görevlisi Ahmet Cihat TUNÇ tarafından hazırlanan “Neonatal Dönem İshalli Buzağılarda Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca 26/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

Üye

Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN

Üye

Prof. Dr. Turan CİVELEK

Üye

Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE

Üye

Prof. Dr. Abuzer ACAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / /tarih ve
.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

26/12/2022

İmza

Ahmet Cihat TUNÇ

ÖZET

NEONATAL DÖNEM İSHALLİ BUZAĞILARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Buzağı ishalleri hem ülkemizde hem de dünya genelinde hayvancılık ekonomisi açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. İshale bağlı olarak çeşitli organ ve sistemlerde oluşabilecek fonksiyon değişiklikleri üzerine araştırmalar halen devam etmektedir. Sunulan bu tez çalışmasında ishal görülen buzağılarda böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hayvan materyalini ishal görülen 30 buzağı (çalışma grubu) ve herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 20 buzağı (kontrol grubu) olmak üzere 50 buzağı oluşturmuştur. Klinik olarak ishal görülen buzağıkların hızlı test kiti ile etken tespiti yapılarak kan, idrar örnekleri alınmış ve abdominal ultrasonografi ile Renal Rezistif İndeks (RRI) ölçümleri yapılmıştır. Sağlıklı buzağıklardan da rutin sağlık kontrolleri yapıldıktan sonra kan, idrar örnekleri alınmış ve abdominal ultrasonografi ile RRI ölçümleri yapılmıştır. Her iki gruptan da alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, kan gazları ölçümü yapılarak değerlendirilmiştir. Kan-serum ve idrar örneklerinden Üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, Gama-glutamil-transferaz (GGT), Ca, Mg, P değerleri spektrofotometre ile ölçülmüştür. İdrar numuneleri ayrıca dipstik ile değerlendirilmiştir. Kan-serum örneklerinden ELISA kitleri ile Beta Hidroksi Bütirik Asit (BHBA), Sistatin c (Cys-c), İnterlökin - 8 (IL-8), İnterlökin - 6 (IL-6), İnterlökin - 18 (IL-18), Böbrek hasar molekülü (KIM-1), Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL) ve Retinol-binding protein (RBP) ölçümleri yapılmıştır. Her iki gruptan ölçülen değerlerin istatistiksel analizi yapılarak değerlendirmeleri yapılmıştır. RRI değeri ($p < 0,001$), KIM-1, BUN, Üre, kreatinin, Ca, Mg, P, GGT ($p < 0,05$) değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak biyobelirteçler ile yüksek korelasyonu olan renal rezistif indeks ölçümünün buzağıklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hızlı ve noninvaziv yöntem olduğu, enteritli buzağıklarda böbrek hasarı gelişebileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Rezistif İndeks, Biyobelirteç, İshal, Buzağı

SUMMARY

EVALUATION OF KIDNEY FUNCTIONS IN CALVES WITH NEONATAL DIARRHEA

Calf diarrhea is an important problem in terms of the livestock economy both in our country and in the world. Research has continued on function changes that may occur in various organs and systems due to diarrhea. This thesis study, it was aimed to evaluate the changes in kidney functions in calves with diarrhea. The animal material of the study consisted of 50 calves, including 30 calves with diarrhea (study group) and 20 healthy calves without any disease (control group). The causative agent was detected with the rapid test kit of the calves with clinical diarrhea, blood and urine samples were taken, and Renal Resistive Index (RRI) measurements were made by abdominal ultrasonography. After routine clinical examinations were made of healthy calves, blood and urine samples were taken and RRI measurements were made by abdominal ultrasonography. Complete blood count and blood gas analyses were performed from blood samples taken from both groups. Urea, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, albumin, Gamma-glutamyl-transferase (GGT), Ca, Mg, and P values of blood-serum and urine samples were measured by spectrophotometer. Urine samples were also evaluated with the commercial dipstick. Beta Hydroxy Butyric Acid (BHBA), Cystatin c (Cys-c), Interleukin - 8 (IL-8), Interleukin - 6 (IL-6), Interleukin - 18 (IL-18), Kidney damage molecule (KIM-1), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and Retinol-binding protein (RBP) measurements were made by commercial ELISA kits from blood-serum samples. The results were evaluated by statistical analysis. A statistically significant difference was found between the groups in RRI value ($p < 0.001$), KIM-1, BUN, Ure, creatinine, Ca, Mg, P, and GGT ($p < 0.05$) values. As a result, it has been revealed that renal resistive index measurement, which has a high correlation with biomarkers, is a fast and non-invasive method in the evaluation of kidney functions in calves, and kidney damage may develop in calves with enteritis.

Keywords:Kidney, Resistive Index, Biomarker, Diarrhea, Calf

ÖNSÖZ

Sunulan bu tez çalışmasında ishal görülen buzağılarda böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi araştırılmıştır.

Tez çalışmamda emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, istatistiksel analizinde yardımcı olan Prof. Dr. Sinan SARAÇOĞLU 'na, tez projemi maddi olarak destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi'ne (BAPK) ve tez örneklerimin alımı esnasında desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Doğan Can HANEY, Vet. Hek. Sercan Hüseyin BAYENDUR, Vet. Hek. Emre KAYA, Vet. Hek. Serkan BOZACI, Vet. Sağ. Tek. Aybüke Gül TEL ve Vet. Hek. Kadir KEÇECİ 'ye, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi olarak hayatımın her anında yanımda olan, bugünlerimi borçlu olduğum sevgili annem, babam ve canım kardeşime, elde ettiğim her başarıda en büyük desteğim, eşim Ece TUNÇ'a ve en büyük gururum canım kızım Zeynep Erva TUNÇ'a, sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle.

Ahmet Cihat TUNÇ

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	
ÖZET	I
SUMMARY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ÇİZELGELER	VIII
Resim ve Şekiller	IX
1. GİRİŞ	1
1.1.Neonatal Dönem Buzağı İshalleri	2
1.1.1. E. Coli İshalleri	2
1.1.2. Rotavirüs Enfeksiyonları	2
1.1.3. Koronavirüs Enfeksiyonları	3
1.1.4. Cryptosporidium Enfeksiyonları	4
1.2. Böbrek Fizyolojisi	5
1.2.1. Glomerulus	5
1.2.2. Böbreklerin Seçici Geçirgen Yapısı	7
1.2.3. Tübüler Geri Emilim	7
1.2.4. Ters Akım Mekanizması	9
1.2.5. Tampon Fonksiyonu	10
1.2.6. Magnezyum, Kalsiyum, Fosfor Hemostazisi	11
1.3.Böbrek Hastalıklarına Yaklaşım	12
1.3.1. Akut Böbrek Hasarı	12
1.3.1.1. Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi	13

1.3.1.2.Akut Böbrek Hasarında Tanı	14
1.3.1.3.Biyobelirteçler	15
1.3.1.4.Görüntüleme	18
2.MATERYAL ve METOT	21
2.1. Hayvan Materyalinin Belirlenmesi	21
2.2. Tam Kan Ölçümleri	21
2.3. Serum Biyokimya Ölçümleri	22
2.4. ELISA Ölçümleri	22
2.5. İdrar Ölçümleri	22
2.6. Kan Gazı Ölçümleri	23
2.7. Renal Rezistif İndeks Ölçümleri	24
2.8. İstatistiksel Analizler	25
3.BULGULAR	26
4.TARTIŞMA	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
6.KAYNAKLAR	50
7. EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde
°C: Derece Santigrat
ABH: Akut böbrek hasarı
ATP: Adenozin trifosfat
BHBA: Beta Hidroksi Bütirik Asit
Ca: Kalsiyum
CaCO₃: Kalsiyum karbonat
Cl: Klor
CO₂: Karbondioksit
CRT: Capiller refill time
Cys-c: Sistatin c
dk: Dakika
DNA: Deoksiribonükleik asit
E. coli: Escherichia coli
ETEC: Enterotoksijenik *E. coli*
GBM: Glomerüler Bazal Membrana
GFR: Glomerüler Filtrasyon Rate
GGT: Gama-glutamil-transferaz
H: Hidrojen
H₂CO₃: Karbonik asit
H₂O: Su
HCO₃⁻: Bikarbonat
HE: Hemaglutinin-esteraz
IL-18: İnterlökin-18
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
IRIS: International Renal Interest Society

K: Potasyum
kDa: Kilodalton
kg: Kilogram
KIM-1: Böbrek hasar molekülü
L: Litre
mg/dL: Milligram/desilitre
Mg: Magnezyum
MHC: Histokompatibilite kompleks
mL: Mililitre
mmHg: Milimetre civa
mmol/L: Milimol/litre
MMP-9: Matris-metalloproteinaz-9
mOsm: Osmolarite
NaCl: Sodyum Klorür
NGAL: Nötrfil jelatinaz ilişkili lipokalin
NH₃: Amonyak
NSAID: Nonsteroid Antiinflamatuvar
P: Fosfor
PTH: Paratiroid hormon
RBP: Retinol-binding protein
RRI: Renal rezistif indeks
sp.: Tür
spp.: Türler
SVB: Santral venöz basınç
TG: Trigliserit
TNF- α : Tümör Nekrozis Alfa
 μ L: Mikrolitre
 μ mol/L: Mikromol/litre
rpm: revolutions per minute

ÇİZELGELER DİZİNİ

	SAYFA
Çizelge 3.1. Çalışma ve kontrol gruplarında genel bulguların istatistik analiz sonuçları	26
Çizelge 3.2. Çalışma ve kontrol gruplarında hematolojik bulguların istatistik analiz sonuçları	28
Çizelge 3.3. Çalışma ve kontrol gruplarında kan gazları bulgularının istatistik analiz sonuçları	30
Çizelge 3.4. Çalışma ve kontrol gruplarında idrar strip ve renal rezistif indeks bulgularının istatistik analiz sonuçları	31
Çizelge 3.5. Çalışma ve kontrol gruplarında ELISA bulgularının istatistik analiz sonuçları	32
Çizelge 3.6. Çalışma ve kontrol gruplarında idrar bulgularının istatistik analiz sonuçları	33
Çizelge 3.7. Çalışma ve kontrol gruplarında serum bulgularının istatistik analiz sonuçları	33
Çizelge 3.8. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile idrar bulgularının korelasyon analiz sonuçları	34
Çizelge 3.9. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları	35
Çizelge 3.10. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile ELISA değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları	36
Çizelge 3.11. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile kan serum parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları	37

RESİM VE ŞEKİLLER

	SAYFA
Resim 1.1. Proksimal tübül epitel hücresindeki taşıma süreçlerinin şematik gösterimi	9
Resim 1.2. Renal rezistif indeks ölçümü	20
Resim 2.1. İdrar dipstikleri ve İdrar dipsitk reader cihazı	23
Resim 2.2. ELISA kitleri ve ELISA Reader Cihazları	23
Resim 2.3. Renal rezistif indeks ölçümü ve değerlendirilmesi	24

1. GİRİŞ

İshal, neonatal dönemdeki buzağılarda farklı etiyolojilerden kaynaklanan en önemli hastalık bulgusudur ve ekonomik açıdan sığır üreticileri için önemli bir kayıp olarak dikkat çekmektedir. Mali kayıplar sadece ölümlerden dolayı değil aynı zamanda özellikle antibiyotikler olmak üzere ilaç maliyetinden, hasta buzağılarını tedavi etmek için gereken iş gücünden, buzağılardaki büyüme gecikmesinden ve ilk buzağılama yaşının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Gomez ve Weese, 2017). Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir araştırmaya göre, buzağı ölümlerinden kaynaklanan ekonomik maliyetin yıllık 525 milyon Euro olduğu bildirilmiştir (Şahal vd., 2018; Yanar, 2022).

Sürü yönetimi, hayvancılık tesisleri, beslenme ve biyo-ilaçların zamanında kullanımı ile sığırcılık endüstrisi büyük ilerleme kaydetmiştir; bununla birlikte buzağı ishalleri hastalığın çok faktörlü doğası nedeniyle hala büyük sorun olarak dikkat çekmektedir. İshal üzerine yapılan araştırmalar bireysel patojenlere yani *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, rotavirüs, koronavirüs ve *Cryptosporidium spp.* odaklanmıştır. Ancak özellikle son dönemde insanlarda ve hayvanlardayapılan çalışmalar, koenfeksiyonun (bir konağın birden fazla patojen tarafından eşzamanlı enfeksiyonu) gastrointestinal hastalıkların patofizyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmüştür (Li vd., 2016; Gomez ve Weese, 2017). Buzağılarının gastrointestinal sisteminde karmaşık bir bakteri, virüs, mantar, protist ve diğer mikroorganizma topluluğu yaşamaktadır. Son çalışmalar, bu mikrobiyota ve mikrobiyom topluluğunun bağırsak sağlığı ve hastalığında önemli roller oynadığını göstermiştir. Çeşitli patojenik virüsler, sığırlarda iyi karakterize edilmiş olup, akut, persiste veya latent enfeksiyonlar yoluyla bir dizi hastalığa neden olmaktadır. Hücreleri enfekte eden virüsler, bakteriyofajlarla karşılaştırıldığında bağırsak patojenlerinin küçük bir bölümünü temsil eder, ancak virüsler akut neonatal buzağı ishallerinin en önemli etiyolojik ajanları arasındadır (McGuirk, 2008; Gomez ve Weese, 2017).

1.1.Neonatal Dönem Buzağı İshalleri

1.1.1. *E. coli* İshalleri

Escherichia coli virulans tipine göre altı grupta sınıflandırılmaktadır; Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Shiga toksini üreten *E. coli*, Enteropatojenik *E. coli*, Enteroinvaziv *E. coli*, Enteroagresif *E. coli* ve Enterohemorajik *E. coli*. Bu patogruplar arasında en çok görülen etkenler K99 (F5) ve Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)'dir (Yanar, 2022). Genelde doğumdan sonraki ilk hafta içinde çok yaygın görülse de 2-3 haftalık olan buzağılarda da görülebilmektedir. Etken buzağıkların intestinal mukozasına yapışmasını sağlayan pililere sahiptir ve ayrıca intestinal lümen içerisine sıvı-elektrolit sekresyonuna neden olacak enteretoksin üretmektedir. Genel olarak ishalin karakteri sarı-beyaz renkli olup, şiddetli dehidrasyon, depresif görünüm ve hipotermiye neden olmaktadır (Güneş vd., 2004).

1.1.2. Rotavirüs Enfeksiyonları

Rotavirüsler antijenik özellikli zarfsız RNA virüsleridir; 6 yapısal viral proteini (VP1, VP4, VP6 ve VP7) ve 6 yapısal olmayan proteini (NSP 1, NSP 6) kodlayan çift sarmallı RNA'nın 11 segmentinden oluşmaktadır. Sığırlarda görülen rotavirüsler genellikle 3 haftalığa kadar buzağılarda ishale neden olmaktadır. Klinik belirtiler çoğunlukla spesifik değildir. Çoğunlukla mukuslu, uçuk sarı renkli, kanlı olmayan, çok sulu ishal vakaları olarak görülmektedir. Vücut sıcaklığı yükselebilir, buzağıklar genellikle keyifsizdir ve emme refleksi zayıflamıştır. Yapılan çalışmalarda hem sağlıklı hem de ishalleri buzağılarda etkenin görülebileceği bildirilmiştir. Fransa'da yapılan çalışmada ishalleri buzağıkların %49'unda, sağlıklı buzağıkların ise %45'inde rotavirüs etkeni tespit edilmiştir (Bendali vd., 1999; Mattijnsens vd., 2011; Al Mawlyvd., 2015; Gomez ve Weese, 2017).

1.1.3. Koronavirüs Enfeksiyonları

Koronavirüsler, çok çeşitli konakları enfekte edebilen tek sarmallı RNA virüsleridir. Hayvan koronavirüsleri 3 antijenik gruba ayrılır: Grup 1 hemagglutinin-esteraz (HE) içermez, Grup 2 HE'ye sahiptir ve sığır koronavirüsünü içerir, Grup 3 enfeksiyöz bronşit virüsü dahil kuş virüslerini içermektedir. Sığır koronavirüsü, neonatal dönemde buzağılarda ishal, kış dizanterisi ve solunum yolu hastalığı dahil olmak üzere gastrointestinal ve solunum yolu hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Buzağılarda, yaşamın 5 ila 30. günü arasında klinik hastalık belirtileri gösteren doğal olarak enfekte sonucu enterite neden olabilir. Neonatal dönem buzağı ishallerinin diğer bazı potansiyel nedenlerinde olduğu gibi, koronavirüsler hem sağlıklı hem de ishallerli buzağılarda yaygın olarak bulunabilir ve bu da birincil patojen olarak rolünün değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda, ishallerli buzağılarda daha yüksek koronavirüs prevalans oranları bildirilmiştir. Ayrıca, son on yılda dünya çapında yeni koronavirüs suşları tanımlanmıştır (Snodgrass vd., 1986; Saif vd., 1991; Hasoksuz vd., 2008; Lojkić vd., 2015; Gomez ve Weese, 2017). Klinik belirtiler, etkenin alımından yaklaşık 2 gün sonra başlar ve 3 ila 6 gün boyunca devam eder. Tipik olarak, koronavirüs enfeksiyonu bol sulu ishale neden olur ve dışkı kan pıhtıları içerebilir. Buzağılardadepresyon, emme refleksinde azalma ve dehidrasyon hızla gelişebilir. Azalan gıda alımı, sıvı-elektrolit kaybı sonucu dehidratasyon, metabolik asidoz ve hipoglisemi ile sonuçlanabilir (Gomez ve Weese, 2017).

1.1.4. *Cryptosporidium* Enfeksiyonları

Önemli bir protozoa olan *Cryptosporidium*, hayvanlarda parazitik ishale neden olmaktadır. Bu parazit hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde geniş bir dağılım göstermekte ve insanlar, evcil hayvanlar ve yaban hayatı dahil olmak üzere çeşitli konakları enfekte edebilmektedir. Sığırlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonu, ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi klinik semptomlarla sonuçlanmaktadır. *Cryptosporidium* enfeksiyonları 4 aylıktan büyük sığırlarda asemptomatik olarak seyreder. *C. parvum* esas olarak ince bağırsağı enfekte eder, buna rağmen lezyonlar sekum, kolon ve bazen de duodenumda bulunabilir (de Graaf vd., 1999). Bununla birlikte, bu tür enfeksiyonlar genellikle ölümcül değildir. Günümüzde, sığırlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarına genellikle dört ana tür; *C. parvum*, *C. andersoni*, *C. ryanae* ve *C. Bovis* neden olmaktadır. Ayrıca *C. suis*, *C. hominis*, *C. serpentis*, *C. xiaoi*, *C. ubiquitum*, *C. meleagridis*, *C. muris* ve *C. Felis* dahil olmak üzere diğer türler de sığırlarda tanımlanmıştır. Farklı *Cryptosporidium* türleri için enfeksiyon bölgeleri değişiklik gösterir; mide, bağırsaklar ve solunum yollarında enfeksiyon oluşturabilirler. Sığırlarda, *C. andersoni* esas olarak abomazumda mukozal hasara neden olurken, *C. parvum*, *C. ryanae* ve *C. bovis* genellikle villus atrofisine, mikrovillus kısalmasına ve bağırsakta yıkıma neden olmaktadır (Ma vd., 2014; Gong vd., 2017).

Neonatal dönemde görülen ishal vakalarında sıvı kaybı ile birlikte önemli ölçüde sodyum (Na^+), klor (Cl^-) ve bikarbonat (HCO_3^-) kaybı dikkati çekmektedir. Dışkı ile atılan sodyumun kompanse edilemediği durumlarda vücut sıvılarında önemli ölçüde azalma görülmektedir. Ortaya çıkan şiddetli dehidrasyona bağlı olarak hipovolemik şok görülmektedir. İshal vakalarında HCO_3^- kaybı nedeniyle baz açığı görülmektedir. Ortaya çıkan asidoz tablosu %60 oranında intraselüler olarak tamponlanmaktadır. Bu kompensasyon mekanizması H^+ iyonlarının hücre içine girmesi ve potasyum (K^+) iyonlarının ise hücre dışına çıkması ile oluşmaktadır. Nihai olarak ishale bağlı vücutta bir takım elektrolit dengesizlikleri görülmekte ve bu iyon dengesizliği metabolik asidoz ile hiperkalemi durumunu ortaya çıkarmaktadır (Ulutaş, 1998; Zeybek, 2013).

İshalli buzağılarda dışkı ile birlikte önemli ölçüde sıvı kaybı görülmekte ve bu durum neticesinde renal perfüzyon hızı azalmakla birlikte renal fonksiyonlar olumsuz olarak etkilenmektedir. Renal fonksiyondaki olumsuz değişikliklerin nedeni; ortaya çıkan dehidrasyon sonucunda kan basıncının düşmesi ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasıdır. İshal vakalarında renal fonksiyonlardaki bozulmalar neticesinde serum üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme görülmektedir (Groutides ve Michell, 1990; Turgut ve ark., 1992; Aldridge ve ark., 1993; Deshpande ve ark., 1993; Şahal ve ark., 1994; Başer ve Civelek, 2013).

1.2. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin, homeostazın korunmasında çeşitli görevleri bulunmaktadır. Memelilerde böbrekte süzülen kanın miktarı ortalama kalp output miktarının %25'ini temsil etmektedir. Kanı süzerek su, glukoz, elektrolitler ve düşük molekül ağırlıklı proteinler de dahil olmak üzere vücudun ihtiyaç duyduğu filtrelenmiş maddeleri alırken metabolik atıkların dışarı atılımını sağlarlar. Böbrekler su, elektrolit ve asit-baz bozukluklarını dengelemede önemli rol oynamaktadır. Ayrıca sistemik kan basıncı ve kırmızı kan hücresi üretimini düzenleyen hormonların üretiminde de rol oynamaktadırlar. Bu sayısız işlevlerin her biri doğrudan ve dolaylı sinyallere özel yanıtları olan ve böbreğin işlevsel birimini, nefronu oluşturmak üzere belirli bir düzende ilerleten çok çeşitli hücre türleri tarafından gerçekleştirilir. Nefron, kanın süzüldüğü glomerülden ve süzülen maddelerin tübül sıvısından emildiği ve plazma bileşenlerinin salgılandığı renal tübül segmentlerinden oluşur. Renal kortekste nefronlar, böbreği geçen ve renal pelvise boşalan toplayıcı kanal sistemiyle birleşir (Dantzler, 2005; Castrop vd., 2010; Klein, 2013).

1.2.1. Glomerulus

Böbrek fonksiyonundaki ilk adım kanın glomerul tarafından süzülmesiyle başlar. Glomerül elektrolit ve su bileşiminde plazmayla neredeyse aynı olan bir sıvıyı ekstrüde ederken, damarlar içinde hücresel bileşenleri ve orta ile yüksek moleküler ağırlıklı proteinleri tutan

kompakt bir kılcal damar ağıdır. Bu sıvı glomerüler filtrat; oluşum süreci ise glomerüler filtrasyon olarak adlandırılır. Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonunun klinik olarak değerlendirilmesi açısından yararlı bir ölçüdür. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), vücut ağırlığının kilogramı başına (ml/dak/kg) dakikada oluşan mililitre glomerüler süzüntü olarak ifade edilir. Glomerüler küme, bir kapiller ağından oluşur. Memelilerde renal arteriyel kan, çok sayıda glomerüler kapillerlere ayrılan afferent arteriole akar ve kılcal damarlar, filtrelenmiş kanı glomerülden uzağa ileten efferent arteriyol oluşturmak için anastomoz yapar (Skott ve Baumbach, 1985; Castrop vd., 2010; Klein, 2013).

Glomerüler küme, tek bir hücre tabakası olan parietal epitel ile kaplı Bowman kapsülü ile çevrilidir. Glomerüler filtratın ilk ortaya çıktığı yer burasıdır. Buradan, glomerüler filtrat, proksimal tübülün ilk bölümünün lümenine girmektedir. Kılcal endotel, kılcal lümendeki kana bakan ince hücre tabakasıdır. Endotel pencereler, kandaki suyu ve hücresel olmayan bileşenleri glomerüler kılcal duvarın ikinci tabakası olan glomerüler bazal membrana (GBM) ileten transselüler gözeneklerdir. GBM hücresizdir ve başta lamininler, tip IV kollajenler, nidojenler ve heparin sülfat proteoglikanlar, olgun hayvanlarda agrin ve gelişen glomerüllerde perlekan olmak üzere çeşitli glikoproteinlerden oluşur (Klein, 2013). Diğer bazal membranlarla karşılaştırıldığında GBM daha kalındır ve farklı glikoprotein izoformları içerir. GBM, endotelial ve epitelyal hücre katmanlarının bazal membranlarının füzyonu ile geliştirme sırasında oluşturulan üç katmana sahiptir. Üç katman, yoğunluklarına ve göreceli konumlarına göre adlandırılır. Lamina densa nispeten karanlıktır çünkü bir transmisyon elektron mikroskobu ile bakıldığında elektronların geçişine nispeten dirençlidir. Lamina densa, sıkıca paketlenmiş glikoprotein fibrillerinden oluşur. GBM'nin endotel tarafındaki lamina rara interna ve GBM'nin epitel tarafındaki lamina rara eksterna arasına sıkıştırılır. Lamina rara, gevşek bir glikoprotein fibril ağından oluşur. Glomerüler kılcal duvarın üçüncü bölgesi, podosit adı verilen karmaşık, birbirine kenetlenen hücrelerden oluşan bir tabaka olan visseral epiteldir. Çok sayıda uzun, dar uzantı, birincil ve ikincil ayak süreçleri, diğer podositlerden gelen ayak süreçleri ile iç içe geçer ve tek tek kılcal damarları sarmaktadır (Haraldsson vd., 2008; Haraldsson ve Jeansson, 2009; Miner, 2011; Klein, 2013).

1.2.2. Böbreklerin Seçici Geçirgen Yapısı

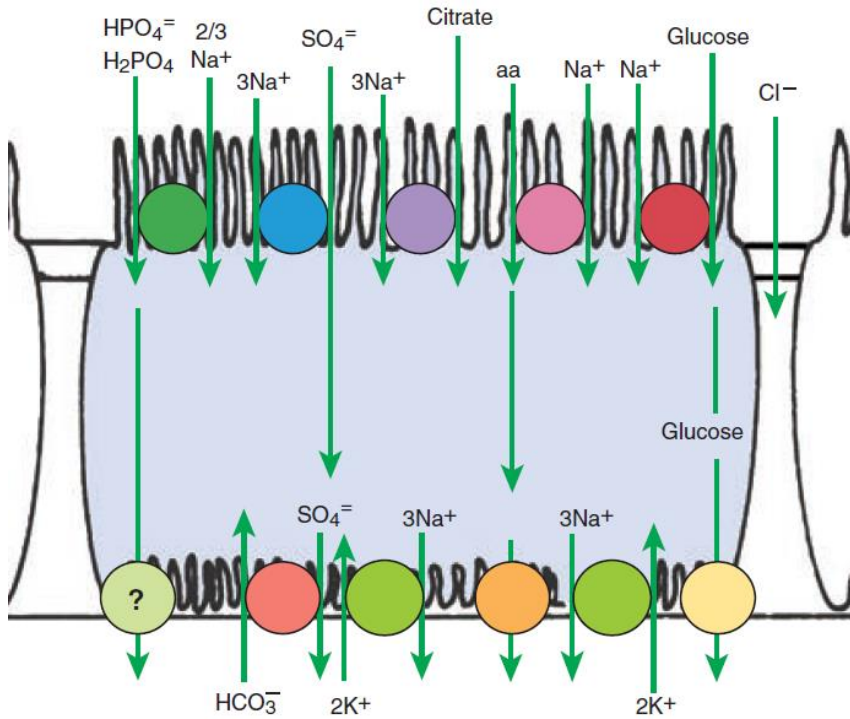
Filtrasyon bariyerinin hidrolik geçirgenlik özelliği vardır. Glomerüler kılcal duvarın yapısal ve kimyasal bu özellikleri filtrasyon bariyerinin seçici geçirgenliğini belirlemektedir. Filtrasyon bariyerinin geçirgenliği, kan bileşenlerinin süzülme hızındaki farklılıklardan sorumludur. Normalde, albümin molekülleri boyutunda veya daha büyük olan tüm hücresel bileşenler ve plazma proteinleri kan dolaşımında tutulurken, su ve çözünen maddeler serbestçe filtrelenir. Genel olarak, moleküler yarıçapı 4 nm veya daha fazla olan maddeler filtrelenmezken, yarıçapı 2 nm veya daha az olan moleküller kısıtlama olmaksızın filtrelenir. Bununla birlikte, boyut dışındaki özellikler, kan bileşenlerinin filtrasyon bariyerini geçme kabiliyetini etkiler. Bir molekülün net elektrik yükü, süzme hızı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Birçok maddenin katyonik biçimi, aynı molekülün anyonik biçiminden daha fazla filtrelenir. Örneğin, albüminin katyonik formu, net negatif yüke sahip olan doğal albüminin yaklaşık 300 katı bir oranda atılmaktadır. Bu farklılıklar, glomerüler bazal membrana dahil olan, endotelial ve epitelyal hücreleri kaplayan negatif yüklü glikoprotein kalıntıları tarafından oluşturulan glomerüler kılcal duvardaki yük seçici bir bariyerden kaynaklanmaktadır. Molekülün şekli ve deforme olabilirliği, filtrasyon bariyerini geçme kabiliyetini de etkiler. Uzun, esnek bir molekül olan nötr dekstran, benzer moleküler yarıçapa ve net yüke sahip küresel bir protein olan yaban turpu peroksidazından yaklaşık yedi kat daha kolay bir şekilde filtrasyon bariyerini geçmektedir(Amemiya vd., 1995; Klein, 2013; Reece, 2015).

1.2.3. Tübüler Geri Emilim

Tübüler geri emilimin gerçekleşmesi çeşitli aşamalar sonucunda oluşur. Glomerular filtrat ilk olarak tübüler lümene geçer, buradan tübüler epitel hücrelerini geçerek ekstraselüler sıvıya geçer ve son olarak peri tübüler kapillar damara geçerek tübüler geri emilim gerçekleşmiş olur. Filtre edilemeyen büyük moleküller ise peritübüler kapillardan tübüler sisteme diffüzyonu ile tübüler sekresyon gerçekleşmektedir. Glikoz ve aminoasit

gibi küçük moleküler yapılar glomerular membranı kolayca geçmektedir. Bununla birlikte, bu moleküllerin tamamı Na^+ bağımlı özel taşıyıcılar vasıtasıyla kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla geri emilimi sağılanır. Na^+ geri emilimi proksimal tübül boyunca devam ederken buna karşılık lümene Cl^- verilmektedir. Proksimal tübülde gerçekleşen bu elektriksel taşıma ile lümen negatif bir hal alırken, ekstraselüler sıvıda ise ozmotik basınç artışı görülür. Bu durumu kompanse etmek için de su osmozla ekstraselüler sıvıya geçmektedir. Ozmotik basınç artışının gerçekleştiğı peritübüler ağıda, hidrostatik basın ın düşmesiyle ekstraselüler sıvıdan kapillara suyun geri emilimi sağılanır. Bu aşamada üre benzeri kolaylaştırılmış diffüzyon sonucu geri emilen maddelerde lümen konsantrasyonu artmaktadır. Proksimal hücrelerde üre ge irgenliğı sınırlıdır. Glikoz ve amino asitlerin tamamı, su, Na^+ , Cl^- ve bikarbonatın ise yaklaşık olarak %65 'i proksimal tübülde reabsorbe olur (Sink ve Weinstein, 2012; Arı ve Kamiloğılu, 2015; Reece, 2015).

Tübüler sekresyon ise peritübüler kapillerden tübül hücrelerine daha sonra da buradan tübül lümenine doğıu olmaktadır. H^+ , K^+ , amonyak (NH_3), penisilin gibi ilaçlar peritübüler kapillerden tübüler lümene sekrete edilerek uzaklaştırılmaktadır. Henle kulpunun ince kolu haricinde, nefron tübülleri boyunca H^+ sekresyonu ve bikarbonat (HCO_3^-) emilimi birlikte yapılmaktadır. K^+ sekresyonu ise $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ zıt taşıyıcıları ile birlikte distal tübül, toplama tübülü ve kanallarında yapılmaktadır. Glikoz benzeri maddelerin maksimum reabsorbesi için gereken aktif taşıma mekanizmasına, taşıma maksimumu adı verilmektedir. Bir maddenin taşıma maksimumu nefronda aşıldığında, o madde artık idrarda görülmeye başlar (Andrianesis ve Doupis, 2013; Arı ve Kamiloğılu, 2015).



kulpunun aktivitesi ve vasa rektanin ters akım sistemi ile sağlanmaktadır. Vasa recta ve henle kulpu yakın komşu konumundadır. Bu sayede iki yapının içerikleri arasında madde geçişi sağlanmaktadır. Buna karşın, damarda seyreden kan akımı ve henle kulpunda yer alan sıvı akımı birbiri ile ters yönlüdür. Bu olay azalan sıvı akımı ve kan hacmine rağmen ozmotik değişime olanak sağlamaktadır (Atlas, 2007; Arı ve Kamiloğlu, 2015;).

Sığırlar günde yaklaşık 17-45 ml/kg idrar yapmaktadır. HCO_3^- atılımına bağlı olarak idrar pH'sı 6-9 aralığındadır, rengi genel olarak sarı renktedir. İdrar bekletildiğinde ise belirli bir zaman sonrasında CaCO_3 bağlı olarak rengi bulanıklaşmaktadır (Burnett vd., 1984; Sink ve Weinstein, 2012; Arı ve Kamiloğlu, 2015).

1.2.5. Tampon Fonksiyonu

Böbrekler H^+ ve HCO_3^- iyon konsantrasyonunu dengelemek amacıyla ekstrasellüler sıvı bileşimini de düzenlemektedir. Proksimal tübül, çıkan henle, distal tübüller ve toplama kanallarının tamamı tübül sıvısına H^+ iyonlarını salgılamasını yapmaktadır. Sekresyon metabolik olarak oluşan veya epitel hücrelerinde diffüzyona uğrayan CO_2 'in karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla ve suyla birleşmesi sonucunda karbonik asit ortaya çıkmaktadır. H_2CO_3 'de HCO_3^- ve H^+ iyonlarına ayrışmakta ve buna bağlı olarak H^+ iyonları, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ mekanizmasıyla tübül lümenine salgılanmaktadır. Bir başka deyişle Na^+ iyonları tübül lümeninden hücre içine alınırken, hücre içindeki bir H^+ iyonu da hücre içinde aynı taşıyıcı proteinin karşı tarafına bağlanmaktadır. H^+ iyon sekresyonunda gerekli kimyasal reaksiyonların CO_2 ile başlamasına bağlı olarak, CO_2 yoğunluğu yükseldikçe reaksiyon daha hızlı ilerlemekte ve H^+ iyon sekresyon hızı daha da artmaktadır. Bu sayede solunumda yavaşlama veya metabolizmada hızlanma gibi ekstraselüler sıvılarda ki CO_2 yoğunluğunu artıran başka bir faktör H^+ sekresyon hızını da artırmaktadır. Bu denklemin aksine pulmoner ventilasyon hızındaki artma, metabolizmadaki yavaşlama benzeri CO_2 'i azaltan herhangi bir neden ise H^+ sekresyon hızını azaltmaktadır (Rhoades ve Bell, 2012; Arı ve Kamiloğlu, 2015).

1.2.6. Magnezyum, Kalsiyum, Fosfor Hemostazisi

Magnezyum, intrasellüler alanda en fazla bulunan katyonlardan bir tanesidir. Enerji metabolizması, adenosin trifosfatı (ATP) içeren enzim aktiviteleri, protein sentezi vb. birçok hücresel işlemde görev almaktadır. Vücutta magnezyum dengesini sağlayan temel organ böbreklerdir. Serum magnezyumun %70-80 'i böbreklerde süzülür ve normal koşullarda %95-97 'si tübüllerden geri emilmektedir. Böbreklerden atılan magnezyumun temel belirleyicisi, plazma magnezyum konsantrasyonudur. Na, K, Ca vb. elementlerin aksine magnezyumun geri emiliminde belli başlı bir hormon kontrol etmemektedir. Proksimal tübül iyon geri emiliminde rol oynasa da süzülen magnezyum iyonlarının az bir kısmı tübüllerden emilir. Bu emilim daha çok sodyum geri emilimiyle pasif olarak yapılmaktadır. Magnezyum geri emilimi esas olarak henle kulpundan olmaktadır. Emilim özellikle potasyum, sodyum ve klor ile koordine edilmektedir. Bu sistemdeki bozulmalar magnezyum atılımını hızlandırmaktadır (Sanders vd., 1999; Berne vd., 2008; Biber vd., 2009; Derici ve Sindel, 2019).

Birçok kompleks ve yaşamsal döngüde önemli yer tutan kalsiyum ve fosfat iyonlarının, böbrekten atılımı ile sindirim sistemi arasında bir ilişkisi bulunmaktadır. Sindirim sisteminden, tübüllerden emilimi ve kemiklerden salınımı ile plazma konsantrasyonundaki düşüşler kompanze edilmektedir. Vücutta kalsiyumun yaklaşık olarak %50 'si iyonize olarak bulunmaktadır. Kalan kısmı plazma proteinlerinde ve çeşitli anyonlarda kompleks olarak yer almaktadır. Bu dağılımı genel olarak kan pH'sı değiştirmektedir. Asidoz durumlarında kalsiyum atılımı artarken, alkaloze durumunda atılım azalmakta ve daha çok tetani olguları görülmektedir. Ayrıca ekstra selüler sıvıdaki artışlar NaCl, su ve bunlara bağlı olarak kalsiyum geri emilimini azalttığı için idrarla atılımını artırmaktadır (Berne vd., 2008; Derici ve Sindel, 2019;).

Fosfor, ATP üretiminde, hücre zarının bütünlüğünün korunmasında, asit-baz tampon mekanizmasında ve kemik dokuda görev alan önemli bir elementtir. Fosforun eklenmiş formuna fosfat denmektedir. Enerji metabolizması, protein fosforilasyonu, oksijen taşınması ve nükleik asit yapısında görev alan fosfor, idrarda H^+ iyonunun tamponlanmasında da görev almaktadır. Böbreklerden süzülen fosforun tamamına yakını tübüllerden geri emilmektedir. Bağırsaktan emilen fosfor ile idrardaki fosfor miktarı arasında büyük oranda benzerlik bulunmaktadır (Önal, 2019). İdrarla fosfat atılımını düzenlemede PTH artışı, P fazlalığı, ekstra selüler sıvıdaki artış, asidoz ve glukokortikoidler etkili olmaktadır. Ekstra selüler sıvı artışı fosfat atılımını artırırken, ekstra selüler sıvı hacmindeki azalma fosfat atılımını azaltmaktadır. Benzer şekilde asidoz durumunda idrarla fosfat atılımı artarken, alkaloz durumunda bu atılım azalmaktadır. Glukokortikoidler proksimal tübüllerden fosfat geri Emilimini azaltmaktadır (Choi, 2008; Berne vd., 2008; Bergwitz ve Jüppner, 2010).

1.3. Böbrek Hastalıklarına Yaklaşım

Böbrek fonksiyonları bozukluğu olan hastalar klinik belirtilerle ya da kontrol sırasında elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle tespit edilmektedir. Bazı hastalar rutin klinik kontroller sonucu saptanan proteinüri, hematüri benzeri anormal idrar bulguları ya da serum kreatinin yüksekliği benzeri anormal laboratuvar bulgularıyla saptanabilir. Böbrek hastalığının evresine bağlı olarak hastalarda ödem, kaşıntı, üreminin ilerleyen semptomları sonucu iştahsızlık, kusma, kilo kaybı ve depresif bozukluk şikayetleri görülebilir. Hafif dereceli böbrek hastalıklarında klinik belirtiler asemptomatik olarak seyreder. Hastalığın varlığını ve derecesini ortaya çıkarmak üzere klinik bulgular, laboratuvar bulguları, görüntüleme çalışmaları ve özel testler uygulamak gerekebilir (Derici ve Sindel, 2019).

1.3.1. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı, böbreklerin ekskretuar, metabolik ve endokrin görevlerini yerine getirmedeki yetersizliği, yani akut böbrek yetmezliği ile karakterize, ani başlangıçlı renal

parankim hasarı ile ilişkili bir hastalık spektrumunu ifade eder. Hastalığı tetikleyen koşulların kökeni, kapsamı ve süresine bağlı olarak prerenal, intrinsik renal ve postrenal durumları içerir. Akut böbrek hasarının derecesini belirlemek için çeşitli evreleme şemaları önerilmiştir. Bunlar içerisinde IRIS (International Renal Interest Society) sınıflandırılması üzerine konsensüs sağlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre akut böbrek hasarı, serum kreatinin konsantrasyonu ve idrar üretimi kriterleri göz önüne alınarak beş evreye ayrılmaktadır (Keir ve Kellum, 2015; Ettinger vd., 2017).

1.3.1.1. Akut Böbrek Hasarı Etiyolojisi

Akut böbrek hasarının ortaya çıkmasına neden olan ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen sebepler çeşitli faktörlere bağlı olarak görülmektedir. Hemodinamik (prerenal), intrinsik parankim hasarı ve postrenal bozukluklar tek başına da birlikte yapısal ve fonksiyonel böbrek hasarına neden olabilir (Cowgill ve Francey, 2005; Birdane, 2013). Hemodinamik yetersizlik durumu, renal kan akımı ve perfüzyon basıncındaki azalma ile renal damarların aşırı vazokonstriksiyonuna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızındaki azalma olarak tanımlanmaktadır. Akut böbrek hasarının erken evrelerinde, hemodinamik yetersizlik oldukça sık görülen bir sebep olarak dikkati çekmektedir. Yapısal bir hasarla ilişkili olmamakla beraber, hemodinamik eksikliğe yapılan erken müdahale ile geri döndürülebilmektedir. Akut böbrek hasarı hipotansiyon, hipovolemi durumlarında daha kalp ve beyin gibi hayati organlara sağlanan perfüzyonun korunabilmesi amacıyla böbreklerin gösterdiği nörohumoral bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin uyarımı ile antidiüretik hormonun salınması gerçekleşir. Bunun sonucunda glomerüler filtrasyon hızı azalmakta, H₂O ve NaCl'nin böbrekteki tutulumu artmakta dolayısıyla idrar konsantrasyonu da artış göstermektedir. Sonuç olarak azot içeren maddelerin tutulumu ile azotemi görülmektedir. Bu işleyiş sonucu ise idrar üretimi azalmaktadır. Bahsi geçen bu hemodinamik tepkiler renal hipoperfüzyona karşı bir kompanzasyon mekanizması olarak görülse de akut böbrek hasarının değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptirler (Hirsch, 2007). Arteriyel kan basıncının normal aralığında böbreklerin kompanzasyon mekanizması aracılığıyla

glomerüler filtrasyon sabit tutulmaktadır. Arteriyel kan basıncının düşerek (< 80 mmHg) şiddetli hipotansiyona bağlı durumlarda ise kompanse mekanizması yetersiz kalmakta ve glomerüler filtrasyon hızı azalmaktadır (Öztürk, 2020). Kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığının görüldüğü hayvanlarda, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla aktive edilen kompanse mekanizmaları ile böbrek fonksiyonları devam ettirildiğinde hafif derecede hipotansiyon ile birlikte hemodinamik aracı azotemi görülebilmektedir. Benzer şekilde NSAID ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri glomerüler fonksiyonu dekompanse ederek hemodinamik yetersizliğe neden olabilir. Konjestif kalp yetmezliği (düşük kalp debisi), nefrotik sendrom (intravasküler hacim azalması), sepsis ve karaciğer yetmezliği (aşırı vasküler direnç ve düşük renal perfüzyon basıncı) gibi aşırı hacim yüklenmesi durumlarında da azotemi gelişebilir (Hoste ve Kellum, 2010).

1.3.1.2.Akut Böbrek Hasarında Tanı

Akut böbrek hasarında klinik görünüm etiyolojisine, böbrek hasarının derecesine, oluşan bozukluğun süresine, uygulanan tedavi protokolüne ve predispoze nedenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Cowgill ve Langston, 2011; Birdane, 2013; Ettingervd., 2017). Serum kreatinin değerinin ve idrar çıkışındaki değişikliklerin düzenli olarak gözlenmesi gerektiğinden akut böbrek hasarının başlangıç aşamasında tespiti oldukça zordur (Cowgill ve Langston, 2011). Hastalık hızlı bir şekilde ortaya çıktığından çoğu hayvanda genel vücut duruşu ve kıl örtüsü etkilenmektedir. Dehidrasyon, artan kapillar dolum zamanı, kuru müköz membranlar, deri turgorundaki azalma, taşikardi ve hipotansiyon bulguları mutlaka dikkate alınmalıdır (Ettinger vd., 2017). Azoteminin ve akut böbrek hasarının derecesi arttığında depresyon, hipotermi, oral ülserasyon, solunumda üre kokusu, deride morluklar, dilde nekroz ve renk değişikliği, taşikardi-bradikardi ve kas fasikülasyonları gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (Cowgill ve Langston, 2011).

Akut böbrek hasarının tanısında laboratuvar değerlendirmeleri yapılırken tam kan sayımı, biyokimyasal ölçümler (serum kreatinin, bikarbonat, kalsiyum, fosfat, üre, sodyum,

potasyum, klor, glukoz, albümin, globülin ve bilirubin), idrar analizi ve idrar kültürü bakışı yapılmalıdır. Akut böbrek hasarının derecesini ve ilerleyen değerleri tespit etmek açısından bu testlerin düzenli takibi gerekmektedir (Eckardt, 2002). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilirken altın standart olarak kullanılan yöntem glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçülmesidir. GFR ‘nin ölçülemediği durumlarda ise serum biyobelirteçleri olan üre, kreatinin, sistatin C vb. değerlendirilmelidir (Ettinger vd., 2017).

Böbrek hastalıklarında önemli tanısal tetkiklerden bir tanesi idrar analizi olarak dikkat çekmektedir. İdrar alındıktan sonra 60 dakika içerisinde değerlendirilmesi doğru sonuçların elde edilmesi açısından önemlidir. Alınan idrar örneğinden yapılacak ilk analiz dipstik tetkiki uygulanır ve bu tetkikle idrar pH, nitrit, dansite, lökositler, ürobilinojen, kan, protein, keton, bilirubin ve glukoz analizleri yapılmaktadır. Daha sonra yapılacak mikroskopik değerlendirme ise dipstik tetkikin doğrulaması niteliğindedir. Yapılacak mikroskopik muayene ile çeşitli hücrelerin, kristallerin, silindirlerin, bakterilerin ve mantarların varlığı incelenir. Analiz için minimum 10 ml idrar uygun tüp içerisinde 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilmeli daha sonra supernatant uzaklaştırılarak, çökelti sallanarak homojen bir hale getirilmelidir. Daha sonra uygun lam-lamel ile incelenerek, farklı bulgular varsa analiz raporuna not edilmelidir (Derici ve Sindel, 2019).

Akut böbrek hasarını ayırt etmek ve tanısını erken safhada koyabilmek için farklı biyobelirteçlerden faydalanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında nötrfil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasar molekülü (KIM-1), üriner sitokin ve kemokinlerin (IL-6, IL-8, IL-18), sistatin C (Cys-c), retinol-binding protein (RBP) kullanılmaktadır (Birdane, 2013; Derici ve Sindel, 2019).

1.3.1.3. Biyobelirteçler

Aminoasitlerden üretilen amonyak, karaciğerde ornitin döngüsü ile üreye dönüştürülmektedir. 60 000 dalton ağırlığındaki üre glomerüllerden serbestçe filtrelenerek, tübüllerde reabsorbisyona uğramaktadır. Bu reabsorbsiyon derecesi hipovolemi ve

dehidrasyon durumunda tübüler hızın azalmasına bağlı olarak artmaktadır. Önemli bir biyobelirteç olan üre veya kan üre azotu (BUN), böbrek fonksiyonlarının %75'i kaybedilmedikçe yükselmemektedir (Ettinger vd., 2017). Sığırlarda ürenin referans değeri 12-15 mg/dl olarak bildirilmektedir (İssi vd., 2016). Ürenin üretim ve atılımının sabit olmaması ve de çeşitli faktörlerden etkilenmesi durumunda GFR 'nin değerlendirilmesinde güven arz eden bir biyobelirteç olma durumu tartışılmaktadır (Ettinger vd., 2017).

GFR biyobelirteçlerinden en yaygın kullanılanlarından bir tanesi de kreatinindir. Kas metabolizmasının bir ürünü olan kreatinin, yağsız kas kütesinden etkilenmektedir. Buna bağlı olarak genç ve zayıf kas hacmine sahip hayvanlarda, yaşlı ve kas kütesi büyük hayvanlara göre daha düşüktür. Kas metabolizmasının son ürünü olarak endojen yolla gelişir ve sadece böbrekler yoluyla elimine edilir. Kapiller ağdan serbestçe filtre edilen kreatinin tübüler rabsorbisyona uğramaz. Sığırlarda 1.5 mg/dL'ye kadar olan kan serum kreatinin miktarı normal kabul edilir. Üre ile benzer şekilde böbreklerde %75 fonksiyon kaybı durumunda artar. Üreye nazaran beslenme ile alınan protein oranından daha az etkilenmektedir (İssi vd., 2016; Ettinger vd., 2017).

Sistatin C, proteinaz inhibitörü olarak işlev gören bir proteindir. Sistatin C plazma proteinlerine bağlı olmamakla beraber glomeruluslarda serbestçe filtre edilir. %99'u proksimal tübüllerde megalin aracılı endositoz ile geri emilmekte ve katabolize edilmektedir. Bu nedenle idrarda sistatin C konsantrasyonunun artması tübüler disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sistatin C, beşeri hekimlikte GFR'nin değerlendirilmesinde kreatininden daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Veteriner hekimliğinde sistatin C'nin potansiyel kullanımı hakkında çalışmalar bulunmaktadır ancak bu çalışmalar birbirleriyle tutarsızlık göstermektedir (Nguyen ve Devarajan; 2008; Birdane, 2013; Ettinger vd., 2017).

Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), yalnızca nötrofiller tarafından değil, aynı zamanda epitel hücreleri ve özellikle böbrek içindeki proksimal tübüler hücreler tarafından da işlev gören 25 kDa'lık bir proteindir. Beşeri hekimlikte, NGAL bir monomer, dimer

veya matris-metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile kompleks halinde mevcut olabilir. Köpeklerde yapılan farklı çalışmalarda serum kreatinin değerine göre çok daha erken derecede arttığı bildirilmiştir. NGAL hücre dışı boşlukta sideroforları yakalama ve böylece bakteriyel demir kaynağını tüketme yeteneği ile çeşitli bakteri türleri üzerinde bakteriyostatik bir etki gösterebilmektedir. Bu nedenle NGAL, bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklığın kritik bir bileşenini temsil etmektedir (Clerico vd., 2012; Birdane, 2013; Ettinger vd., 2017).

KIM-1, HAVcr-1 olarak da bilinen bir transmembran glikoproteinidir. KIM-1'in aracılık ettiği hücresel ve hümmoral etkiler, çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde yer almaktadır. KIM-1'in viral invazyona katılımını belirleyen mekanizmalar, immün yanıt regülasyonu, böbrek epitelinin akut iskemik veya toksik hasara karşı adaptif reaksiyonları, kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesinde ve böbrek kanseri gelişimindeki etkileri olarak bildirilmiştir. Akut böbrek hasarında, proksimal tübüler hücre hasarının saptanması için spesifik olduğu kabul edilmektedir (Karmakova vd., 2021). KIM-1'in ekspresyonu, ektodomainin idrara dökülmesi, sonraki tanımlama ve niceleme için stabilite göstermesi ile iskemik veya toksik böbrek hasarının varlığını gösterdiği bildirmiştir. Daha önce kedilerde akut böbrek hasarı olgularında KIM-1 'in yükseldiğine ancak kronik böbrek hastalığında artmadığına dair çalışmalar olsa da diğer hayvan grupları için bildirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır (Nguyen ve Devarajan, 2008; Ettinger vd., 2017).

RBP (moleküler ağırlık 21 kDa), belirli bir dereceye kadar plazma prealbüminlerine bağlanan, A vitamini taşıyan bir proteindir. Glomerül tarafından kolayca filtrelenmekte ve proksimal tübüllerde neredeyse tamamen geri emilmektedir. Renal tübül fonksiyonunda küçük bir azalma bile proteinin idrarla atılımının artmasına neden olabilmektedir. Bir biyobelirteç olarak RBP'nin 2-mikroglobuline göre bir avantajı, düşük pH değerlerinde RBP stabilitesidir. Kedi ve köpeklerde daha önce yapılan çalışmalarda kreatinin ile birlikte özellikle kronik böbrek hasarında arttığı bildirilmiştir (Trof vd., 2006; Nguyen ve Devarajan, 2008; Lisowska-Myjak, 2010; Birdane, 2013; Ettinger vd., 2017).

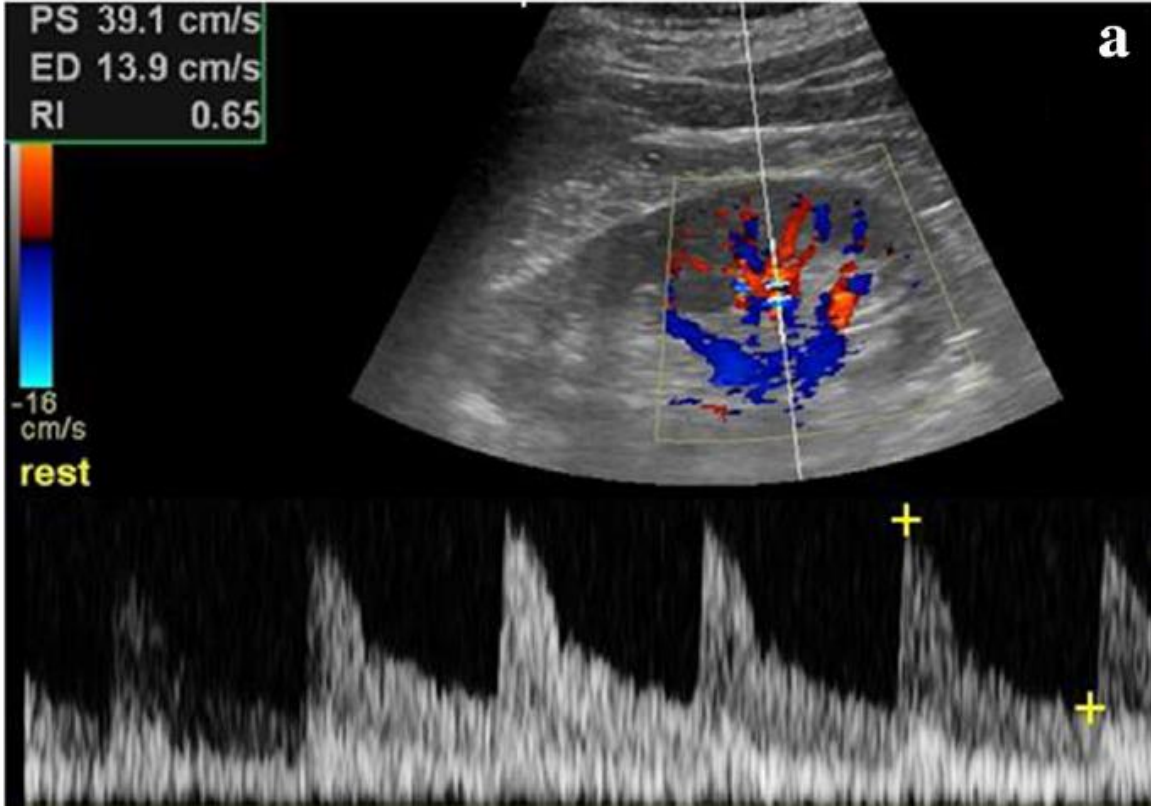
ABH'de böbreğe iskemik hasarın patogeneğinde immün yanıt anahtar rol oynamaktadır. İlgili proinflatuar kemokinler ve sitokinlerin yanı sıra artan renal mRNA üretimi için doğal ihtiyaç olarak görülmektedir. Çoğu çalışmada, idrarda ölçümleri daha basit ve daha kolay bir alternatif olabilse de, sitokinler serum veya plazmada belirlenmektedir. Sitokinler ve kemokinler, böbrek hasarına eşlik etmeden sepsis ve karaciğer ve akciğer hastalıklarında da arttığı için spesifik olmayan parametrelerdir. Ancak, üriner sitokin ölçümlerinin prognostik ve kritik hastalardaki rolleri hastalığın çeşitli evrelerinde belirsizlik gösterebilmektedir. IL-6, IL-8 ve IL-18 özellikle ABH tanısı için uygun olduğu düşünülen üriner sitokinlerdir. IL-18, birçok organda yangı ve iskemik doku hasarının aracısı olan proinflatuar bir sitokindir. Nötrofilik çekici olarak hareket edebilir ve sepsis patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. İndüklenmiş akut iskemik tübüler nekrozlu hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, nötrofillerin rolü ne olursa olsun ABH sırasında böbrek hasarından hücre içi IL-18'in kaspaz-1 aracılı aktivasyonunun sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. ABH'deki kaspaz-1 ve IL-18'in kaynağı, proksimal tübülün iskemik hücreleridir (Trof vd., 2006; Nguyen ve Devarajan, 2008; Lisowska-Myjak, 2010; Birdane, 2013).

Gama-glutamil-transferaz, mikrovilide bulunan proksimal tübüler bir enzimdir. Daha önce yapılan çalışmalarda azotemi başlangıcından önce deneysel gentamisin toksisite olgularında idrarda GGT: kreatinin indeksinde artış gösterdiği ve akut tübüler hasarın bir belirtici olduğu bildirilmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalarda, sağlıklı, kronik böbrek hasarlı ve ABH hastalarda GGT'nin değerlendirilmesinde ABH'li hastalarda daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Ettinger vd., 2017).

1.3.1.4. Görüntüleme

Böbrek hastalıklarının teşhisinde farklı radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Güvenli, noninvaziv, kolay uygulanması sebebiyle en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi renal ultrasonografidir. Renal ultrasonografi ile böbrek boyutları, taş, hidronefroz, kitle ve renal rezistif indeks değeri izlenebilmektedir.

Doppler ultrasonografi ile noninvaziv olarak segmental veya interlobar arterlerden renal rezistif indeks (RRI) ile ölçülmektedir. RRI, böbrek damarlarındaki maksimum sistolik kan akışı ile diyastol sonu kan akışındaki azalma yüzdesini ifade eden (tepe sistolik hız - diyastol sonu hız) tepe sistolik hız formülünden türetilmiştir (Resim 1.2). Buna göre, RRI, fizyolojik ve patolojik koşullarda renal mikro sirkülasyon durumunu incelemek için oldukça iyi bir yöntem olarak kabul edilmiştir (Di Nicolò ve Granata, 2017). Daha önceki çalışmalar, RRI'leri, salt renal organ hasarının veya renal parankimin belirli alanlarındaki (glomerüller, mezanjiyal veya tübüler-interstisyel) hasarın tanımlanması için yararlı noninvazivultrason indeksleri olarak doğrulamaya çalışmıştır. Böbrek mikrosirkülasyonu ile kardiyovasküler, metabolik ve inflamatuvar ağlar arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarma verileri sayesinde, RRI'lar, renal ve kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastaların genel sağkalımının hem hassas belirteçleri hem de güvenilir prognostik göstergeleri olduklarını göstermiştir. ABH, septik şokun klinik bulgularında yaygın bir durumdur ve zamanında öngörülmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle, sepsisin erken evrelerinde tedaviye destek için yararlı olan böbrek hasarı belirteçlerinin tanımlanması büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda doppler değerlendirmesi stratejik bir önem arz etmektedir, çünkü RRI yükselmesi ile ABH arasındaki iyi bilinen yakın ilişki, doppler tekniğinin non invaziv olması ve kolay tekrarlanabilirliğinin avantajları ile ilişkilendirilmektedir. Septik şok hastalarında, ilk 24 saat boyunca RRI ölçümü, özellikle santral venöz basıncın (SVB) ölçülmesiyle birleştirildiğinde, sepsisle indüklenen ABH 'yi tahmin etmede faydalı görünmektedir. Ayrıca, yüksek RRI'ler (RRI değerleri > 0.795), kalıcı ABH teşhisi için üriner indekslerden daha iyi olduğundan, kritik hastalarda renal fonksiyon iyileşmesinin bir belirteci olarak olası rolleri öne sürülmüştür. RRI'nın tanısal performansı ile ABH 'nin kısa vadeli tersine çevrilebilirliği öngörülebilir. Ancak farklı araştırmalarda bu konuda belirgin heterojenliğin olduğu belirtilmektedir (Tublin vd., 1999; Radermacher vd., 2002; Ikee vd., 2005; Nosadini vd., 2006; Granata vd., 2014; Di Nicolò ve Granata, 2019) .



Resim 1.2. Renal rezistif indeks ölçümü (Di Nicolò ve Granata, 2019).

Buzağılarda neonatal dönemde görülen ishal vakalarında vücuttaki sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak asidoz, dehidrasyon vb. durumlar ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu bulgular içinde böbrekler başta olmak üzere farklı kompanzasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Böbrekler en önemli kompanzasyon mekanizması olarak dikkati çekmekle birlikte bu kompanzasyon aşamasında böbrek fonksiyonlarında bir takım bozukluklar ve hasarlar görülmektedir. Bu hasarın teşhisinde, daha önce yapılan çalışmalarda geleneksel biyobelirteçlerden olan kreatinin ve üre kullanılmış olup, özellikle beşeri hekimlikte güncel ve daha önemli biyobelirteçlerin kullanımına geçilmiştir. Sunulan bu çalışma ile buzağılarda daha önce kullanılmamış bir yöntem olarak RRI ölçümü ile ABH'nin varlığı ve yeni biyobelirteçlerin buzağılardaki spesifitesinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.MATERYAL VE METOT

2.1. Hayvan Materyalinin Belirlenmesi

Yapılan bu tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 49533702-310 sayılı iznine göre gerçekleştirildi. Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen klinik olarak neonatal dönemde ishali bulunan 2-30 gün yaş aralığında olan buzağılar değerlendirilmiştir. Klinik muayeneler ile ishal dışındaki hastalık etkenleri elimine edilmiş olup, herhangi bir tedavi uygulanmamış ve klinik olarak en geç iki günlük ishelli buzağılar çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik olarak ishal görülen 30 buzağıdan alınan dışkı örneklerinde etken tespiti için ticari in vitro Anigen® Rapid BoviD-5 Ag Test Kit (Bionote, Inc. Korea) kullanılmıştır. Klinik olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 1-30 gün yaş aralığındaki buzağılar kontrol grubunu oluşturmaktadır (n:20). Çalışma grubunda 30 buzağı, kontrol grubunda ise 20 buzağı olmak üzere toplam 50 buzağı çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik muayeneler esnasında değerlendirilen kapillar dolum zamanı (CRT) ve deri turgoru 1sn ile 10sn arasında skorlanmıştır. Gözlerin orbitaya çökme derecesi 1 ile 10 (1: en az, 10: en fazla) arasında skorlanmıştır. Dehidrasyon dereceleri ise <5=1, 5-7 arası = 2, >10=3 olacak şekilde skorlama yapılarak istatistiki analizi yapılmıştır.

2.2. Tam Kan Ölçümleri

Çalışmayı oluşturan her iki gruptaki buzağının vücut sıcaklığı, nabız, solunum vb. genel muayeneleri yapıldıktan sonra tedaviye başlamadan önce vena jugularisden hematolojik muayeneleri yapılmak üzere vakumlu EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Çalışma grubundaki buzağılara dehidrasyon derecesine göre sıvı, baz açığına göre bikarbonat tedavisi, antibiyotik tedavisi ve oral rehidrasyon ve kaolin-pektin uygulanmıştır.

Hematolojik değerlendirmeler HumaCount® 80^{TS} (Almanya) tam kan sayım cihazı ile anlık olarak yapıldı.

2.3. Serum Biyokimya Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki hayvanlardan, jelli ve klot aktivatörlü tüplere alınan örnekler 5000 devir/dakikada (dk) 5 dk boyunca her birtüp santrifüj edilerek kan serumları çıkarıldı. Çıkan serumlar eppendorf tüplere (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) alındı ve üzerlerine hayvanların numaraları ve örnek alım tarihleri yazıldı. Kan serumları -20 °C’de dondurularak biyokimyasal analizleri yapılana kadar uygun şartlarda saklandı. Alınan serum örneklerinden BUN, URE, Albumin, Ca, kreatinin, GGT, Mg, P ölçümleri Abbott® Architect ci8200 (Illinois, A.B.D.) marka spektrofotometre cihazında yapıldı.

2.4. ELISA Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki hayvanlardan, jelli ve klot aktivatörlü tüplere alınan örnekler 5000 devir/dakikada (dk) 5 dk boyunca her bir tüp santrifüj edilerek kan serumları çıkarılmıştır. ELISA cihazı ile yapılacak ölçümler için serum örnekleri eppendorf tüplere (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) konularak -20 °C’de dondurulmuş ve analizler yapılınca kadar saklanmıştır. Alınan serum örneklerinden BHBA, CYS-C, IL-8, IL-18, IL-6, KIM-1, NGAL, RBP ölçümleri Bioassay Technology Laboratory® (Shanghai, Çin) marka ELISA kitleri ile değerlendirme yapılmış olup, ELISAokumaları ise Bio-Tek® (A.B.D.) marka ELx-800 ve ELx50 ELISA reader cihazlarında yapılmıştır (Resim 2.2).

2.5. İdrar Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki buzağılardan idrar örnekleri, abdominal USG rehberliğinde steril enjektörler ile sistosentez tekniği ile alındı. Alınan idrar örneklerinden Uranovet® (İspanya) marka Uranotest2AC ve Uranotest11C dipsitikleri kullanılarak idrar dipstik muayeneleri yapıldı. Dipstik değerlendirmesi Uranovet® (İspanya) marka uranotest reader

ile yapıldı (Resim 2.1). İdrar da ki BUN, URE, Albumin, Ca, Kreatinin, GGT, Mg, P değerleri ise Abbott® Architect ci8200 (Illinois, A.B.D.) spektrofotometre cihazında ölçümleri yapılmıştır.



Resim 2.1. İdrar dipstikleri ve İdrar dipsitk reader cihazı.



Resim 2.2. ELISA kitleri ve ELISA Reader Cihazları

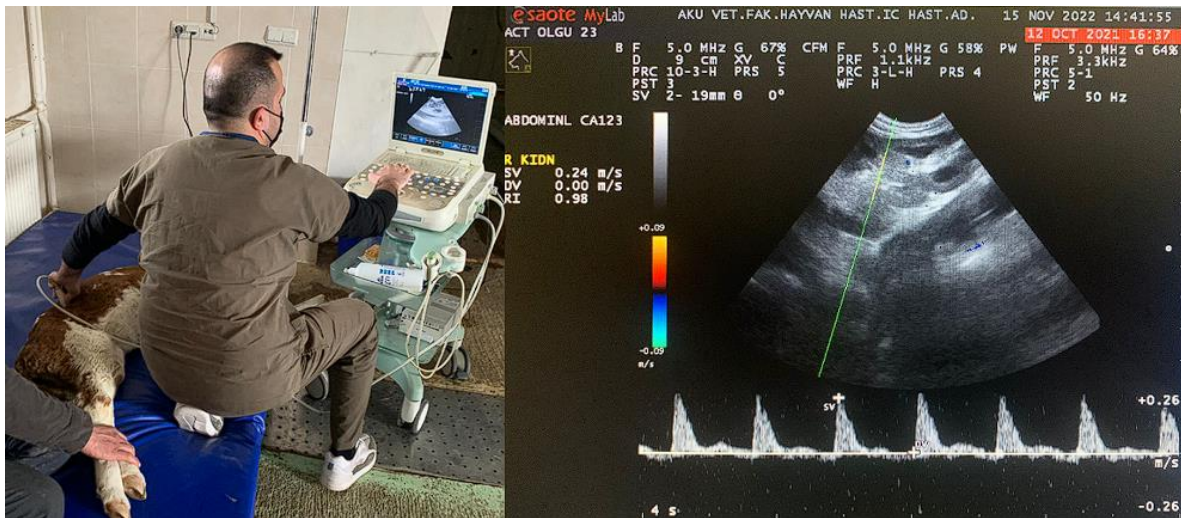
2.6. Kan Gazı Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki hayvanların vena jugularislerinden, heparinli kan gazı enjektörlerine alınan kan numuneleri Radiometer® ABL9 (Danimarka) kan gazları cihazında anlık olarak okutularak ölçüm sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki buzağılardan alınan kan gazları değerlendirilmesinde; basit metabolik asidoz durumunda

(pH düşüklüğü) HCO_3^- primer bozukluk olarak düşerken, pCO_2 kompenzasyon yanıtı olarak düşmekte (Zeybek, 2013), bilgisi ile ishalleri buzağların basit metabolik asidoz tablosunda olması dikkate alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

2.7. Renal Rezistif İndeks Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki buzağılardan RRI ölçümleri yapılmak üzere lateral pozisyonda yatırılarak sağ açlık çukurluğundan abdominal USG ile ölçüm yapılmıştır. Buzağların kostaların son kısmı ile vertebralara en yakın bölgenin kesişimi olan sağ açlık çukurluğu tıraş edilerek daha net bir görüntü elde edilmesi sağlanmıştır. Tıraş edilen bölge Esaote® Mylab5 (Genoa, İtalya) doppler USG ile sağ böbrek görüntülenmesi yapılmıştır. Daha sonra böbrek interlobar arterleri doppler ultrasonografi (5-8mhz mikrokonveks prob) ile tespit edilerek pulse wave (PW) ölçümleri yapılmıştır. RRI ölçümleri ile ilgili damar boyutu göz önünde bulundurulduğunda açısal düzeltmenin önemsiz olduğu ve RRI ölçümlerinin Pik Sistolik hız- Diyastol sonu hız farkının pik sistolik hıza oranı ile ölçüldüğü bildirilmiştir (Rivers vd., 1996). Artefakt oluştuğunda 60 dereceyi geçmemek üzere açı düzeltmesi yapılabileceği de bildirilmiştir (Barreiro-Vázquez vd., 2020). Çalışmamızda artefakt görülmeyecek şekilde ölçümler yapılmıştır. RRI ölçümleri tepe sistolik hız - diyastol sonu hız işaretlenerek USG cihazından otomatik olarak hesaplanmıştır (Resim 2.3).



Resim 2.3. Renal Rezistif İndeks Ölçümü ve Değerlendirmesi

2.8.İstatistiksel Analizler

Çalışmada sağlıklı ve çalışma grubu arasındaki farkların tespiti için Independent T testi ve Pearson's korelasyon analizi uygulanmıştır. Bu araştırmada elde edilen veriler Windows SPSS 16.0 Paket Programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edilmiştir. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.BULGULAR

Çalışmamızda ishalli buzağılar da vücut sıcaklığının daha düşük olduğu belirlense de istatistiki önem arz edecek anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Nabız ölçümleri çalışma grubunda daha düşük olarak ölçülürken, kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p:0,042$). CRT, deri turgoru, orbita çöküklüğü, dehidrasyon derecesi, emme refleksi, kulakların genel durumu ve genel durum değerlendirmelerinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). CRT, deri turgoru, orbita çöküklüğü, dehidrasyon derecesinin ishalli buzağılarda daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Kulakların ve genel durumun ise kontrol grubunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Emme refleksinin kontrol grubunda daha iyi olduğu, çalışma grubunda ise azalmış olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışma ve kontrol gruplarında genel bulguların istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	p
Vücut Sıcaklığı	38,38±0,24	37,96±1,75	0,315
Nabız	112,67±11,16	101,03±21,65	0,042
CRT	1,00±0,00	6,71±3,55	0,001
Deri Turgoru	1,00±0,00	5,93±2,96	0,001
Orbita Çöküklüğü	1,00±0,00	5,36±3,75	0,001
Dehidrasyon	1,00±0,00	2,04±0,88	0,001
Emme Refleksi	3,00±0,00	1,15±0,61	0,001
Kulaklar	1,00±0,00	0,50±0,51	0,001
Canlı Ağırlık	41,83±4,30	43,41±3,581	0,214
Genel Durum	1,00±0,00	2,86±0,83	0,001

Yapılan hematolojik ölçümler sonucu kontrol grubunda çalışma grubuna göre düşük ölçülen; WBC ($7,32 \pm 1,63$; $17,12 \pm 21,29$; $p:0,049$), MID% ($2,68 \pm 3,73$; $5,36 \pm 3,86$) ($p:0,025$), Gran% ($34,47 \pm 9,26$; $52,62 \pm 16,17$) ($p<0,001$), MID ($2,68 \pm 3,73$; $5,36 \pm 3,86$) ($p:0,004$), Gran ($2,47 \pm 0,78$; $7,51 \pm 6,79$) ($p:0,003$), MCH ($12,04 \pm 0,65$; $12,89 \pm 1,32$) ($p:0,015$), MCHC ($36,86 \pm 1,39$; $40,42 \pm 2,68$) ($p<0,001$) ölçümleri arasındaki farkın istatistiki olarak önemli, Lym ($4,66 \pm 1,20$; $5,92 \pm 4,44$) ($p:0,248$), Hb ($10,04 \pm 2,37$; $10,70 \pm 3,39$) ($p:0,475$), değerlerinin ise önemsiz olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda, çalışma grubuna göre yüksek ölçülen Lenf% ($63,24 \pm 6,96$; $42,02 \pm 15,93$) ($p<0,001$), RDWs ($19,06 \pm 4,38$; $13,46 \pm 5,67$) ($p<0,001$), RDWc ($29,04 \pm 3,18$; $22,99 \pm 3,21$) ($p<0,001$), PLT ($649,89 \pm 179,31$; $354,57 \pm 140,49$) ($p<0,001$), PCT ($0,32 \pm 0,10$; $0,17 \pm 0,07$) ($p<0,001$), PDWs ($6,73 \pm 0,55$; $5,63 \pm 1,31$) ($p:0,002$) değerlerinin istatistiki olarak önemli, PDWc ($32,51 \pm 1,06$; $31,43 \pm 2,76$) ($p:0,121$), RBC ($8,43 \pm 2,28$; $8,25 \pm 2,35$) ($p:0,800$), MCV ($32,67 \pm 1,63$; $32,11 \pm 4,54$) ($p:0,621$), MPV ($4,88 \pm 0,29$; $4,82 \pm 0,38$) ($p:0,528$), P_LCC ($7,89 \pm 14,86$; $2,54 \pm 5,41$) ($p:0,088$), P_LCR ($1,27 \pm 2,33$; $1,01 \pm 2,19$) ($p:0,707$) değerlerinde ise istatistiki olarak önemsiz düzeyde fark belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Çalışma ve kontrol gruplarında hematolojik bulguların istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	p
WBC	7,32±1,63	17,12±21,29	0,049
Lym %	63,24±6,96	42,02±15,93	0,001
MID %	2,68±3,73	5,36±3,86	0,025
Gran %	34,47±9,26	52,62±16,17	0,001
Lym	4,66±1,20	5,92±4,44	0,248
MID	0,18±0,29	0,78±0,80	0,004
Gran	2,47±0,78	7,51±6,79	0,003
Hb	10,04±2,37	10,70±3,39	0,475
MCH	12,04±0,65	12,89±1,32	0,015
MCHC	36,86±1,39	40,42±2,68	0,001
RBC	8,43±2,28	8,25±2,35	0,800
MCV	32,67±1,63	32,11±4,54	0,621
RDWs	19,06±4,38	13,46±5,67	0,001
RDWc	29,04±3,18	22,99±3,21	0,001
PLT	649,89±179,31	354,57±140,49	0,001
PCT	0,32±0,10	0,17±0,07	0,001
PDWs	6,73±0,55	5,63±1,31	0,002
PDWc	32,51±1,06	31,43±2,76	0,121
MPV	4,88±0,29	4,82±0,38	0,528
P_LCC	7,89±14,86	2,54±5,41	0,088
P_LCR	1,27±2,33	1,01±2,19	0,707

Her iki gruptan alınan kan gazları örneklerinden elde edilen verilerde kontrol grubunda çalışma grubuna göre düşük ölçülen, HCT ($26,50 \pm 5,83$; $32,75 \pm 11,13$) ($p:0,034$), cK ($4,88 \pm 0,26$; $5,81 \pm 1,57$) ($p:0,018$), cH^+c ($45,22 \pm 8,79$; $71,24 \pm 34,75$) ($p:0,003$), ctHbc ($5,42 \pm 1,32$; $6,63 \pm 2,20$) ($p:0,033$), AnionGap_c ($7,64 \pm 2,07$; $14,90 \pm 5,17$) ($p<0,001$), AnionGap(K)_c ($12,55 \pm 2,04$; $20,68 \pm 5,54$) ($p<0,001$), $cH^+(t)$ ($49,09 \pm 6,64$; $68,14 \pm 33,28$) ($p:0,021$) ölçümleri arasındaki farkın istatistik olarak önemli, pO^2 ($29,83 \pm 4,74$; $35,43 \pm 24,64$) ($p:0,348$), $pCO^2(t)$ ($7,24 \pm 0,41$; $9,05 \pm 11,72$) ($p:0,518$), $pO^2(t)$ ($4,38 \pm 0,68$; $5,15 \pm 3,50$) ($p:0,366$) değerlerinin ise önemsiz olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda, çalışma grubuna göre yüksek ölçülen pH ($7,33 \pm 0,05$; $7,18 \pm 0,17$) ($p:0,002$), pH(t) ($7,31 \pm 0,05$; $7,18 \pm 0,15$) ($p: 0,002$), $cHCO_3(P)c$ ($27,17 \pm 3,23$; $18,85 \pm 5,76$) ($p<0,001$), $cHCO_3(P,st)c$ ($24,97 \pm 3,17$; $17,01 \pm 5,74$) ($p<0,001$), cBase(B)_c ($1,98 \pm 3,10$; $8,94 \pm 7,79$) ($p<0,001$), cBase(Ecf)_c ($2,16 \pm 3,41$; $-9,40 \pm 8,05$) ($p<0,001$), cBase(B,ox)_c ($1,43 \pm 3,06$; $-10,14 \pm 8,32$) ($p<0,001$), cBase(Ecf,ox)_c ($1,88 \pm 3,33$; $-9,89 \pm 8,15$) ($p<0,001$), cCa(7,40)_c ($1,25 \pm 0,05$; $1,02 \pm 0,32$) ($p:0,004$), ctCO₂(B)_c ($26,41 \pm 2,80$; $18,58 \pm 5,14$) ($p<0,001$), ctCO₂(P)_c ($28,80 \pm 3,18$; $20,36 \pm 5,75$) ($p<0,001$) değerlerinin istatistiki olarak önemli, pCO^2 ($51,14 \pm 2,89$; $49,84 \pm 16,05$) ($p:0,737$), cNa ($134,39 \pm 2,30$; $132,32 \pm 8,73$) ($p:0,333$), cCa^{+2} ($1,30 \pm 0,06$; $1,16 \pm 0,36$) ($p:0,101$), cCl ($99,44 \pm 3,41$; $98,89 \pm 9,12$) ($p:0,808$), sO₂e ($0,50 \pm 0,10$; $0,46 \pm 0,23$) ($p:0,446$), ctO₂e ($2,87 \pm 1,13$; $2,75 \pm 1,29$) ($p:0,756$) değerlerinde ise istatistiki olarak önemsiz düzeyde fark belirlenmiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Çalışma ve kontrol gruplarında kan gazları bulgularının istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	P
pH	7,33±0,05	7,18±0,17	0,002
pCO²	51,14±2,89	49,84±16,05	0,737
pO²	29,83±4,74	35,43±24,64	0,348
HCT	26,50±5,83	32,75±11,13	0,034
cK	4,88±0,26	5,81±1,57	0,018
cNa	134,39±2,30	132,32±8,73	0,333
cCa⁺²	1,30±0,06	1,16±0,36	0,101
cCl	99,44±3,41	98,89±9,12	0,808
pH(T)	7,31±0,05	7,18±0,15	0,002
pCO²(T)	7,24±0,41	9,05±11,72	0,518
pO²(T)	4,38±0,68	5,15±3,50	0,366
cH⁺c	45,22±8,79	71,24±34,75	0,003
ctHbc	5,42±1,32	6,63±2,20	0,033
cHCO³(P)c	27,17±3,23	18,85±5,76	0,001
cHCO³(P,st)c	24,97±3,17	17,01±5,74	0,001
cBase(B)c	1,98±3,10	-8,94±7,79	0,001
cBase(Ecf)c	2,16±3,41	-9,40±8,05	0,001
cBase(B,ox)c	1,43±3,06	-10,14±8,32	0,001
cBase(Ecf,ox)c	1,88±3,33	-9,89±8,15	0,001
cCa(7,40)c	1,25±0,05	1,02±0,32	0,004
ctCO²(B)c	26,41±2,80	18,58±5,14	0,001
ctCO²(P)c	28,80±3,18	20,36±5,75	0,001
AnionGapc	7,64±2,07	14,90±5,17	0,001
AnionGap(K)c	12,55±2,04	20,68±5,54	0,001

sO²e	0,50±0,10	0,46±0,23	0,446
ctO²e	2,87±1,13	2,75±1,29	0,756
cH⁺(T)	49,09±6,64	68,14±33,28	0,021

Yapılan idrar dipstik ölçümleri sonucu kontrol grubunda çalışma grubuna göre düşük ölçülen; Albümin (13,89±16,49; 99,29±52,06)(p<0,001), Kreatinin (102,78±40,11; 156,79±102,67) (p:0,039), A:C (12,50±7,71; 235,37±461,25) (p:0,047), Kan (10,00±15,33; 131,46±121,54) (p<0,001), Protein (11,11±32,33; 186,84±299,59) (p:0,017), RRI (0,73±0,07; 0,84±,09) (p<0,001) ölçümleri arasındaki farkın istatistik olarak önemli, Glukoz (0,00±0,00; 16,07±52,79) (p:0,205), S.G. (1,04±0,01; 1,05±0,00) (p:0,057), pH (5,28±0,46; 5,50±0,60)(p:0,193) değerlerinin ise önemsiz olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda, çalışma grubuna göre yüksek Lökosit (6,94±18,79; 1,79±6,55) (p:0,188) değerlerinde ise istatistiki olarak önemsiz düzeyde fark belirlenmiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Çalışma ve kontrol gruplarında idrar sitrip ve renal rezistif indeks bulgularının istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	P
Albumin (mg/L)	13,89±16,49	99,29±52,06	0,001
Kreatinin (mg/dl)	102,78±40,11	156,79±102,67	0,039
A:C (mg/g)	12,50±7,71	235,37±461,25	0,047
Glukoz	0,00±0,00	16,07±52,79	0,205
S.G.	1,04±0,01	1,05±0,00	0,057
Kan	10,00±15,33	131,46±121,54	0,001
pH	5,28±0,46	5,50±0,60	0,193
Protein	11,11±32,33	186,84±299,59	0,017
Lökosit	6,94±18,79	1,79±6,55	0,188
P:C	127,78±320,94	812,49±1102,16	0,147
Rezistif İndeks	0,73±0,07	0,84±,09	0,001

Her iki gruptan alınan numunelerden yapılan ELISA sonuçlarında kontrol grubunda çalışma grubuna göre düşük ölçülen KIM-1 ($212,91 \pm 48,82$; $247,39 \pm 42,07$) ($p:0,021$) ölçümleri arasındaki farkın istatistik olarak önemli, Cys-C ($1,33 \pm 0,42$; $1,43 \pm 0,38$) ($p:0,426$), IL-8 ($106,16 \pm 24,85$; $118,18 \pm 30,90$) ($p:0,153$), IL-18 ($241,53 \pm 55,18$; $285,82 \pm 85,66$) ($p:0,059$), IL-6 ($403,48 \pm 89,35$; $432,23 \pm 85,63$) ($p:0,280$), NGAL ($34,76 \pm 8,67$; $36,46 \pm 16,91$) ($p:0,696$), RBP ($3,78 \pm 1,22$; $4,43 \pm 1,36$) ($p:0,102$) değerlerinde istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol grubunda çalışma grubundan daha yüksek ölçülen BHBA ($305,01 \pm 65,36$; $276,25 \pm 53,72$) ($p:0,111$) değerinde gruplar arası istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Çalışma ve kontrol gruplarında ELISA ölçümlerinin istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	P
BHBA (nmol/ml)	$305,01 \pm 65,36$	$276,25 \pm 53,72$	0,111
CYS_C (mg/L)	$1,33 \pm 0,42$	$1,43 \pm 0,38$	0,426
IL_8 (ng/L)	$106,16 \pm 24,85$	$118,18 \pm 30,90$	0,153
IL_18 (ng/L)	$241,53 \pm 55,18$	$285,82 \pm 85,66$	0,059
IL_6 (ng/L)	$403,48 \pm 89,35$	$432,23 \pm 85,63$	0,280
KIM_1 (ng/L)	$212,91 \pm 48,82$	$247,39 \pm 42,07$	0,021
NGAL (ng/ml)	$34,76 \pm 8,67$	$36,46 \pm 16,91$	0,696
RBP (mg/L)	$3,78 \pm 1,22$	$4,43 \pm 1,36$	0,102

Her iki gruptan alınan idrar örneklerinden yapılan spektrofotometrik değerlendirme sonuçlarında çalışma grubunda kontrol grubundan daha yüksek ölçülen BUN-İdrar ($89,03 \pm 28,53$; $190,09 \pm 46,55$) ($p<0,001$), Üre-idrar ($190,56 \pm 61,06$; $406,81 \pm 99,63$) ($p<0,001$), Kreatinin-idrar ($10,14 \pm 3,39$; $31,35 \pm 12,67$) ($p<0,001$), Mg-idrar ($0,51 \pm 0,05$; $7,45 \pm 3,00$) ($p<0,001$), P-idrar ($17,05 \pm 4,34$; $22,10 \pm 7,12$) ($p<0,001$), GGT-idrar ($3,00 \pm 0,00$; $23,31 \pm 36,55$) ($p:0,024$) ölçümleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli, Albumin –

idrar ($0,25\pm0,00$; $0,26\pm0,04$) ($p:0,412$), Ca-idrar ($2,00\pm0,00$; $2,72\pm1,97$) ($p:0,128$) değerlerinde ise önemsiz olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Çalışma ve kontrol gruplarında idrar bulgularının istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	P
BUN (mg/dl)	89,03±28,53	190,09±46,55	0,001
URE (mg/dl)	190,56±61,06	406,81±99,63	0,001
Kreatinin (mg/dl)	10,14±3,39	31,35±12,67	0,001
Mg (mg/dl)	0,51±0,05	7,45±3,00	0,001
P (mg/dl)	17,05±4,34	22,10±7,12	0,011
GGT (U/L)	3,00±0,00	23,31±36,55	0,024
Albumin(g/dl)	0,25±0,00	0,26±0,04	0,412
Ca (mg/dl)	2,00±0,00	2,72±1,97	0,128

Elde edilen kan serumlarının spektrofotometrik ölçümleri sonucunda kontrol grubunda çalışma grubundan daha düşük ölçülen BUN ($4,16\pm1,83$; $27,10\pm24,24$) ($p:0,003$), Üre ($8,83\pm3,58$; $58,00\pm51,89$) ($p<0,001$), Albumin ($0,96\pm0,43$; $1,67\pm0,55$) ($p<0,001$), Ca ($3,83\pm1,40$; $6,63\pm1,82$) ($p<0,001$), Kreatinin ($0,28\pm0,15$; $1,50\pm1,15$) ($p<0,001$), GGT ($61,50\pm64,40$; $185,82\pm206,21$) ($p:0,017$), Mg ($0,74\pm0,22$; $1,78\pm0,84$) ($p<0,001$), P ($3,27\pm1,27$; $6,92\pm3,44$) ($p<0,001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmıştır (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Çalışma ve kontrol gruplarında serum bulgularının istatistik analiz sonuçları

	Kontrol	Çalışma	P
BUN (mg/dl)	4,16±1,83	27,10±24,24	0,003
URE (mg/dl)	8,83±3,58	58,00±51,89	0,001
Albumin(g/dl)	0,96±0,43	1,67±0,55	0,001

Ca (mg/dl)	3,83±1,40	6,63±1,82	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,28±0,15	1,50±1,15	0,001
GGT (U/L)	61,50±64,40	185,82±206,21	0,017
Mg (mg/dl)	0,74±0,22	1,78±0,84	0,001
P (mg/dl)	3,27±1,27	6,92±3,44	0,001

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yapılan korelasyon testinde, RRI değeri artarken Alb_strip değeride artmaktadır. Bu iki değişken arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak %95 yüzdelikle anlamlı bir ilişki vardır. RRI ile Alb-strip, Crea-strip, Ca-idrar, GGT-idr, Mg-idr, pro-strip arasında sırasıyla 0.533, 0.343, 0.331, 0.482, 0.438, 0.412 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Alb-strip ile Ca-idrar, GGT-idr, Mg-idr, pro_strip arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile idrar bulgularının korelasyon analiz sonuçları

		Alb_strip	Crea_strip	Ca_idr	GGT_idrar	Mg_idr	RRI	pro_strip
Alb_strip	r ^a		,368*	,148	,524**	,686**	,533**	,557**
	P		,012	,339	,000	,000	,000	,000
Crea_strip	r ^a	,368*		,239	,157	,532**	,343*	,101
	P	,012		,118	,307	,000	,020	,506
Ca_idr	r ^a	,148	,239		,047	,255	,331*	,193
	P	,339	,118		,761	,095	,028	,209
GGT_idrar	r ^a	,524**	,157	,047		,401**	,482**	,411**
	P	,000	,307	,761		,007	,001	,006
Mg_idr	r ^a	,686**	,532**	,255	,401**		,438**	,428**
	P	,000	,000	,095	,007		,003	,004
RRI	r ^a	,533**	,343*	,331*	,482**	,438**		,412**
	P	,000	,020	,028	,001	,003		,004
pro_strip	r ^a	,557**	,101	,193	,411**	,428**	,412**	
	P	,000	,506	,209	,006	,004	,004	

Korelasyon Katsayısı: (r^a), * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed), ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

Her iki gruptan ölçülen RRI değerleri ile CRT, deri turgoru, orbita çöküklüğü arasında pozitif yönlü bir korelasyon ilişkisi bulunurken, PLT, PCT, ph, cHCO_3Pc , cBaseBc arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. CRT ile Deri Turgoru, orbita çöküklüğü değerleri arasında sırasıyla 0.947, 0.924 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın CRT ile PLT, PCT, ph, cHCO_3Pc , cBaseBc değerleri arasında sırasıyla -0.681, -0.635, -0.732, -0.706, -0.785 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları

	RRI	CRT	Turgor	Orbita	PLT	PCT	pH	cHCO_3Pc	cBASEBc
RRI	r^a	,542**	,553**	578**	-492**	-460**	-447**	-,484**	-,525**
	P	,000	,000	,000	,001	,001	,002	,001	,000
CRT	r^a		,947**	,924**	-	-,636**	-,732**	-,706**	-,785**
	P	,000	,000	,000	,681**	,000	,000	,000	,000
Turgor	r^a	,553**		,911**	-	-,625**	-,751**	-,762**	-,826**
	P	,000	,000	,000	,671**	,000	,000	,000	,000
Orbita	r^a	,578**	,924**		-	-,529**	-,710**	-,708**	-,766**
	P	,000	,000	,000	,571**	,000	,000	,000	,000
PLT	r^a	-,492**	-,681**	-,671**		,992**	,509**	,532**	,595**
	P	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
PCT	r^a	-,460**	-,636**	-,625**	-,529**		,477**	,511**	,566**
	P	,001	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000
pH	r^a	-,447**	-,732**	-,751**	-,710**	,509**		,779**	,887**
	P	,002	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000
cHCO_3Pc	r^a	-,484**	-,706**	-,762**	-,708**	,532**	,511**		,961**
	P	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

cBASE_Bc	r^a	-,525**	-,785**	-,826**	-,766**	,595**	,566**	,887**	,961**
	P	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

Korelasyon Katsayısı: (r^a),** Korelasyon 0.01seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

Çalışma grubu ile kontrol grubundan ölçülen RRI değerleri ile IL-8 ve KIM-1 değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). BHBA değeri ile Cys-C, IL-8, IL-18, IL-6, KIM-1, NGAL, RBP değerleri arasında sırasıyla 0.709, 0.528, 0.458, 0.527, 0.468, 0.427, 0.601 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. IL-8 ile Cys-C, IL-18, IL-6, KIM-1, NGAL ve RBP değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). IL-18 değeri ile IL-6, KIM-1, NGAL ve RBP değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. IL-6 ile KIM-1, NGAL ve RBP değerleri arasında sırasıyla 0.413, 0.400, 0.423 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. KIM-1 değeri ile NGAL ve RBP değeri arasında sırasıyla 0.664 ve 0.672 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile ELISAölçümleriarasındaki korelasyon analiz sonuçları

	RRI	BHBA	CYS_C	IL_8	IL_18	IL_6	KIM_1	NGAL	RBP
RRI	r^a	-,214	-,208	,386**	,064	,013	,412**	-,141	-,232
	P	,153	,165	,008	,676	,930	,005	,352	,121
BHBA	r^a	-,214	,709**	,528**	,458**	,527**	,468**	,427**	,601**
	P	,153	,000	,000	,002	,000	,001	,003	,000
CYS_C	r^a	-,208	,709**	,684**	,645**	,612**	,684**	,629**	,639**
	P	,165	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
IL_8	r^a	,386**	,528**	,684**	,501**	,342*	,669**	,479**	,724**
	P	,008	,000	,000	,000	,020	,000	,001	,000
IL_18	r^a	,064	,458**	,645**	,501**	,530**	,458**	,820**	,240
	P	,676	,002	,000	,000	,000	,002	,000	,113
IL_6	r^a	,013	,527**	,612**	,342*	,530**	,413**	,400**	,423**
	P	,930	,000	,000	,020	,000	,005	,006	,003
KIM_1	r^a	,412**	,468**	,684**	,669**	,458**	,413**	,664**	,672**

	P	,005	,001	,000	,000	,002	,005	,000	,000
NGAL	r ^a	-,141	,427**	,629**	,479**	,820**	,400**	,664**	,286
	P	,352	,003	,000	,001	,000	,006	,000	,054
RBP	r ^a	-,232	,601**	,639**	,724**	,240	,423**	,672**	,286
	P	,121	,000	,000	,000	,113	,003	,000	,054

Korelasyon Katsayısı: (r^a),* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed), ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

Çalışma ve kontrol gruplarından ölçülen RRI değerleri serum biyokimya parametrelerinden Ca_ser, Cre_ser, GGT_ser, Mg_ser, P_ser değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0,05). Ca_ser değeri ile Cre_ser, GGT_ser, Mg_ser, P_ser değerleri arasında sırasıyla 0.712, 0.376, 0.871, 0.841 kat sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir bir ilişki saptanmıştır. Cre_ser değeri ile GGT_ser, Mg_ser, P_ser değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır (p<0,05) . GGT_ser değeri ile Mg_ser, P_ser değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır (p<0,05) . Mg_ser ile P_ser değeri arasında 0.950 kat sayısı istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir bir ilişki saptanmıştır (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Çalışma ve kontrol gruplarında RRI ile kan serum parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları

		RRI	Ca_ser	Cre_ser	GGT_ser	Mg_ser	P_ser
RRI	r ^a		,381**	,413**	,323*	,464**	,352*
	P		,009	,004	,029	,001	,017
Ca_ser	r ^a	,381**		,712**	,376**	,871**	,841**
	P	,009		,000	,010	,000	,000
Cre_ser	r ^a	,413**	,712**		,609**	,876**	,808**
	P	,004	,000		,000	,000	,000
GGT_ser	r ^a	,323*	,376**	,609**		,561**	,576**
	P	,029	,010	,000		,000	,000
Mg_ser	r ^a	,464**	,871**	,876**	,561**		,950**
	P	,001	,000	,000	,000		,000
P_ser	r ^a	,352*	,841**	,808**	,576**	,950**	
	P	,017	,000	,000	,000	,000	

Korelasyon Katsayısı: (r^a),** Korelasyon 0.01seviyesinde anlamlıdır (2-tailed),* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

4.TARTIŞMA

Neonatal dönemde ishal görülen buzağılarda hastalığın derecesine göre çeşitli klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (Özkan ve Akgül, 2004). İshal ile birlikte vücuttan atılan sıvı ve elektrolit kaybı göz önünde bulundurulduğunda, neonatal dönemde buzağılarda görülen ishal vakaları oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Çeşitli etkenlere bağlı olarak ishal görülen buzağılarda dışkının sulu olması, emme refleksinde azalma, bağırsak florasında bozulmalar ve sıvı elektrolit kaybına bağlı olarak birtakım klinik değişiklikler görülmektedir. Bu değişiklikler; dehidrasyon derecesinde artış, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, hipotermi ve sepsisemi olarak sayılabilir. Ayrıca ishalleri buzağılarda görülen en tipik klinik semptomlar gözün orbitaya çökmesi, emme refleksinde azalma, nabız sayısında azalma, CRT'nin uzaması, deri turgorunun artması genel duruşun bozukluğu olarak daha önce yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (Constable, 2000; Akyüz vd., 2017). Çalışmamızda elde edilen bulgular ishal görülen buzağılarda nabız sayılarında azalma, CRT'de uzama, deri turgorunda artış, göz küresinin orbitaya çöküşünde artış, dehidrasyonda artış, emme refleksinde azalma ve genel durumda bozulma olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1). Elde edilen bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Buzağılarda görülen ishal olgularından enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenler olmak üzere farklı etkenler rol oynamakta ve bu ishal olgularının bazılarında ise birden fazla etken neden olabilmektedir (Blanchard, 2012; Atcalı ve Yıldız, 2020). İshal vakalarında görülen gerek sistemik gerekse lokal enfeksiyon tablolarında total lökosit sayıları ve lökosit

farklılaşmalarını görmek mümkündür. Daha önce yapılan çalışmalarda lökopeninin sığırlardaki nedenleri arasında viral enfeksiyonlar, sitotoksik maddeler, bakteriyel sepsisemi gibi etkenler olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde granülosit düzeylerindeki artış da daha önce yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (Güneş vd., 2004). Yapılan bu tez çalışmasında da önceki yıllarda yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak WBC, LYM %, MID%, Gran% ve RDW değerlerindeki anlamlı değişiklik olduğu görülmüştür (Çizelge 3.2). Çalışma grubundaki buzağılarda ishale neden olan etiyolojik ajanların farklılık göstermesinden dolayı hematolojik parametreler mevcut enfeksiyona yönelik değişiklik göstermektedir. Hematolojik parametrelerde görülen bu değişikliğin, vücudun savunma sisteminin enfeksiyöz etkenlere karşı vermiş olduğu bir yanıt olarak değerlendirilmiştir.

İshalli buzağılarda metabolik asidoz oldukça sık rastlanan bir durumdur. İshal olgularında, ishalin süresi ve şiddetine bağlı olarak hastalarda hipovolemi, dehidrasyon, azotemi, elektrolit (Sodyum, klor, potasyum) ve bikarbonat kaybı görülebilmektedir. Neonatal dönemde görülen ishal metabolik asidozun en önemli nedenidir. Sağlıklı buzağılarda venöz olarak ölçülen kan pH'sının 7,35-7,45 aralığında olduğu bildirilmiştir. Dehidrasyonun arttığı ishalli buzağılardaki metabolik asidozun sebebi, primer intestinal bikarbonat kaybı, D ve L laktat düzeyindeki artış, aşırı miktarda organik asitüretimi ve böbreklerden hidrojen iyon atılımındaki azalma sonucu oluşmaktadır. Klinisyenler plazma D- laktattan ziyade daha çok Anionik gap $[AG \text{ (mEq/L)}: (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)]$ ölçümlerini değerlendirmektedir. D-laktat, L-laktat ve diğer anyonların ölçülemediği durumlarda AG'nin ölçülmesinin plazmadaki anyon miktarını değerlendirilmesinde kullanıldığı bildirilmiştir (Şen vd., 2021). Sunulan bu tez çalışmasında, ishalli buzağılardan toplanan venöz kan gazı sonuçları daha önce bildirilen verilerle uyum göstermektedir. Çalışma grubunda ishale bağlı olarak gelişen metabolik asidoz varlığı ve kan pH'sının 7,18 olduğu görülmektedir. İshalde ortaya çıkan hiprkalemiye uyumlu olarak çalışma grubunda kan gazları ölçümünde K^+ seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3). Öcal vd. 'nin (2006) yaptığı çalışma da ishal görülen buzağılarda K^+ iyon düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durumun kompanzasyon mekanizması nedeniyle kanda yükseldiği

bildirilmiştir. Bu sonuçlar da çalışmamızda elde edilen veriler ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda elde edilen verilerde pH, H^+ , HCO^- , cBase değerlerindeki azalmanın metabolik asidoza bağlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Enteritli buzağılarda metabolik asidoz, esas olarak sodyum, bikarbonat kaybı ve sıvı elektrolit kaybına bağlı olarak gelişmektedir (Öcal vd. 2006; Dillane vd., 2020; Şen vd., 2021). Çalışmamızda metabolik asidoz bulgularında bu değerlerin düşük olması geçmiş yıllardaki yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Buzağılarda klinik muayenelerde özellikle sondalamanın zor olması gibi faktörlerin etkisiyle rutin olarak idrar analizinde dipstik kullanımı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yaptığımız literatür taramalarına göre ishali buzağılarda idrar dipstik analizlerine yönelik bir çalışma bulunamamıştır. İshali hayvanlar ile yaptığımız bu çalışmada idrarın dipstik ile muayenesinde önemli laboratuvar bulguları elde edilmiştir. Özellikle son yıllarda dijital cihazların geliştirilmesiyle dipstiklerin değerlendirilmesi hem daha kolay bir hal almış hem de okunan değerlerde standart oluşmaya başlamıştır. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaları da idrar analizinde dipstiklerle muayeneyi yaygın hale getirmektedir (Kavuru vd., 2020). Dipstik muayenesi ile pH, ozmolalite, hemoglobin/miyogloblin/hematüri, lökosit esteraz, glukoz, proteinüri, nitritler, ketonlar ve bilirubin gibi çok çeşitli tahlillerin değerlendirmesini yapmak mümkün olmaktadır. Bu bulgular daha sonra klinik tanıya yönelik ileri testler için bir temel sağlamaktadır. Örneğin idrar yolu enfeksiyonları, diabetes mellitus (aynı zamanda diyabetik ketoasidoz), glomerüler hasar, metabolik bozukluklar, karaciğer fonksiyon bozuklukları, ABH ve kardiyovasküler sistem hasarları için rehber oluşturmaktadır (Neyra vd., 2016; Kavuru vd., 2020). Bununla birlikte idrar dipstik ölçümlerinde aşırı alkali idrar ve antiseptik kontaminasyonunun sonuçları etkilediğini ve dikkat edilmesi gereken bir kıstas olduğuna dikkat çekilmektedir (Panta ve Techakehakij, 2020). Çalışmamızda abdominal sistosentez ile alınan idrar örneklerinde albümin, kreatinin, A:C, kan ve protein değerlerinde çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farkların olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.4). Özellikle mikroalbumin ve kreatinin ölçümlerinin böbrek hasarının sınıflandırılmasında önemli olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Levey vd., 2020). Çalışmamızda dipstikle ile yapılan idrar analizinde çalışma

grubunda albümin değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum tübüler hasarın bir parçası olarak değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle septik akut böbrek hasarı olan hastalarda albuminüri görüldüğü sonucuyla uyumludur. Ek olarak ABH hasarı görülen hastaların %87 'sinde mikroalbuminüri görüldüğü ve bu değer dipstiklerle ölçülebildiği bildirilmiştir (Neyra vd., 2016). Albuminüri ABH'de risk belirteci olarak değerlendirilmektedir. Retrospektif bir çalışmada ABH 'nin değerlendirilmesinde dipstik ile ölçülen abüminüriye dikkat çekmektedir (Clark vd., 2011). Çalışma grubundaki albüminüri durumunun ABH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Klinik olarak idrarda ve serumdaki kreatinin varlığı böbrek hastalıklarının ve kas disfonksiyonlarının teşhisinde kullanılmaktadır. Kreatinin böbrek tubuluslarından absorbe edilmediği gibi diyetten de etkilenmemektedir. Bununla birlikte GFR ile aralarında negatif yönlü bir korelasyon vardır (Turgut, 2000). Retrospektif bir çalışmada idrar yoğunluğu arttıkça kreatinin oranının attığı bildirilmiştir (Bendtsen ve Jones, 1999). Çalışma grubundaki buzağılarda idrar kreatinin konsantrasyonu; dehidrasyona bağlı olarak idrar yoğunluğunun artması, GFR düşüşü ile birlikte arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Geçmiş dönemdeki araştırmacılar hidronefroz olgusu hariç, renal ultrasonografinin renal hastalıklar için sınırlı bir değere sahip olduğunu savunmuşlardır (Green ve Carroll, 1986; Stuck vd., 1987). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ve gelişen ultrasonografi teknolojisi ile birlikte renal hastalıkların teşhisinde sonografinin önemi artmıştır. Hem RRI ölçümü hem de doppler analizleri renal hastalıkların teşhisinde oldukça önemli bir hal almıştır. RRI ölçümlerinde her iki böbreğin de ölçülmesine gerek duyulmadan tek bir böbrekten ölçülen RRI değerinin genel olarak renal hastalıklar ile ilgili veri sağlanmasında yeterli olduğu konusunda çalışmalar yapılmıştır. Barreiro-Vázquez vd. (2020)'nin sağlıklı holstein inekler üzerinde yaptığı bir çalışmada RRI ölçümlerinin sağ veya sol böbrekten yapılmasının sonuçları etkilemediği ve referans aralık olarak üst sınırın insanlardakine benzer olarak 0,63 olduğunu bildirmiştir. Retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler serum kreatinin ve BUN değerindeki artış ile birlikte RRI değerinin pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Buna karşın sadece RRI ölçülmesi ile renal hastalık teşhisi yapılmasının yetersiz olduğu ve geniş yelpazeli bir tarama yapılması gerektiğini savunmuşlardır (Ellis ve

Sedman, 1990). Özellikle septik şoka (sepsis) bağı olarak gelişen ABH 'nin teşhisi, noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması bakımından RRI 'nın ölçümünün önemine dikkat çekmektedir. Yüksek RRI değerinin ($>0,795$) kalıcı böbrek hasarı teşhisinde idrar analizinden daha önemli olduğunu savunmakla beraber, ABH 'nin geri dönüşümünün öngörülmesinde önemli olduğunu bildirmiştir (Di Nicolo ve Granata, 2019). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre ishali buzağılarda RRI değerleri sağlıklı buzağılara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubundaki ortalama RRI değeri 0,84 olarak ölçülmüş ve referans aralıktan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstererek çalışma grubunda ABH'nin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca RRI ile IL_8 ve KIM_1 arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. RRI ölçümlerimiz, serum kreatinin ve serum GGT parametreleri ile güçlü ve pozitif, serum Ca, serum Mg ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. ABH tanısında kreatinin değerinin artışının bilinmesi ve RRI ile pozitif yönlü korelasyonunun olması RRI 'nın ABH tanısındaki önemini desteklemektedir. Bununla birlikte Ca ve Mg değeri ABH 'de idrarda artarken, serumda azalma eğilimindedir. RRI ile pozitif korelasyon göstermesi ishale bağı elektrolit dengesinin kompanzasyon mekanizmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. İdrar dipstik ve spektrofotometrik sonuçları ile ilişkisinin değerlendirilmesinde ise Alb_strip, Crea_strip, GGT ve Mg ve P idrar ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği görülmüştür. Elde edilen veriler daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında ABH'nin varlığı ile uyumlu olduğu ve RRI'nin buzağılarda ABH teşhisinde yeterli olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen atlarda Siwinska vd. (2021)'nin yılında yaptığı bir çalışmada RRI 'nin diğer türlere göre belirleyici olmadığı bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz taramalarda ishali buzağılarda renal rezistif indeks değerlendirmesine ilişkin çalışma bulunamamıştır. Bu yönüyle verilerimizin yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

KIM-1'in insanlarda ve kemirgenlerde akut böbrek hasarının teşhisi için önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Ancak buzağılarda böbrek biyobelirteçlerine ilişkin bir yayına rastlanılmamıştır. Sağlıklı insanlarda ve kemirgenlerde idrarda KIM-1 nominal olarak tespit edilmektedir ancak ABH olgularında bu değerin 3 katına kadar arttığı

bildirilmiştir (Bland vd., 2019). Sığırlar üzerinde bu biyobelirtece ait çalışmalar olmamakla beraber kedi ve köpeklerde değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır. Sağlıklı kediler ile ABH'li kedilerin karşılaştırıldığı çalışmada idrarda KIM-1'in arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerde ishalli buzağılarda KIM-1 değeri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. ABH'li hastalarda yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Bununla birlikte RRI değeri ile KIM-1 'in pozitif yönlü korelasyonu bu durumu destekler niteliktedir.

ABH 'de böbrek iskemik hasarın patogeneğinde immün yanıt anahtar rol oynamaktadır. İlgili proinflatuar kemokinler ve sitokinlerin yanı sıra artan renal mRNA üretimi için doğal ihtiyaç olarak görülmektedir. IL-6, IL-8 ve IL-18 özellikle ABH tanısı için uygun olduğu düşünülen üriner sitokinlerdir. IL-18, birçok organda yangı ve iskemik doku hasarının aracısı olan proinflatuar bir sitokindir (Lisowska-Myjak, 2010). Özellikle IL-6 ve IL-8 hem neonatal hem de erişkinlerde sepsis durumunda artmaktadır. Ek olarak yeni doğanlarda da bu enflamasyon belirteçlerin yükseldiği bildirilmiştir (Ercan vd., 2014). Çalışmamızdan elde edilen verilerde IL-6 ve IL-18 çalışma grubunda daha yüksek ölçülmüştür. Ancak kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir farkın oluşmadığı saptanmıştır. RRI ile aralarında da anlamlı bir korelasyon bulunmaması buzağılar için ABH tanısında ya da böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde etkili bir biyobelirteç olduğu düşünülmemektedir. IL-8 ile ilgili olarak geçmiş dönemde ABH'li hastalarda yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. ABH tanısı konulan hastalarda IL-8 değerinin sağlıklı hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tan vd., 2022). RRI ile olan pozitif yönlü korelasyonu dikkate alınırsa, çalışmamızdaki ishalli buzağılarda yüksek ölçülen bu değer için ABH tanısında kullanılabileceği söylenebilir. Ancak sepsis ve diğer etkenler de göz önüne alınırsa (Ercan vd., 2014), tek başına IL-8, IL-18 'in ABH tanısı için buzağılar da spesifik bir biyobelirteç olduğunu söyleyemeyiz. Daha önce yapılan çalışmalar da buzağılarda inflamasyon belirteçleri üzerine genel bir değerlendirme yapılmış olup, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla buzağılarda IL-6, IL-8 ve IL-18 'in değerlendirilmesi açısından yenilikçi bir çalışmadır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda NGAL'in akut böbrek yetmezliği teşhisinde önemli bir biyobelirteç olduğu ve özellikle iskemik ile nefrotoksikasyonların teşhisi için önemli olduğu bildirilmiştir. Ancak buzağılarda NGAL 'in böbrek fonksiyonlarındaki değişimine ilişkin bir yayına rastlanılmamıştır. İdrarda yapılan NGAL testinin serum-plazmadan ölçülen değerlerle (üre, kreatinin vb.) daha spesifik olduğu düşünülse de bu konuda henüz kesin bir veri bulunmamaktadır (Clerico vd., 2012). Köpeklerde yapılan çalışmalarda ise kan değerlerine kıyasla idarda NGAL artışının daha spesifik olduğu bildirilmekle beraber, diğer bakteriyel enfeksiyonlara karşı da yanıt olarak arttığı bildirilmiştir (Clerico vd., 2012; Ettinger vd., 2017). Bizim yaptığımız çalışmada da NGAL diğerlerinden üstünlüğü ortaya konmamıştır. Çalışmamızda NGAL ishali grupta daha yüksek ölçülmesine rağmen, kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmemiştir. Elde ettiğimiz veriler ile daha önceki çalışmalar değerlendirildiğinde, NGAL seviyeleri sayısal olarak çalışma grubunda her ne kadar yüksek çıksa da istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemesi yapılan diğer çalışmalar ile paralellik arz etmemektedir. RRI ile olan korelasyonuna da bakıldığı zaman anlamlı bir değerin ortaya çıkmaması da buzağılar da böbrek fonksiyonları için spesifik bir biyobelirteç olarak görülmediği sonucuna varmaktayız.

İdrarda sistatin C konsantrasyonunun artması tübüler disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sistatin C, beşeri hekimlikte GFR'nin değerlendirilmesinde kreatininden daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Veteriner hekimliğinde sistatin C'nin potansiyel kullanımı hakkında çalışmalar bulunmaktadır ancak bu çalışmalar birbirleriyle tutarsızlık göstermektedir (Ettinger vd., 2017). Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda sistatin C'nin akut böbrek hasarı tanısında kreatinden 24 ila 48 saat daha erken yükseldiği bildirilmiştir (Teo ve Endre, 2017). Simonsen vd. (1985) sistatin C 'nin GFR için bir biyobelirteç olduğunu öne sürenlerdendir. Daha sonraki yıllarda sistatin C ile GFR arasındaki ilişkinin serum kreatinden olandan daha belirgin olduğunu öne sürenler olsa da sistatin C 'nin atılım kinetiği netleştirilmemiştir (Uchida vd., 2002). Ko vd. (2021) köpeklerde yaptığı bir çalışmada sistatin C 'nin böbrek hasarının tanısı için önemli bir biyobelirteç olduğunu ve elde edilen verilerde böbrek hasarı bulunan köpeklerde sistatin C

değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Miyagawa vd., (2020) yapmış olduğu çalışmada sistatin C 'nin renal fonksiyon değerlendirmesi için önemli bir biyobelirteç olduğunu bildirmekle beraber vücut ağırlığı, prednizolon uygulaması gibi durumlardan etkilendiğini bildirmiştir. Makdam ve Başbuğan (2020)'nin ishalli buzağılarda sistatin C değerlendirmesi üzerine yaptığı çalışmada, ishalli buzağılarda sistatin c değerinin daha yüksek olduğu ve gruplar arası anlamlı bir farkın olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ishalli buzağılardan ölçülen sistatin C değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Her ne kadar önceki çalışmalar ile bu veriler uyumluluk gösteriyor olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmaması buzağılar için bu parametrenin spesifik olmadığını düşündürmektedir.

Beşeri çalışmalarda ABH'nin tanısı ve prognozuna yönelik bir biyobelirteç olarak RBP üzerine çalışmalar yapılmıştır. Plazma kaynağı karaciğer olan RBP 'nin, renal tübül hasarının teşhisinde hassas bir biyobelirteç olarak dikkat çektiği bildirilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı olan bu proteinin tamamına yakını karaciğerde sentezlenmekte ve böbreklerde katabolize edilmektedir. Böbrekler de ortaya çıkan küçük tübüler hasarlarda bile geri emiliminde bozulmalar görülmekte ve atılımı önemli ölçüde artmaktadır. ABH olan hastalarda yapılan bir çalışmada RBP değeri hasta bireylerde sağlıklılara oranla daha yüksek çıkmakla birlikte, hastalığın prognozuna yönelik iyileşen bireylerde hastalığın daha da ilerlediği bireylere göre daha düşük çıktığı bildirilmektedir (Yuan vd., 2016). Veteriner hekimlikte ise kedi ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Kedi ve köpeklerde daha önce yapılan çalışmalarda kreatinin ile birlikte özellikle kronik hastalığında RBP'nin yükseldiği bildirilmiştir (Lisowska-Myjak, 2010; Ettinger vd., 2017). Liu vd. (2018) 'nin köpeklerde yapmış olduğu çalışmada renal fonksiyonları sağlıklı köpeklerde RBP'nin filtrelenerek tutulduğu, hasta köpeklerdeki değerinin ise filtrelenemediğinden yüksek oranda atıldığını saptamış olup, renal hasarın tespitinde oldukça hassas olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda ölçülen RBP değerleri kontrol grubundaki sağlıklı buzağılar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak ölçülmüştür. Yapmış olduğumuz bu çalışmada istatistiksel olarak bir fark belirleyemesek de, daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak değerlerin yüksek olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde RRI ile de anlamlı bir korelasyon göstermiyor oluşu, buzağılarda RBP'nin böbrek fonksiyonlarını ölçmede tek başına güvenilir bir parametre olmadığı düşünülmektedir.

Retrospektif çalışmalarda akut böbrek hasarı tanısı konmuş hastalarda Mg, Ca, P değerlerinin serumda düştüğü idrarda ise arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastalığın tedavi edilmesinden sonra Ca'nın normale döndüğü bildirilmiştir (da Silva vd., 2018). Çalışmamızda ishalleri buzağılarda Ca, Mg, P değerlerinin hem kan serumunda hem de idrarda arttığı görülmektedir. İdrarda artmasıyla önceki çalışmalarla uyumluluk gösterirken, serum örneklerinde düşmemesi ishale bağlı olarak gelişen metabolit değişimlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Asidoz durumunda böbreklerden Ca ve P atılımının arttığı bildirilmiştir (Berne, 2008). Bu bilgi ishale bağlı metabolik asidoz kaynaklı Ca ve P atılımının nedenini açıklamaktadır. Ayrıca dehidrasyona bağlı olarak ortaya çıkan GFR'nin azalması da bu parametrelerin idrarla atılımının artırdığı bildirilmektedir (Turgut, 2000).

Kanda konsantrasyonu artan azotlu bileşikler olan BUN ve serum kreatinin ABH 'nin erken evreleri için rutin olarak kullanılan standart biyobelirteçlerdir. Serum kreatinin konsantrasyonları kısa bir süre içinde arttığında, klinik olarak ABH (oligüri olsun veya olmasın) pozitif olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Schrier vd., 2004; Dent vd., 2007; Venkataraman ve Kellum, 2007). Buna karşın son yapılan çalışmalarda özellikle kreatininin ABH teşhisinde tek başına yararlı bir biyobelirteç olmadığı bildirilmiştir. Kreatinin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hidrasyon ve GFR'den etkilendiği öne sürülerek ABH tanısı için yeterli bir biyobelirteç olmadığı kanısına varılmıştır (Lisowska-Myjak, 2010). Kellum vd. (2015)'nin yapmış olduğu çalışmada ise hem ABH 'nin tanısında hem de evrelemesinde serum kreatinin oranının önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir. Retrospektif başka bir çalışmada serum kreatinin değerinin akut böbrek hasarının teşhisinde önemli bir kriter olduğu ancak karar vermek için tek başına kullanılmasının hatalı olabileceğini bildirmiştir (Siew ve Matheny, 2015). Çalışma grubumuzda serum kreatinin değeri kontrol grubuna göre yükseklik göstermekte ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu

tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler daha önce bildirilen ABH’de kreatinin değerinin yükselmesine ilişkin sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Çalışma grubunda metabolik asidoz ve dehidrasyon bulgularının olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte kreatinin seviyesinin dehidrasyon, asidoz, muskuler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli durumlardan etkilendiği bildirilmiştir (Turgut, 2000; Lisowska-Myjak, 2010). Çalışmamızda, kreatinin değeri RRI ile pozitif yönlü bir korelasyon içindedir. Bu durumda kreatinin tek başına değerlendirilmesi ile kardiyovasküler ve musküler hasarın yanlış pozitif ölçülebileceği, RRI ile beraber ölçüm yapılmasının tanıda avantaj sağlayacağı değerlendirilmiştir. Keza insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda BUN ve kreatinine ilaveten KIM-1, Cys-c, NGAL, RBP gibi biyobelirteçlerin ölçülmesinin tanıda avantaj sağlayacağını bildiren araştırmalar bulunmakla beraber, buzağılarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde KIM-1 ölçümün daha değerli olduğunu söyleyebiliriz.

BUN ile ilgili olarak geçmiş dönemde yapılan çalışmalar akut böbrek hasarı olgularında yükseldiği yönündedir. ABH teşhisi konulan hastalarda BUN düzeyi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak akut böbrek hasarının tanısını koymada tek başına yeterli olmadığı ve çeşitli parametrelerden etkilenebildiği bildirilmiştir (Raimann vd., 2016; Ettinger, 2017). Çalışma grubumuzda BUN değerleri bu bilgilerle uyumluluk göstererek yüksek bulunmuştur. Sağlıklı buzağılardan ölçülen BUN değerleri ishalli buzağılara göre daha düşük düzeylerde ölçülmüştür. Ayrıca RRI ile pozitif yönlü bir korelasyon vermesi de böbrek fonksiyonlarında oluşan hasarı destekler niteliktedir. Buna karşın ishalli buzağılarda gelişen dehidrasyon vb. diğer bulguların BUN değerindeki artışa neden olabileceği düşünülmektedir.

Retrospektif çalışmalarda GGT’nin akut böbrek hasarı tanısında 4-12 saat aralığında tanıya gitmede etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar GGT ’nin yarılanma ömrüne bağlı olarak uzun süreli durumlarda tanı koymada tek başına belirleyici olmadığı kanaatindeyler. Özellikle akut olaylarda GGT ölçümünün akut böbrek hasarı tanısında

faydalı bir biyobelirteç olduğunu belirtmektedirler (Ralib vd., 2014; Pickering ve Endre, 2014). Başka bir çalışmada üriner GGT ölçümünün, alternatif bir yöntem olarak ABH 'nin teşhisinde kullanılabilecek pratik, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir bir test olduğunu bildirmişlerdir (Masarogullari vd., 2013). Elde ettiğimiz verilerde bu bilgilerle uyumluluk göstermektedir. Çalışma grubundaki buzağılarda idrarda GGT değerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca RRI ile pozitif yönlü bir korelasyon göstermesi ve KIM-1'in de benzer şekilde çalışma grubunda yüksek olması, GGT'nin akut böbrek hasarı tanısı için anlamlı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Neonatal dönemde görülen buzağı ishalleri ülkemizde ve tüm dünyada büyük bir ekonomik önem arz etmektedir. Bu dönemde dehidrasyon ve sepsis gibi çeşitli faktörlerle buzağı sağlığında birçok organ etkilenebilmektedir. Sunulan bu tez çalışmasında ishalleri buzağılarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere farklı renal biyobelirteçlerin ve abdominal ultrasonografi ile renal rezistif indeks ölçümü yapılmıştır.

Akut böbrek hasarının teşhisi için insanlarda ve hayvanlarda yeni birçok biyobelirteç kullanılmaktadır. Buzağılarda ölçümü yapılan KIM-1, NGAL, Sistatin-C, RBP ve IL-8-, IL-6, IL-18 biyobelirteçlerinden buzağılarda KIM-1 'in anlamlı sonuç verdiği görülmüştür. Yaptığımız taramalarda KIM-1, NGAL, RBP parametrelerine ilişkin ishalleri buzağılarda çalışma verileri bulunamamıştır. Buzağılarda böbrek hasarının belirlenmesi açısından bu parametreler ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sunulan bu tez çalışmasında geleneksel biyobelirteçler olan Üre, BUN, Kreatinin, GGT, Ca, Mg ve P çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve anlamlı derecede farklılık bulunmuştur. Bu bağlamda ishale bağlı dehidrasyon ve asidoza karşı böbrek fonksiyonlarını korumak amacıyla en kısa sürede tedaviye başlanması önerilmektedir.

İshal görülen buzağılarda RRI önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu durum böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığını göstermektedir. RRI ile beraber ölçülen ve böbrek hasarı tespiti için önerilen KIM-1, GGT öncelikli olmak üzere BUN, Kreatinin gibi nonspesifik böbrek hasarı biyobelirteçleri ile uyumlu olduğundan sadece fonksiyon değişikliği değil böbrek hasarı için de kullanılabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. İshalli buzağılarda RRI ölçümüne ilişkin elde edilen sonuçlar yapılacak çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Sunulan bu tez çalışması sonucu akut olarak görülen böbrek hasarı durumlarında yapılan renal rezistif indeks ölçümünün anlamlı sonuçları olduğu görülmüştür. Yaptığımız literatür taramalarında RRI ölçümünün ishalli buzağılarda hiç kullanılmadığını ve bu alanda ilk çalışma olduğu; aynı zamanda RRI ölçümünün uygulamasının kolay, ucuz, güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle buzağılarda değerlendirilmesi önerilmektedir.

6.KAYNAKLAR

- Akyüz, E., Naseri, A., Erkılıç, E. E., Makav, M., Uzlu, E., Kırmızıgül, A.H., Gökce, G. (2017). Neonatal buzağı ishalleri ve sepsis. *KAUFBED*, 10(2), 181-191.
- Al Mawly, J., Grinberg, A., Prattley, D., Moffat, J., French, N. (2015). Prevalence of endemic enteropathogens of calves in New Zealand dairy farms. *N Z Vet J*, 63:147–152.
- Aldridge, B.M., Garry, F.B., Adams, R. (1993). Neonatal Septicemia in Calves: 25 cases (1985-1990). *JAVMA*, 203(9): 1324-1330.
- Amemiya, M., Loffing, J., Lötscher, M., Kaissling, B., Alpern, R.J., Moe, O.W. (1995). Expression of NHE-3 in the apical membrane of rat renal proximal tubule and thick ascending limb. *Kidney Int Rep*, 48(4), 1206-1215.
- Andrianesis, V., Doupis, J. (2013). The role of kidney in glucose homeostasis–SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 6(5), 519-539.
- Arı, U.C., Kamiloğlu, N.N. (2015). Erkek Sığırlarda Ürogenital Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Surg- Special Topics*, 1(2):1-11.
- Atcalı, T., Yıldız, R.(2020). Neonatal Buzağı İshallerinde Farklı Etiyolojik Faktörlerin Hemogram Parametreleri Üzerine Etkisi. *MAKU J Health Sci Inst*, 8(3), 119-127.
- Atlas, S.A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Spec Pharm*, 13(8 Supp B), 9-20.

- Barreiro-Vázquez, J.D., Miranda, M., Barreiro-Lois, A. (2020). Transabdominal Renal Doppler Ultrasound in Healthy Adult Holstein-Friesian Cows: A Pilot Study. *Animals*, 11(1), 63.
- Başer, D.F., Civelek, T. (2013). Akut İshalli Neonatal Buzağlarda Venöz AsitBaz Durumu ve Renal Fonksiyon Arası Korelasyon. *Kocatepe Vet J*, 6(1): 25- 31.
- Bendali, F., Bichet, H., Schelcher, F., Sanaa, M. (1999). Pattern of diarrhea in newbornbeef calves in south-west France. *Vet Res*, 30:61–74.
- Bendtsen, P., Jones, A.W. (1999). Impact of water-induced diuresis on excretion profiles of ethanol, urinary creatinine, and urinary osmolality. *J Anal Toxicol*, 23(7), 565-569.
- Bergwitz, C., Jüppner, H. (2010). Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*, 61, 91.
- Berne, R. M., Levy, M. N., Koeppen, B. M., Stanton, B.A. (2008). Physiology, çeviri: Türk fizyolojik bilimler derneği (Fizyoloji). 5. Baskı Öncü Basımevi, 267.
- Biber, J., Hernando, N., Forster, I., Murer, H. (2009). Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflug Arch Eur J Physiol*, 458(1), 39-52.
- Birdane, F.M. (2013). Köpek ve Kedilerde Akut Renal Yetmezlik/Akut Böbrek Hasarı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 4(2): 1-8.
- Blanchard, P.C. (2012). Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet Clin North Am Food Anim*, 28, 443-464.
- Bland, S.K., Clark, M.E., Côté, O., Bienzle, D. (2019). A specific immunoassay for detection of feline kidney injury molecule 1. *J Feline Med Surg*, 21(12), 1069-1079.
- Burnett Jr, J.C., Granger, J.P., Opgenorth, T.J. (1984). Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol Renal Physiol*, 247(5), F863-F866.
- Castrop, H., Höcherl, K., Kurtz, A., Schweda, F., Todorov, V., Wagner, C. (2010). Physiology of kidney renin. *Physiol Rev*, 90(2), 607-673.
- Choi, N.W. (2008). Kidney and phosphate metabolism. *Electrolyte Blood Press*, 6(2), 77-85.
- Clark, J.J., Wong, L.L., Lurie, F., Kamitaki, B.K. (2011). Proteinuria as a predictor of renal dysfunction in trauma patients receiving intravenous contrast. *Am Surg*, 77(9), 1194-1200.
- Clerico, A., Galli, C., Fortunato, A., Ronco, C. (2012). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*, 50(9), 1505-1517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0814>.
- Constable, P.D. (2000). Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. *Vet Clin Pathol*, 29(4), 115-128.
- Cowgill, L.D., Francey, T. (2005). Acute uremia. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5th ed., Eds: Syme, H.M., Jepson, R., Elsevier, Missouri.
- Cowgill, L.D., Langston, C. (2011). Acute kidney insufficiency. In: Nephrology and Urology of Small Animals. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Blackwell Publishing, USA, pp: 472-523.
- Dantzler WH: Challenges and intriguing problems in comparative renal physiology, *J Exp Biol*, 208(4):587–594, 2005.

- de Graaf, D.C., Vanopdenbosch, E., Ortega-Mora, L.M., Abbassi, H., Peeters, J.E. (1999). A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *Int J Parasitol*, 29(8), 1269-1287.
- Dent, C. L., Ma, Q., Dastrala, S., Bennett, M., Mitsnefes, M.M., Barasch, J., Devarajan, P. (2007). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*, 11(6), 1-8.
- Deshpande, A.P., Anantwar, L.G., Digraaskar, S.U., Deshpande A.R. (1993). Clinico-Pathological and Biochemical Alterations in Calf Scour. *Indian Vet J*, 70: 679-680.
- Di Nicolò, P., Granata, A. (2019). Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *J Nephrol*, 32(4), 527-538.
- Di Nicolò, P., Granata, A. (2017). Renal resistive index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol*, 21(3), 359-366.
- Dillane, P., Krump, L., Kennedy, E., Sayers, R.G., Sayers, G.P. (2020). Determining the predictive capability of a Clinical Assessment Scoring Chart to differentiate severity of the clinical consequences of neonatal calf diarrhea relative to gold-standard blood gas analysis. *PLoS ONE*, 15(4): e0230708.
- Eckardt, K. (2002). Anaemia of critical illness- implication for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrol Dial Transplant*, 17:48-55.
- Ellis, J.H., Sedman, A.B. (1990). Intrarenal Arterial Doppler Sonography in Patients with Nonobstructive Renal Disease: Correlation of Resistive Index with Biopsy. *Ann Arbor*, 1050, 48109-0318.
- Ercan, N., Tuzcu, N., Başbuğ, O. (2014). The evaluation of important biomarkers in healthy cattle. *Inflamm*, 3(7), 8.
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E. (2017). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th ed., Elsevier, Missouri.
- Gomez, D.E., Weese, J.S. (2017). Viral enteritis in calves. *Can Vet J*, 58(12), 1267.
- Gong, C., Cao, X.F., Deng, L., Li, W., Huang, X.M., Lan, J.C., Xiao, Q.C., Zhong, Z.J., Feng, F., Zhang, Y., Wang, W.B., Guo, P., Wu, K.J., Peng, G.N. (2017). Epidemiology of Cryptosporidium infection in cattle in China: a review. *Épidémiologie de l'infection à Cryptosporidium chez les bovins en Chine : une synthèse. Parasite*, 24, 1. <https://doi.org/10.1051/parasite/2017001>.
- Granata, A., Zanoli, L., Clementi, S., Fatuzzo, P., Di Nicolò, P., Fiorini, F. (2014). Resistive intrarenal index: myth or reality?. *Brit J Radiol*, 87(1038), 20140004.
- Green, D., Carroll, B.A. (1986). Ultrasound of renal failure. In: Hricak H, ed. Genitourinary ultrasound. New York: Churchill Uvingstone, 55-58.
- Groutides, C., Michell, A.R. (1990). Evaluation of Acid-Base Disturbances in Calf Diarrhoea. *Vet Rec*, 126: 29-31.
- Güneş, V., Ünver, A., Çitil, M., Erdoğan, H.M. (2004). Kars yöresi neonatal buzağı ishallerinde Escherichia coli serotip 0157 ve clostridium perfringens tip A α -toksini. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 10(1), 41-45.

- Haraldsson, B., Jeansson, M. (2009). Glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 18:331–335.
- Haraldsson, B., Nyström, J., Deen, W.M. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev*, 88(2), 333-840.
- Hasoksuz, M., Vlasova, A., Saif, L.J. (2008). Detection of group 2a coronaviruses with emphasis on bovine and wild ruminant strains. Virus isolation and detection of antibody, antigen, and nucleic acid. *Methods Mol Biol*, 454:43–59.
- Hirsch, S. (2007). Prerenal success in chronic kidney disease. *Am J Med*, 120:754–759.
- Hoste, E.A., Kellum, J.A. (2010). AKI severity class doesn't tell all: the case for transient AKI. *Nephrol Dial Transplant*, 25:1738–1739.
- Ikee, R., Kobayashi, S., Hemmi, N., Imakiire, T., Kikuchi, Y., Moriya, H., Shigenobu, S., Miura, S. (2005). Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*, 46(4), 603-609.
- İssi, M., Gül, Y., Başbuğ, O. (2016). Evaluation of renal and hepatic functions in cattle with subclinical and clinical ketosis. *Turkish J Vet Anim Sci*, 40(1), 47-52.
- Karmakova, T.A., Sergeeva, N.S., Kanukoev, K.Y., Alekseev, B.Y., Kaprin, A.D. (2021). Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*, 13(3):64-78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34603757; PMCID: PMC8482821.
- Kavuru, V., Vu, T., Karageorge, L., Choudhury, D., Senger, R., Robertson, J. (2020). Dipstick analysis of urine chemistry: benefits and limitations of dry chemistry-based assays. *Postgrad Med*, 132(3), 225-233.
- Kellum, J.A., Sileanu, F.E., Murugan, R., Lucko, N., Shaw, A.D., Clermont, G. (2015). Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*, 26(9), 2231-2238.
- Klein, B.G. (2013). Cunningham's textbook of veterinary physiology-E-book. Elsevier Health Sciences.
- Ko, H.Y., Kim, J., Geum, M., Kim, H.J. (2021). Cystatin C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Dogs. *Top Companion Anim Med*, 45, 100580. doi:10.1016/j.tcam.2021.100580
- Lerma, E.V., Rosner, M. (Eds.). (2012). Clinical decisions in nephrology, hypertension and kidney transplantation. Springer Science & Business Media.
- Levey, A.S., Eckardt, K.U., Dorman, N.M., Christiansen, S.L., Hoorn, E.J., Ingelfinger, J.R., Inker, L.A., Levin, A., Winkelmayer, W.C. (2020). Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*, 97(6), 1117-1129.
- Li, L.L., Liu, N., Humphries, E.M., Yu, J.M., Li, S., Lindsay, B. R., Duan, Z.J. (2016). Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral–bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case–control study. *Clin Microbiol Infect*, 22(4), 381-e9.
- Lisowska-Myjak, B. (2010). Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*, 29(4), 357-365.

- Liu, D.J.X., Meyer, E., Broeckx, B.J.G., Daminet, S., Delanghe, J.R., Stock, E., Bogaerts, E., Hesta, M., Vanderperren, K. (2018). Variability of serum concentrations of cystatin C and urinary retinol-binding protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, immunoglobulin G, and C-reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med*, 32(5), 1659-1664.
- Lojkić, I., Krešić, N., Šimić, I., Bedeković, T. (2015). Detection and molecular characterisation of bovine corona and toroviruses from Croatian cattle. *BMC Vet Res*, 11:202–207.
- Ma, J., Cai, J., Ma, J., Feng, Y., Xiao, L. (2014). Occurrence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in yaks (*Bos grunniens*) in China. *Vet Parasitol*, 202(3–4), 113–118.
- Makdam, M., Basbugan, Y. (2020). Relationship between Cystatin C with some hematological and biochemical parameters in neonatal calf diarrhea. *Turkish J Vet Res*, 4(2), 79-87.
- Masarogullari, K., Camyar, A., Garip, A., Bicak, S., Gokalp, C., Hur, E., Sarsik, B., Sözmen, E., Duman, S. (2013). Urinary GGT: A cheaper predictor of acute kidney injury?. *Eur J Intern Med*, 24, e66-e67.
- Mattijnssens, J., Ciarlet, M., McDonald, S.M., Attoui, H., Bányai, K., Brister, J.R., Buesa, J., Esona, M.D., Estes, M.K., Gentsch, J.R., Iturriza-Gómara, M., John, R., Kirkwood, C.D., Martella, V., Mertens, P.P.C., Nakagomi, O., Parreño, V., Rahman, M., Ruggeri, F.M., Saif, L.J., Santos, N., Steyer, A., Taniguchi, K., Patton, J.T., Desselberger, U., Ranst, M.V. (2011). Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol*, 156:1397–1413.
- McGuirk, S.M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 24:139–153.
- Miner, J.H. (2011). Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Pediatr Nephrol*, 26(9), 1413-1417.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., & Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 20-0201.
- Neyra, J.A., Li, X., Yessayan, L., Adams-Huet, B., Yee, J., Toto, R. D. (2016). Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group. Dipstick albuminuria and acute kidney injury recovery in critically ill septic patients. *Nephrol*, 21(6), 512-518.
- Nguyen, M.T., Devarajan, P. (2008). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*, 23(12), 2151-2157.
- Nosadini, R., Velussi, M., Brocco, E., Abaterusso, C., Carraro, A., Piarulli, F., Morgia, G., Satta, A., Faedda, R., Abhyankar, A., Luthman, H., Tonolo, G. (2006). Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes*, 55(1), 234-239.
- Önal, H. (2019). Phosphate Metabolism. *Journal of Child*, 19(3), 105-115.
- Özkan, C., AKGÜL, Y. (2004). Neonatal ishalleri buzağılarda hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Van Vet J*, 15(1), 123-129.
- Panta, P., Techakehakij, W. (2020). Diagnostic accuracy of a urine dipstick for detecting albuminuria in hypertensive patients. *F1000Research*, 9(1244), 1244.
- Pickering, J.W., Endre, Z.H. (2014). Acute kidney injury urinary biomarker time-courses. *PLoS One*, 9(7), e101288.

- Radermacher, J., Ellis, S., Haller, H. (2002). Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*, 39(2), 699-703.
- Raimann, J. G., Calice-Silva, V., Thijssen, S., Nerbass, F. B., Vieira, M. A., Dabel, P., Evans, R., Callegari, J., Carter, M., Levin, N.W., Winchester, J.F., Kotanko, P., Pecoits-Filho, R. (2016). Saliva urea nitrogen continuously reflects blood urea nitrogen after acute kidney injury diagnosis and management: longitudinal observational data from a collaborative, international, prospective, multicenter study. *Blood Purif*, 42(1), 64-72.
- Ralib, A.M., Pickering, J.W., Shaw, G.M., Than, M.P., George, P.M., Endre, Z.H. (2014). The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Care Med*, 18(6), 1-13.
- Reece, W.O. (2015). 18 Kidney Regulation of Extracellular Volume and Electrolytes. Dukes' Physiology of Domestic Animals, 180.
- Rhoades, R.A., Bell, D.R. (Eds.). (2012). Medical physiology: Principles for clinical medicine. Lippincott Williams & Wilkins.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., O'Brien, T. D., Polzin, D. J. (1996). Duplex Doppler estimation of Pourcelot resistive index in arcuate arteries of sedated normal cats. *J Vet Intern Med*, 10(1): 28-33.
- Saif, L.J., Brock, K.V., Redman, D.R., Kohler, E.M. (1991). Winter dysentery in dairy herds: electron microscopic and serological evidence for an association with coronavirus infection. *Vet Rec*, 128(19), 447-449.
- Sanders, G.T., Huijgen, H.J., Sanders, R. (1999). Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium.
- Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., Mitra, A. (2004). Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Investig*, 114(1), 5-14.
- Siew, E.D., Matheny, M.E. (2015). Choice of reference serum creatinine in defining acute kidney injury. *Nephron*, 131(2), 107-112.
- Simonsen, O., Grubb, A., & Thysell, H. (1985). The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab*, 45(2), 97-101.
- Sink, C.A., Weinstein, N.M. (2012). Routine urinalysis: microscopic elements. *Practical veterinary urinalysis*, 5, 55-60.
- Siwinska, N., Zak, A., Slowikowska, M., Paslawska, U. (2021). Renal Resistive Index as A Potential Indicator of Acute Kidney Injury in Horses. *J Equine Vet Sci*, 103, 103662. doi:10.1016/j.jevs.2021.103662
- Skott, O., Baumbach, L. (1985). Effects of adenosine on renin release from isolated rat glomeruli and kidney slices. *Pflugers Arch*, 404(3), 232-237.
- Snodgrass, D.R., Terzolo, H.R., Sherwood, D., Campbell, I., Menzies, J. D., Synge, B.A. (1986). Aetiology of diarrhoea in young calves. *Vet Rec*, 119(2), 31-34.
- Stuck, K.J., White, G.M., Granke, D.S., Ellis, J.H., Weissfeld, J.L. (1987). Urinary obstruction in azotemic patients: detection by sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 149(6), 1191-1193.
- Şahal, M., Kurtde, A., B rk , M.K.,  ns ren, H.,  mren, H.,  zlem, M.B., Kalınbacak, A. (1994). Yeni Doğan  shalli Buzağların Klinik Bulguları ve Asit Baz Dengesi Dikkate

- Alınarak Sodyum Bikarbonat ve Elektrolitik Sıvılarla Sağaltımı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 41: 509-525.
- Şahal, M., Terzi, O. S., Ceylan, E., Erdal, K. (2018). Buzağı ishalleri ve korunma yöntemleri. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 58(3), 41-49.
- Şen, İ., Turgut, K., Naseri, A. (2021). Asid-baz bozuklukları ve ishalleri buzağılarda metabolik asidozis. Şen İ, editör. *Çiftlik Hayvanlarında Sıvı ve Elektrolit Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri J Med Sci*; p.1-5.
- Tan, D., Zhao, L., Peng, W., Wu, F.H., Zhang, G.B., Yang, B., Huo, W.Q. (2022). Value of urine IL-8, NGAL and KIM-1 for the early diagnosis of acute kidney injury in patients with ureteroscopic lithotripsy related urosepsis. *Chin J Traumatol*, 25(01), 27-31.
- Teo, S.H., Endre, Z.H. (2017). Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin*, 31(3), 331–344. doi:10.1016/j.bpa.2017.10.003
- Trof, R.J., Di Maggio, F., Leemreis, J., Groeneveld, A.J. (2006). Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*, 26(3), 245-253.
- Tublin, M.E., Tessler, F.N., Murphy, M.E. (1999). Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213(1), 258-264.
- Turgut, K., Basoglu, A., Ok, M., Maden, M. (1992). Evans Blue Dye Method for Determining Plasma Volume and Its Clinical Importance In Neonatal Calves with Acute Enteric Infections. *Tr J Vet Anim Sci*, 16: 465-472.
- Uchida, K., Gotoh, A. (2002). Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, 323(1-2), 121–128. doi:10.1016/s0009-8981(02)00177-8.
- Ulutaş, B., 1998, İshalleri Buzağılarda Böbrek Fonksiyon Bozukluklarının İncelenmesi ve Sıvı Sağaltım Uygulamalarının Etkinliği, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 88s, Ankara
- Venkataraman, R., Kellum, J.A. (2007). Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med*, 22(4), 187-193.
- Von Engelhardt, W., Breves, G., Diener, M., Gabel, G. (2020). Physiologie der Haustiere. Veteriner Fizioloji. Çevirenler: Öztürk, H. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Yanar, K.E. (2022). Yenidoğan Buzağı İshallerinin Nedenleri, Tedavileri ve Korunma Yöntemleri. *Palandöken J Anim Sci Tech Econ*, 1(1): 54-59.
- Yuan, Y., Wang, C., Shao, X., Wang, Q., Che, X., Zhang, M., Xie, Y., Tian, L., Ni, Z., Mou, S. (2016). Urinary retinol-binding protein as a risk factor of poor prognosis in acute-on-chronic renal injury. *J Nephrol*, 29(6), 827–833. doi:10.1007/s40620-016-0331-4
- Zeybek, S., 2013, Akut İshalleri Neonatal Buzağılarda İntravenöz İzotonik Sodyum Bikarbonat Uygulamasının Venöz Asit-Baz Durumu Ve Renal Fonksiyon Üzerine Zamana Bağlı Etkileri, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 48s, Afyonkarahisar

