

2016

YÜKSEK LİSANS

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI

Ahmet KÜNYELİ



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VİH-2016-0003

NEONATAL İSHALLİ BUZAĞILARDA KOAGÜLASYON
PROFİLİ

Ahmet KÜNYELİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**NEONATAL İSHALLİ BUZAĞILARDA KOAGÜLASYON
PROFİLİ**

AHMET KÜNYELİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

Bu Yüksek Lisans Tezi Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-15064 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Ahmet KÜNYELİ tarafından hazırlanan “Neonatal İshalli Buzağılarda Koagülasyon Profili” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Tez Savunma Tarihi: 23/09/2016
Üye (Tez Danışmanı): Prof. Dr. Kerem URAL	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye: Prof. Dr. Serdar PAŞA	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU	Aksaray Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih ve..... sayılı oturumunda alınan.....nolu yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın her aşamasında gösterdiği özen, destek ve yardımlarından dolayı danışmanım Prof. Dr. Kerem URAL'a,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca katkı ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Serdar PAŞA, Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ, Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA ve Yrd. Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Yüksek lisansa başlamamda, lisans ve yüksek lisans dönemimde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Mehmet GÜLTEKİN başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri ve Lisansüstü program öğrencilerine,

Her zaman yanımda olan ve desteğini her daim hissettiğim yol arkadaşım Veteriner Hekim Bilge ALPCAN'a,

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemdeki en büyük emeğe sahip aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Neonatal Buzağılarda İshal	2
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Patogenezis.....	6
2.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.4. Tanı	12
2.2. Yangı, İshal ve Koagülasyon Arasındaki İlişki.....	12
2.3. Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olgularla İlişkili Demografik Bilgiler	21
3.2. Hayvan Materyali	22
3.3. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması	26
3.4. Laboratuvar Analizleri	27
3.5. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Klinik Bulgular	30
4.2. Laboratuvar Bulguları	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	64
ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PT	: Protrombin zamanı
APTT	: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
FIB	: Fibrinojen
TT	: Trombin zamanı
AT	: Anti trombin
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
FDP	:Fibrin yıkımlanma ürünleri
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
TF	: Tissue faktör
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
IL	: İnterlökin
TNF-α	: Tümör nekrozan faktör alfa
HE	: Hemagglutinin esterase
TFPI	: Doku faktör yol inhibitörü
ELİSA	: Enzim linked immuno sorbent assay
LPS	: Lipopolisakkarit
NSAI	: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç
E.coli	: <i>Escherichia coli</i>
C.parvum	: <i>Cryptosporidium parvum</i>
BCV	: <i>Bovine corona virus</i>
BRV	: <i>Bovine rota virus</i>
g/L	: Gram/litre
mg/dL	: Miligram/desilitre
$\bar{x} \pm SD$	: ortalama $\pm$ standart sapma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vücut sıvılarının dağılımı	9
Şekil 2. DİK'in patogenezi.....	17
Şekil 3. Fizyolojik Koagülasyon Mekanizması	18
Şekil 4. Neonatal ishale neden olan ve gruplara dahil edilen buzağların daire dilim grafiği	25
Şekil 5. Yalnızca neonatal ishallerde hastalıkların anlık dağılımına göre daire dilim grafiği	26
Şekil 6. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları (enfekte ve non-enfekte) arasındaki koagülasyon parametrelerinin sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)	35
Şekil 7. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları (enfekte ve nonenfekte) arasındaki PT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)	35
Şekil 8. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları (enfekte ve nonenfekte) arasındaki APTT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma).....	36
Şekil 9. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları (enfekte ve nonenfekte) arasındaki FIB düzeylerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma).....	36
Şekil 10. Sağlıklı ve ishallerde (etkeli yönlü) buzağı grupları arasındaki koagülasyon parametrelerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma).....	37
Şekil 11. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları arasındaki PT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma).....	37
Şekil 12. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları arasındaki APTT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma).....	38
Şekil 13. Sağlıklı ve ishallerde buzağı grupları arasındaki FIB değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)	38

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Çalışmaya dahil edilen neonatal buzağılardan bazılarının coğrafik lokalizasyonuna ve ait oldukları değişik işletmelere ait görünüm.....	25
Resim 2: Kan ve dışkı örneklerinin saha koşullarında toplanması.....	27
Resim 3: Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da mevcut yarı otomatik koagülometre ve santrifüj cihazı.....	29
Resim 4: Koagülasyon testleri için kullanılan solüsyonlar	30
Resim 5: İshalli buzağların farklı klinik görünümü ve enfeksiyöz etkenlere ait hızlı test kitleri ile tanısı.....	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Neonatal buzağlarda ishale neden olan etkenler ve günleri.....	5
Tablo 2. Septisemi skorlaması.....	10
Tablo 3. Septisemi skorlama tablosu.....	11
Tablo 4. DİK'in nedenleri.....	14
Tablo 5. Çalışma kapsamına alınan işletme/buzağlara ait demografik bilgiler.....	21
Tablo 6. Tez kapsamında yer alan buzağların yaş ve cinsiyetleri.....	23
Tablo 7. Klinik muayene protokolü.....	24
Tablo 8. Sağlıklı ve ishal buzağlarda (enfektif ishal ve non-enfektif ishal) koagülasyon parametreleri.....	32
Tablo 9. Tüm buzağı gruplarına ait koagülasyon parametreleri.....	33

ÖZET

NEONATAL İSHALLİ BUZAĞILARDA KOAGÜLASYON PROFİLİ

Künyeli A. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı Tezi, Aydın, 2016.

Bu çalışmada neonatal ishalli buzağılarda koagülasyonprofilindeki muhtemel değişikliklerin incelenmesi, böylelikle yangı (enteritis) nedeniyelekoagülasyon parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten, daha önce veteriner hekim tarafından hiçbir şekilde sağaltım uygulanmamış 1-28 yaş aralığında toplam 78 (64 hastave 14 sağlıklı) buzağı araştırma kapsamına alındı. Bovid-5 katı fazlı immunokromatografi yöntemi ile çalışan hızlı test kitleri aracılığıyla tanı konulan olgular öncelikli olarak sağlıklı, enfekte ve non-enfekte olarak 3 ana grup olarak değerlendirilse de,mono-enfeksiyona ilişkin 4 grup, ko-enfeksiyona bağlı olarak 1 grup ve non-enfeksiyona bağlıda 1 grup altında oluşturuldu. İlgili olgular, ana gruplara (her grupta n=en az 7) ayrılarak I. grup (*E. coli* ile enfekte, n=7), II. grup (*Rota virüs* ile enfekte, n=7), III. grup (*Cryptosporidium*sp.ileenfekte, n=13), IV. grup (*Giardiasp.*ileenfekte, n=17), V. grup (non-enfeksiyoz, n=13), VI. grup (ko-enfekte, n=7) olarakhasta buzağılar yer aldı, kontrol olarak ayrılacak VII. grupta ise (n=14) ise sağlıklı buzağılar yer aldı.

Fiziksel muayenede ishalin akut/kronik tabiatına göre değişen derecelerde dehidrasyon, dışkı kıvam, renk ve kokusu değişken kalp frekansı, solunum sayısı, emme refleksi ve vücut ısısında değişiklikler mevcuttu. Enfekte buzağılarının dışkı kıvamının pastöz- sıvı şeklinde olduğu gözlemlendi. Dışkı renkleri genelde açık sarı ve sarı tonlarında etiyojiye bağlı olarak giardiazisli buzağılarda gri-beyaz/gri-kahverengi renginde, cryptosporidoziste sarı-pastöz kıvamda, *E.coli*'ye bağlı ishallerde kanlı dışkılama gözlemlendi.

Üç farklı majör gruplar arası değerlendirmede ortalama PT değerleri açısından sağlıklı ve nonenfektif ishalli buzağı grupları arasında istatistiksel bir fark olduğu (p=0.026) buna karşın sağlıklı grup ve enfektif ishalli buzağı grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. Ortalama APTT değeri arasında gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark görülmedi.

Ortalam FIB düzeyleri arasında istatistiksel manada sağlıklı buzağı grubu ile enfektif ishallerli buzağı grubu arasında fark olduğu ($p=0.051$) saptandı.

Çalışmada yer alan her bir grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortalama PT değeri açısından koenfekte ishallerli buzağı grubu ile nonenfekte ishallerli buzağı grubu arasında istatistiksel anlamda bir fark ($p=0.042$) bulundu. FIB düzeyleri arasında ise sağlıklı buzağı grubu ile *Cryptosporidiosis*'e bağlı ishal olan buzağı grubu arasında istatistiksel anlamda fark ($p=0.012$) olduğu dikkat çekti.

Sonuç olarak neonatal ishallerli buzağılarda özellikle ko-enfeksiyon durumlarında PT değeri açısından, *Cryptosporidiosis*'e bağlı ishal olan buzağılarda da FIB konsantrasyonları açısından değerlendirme yapılması gerektiği söylenebilir. Özellikle saha koşullarında Veteriner Hekimlerimiz hemostatik ya da koagülasyon profilini değerlendirmedikleri durumlarda hiperfibrinojeneminin gelişebileceği, buna bağlı olarakta sağaltım protokollerinde nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcük: Neonatal buzağı, ishal, koagülasyon

SUMMARY

COAGULATION PROFILESIN NEONATAL DIARRHEIC CALVES

**Künyeli A. Adnan Menderes University Health Sciences Institute Internal Medicine
Master'sThesis, Aydın, 2016**

In the present study, the aim was to determine the probable alterations in coagulation profile in neonatal calves and to those of detecting relationship between inflammation (enteritis) and coagulation parameters

A total of 78 (64 diseased and 14 healthy) calves, of several breed, age and of both sexes, to those of not treated previously by Veterinary surgeons, were enrolled. Firstly, thoroughly by Bovid solid-phase immunocromatographic method rapid test results were enrolled into 3 major groups, whereas mono-infected 4 groups, co-infected 1 group and non-infected 1 group were subclassified. Related cases were subdivided into major groups (n=7 in each), I. group (*E. coli* infected), II. group (Rotavirus -infected), III. group (*Cryptosporidium sp.* infected), IV. group (*Giardia sp.* infected), V. group (non-infected), VI. group (co-infected) including sick calves, whereas healthy calves left as control were enrolled in group VII (n=14).

At physical examination, depending on the acute or chronic nature of diarrhea, variable levels of dehydration, fecal consistency, color and smell of stool, heart frequency rate, respiratory rate, sucking reflex, and some differences in body temperature were found. It was detected that the feces of infected calves was pasteous liquid. The feces generally characterized by light yellow -yellow color depending on etiology, as grey-white/grey brown in calves with giardiasis, yellow pasteous in cryptosporidiosis infected cases, and bloody stool in diarrheic calves with *E.coli*.

Among evaluation of 3 major groups regarding mean PT level there was statically difference ($p=0.026$) between healthy and infected diarrheic calves, whereas there was no statically difference between healthy and infected the calves with diarrhea. Mean APTT levels presented no statistical difference among groups. Mean FIB levels revealed differences ($p=0.051$) between healthy and infected diarrheic calves in terms of statistics.

In the current study, as the each groups was evaluated as in terms of the average of PT level, revealed statically difference between co-infected group and non-infected group ($p=0.042$)

and also it stood out that there was statically difference between healthy calves and the diarrheic calves with Cryptosporidiosis ($p=0.012$).

In conclusion, it may be suggested that inco-infected calves with diarrhea PT values, in diarrheic calves infected with cryptosporidiosis FIB values should be analyzed. Especially, at field conditions, the veterinarians should consider that in cases which haemostatic or coagulation profiles might not be not evaluated, hyperfibrinogenemiamayexist, as a consequenonsteroidal anti-inflammatory drug choices might be taken into account.

Keywolds: Neonatal calves, diarhea, coagulation.



1. GİRİŞ

Neonatal buzağılarda görülen ishal; çeşitli enfeksiyöz ajanlarla tek başına veya kombine enfeksiyon, konakçı faktörleri, çevre yönetim uygulamaları ve beslenme gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerle ilişkili kompleks ve multifaktöriyel etiyojiye sahip önemli bir hastalıktır (Blanchard, 2012). Yeni doğanlarda ishal yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğu için dünyada ve ülkemizde önemli sürü problemleri arasında olduğu bildirilmiştir (Rodostits ve ark, 1999; House ve ark, 2011). İshallere bağlı olarak küçük ölçekli işletmelerde ölüm oranları %10-15 olmakla birlikte %50'ye kadar varabilen kayıpların olduğu bilinmekte sürü sağlığı kontrol programlarının olduğu hayvancılık işletmelerinde ise bu oranın % 1-8 arasında değişkenlik göstererek yine yüksek ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Septisemi neonatal buzağılarda doğumu takiben ilk 2 hafta içerisinde ölüm nedeni olarak bilinmektedir (Aldridge ve ark, 1993; Constable, 2004). 2006 yılında buzağı ölümleriyle ilişkili ekonomik kayıplar, buzağı üretimi yılda 280000 baş olan Norveç'te yaklaşık 10 milyon Amerikan doları olarak hesaplandığı bilinmektedir (Østerås ve ark, 2007).

Günümüzde neonatal buzağı ishalleri ve ilişkili koagülasyon bozukluklarına dair literatür taramalarında kısıtlı bilgi mevcuttur. Şiddetli enfeksiyon ya da travmaya cevap olarak şekillenen akut inflamasyon (yangı) koagülasyonun sistematik olarak uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır (Levi ve ark, 1999; Esmon ve ark, 1999). Vücutta periferik bir enfeksiyon durumunda mononükleer fagositik hücreler, proinflatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α) artar (Todd ve ark, 2010). Bunu destekler mahiyette, neonatal buzağı ishal kompleksinde NSAİ ilaçlardan meloksikamın başarıyla kullanılması enjeksiyon uygulanan buzağılarda iştah ve genel performansın hızla düzelmesi, ishal ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (Todd ve ark, 2010).

Bu çalışmada neonatal ishalleri buzağılarda koagülasyon profili incelenerek (PT, APTT, FIB), ishalin koagülasyon parametrelerinde ne gibi değişikliğe sebep olabileceği ve neticelerinin nasıl sonuçlanacağını belirlemek amaçlanmıştır, elde edilecek bulguların neonatal ishalleri buzağılarının sağaltımında yarar sağlayabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Buzağılarda İshal

Buzağı ishalleri sığır yetiştiriciliğinde yaygın olarak görülen, ciddi ekonomik kayıplara neden olan önde gelen sorunlardan biridir. Amerika Ulusal Hayvan Sağlığı Monitorizasyon Sisteminin 2007 yılı verilerine göre buzağı ölümlerinin, süten kesilmeyen buzağının %57'sinin ishale bağlı olduğu ve çoğu vaka bir aylık yaştan küçük olan buzağılarda görüldüğü bildirilmektedir(USDA, 2007). Hastalığın gelişiminde multiple enterik patojenler rol oynamaktadır (virus, bakteri, protozoonlar vb). Bazı vakalarda tek bir öncü patojen hastalığa neden olurken, bazı vakalarda da ko-enfeksiyonlar sıklıkla meydana gelir. Her bir patojenin prevalansı ve hastalık insidensi çiftliklerin coğrafik konumuna, çiftlik yönetim uygulamalarına ve sürü büyüklüğüne göre farklılık gösterebilmektedir(Bartels ve ark, 2010; Izzo ve ark, 2011).

Neonatal buzağılarda görülen ishal; çeşitli enfeksiyöz ajanlarla tek başına veya kombineenfeksiyon, konakçı faktörleri, çevre yönetim uygulamaları ve beslenme gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerle ilişkili kompleks ve multifaktöriyel etiyolojiye sahip önemli bir hastalıktır(Blanchard, 2012). Buzağı yetiştiriciliği bilimsel ve teknolojik açıdan çok büyük gelişmeler göstermesine rağmen, buzağı ishalleri günümüzde üreticiler için halen oldukça mühim bir ekonomik kayıp sebebidir (Cho ve ark, 2014). Neonatal buzağı ishallerinin dünya çapında çiftliklerde yaygın sağlık ve refah problemi olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur(De la Fuente ve ark, 1999; Castro-Hermidave ark, 2002; Bazeley, 2003). Buzağı ishalleri işletmelerdeki hastalık ve ölümün en önemli sebebidir. İshallerde yapılan koruyucu ve sağıltım giderleri, iş gücü, gelişme geriliği ve mortalite hem süt hemde besi çiftlikleri için çok büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Ok ve ark, 2009). 2006 yılında buzağı ölümleriyle ilişkili ekonomik kayıplar, buzağı üretimi yılda 280000 baş olan Norveç'te yaklaşık 10 milyon Amerikan doları olarak hesaplandığı bilinmektedir(Østerås ve ark, 2007).

İshallere bağlı olarak küçük ölçekli işletmelerde ölüm oranları %10-15 olmakla birlikte %50'ye kadar varabilen kayıpların olduğu bilinmekte sürü sağlığı kontrol programlarının olduğu hayvancılık işletmelerinde ise bu oranın % 1-8 arasında değişkenlik göstererek yine yüksek ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Septisemi neonatal buzağılarda doğumu takiben ilk 2 hafta içerisinde ölüm nedeni olarak bilinmektedir (Aldridge ve ark,

1993; Constable, 2004). Kore’de %53.4’lük bir mortalite oranı saptanmıştır (Hur ve ark, 2013). Yeni doğanlarda ishal yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğu için dünyada ve ülkemizde önemli sürü problemleri arasında olduğu bildirilmiştir (Rodostits ve ark, 1999; House ve ark, 2011). Sığırcılık endüstrisinde sürü yönetimi, hayvan olanakları, koruma, besleme ve biyofarmötik kullanımda büyük gelişmeler olsa da, buzağı ishalleri, hastalığın multi-faktöriyel doğasına bağlı olarak hala süre gelen bir problemdir. Salgınlar görülmeden önce buzağılama periyodunda buzağı ishallerinde koruma ve kontrolünde hastalığın multiple patogeneze sahip olduğu, ko-enfeksiyonların, çevre ve beslenme faktörlerinin çok iyi analiz edilmesi gerektiği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur(Cho ve ark, 2013).

2.1.1. Etiyoloji

Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan neonatal buzağı ishali, dünya çapında çiftliklerinde yaygın refah ve sağlık problemidir (De la Fuente ve ark, 1999; Castro-Hermida ve ark, 2002; Bazeley,2003). Neonatal buzağılarda ishal kompleks bir etiyolojiye sahiptir. İshalin ortaya çıkmasında yetersiz kolostrum alınması, enfeksiyöz ajanlara maruz kalma, uygun olmayan bakım ve beslenme koşullarının rol aldığı bilinmektedir (Tyler ve ark, 1998). Geleneksel bilim neonatal buzağı ishalinin enteropatojenler ve çevre faktörleri arasındaki karmaşık etkileşim ile belirlendiğini varsaymakta ve her faktörün katkısının tespit edilmesini önem görmektedir. Bu sebepten diyagnostik ve kontrol stratejileri uygulanabilir. Bazı yazarlar ko-enfeksiyonların varlığında ishalin şiddetinin arttığını ön görmektedir(De la Fuente ve ark, 1999). Yetersiz kolostrum alımı, barınma tipleri ve iyi olamayan hijyen koşulları gibi çevresel ve hayvancılık uygulamaları buzağı ishalleri için risk faktörleri olarak göz önünde bulundurulmadır (Waltner-Toews ve ark, 1986; Quigley ve ark, 1995; Bazeley, 2003). Anılan sebeplerden ötürü, multifaktöriyel doğaya sahip olan, neonatal buzağı ishali için risk faktörlerinin belirlenmesi, ideal olarak karşılaştırmalı laboratuvar bulgularını ve çok değişkenli analizleri içermektedir (Mawly ve ark, 2015).

Buzağı ishallerindeki enfeksiyöz faktörlerin bakteri, virüs ve protozoonlar olduğu birçok bilimsel yayında saptanmıştır (Smith, 2009; Bartels ve ark,2010). Neonatal sepsiseminin meydana gelmesinde etkili olan asıl etkenin *E.coli* olduğu çok uzun yıllardır bilinmekle beraber klinik olarak hastalık ‘Koliseptisemi’ olarak adlandırılmıştır. Enterotoksijenik *Escherichia coli* (K99) ve *Salmonella spp.* suşları, Bovine Rotavirus (BRV), Bovine Coronavirus (BCV) ve *Cryptosporidium parvum* yaygın olarak rapor edilen neonatal

buzağı ishalleri ile ilişkili endemik mikroorganizmalardır (Lanz Uhde ve ark, 2008; Bartels ve ark, 2010; Izzo ve ark, 2011). İlâveten yapılan çalışmalarda *E.coli* dışında *Salmonella spp*, *Clostridium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Leptospira spp.*, *Actinobacillus spp.* gibi etkenlerinde rol aldığı bildirilmiştir (House ve ark, 2011). *E.coli* (K99) ishale sadece yaşamın ilk haftasında sebep olurken, *BRV*, *BCV*, *C. parvum* ve *Salmonella spp.* aynı zamanda yaşı büyük olan buzağıları da etkiler (Bazeley, 2003; Foster ve ark, 2009; Gulliksen ve ark, 2009; Izzo ve ark, 2011). Ayrıca *Reo viruslar*, *BVD*, *Adenovirus*, *Parvavirus*, *Astrovirus*, *Calcivirus*, *Bredavirus*, *Coccidia sp.*, *Giardia sp.*, *Neoaskaris vitillorum*'unda ishale neden olduğu tespit edilmiştir (Turgut, 2000). Yapılan bir çalışmada ishalleri buzağılardan 1-5 günlük yaş aralığında sadece *E.coli* (K99), 21 günlük buzağılarda ise *C. parvum* ve *BRV* izole edilmiştir. *Bovine Corona Virus* bazı ülkelerde patojenik olarak bilinmesine rağmen (Lanz ve ark, 2008; Izzo ve ark, 2011), bazı çalışmalarda *Bovine Corona Virus* ile ishal arasında birebir ilişki bulunmadığıda bildirilmiştir (Björkman ve ark, 2003; Okur ve ark, 2007; Bartels ve ark, 2010).

İshalin enfeksiyöz olmayan nedenlerini, buzağıya ve çevresel şartlara bağlı faktörler olarak sınıflandırmak mümkündür. Anaya bağlı faktörlerden başlıcaları; kuru dönemin olmaması veya kısa olması, yetersiz beslenme, gebelik esnasındaki transferler, güç doğumlar, doğumda hijyen kurallarına uyulmaması ve post partum gelişen hastalıklardır. Yavruya bağlı faktörler; doğum sonrasında göbek kordonunun uygun şekilde bağlanmaması, yeter seviyede kolostrum alınmayışı, bağışıklık sisteminin cevap verecek düzeyde gelişmemesi, elektrolit dengesinde bozulma ve yavrunun doğduktan yakın zamanda farklı yere nakledilmesi olabilir. Çevresel faktörler olarak; işletmede yeterli hijyen bulunmaması, değişik yaş gruplarındaki buzağıların aynı ortamda barındırılması, buzağıların barındırıldıkları ortamın havadar olmayışı ve kalabalık oluşu, bozuk ve ortamda sabit ısıda olmayan süt ile beslenmeleri, kolostrum yerine buzağıya süt ya da mama ikame edilmesi gibi sebepler sıralanmaktadır. (Fecteau ve ark, 1997; Radostits ve ark, 2007). Bağımsız çevresel ve konakla ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada neonatal buzağı ishali ile kadın bakıcının varlığı arasındaki negatif ilişki gözlemlendiği raporlarla bildirilmiştir (Hartman ve ark, 1974; Losinger ve ark, 1997). Kadın çalışanların, erkek olanlara oranla daha etkin koruma sağlayabileceği öngörüsü başka bir deneysel çalışmada da benzer şekilde ortaya konulmuştur (Gonzalez ve ark, 2010). Anaçların aşılması ile özel kolostrial immunoglobulin içeriği arttığından gebeliğin son evrelerindeki süreçte uygulanması gerektiği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda aşılanmayan çiftliklerde ishalin görülmesi aşılanan çiftliklerden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. (Waltner-Toews ve ark, 1986; Frank ve ark, 1993; Bendali ve ark, 1999).

İshalli buzağuların barınak koşullarına göre değerlendirildiği bir çalışmada açık ve yarı açık buzağı barınaklarında ishalin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Soğuk havaya maruz kalmanın buzağularda indigesyo ve ishal için predispoze bir faktör olduğu bilinmekle birlikte, barınak koşullarının buzağı sağlığını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. (Fayer ve ark, 2000) Doğum sonrasına ilk 2-6 saat içerisinde anneden direk kolostrum alınması ile depolanmış, saklanmış kolostrum verilmesi kıyaslandığında anadan alınan ilk kolostrumun ishalin engellenmesinde daha etkin rol aldığı bilinmektedir. Bu faktörler bağımsız olarak yada belirlenemeyen enfeksiyon etkeninin varlığı yoluyla etkileyebildiğinde ayrıca düşünülmelidir. Yine de kolostrum alımını ertelemek, intestinal immunoglobulin ve yağda çözünebilen vitamin emilimini azaltmaktadır. Farklı çalışmalarda ilk kolostrumun doğum sonrasında olabildiğince en kısa sürede verilmesinin önemi vurgulanmaktadır (Bellizoni ve ark, 1989; Fayer ve ark, 2000; Bazeley, 2003). İlginç şekilde buzağı beslenmesinde atık süt kullanılan işletmelerde ishalli buzağı sayılarında azalma gözlemlenmiş, nedeni araştırıldığında ise antibiyotik sağaltımı yapılmış ineklerin sütlerinin kullanıldığı anlaşılmıştır. Bu tarz beslemenin potansiyel bir faydasının olmasının yanında ilerde antimikrobiyal bir direnç gelişebileceği yapılan eski tarihli bir çalışmada belirtilmiştir (Chardavayne ve ark, 1979). Dışkının sulu olması ile enteropatojenler arasında da hiçbir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Bartels ve ark, 2010). Neonatal buzağularda sıklıkla ishale neden olan etkenler ve görüldükleri yaş aralığı tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo1. Neonatal buzağularda ishale neden olan etkenler ve günleri (Rodostits ve ark, 2007)

Etken	Yaş Aralığı (gün)
<i>Enterotoksijenik E.coli</i>	<3
<i>Bovine Rotavirus</i>	5-15
<i>Bovine Coranavirus</i>	5-21
<i>BVD, Parvovirus</i>	14-30 ve üstü yaşlar
<i>Salmonella</i>	5-42
<i>Cl. perfringens tip B ve C</i>	5-15
<i>Eimeria spp.</i>	>30
<i>Giardia sp.</i>	10-30 (genellikle)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	7-21

2.1.2. Patogenezis

İshalin meydana gelmesinde oldukça fazla sayıda farklı neden sıralansa da ishalin patogenezinde birkaç mekanizma rol alır. Şöyleki;

1. malabsorpsiyon ve neticesinde meydana gelen ozmolarite artışı,
2. hipersekresyon,
3. barsakta motilite değişiklikleri,
4. barsaktaki permeabilite bozukluklarıdır (Ok ve ark, 2006; Şen ve ark, 2013).

Barsaktaki içeriğin geçişinin hızlanması ile bağırsak motolitesindeki artış ishalin oluşmasında ve şiddetlenmesinde rol oynadığı bilinmekte, bunun dışındaki olgularda ise hipomotilite geliştiği bilinmektedir(Kaske, 1994). İnce bağırsakta geçerli olan mekanizma sonrası mevcut içeriğin ve suyun hızlı bir şekilde kalın bağırsağa geçerken, kalın bağırsağın mevcut resorpsiyon kapasitesini aşabilmektedir. Bunun sonucu kalın bağırsağın suyu çekerek dışkıyı belli bir kıvama getirme yeteneği azalmaktadır (Şen ve ark, 2013). İnce bağırsaktaki bu geçişin hızlı olması malabsorbsiyon sonucu kalın bağırsaktaki flora ile patolojik bir fermentasyon oluşturur ve dışkıda osmatik dengenin bozulması ishale neden olabilmekte ya da şiddetini arttırabilmektedir(Moon, 1978).

Ozmotik ishal, hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan sebeplerden kaynaklanmaktadır. Viral etkenlerin birçoğu midenin asit sekresyonundan kendini koruyarak bağırsağa kadar gelir ve burada bağırsak epiteline tutunmak suretiyle villus atrofisine neden olmaktadır (Mcmurray ve ark, 1978). *Bovine Rotavirüs* genellikle 1- 2 haftalık yaştaki buzağılarda ishale neden olur (Foster ve ark, 2009). Buzağılarda süt alımı, gastrointestinal pH düzeyini geniş bir aralığa çıkarır ve hayatta kalan rotavirus için intestinal epitel hücrelerin enfeksiyonu için iyi bir ortam sağlayabilir(Dhama ve ark, 2009). Virus 12-24 saat gibi çok kısa bir inkubasyon periyoduna sahiptir ve etkilenmiş buzağılarda perakut ishale neden olabilir. Buzağılar bir kez enfekte olduğunda 5-7 gün boyunca dışkı yoluyla çok miktarda etkeni dışarıya atmaktadır. Çevre kontaminasyonu ile ahırdaki diğer hayvanlarda enfektif hale gelirler. Virüs ince bağırsak villus epitel hücrelerinin sitoplâzmasında çoğalır. Villuslardaki olgun enterositlerin tahribatı, hasar gören hücrelerden vazoaktif bileşenler yoluyla enterik sinir sisteminin aktivasyonu, ve viral bir enterotoksin sekresyonu rotavirus enfeksiyonuna bağlı malabsorbtiif ishale neden olur. Viral enfeksiyon villus atrofisine sebep olur ve genellikle ince bağırsakların kaudal kısmı etkilenir (Steele ve ark, 2004; Martella ve ark, 2007). *Bovine coronavirus* 1-2 haftalık yaştaki buzağılarda ishal başta olmak üzere, yetişkin hayvanlarda hemorojik ishali kış dizanterisi ve hem yetişkin sığırlarda hemde buzağılarda

görülen respiratör hastalıklara neden olmaktadır(Liu ve ark, 2006; Cho ve Yoon, 2014). Virüsün spike proteini (S) antikorları nötralize etme yeteneğinin yanı sıra virusun girişinde ve patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Liu ve ark, 2006). S proteini, iki alt-birimden (S1 ve S2) oluşur ve virüs-konak etkileşimi için çok önemlidir. S1 alt birimi, konak hücre reseptörlerine virüsün bağlanmasını kolaylaştırırken, S2 alt birimi, viral zarf ile konak hücresel membranlarının birleşmesinde fonksiyonu vardır(Yoo ve ark, 1991).Viral enfeksiyon genellikle ince bağırsakta başlar ve kolonunun tamamına kadar yayılabilmektedir. Mikroskobik olarak, etkilenmiş ince bağırsak villileri ile kolon kriptleri atrofik, lamina propria ise nekrotik hale gelir. İlk başta virüsün S proteini ve hemagglutinin-esteraz (HE) proteini intestinal epitel hücrelere tutunur ve kaynaşır(Schultze ve ark, 1991). Virüs enterositlerde replike olur, yeni nesil virüsler normal sekresyon mekanizması ve hücre lizisiyle yayılır. Kript enterositleri etkilense de, virüsün öncelikli hedefi olgun villuslu epitelyum hücrelerdir. Etkilenen hayvanların klinik belirtileri kript enterositlerindeki hasara bağlı olarak uzun sürer (Schultze ve ark, 1991). *Cryptosporidium parvum*, mikrovilluslara tutunarak enterositlerin yıkılmasına neden olur. Önemli ishal etkeni olan *C.parvum* ince bağırsağın son bölümünden kalın bağırsakların hemen hemen tüm villuslarına yerleşerek ishale neden olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Heyman, 2000).

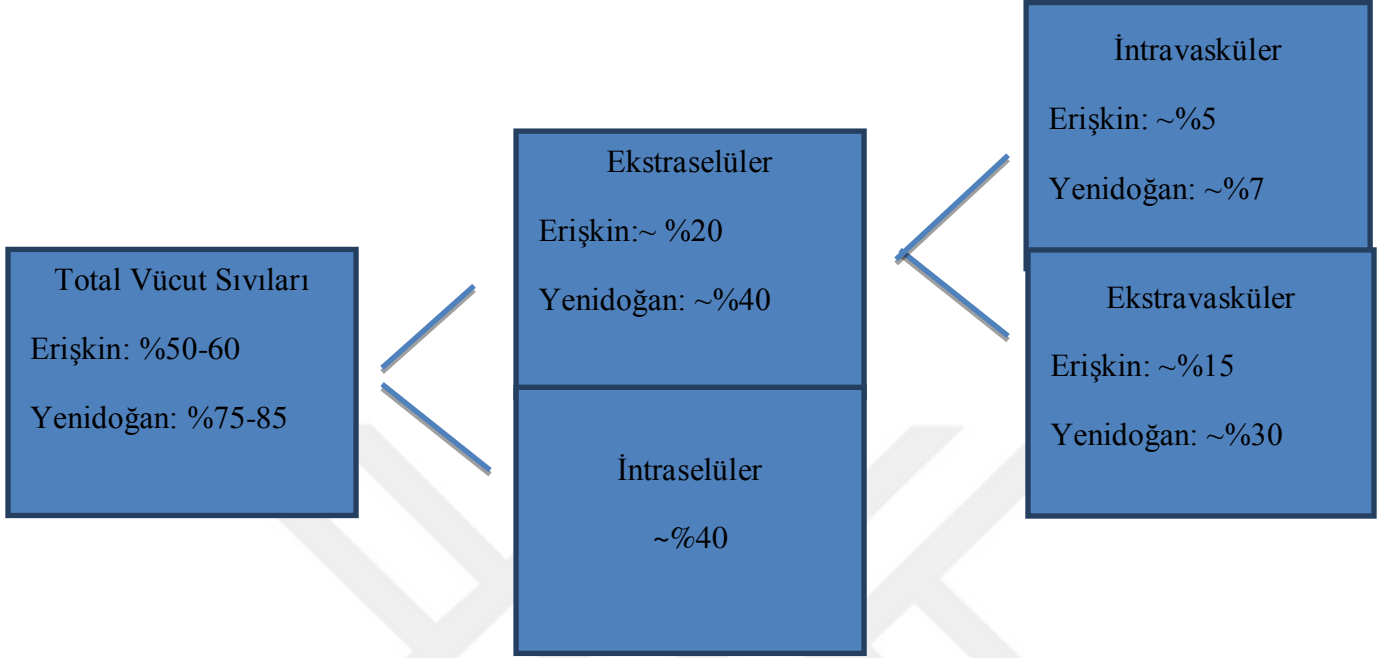
Sekretorik ishal, bağırsak epitellerindeki Na-K sisteminin gastrointestinal kanala sıvı ve iyon aktarımı sonucunda, sekresyonun absorpsiyondan daha fazla olması sonucunda meydana gelmektedir (Heyman, 2000). *E. coli* hayvanların intestinal mikroflorasında normal olarak bulunan başlıca bir unsurdur ve normal mikroflorasından patojenik boyamayla ayrıştırılmasının temelinde virulans faktörlerinin ürünleri ve onların patotiplerinin sınıflandırılmasına olanak sağlayan, hastalığa sebep olan identifikasyon mekanizmaları yatar. Enterotoksijenik *E. coli* bağırsak lümeni içerisine sıvı hipersekresyonuna neden olur. Enteropatogenik *E. coli*, intestinal lezyonlara neden olur ve bakterinin enterosite tutunmasına aracılık eden bir dış membran proteini üretir, mikrovillusları yıkımlar ve hipersekresyona neden olur. Enterohemorajik *E. coli* kasılmalara, ıkmalara neden olan insanlarda heolitik üremik sendrom veya hemorajik kolitise neden olur (Debroy ve ark, 2001; Mainil, 2013). İshal olgularında sekresyonun hızlı emilimin ise yeterli miktarda olmadığından dolayı başta dehidrasyon olmak üzere asit-baz dengesi ve elektrolit bozukluklarına neden olmaktadır (Gustafson ve ark, 1978).

2.1.3. Klinik Bulgular

Buzağılardaki ishal olgularında derinin elastikiyetine, gözlerin göz çukurluğuna çöküp çökmediğine (enofthalmus), mukoza ve konjunktivanın rengine, beden ısısına, kalbin ritmine, kapillar dolum zamanına, emme refleksinin olup olmadığına, dışkının renk, kıvam ve kokusuna dikkat edilerek muayene edilmelidir (Klee, 1989; Kaske 1994; Hartmann, 1995; Constable, 2004; Turgut 2000). Dehidrasyon belirlenmesinde enofthalmus ve boyun bölgesindeki derinin elastikiyet durumu veteriner hekime fikir vermektedir. Göz küresinin orbita içerisine çökmesi kaşeksi gibi durumlarda yanlış fikir uyandıracak da göz önünde bulundurulmalıdır. İshalli buzağıda, derinin elastikiyeti dehidrasyonun belirlenmesinde sık ve güvenilir şekilde bilgi vermektedir (Constable, 2004; Smith, 2009). İshallerde hastalığın süre ve şiddetine göre buzağılarda genel durumun bozulmasına, su ve gıda alımının azalması ya da kesilmesine, vücut ısısının düşmesine ve buzağının belirgin bir depresif hal almasına neden olmaktadır. Bu bulguların ortaya çıkmasındaki temel sebep ishale neden olan temel etkenden daha ziyade ishalin meydana getirdiği vücuttaki değişikliklerdendir ki, bunların en önemlisi metabolik asidozdur (Kaske, 1994; Rademacher ve ark, 2002; Kaske ve ark, 2003; Trefz ve ark, 2012). Metabolik asidozun belirlenmesindeki en önemli belirteç kan gazı analizidir (baz açığı ve kan pH'sı). Kan gazı bakılmadığı durumlarda plazma veya serumdan total karbondioksit ölçümünde kullanılabilir. Metabolik asidozun şiddeti ile dehidrasyon arasında her zaman doğru orantı olmadığı da bilinmektedir (Constable ve ark, 1998; Constable, 2000; Constable, 1999 Güzelbektas ve ark, 2007). Saha şartlarında laboratuvar verileri kullanımının zor olması durumu göz önüne alındığında metabolik asidoz klinik bulgular temelinde değerlendirilmelidir. Klinik bulguları benzer olan 0-7 günlük buzağılar, 7 günlükten daha büyük yaşta olan buzağılara göre daha az asidemik olduğu yapılan araştırmada ortaya konulmuştur (Grove-white ve ark, 1993; Nakagava ve ark, 2007; Naylor, 1989; Trefz ve ark, 2012; Naylor, 2006). Ancak yapılan başka bir çalışmada buzağının yaşı ile metabolik asidoz arasında bağlantı olmadığı söylenmiştir (Belino ve ark, 2012).

Vücutta hemostazisin sağlanabilmesi için vücut sıvılarının belirli düzeyde sabit tutulması gerekmektedir (Hartmann, 1991; Belino ve ark, 2012). Vücut sıvılarındaki dağılım diğer canlılarda olduğu gibi buzağılarda ve erişkin sığırlarda farklılık göstermektedir. Vücuttaki sıvı miktarı yaş, beslenme ve cinsiyete görede değişiklik göstermektedir. Neonatal buzağılarda doğumu takiben ilk bir hafta içerisinde vücut ağırlığının %75-85 gibi bir sıvı

oranına sahip olduğu, ilerleyen yaşlarda bu oranın azaldığı bilinmektedir (Hartmann ve ark, 1984). Vücut sıvılarının dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Vücut sıvılarının dağılımı (Hartmann ve ark, 1995)

Dehidrasyon; basit anlamda vücut sıvılarında azalma ile birlikte genellikle hipovolemi ile seyreden bir semptom olarak tanımlanabilir (Fürl, 2002). İshal sonucunda oluşan dehidrasyonda, hücre sıvılarında azalma meydana gelirken, hücre içi sıvıda değişiklikler meydana gelmektedir (Constable ve ark, 1998; Smith, 2009). İshalle birlikte vücuttan yüksek oranda sıvı- elektrolit kaybı meydana gelmekte, ilerleyen olgularda yaşamı tehdit eden duruma sokabilmektedir (Kaske, 1994). İshale bağlı ekstraselüler sıvıda % 15 civarındaki bir kayıp klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olurken, % 30’a yaklaşan kayıplarda ölüm şekillenmektedir (Hall ve ark, 1992; Kaske, 1994). Vücut ağırlığındaki değişim dehidrasyon hakkında doğru sonuç verebilir. İshal öncesi ve sonrasında buzağların vücut ağırlıklarının ölçüldüğü çalışmalarda ağırlıktaki % 1-5 azalma hafif şiddette dehidrasyonun, % 6-8 azalma orta şiddetli dehidrasyonun ve % 9-11 azalma şiddetli dehidrasyonun göstergesi olduğu ortaya konulmuştur (Lewis ve ark, 1972; Constable, 2004). Vücut ağırlığın % 12-14’ünü kaybeden buzağların ise öldüğü başka araştırmalarda bildirilmiştir (Naylor ve ark, 2006; Smith, 2009; Şen ve ark, 2013). Ancak buzağların ishalden önceki vücut ağırlığı genelde bilinmediği için, deneysel çalışmalar dışında kullanımı pratik değildir (Şen ve ark, 2013). Buzağı ishallerinde

sıvı kaybının yanında diğer önemli sorunda sepsisemidir. Dehidrasyona bağlı meydana gelen hipovolemi sonrası bağırsaklardan portal vene bakteri geçişi olur. Bu olayın gerçekleştiği buzağılarda ishale ek olarak pnömoni, eklem ve göbekte şişkinlik, sinirsel semptomlar vb. görülür ve genellikle bunlar neonatal buzağılarda ortak belirtilerdir (Berchtold ve ark, 1990; Kaske, 1994; House ve ark, 2011). Klinik bulgularla hastalığın adı konulmasına rağmen kesin sepsisemi denilebilmesi için belirli başlı kriterlerin hastada bulunması gerekmektedir (Fecteau ve ark, 1997). İlgili kriterler aşağıda Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sepsisemi skorlaması (Fecteau ve ark, 1997)

Kriter	Pozitif (+)	Negatif (-)
Kan kültürü büyümesi (hız)	<48 saat	>48 saat
Bakteri kültürü	Patojen	Kontamine
Tam kan sayımı	Evet	Hayır
Beyaz hücre sayımı	Artmış/azalmış	Normal
Fibrinojen konsantrasyonu	>5 g/L (>500 mg/dL)	<5 g/L (<500 mg/dL)
Bant nötrofiller (%)	>%2	<%2

*Üç kriterden 2 tanesinin olması durumunda hasta sepsisemili olarak kabul edilir (Fecteau ve ark, 1997)

İshalli buzağların % 30'unda sepsisemi olduğu rapor edilmiştir (Lofdtedt ve ark, 1999). İshale neden olan *E.coli* genellikle sepsisemiye neden olduğu bilinmektedir. İshalli olgularda ince bağırsaklarda devamlı artan *E.coli*'lere rastlanmakta ve bu da bakteriyeminin nedeni olarak gösterilmektedir (Constable, 2004). Akut meydana gelen sepsisemi klinik olarak çok spesifik değildir ve müdahaleye rağmen ölüm genellikle 12-48 saat içerisinde meydana gelmektedir (House ve ark, 2011). İshalle beraber seyreden sepsisemi durumlarında sıvı sağaltımına ek antibiyotik kullanılması gerekmektedir (Constable, 2004). Sepsiseminin belirlenmesine yardımcı olmak amacı ile tüm olası faktörlerin içerisinde olduğu bir modelde yapılan çalışmalarda ortaya konulmuş ve çiftlik hayvanlarında kullanılmak üzere geniş bir skorlama yapılmıştır (Fecteau ve ark, 1997). Bu skorlama aşağıda Tablo 3.'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Septisemi skortlama tablosu (Fecteau ve ark, 1997; Lofstedt ve ark, 1999)

Parametre	Lofstedt ve ark.(1999)	Fecteau ve ark.(1997)
<i>Klinik</i>		
Yaş	<5 gün	>7 gün
Fokal enfeksiyon	Var	Var
Duruş	Yatış	-
Emme refleksi	Zayıf	-
Dehidrasyon, ayakta durma yeteneği	-	Toplam skor
<i>Laboratuvar ve klinik</i>		
Glukoz	-	<5.6 mmol/L (<101 mg/dL)
Kreatinin (orta dereceli artış)	176-500 mmol/L(1-2 mg/dL)	-
Belirgin artış	>500 mmol/L	-
Nötrofil toksik değişim	>%1	-
Bant nötrofil	-	>%1
Fibrinojen	-	<3 g/L veya >8 g/L (<300 mg/dL veya >800 mg/dL)
Serum proteinleri	-	>55 g/L (5.5 g/dL) >45 g/L ve >55 g/L (>4.5 g/dL ve <5.5g/dL)
Pasif yetmezlik	Var	-
Yaş	-	>7 gün
Nabız	-	<100 veya >160
Solunum sayısı	-	>65
Fokal enfeksiyon	Var	Var
Duruş yeteneği	Yatay	0: ayakata, 3: yatmış
Emme refleksi	Zayıf	-

2.1.4. Tanı

İshal başta klinik bulgu olmak üzere tanısı rahat bir şekilde konulabilen bir hastalıktır (Fecteau ve ark, 1997). Kısa süre içerisinde şekillenen sıvı kaybı ve buna bağlı sekonder komplikasyonlar sonucunda buzağının ölümüne neden olabilmektedir(Hall ve ark, 1992; Radostits ve ark, 2007). Ölümünün önlenmesinde etiyolojik tanı büyük önem göstermektedir. Etkenin teşhisinde klasik olarak *E.coli* için bakteriyolojik ekimler, *rota* ve *corona virus* 'lar için poliakrilamit jel elektroforez, floresan antikor ve ELİSA, cryptosporidiosis ve giardiazisi için fekal boyama yöntemleri ve mikroskopik muayene kullanılmaktadır (Khan ve ark, 1991; Hall ve ark, 1992; Ragsdale, 2004; Radostits ve ark, 2007). Bilimsel ve teknolojik gelişmeler ışığında günümüzde ishale neden olan bazı etkenlerin dışkıda hızlı bir şekilde belirlenmesine yönelik immunokromotografik test kitleri ile laboratuvar ortamına gerek kalmaksızın yüksek spesifite ile bize yol göstereceği yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (Thorns ve ark, 1992; De la Fuente ve ark, 1998; Reschova ve ark, 2001; Al-Yousif ve ark, 2002; Muccio ve ark, 2004; Trotz-Williams ve ark, 2005; Klein ve ark, 2009).İmmunokromotografik test kitleri ile bakılan buzağı dışkılarında *Coronavirus*, *Rotavirus*, *E. coli* K99 ve *Cryptosporidium parvum* için % 86.7-100 oranında spesifite saptanmıştır. Sensitivite (duyarlılık) için *Coronavirus* %60-94.9, *E. coli* K99 % 93, *Rotavirus* % 70-100 ve *Cryptosporidium parvum* %75-100 gibi yüksek bir orana sahip olduğu belirtilen birçok çalışma yapılmıştır.*Giardia* için mevcut hızlı test kitleri üretici firmanın anektodal bilgisine göre %92'nin üzerinde duyarlılık ve %99 spesifite vermiş olup ELİSA bazlı bir yöntemle mevcut hastalığı tespit etmektedir. Saha şartlarında kolay ve pratik olan bu test kitlerinin kullanılmasıyla daha rasyonel bir sağaltım yapılabileceği konusunda ortak bir fikir ortaya konulmuştur (Thorns ve ark, 1992; De La Fuente ve ark, 1998; Reschova ve ark, 2001; Al-Yousif ve ark, 2002; Muccio ve ark, 2004; Luginbu ve ark, 2005; Trotz-Williams ve ark, 2005; Klein ve ark, 2009; Altuğ ve ark, 2013).

2.2. Yangı, İshal ve Koagülasyon Arasındaki İlişki

İnflamasyon kaynaklı koagülasyonun aktivasyonu durumlarında vasküler endotelial hücreler ana rol oynamaktadır. Dolaşımdaki sitokin seviyesinin artışına karşı endotelial hücreler cevap vermekte, ayrıca kendileri de sitokin salınımına sebep olabilmektedir (Cate, 1999). Bunun yanı sıra endotelial hücreler adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin

ekspresyonuna (açılımına), böylelikle gerek yangısal cevabın başlatılmasına gerekse koagülasyonun aktivasyonuna sebep olmaktadır. Buna karşın endoteliumun indirekt etkilerinin yanı sıra, endotelial hücrelerin fibrin oluşumunu başlatması ve düzenlenmesinde direkt etkileri bulunmaktadır (Aird, 2001; Levi ve ark, 2002). Şiddetli enfeksiyonlara yanıt olarak şekillenen akut inflamasyon, koagülasyonun sistematik olarak uyarılmasıyla son bulmaktadır (Levi ve ark, 1999; Esmon ve ark, 1999).Bunu destekler mahiyette, neonatal buzağı ishal kompleksinde NSAI ilaçlardan meloksikamın başarıyla kullanılması enjeksiyon uygulanan buzağılarda iştah ve genel performansın hızla düzelmesi, ishal ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (Todd ve ark, 2009; Todd ve ark, 2010).

2.3. Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı

Koagülasyon bozukluklarına bağlı kayıtlara geçen ilk klinik gözlem Celsus tarafından muayene ettiği bir hastasının yılan ısırmasına bağlı vücudunun birkaç yerinde kanamalar olduğunu görmesi sonucu olmuştur. Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren sepsis ve organ yetmezliği ile yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) arasında bağlantı kurulmuş, yapılan çalışmalarda çoklu organ yetmezliğine neden olan mikrovasküler trombozun DİK ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir (Ho ve ark, 2005). Yaygın damar içi pıhtılaşma diğer bir deyişle DİK; farklı sebeplere bağlı meydana gelebilen ve sınırlandırılması zor olan intravasküler koagülasyonun aktivasyonu, koagülasyon faktörlerinin seri şekilde tüketilmesi, küçük damarlarda fibrin oluşumu, trombin ve plazminin endojen üretimi ile belirlenen edinsel nitelikte patolojik ve klinik yansımaları mevcut bir bozukluktur (Andrew ve Montgomery, 1998). DİK başlı başına hastalık olmaktan ziyade altta yatan nedene bağlı şekillenen klinik bulgudur. Arteriol ve venüller tıkanıp beslediği organa gerekli oranda kan götüremediği durumlarda hemodinamik ve metabolik değişimlere yol açarak çoklu organ yetmezliğine sebep olmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu trombosit ve koagülasyon proteinlerinin tüketilmesine bu da kanama ve trombozise sebep olmaktadır(Prieto, 2002; Fernandez ve Bustamanete, 2005).

DİK durduk yere oluşmamakta, asidoz, şok, hipoksi, doku hasarı ve nekrozu gibi durumlarda oluşumunu uyarabilmektedir. Septisemi, yanlış kan transfüzyonları, enfeksiyon, yılan sokmaları, hemanjiomalar, malign tümörler DİK'in oluşumunda katkı veren nedenlerdir. DİK'te %60-70 oranında enfeksiyonların altta yatan sebep olduğu bildirilmektedir. DİK'in

ortaya çıkmasına neden olabilecek hastalık durumları Tablo4.'te gösterilmiştir (Andrew, 1998; Kramer ve ark, 2002; Cohen, 2002).

Tablo 4. DİK'in nedenleri (Cohen, 2002; Kramer ve ark, 2002)

Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Nedenleri	
Enfeksiyonlar ➤ Gram (+) ve Gram (-) bakteriler ➤ Riketsiyalar ➤ Virular ➤ Mantarlar ➤ Malarya Doku Hasarı ➤ Santral sinir sistemi travması ➤ Şok ve asfeksi ➤ Yanıklar ➤ Hipotermi ve hipertermi Maling Hastalıklar Venom ve Toksinler ➤ Yılan sokması ➤ Böcek ısırması Hiperpireksi ➤ Ensefalopati ➤ Hemorojik şok sendromu	Mikroanjopatik Bozukluklar ➤ Hemolitik-üremik sendrom ➤ Hemanjiomlar ➤ Şiddetli trombotik trombositik purpura Gastrointestinal Bozukluklar ➤ Şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalıkları ➤ Hepatitis Hereditör Trombotik Bozukluklar Diğer Nedenler

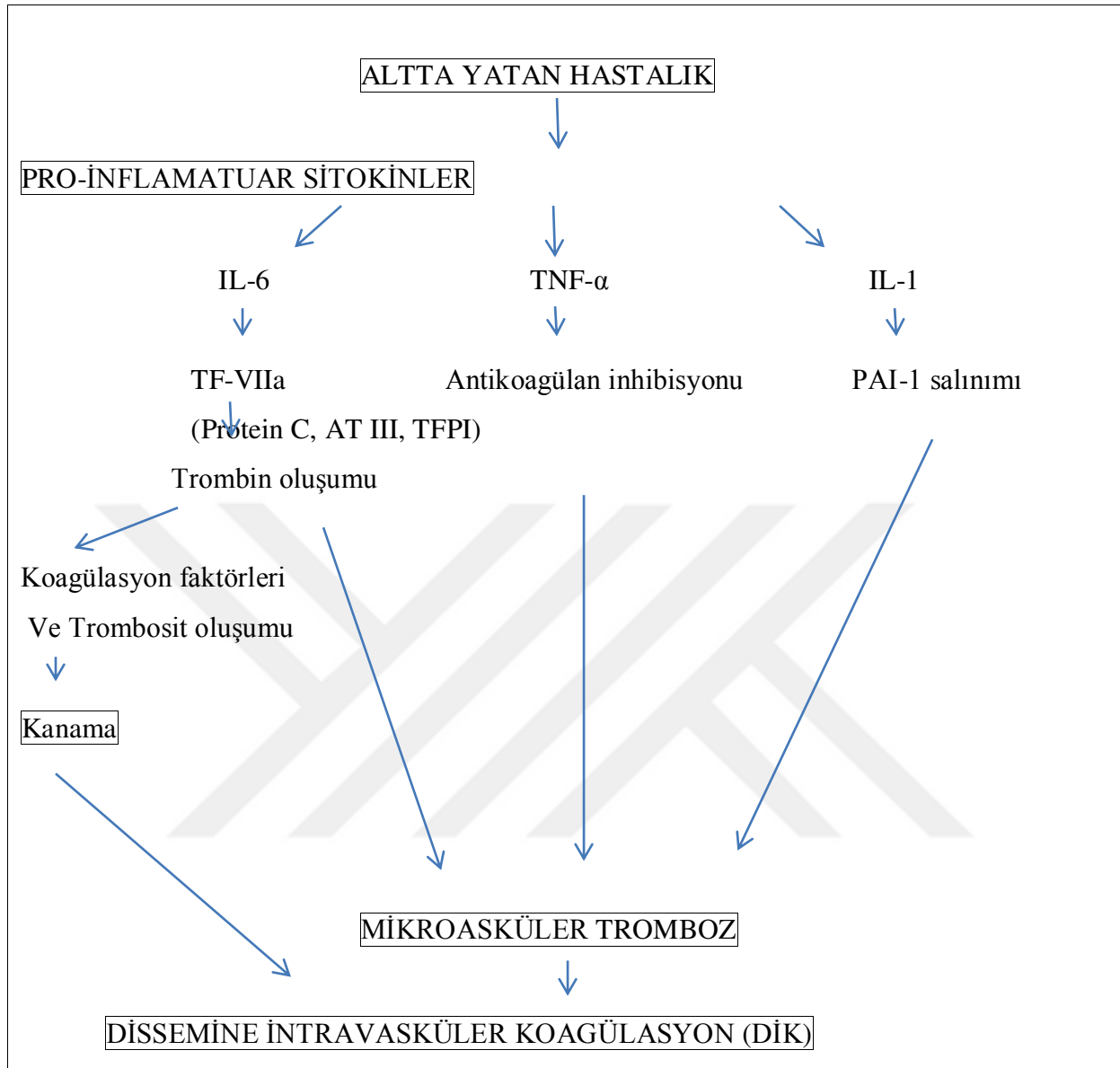
DİK birçok hastalıkla ilişkilendirilebilir ve DİK'e neden olabilecek durum iki başlıkta toplanabilir. Bunlardan birincisi sepsitemi ve travma gibi sitokin ve koagülasyon mekanizmasını aktifleştiren yangısal cevap, ikincisi ise kanser ve obstrüksiyonel hastalıklar nedeniyle dolaşıma prokoagülanların salınımıdır (Ho, 2005). DİK'in meydana gelmesindeki en büyük faktörün septisemiler sonucunda olduğu, klinik olarak belirlenen DİK'li vakalarda gram (-) bakterilerin meydana getirdiği hastaların % 30-50'sinde DİK belirlendiği ve gram (+)'li hastalarda da bu oranın değişmediği belirtilmiştir. Septisemi durumlarında bakteriyel ekzotoksinler (stafilokok α toksin gibi) dolaşımı bozarak trombositlerin damar endotelinde birikmesine yol açmakta, bunun sonucunda koagülasyon faktörleri uyarılıp aktive olmakta ve

DİK'in ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Endotoksinler; sitokinler (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve kompleman aktivasyonunu uyararak yangı öncesi durumu hızlandırıp endotel hasarına yol açarak devamında organ yetmezliğine neden olmaktadır (Kramer ve ark, 2002; Faust, 2000; Levi ve Cate, 1999). Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) DİK insidansı %50-70 olduğu bildirilmiştir. Burda özellikle doku faktörünün zengin olduğu beyin gibi dokularda Tissue Faktör (TF) salınımı ile endotelde hasar, sitokin yanıt ve hemoliz bir arada meydana gelip DİK'i uyardığı yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Nötrofillerden elastaz salınması endotel hasara neden olup SIRS'ın devam etmesine ve multipl organ bozukluğuna neden olur. Yanıklarda mikrohemoлиз sonucunda dolaşıma eritrosit membran fosfolipidleri ile adenozin difosfat salınması, yanmış dokulardan TF'ninde dolaşıma katılması DİK'i tetikler (Ho ve ark, 2005; Levi, 1999; Levi 2001). Metastaz tümörlü hastaların ve lösemili vakalarının %10-15'inde DİK bulgularının olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Tümör hücreleri prokoagülan molekülleri (TF ve Faktör X'u aktive eden sistein proteaz) salgılar ve DİK'in meydana gelmesinde rol alır (Prieto, 2002). Uygun olmaya kan transfüzyonu, büyük aortik anevrizmalar ve kavernöz hemanjiomalar da DİK'e neden olmaktadır. Yenidoğanlarda DİK tablosu; asfeksi, asidoz, solunum yetmezliği, şok, sepsisemi ya da enterekolit gibi durumlar sonrasında çıktığı bilinmektedir. Asidoz, hipotermi, hipoksi ve şok gibi durumlar yenidoğanlarda DİK gelişmesine yönelik mekanizmayı hızlandırdığı bilinmektedir (Baling, 1999; Muskowitz ve Karpatkin, 2005; Johnson ve ark, 1998).

DİK'in oluşumunda birkaç mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir. Doku faktörü ile trombin oluşumu sistemik bir fibrin birikimine neden olurken fizyolojik antikoagülanların baskılanması sonucunda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yolu ile fibrinolizis yolu bozulur. Bazı pro-inflamatuvar stokin DİK'te koagülasyon ve fibrinolizisin bozulmasına neden olur. Koagülasyon aktivasyonunun asıl medyatörü interlökin-6'dır ve TNF- α antikoagülan yolu ve fibrinolizisi inhibe eder (Ho ve ark, 2005; Levi, 2001; Levi, 2003). DİK'in ortaya çıkmasındaki diğer bir neden ise yukarıda belirttiğimiz faktörlerden bağımsız olarak fazla trombin ve plazminin olmasıdır. Bundan dolayı DİK'in patofizyolojisinde fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin artması vardır (Bakashi, 2003).

DİK'in patogeneğinde temel faktör doku faktörü aracılıklı trombin meydana gelişidir. Trombin oluşumu TF/aktive faktör VII kompleksi ile başlar. Doku faktörü/faktör VIIa kompleksi faktör IX ve faktör X'un dönüşümünü katalizler. Faktör IXa ve Xa, faktör X ve protrombin aktivasyonunu arttırarak trombin oluşumuna neden olur. Trombin ise fibrinojeni fibrine dönüştüren güçlü bir trombosit aktivatörüdür (Trotter, 2004; Levi ve ark, 2002; Levi ve ark, 2006). Trombin oluşumu normal şartlarda antitrombin III, protein C ve doku faktör yol

inhibitörü (TFPI) ile sınırlandırılır. Bu sistem DİK'te endotelial fonksiyon bozukluğundan dolayı hatalıdır. AT III; trombin ve faktör Xa'nın inhibitörüdür(Muskowitz ve Karparkin, 2005). AT III seviyesi yıkıma uğrama, harcanma, karaciğer sentezinin bozulması ve damar dışına çıkmasından dolayı DİK'te plazma seviyesi oldukça düşüktür. Ancak septisemili hastalarda AT III seviyesindeki düşüklük artan mortalite ile alakalıdır (Levi ve ark, 2002; Mesters ve ark, 1996). Protein C sisteminde de bozulmalar meydana gelir ve özellikle TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerle endotelial hücrelerde trombomodulin oluşumunun baskılanmasının bir sonucudur. Artan tüketim ve bozulan sentez septisemilerde protein C yetersizliğine sebep olduğu bilinmektedir (Hambleton ve ark, 2002; Laszik ve ark, 2001). TF'nin inhibitörü doku faktör yoludur. Fibrinolitik sistem DİK'te doğrudan baskılanır. Doku plazminojen aktivatörü endotelial hücrelerden plazmin oluşturmak için salınmakta, oluşan plazmin fibrini parçalamaktadır. Koagülasyon ve yangı arasındaki etkileşimde proteaz aktive eden resöptörün önemli olduğu bilinmektedir. Septisemilerde protein C seviyesi azalmaktadır. Septisemili hayvanlarda yapılan araştırmada APC'nin yangıyı azalttığı, yaşamsal fonksiyonları düzenlediği ve iyileşme üzerine pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir (Amaral, 2004; Collins ve ark, 1995; Levi ve ark, 2004). DİK'in patogenezi aşağıda Şekil 2'de şematize edilmiştir.

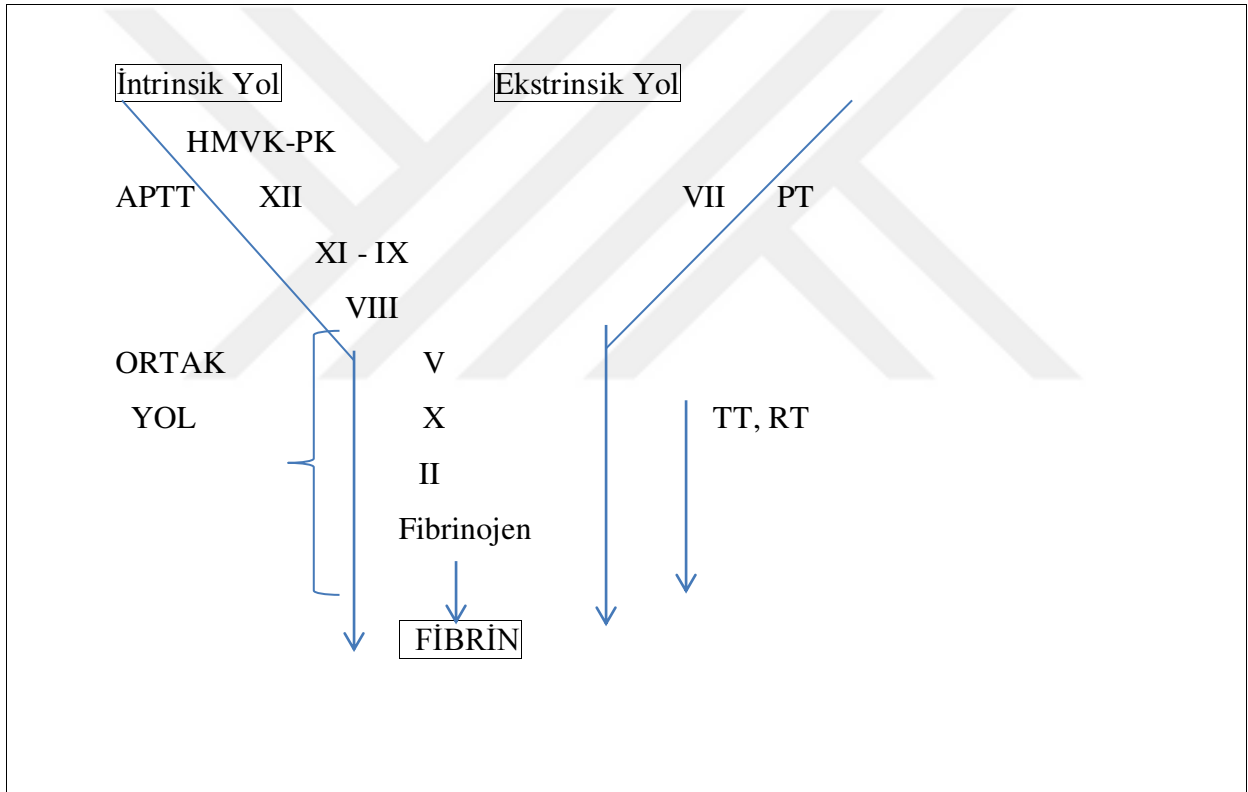


Şekil 2. DİK'in patogenezi (Levi, 2001)

DİK'li hastalarda klinik bulgular DİK'e neden olan faktöre bağlı olarak değişmekle beraber süresi ve şiddeti kan akımı, karaciğer fonksiyonları ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Asıl belirtinin kanama olmasına rağmen patolojik olarak mikrovasküler tromboz ile karakterizedir. Hipoksik hasar kanama ya da mikrovasküler tromboza bağlı olarak kalp, akciğer, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda büyük hasara yol açmaktadır. Hipoksi dispne, taşipne ve siyanoz gibi semptomlarla kendini belli etmektedir. Hipoksiye bağlı olarak kalbin pompalama gücü düşer, küçük damarlarda

trombüsler ve intrakraniyal kanamalar sonucunda görme kayıpları, şiddetli baş ağrısı, kontrolsüz davranışlar gibi sinirsel belirtiler ortaya çıkmaktadır (Kelly, 1998). Ateşli hastalıklarda %58, hipotansiyon durumlarında ise %50 oranında DİK olduğu yapılan klinik çalışmalarda ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada septisemi ve travma durumlarında DİK gelişme ihtimali normale kıyasla 2 kat arttığı bildirilmiştir (Ho ve ark, 2005).

Koagülasyonun oluşmasında protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı gibi plazma proteinlerinin fonksiyonları kullanılır. Klinik tanıda koagülasyon reaksiyonlarının *in vitro* olarak intrinsik ve ekstrinsik yol olarak kullanılmakla beraber *in vivo* ortamda ayrı olmadığı ve intrinsik yolda koagülasyon mekanizmasında aktif şekilde rol aldığıda bilinmektedir. Bu durum Şekil 3'te aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 3. Fizyolojik koagülasyon mekanizması (Levi, 2003)

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı diğer değişle APTT intrinsik sistem (faktör XII, XI, IX ve VIII) ve yaygın sistemin (protrombin, fibrinojen, faktör V ve X) saptanmış en duyarlı ve spesifik testidir. APTT, faktör VII dışında diğer tüm koagülasyon faktörlerine duyarlıdır. Bu sebepten ötürü APTT koagülasyon faktörlerinin azalan aktivitesini tespit etmede en önde gelen testtir. APTT testi ile süre gelen antikoagülan sağlaltımının

monitorizasyonu ve antikoagülan rodentist toksikasyonunun (faktör X) teşhisi içinde değerlendirilmektedir. Elde edilen plazma örneklerinden ilk etapta sağlıklı hayvanlarınki belirlenmeli sonra hasta olgunun APTT değerine bakılmalıdır. Hasta olgunun APTT'si kontrol grubu sağlıklı olandan 4 saniye daha fazla ise APTT değerinde uzama var denilebilmektedir. Plazma/antikoagülan oranı düşük veya yetersiz kan alınması APTT değerinde yanlış değişikliklere neden olur. Yaygın sistemde olağan faktörlerin bazılarının eksikliğinde APTT değeri yine doğru sonuç vermeyebilir. APTT'nin uzamasındaki en belirgin sebep DİK'in seyri esnasında pıhtılaşmaya neden olan faktörlerin aşırı şekilde tüketilmesidir. APTT'de sürekli uzama pıhtılaşma faktörlerinin kalıtsal noksanlığını akla getirmektedir (Turgut, 2000). Protrombin zamanının (PT) en yaygın kullanım sahası ekstrinsik ve yaygın sistemin (faktör V, X, protrombin, fibrinojen) yorumlanmasıdır. Varfarin toksikasyonu ya da K vitamini ile ilgili karaciğerdeki koagülasyon faktörlerinin bozulduğu durumlarda PT önde gelen bir testtir. Uygun kan örnekleme yapıldığında kontrol grubu olgularından 4 saniye uzun değerde PT uzamayı göstermektedir. Yaygın sistemde probleme neden olan faktör V, X, trombin ve fibrinojendir. Faktör VII ekstrinsik sisteme dahil olduğundan bu sistemin değerlendirilmesinde sadece PT testinin ölçülmesi nedeniyle PT uzamaktadır. Bu sebeple PT, APTT ile birlikte değerlendirilir. PT, fibrinojen konsantrasyonu 100 mg/dL'nin altında, protrombin konsantrasyonu normal konsantrasyonunun % 30'undan daha az ve pıhtılaşma faktörlerinden V, VIII, ve X'dan herhangi birinin normal seviyesinin % 50'sinden daha az olması durumlarında uzadığı bilinmektedir. PT uzamasının en önemli nedenleri pıhtılaşma faktörlerinin aşırı tüketimi ve karaciğer yetmezliği. DİK'de pıhtılaşma faktörlerinde aşırı bir tükenme meydana gelmekle beraber APTT'nin uzaması ve trombosit sayısında düşmeye neden olmaktadır. İneklerde gebelikte koagülasyon profilinin incelendiği bir çalışmada PT'nin gebeliğin ikinci ayında yedinci ayına göre daha kısa olduğu bildirilmiş, retensiyon sekondinarum oluşan ineklerde oluşmayana kıyasla fibrinojen konsantrasyonunun daha yüksek olduğu söylenmiştir (Turgut, 2000). Fibrinojen ölçümleri son zamanlarda seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan 'Clauss Yöntemi' ile belirlenmektedir. Ayrıca fibrinojen immünolojik olarak da ölçülebilmesin fakat immünolojik yöntemde mevcut FDP'de ölçüleceğinden kullanışlı değildir Fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) gibi maddeler varlığında veya fibrinolitik tedavi gören hastalarda fibrinojen değeri normal seviyesinin altında olabilmektedir (Turgut, 2000). Hipofibrinojemi, karaciğerde fibrinojen üretiminin aksaması, DİK ve aşırı kanama gibi durumlarda meydana gelmektedir. Fibrinojen karaciğer kaynaklı bir protein olmasının

yanında akut faz proteini olarakta ayrı bir önemi vardır. Yangısal durumlarda ve enfeksiyon tablolarında karaciğerde fibrinojen üretimi artmaktadır (Turgut, 2000).

Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu tanısında; kanama veya tromboz yada her ikisinin birden olup klinik bulgularının koagülasyon aktivasyonu, fibrinolizis, bitmekte olan koagülasyon inhibitörleri ve bunları destekler nitelikteki laboratuvar bulguları gerekmektedir. Trombosit sayılarında belirgin bir azalma, protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) uzama gözlemlenir. Fibrin yıkımlanma ürünleri (FDP) ve fibrinojenin düşük seviyelerinden dolayı trombin zamanı (TT) uzar. DİK'nin ani geliştiği durumlarda fibrinojen ve protrombin ile faktör VIII ve V de azalır. Ayrıca frotide şıştositler gözlemlenir. Septiseminin şiddetli seyrettiği durumlarda faktör VII düzeyinde azalma gözlemlenir. Kronik DİK vakalarında fibrinojen düzeyi genellikle normal sınırlardadır ve faktör VIII seviyesi faktör V'i baskılamaz. Ayrıca kronik vakalarda karaciğer fonksiyonlarının bozulduğunu düşünüldüğünde karaciğer hastalıklarından ayrımının bi hayli güç olacağı göz önüne alınmalıdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olgularla İlişkili Demografik Bilgiler

Farklı işletmelerden elde edilen değişik yaş gruplarından ve her 2 cinsiyetten 64 buzağıya ve bulundukları işletmelere ait demografik bulgular aşağıda Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5. Çalışma kapsamına alınan işletme/buzağılara ait demografik bilgiler

İŞLETME	İŞLETME BÜYÜKLÜĞÜ (BAŞ HAYVAN)	SENELİK BUZAĞI DOĞUMU	TEST EDİLEN BUZAĞI SAYISI	BUZAĞI YAŞI (GÜN)	CİNSİYET
İŞLETME I	94	23	5	10-28	2 ♂ 3 ♀
İŞLETME II	188	40	10	4-28	5 ♂ 5 ♀
İŞLETME III	230	55	13	3-28	3 ♂ 10 ♀
İŞLETME IV	70	12	10	7-21	4 ♂ 8 ♀
İŞLETME V	20	15	15	15-28	3 ♂ 12 ♀
İŞLETME VI (FAKÜLTE)	-	-	9	3-28	8 ♂ 1 ♀

VI nolu işletme olarak kayıt altına alınan buzağılar Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında mevcut Büyük Hayvan Kliniğine getirilen olgulardan oluşmuş, Aydın ili civarındaki farklı işletmelerde kayıtlı olgulardan oluşmuştur.

3.2. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Aydın ili, sağmal ya da damızlık düve yetiştiriciliği yapılan işletmelerinden ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen neonatal ishalli (akut ishal), 0-28 günlük yaşta, mevcut hızlı test kitleri aracılığıyla ilgili hastalıkların tanısı konulmuş, her iki cinsiyetten ve çeşitli yaş gruplarından toplam 64 buzağı oluşturdu. Bovid-5 katı fazlı immunokromatografi yöntemi ile çalışan hızlı test kitleri aracılığıyla tanı konulan olgular öncelikli olarak sağlıklı, enfekte ve non-enfekte olarak 3 ana grup olarak değerlendirilse de mono-enfeksiyona ilişkin 4 grup, ko-enfeksiyona bağlı olarak 1 grup ve non-enfeksiyona bağlıda 1 grup altında oluşturuldu. İlgili olgular, ana gruplara (her grupta n=en az 7) ayrılarak I. grup (*E. coli* ile enfekte, n=7), II. grup (*Rota virüs* ile enfekte, n=7), III. grup (*Cryptosporidium sp.* ile enfekte, n=13), IV. grup (*Giardia sp.* ile enfekte, n=17), V. grup (non-enfeksiyöz, n=13), VI. grup (ko-enfekte, n=7) olarak hasta buzağılar yer aldı, kontrol olarak ayrılacak VII. grupta ise (n=14) ise sağlıklı buzağılar yer aldı. Çalışmadaki buzağılarının dağılımları aşağıdaki grafik 3.1 ve grafik 3.2’de gösterildi. Buzağılardan 0. gün hızlı test kitleri ile tanıyı takiben 2’şer ml kan örnekleri sitratlı tüplere toplanarak, yarı otomatik koagülometre ile koagülasyon profili (APTT, PT ve FIB) düzeyleri incelendi. İncelenen değişkenler uygun istatistiksel metotlarla karşılaştırılıp muhtemel farklılıklar incelendi. İshalli buzağılarının seçilmesinde daha önce bir veteriner hekim görmemiş ve herhangi bir sağaltım uygulanmamış olması gibi kriterler uygulandı. Çalışmaya dahil olan buzağılarının bazıları Resim 1’de gösterildi. Gruplara dağılım salt olarak incelendiğinde non-enfekte teriminin altında, bu çalışmada etiyolojik olarak değerlendirilen (giardiazis, cryptosporidiosis, rota ve/veya corona virüs enfeksiyonları, *E.coli* K99-koliseptisemi-) etkenler açısından test kiti ile negatif bulunan buzağılar yer aldı. Sadece bu hastalıklar yönünden seronegatiflik belirlendiği için, çalışma kapsamındaki etkenler yönünden non-enfekte olarak tespit edildi. Ko-enfekte grupta yer alan buzağılarının (1 tanesi *E.coli* + Corona virus + *Cryptosporidium sp.*, 1’i *E.coli* + Rota virüs, iki tanesinde *E.coli* + *Cryptosporidium sp.*, iki tanesinde *E.coli* + *Giardia duodenalis* ve bir tanesinde *Cryptosporidium sp.* + Rota virüs) ile enfekte olduğu belirlendi.

İshalli buzağılar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı buzağılarının yaş ve cinsiyet ayrımı Tablo 6.’de gösterildi.

Tablo 6. Tez kapsamında yer alan buzağların yaş ve cinsiyetleri

Grup	N	Yaş (gün)	Cinsiyet
I. grup (<i>E.coli</i> enfeksiyonu)	7	4-11	6 ♂ 1 ♀
II. grup (Rota virüs enfeksiyonu)	7	8-23	4 ♂ 3 ♀
III. grup (Cryptosporidiosis)	13	7-21	6 ♂ 7 ♀
IV. grup (Giardiazis)	17	7-28	4 ♂ 13 ♀
V. grup (Non-enfektif)	13	3-26	4 ♂ 9 ♀
VI. grup (Ko-enfekte)	7	4-18	1 ♂ 6 ♀
VII. grup (Kontrol)	14	3-28	7 ♂ 7 ♀

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı buzağlar kontrol grubu (n=14) olarak belirlendi ve bu gruptaki buzağlar daha önce ishal olmayan ve koruyucu amaçlı herhangi bir uygulama yapılmamış olanlar arasından seçildi. Kliniğimize getirilen ve işletmelere gidilip örnek alınacak buzağlar ise; klinik muayenede belirgin bir ishali olan, deri elastikiyeti azalmış, emme refleksi azalmış ya da tamamen kaybolmuş, doğal enfeksiyona ilişkin olarak değişen derecelerde dehidrasyona sahip ve hiç sağaltım görmemiş olan buzağlar arasından seçildi. Bu amaçla tablo 7’teki klinik muayene protokolü (skorlama yapılmaksızın, istatistiksel değerlendirilmeye tabi tutulmadan, yalnızca bireysel muayene bulgularının ve gruplara dağılımın takip edilmesi amacıyla) kullanıldı. Tüm olgular çalışma kapsamına alınır alınmaz, gerekli labaratuvar analizleri (hemostatik profil) için kan örnekleri alındıktan hemen sonra gerekli sağaltım protokolleri (olguya ve doğal enfeksiyon gelişimine gere; antibiyotik, sıvı sağaltım, anti-diyaretik ilaçlar ve vitamin-mineral takviyeleri) uygulandı.

Tablo 7. Klinik muayene protokolü (Fecteau ve ark, 1997)

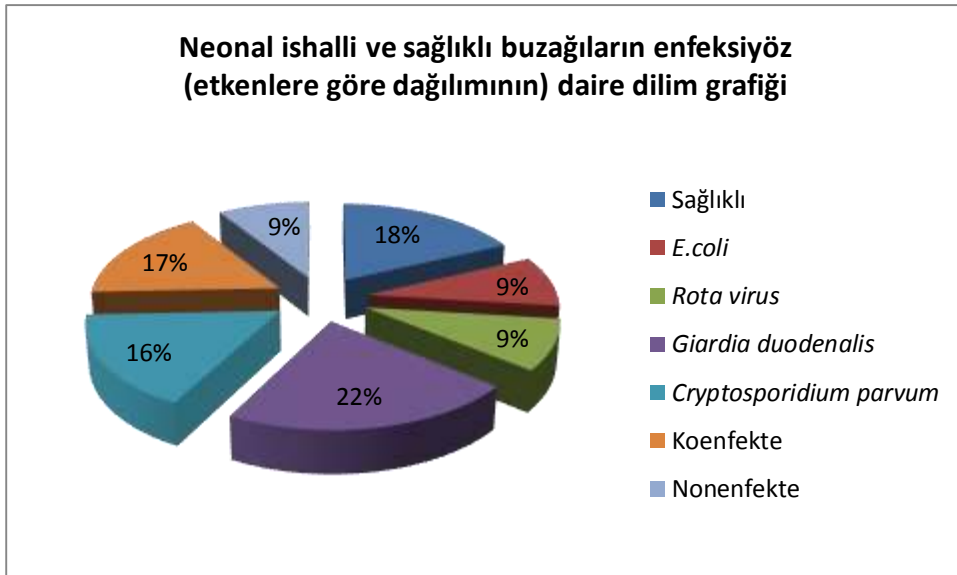
Muayene tarihi			
Buzağı sahibini demografik bilgileri			
Hayvanın	Yaşı		
	Cinsiyeti		
	ırkı		
Diğer			
canlı ağırlık			
Genel durum			
Emme refleksi			
Beden sıcaklığı (°C)			
Kalp frekansı (vurum/dk)			
Solunum frekansı (sayı/dk)			
Deri elastikiyeti (sn)			
Mukozalar			
Dışkı			

İlgili klinik muayene protokolü genel amaçlı değerlendirme için adapte edilmiş olup, gruplara dağılımın belirlenmesi için kullanılmıştır. Ayrıca elde edilen bulgular direkt olarak çalışmaya alındığından, istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

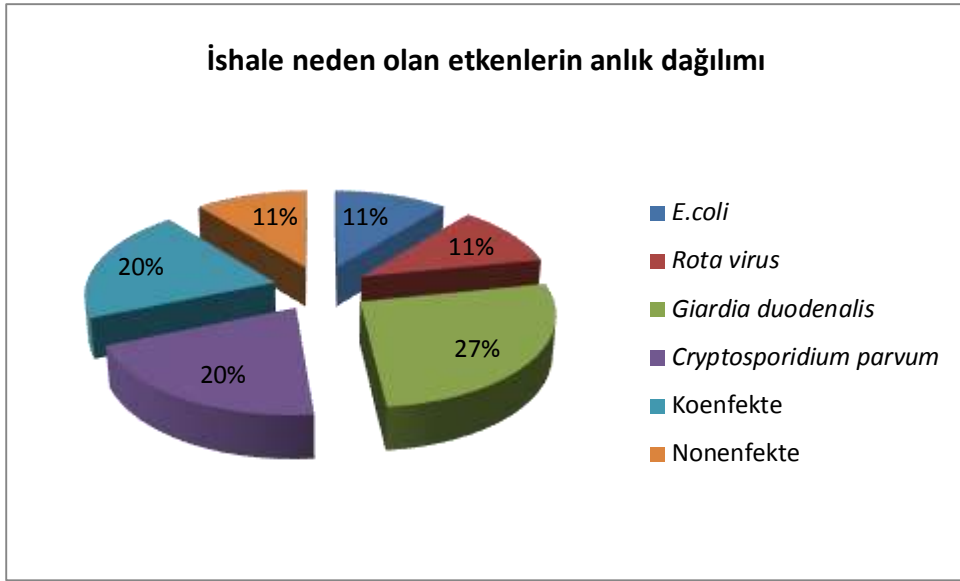


Resim 1. Çalışmaya dahiledilen neonatal buzağılardan bazılarının coğrafik lokalizasyonuna ve ait oldukları değişik işletmelere ait görünüm

Çalışmaya dahil edilen buzağılardan bazıları; a) Rota virüs ile enfekte buzağılar, b) *E.coli* + Rota virüs ile ko-enfekte buzağı, c) cryptosporoidosisli buzağılar, d) giardiazisli buzağılar, e) *E.coli* + Corona virüs ile ko-enfekte buzağılar, f) *E.coli* + giardiazis ile ko-enfekte buzağların görünümleri



Şekil 4. Neonatal ishale neden olan ve gruplara dahil edilen buzağların daire dilim grafiği



Şekil 5. Yalnızca neonatal ishalleri buzağılarda hastalıkların anlık dağılımına göre daire dilim grafiği

3.3. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması

Sağlıklı ve neonatal ishalleri buzağuların koagülasyon profilinin belirlenmesi için kan örnekleri *Vena jugularis*'ten alındı. Bunun için 2 ml'lik 13×75 mm, %3.2 sodyum sitratlı tüp ve steril enjektör (3P 0.80×38mm) kullanıldı. Örnekler alındıktan sonra maksimum 30 dakika içerisinde laboratuvara getirildi. Sitratlı kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj (Hettich Zentrifugen D-78532 Tuttlingen, Almanya) edildikten sonra plazmaları ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen buzağuların kan ve dışkı örneklerinin alınması resim 2'de gösterildi.

İshalleri buzağılardan dışkı örnekleri temiz ve uygun olan dışkı kaplarına yeterli miktarda (5 ml) alındı. Dışkı örnekleri buzağılarda rektal bölgeden tuşe yolu ile ya da anüs etrafındaki taze dışkı bulaşının el yordamı ile toplanması esasına dayandırıldı. Alınan dışkı örnekleri hızlı test kitleri (BoviD-5 Ag Test Kit, Bionote, Kore) ile muayene edildi. İshale neden olan patojen etkenlere göre buzağı grupları oluşturuldu.



Resim 2. Kan ve dışkı örneklerinin saha koşullarında toplanması

3.4. Laboratuvar Analizleri

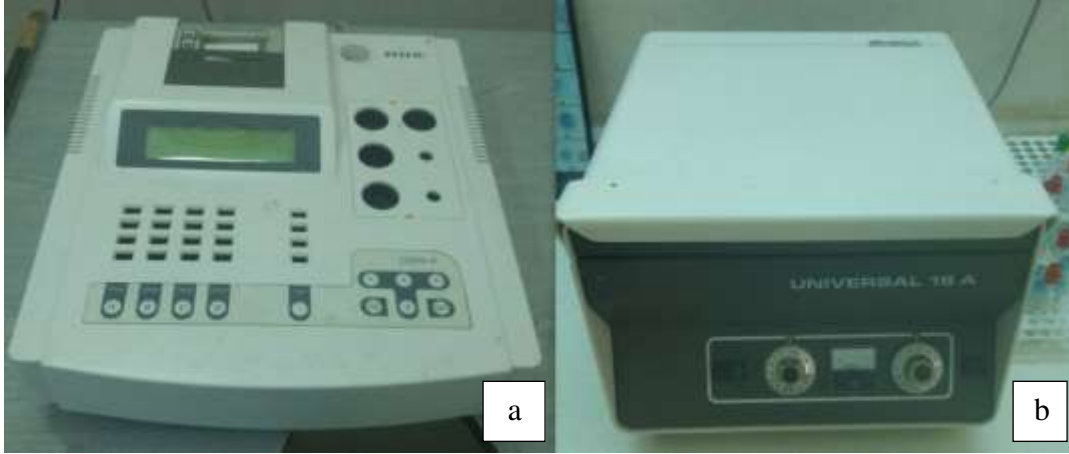
Klinik olarak sağlıklı ve ishalleri buzağılardan, bir defa sitratlı kan örnekleri alınıp plazmaları ayrıldı. Koagülasyon parametreleri (APTT, PT, FIB) için yarı otomatik koagülometre cihazı (Semi-Automatic Blood Coagulation Analyser C2000-4) ile gerekli analizler yapıldı. Kullanılan santrifüj ve yarı otomatik koagülometre aşağıda Resim 3’te gösterildi. Yarı otomatik koagülometre cihazı ile gerçekleştirilen ilgili analizlere ait test prosedürleri aşağıda anlatıldı.

Protrombin zamanı (PT); PT reaktifi bu sürenin belirlenmesi amacı ile kullanıldı. PT reaktifi: 1 mikrolitre/ml’den az insan doku faktörü, fosfolipid, kalsiyum klorid, buffer solüsyonu, tuz ve stabilizör içermekte kullanılmaya hazır halde 4 ml’lik şişeler içerisinde +4°C’de muhafaza edilmekteydi. Üretici firmanın tarif ettiği şekilde şişeler kapağı açıldıktan en fazla 30 gün sonraya kadar yine +4°C’de muhafaza edilerek, uygun şekilde kullanıldı. PT reaktifi 37 °C’ye kadar ısıtıldı. Test tüpüne 0.1 ml plazma eklenip 3 dakika boyunca 37 °C’de ısıtılmaya bırakıldı. Isıtılmış olan PT reaktifinden 0.2 ml plazmaya eklendi, aynı zamanda kronometre başlatıldı ve PT zamanı saniye olarak belirlendi.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT); yine bu sürenin belirlenmesi amacı ile kullanıldı. APTT reaktifin kompozisyonu ellagik asit, buffer, tuzlar ve stabilizörden

oluşmakta ve 3 ml, 4ml, 10ml’lik şişeler içerisinde bulunmakta, üretici firmanın tarif ettiği şekilde +4°C’de muhafa edilmekteydi. Kalsiyum klorid test ncesi 37°C’ye ısıtıldı, 0.1 ml plazma üzerine 0.1 ml APTT reaktifi ilave edilip 37°C’de 3 dakika inkübasyona bırakıldı daha sonra hazırlanmış olan kalsiyum klorid inkubasyondaki plazma üzerine ilave edilip yine kronometre başlanması ile APTT zamanı saniye olarak belirlendi.

Fibrinojen (FIB); plazmadaki fibrinojen konsantrasyonunun belirlenmesi amacı ile kullanıldı. FIB lm için fibrinojen assay kiti, trombin reaktifi, fibrinojen referans kiti ve imidazol buffered salin kullanıldı. Trombin reaktifinde sığır trombin bufferi 4ml’lik şişe içerisinde kullanıma hazır halde bulunmaktaydı. Sodyum sitratlı insan plazması içeren fibrinojen referans solüsyonu 0.1 ml distile su ile sulandırıldı. İmidazol buffered salin pH 7.35 $\pm$ 0.2 ve %0.1 sodyum azit koruyucu olarak bulunmaktaydı. Fibrinojen referans plazma İmidazol buffer salin içinde en az beş farklı yoğunlukta hazırlandı. Plazmanın faktörler ile etkileşimini minimize edebilmek için en az 1/3 oranında dilue edilmesi gerekti. Plazma 1/10 oranında İmidazol buffer saline solüsyonu ile sulandırıldı. Dilüsyon (0.2 ml) 37 °C’ de 3 dakika n ısıtmaya tabi tutuldu. Takiben 0.1 ml’ lik trombin reaktifi daha önceden ısıtılan dilüsyona ilave edildi. Trombin reaktifine ön ısıtma uygulanmadı. Trombin reaktifi eklenerek aynı anda kronometre başlatıldı ve FIB konsantrasyonu mg/dL cinsiden belirlendi. Kullanılan bu solüsyonlar resim 4’te gösterildi.



Resim 3. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da mevcut yarı otomatik koagülometre ve santrifüj cihazı

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD bünyesindeki a) yarı otomatik koagülometre cihazı b) santrifüj cihazı



Resim 4. Koagülasyon testleri için kullanılan solusyonlar

3.5. İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tezde kullanılan parametrelerin (PT, APTT, FIB) karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc karşılaştırmalarda Tukey testi ve Will coxin analizi kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Tez çalışmasının kontrol grubu; klinik muayene doğrultusunda sağlıklı oldukları belirlenen 0-28 günlük yaş aralığındaki bir örnek neonatal buzağılardan seçilmek sureti ile oluşturuldu. İshalli buzağılar ise öncelikli olarak hiçbir sağaltım girişiminde bulunulmamış olmak koşulu ile 0-28 günlük yaş aralığında klinik olarak ishal gözlemlenen buzağılar arasından seçildi. Fiziksel muayenede ishalin akut ya da kronik tabiatına göre değişen derecelerde dehidrasyon, dışkı kıvam, renk ve kokusu değişken kalp frekansı, solunum sayısı, emme refleksi ve vücut ısısında değişiklikler mevcuttu. Çalışma kapsamına alınan buzağının dışkı kıvamının pastöz- sıvı şeklinde olduğu gözlemlendi. Dışkı renkleri genelde açık sarı ve sarı tonlarında etiyolojiye bağlı olarak giardiazisli buzağılarda gri-beyaz ve gri-kahverengi renginde olduğu, cryptosporidoziste sarı-pastöz kıvamda, *E.coli*'ye bağlı ishallerde yer yer kanlı dışkılama gözlemlendi. Hızlı test kitleri ile etken belirlenip gruplara ayrılan buzağılardan bazıları aşağıda Resim 5'te gösterildi.



Resim 5. İshalli buzağların farklı klinik görünümü ve enfeksiyöz etkenlere ait hızlı test kitleri ile tanısı

4.2. Laboratuvar Bulguları

Tez kapsamında hasta ve ishalli buzağlarda koagülasyon testlerine ait parametreler Tablo 8’de gösterildi. Tüm buzağı gruplarına ait koagülasyon parametreleri karşılaştırılmalı olarak Tablo 9’da sunuldu.

Tablo 8. Sağlıklı ve ishal buzağılarda (enfektif ishal ve non-enfektif ishal) koagülasyon parametreleri

Parametre	Sağlıklı ($\bar{x} \pm SD$) (min-maks)	Enfekte ($\bar{x} \pm SD$) (min-maks)	Nonenfekte ($\bar{x} \pm SD$) (min-maks)	<i>p</i> değeri
PT (sn)	32,9 $\pm$ 11,3 ^a (22,2 – 61,9)	29,9 $\pm$ 9,1 ^a (11,4 – 63,0)	22,8 $\pm$ 11,1 ^b (9,5 – 45, 2)	0,026
APTT (sn)	34,8 $\pm$ 9,1 (15,0 – 49,3)	43,3 $\pm$ 15,4 (21,8 – 75,8)	39,7 $\pm$ 19,4 (12,5 – 75,8)	0,178
FIB (mg/dL)	133,2 $\pm$ 59,8 ^a (26,9 – 221,8)	215,3 $\pm$ 118,4 ^b (48,6 – 868,3)	211 $\pm$ 120,5 (0 – 518,0)	0,051

^{a,b}: aynı satırda farklı harf ile belirtilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

($\bar{x} \pm SD$) : ortalama $\pm$ standart sapma

PT: Protrombin zamanı

APTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı

FIB: Fibrinojen

Tablo 9. Tüm buzağı gruplarına ait koagülasyon parametreleri

Parametre	Sağlıklı	Koenfekte	Nonenfekte	Giardiazis	Rota virus	Koliseptisemi	Cryptosporidiosis	<i>p değeri</i>
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	
PT (sn)	32,9 $\pm$ 11,3 (22,2– 61,9)	36,1 $\pm$ 3,8 ^a (29,2–40,6)	22,8 $\pm$ 11,1 ^b (9,5– 45,2)	30,2 $\pm$ 6,1 (22,2– 43,9)	25,1 $\pm$ 2,3 (22,7– 28,4)	25,6 $\pm$ 2,1 (23,3– 29,8)	30,9 $\pm$ 15,3 (11,4-63,0)	0,042
APTT (sn)	34,8 $\pm$ 9,1 (15,0– 49,3)	43,2 $\pm$ 10,3 (34,7–59,9)	39,7 $\pm$ 19,4 (12,5– 75,9)	39,7 $\pm$ 19,4 (12,5-75,9)	41,1 $\pm$ 6,9 (33,4–50,7)	43,3 $\pm$ 15,1 (32,7– 75,9)	46,3 $\pm$ 21,4 (22,1– 75,9)	0,653
FIB (mg/dL)	133,2 $\pm$ 59,8 ^a (26,9– 221,8)	163,9 $\pm$ 59,1 (73,9– 230,0)	211 $\pm$ 120,5 (0-518,0)	197,2 $\pm$ 80,5 (99,1-366,1)	218,9 $\pm$ 25,2 (180,3– 243,5)	203,7 $\pm$ 105,9 (50,4– 402,7)	270,9 $\pm$ 191,5 ^b (48,6– 868,3)	0,012

^{a,b}: aynı satırda farklı harf ile belirtilen değerler istatistiksel olarak farklıdır.

($\bar{x} \pm SD$) : ortalama $\pm$ standart sapma

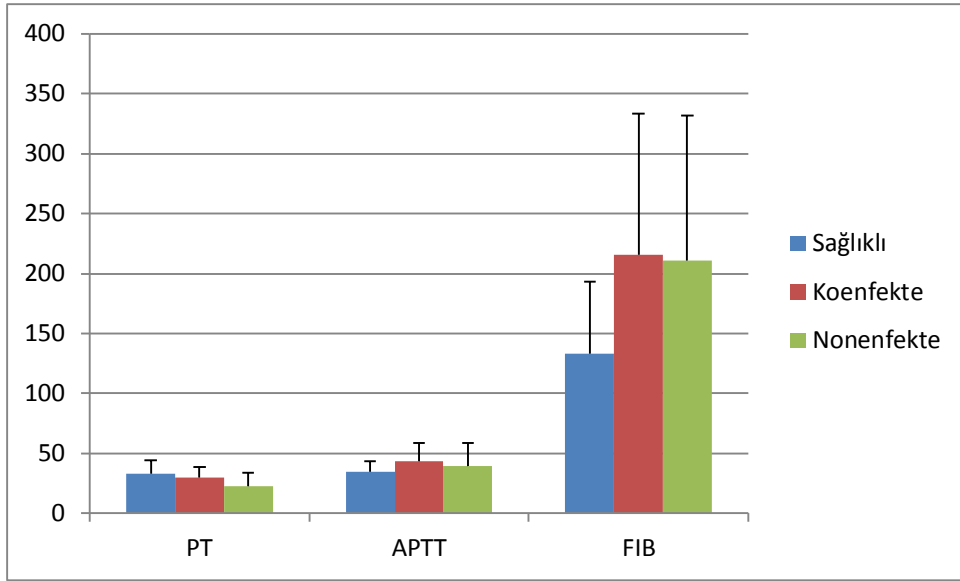
PT: Protrombin zamanı

APTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı

FIB: Fibrinojen

Tablo 8’de gösterildiği üzere sağlıklı buzağı grubunda PT değeri (sn) 32.9 ± 11.3 , APTT değeri (sn) 34.8 ± 49.3 , FIB düzeyi (mg/dL) 133.2 ± 59.8 olarak ölçüldü. İshalli ve enfekte gruptaki patojen etkene bağlı oluşan enfektif ishalli gruptaki buzağların PT değeri (sn) 29.9 ± 9.1 , APTT değeri (sn) 43.3 ± 15.4 , FIB düzeyi (mg/dL) 215.3 ± 118.4 idi. Yine ishalli grupta olan ancak çalışmada test edilen etkenlere maruz kalmadığı için non-enfekte olarak adlandırılan buzağların PT değeri (sn) 28.8 ± 11.1 , APTT değeri (sn) 39.7 ± 19.4 ve FIB düzeyi (mg/dL) 211 ± 120.5 olarak belirlendi. Bu tabloya göre PT değerleri arasında sağlıklı ve nonenfektif ishalli buzağı grubu arasında istatistiksel bir fark olduğu ($p=0.026$), sağlıklı grup ve enfektif ishalli buzağı grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. APTT değeri arasında gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark yoktu. FIB düzeyleri arasında istatistiksel manada sağlıklı buzağı grubu ile enfektif ishalli buzağı grubu arasında istatistiksel fark olduğu ($p=0.051$) saptandı.

Tablo 9’de gösterildiği üzere sağlıklı buzağı grubunda PT değeri (sn) 32.9 ± 11.3 , APTT değeri (sn) 34.8 ± 49.3 , FIB düzeyi (mg/dL) 133.2 ± 59.8 idi. Koenfekte ishalli buzağı grubunda PT değeri (sn) 36.1 ± 3.8 , APTT değeri (sn) 42.9 ± 10.3 , FIB düzeyi (mg/dL) 163.9 ± 59.1 olarak tespit edildi. Nonenfekte ishalli buzağı grubundaki PT değeri (sn) 28.8 ± 11.1 , APTT değeri (sn) 39.7 ± 19.4 ve FIB düzeyi (mg/dL) 211 ± 120.5 idi. *Giardiasis* grubundaki buzağların PT değeri (sn) 30.2 ± 6.1 , APTT değeri (sn) 39.7 ± 19.4 , FIB düzeyi (mg/dL) 197.2 ± 80.5 olarak belirlendi. *Rota virüs*’e bağlı oluşan ishalli gruptaki buzağların PT değeri (sn) 25.1 ± 2.3 , APTT değeri (sn) 41.1 ± 6.9 , FIB düzeyi (mg/dL) 218.9 ± 25.2 idi. *E.coli*’ye bağlı neden olan ishalli buzağı grubunda PT değeri (sn) 25.6 ± 2.1 , APTT değeri (sn) 43.3 ± 15.1 , FIB düzeyi (mg/dL) 203.7 ± 105.9 olarak belirlendi. *Cryptosporidiosis*’e bağlı meydana gelen ishalli buzağı grubundaki PT değeri (sn) 30.9 ± 15.3 , APTT değeri (sn) 46.3 ± 21.4 , FIB düzeyi (mg/dL) 270.9 ± 191.5 olduğu yapılan analizlerle ölçüldü. Bu tabloya göre PT değeri arasında koenfekte ishalli buzağı grubu ile nonenfekte ishalli buzağı grubu arasında istatistiksel anlamda bir fark ($p=0.042$) bulundu. APTT değeri arasında gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı görüldü. FIB düzeyleri arasında ise sağlıklı buzağı grubu ile *Cryptosporidiosis*’e bağlı ishal olan buzağı grubu arasında istatistiksel anlamda fark ($p=0.012$) olduğu dikkat çekti. Sağlıklı ya da neonatal ishalli buzağlarda koagülasyon parametrelerine ait sütun grafikleri (şekil 6-13) aşağıda gösterildi

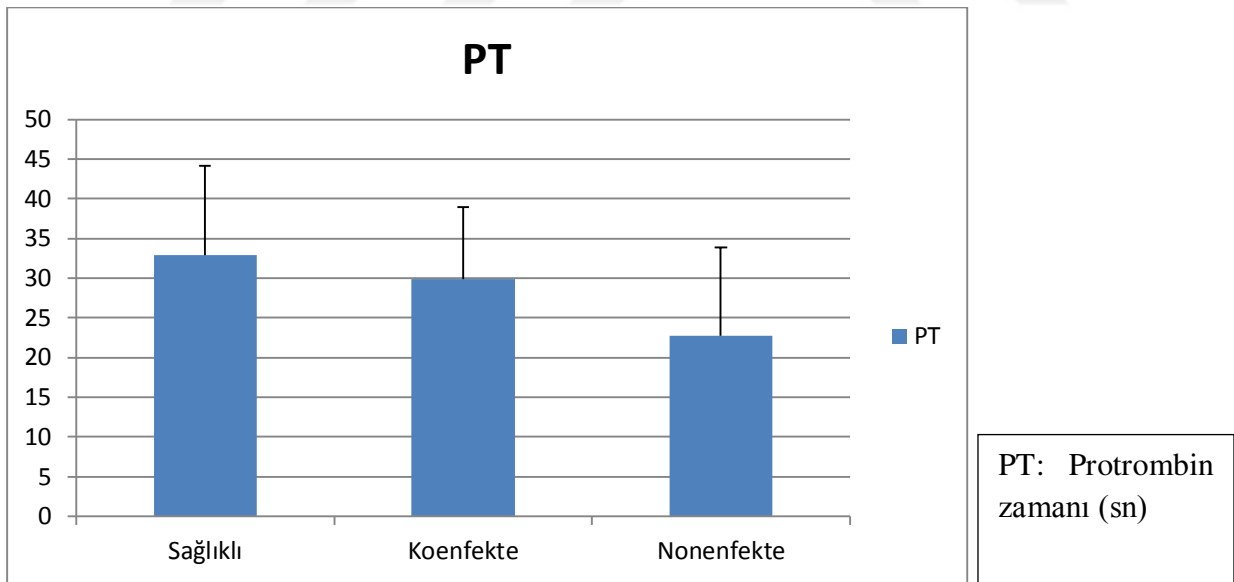


Şekil 6. Sağlıklı ve ishallerli buzağı grupları (enfekte ve non enfekte) arasındaki koagülasyon parametrelerinin sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)

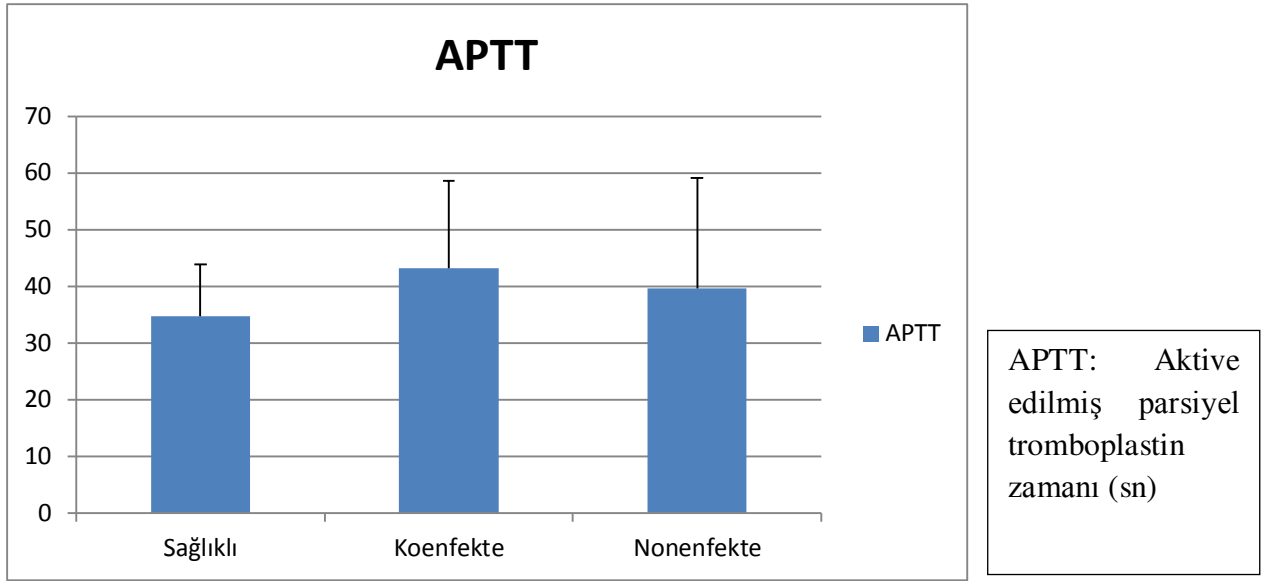
PT : Protrombin zamanı (sn)

APTT : Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (sn)

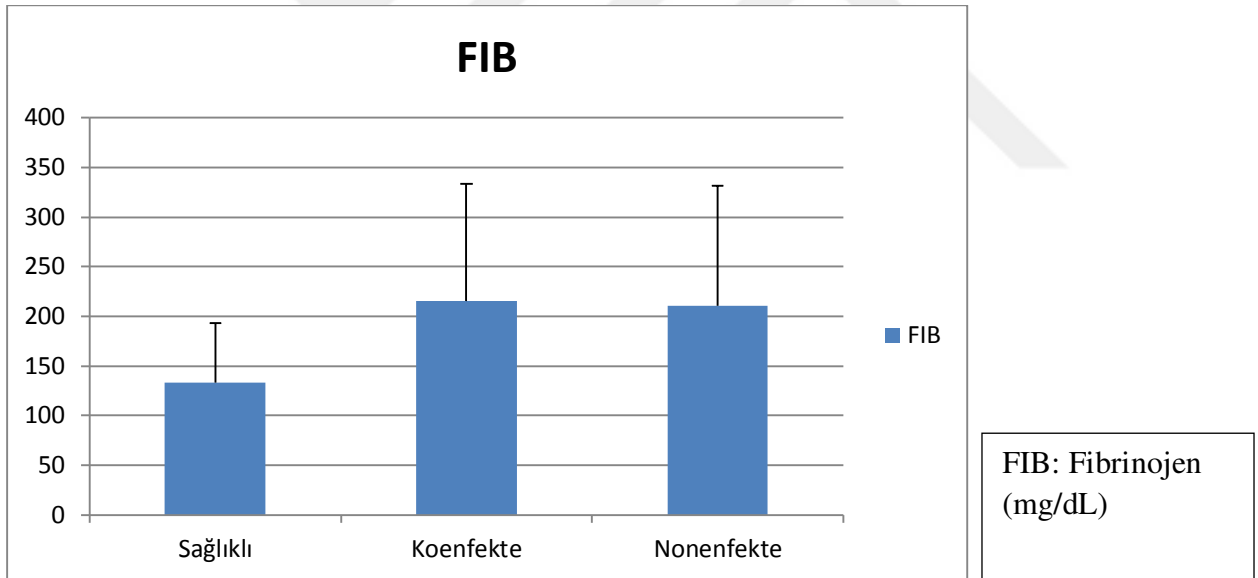
FIB : Fibrinojen (mg/dL)



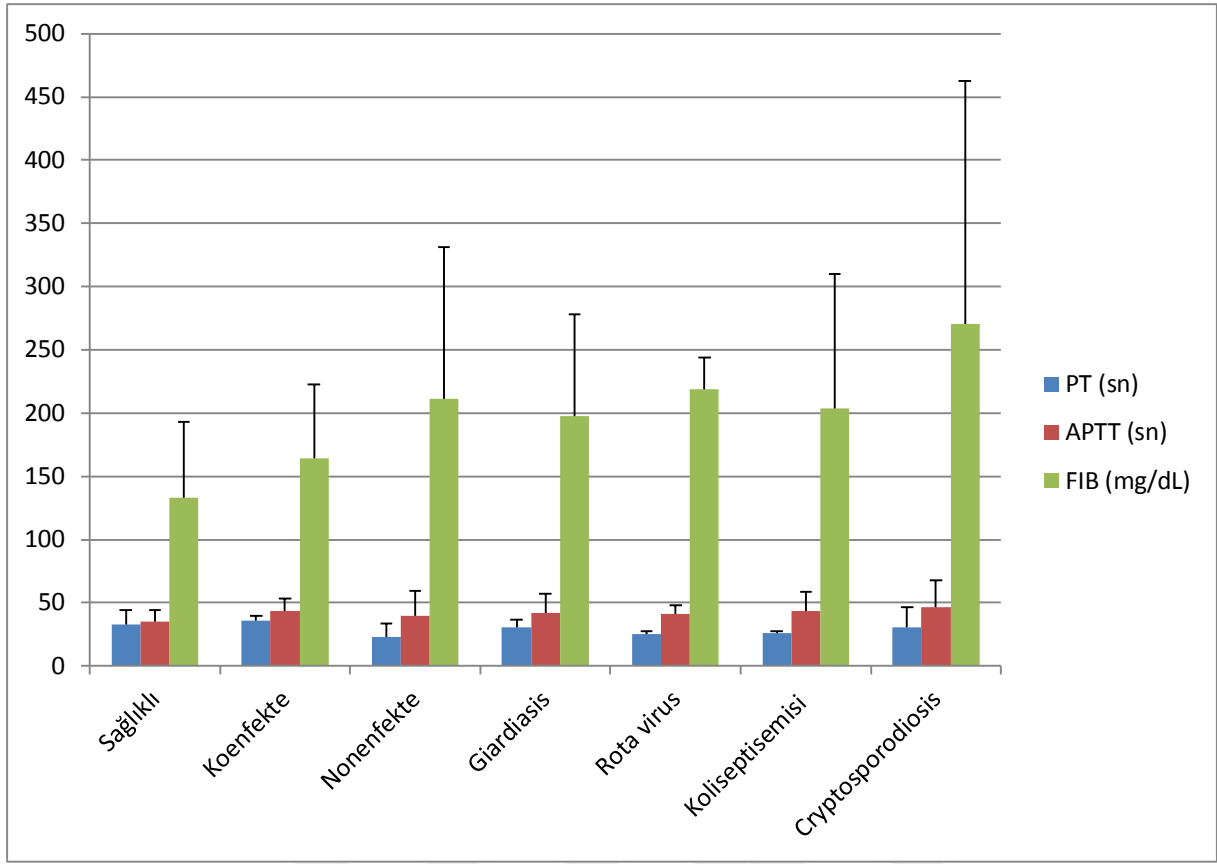
Şekil 7. Sağlıklı ve ishallerli buzağı grupları (enfekte ve non enfekte) arasındaki PT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



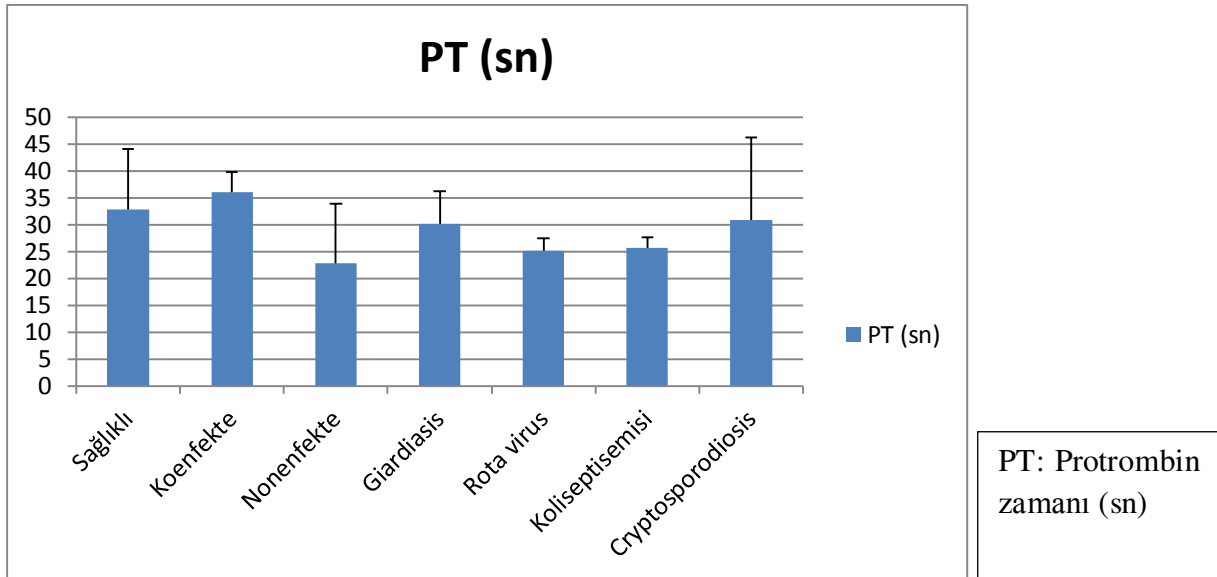
Şekil 8. Sağlıklı ve ishallerli buzağı grupları (enfekte ve non enfekte) arasındaki APTT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



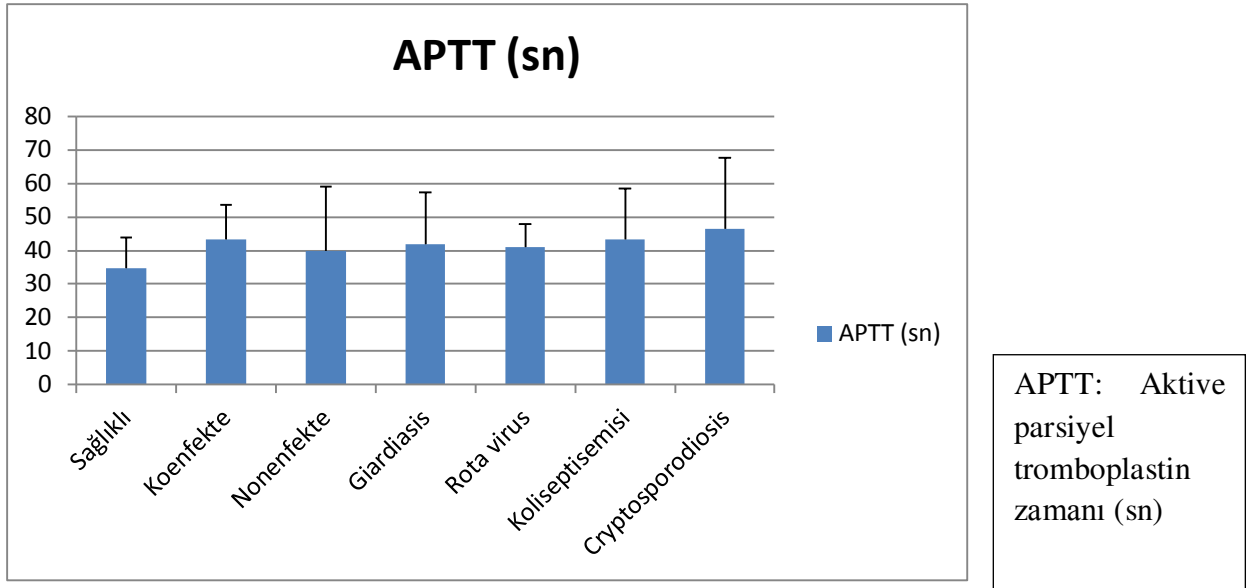
Şekil 9. Sağlıklı ve ishallerli buzağı grupları (enfekte ve non enfekte) arasındaki FIB düzeylerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



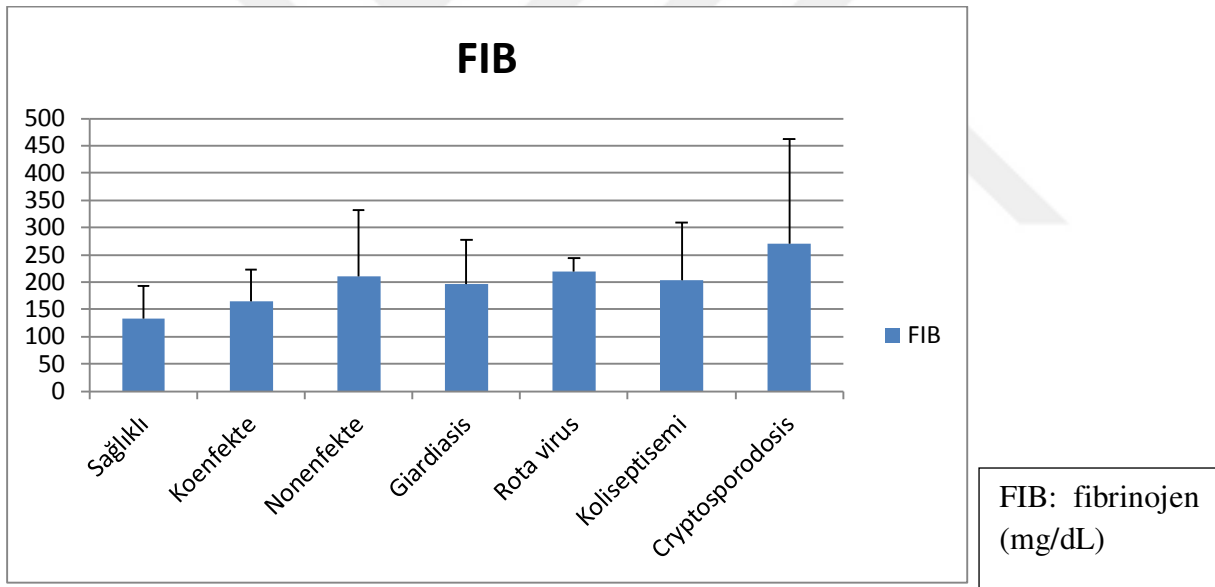
Şekil 10. Sağlıklı ve ishalleri (etkeli) buzağı grupları arasındaki koagülasyon parametrelerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



Şekil 11. Sağlıklı ve ishalleri buzağı grupları arasındaki PT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



Şekil 12. Sağlıklı ve ishalleri buzağı grupları arasındaki APTT değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)



Şekil 13. Sağlıklı ve ishalleri buzağı grupları arasındaki FIB değerlerine ait sütun grafiği (ortalama $\pm$ standart sapma)

5. TARTIŞMA

Yeni doğan buzağlarda önemli bir hastalık olan neonatal ishal, sığır çiftliklerinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. İshalli buzağlarda endotoksemi, dehidrasyon, metabolik asidoz ve septik şok yaygın komplikasyonlardır ve ölümle ilişkilendirilmektedir (Besser ve Gay, 1985; Blood ve Radostits, 1989)

Bilindiği üzere *E.coli* ve *Salmonella sp.* gibi lipopolisakkarit içeren bazı gram (-) bakteriler buzağlarda ishalye neden olan önemli etkenlerdendir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit endotokseminin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Endotoksin, konakçıdaki zararlı etkilerini koagülasyon, yangı ve immun sistem bileşenleri ile etkileşime girerek ortaya koymaktadır (Morris, 1991; Moore ve ark, 2005). Septik şokta koagülasyon sisteminin homeostazisini sağlayan prokoagülant ve fibrinolitik faktörlerin hassas dengesi bozulur (Barton ve ark, 1998). Bu çalışmada gruplar arasında yer alan *E. coli* ile enfekte buzağlarda ortalama APTT'nin uzadığı, fibrinojen seviyelerinin ise sağlıklı kontrollere göre arttığı belirlendi. İlgili değişiklikler koliseptisemisine bağlı olarak değişken prokoagülant aktivite ile ilişkide olabilir.

Endotel hücrelerinin, endotoksin ile uyarılan hasarı sonrası subendotelial kollajenin açığa çıkmakta, tromboplastin, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörünü salınımını indükleyerek intrinsik ve ekstrinsik koagülasyonu başlatmaktadır (Hardie ve Krusse-Elliott, 1990; Green ve Adams, 1992). Lokal ya da sistemik koagülasyon çoğu kez sepsise eşlik etmektedir (Thomson ve ark, 1974; Levi ve ark, 1993; Purvis, 1994). Koagülasyonun sistemik aktivasyonu sonrası birçok organın mikrovasküler dolaşımında mikrotrombüsler oluşurken, lokal intravasküler ve ekstravasküler koagülasyon durumu genellikle yangı alanlarında meydana gelir (Levi ve ark, 1993). Bu noktadan hareketle çalışmamızı oluşturan buzağlarda ilişkili enfeksiyöz etkenlerin hepsinin neonatal ishal neden olduğu ve enteritise sebep olduğu muhakkaktır.

Hemostatik mekanizmanın aşırı aktivasyonu ile koagülasyon faktörleri ve trombositler aşırı derecede tükenir, kapillar kan damarlarında trombin oluşumu ile sonuçlanır. Bu nedenle çeşitli organlarda iskemi, fonksiyonel bozukluklar, kanamaya eğilim ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişebilir (Mc Kay, 1983; Slappend, 1998; Levi ve ark, 2001). Endotoksinlerin indüklenmiş kümülatif etkileri koagülasyonun deregülasyonu, yangısal, immun ve kardiopulmoner bozukluklar ve DİK, dolaşım şoku, çoklu organ yetmezliği ve nadiren ölümdür (Morris, 1991; Moore ve ark, 2005). Koagülopatiler ve DİK,

PT, APTT, TT ölçümleri (Levi ve ark, 2004), fibrinojen konsantrasyonları ve çapraz fibrinojen parçalanma ürünleri (D-dimer) tahlili ve platelet sayımı ile teşhis edilebilir. D-dimer bir neoantijen formudur. Trombin, fibrinojen fibrine dönüşümü başlattığı ve fibrin oluşumunun çapraz bağı için faktör XIII'ü aktive ettiği zaman bu neoantijen çapraz bağı fibrinin plazmin sindiriminin bir sonucu olarak meydana gelir (Plow ve Edgington, 1982; Francis ve ark, 1989; Irmak ve Turgut, 2005). D-dimer testi bu yüzden fibrin parçalanma ürünleri (FDPs) için spesifiktir (Bick, 1996). Çalışmamızda koagülopati ve DİK'in değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan analizlerden APTT, PT ve fibrinojen konsantrasyonu ölçülse de, elverişli ve sığır/buzağı spesifik D-dimer analizine yönelik cihaz bulunamadığından belirlenemedi.

Şiddetli enfeksiyon ya da travmaya cevap olarak şekillenen akut inflamasyon (yangı) koagülasyonun sistematik olarak uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır (Levi ve ark, 1999; Esmon ve ark, 1999). Önceki yıllarda koagülasyonun sistematik olarak aktivasyonunun, pıhtılaşma mekanizmasının mikroorganizmalar ya da endotoksinler aracılığı ile direkt ilişkide olduğu bildirilmekteydi. Bununla birlikte 1990'lı yılların başında anlaşıldığı üzere sitokinlerin koagülasyonun aktivasyonu ve ardışık fibrin depolanmasında rol oynadığı, koagülasyon sisteminde ana aktivasyon zamanının, intrinsik sistem yerine doku faktörü VIIa (ekstrinsik yol) olduğu tespit edilmiştir (Levi ve ark, 1997; Osterud ve Bjorklid, 2001). Günümüzde fizyolojik antikoagülan yolağın bozulmasının daha iyi anlaşılmasıyla (Taylor, 2001) birlikte, fibrinolitik sistemin baskılanmasının yıkımlanan fibrinin uzaklaştırılmasının engellenmesine, fibrinin mikrovasküler yatakta depolanmasına neden olduğu belirtilmektedir.

İnflamasyon kaynaklı koagülasyonun aktivasyonu durumlarında vasküler endotelial hücreler ana rol oynamaktadır. Dolaşımdaki sitokin seviyesinin artışına karşı endotelial hücreler cevap vermekte, ayrıca kendileri de sitokin salınımına sebep olabilmektedir (Ten , 1999). Bunun yanı sıra endotelial hücreler adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonuna (açılımına), böylelikle gerek yangısal cevabın başlatılmasına gerekse koagülasyonun aktivasyonuna sebep olmaktadır. Buna karşın endoteliumun indirekt etkilerinin yanı sıra, endotelial hücrelerin fibrin oluşumunun başlatılması ve düzenlenmesinde direkt etkileri bulunmaktadır (Aird, 2001; Levi ve ark, 2002).

Neonatal buzağılarda sıklıkla şekillenen ishal kompleksi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Buzağılarda ishale neden olan ana etiyolojik nedenler arasında *E.coli* K99, *Salmonella spp.*, *Rota virüs*, *Corona virüs* ve *Cryptosporidium parvum* gösterilebilir (Naylor, 2002; Foster ve Smitt, 2009). Anılan bu etkenler spesifik enterik enfeksiyonlara, böylelikle sekretorik ve malabsorbtif ishale, intestinal epitelyumda inflamasyona neden

olmaktadır (Naylor, 2002; Foster ve Smitt, 2009). Çalışmamızda *E.coli* K99, *Rota virüs*, *Corona virüs*, *G. duodenalis* ve *Cryptosporidium parvum* gibi etkenlerin tamamının dağılımı anlık olarak değişik periyotlarda incelenmiş, ancak *Salmonella spp.* yönünden değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızın serolojik ayağı sınırlı olup, hızlı test ktileri ile ELISA prensibine dayalı gerçekleştirilmiş, neonatal dönemdeki buzağılar değerlendirme kapsamına alındığından bu dönemde görülme olasılığı pek bulunmayan bu hastalık çalışma kapsamına alınmamıştır.

Vücutta periferel bir enfeksiyon durumunda mononükleer fagositik hücreler, proinflatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α) artar (Dontzer, 2001). Bunu destekler mahiyette, neonatal buzağı ishal kompleksinde NSAI ilaçlardan meloksikamın başarıyla kullanılması enjeksiyon uygulanan buzağılarda iştah ve genel performansın hızla düzelmesi, ishal ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (Todd ve ark, 2009; Todd ve ark, 2010). Çalışmamızda hasta buzağuları içerisinde alan enfeksiyöz nedenler arasından *Cryptosporidium parvum* (Kirkpatrick ve ark, 2002), *Giardiasis* (Hanevik ve ark, 2007; Halliez ve Buret, 2013; Cotton ve ark, 2015), *Corona virüs* (Phillips, 2002; Aich ve ark, 2007; DeDiego ve ark, 2014), *E.coli* (Margarita Martinez ve ark, 2014), *Rota virüs* (Zijlstra ve ark, 1999; Aich ve ark, 2007) gibi etkenlerin tamamı inflamatorik bozukluğa yol açan ishal etkenleri arasındadır. Buzağı modelinde gerek rota virüs enfeksiyonda (Kelling ve ark, 2002; Aich ve ark, 2007) gerekse corona virüs enfeksiyonunda (Aich ve ark, 2007) pro-inflatuar sitokin cevabı üzerinde çalışılmış, ilgili enfeksiyonların ciddi manada hasarla sonuçlanabilen enteritise (Castrucci ve ark, 1983; McNulty, 1983; Kharalambiev ve ark, 1986; de Verdier, 1998; Kalkanov ve ark, 2016) neden olduğu ispatlanmıştır. Benzer şekilde neonatal ishal etkenleri arasında önemli yer tutan ve çalışmamıza konu olan giardiasis (Winkworth ve ark, 2008) ve cryptosporidiozis hastalıklarının buzağılarda enteritise neden olduğu bilinmektedir (Björkman ve ark, 2003; Hesham ve ark, 2004). Çalışmamızda yer alan ve enfekte buzağılarda enteritis, dolayısıyla da oluşan inflamasyon koagülasyon parametrelerindeki değişimle ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda pro-inflatuar sitokin düzeylerinin ölçümü söz konusu olmasada önceki çalışmalar göz önüne alındığında muhtemelen artmış olan sitokin düzeyleri hastalık tablosu dolayısıyla da enteritis ve koagülasyon bozuklukları ile ilişkide olabilir. Bunu destekler mahiyette çalışmamızda grafik 4.7 ve 4.8’de gösterildiği üzere sağlıklı kontrollere oranla diğer gruplarda özellikle de enfekte/ko-enfekte hayvanlarda APTT süresindeki uzama ve fibrinojen konsantrasyonundaki artış, enfeksiyöz etken inflamasyon (enteritis) arasındaki etkileşimle açıklanabilir.

Günümüzde neonatal buzağı ishalleri ve ilişkili koagülasyon bozukluklarına dair literatür taramalarında kısıtlı bilgi mevcuttur. Sistemik hemeostazisin önemli biyobelirteçleri

arasında yer alan koagülasyon profil değişiklikleri; büyük ve gevişgetiren hayvanlarda indigesyonda (Gökçe ve ark, 2007), abomazum sola deplasmanında (Sobiech ve ark, 2006), solunum ve gastrointestinal problemlili yeni doğan buzağlarda (Gökçe ve ark, 2006; Irmak ve ark, 2006) araştırılmıştır. Büyük hayvanlarda hemostazı değerlendirmek için minimum laboratuvar verileri olarak trombosit sayıları, plazma fibrinojen içeriği, PT zamanı (ekstrinsik koagülasyon yolu), APTT zamanı (intrinsik koagülasyon yolu), fibrin yıkımlanma ürünleri (D-dimer) ve kırmızı kan hücresi yıkım ve parçalanma (şıştosit) hasarı sonucu şekillenen mikrovasküler trombus gibi parametre ya da bulguların değerlendirilmesi gereklidir. Bu analizlerin sonucu alınan örneğin saatine göre değişebilir (Morris 1991). Bu çalışmada proje ve tez planlaması yapılmadan hemen önce ön çalışma olarak oldukça fazla sayıda başka olguya ait hemostatik analizler (APTT, PT ve fibrinojen) ilgili yarı otomatik koagülometre ile gerçekleştirilmiş, arka arkaya ve yakın zaman dilimlerinde yapılan analizlerde aynı sonuçların alınmış olduğu görüldüğünden, örnekleme zamanının çalışma sonuçlarını etkilemesinin mümkün olmadığı düşünüldü.

Koagülasyon bozukluklarına nedene olan diğer sebepler irdelendiğinde metabolik asidozise ilişkin şekillenen inflamasyonun; sepsis, şok ve hipoksi sonucu koagülasyon profilini bozmaktadır (Bick, 1996). Sobiech ve ark (2013) ishalli buzağlarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğinde TT ve APTT değerlerinde uzama olduğunu tespit etmiştir. Uzamış APTT ve TT değerlerinin; DİK oluşumu esnasındaki karaciğer yetmezliği, K vitamini eksikliği ve pıhtılaşma faktörlerinin aşırı tüketimi ile ilişkide olduğu ortaya konulmuştur (Zbanyszek ve ark, 2004). Trombin zamanı; fibrinojenin fibrine dönüşüm oranının ölçüsüdür. Fibrinojen 60 mg/dl'den uzun süreli olduğunda, fibrinojen ya işlevsel olmamakta, ya da fibrin polimerizasyonu ile etkileşime geçen fibrin yıkımlanma ürünlerinin (FDPs) mevcut oldukları saptanmıştır. Hipofibrinojenemi büyük hayvanlarda nadiren görüldüğünden, TT'deki uzama kuvvetle muhtemel FDPs varlığını göstermektedir (Morris, 1990). Çoğu olguda fibrinojen seviyelerinde belirgin bir azalmaya eşlik ederek TT artmakta, ardışık olarak FDPs seviyelerinde bir artış meydana gelmektedir. DİK'in ana laboratuvar göstergelerinden birisi 'belirgin derecede uzamış TT'dir (Ten, 1999; Wada, 2004). Çalışmamızda D-dimer seviyeleri ya da FDPs, incelenmediğinden direkt olarak olgular DİK ile ilişkilendirilmemelidir. Ancak analizlerin TT ile gerçekleştirilmemiş olması, DİK olmadığı manasına gelmemektedir.

Gökçe ve ark (2006) yılında yaptıkları çalışmada ishalli buzağlarda PT ($P<0.05$), APTT ($P<0.005$) ve TT ($P<0.001$) değerinde önemli uzamalar belirlemişlerdir. Uzamış APTT ve PT'nin en yaygın nedenlerinin karaciğer yetmezliği, vitamin K eksikliği ve DİK gelişimi

süresince pıhtılaşma faktörlerinin aşırı tüketimi sebebiyle olduğu bildirilmiştir (Morris, 1996). Yine son sözü edilen çalışmada (Gökçe ve ark, 2006) elde edilen PT, APTT ve TT'deki uzamanın; metabolik asidoz (Bick, 1998) ve DİK gelişimi nedeniyle koagülasyon faktörlerinin aşırı kullanımından (Morris, 1996) kaynaklanmış olabileceği bahis edilmiştir. Yine alana yönelik gerçekleştirilen ilgili çalışmada kontrol grubu buzağılarla karşılaştırıldığında ishallerli buzağılarda fibrinojen konsantrasyonunda ($P<0.001$) belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Fibrinojen konsantrasyonundaki artış akut, faz reaktant proteinlerin üretiminin artması (Feldman ve ark, 1981), kompensatör DİK gelişimi süresince fibrinojen tüketiminde artış ile aşırı fibrinojen üretimi (Gonmori ve ark, 1983) nedeniyle meydana gelmiş olabilir. Bizim çalışmamızdaki sağlıklı grup, enfektif grup ve nonenfektif grup olarak ayırdığımız buzağılarımızdan; sağlıklı buzağı grubundaki PT değeri $32,9 \pm 11,3$, APTT değeri $34,8 \pm 9,1$, FIB düzeyi $133,2 \pm 59,8$ 'dir. Enfekte ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $29,9 \pm 9,1$, APTT değeri $43,3 \pm 15,4$, FIB düzeyi $215,3 \pm 118,4$ 'dir. Nonenfektif ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $22,8 \pm 11,1$, APTT değeri $39,7 \pm 19,4$, FIB düzeyi $211 \pm 120,5$ 'dir. Çalışmamızdaki buzağı gruplarının her birini ayrı ayrı değerlendirerek olursak sağlıklı buzağı grubundaki PT değeri $32,9 \pm 11,3$, APTT değeri $34,8 \pm 9,1$, FIB düzeyi $133,2 \pm 59,8$ 'dir. Koenfekte ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $36,1 \pm 3,8$, APTT değeri $43,2 \pm 10,3$, FIB düzeyi $163,9 \pm 59,1$ 'dir. Nonenfekte ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $22,8 \pm 11,1$, APTT değeri $39,7 \pm 19,4$, FIB düzeyi $211 \pm 120,5$ 'dir. Giardiazise bağlı meydana gelen ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $30,2 \pm 6,1$, APTT değeri $39,7 \pm 19,4$, FIB düzeyi $197,2 \pm 80,5$ 'dir. Rota virüse bağlı şekillenen ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $25,1 \pm 2,3$, APTT değeri $41,1 \pm 6,9$, FIB düzeyi $218,9 \pm 25,2$ 'dir. *E.coli*'ye bağlı şekillenen ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $25,6 \pm 2,1$, APTT değeri $43,3 \pm 15,1$, FIB düzeyi $203,7 \pm 105,9$ 'dir. Cryptosporidozise bağlı meydana gelen ishallerli gruptaki buzağının PT değeri $30,9 \pm 15,3$, APTT değeri $46,3 \pm 21,4$, FIB düzeyi $270,9 \pm 191,5$ olduğu ölçülmüştür.

Protrombin zamanı (PT) ekstrinsik yola ait protrombinin aktifleşmesinin bir ölçütüdür ve koagülasyon faktörlerinden V, VII, X ile protrombin ve fibrinojen seviyeleri ile belirlenmektedir. Buna karşın PT geri kalan faktörlerden ve trombosit sayısından etkilenmemektedir (Idell, 2003; Sobiech ve ark, 2013). Bir çok hastalıkta uzamış PT seviyeleri DİK ile ilişkili olarak koagülasyon faktörlerinin yıkımlanmasına bağlıdır (Idell, 2003). İnsan hekimliğinde uzamış PT; lösemi, bulaşıcı ya da neoplastik hastalıklar olmak üzere DİK ile ilişkili olarak mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir (Gando ve ark, 1996). Sobiec ve ark (2013)'te yaptıkları çalışmada ishallerli buzağılarda PT zamanında uzama

belirlememiş, buna karşın Gökçe ve ark (2006)'daki çalışmasında ishalleri neonatal buzağılarda belirgin olarak artmış PT saptamışlardır. Bizim çalışmamızda PT değerlerinin (ort±st. sapma) sırasıyla sağlıklı ($32,9 \pm 11,3$), enfekte ($29,9 \pm 9,1$) ve non-enfekte ($22,8 \pm 11,1$) gruplarda (saniye) olarak seyrettiği, non-enfekte ishalleri buzağılarda diğer gruplara oranla daha düşük saptandığı ($p<0.05$) görüldü. Sobiech ve ark (2013)'na benzer şekilde ishalleri buzağılarda PT'de uzama görülmedi. Gruplar enfeksiyöz etkenlerin dağılımına göre irdelendiğinde ko-enfekte buzağılar ile non-enfekte ishalleri buzağılar arasında istatistiksel olarak belirgin ($p<0.05$) fark saptandı.

Aktive edilmiş parsiyal tromboplastin zamanı (APTT) intrinsik ve ortak yolları belirlemek için kullanılır. APTT zamanının uzamasındaki en önemli neden DİK'te koagülasyon faktörlerinin tüketiminin artmasıdır. Karaciğer yetmezliği ve K vitamini eksikliği APTT zamanını uzamaya sebep olduğundan; bu durumda faktör II, VII, IX ve X eksiklikleri test edilmelidir (Morris, 1990). DİK koagülasyon profilinde çeşitli değişikliklere sebep olsa da, pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömürleri sadece bir pıhtılaşma zamanında (APTT ya da PT) anormal sonuca neden olmaktadır (Morris, 1990; Sobiech ve ark, 2013).

Sobiech ve ark (2013)'teki çalışmasında ishalleri buzağılarda, sağlıklı olanlara kıyasla en yaygın koagülasyon bozukluğunun APTT profilinde uzama olduğunu saptamış, bunun hemostazisin ciddi manada bozulmasına yorumlanabileceğini ve DİK geliştiğini belirtmişlerdir. DİK'in laboratuvar tanısı genellikle APTT ve PT zamanlarında uzama, trombositopeni, FDPs, kan sürme frotisinde şistosit varlığı, koagülasyon faktörlerindeki (genellikle V, VIII) ve antitrombin III aktivitesinin azalması olduğu bildirilmiştir (Bovill, 1994; Keyes ve ark, 1993; Ralph ve ark, 2012). Köpeklerde PLT ve antitrombin III aktivitesi, DİK'in en belirgin belirteçleri olarak saptanmışken, Keyes ve ark (1993), büyük hayvanlarda, özellikle geviş getirenlerde hemostazisi değerlendirmek için PLT, plazma fibrinojen içeriği, PT (ekstrinsik sistem), APTT (intrinsik sistem), FDPs, eritrosit distorsiyonu ve fragmentasyonu (mikrovasküler trombüs oluşumu esnasında eritrositlerin geçişte hasar görmeleri) analizlerinin yapılması gerekmektedir (Blood ve ark, 1983; Morris 1990). Aşırı koagülasyonun laboratuvar yansımada gösterge PLT'lerin plazma konsantrasyonunda ve koagulan, antikoagulan proteinlerde azalma ile koagülasyon son ürünlerinde artıştır. Fibrinolizis FDPs'nin artması ya da fibrinolitik ve antifibrinolitik proteinlerin konsantrasyonlarının azalması ile gösterilmektedir (De Laforcade, 2012). Bizim çalışmamızda APTT değerinin (ort±st. sapma) sırasıyla sağlıklı ($34,8 \pm 9,1$), enfekte ($43,3 \pm 15,4$) ve non-enfekte hayvanlarda ($39,7 \pm 19,4$) saniye olarak seyretmekteydi. Gruplar enfeksiyöz ya da diğer etmenlerin dağılımına göre irdelendiğinde de enfekte (giardiazis, rota virüs enfeksiyonu,

koliseptisemi, cryptosporidiozis), non-enfekte, ko-enfekte ya da sağlıklı buzağılarda gruplar arası farklılık belirlenemedi.

Neonatal ishalleri buzağılarda fibrinojen düzeyi kontrol grubundaki sağlıklı buzağılara oranla daha yüksek seyretmektedir (Sobiech ve ark, 2008). Fibrinojen konsantrasyonundaki yükselme, akut faz proteinlerindeki artış ve DİK oluşumu esnasında fibrinojen üretiminin, tüketiminden daha fazla oluşu ile ilişkide olabilir (Sobiech ve ark, 2008). İnsanda DİK gelişimini gösteren çalışmalarda bu sendromun hipofibrinojemi ile bağlantıda olduğunu göstermektedir (Levi, 2013). Yukarıda da kısmen ve behemahal sözü edildiği üzere büyük hayvanlarda sadece bazı hastalıkların seyri sırasında hipofibrinojemi olduğu bildirilmiştir (Zbanyszek ve ark, 2004; Radwińska, 2010). Karaciğerin sentezleme kapasitesinin bozulması sonucunda DİK tüketimi bozulmuş hiperfibrinolizis yada masif kanama sırasında olduğu belirtilmiştir. Hipofibrinojemi nadirde olsa DİK ile beraber büyük hayvanlarda karaciğer disfonksiyonunu düşündürmelidir (Morris, 1990). D-dimer aktivitesi, AT III aktivitesi ve trombosit sayısında ishalleri buzağılarda gözle görülür şekilde artabilir (Bick, 1996; Irmak ve ark, 2005). Artan D-dimer plazma konsantrasyonunda fibrinoliz sistemi ikinci aktivasyon sistemi göstergesidir, önünde pıhtılaşma aktivasyonu ve trombin üretimi tipik DİK semptomlarıdır (Matyszczyk ve ark, 2008). Artan D-dimer düzeylerinde aşırı miktarda fibrinojen fibrine dönüşür, kan damarları fibrinolitik bozulmaya maruz kalır. Hastalık ve klinik durumların birçoğunda prokoagulan stimülasyonu nedeniyle akut veya kronik yada trombolik veya embolik değişimler görülür (Mammen, 2000).

AT III inflamatuvar durumda önemli bir role sahiptir (Pusterla ve ark, 1997). Bu fizyolojik olarak önemli bir koagülasyon inhibitörü ve antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Mammen, 2000). Sobiec ve ark (2013) AT III'ün ishalleri buzağılarda sağlıklı buzağılara oranla düştüğünü göstermektedir. Levi ve ark (1999)'daki çalışmalarında antiproteolitik aktivitenin düştüğünü gösterirken (III aktivitesinde bir düşüş de dahil olmak üzere) artan koagülasyon faktörlerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir. İshal semptomu bulunan buzağılarda sistemik koagülasyonun bozulduğu, TT ve APTT zamanlarının uzadığı, D-dimer düzeyinin arttığı ve AT III aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Söz konusu değişikliklerin ishalleri buzağılarda DİK oluşumu açısından karakteristik bulgular olduğu sonucuna varılmıştır (Sobiech ve ark, 2013). Yukarıda da sözü edildiği üzere çalışmamızda D-dimer seviyeleri tür spesifik olarak ölçülemediğinden direkt olarak DİK ile ilişkilendirmek mümkün olmasada, neonatal ishalleri buzağılarda göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neonatal buzağılarda ishal; kompleks, multifaktöriyel, konakçıya ya da çevreye ilişkin faktörlere bağlı olan önemli bir hastalıktır (Blanchard, 2012). Neonatal ishal belirgin mortalite ve morbiditeye sahip olduğundan tüm coğrafyalarda önemli ve önde gelen problemler arasındadır (Rodostits ve ark, 1999; House ve ark, 2011). İshallere bağlı %10-15'lerden %50'ye kadar varabilen kayıpların olduğu bilinmektedir.

Güncel literatürde neonatal buzağı ishalleri ve buna ilişkin koagülasyon profil bozukluklarına dair oldukça sınırlı ve yetersiz veri mevcuttur. Ağır enfeksiyonlara cevaben şekillenen akut inflamasyon, koagülasyonun sistematik olarak uyarılmasıyla son bulmaktadır (Levi ve ark, 1999; Esmon ve ark, 1999). Bunu destekler mahiyette, neonatal buzağı ishal kompleksinde NSAI ilaçlardan meloksikamın başarıyla kullanılması enjeksiyon uygulanan buzağılarda iştah ve genel performansın hızla düzelmesi, ishal ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (Todd ve ark, 2009; Todd ve ark, 2010).

Bu çalışmada neonatal ishalleri buzağılarda koagülasyon profili incelenerek (PT, APTT, FIB), ishalin koagülasyon parametrelerinde ne gibi değişikliğe sebep olabileceği ve neticelerinin nasıl sonuçlanacağı amaçlanmış, neonatal ishalleri buzağılarının sağaltımında yarar sağlanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 3 farklı ana grupta yapılan analizlerde ortalama PT değerleri sağlıklı ve nonenfektif ishalleri buzağı grupları arasında istatistiksel olarak belirgin fark ($p=0.026$) göstermekteydi. Yine ortalama FIB düzeyleri açısından sağlıklı buzağı grubu ile enfektif ishalleri buzağı grubu arasında fark ($p=0.051$) görüldü.

Gruplar arası değerlendirmede ortalama PT değeri açısından koenfekte ishalleri buzağı grubu ile nonenfekte ishalleri buzağı grubu arasında istatistiksel manada belirgin fark ($p=0.042$) görülmekteydi. FIB düzeyleri arasında ise sağlıklı buzağı grubu ile *cryptosporidiosis*'e bağlı ishal olan buzağı grubu arasında istatistiksel anlamda fark ($p=0.012$) olduğu dikkat çekti.

Sonuç olarak neonatal ishalleri buzağılarda özellikle ko-enfeksiyon durumlarında PT değeri açısından, *cryptosporidiosis*'e bağlı ishal olan buzağılarda da FIB konsantrasyonları açısından değerlendirme yapılması gerektiği söylenebilir. Özellikle saha koşullarında Veteriner Hekimlerimiz hemostatik ya da koagülasyon profilini değerlendirmedikleri durumlarda hiperfibrinojeneminin gelişebileceği, buna bağlı olarak sağaltım protokollerinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Aird WC.** Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Critical Care Medicine*, 2001, 29:S28–S34
- Aldridge BM.** Bacteriological culture of blood from critically ill neonatal calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1993, 203: 1324-1329
- Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y.** Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2013, 24 (3), 123 - 128
- Al-Yousif Y, Anderson J, Chard-Bergstrom C, Kapil S.** Development, evaluation, and Application of Lateral-Flow immunoassay (immunochromatography) for detection of rotavirus in bovine fecal samples. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9 (3), 2002, 723-724
- Amaral A, Opal SM, Vincent JL.** Coagulation in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 2004, 30:1032-40
- Andrew M, Montgomery RR.** Acquired disorders of hemostasis. Nathan DG. Orkin Sh (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th edition, Philadelphia; WB Saunders: 1998. 1677-706
- Baglin T.** Fortnightly Review: Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *British Veterinary Journal*, 1996, 312:683-6
- Bakashi S.** Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Indian Pediatrics*, 2000, 40:721-30
- Barrow PA, Jones MA, Thomson N.** Salmonella. In: Gyles C.A. Prescott J.F. Songer J.G. Thoen C.O. Pathogenesis of bacterial infections in animals Wiley-Blackwell, Ames, 2010
- Bartels CJM, Holzhauer M, Jorritsma R, Swart WAJM, Lam TJGM.** Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 2010, 93, 162–169
- Barton MH, Morris DD, Norton N, Prasse KW.** Hemostatic and fibrinolytic indices in neonatal foals with presumed septicemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1998, 12: 26-35
- Bazeley K.** Investigation of diarrhoea in the neonatal calf. In Practice, 2003, 25,152–159

- Bellino C, Arnaudo F, Biolatti C, Borrelli A, Giaanella P, Maurella C.** Development of a diagnostic diagram for rapid field assesment of acidosis severity in diarrheic calves. *Journal of thr American Veterinary Mesical Association*, 2012, 240(3):312-6
- Bellinzoni RC, Blackhall J, Baro N, Auza N, Mattion N, Casaro A, La Torre JL, Scodeller EA.** Efficacy of an inactivated oil-adjuvanted rotavirus vaccine in the control of calf diarrhoea in beef herds in Argentina. *Vaccine*, 1989, 7, 263–268
- Bendali F, Sanaa M, Bichet H, Schelcher F.** Risk factors associated with diarrhoea in newborn calves. *Veterinary Research*, 1999, 30, 509–522
- Berchtold M, Zaremba W, Grunert E Kälberkrankheiten.** In: Walser, H. Bostedt (Hrsg.): Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere. Enke- Verlag, Stuttgart, 1990, 304-313
- Besser TE, Gay CC.** Septicemic colibacillosis and failure of passive transfer of colostral immunoglobulin in calves. *Veterinary Clinics of North America: Foot Animal Practise*, 1985; 1: 445-459
- Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assesment of therapeutic response. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1996; 22: 69- 88
- Björkman C, Svensson C, Christensson B de Verdier K.** Cryptosporidium parvum and Giardia intestinalis in Calf Diarrhoea in Sweden. *Acta Veterinary Scandinavica*, 2003, 44, 145-152
- Blanchard PC.** Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice*, 2012, 28, 443–464
- Blood DC, Radostits OM.** Veterinary Medicine. 7th ed. Bailliere and Tindall, London, 1989, 621-637
- Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, Tauxe R, Swaminathan B.** Salmonella nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38, 2465–2467
- Kalkanov I, Dınev I, Aleksandrov M, Dimitrov K, Zarkov I.** Morphological and Etiological Investigations in A Rotaviral Enteritis Outbreak in Calves. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016, 22 (2): 309-313
- Castro-Hermida JA, Gonzalez-Losada YA, Ares-Mazas E.** Prevalence of and risk factors involved in the spread of neonatal bovine cryptosporidiosis in Galicia (NW Spain). *Veterinary Parasitology*, 2002, 106, 1–10
- Castrucci G, Ferrari M, Frigeri F, Cilli V, Angelillo G, Bruggi MA.** study of cytopathic rotavirus strains isolated from cattle with acute enteritis. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases Journal Impact*, 1983, 253–264

Chardavoyne JR, Ibeawuchi JA, Kesler EM, Borland KM. Waste milk from antibiotic treated cows as feed for young calves. *Journal of Dairy Science*, 1979, 62, 1285–1289

China B, Pirson V, Mainil J. Prevalence and molecular typing of attaching and effacing *Escherichia coli* among calf populations in Belgium. *Veterinary Microbiology*, 1998, 63, 249–259

Cho Y, Yoon K. An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of Veterinary Science*, 2013, 15(1), 1-17

Cho YI, Yoon KJ. An overview of calf diarrhea – infectious etiology, diagnosis and intervention. *Journal of Veterinary Science*, 2014, 15, 1–17

Cho YI, Han JI, Wang C, Cooper V, Schwartz K, Engelken T, Yoon KJ. Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea. *Veterinary Microbiol*, 2013, 166, 375-385

Clark MA. Bovine Coronavirus. *British Veterinary Journal*, 1993, 149, 51–70

Cobbold R, Desmarchelier PA. Longitudinal study of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) prevalence in three Australian dairy herds. *Veterinary Microbiology*, 2000, 71, 125–137

Cohen AR, Rash-purpura, Fleisher GR. Ludwig (eds). *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*, Philadelphia, Lippincott Williams, Wilkins, 2002, p210-14

Collins PW, Noble KE, Reittie JR, Hoffbrand AV, Pasi KJ, Yong KL. Induction of tissue factor expression in human monocyte/endothelium cocultures. *British Journal of Haematology*, 1995, 91:963-70

Constable PD. Antimicrobial use in treatment of calf diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2004, 18: 8-17

Constable PD. Clinical assessment of acid-base status. Strong ion difference theory. *Veterinary Clinical North Am Food Animal Practise*, 1999, 15(3):447-71

Constable PD. Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. *Veterinary Clinical Pathology*, 2000, 29(4):115-28

Constable PD, Walker PG, Morn DE, Foreman JH. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, 212: 991-996

- Coura FC, Freitas MD, Ribeiro J, Leme RA, Souza C, Alfieri AA, Filho EJJ, Carvalho AU, Silva MX, Lage AP, Heinemann MB.** Longitudinal study of Salmonella spp., diarrheagenic Escherichia coli, Rotavirus, and Coronavirus isolated from healthy and diarrheic calves in a Brazilian dairy herd. *Tropical Animal Health and Production*, 2015, 47:3–11
- Cummings KJ, Warnick LD, Alexander KA, Cripps CJ, Grohn YT, James KL, McDonough PL, Reed KE.** The duration of fecal Salmonella shedding following clinical disease among dairy cattle in northeastern USA. *Preventive Veterinary Medicine*, 2009, 92, 134–139
- De La Fuente R, García A, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Luzón M, Cid D, García S, Orden JA, Gómez-Bautista M.** Proportional morbidity rates of enteropathogens among diarrheic dairy calves in central Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 1998, 36, 145–152
- De la Fuente R, Luzon M, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Garcia A, Cid D, Orden JA, Garcia S, Sanz R, Gomez-Bautista M.** *Cryptosporidium* and concurrent infections with other major enteropathogens in 1 to 30-day-old diarrheic dairy calves in central Spain. *Veterinary Parasitology*, 1999, 80, 179–185
- De Laforcade A.** Diseases associated with thrombosis. *Top Companion Animal Medicine*, 2012, 27: 59–64
- De Verdier K, Svensson L.** Group A rotavirus as a cause of neonatal calf enteritis in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1998, 39, 195–199
- DeBongnie JC, Philips SF.** Capacity of the human colon absorb fluid. *Gastroenterology*, 1978, 74: 698–703
- DeRoy C, Maddox CW.** Identification of virulence attributes of gastrointestinal Escherichia coli isolates of veterinary significance. *Animal Health Research Reviews*, 2001, 2, 129–140
- DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, Castaño-Rodríguez C, Perlman S, Enjuanes L.** Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *Journal of Virology*, 2014, 88(2):913–24
- Dhama K, Chauhan RS, Mahendran M, Malik SV.** Rotavirus diarrhea in bovines and other domestic animals. *Veterinary Research Communications Journal Impact & Descriptions*, 2009, 33, 1–23

- Döpfer D, Geue L, Schares S, Mintel B, Hoffmann B, Fischer EA.** Dynamics of shiga-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) and their virulence factors in cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 2012, 103, 22–30
- Ertuğrul S, Aydın M, Yılmaz H.** Yaygın Damariçi Pıhtılaşması. *Güncel Pediatri*, 2006, 3: 96-101
- Esmon CT.** Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica*, 1999, 84:254–259
- Estes M, Kapikian AZ, Knipe DM, Howley PM.** Rotaviruses Fields Virology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2007
- Faust SN.** Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. *Bailliere's Clinical Haematology*, 2000, 13:179-97
- Fayer R, Morgan U, Upton SJ.** Epidemiology of *Cryptosporidium*: Transmission, detection and identification. *International Journal for Parasitology*, 2000, 30, 1305–1322
- Fecteau G, Pare J, Van Mete DC, Smith BP, Holmberg CA, Guterbrook W.** Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Canadian Journal of Veterinary*, 1997, 38(2):101-4
- Feldman BF, Madewell BR, O'Neill S.** Disseminated intravascular coagulation: antithrombin, plasminogen and coagulation abnormalities in 41 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1981, 179: 151-154
- Fernandez-Bustamanete A, Jimeno A.** Disseminated intravascular coagulation in aortic aneurysms. *European Journal of Internal Medicine*, 2005, 16:551-60
- Foster DM, Smith GW.** Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, 2009, 25, 13–36
- Francis DH, Allen SD, White RD.** Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1989, 50, 822-826
- Frank NA, Kaneene JB.** Management risk factors associated with calf diarrhea in Michigan dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 1993, 76, 1313–1323
- Fürll M.** Störungen von Wasserhaushalt, Säure-Basen-Gleichgewicht und Elektrolytstatus/Fluidotherapie. In: Dirksen, G., Gründer, H.-D., Stöber, M.: 'Innere Medizin und Chirurgie des Rindes', 4. vollständig neu bearbeitete Auflage, Paray-Buchverlag Berlin, Wien, 2002, 253-264
- Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y.** Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1996, 75: 224-228

- Gobel BH.** Disseminated intravascular coagulation. *Seminars in Oncology Nursing*, 1999, 115:174-82
- Gokce HI, Gokce G, Cihan M.** Alterations in coagulation profiles and biochemical and haematological parameters in cattle with traumatic reticuloperitonitis. *Veterinary Research Communications Journal Impact & Description*, 2007, 31: 529-537
- Gonmori H, Mackawa T, Kobayashi N, Tanaka H, Tsukada H, Takada M, Andou K.** The role of tissue thromboplastin in the development of DIC accompanying neoplastic diseases. *Journal Bibliotheca Hematology*, 1983, 49: 23-39
- Gonzalez DD, Mozgovoij MV, Bellido D, Rodriguez DV, Fernandez FM, Wigdorovitz A, Parreno VG, Dus Santos MJ.** Evaluation of a bovine rotavirus VP6 vaccine efficacy in the calf model of infection and disease, 2010
- Gökçe G, Gökçe Hİ, Erdoğan HM, Güneş V, Çitil M.** Investigation of the Coagulation Profile in Calves With Neonatal Diarrhoea. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science*, 2006, 30, 223-227
- Green EM, Adams HR.** New perspectives in circulatory shock: pathophysiologic mediators of mammalian response to endotoxemia and sepsis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1992, 200: 1834-1841
- Grove-White DH, White DG.** Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in calves: a field study. *Veterinary Record*, 1993, 133, 499-501
- Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Hamnes IS, Loken T, Akerstedt J, Osteras O.** Enteropathogens and risk factors for diarrhea in Norwegian dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92, 5057–5066
- Gustafson DP, Byrne RJ, Casselberry NH, Clark AS, Gale C, Gillespie JH, Mebus CA, Mengeling WL, Olander HJ, Peacock GV, Scherba G, Timoney JF, West RL, Wyatt RG.** Panel report on the colloquim on selected diarrheal diseases of the young. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1978, 178: 515-518
- Güzelbektas H, Cosgun A, Sen I.** The relationship of dehydration degree with base excess and anion gap in dehydrated calves with diarrhoea. *Bulletion of the Veterinary Insitute in Pulawy*, 2007, 51:88-6
- Hall GA, Jones PW, Morgan JH.** Calf diarrhoea Chapter 12, In ‘Bovine Medicine Disease and Husbandry of Cattle’ Editors, AH Andrews, RW Blowey, H Boyd, RG Eddy, 1st Ed., Blackwell Science Ltd., Oxford, 1992
- Hambleton J, Leung LL, Levi M.** Coagulation: consultative hemostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2002, 335-52

- Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, Helgeland L, Langeland N.** Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection. *Journal of Infections*, 2007, 55(6):524-30
- Hardie E, Krusse-Elliott K.** Endotoxic shock. Part I: A review of causes. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1990, 4: 258-266
- Hartman DA, Everett RW, Slack ST, Warner RG.** Calf mortality. *Journal of Dairy Science*, 1974, 57, 576–578
- Hartmann H, Finsterbusch L, Lesche R.** Fluid balance of calves. II. Fluid volume in relation to age and the influence of diarrhoea, *Archiv für Experimentale Veterinarmedizin*, 1984, 38: 913-922
- Hartmann H.** Flüssigkeitstherapie bei Tieren. Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart, 1995
- Hartmann H.** Flüssigkeitstherapie bei Tieren: Diagnostik und Behandlung von Störungen der isovolämie (Dehydratation) (Übersichtsreferat) Monotshefte für Veterinarmedizin, 1991, 46: 288-293
- Hartmann H.** Funktionsstörungen des Magen-Darm-Kanals in: Hartmann H. Meyer H. Klinische Pathologie der Haustiere, Verlag Gustav Fischer, Jena, 1994, 390: 140-150
- Hartmann H, Reder S.** Effect of dehydration on functional indicators of fluid metabolism in calves and the efficacy of rehydration with crystalline or colloidal saline infusions, *Tierärztliche Praxis*, 1995, 23: 342-350
- Heckert RA, Saif LJ, Hoblet KH, Agnes AG.** Alongitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in dairy calves in two herds in Ohio. *Veterinary Microbiology*, 1990, 22, 187–201
- Hesham MS, Edariah AB, Norhayati M.** Intestinal parasitic infections and micronutrient deficiency: a review. *Medical Journal of Malaysia*, 2004, 59: 284-293
- Heyman M.** Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *The Journal of the American Collage of Nutrition*, 2000, 19: 137-146
- Ho LWW, Kam PCA, Thong CL.** Disseminated intravascular coagulation. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2005, 16:151-61
- House AM, Irsik M, Shearer JK.** Failure of Passive Transfer, and Fluid Therapy in Calves. Veterinary Medicine- Large Animal Clinical Sciences Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, Universty of Florida, 2011, <http://edis.iflas.ufl.edu>.
- Hudspeth M, Symons H.** Hematology. The Hariet Lane Handbook, sixteen edition, Philadelphia, Mosby, 2002, p288-306

- Hur TY, Jung YH, Choe CY, Cho YI, Kang SJ, Lee HJ, Ki KS, Baek KS, Suh GH.** The dairy calf mortality: the causes of calf death during ten years at a large dairy farm in Korea. *Korean Journal of Veterinary Research*, 2013, 53, 103-108
- Idell S.** Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 2003, 31: S213-220
- Irmak K, Sen I, Col R, Birdane FM, Guzelbektes H, Civelek T, Yilmaz A, Turgut K.** The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock. *Veterinary Research Communications Journal Impact & Description*, 2006, 30: 497-503
- Irmak K, Turgut K.** Disseminated intravascular coagulation in cattle with abomasal displacement. *Veterinary Research Communications Journal Impact & Description*, 2005, 29:61-68
- Izzo MM, Kirkland PD, Mohler VL, Perkins NR, Gunn AA, House JK.** Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Australian Veterinary Journal*, 2011, 89, 167–173
- James A, Christina B, Andre GB.** Disruptions of Host Immunity and Inflammation by *Giardia Duodenalis*: Potential Consequences for Co-Infections in the Gastro-Intestinal Tract. *Published Online Pathogens*, 2015, 4(4): 764–792
- Johnson MM, Rodden DJ, Collins S.** Newborn hematology. Merenstein GB, Gardner SL eds, *Handbook of Neonatal intensive Care* St Louis, Mosby, 1998, p367-91
- Karpatkin M.** Coagulation problems in the newborn. *Seminars in Neonatology Science*, 1999, 4:67-73
- Kaske M, Kunz H.** Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kalberdiarrhoe Tierärztliche Umschau, 1994, 49: 336-348
- Kaske M, Kunz H.** Pathophysiologische Veränderungen bei neonataler Diarrhoe in: Kaske M. Kunz HJ. (Hrsg.): *Handbuch Durchfallerkrankungen der Kalber*, Kamlage Verlag, Osnabrück, 2003, 37-44
- Kelling CL, Steffen DJ, Cooper VL, Higuchi DS, Eskridge KM.** Effect of infection with bovine viral diarrhea virus alone, bovine rotavirus alone, or concurrent infection with both on enteric disease in gnotobiotic neonatal calves. *American Journal of Veterinary Research Impact & Description*, 2002, 63(8):1179-86
- Kelly AL.** Disseminated intravascular coagulation; pathophysiology, manifestations and management in the emergency department. *Australasian Emergency Nursing Journal*, 1998, 1:24-8

- Khan A, Khan MZ.** Aetiopathology of neonatal calf mortality. *Journal of Island Acad Science*, 1991,4 (2), 159-165
- Kharalambiev Kh E, Mitov B, Georgiev GK, Sizov I, Simeonov S.** Attenuated vaccine against rota-and coronavirus enteritis in calves. *Vet Med Nauki*, 1986, 23(10):26-31
- Kirkpatrick BD, Daniels MM, Jean SS, Pape JW, Karp C, Littenberg B, Fitzgerald DW, Lederman HM, Nataro JP, Sears CL.** Cryptosporidiosis stimulates an inflammatory intestinal response in malnourished Haitian children. *The Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186(1):94-101
- Klee W.** Aspekte der Behandlung neugeborener Kalber mit akutem Durchfall, *VET* 1989, 5: 6-17
- Klein D, Kern A, Lapan G, Benetka V, Möstl K, Hassl A, Baumgartner W.** Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *Veterinary of Journal*, 2009, 182, 484-486
- Klein D, Kern A, Lapan G, Benetka V, Möstl K, Hassl A, Baumgartner W.** Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *Veterinary of Journal*, 2009, 182, 484-486
- Kramer J, Otten HM, Levi M, Cate H.** The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases, *Réanimation*, 2002, 11:575-83
- Kumar R.** Disseminated intravascular coagulation. *Indian Academy of Clinical Medicine*, 2001, 2:73-7
- Lanz Uhde F, Kaufmann T, Sager H, Albini S, Zanoni R, Schelung E, Meylan M.** Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland, *Veterinary Record*, 2008, 163, 362–366
- Lanzkowsky P.** Hemostasis. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, San Diego, Academic Pres, 2000, p287-302
- Laszik ZG, Zhou XJ, Ferrell GL, Silva FG, Esmon CT.** Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis. *American Journal of Pathology*, 2001, 159:797-802
- Letsky EA.** Disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 15:623-44
- Levi M.** The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *European Journal of Clinical Investigation-Accepted Articles*, 1997, 27:3–9

- Levi M, Cate HT.** Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341:586-92
- Levi M, de Jonge E, Meijers J.** The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Reviews*, 2002, 16:217-23
- Levi M, de Jonge E, Van der Poll T.** Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2006, 19:127-42
- Levi M, de Jonge E, Van der Poll T.** Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2003, 16; 43-7
- Levi M.** Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *Journal of Critical Care*, 2001, 16, 167-77
- Levi M, Van der Poll T, Büller HR.** Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, 2004, 109:2698-704
- Lewis LD, Philips RW.** Water and electrolyte losses in neonatal calves with acute diarrhea. A complete balance study, *Cornell Veterinarian*, 1972, 62: 596-607
- Liu L, Hägglund S, Hakhverdyan M, Alenius S, Larsen LE, Belák S.** Molecular epidemiology of bovine coronavirus on the basis of comparative analyses of the S gene. *Journal Clinical Microbiology*, 2006, 44, 957-960
- Lofstedt J, Dahoo IR, Duizer G.** Model to predict septicemia in diarrheic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, 13, 81-88
- Losinger WC, Heinrichs AJ.** Management practices associated with high mortality among preweaned dairy heifers. *Journal of Dairy Research*, 1997, 64, 1-11
- Luginbühl A, Reitt K, Metzler A, Kollbrunner M, Corboz L, Deplazes P.** Field study about prevalence and diagnostics of diarrhea causing agents in the new-born calf in a Swiss veterinary practice area. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 147 (6), 2005, 245-252
- Mainil J.** Escherichia coli virulence factors, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2013 152, 2-12
- Mammen EF.** Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clinical Laboratory Science*, 2000, 13: 239-245

Margarita Martinez-Medina, Librado Jesus Garcia-Gil. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 2014, 5(3): 213–227

Marie CM Halliez, André G Buret. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(47): 8974–8985

Martella V, Ciarlet M, Bányai K, Lorusso E, Arista S, Lavazza A, Pezzotti G, Decaro N, Cavalli A, Lucente MS, Corrente M, Elia G, Camero M, Buonavoglia C. Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swineherds. *Journal Clinical Microbiology*, 2007, 45, 577-580

Matyszczyk L, Niedźwiedź A, Pasławska U, Nicpoń J, Sikorska A. D-dimer as an indicator of intravascular clotting in horses and dogs. *Med Weter*, 2008, 64: 272-275

Mawly J, Grinberg A, Prattley D, Moffat J, Marshall J, French N. Risk factors for neonatal calf diarrhoea and enteropathogen shedding in New Zealand dairy farms. *The Veterinary Journal*, 2015, 203, 155–160

Mcmurray CH, Logan EF, Mcrory PJ, O'neill DG. Sequential changes in some blood components in the neonatal calf. *British Veterinary Journal*, 1978, 134: 590-597

McNulty MS, Logan EF. Longitudinal survey of rotavirus infection in calves. *Veterinary Record*, 1983, 113, 333–335

McNulty MS. Rotavirus infections in calves. *Ann Rech Vet*, 1983, 14(4):427-32

Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients, *Blood*, 1996, 88:881-6

Montgomery RR, Scot JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, Philadelphia, Saunders, 2004, p1651-74

Moon HW. Mechanisms in the pathogenesis of diarrhoea: A review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1978, 172: 443-448

Moore JN, Morris DD. Endotoxemia and septicemia in horses: experimental and clinical correlates. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1992, 200:1903-1914

Moore M, Tyler JW, Chigerwe M, Dawes ME, Middleton JR. Effect of delayed colostrum collection on colostral IgG concentration in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2005, 226, 1375-1377

Morris DD. Alterations in clotting profile. In: B.P. Smith (ed). Large Animal Internal Medicine, Mosby, Missouri, USA, 1996, 498- 504

Morris DD. Endotoxemia in horses: A review of cellular and humoral mediators involved in its pathogenesis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1991, 5: 167-181

Morris DD. Alteration in the clotting profile in BP. SMITH (ed): Large Animal Internal Medicine. The C.V. Mosby Company. Missouri USA, 1990, 445-452

Moskowitz NP, Karpatkin M. Coagulation problems in the newborn, *Current pediatrics* 2005, 15:50-6

Muccio JL, Grooms DL, Mansfield LS, Wise AG, Maes RK. Evaluation of two rapid assays for detecting *Cryptosporidium parvum* in calf feces. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, 225 (7), 1090-1092

Nakagawa M, Suzuki K, Taguchi K. Relationship between depression score and acid-base status in japanese black calves with diarrhea. *Journal Veterinary Medicine Science*, 2007, 69(5):549-52

Naylor J. Neonatal ruminant diarrhea. In: Large animal internal medicine, 2nded. St Louis, Mosby, 2006, p.396-417

Naylor JM. A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. *Canadian Veterinary Journal*, 1989, 30: 577-580

Ok M, Guler L, Turgut K, Ok U, Sen I, Gunduz K, Birdane FM, Guzelbektes H. The studies on the etiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of *escherichia coli* strains by multiplex PCR. *Journal Veterinary Medicine Series B Impact & Description*, 2009, 56, 94-101

Ok M, Turgut K, Ok U, Sen I, Gündüz K, Birdana MF, Güzelbektes H. The Studies on the Aetiology of Diarrhoea in Neonatal Calves and Determination of Virulence Gene Markers of *Escherichia coli* Strains by Multiplex PCR. *Zoonose and Public Health*, 2006, 56, 94-101

Okur GS, Yazici Z, Albayrak H, Meral Y. Rotavirus and coronavirus prevalence in healthy calves and calves with diarrhoea. *Medycyna Weterynaryjna*, 2007, 63, 62–64

Østerås O, Gjestvang MS, Vatn S, Sølverød L. Perinatal death in production animals in the Nordic countries - incidence and costs. *Acta Veterinary Scandinavica*, 2007, 49 (Suppl 1), S14

Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. . *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2001, 27:605–617

- Phillips JJ, Chua MM, Rall GF, Weiss SR.** Murine coronavirus spike glycoprotein mediates degree of viral spread, inflammation, and virus-induced immunopathology in the central nervous system. *Virology*, 2002, 301(1):109-20
- Plow EF, Edgington TS.** Surface markers of fibrinogen and its physiologic derivatives revealed by antibody probes. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1982, 8:36-56
- Prieto M.** Disseminated intravascular coagulation. *International Congress Series*, 2002, 1237: 163-8
- Purvis D, Kirby R.** Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*, 1994, 24: 1225-1247
- Pusterla M, Braun U, Forrer R, Lutz H.** Antithrombin-III activity in plasma of healthy and sick cattle. *Veterinary Record*, 1997, 140: 17-18
- Quigley JD, Martin KR, Bemis DA, Potgieter LND, Reinemeyer CR, Rohrbach BW, Dowlen HH, Lamar KC.** Effects of housing and colostrum feeding on serum immunoglobulins, growth, and fecal scores of Jersey calves. *Journal of Dairy Science*, 1995, 78, 893–901
- Radamacher G, Lorenz I, Klee W.** Feeding and treatment of calves with neonatal diarrhoea, *Tierärztliche Umschau*, 2002, 57: 177-189
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD.** *Veterinary Medicine*, 10th ed. Saunders Elsevier, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 2007, 2006-2012
- Ragsdale J.** Diagnostic samples, tests for calf diarrhea. *Veterinary Quarterly Journal Impact & Description*, 2004, 7 (1), 6
- Ralph AG, Brainard BM.** Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Top Companion Animal Medicine*, 2012, 27: 65-72
- Reschova S, Pokorova D, Nevorankova Z, Franz J.** Monoclonal antibodies to bovine coronavirus and their use in enzyme immunoanalysis and immunochromatography. *Veterinary Medicine of Czech*, 46 (5), 2001, 125-131
- Reynolds D, Hall G, Debney T, Parsons K.** Pathology of natural rotavirus infection in clinically normal calves. *Research in Veterinary Science*, 1985, 38, 264–269
- Saif LJ, Redman DR, Theil KW.** Experimental coronavirus infection in calves: viral replication in the respiratory and intestinal tracts. *American Journal of Veterinary Research*, 1986, 47, 1426–1432

- Schultze B, Gross HJ, Brossmer R, Herrler G.** The Sprotein of bovine coronavirus is a hemagglutinin recognizing 9-O-acetylated sialic acid as a receptor determinant. *Journal of Virology*, 1991, 65, 6232-6237
- Smith DR.** Field disease diagnostic investigation of neonatal calf diarrhea. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2012, 28, 465–481
- Smith GW.** Treatment of calf Diarrhea: oral fluid therapy. *Veterinaru Clinics of North America Food Animal Practice*, 2009, 25: 55-72
- Sobiech P, Radwińska J, Krystkiewicz W, Snarska A, Stopyra A.** Changes in the coagulation profile of cattle with left abomasal displacement. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2008, 11: 301-306
- Sobiech P, Rekawek W, Ali M, Targonski R, Zarczynska K, Snarska A, Stopyra A.** Changes in blood acid-base ballance parametres and coagulation profile during diarrhea in calves. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2013, Vol.16 (3),543-549
- Sparrow A, Willis F.** Management of septic shock in childhood. *Emergency Medicine Australasia*, 2004, 16:125-34
- Steele AD, Geyer A, Gerdes GH.** Rotavirus infections. In:Coetzer JAW, Tustin RC (eds). Oxford University Press Southern Africa, Cape Town, Infectious Diseases of Livestock. 2nd ed. 2004, 1256-1264
- Şen İ, Constable PD.** General overview to treatment of strong ion (metabolic) acidosis in neonatal calves with diarrhea. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 2013, 29(3): 114-120
- Taylor Jr FB.** Response of anticoagulant pathways in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27:619–631
- Ten CH.** Clinical manifestations and diagnosis of DIC. *Sepsis*,1999,3: 147-151
- Thomson GW, Mc Sherry BJ, Valli VEO.** Endotoxin induced disseminated intravascular coagulation in cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1974, 38: 457-466
- Thorns CJ, Bell MM, Chasey D, Chesham J, Roeder PL.** Development of monoclonal antibody ELISA for simultaneous detection of bovine coronavirus, rotavirus serogroup A, and Escherichia coli K99 antigen in feces of calves. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 53(1), 36-43
- Thorns CJ, Bell MM, Chasey D, Chesham J, Roeder PL.** Development of monoclonal antibody ELISA for simultaneous detection of bovine coronavirus, rotavirus serogroup A, and Escherichia coli K99 antigen in feces of calves. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 53(1),36-43

- Todd CG, Millman ST, McKnight DR, Duffield TF, Leslie KE.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance. *Journal Animal Science*, 2010, 88(6):2019-28
- Toh CH, Dennis M.** Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ*, 2003, 327:974-7
- Tokhi M, Peiris JSM, Scotland SM, Willshaw GA, Smith HR, Cheasty TA.** Longitudinal study of vero cytotoxin producing *Escherichia coli* in cattle calves in Sri Lanka. *Epidemiology and Infection*, 1993, 110, 197–208
- Trefz F, Lorch M, Feist A, Sauter-Louis M, Lorenz I.** Metabolic acidosis in neonatal calf diarrhea-clinical findings and theoretical assesment of a simple treatment protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012, 26819: 162-170
- Trotter L.** Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period. *Newborn and Infant, Nursing Reviews*, 2004, 176-80
- Trotz-Williams LA, Martin SW, Martin D, Duffield T, Leslie KE, Nydam DV, Jamieson F, Peregrine AS.** Multiattribute evaluation of two simple tests for the detection of *Cryptosporidium parvum* in calf faeces. *Veterinary Parasitol*, 2005, 134, 15-23
- Turgut K.** Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. Baskı, Bahçıvanlar Basım Sanayi, Konya, 2000
- Tyler JW, Hancock SE, Wiksie SL, Holler J, Gay J, Gay CC.** Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers. *Journal of Veterinary Internal. Medicine*, 1998, 12:79–83
- USDA.** (US Department of Agriculture) Dairy: Heifer Calf Health and Management Practices on U.S. Dairy Operations, 2007. Publ. 550.0110. USDA, Anim. Plant Health Inspection Service, Vet. Serv., Cent. Epidemiology and Animal Health, Fort Collins, 2007, CO. Accessed Feb.18,2012.http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_ir_CalfHealth.pdf
- Wada H.** Disseminated intravascular coagulation. *Clinica Chemica Acta*, 2004, 344:13-21
- Waltner-Toews D, Martin SW, Meek AH.** Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. III. Association of management with morbidity. *Preventive Veterinary Medicine*, 1986, 4, 137–158

Winkworth CL, Learmonth JJ, Matthaei CD, Townsend CR. Molecular characterization of Giardia isolates from calves and humans in a region in which dairy farming has recently intensified. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(16):5100-5

Yoo DW, Parker MD, Babiuk LA. The S2 subunit of the spike glycoprotein of bovine coronavirus mediates membrane fusion in insect cells. *Virology*, 1991, 180, 395-399

Zbanyszek M, Procajlo A, Stopyra A, Sobiech P, Rajski K. The coagulation system in horses with colic. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2004, 7: 53-58

Zijlstra RT, McCracken BA, Odle J, Donovan SM, Gelberg HB, Petschow BW, Zuckermann FA, Gaskins HR. Malnutrition modified pig small intestinal inflammatory responses to rotavirus. *Journal of Nutrition*, 1999



EKLER



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 14 Ağustos 2015

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2015 Yılı VIII. Oturumu
Sayı : 64583101/2015/087
Proje Başlığı : Neonatal ishalleri buzağılarda koagülasyon profili
Proje Yürütücüsü : Kerem URAL
Proje Ekibi : Ahmet KÜNYELİ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Türrhan OOST

(Başkan)

İzinli

Prof. Dr. İbrahim CEMAL

(Üye)

İzinli

Vet. Hek. Ufuk SAYIN

(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

(Üye)

Dr. Nurten ATALAY

(Üye)

Doç. Dr. Yücel KOÇA

(Üye)

Vet. Hek. Şerdar AKTAŞ

(Üye)

Şevket AKYOL (Raportör)

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : KÜNYELİ, Ahmet
Uyruk : TC
Doğum yeri ve tarihi : Develi / 20.04.1989
Telefon : (0536) 8590884
E-mail : vet.ahmetkunyeli@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları	2016
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2014
Lise	Develi Anadolu Lisesi	2007
İlköğretim	Seyrani İlköğretim Okulu	2003

AKADEMİK YAYINLAR

MAKALELER

Karademir U. Ural K. Aysul N. Ayan A. Toplu S. Örtlek O. Balıkcı C. Künyeli A. Erdoğan H. The efficacy of chloroquine treatment against naturally occurring Giardia duodenalis infection in lambs, MVZ Cordoba, 2016, 21(2): 5328-5335

BİLDİRİLER

Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

Künyeli A. Gültekin M. Ural K. Ulutaş B. Cryptosporidium parvum ile Doğal Enfekte Buzagalarda Koagülasyon Kaskadına Ait İntrinsik ve Ekstrinsik Sistemin Değerlendirilmesi, 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 21-24 Mayıs 2015, Samsun, Poster

Ural K. Aysul N. Karademir Ü. Gültekin M. Balıkcı C. Künyeli A. Toplu S. Koyunlarda Sarkoptik Uyuza Haftalık Topikal Eprinomectin Sağaltımı, 11. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 21-24 Mayıs 2015, Samsun, Poster