



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Oğuzhan ASLANDOĞAN

Danışman
Pr. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2022

Kayseri

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Oğuzhan ASLANDOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2021-11113 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2022
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Oğuzhan ASLANDOĞAN

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Oğuzhan ASLANDOĞAN

Danışman

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ danışmanlığında, **Oğuzhan ASLANDOĞAN** tarafından hazırlanan “**Akut İshalli Buzağılarda Prokalsitonin Düzeylerinin Belirlenmesi**” adlı çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

28 / 06 / 2022

JÜRİ

İMZA

Danışman : Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye : Prof. Dr. İhsan KELEŞ
Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye : Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN
Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun.....tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

Çok dinle fakat az konuş

Sözü akıl ile söyle ve

Bilgi ile süsle.

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, her zaman bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle elinden gelenin fazlasını yapan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr. Vehbi Güneş'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Örneklerin toplanmasında ve tezimin laboratuvar çalışmalarında her zaman yanımda olan ve desteklerini sağlayan; Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalındaki değerli hocalarıma; Araş. Gör. Dr. Gencay Ekinci'ye ve diğer doktora, yüksek lisans ve lisans öğrencilerine teşekkürü borç bilirim.

Sevgili aslandoğan ailesinin üyelerine çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinde maddi olarak destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine teşekkürlerimi borç bilirim.

Oğuzhan ASLANDOĞAN

Kayseri, Haziran, 2022

AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Oğuzhan ASLANDOĞAN

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ÖZET

Bu çalışma; ishallerli buzağuların serumunda prokalsitonin (PCT) konsantrasyonu ile hastalığın teşhisi arasındaki ilişkinin tanımlanması amacıyla yapılmıştır. Aynı zamanda hastalığın şiddetinin (hafif, orta ve şiddetli) prokalsitonin düzeyi üzerine etkili olup olmadığı da belirlenmiştir. Diyare; enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerle meydana gelen ve dışkıının içerdiği sıvı miktarının, volumünün ve atılım sıklığının artışı ile karakterize bir semptomdur. Neonatal dönem olarak tanımlanan yaşamın ilk 3-4 haftasında ishal sık görülmekte olup ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Prokalsitonin (PCT), tiroid C hücrelerinde salınan bir akut faz proteindir ve kalsiyum homeostazından sorumlu kalsitonin hormonunun bir öncüsüdür. PCT özel sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve IL-8) üretiminden sonra hızlı bir şekilde artma kabiliyeti nedeniyle bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlardaki provokatif reaksiyonlarda ölçülebilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Kayseri ve civar illerden, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Büyük Hayvan Kliniğine getirilen, 1-30 günlük yaşta farklı ırklardan (holstein, simental, jersey) 45 adet ishallerli buzağı ve 15 adet 1-30 günlük sağlıklı buzağı çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan ishallerli buzağular 3 gruba ayrıldı. Grup 1 Hafif (n=15), Grup 2 Şiddetli (n=15), Grup 3 ise Komatöz (n=15) grubu oluşturdu. Ayrıca 15 adet kontrol (sağlıklı buzağı) grubu çalışmanın 4. Grubunu oluşturdu. Sağlıklı buzağular kontrol amaçlı olarak kliniğimize getirilen buzağulardan temin edildi. Buzağuların Vena Jugularis'lerinden tam kan sayımı amacıyla kan örnekleri alındı. TNF-Alfa, IL-6 ve Prokalsitonin analizleri temin edilen ticari ELISA kitlerinin uygulama prosedürüne uygun olarak yapıldı. Hafif (456.54 ± 115.35 ng/ml), şiddetli (473.19 ± 120.50 ng/ml) ve komatöz (459.51 ± 99.14 ng/ml) ishallerli buzağuların ortalama PCT

konsantrasyonları, sağlıklı buzağılardan (315.70 ± 83.90 ng/ml) elde edilen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde y¼ksek bulundu ($p \leq 0.01$). Sonuç olarak serum Prokalsitonin d¼zeylerinin enfeksiy¼z buzağı ishallerinde g¼venilir bir yangısel biyobelirteç olduğu, hastalığın takibi ve Şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyare; Kan; prokalsitonin; Buzağı; Teşhis



DETERMINATION OF PROCALCITONIN LEVELS IN CALVES WITH ACUTE DIARRHEA

Oğuzhan ASLANDOĞAN

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

M. Sc. Thesis, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ABSTRACT

This study was conducted to define the relationship between the concentration of procalcitonin (PCT) in the serum of calves with diarrhea and the diagnosis of the disease. At the same time, it was determined whether the severity of the disease (mild, moderate and severe) had an effect on the procalcitonin level. Diarrhea is a symptom that occurs due to infectious and non-infectious causes and is characterized by an increase in the amount of fluid contained in the stool, its volume and the frequency of excretion. Diarrhea is common in the first 3-4 weeks of life, which is defined as the neonatal period, and causes serious economic losses. Procalcitonin (PCT) is an acute phase protein released in thyroid C cells and is a precursor of the hormone calcitonin responsible for calcium homeostasis. PCT is considered a measurable marker in provocative reactions in bacterial and parasitic infections due to its ability to increase rapidly after the production of specific cytokines (TNF- α , IL-6 and IL-8). Fortyfive calves with diarrhea and 15 healthy calves aged 1-30 days from different breeds (holstein, simental, jersey) aged 1-30 days, brought to Erciyes University, Faculty of Veterinary Medicine, Training-Research and Practice Hospital, Large Animal Clinic from Kayseri and surrounding provinces. was included in the study. The diarrheal calves used in the study were divided into 3 groups. Fifteen calves were used in each group. Group 1 was mild (n=15), Group 2 was severe (n=15), and Group 3 was comatose (n=15). In addition, 15 control (healthy calves) groups formed the 4th group of the study. Healthy calves were obtained from the calves brought to our clinic for control purposes. Blood samples were taken from the vena Jugularis of the calves for complete blood count. TNF-Alpha, IL-6 and Procalcitonin analyzes were performed in accordance with the application procedure of the commercial ELISA kits provided. Mean PCT concentrations of calves with mild (456.54 ± 115.35 ng/ml), severe (473.19

± 120.50 ng/ml), and comatose (459.51 ± 99.14 ng/ml) diarrhea were statistically different from values obtained from healthy calves (315.70 ± 83.90 ng/ml). was found to be significantly higher ($p \leq 0.01$). As a result, it has been evaluated that serum procalcitonin levels are a reliable inflammatory biomarker in infectious calf diarrhea and can be used in the follow-up and determination of the severity of the disease.

Keywords: Diarrhea; Blood; Procalcitonin; Calf; Diagnosis



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Yenidoğan Buzağı İshali	5
2.1.1. Etiyoloji.....	5
2.1.2. Çevre yönetimi	6
2.1.3. Yeterli kolostrum sağlanması.....	6
2.1.4. Klinik bulgular	7
2.1.5. Teşhis.....	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.7. Korunma.....	10
2.2. Akut Faz Proteinleri ve Akut Faz Yanıtı.....	11
2.2.1. Prokalsitonin.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hayvan Meteryalinin Belirlenmesi	26
3.2. Sağlıklı ve İshalli Buzağların Fiziksel Muayenelerinin Yapılması.....	26
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi.....	26
3.4. Tam Kan Sayımı Analizleri.....	26

3.5. Kan Gazı Analizleri.....	26
3.6. ELISA Analizleri.....	26
3.6.1. Prokalsitonin analizi.....	27
3.6.2. IL-6 analizi.....	28
3.6.3. TNF- α analizi.....	30
3.7. İstatistiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Fiziksel Muayene Bulguları.....	33
4.2. Prokalsitonin, IL-6 ve TNF-Alfa ELISA Bulguları.....	37
4.3. Tam Kan Sayımı Bulguları.....	40
4.4. Kan Gazları Analiz Bulguları.....	43
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
ETİK KURUL.....	70
BENZERLİK RAPORU.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prokalsitonin standart solüsyonlarının hazırlanması.....	27
Tablo 2. IL-6 standart solüsyonlarının hazırlanması.....	29
Tablo 3. TNF- α standart solüsyonlarının hazırlanması.....	30
Tablo 4. Sağlıklı ve ishallerli buzağuların fiziksel muayene (vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve kalp frekansı) bulguları.....	34
Tablo 5. Sağlıklı ve ishallerli buzağularda ölçülen PCT, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonları.....	38
Tablo 6. Gruplar arasında hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	42
Tablo 7. Gruplar arasında kan gazı parametrelerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 8. ROC analizi sonucunda PCT, IL-6 ve TNF-Alfa için duyarlılık, özgüllük, LR ve AUC değerleri.....	46

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1. Hafif ishallerli buzağıya ait bir görsel	254
Şekil 2. Şiddetli ishallerli buzağıya ait bir görsel	255
Şekil 3. Komatöz ishallerli buzağıya ait bir görsel	255
Şekil 4. Prokalsitonin (PCT) standart eğrisinin oluşturulması	257
Şekil 5. IL-6 standart eğrisinin oluşturulması.....	259
Şekil 6. TNF- α standart eğrisinin oluşturulması.....	31
Şekil 7. Sağlıklı ve ishallerli buzağuların fiziksel muayene (vücut sıcaklığı) bulguları.	35
Şekil 8. Sağlıklı ve ishallerli buzağuların fiziksel muayene (solunum sayısı) bulguları	35
Şekil 9. Sağlıklı ve ishallerli buzağuların fiziksel muayene (nabız) bulguları.....	36
Şekil 10. Sağlıklı ve ishallerli buzağularda ölçülen prokalsitonin (PCT) düzeylerinin grafik ile gösterimi	38
Şekil 11. Sağlıklı ve ishallerli buzağularda ölçülen IL-6 (ng/L) (pg/ml) düzeylerinin grafik ile gösterimi.....	39
Şekil 12. Sağlıklı ve ishallerli buzağularda ölçülen TNF- α (pg/ml) düzeylerinin grafik ile gösterimi.....	39
Şekil 13. PCT, IL-6 ve TNF-Alfa değişkenlerine ait ROC analizi sonuçları	46

KISALTMALAR

AFY	: Akut faz yanıt
AUC	: Eğri altında kalan alan
BALF	: Bronko alveolar yıkantı sıvısı
BCoV	: Bovine koronavirüs
BRV	: Bovine rotavirüs
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	: Enzim bağlı immunosorbent assay
EPEC	: Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
GDV	: Gastrik dilatasyon volvulus
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
IgG	: İmmunglobulin-G
IL-6	: İnterlökin-6
MCHC	: Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
PCT	: Prokalsitonin
PTY	: Pasif transfer yetmezliği
RBC	: Eritrosit
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-Alfa
WBC	: Total lökosit
IgG	: İmmunglobulin G

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kan biyobelirteçleri hayvan ve hekimliğinde, enfeksiyon sürecinin takibi ve yapılan tedaviye vücudun tepkisinin doğrulanması için düzenli olarak klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Günümüzde biyobelirteçlerin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmalar sonucunda klinik uygulamalarda bir takım geçerli analitler ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, hayvanlarda çok az sayıda biyobelirteç rutin olarak kullanılmaktadır. Yeni tespit edilen biyobelirteçler hayvan hastalıklarındaki enflamatuvar süreci tanımlamaya veya hastalık sonucunu değerlendirmeye yardımcı olabilir. Ülkemizin önemli sığır yetitirciliği sorunlarından olan yenidoğan dönem buzağı ishallerinin tedavi süreçlerinin takibi ve hastalığın prognozu açısından prokalsitonin (PCT) düzeyleri bu tez çalışmasında araştırılmıştır. Prokalsitonin'in analitik tahmini hakkındaki bilgiler tartışmalıdır. Bazı çalışmalar yenidoğan sepsisinin analizi için PCT'nin C reaktif protein (CRP) 'den daha güvenilir olduğunu ortaya koysa da enfeksiyöz buzağı ishallerinde hastalığın şiddetine göre prokalsitonin düzeyleri ortaya konulmamıştır. Bu proje önerisi, ülkemizde yaygın seyreden buzağı ishallerinde hastalığın şiddetini ve yangısel süreçleri takip etme açısından PCT nin buzağılarıdaki önemini araştırılmasını kapsamaktadır.

Çiftlik hayvanlarında yeni doğan ölümleri bu türlerin doğum sonrası hayata yeterli derecede adaptasyon sağlayamadıkları için sıklıkla görülür. Neonatal yaşama gücü sıklıkla pasif bağışıklığın derecesi ile pozitif bir korelasyon gösterir (Butler, 1979). Dolaşımdaki immünglobulinler özellikle immünglobulin-G (IgG) çevresel antijenlere karşı genel konakçı savunmasında anahtar bir rol oynar. Doğumdan önce fötüs plasentanın koruyucu bariyeri tarafından antijenlerden iyi bir şekilde korunur.

Doğumdan sonra yeni doğanlar potansiyel olarak zararlı antijenlerin ve çevredeki mikroorganizmaların kütleli bir invazyonuna karşı immunolojik olarak yanıt verebilmelidir. Neonatal buzağuların immun savunması doğum zamanında tam gelişmemiştir ve spesifik bir immun sistemleri yoktur. Anneden gelen pasif bağışıklık yeni doğanların immun sistemleri tamamen gelişene kadar gereklidir (Kim, 1975). Neonatal ölüm oranları bölgelere ve yetiştirme şekillerine bağlı olmakla birlikte çiftlik hayvanlarında çok yüksektir (%10) ve hastalıklara direnç doğumdan sonra yeterli bir pasif immunizasyon tarafından büyük ölçüde etkilenir. Pasif transfer yetmezliği olan buzağularda *Escherichia coli* enfeksiyonuna bağlı septisemilerde mortalite oranı yüksektir (Sawyer ve ark., 1973). Kolostral immünoglobulinlerin yetersiz alımı ya da pasif transfer yetmezliği (PTY) olarak adlandırılan immun sistem yetmezliği neonatal dönemde buzağuların hastalıklara karşı dirençlerini ve hayatta kalmalarını etkiler. Özellikle doğum sonrası onuncu haftaya kadar PTY'nin mortalite oranları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Tyler ve ark., 1999). İlk üç aylık dönemde solunum sistemi enfeksiyonları görülme riski PTY'li hayvanlarda iki kat daha yüksektir (Virtala ve ark., 1999). Yirmidört-48 saatlik yaşta yüksek IgG konsantrasyonları (> 1200 mg/dl) buzağuların 180 günlük yaşamlarındaki günlük kilo alım miktarlarının arttırır. Bu buzağularda süten kesim ağırlığı PTY'li buzağulara oranla daha yüksektir (Robison ve ark., 1988). Pasif transfer yetmezliği buzağuların ilk laktasyonunda düşük süt üretimine yol açar. Bu hayvanların birçoğu düşük üretime bağlı olarak sürüden çıkartılırlar (De Nise ve ark., 1989). İnsanlar ve diğer bazı türler doğumdan önce plasentadan transfer edilmiş maternal immünoglobulinler ile pasif bağışık olarak doğarlar. Ruminantlar sindesmo-korial tip plasentaya sahiptir. Sekiz adet farklı membran fetal ve maternal akışı sağlamaktadır. Bu yüzden düşük miktarda immünoglobulin plasentayı geçmektedir (Fowden ve ark., 2006). Bu nedenle buzağular hipogammaglobulinemik ya da agammaglobulinemik doğmaktadırlar. Pasif bağışıklığın gelişmesi için kolostral immünoglobulinlerin sindirim sistemine iletimi ve buradan emilimi zorunludur. İmmünoglobulinlerin buzağuların sindirim sistemine kolostrum aracılığı ile iletimi ve emilimi kolostral immünoglobulinlerin pasif transferi olarak adlandırılır. İneklerde bu plasental yapı ve antikorların normalden büyük olması nedeniyle anneden fütusa antikor geçişi olmadığından, buzağular doğduklarında immünoglobulin seviyesi bakımından zayıftırlar (neredeyse agammaglobulinemik doğarlar) ve yeteri kadar

kolostrum alamadıkları takdirde enfeksiyöz etkenlerine karşı dirençsizdirler (Reber ve ark., 2006). Büyük çiftlik hayvanlarının yeni doğanlarında (buzağı, tay, domuz, kuzu) immun koruma immunglobulinlerin intestinal aktarılmasına ve kolostrumda mevcut diğer immunmodülasyon faktörlerine bağlıdır (Butler, 1979). Yetersiz maternal bağışıklığı sağlayamayan buzağılarda ishal ve solunum problemleri oldukça yaygındır. Süt emen buzağılarda morbidite ve mortalitenin en yaygın nedeni ishaldir (Mee, 2008; Uetake, 2013). Yenidoğanların sepsisi ise bilhassa ishal oluşumunu takiben şekillenen belirli veya şüpheli bir enfeksiyon ile birlikte sistemik yangısel cevabın bir kombinasyonunu ifade eder.

Sepsis buzağı ishallerinin yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. Septik buzağılarda sağ kalım oranları oldukça düşüktür. Hastalığın başlangıcında sepsisin belirlenmesi ve erken tedaviye başlamak önemli bir faktördür. Hastalığın seyrinin değerlendirilmesi, prognozun ortaya konulması açısından önemlidir. Sepsiste doğru ve erken teşhise ihtiyaç duyulmaktadır. Zira teşhiste gecikilmesi tedavi çabalarını boşa çıkaracak ve yüksek mortaliteye neden olacaktır (Fecteau ve ark., 2009; Reinhart ve ark., 2012). Son zamanlarda, sepsis tanısı için önceden kullanılan oldukça belirsiz ve spesifik olmayan belirtilerin yerine bazı biyobelirteçlerin olası rollerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma alanı oluşmuştur. Ancak önerilen ve klinik açıdan değerlendirilen birçok biyolojik belirteçin hiçbiri tek başın kesin tanıyı belirlemek için yeteri kadar spesifik değildir. Aynı zamanda mevcut biyobelirteçler erken ve spesifik bir belirleyici değildir. Araştırmaların gelecekteki odak noktası büyük olasılıkla paneller veya klinik belirtileri ile birlikte Biyobelirteçlerin kombinasyonlarının kullanımı üzerine yoğunlaşacaktır. Bazı biyolojik belirteçler prognoz ve takip tedavisi için faydalı olabilir.

Sepsis tanısında geleneksel yaklaşım, ilgili mikrobiyolojik verilerle desteklenen ateş, taşikardi ve taşipne gibi klinik belirti ve bulgulara dayanmaktadır. Daha yakın zamanlarda, insan ve hayvan türlerinde biyolojik laboratuvar belirteçleri nispeten basit beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) veya bir dereceye kadar sitokin düzeyleri ve koagülasyon belirteçleri gibi karmaşık biyobelirteçler kullanılmıştır.

Biyobelirteç olarak son zamanlarda üzerinde güncel araştırmaların yapıldığı Prokalsitonin; peptit yapısındadır ve 116 amino asitten oluşur. Ayrıca PCT tiroid C hücrelerinde üretilen ve kalsiyum homeostazı için sorumlu olan kalsitonin hormonunun öncüsüdür. Tiroid bezinin dışında, sepsis durumlarının yanı sıra, akciğer ve bağırsaklardan da dolaşıma salınabilir. Prokalsitonin düzeyleri sağlıklı bireylerde düşük bulunmuştur. Çalışmalara göre, bakteriyel hastalıklarda TNF-alfa IL-6 ve IL-8 sonrası PCT'nin kısa bir süre sonra hızlıca arttığı bildirilmiştir. Öncül araştırmalarda septisemide, PCT'nin normal serum düzeylerine göre yüz kat artabileceği bildirilmiştir. (Assicot, 1993- Dandona ve ark., 1994).

Sağlıklı insan ve hayvanların kan serumunda bulunan PCT klinik test yöntemleri ile tespit edilme sınırlarının altındadır. Prokalsitonin'in seviyesinin bilhassa bakteriyel kaynaklı proenflamatuvar bir uyarana yanıt olarak artışa geçtiği görülmektedir. Viral enfeksiyonlarda ve enfeksiyöz olmayan yangısel süreçlerde önemli bir artış göstermediği bildirilmektedir. Ciddi enfeksiyonlar ve sistemik yanıtla birlikte insanlarda Prokalsitonin seviyesi 100 ng/ml'ye kadar yükselebilmektedir. Bununla birlikte Veteriner Hekimliği alanında özellikle viral ve bakteriyel kökenli buzağı ishallerine bağlı yaygın buzağı enfeksiyonlarının ayırımında ve enfeksiyonun takibinde bu parametrenin analiz edildiğine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez projesinin amacı, ishalleri buzağuların kan serumunda akut faz proteini olan PCT konsantrasyon ile birlikte ilgili sitokin düzeylerini belirlemek, ishalleri buzağularda hastalığın teşhisi ve takibinde faydalı bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Buzağı İshali

Yenidoğan buzağı ishalleri doğum sonrası ilk günlerden başlayarak 1. aya kadar olan yaştaki buzağılarda akut seyirli bir hastalık tablosu ile seyreder. Buzağılarda farklı oranlarda dehidrasyon, metabolik asidozis ve sepsis gibi hayatı tehdit eden bozukluklarla karakterize olup önemli bir mortalite sebebidir (Şahal ve ark., 1994; Şen ve ark., 2009).

2.1.1. Etiyoloji

Süt ve besi sığırcılığında buzağı ishalleri enfeksiyöz enfeksiyöz olmayan etkenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Buzağı ishallerinde rol oynayan başlıca etkenler; viral, bakteriyel ve protozoal faktörlerdir (Argenzio, 1985; Berber ve ark., 2021; Keleş ve ark., 2022). Buzağı ishallerinin etiyojisinde; *Cryptosporidium* spp., bovine rotavirüs (BRV), bovine koronavirüs (BCoV), *Escherichia coli* (*E. coli*) K99, *Giardia* spp. yaygın olarak bildirilen endemik mikroorganizmalardır (Izzo ve ark., 2011; Blanchard, 2012; Ok ve ark., 2009). Bu enfeksiyöz ajanlar tek başlarına veya miks enfeksiyonlar şeklinde buzağılarda ishale neden olurlar (Altuğ ve ark., 2013).

Birçok faktörün buzağı isheline katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çoğu vakada; çevre, yönetim, beslenme ve mikroorganizmalar arasındaki etkileşim söz konusudur (Andrews, 2004; Tilling 2013). Buzağı ishallerinde çevresel etkenler ve buzağıların yönetim şekli hastalığın şiddetini ve ortaya çıkmasını etkileyen hazırlayıcı faktörlerdendir (Marce ve ark., 2010). İşletmenin tipi, işletmedeki hayvan sayısı, yeni doğan buzağılara kolostrumun zamanında, yeterince ya da hiç verilmemesi, anaların doğum öncesi aşılama durumu ve doğum sonrası buzağılara uygulanacak göbek

kordonu bakımının ve dezenfeksiyonunun yapılmaması gibi pek çok faktörün ishal oluşumunda etkili olduğu ifade edilmektedir (Erdem ve ark., 2020; Gül, 2012; Mingmongkolchai and Panbangred, 2018; Potter, 2011; Şentürk, 2012). Buzağı ishallerinin görülmesinde stres, kötü hava şartları da önemli faktörlerdendir. Belirtilen faktörlerin yanısıra yaş, kalabalık barındırma, aşırı nemli ortam, hava sirkülasyonu azlığı/yetersiz havalandırma, farklı yaş gruplarının bir arada barındırması, hayvan bakıcılarının yetersiz eğitimi enfeksiyonun başlaması ve ağır seyretmesi için başlıca risk faktörleridir (Lance ve ark., 1992).

2.1.2. Çevre yönetimi

İneklerde doğum sırasında enterik patojenlerin dökülme oranı artar. Yoğun süt üretim işletmelerinde buzağı patojenlerine maruz kalma ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite riski doğumdan sonra buzağının temiz, kuru, korunaklı bir ortamda yerleştirilmesiyle azaltılabilir. Yeni doğan buzağılar kuruyken soğuğa ve hava akımlarına karşı dayanıklıdırlar ve korunabilirler. Nemli ve soğuk hava akımı koşulları enerji rezervlerinin tükenmesine ve hipotermiye yol açar. Hipotermi aynı zamanda kolostral aktarımı tehlikeye atar ve yenidoğanların bulaşıcı ve fırsatçı patojenlere karşı güvenlik açığını artırır. Soğuk koşullar altında buzağılar, titreyerek ve kahverengi yağ dokusunun metabolizmasıyla ısı üretir. Buzağı, kas glikojen formunda kısa ömürlü, depolanmış enerji ile doğar (Brumbaugh, 2003). Ayrıca kolostrum, termogenezisin metabolik taleplerini karşılamak için kritik bir konsantre enerji kaynağıdır. Buzağılarda immünoglobulinlerin pasif transferinin etkinliği üzerinde rol oynayan başlıca faktörler; kolostrum içeriğindeki immünoglobulinlerin konsantrasyonu, alınan kolostrum hacmi ve buzağının ilk kolostrum alımındaki geçen gün sayısıdır.

2.1.3. Yeterli kolostrum sağlanması

En uygun immünoglobulin transferi, buzağılara doğumdan sonraki 2 saat içinde ilk sağılan kolostrumun vücut ağırlığının %7.5 ila %10'u ve ardından 12 saatte vücut ağırlığının %5'i oranında ek bir besleme yapıldığında gerçekleşir. Başlangıç kolostrumu buzağıya minimum 100 g IgG sağlamalıdır ve buzağının %90'ının optimal pasif transfere sahip olmasını sağlamak için doğumdan sonraki 2 saat içinde en az 150 g IgG gerekir. İneğin yanında bırakılan sütçü tip buzağılarında artan PTY meydana geleceği, şişe veya özofagus tüpü. Tersine, ilk 24 saat besi buzağılarının

anadan ayrılması pratik değildir ve yanlış analığa neden olabilir. Üretilen kolostrumun daha düşük hacmi, yüksek IgG konsantrasyonuna neden olduğundan ve takviye sadece güç doğumdan sonra tavsiye edildiğinden, genellikle pasif transferin başarısızlığı besi sığırlarında daha az problemdir (Smith 2009).

2.1.4. Klinik bulgular

Buzağılarda gözlenen ishal olguları klinik açıdan; akut, subakut ve kronik seyirli olabilir. Gaita açık sarı renkten beyaza kadar değişik renk tonlarında olup, sulu ve içerisinde kan, mukus ve fibrin ihtiva edebilir. İshale yol açan etkenlerin şiddetine göre difteroid, kataral ve hemorajik tipte bir dışkıya sahip olabilir. Buzağuların genel klinik görünümünde iştahsız ve bitkin oldukları gözlenir, depresif ve komatöz bir halde de bulunabilirler. Şiddetli sıvı kaybı eksikosis belirtilerine yol açar. Bu belirtiler arasında dehidratasyon, hematokrit değer artışı, kanın yoğunlaşması, kanda Üre ve kreatinin gibi metabolizma artıklarının miktarının artışı, idrar volümünde azalma, kanda elektrolit denge bozukluğu, zayıf nabız ve kasların tonusunun azaldığı dikkati çeker. İshalden gözlenen buzağılarda vücut sıcaklığının çeşitli derecelerde düşük olduğu belirlenir. İntoksikasyon ve dehidratasyon farklılıklarına göre nabız frekansında artış oluşur. Yenidoğan buzağılarda çoğunlukla ishal başlamadan 24 saat öncesinde mermede kuruma, iştahsızlık, hipotermi, kötü kokulu ve miktarı artmış suludan krema kıvamına değişen görünüşte dışkı gibi birtakım klinik belirtiler ortaya çıkar (Gül, 2012).

Yenidogan ishallerde gözlenen klinik bulgular, ishale yol açan nedene veya bozukluğa, ishalin lokalizasyonuna, seyirine, karakterine ve şiddetine göre değişim gösterir (Yağcı ve ark., 2006). Akut seyirli buzağı ishallerinde yukarıda belirtilen klinik bulgular hızla gelişir ve kısa sürede buzağının ölümüne yol açabilir. Kronik ishallerde ise hastalığın süreci daha uzun olup daha kolay tolere edilebilir. İshalin buzağılarda yol açtığı önemli komplikasyonlar; sıvı-elektrolitler ile organik moleküllerin bağırsaktan emiliminin azalması ya da bağırsak içeriğine sıvı ve elektrolitlerin sekresyonunun artmasıdır. Her iki durumda da bağırsakta biriken sıvı, sulu bir dışkı halinde dışarı atılır (Kaske, 1994). Dehidrasyon buzağılarda ishale bağlı ekstrasellüler sıvı kompartımanından sıvının kaybı sonucunda ortaya çıkar (Kaske ve Vermunt, 1994).

Fazla miktardaki oluşan ekstraselluler sıvı kaybı somucunda, plazma hacminde azalmaya, hemokonsantrasyona ve kan basıncında düşmeye neden olur (Hall ve Simpson, 2001). Hücre dışı kompartımanlardaki sıvı miktarının azalmasıyla kan hacminde %40'lara varan oranlarda bir azalma oluşur. Sonuçta bu değişimlere bağlı olarak hem hematokrit değerinde hem de plazma protein konsantrasyonunda önemli artışlar oluşur. Gelineen süreçte kan hacmi ve basıncında azalma sonucu, böbrek fonksiyonlarının yetersizliği meydana gelir. Homeostatik mekanizmalar gereği Antidiüretik hormon konsantrasyonu artar. Buna bağlı olarak idrar yapımında azalma ve renal sodyum retensiyonunda belirgin bir artış şekillenir (Kaske, 1994). Periferel doku perfüzyonundaki azalma ile birlikte, anaerobik metabolizma mekanizmalarında artış oluşur. Anaerob glikolizdeki artış sonucu biriken laktik asit ile birlikte dışkı ile atılan HCO_3 kaybı, böbreklerden H^+ atılımında azalma sonucunda metabolik asidozis şekillenir. Akut ve şiddetli ishall olgularında şiddetli dehidrasyonla birlikte ortaya çıkan hemokonsantrasyon sonucunda hematokrit değer, hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayısında rölatif bir artış oluşur. Ayrıca arteriyel kan basıncında düşme ile birlikte glomerular filtrasyon hızı azalır, takiben serumda üre ve kreatinin konsantrasyonu artış gösterir (Hall ve Simpson, 2001).

2.1.5. Teşhis

İshalli buzağılardan alınan dışkı örneklerinden BRV, BCoV, *E. coli* K99, *Cryptosporidium* spp. ve *Giardia* spp gibi majör enteropatojenlerin tespit edilmesinde; virus izolasyonu, ELISA (Antigen-capturing), dışkının flotasyon ve direkt mikroskopik muayenesi, konvansiyonel PCR, real-time PCR, fekal bakteriyel kültür, immünofloresan ve toksin izolasyonu (heat-stable enterotoxin-a) gibi teşhis yöntemleri kullanılmaktadır (Chalmers ve Katzer, 2013; Cho ve Yoon, 2014). Cryptosporidiosis'in laboratuvar ortamında teşhisi dışkı muayenesine dayanmaktadır (Dubey ve ark. 1990). Dışkının etken yönünden muayenesi amacıyla boyama yöntemleri (Carbol fuchsin), hızlı tanı kitleri, serolojik testler veya PCR gibi moleküler tanı teknikleri kullanılabilir (Al ve Balıkcı, 2012). Kolay ve kısa zamanda sonuç alınabilmesi nedeniyle rutin laboratuvar teşhisinde en sık kullanılan yöntem, dışkı karbol fuksin boyama tekniğidir. Bununla birlikte, *Cryptosporidium* türlerini barındıran klinik olgulardan, dışkı ile çok az miktarda ookist atan rezervuar

konakçılardan ve çevresel kaynaklardan etkeni izole etmek amacıyla PCR tekniği de yaygın olarak kullanılmaktadır (Sungur ve ark. 2008). Bununla birlikte son zamanlarda lateral flow immunokromatografik hızlı tanı kitleri majör enteropatojenlerin tespit edilmesinde çiftliklerde, hayvan hastanelerinde, sahada ve kliniklerde ve saha şartlarında kullanımı yaygındır (Altuğ ve ark. 2013; Kaya ve Çoşkun, 2018).

2.1.6. Tedavi

Buzağı ishallerinin tedavisinde beslenme ve yönetim, bakteriyemi/septiseminin önlenmesi, dehidrasyon, asit baz ve elektrolit dengesinin düzeltilmesi temel amaçlardır (Şen ve ark., 2013). Rotavirus ve coronavirus enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla öncelikle ishale bağlı ortaya çıkan sıvı elektrolit kaybı ve metabolik bozuklukları düzenlemek için oral ve parenteral sıvı tedavisi yapılması temeldir. Sıvı-elektrolit tedavisi amacıyla kullanılan sıvılar dengeli elektrolit solüsyonlarını içerir ve bunlar oral ya da intravenöz yolla verilmelidir. Enfeksiyonlar; sekonder bakteriyel ajanlar buzağı enfeksiyonlarına birlikte yol açabilir. Böyle karışık olgularda ölümün en büyük nedeni sekonder enfeksiyonlardır. Bu durumu engellemek için sıvı tedavileri ile birlikte parenteral antibiyotik tedavisi de tedavi protokolüne eklenmelidir (Blood ve ark., 1983). Enfekte hayvanlar sağlıklı olanlardan ayrılıp, temiz ve bol altlıklı uygun ortam sıcaklıklarında tutulmalıdır (Clark, 1993).

En önemli bakteriyel etken olan *E. Coli*'nin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlarda ortaya çıkan septiseminin erken dönemde teşhis edilmesi ve uygun tedavi protokolünün uygulanması tedavide başarı oranını artırır. Antimikrobiyal ajanlar; bağırsaklarda yer alan *E. coli* miktarını azaltarak gelişen bakteriyemiye ortadan kaldırmak amacı ile kullanılırlar. Bakterinin yol açtığı ishale engellenmesi amacıyla kullanılacak antibiyotikler güvenli olmalarının yanısıra ince bağırsakta ve kandaki *E. coli*'ye karşı etkinlik düzeyi yüksek olmalıdır (Constable, 2004). İshale bağlı olarak buzağılarda gelişen iştahsızlık nedeniyle glukoz kullanımında artış meydana gelir ve bu durum hipoglisemiye yol açar. Bu nedenle verilen sıvılar içinde glukoz içermelidir. Ayrıca en önemli metabolik bozukluklardan olan metabolik asidozis olgularında hipertonic sodyum bikarbonat ile birlikte aşırı elektrolit kayıpları şekillenmiş ise

hipertonik NaCl çözeltilerinin kullanılması tedavide başarı oranını artırır (Cambier ve ark, 2005).

Özetle buzağı ishallerinin tedavisinde; sıvı-elektrolit tedavileri, asit-baz bozukluğunun giderilmesi, etkene yönelik antiviral, antimikrobiyal, antiparaziter, antikriptosporidial gibi spesifik tedaviler, vücut direncini arttırmaya yönelik vitamin, mineral, immunstimülan tedavileri, yangı önleyiciler, aktif kömür, kaopektin, bizmut subnitrat gibi ishal kesiciler kullanılmaktadır (Turgut ve Ok, 1997; Şen ve ark., 2009).

Buzağuların ishalinin tedavi edilmesinde oral (neomycin, oxytetracycline, sulfamethazine) ya da parenteral antimikrobiyel ilaçlar (such as amoxicillin, ampicillin, fluoroquinolone, etc...) yaygın olarak kullanılmaktadır (Daniels ve ark., 1977; Bywater, 1983; Constable, 2008). Buzağularda *Cryptosporidiosis* tedavisinde, “preventive hygiene measures and good management” ilave olarak, halofuginone ve paromomycin gibi etkinliği kanıtlanmış ilaçların kullanılması gerekmektedir (Fayer and Ellis, 1993; Head, 2008).

2.1.7. Korunma

Neonatal buzağularda diyareden korunmak için iki temel uygulama vardır. Birincisi; buzağuların immun sistemini iyileştirmek, ikincisi; yenidoğan buzağularda enfeksiyonun gelişimini tetikleyen çevresel etkenlerin azaltılmasıdır. Neonatal buzağuların hayatta kalmaları ve ilerleyen süreçte verim kabiliyetlerinin yüksek olması için immun globulin seviyesi yüksek kolostrumu yeterli miktarda ve zamanında almaları en önemli faktördür. Başka bir deyişle, buzağuların hastalıklardan korunmasında etkin olan bağışıklık durumunu kolostrumun verilme zamanı, emilme oranı ve kalitesi yüksek oranda etkiler. Kolostrumun yüksek kaliteli olması içerdiği yüksek IgG miktarına bağlıdır. Fakat annenin yaşı, ırkı ve çevresel etkenler (stres, ısı vb) gibi faktörler kolostrumun kalitesini de etkilemektedir. Kolostrumdaki total immünglobulinlerin oranı %85-90 IgG, %5 IgA ve %7 ise IgM'dir. Yeni doğan buzağularda verilmesi gereken kolostrumun miktarı vücut ağırlığının yaklaşık %10 ile 12'si arasında olmalıdır. İdeal kolostrum verilme zamanı ise; günlük verilmesi gereken kolostrum hacminin yarısı doğumu takiben ilk 3-4 saat içerisinde, diğer yarısı ise yaşamının ilk 6 ile 12 saati içerisinde olmalıdır. Kolostrum biberon veya gönüllü olarak içmiyorsa temiz bir mide sondası yardımıyla buzağulara verilmelidir. Bu sayede

günlük verilmesi gereken total kolostrum miktarı buzağı yaşamının ilk 12 saati içerisinde verilmelidir. Böylece buzağının kaliteli kolostrumdan en yüksek veya optimum seviyede yararlanması sağlanmış olur. Doğumu takiben 24 ile 48 saat sonrasında buzağı serumundaki IgG seviyesi 10 mg/ml'den az ise pasif kolostral transfer yetmezliği olarak adlandırılan bağışıklık sistemi zafiyeti ortaya çıkacaktır (Boersema ve ark., 2010; Godden, 2008).

Buzağı ishallerin etiolojisinde yer alan enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), rotavirus ve coronavirusa karşı aşılar etkilidir. Sığırların gebeliğinin son döneminde, BRV, BCoV ve *E. coli* K99 antijenlerini içeren ticari aşılar ile 2 doz aşılama sayesinde, bu etkenlerden kaynaklı ishallerin kontrol altına alınabileceği ifade edilmektedir (Burk ve ark., 1986). Gebe ineklerin doğumdan önce 3. ve 6. haftalarda aşılama kolibasillozis, rotavirus ve coronavirusa karşı buzağuların pasif immünizasyonu sütçü işletmeleri için önemlidir. Özellikle aşılanmamış işletmelerde söz konusu hastalıklara ilişkin ishal salgını görüldüğünde, doğumu takiben ilk 12 saat içerisinde buzağulara K99'a spesifik monoklonal antikorun oral uygulanmasının ETEC insidansını azaltmada etkili metod olduğu bildirilmektedir. Gebe ineklerin kuru dönemde aşılama, *E. coli* K99'a karşı kolostral antikor titresini artırabilmektedir. Fakat coronavirus ve rotavirus'a karşı oluşan antikor titrelerinin *E. coli* K99'a karşı oluşan antikor titrelerine göre daha az olduğu bildirilmiştir (Şen ve ark., 2013). Buzağuların barındırıldığı alanların, buzağı bireysel kulübelerinin ve beslenme amacıyla kullanılan araç ve gereçlerin düzenli temizliği ve hijyeni bulaşmanın engellenmesinde oldukça önemlidir. Bireysel buzağı kulübeleri kullanılarak yapılan yetiştirme şekillerinde ishal insidansının düşük olması nedeniyle, buzağuların yaşamlarının ilk haftalarında veya süttten kesime kadar bağımsız kulübelere barındırılmaları hastalık görülme oranını önemli oranda azaltmaktadır (Gül, 2012).

2.2. Akut Faz Proteinleri ve Akut Faz Yanıtı

Yangısel enfeksiyonun akut döneminde kandaki seviyesi belirgin değişiklik gösteren proteinlere akut faz proteini (AFP) adı verilir. Akut faz proteinleri enfeksiyon, yangı veya travmaya karşı vücudun immun sisteminin cevabını değerlendirmek için kullanılan kan proteinleridir (Çoşkun ve Şen, 2011). Akut faz proteinlerinin eşzamanlı ölçümü, lökogram verilerinin tanısal yorumunu güçlendirebilir.

Akut inflamatuvar süreçler, bir akut faz yanıtını tetikleyebilir. Bulaşıcı enfeksiyöz nedenler bu yanıtın başlamasına yol açsa da travma ve yorucu egzersizler gibi enfeksiyöz olmayan olmayan birçok neden de ortaya konulmuştur. Vücudun inflamasyona tepkisi, akut faz proteinleri (AFP'ler) olarak adlandırılan birçok proteinin karaciğerdeki üretimini değiştirir. Bazı proteinler negatif AFP'dir ve üretimleri akut inflamasyonla azalır. Albümin en belirgin negatif AFP'dir ve her türde dolaşımdaki seviyeleri, yarı ömrü ile orantılı olarak azalma gösterir. Albüminin yarı ömrü sığırlarda 16.5 gündür, bu nedenle bu türlerde inflamasyonun neden olduğu hipoalbümineminin gelişmesi birkaç hafta alacaktır.

Apolipoprotein A-1 gibi transferrin ve transtiretin (prealbümin) de diğer negatif AFP'lerdir. Belirli proteinlerin üretiminin azalmasının varsayılan rolü, mevcut amino asitleri konak savunmasında yararlı olan proteinlerin sentezine kaydırılması olduğu belirtilmektedir.

Çoğu reaktan özellikteki moleküller pozitif AFP'dir, yani üretimleri enfeksiyon ile birlikte artar. Pozitif AFP'ler, pıhtılaşma, opsonizasyon, demir regülasyonu ve doku hasarının sınırlandırılmasında yer alan proteinleri içeren çeşitli moleküllerden oluşan bir gruptur. Protein elektroforezi, büyük ölçüde AFP'lerden oluşan artmış globülin fraksiyonlarını ortaya çıkarabilir. Bireysel AFP'lerin ölçümü, teşhis açısından faydalı olabilir ve kanla sınırlı değildir; Süt ve tükürükteki AFP analizlerinin de faydalı olduğu kanıtlanmıştır.

Haptogloblin, fibrinojen, serum amiloid A ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein gibi akut faz proteinleri de sığır solunum yolu hastalığında (BRD) tanısal ve prognostik değer açısından değerlendirilmiştir, ancak bunlar BRD için spesifik değildir, etiyoloji ve enfeksiyon evresine göre değişir ve normal ve anormal hayvanlar arasında net bir ayrım sunmaz.

Akut faz yanıtı; enfeksiyon, travma ve doku hasarı gibi uyaranlara karşı konakçının verdiği genel bir nonspesifik savunma sistemi cevabıdır. Akut faz yanıtının oynadığı temel rol, patojen etkenlerin etkisizleştirilmesi, konakçıya girişini önlemek, onarım süreçlerine yardımcı olmaktır. Bu süreçte interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokin adı verilen yangısel mediatörler rol alır. Sürecin başlangıcında yangısel hücrelerden salgılanan bu sitokinler karaciğerde serum

amiloid A (SAA) ve haptoglobin gibi çeşitli akut faz proteinlerinin üretimini artırır (Ametaj, 2005). Akut faz proteinleri başlıca karaciğerden sentezlenirler ve çoğu glikoprotein yapısındadır (Murata ve ark., 2004). Enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve benzeri durumlarda inflamasyon alanında veya uzak bir bölgede yanıt olarak bir dizi değişiklikler ortaya çıkar. Oluşan bu yanıt akut faz yanıt (AFY) olarak isimlendirilir. Akut faz yanıt, nöroendokrin, hematopoetik, metabolik değişimleri kapsamaktadır. Bu yanıt sırasında farklı sayıda proteinlerin serum düzeylerinde değişiklikler oluşur (Maraş ve Kiraz, 2006). Akut faz proteinleri söz konusu yangısal süreçlerde düzeylerinde artma veya azalma göstermelerine göre pozitif veya negatif AFP'ler olarak ikiye ayrılırlar. Akut faz proteinleri hastalıkların ön belirteçleri olarak genel sağlık taramalarında kullanılabilir. Ayrıca tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde, takibinde, tanı ve prognozun ortaya konulması alanlarında yararlanılmaktadır (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014).

Deneysel rekabet çalışmalarında, enfeksiyondan 48 saat sonra diyare gelişir. Buzağular başlangıçta akut faz için depresif ve anoreksiktir ve ciddi bir enfeksiyonda dehidre ve piretik (yüksek ateş) hale gelebilir.221 Şiddetli enfeksiyonlar dehidrasyon, asidoz, şok ve kalp yetmezliği sonucu ölümle sonuçlanabilir. Solunum bulguları genellikle hafiftir. Rinit, hapsirme ve öksürük oluşabilir. Akciğerlerde lezyonlar bulunabilir, ancak sekonder enfeksiyon meydana gelmedikçe pnömoninin klinik belirtileri nadirdir.

Akut faz tepki, enfeksiyon sırasında ortaya çıkar. Bu oluşan tepkinin amacı enfeksiyöz ajanları izole edip yok etmek, devam eden doku hasarını önleyerek homeostazı eski haline getirmektir. Akut faz proteinlerinin (APP) salgılanması TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir (Kırbaş ve ark., 2019). Akut faz proteinlerin kan konsantrasyonları genellikle stimülasyondan sonraki 8 saat içerisinde artar, 24-48 saatte maksimum seviyeye ulaşır ve ardından inflamatuvar boyuta göre 4-7 günde yavaş yavaş normale döner (Gruys ve ark., 2005). Buzağı enfeksiyöz hastalıklarının belirlenmesinde kullanılan en önemli akut faz proteinlerinden biri Haptoglobindir (Ceciliani ve ark., 2012, Gruys ve ark., 2005). Haptoglobin (Hp) kanda akut faz proteinini bağlayan serbest hemoglobindir. Akut dönemde Hp konsantrasyonu artar ve ancak tedavi ile azalır (Kırbaş ve ark., 2019).

Ayrıca son yıllarda prokalsitonin (PCT) düzeyleri de hasta buzağılarda yangısal bir parametre olarak araştırılan güncel bir biyobelirteçtir.

2.2.1. Prokalsitonin

İdeal bir biyobelirteç, erken ve hızlı teşhis için yüksek tanısal doğruluğa sahip olmalıdır. PCT, özellikle sepsis de dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar için üstün tanısal doğruluk gösteren geleneksel ve yaygın olarak kullanılan diğer biyobelirteçlere kıyasla bu gereksinimlerin çoğunu karşılayan yakın zamanda yeniden keşfedilen bir biyobelirteçtir.

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun öncüsü olarak organizmada görev alır. Tiroid bezinin C hücrelerinden sentezlenir. Normal durumlarda kan düzeyleri düşük olup, yükselmesi halinde yangısal durumların tanısında yardımcı olur. Yangı sırasında PCT üretimi, bakteriyel endotoksin ve yangısal sitokinlerle (TNF- α , IL-6) ilişkilidir. PCT, normalde süreçlerde tiroid bezi tarafından salgılanmakla birlikte, yangı sırasında akciğer veya bağırsaklardaki nöroendokrin hücrelerden de sentezlenebilmektedir (Akyüz, 2021). İnsan hekimliğinde yaygın kullanılmasına rağmen veteriner hekimliği alanında henüz yaygın biçimde kullanım alanı yoktur. İnsanlarda, viral kaynaklı hastalıklarda PCT de artışın olmadığı, bunun da insan hekimliğinde enfeksiyonun viral mi? yoksa bakteriyel kaynaklı mı? olduğunun belirlenmesi açısından oldukça önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, artış oranına göre enfeksiyonun şiddeti hakkında önemli bilgiler verdiği bildirilmiştir (Müller ve ark., 2001; Matur ve ark., 2017).

Prokalsitonin tarihçesi

Prokalsitonin (PCT) adı verilen büyük bir biyosentetik molekül, hücre içinde bölünerek kalsitonin hormonunu oluşturur (Moyo ve ark., 1975). Allison ve ark. (1981), insan medüller karsinomundan izole edilen RNA'daki çalışması insanlarda bir öncü protein molekülü olarak kalsitoninin sentezini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, kalsitoninin glikosilasyon proteolitik bölünme, vb. gibi ardışık bir şekilde birlikte ve sonraki translasyon modifikasyondan sonra salgılandığını göstermektedir (Jacobs ve ark., 1981). Sağlıklı bireylerde PCT, kromozom üzerinde bulunan bir CALC-1 geninden tiroid C hücrelerinde üretilir (Livorsi ve ark., 2011). mRNA ürünü,

preprokalsitonin olarak bilinir. Ayrıca daha sonra 116 amino asitli prokalsitonine modifiye edilmektedir. Son olarak 3 ayrı moleküle bölünür; aktif kalsitonin (32 amino asit), katakalsitonin (21 amino asit) ve N-terminal prokalsitonin (57 amino asit). Kalsitonin hormonu, kalsiyum ve fosforun homeostazında yer alır (Katherine ve ark., 2001). Normal olarak, tiroid C hücrelerinde CALC-1 geni, yüksek kalsiyum seviyesi, glukokortikoid, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), glukagon, gastrin veya β -adrenojenik uyarılar tarafından indüklenir. Pratik olarak, tiroid C hücrelerinde oluşan tüm PCT, kalsitonine dönüştürülür, böylece dolaşıma hiçbir PCT salınmaz. Bu nedenle, sağlıklı deneklerde PCT seviyesi çok düşüktür (0,05 ng/mL). Ancak PCT'nin inflamatuvar salınımı yukarıdaki düzenlemelerden bağımsızdır. Yangısal süreç sırasında, PCT esas olarak iki alternatif mekanizma ile üretilir; birinci yol mikroplardan gelen lipopolisakkarit (LPS) veya diğer toksik metabolitler tarafından indüklenen direkt yol diğeri ise IL-6, TNF- α , vb. gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler tarafından indüklenen dolaylı yoldur (Şekil 1). Bakteriyel septisemide, PCT, doğrudan veya dolaylı olarak alternatif yollarla üretilir. Sepsisteki kalsitonin öncüsünün patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için, insan sepsisine benzer şekilde hamsterlar üzerinde bir deney yapılmıştır (Müller ve ark., 2001). Sepsis sırasında, hamsterlarda birden fazla dokuda kalsitonin (CT) mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Sağlıklı hamsterlarda, PCT mRNA, akciğer dokusuyla ilişkili çok az miktarda sentezle birincil olarak tiroidden izole edilmiştir. Bir sonraki hamster grubu gram negatif bakterilerle enfekte edilerek çeşitli doku ve hücrelerde PCT mRNA seviyesi gözlemlenmiştir. Beyaz kan hücreleri (WBC), dalak, böbrek, adipositler, pankreas, kolon ve beyin, önemli ölçüde yüksek PCT mRNA seviyesi göstermiştir. OPCT seviyelerinin 2 ila 6 saat arasında hızla yükseldiğini ve bakteriyel enfeksiyon sırasında 6-24 saatte zirveye ulaştığını gösteren birçok rapor mevcuttur (Vijayan ve ark., 2017).

Prokalsitoninin diyagnostik önemi

PCT, sepsisin erken saptanması ve antimikrobiyal tedavi rejiminin izlenmesi için yararlıdır. Günümüzde, PCT'nin antibakteriyel uygulamalar için yararlı bir araç olabileceği ve bu analitin kullanımı ile güvenli bir şekilde gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulamalarının önemli ölçüde azaltılabileceği belirtilmektedir (Vijayan ve ark., 2017).

PCT gibi moleküller, enfeksiyonun teşhisi ve şiddetinin belirlenmesi için gösterge belirteçler olarak analiz edilirler. Bakteriyel enfeksiyon sırasında yüksek PCT üretimi ve sepsis ile ilişkisi ilk kez Asscot ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (Assicot ve ark., 1993). Enfeksiyon sırasında PCT üretiminin gerçek mekanizması bilinmemektedir. Ancak bakteriyel lipopolisakkaritlerin ve sepsisin salınan sitokinlerin karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerini PCT üretmek üzere modüle ettiği varsayılmaktadır. Mikrobiyal enfeksiyon, CALC 1 geninin yüksek ekspresyonunu indükler, ardından hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olan PCT ürününün salınımı takip eder (Vijayan ve ark., 2017).

Bir biyobelirteç olarak PCT, sepsis varlığını ve erken dönemde teşhis edilmesinde klinik yararlılığını başarıyla kanıtlamıştır. Ayrıca, mikrobiyal istilanın kapsamı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Klinik uygulamalara PCT, sepsisin erken tespiti ve temel travma sonrası sonucun tahmin edilmesi için kullanılabilir. İlerleyen süreçte serum PCT konsantrasyonunun, bakteriyel nedenleri viral nedenlerden ayırt etmede başarıyla kullanılabilceği gösterilmiştir. Müller ve ark. (2001), endemik pnömonisi olan hastalarda Acil servise başvuran pnömoni semptomları olan 545 hastadan 373'ünde gerçek bakteriyel pnömoniden şüphelenilmiş ve PCT'nin bakteriyel pnömoniyi tahmin etmesi için alıcı işletim özellikleri (AUROC) eğri değerinin 0.88 olduğunu, buna karşın CRP değerinin ise, PCT'den biraz daha az verimli olduğunu (AUROC = 0.76) göstermişlerdir. PCT 0.1 ng/ml eşik değeri ile, bakteriyel pnömoniyi %90 duyarlılık ve %59 özgüllük ile tahmin ederken, 1 ng/ml düzeyinde %43 duyarlılık ve %96 özgüllük göstermiştir (Müller ve ark., 2001).

Birkaç meta-analiz verisi, PCT testi için farklı sonuçlar önermekle birlikte, yüksek PCT konsantrasyonlarının sepsis hastalarında mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (Dan ve ark., 2015). Muller ve ark. (2000), sepsis tanısı için PCT, CRP, IL-6 ve laktat serum konsantrasyonunun yararlılığını karşılaştırmak için kritik hastalarda bir çalışma yürütmüşlerdir. Hastalığın seyri sırasında (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve şiddetli sepsis ve septik şok) değişken aralıklarla kan örnekleri alınmıştır. Hastalığın ciddiyetine göre PCT, CRP, IL-6 ve laktat serum konsantrasyonlarının yükseldiği belirlenmiştir. ROC eğrisi analizine dayanarak, %89 duyarlılık ve %94 özgüllük ile PCT'nin sepsis teşhisi için en güvenilir

belirteç olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Müller ve ark., 2000). Nargis ve ark, (2014), ise PCT'nin kullanımını değerlendirdikleri çalışmalarında geleneksel inflamatuvar belirteç olan CRP ile karşılaştırıldığında rutin bir biyokimyasal araç olarak, PCT için tanısal doğruluğu %75, özgüllüğünü %72 ve duyarlılığını ise %76 olarak belirlemişlerdir. PCT'nin tanımlama doğruluğu açısından CRP'den daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır (Nargis ve ark., 2014).

Young ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, üreter taşlarına bağlı sekonder gelişen akut piyelonefritli hastalarda PCT'nin septik şokun erken bir belirleyicisi olarak etkinliği değerlendirilmiştir. Septik şoklu ve şoksuz iki grup hastada antibiyotik tedavisi uygulanmadan önce acil servise başvuru sırasında trombosit sayısı, PCT, CRP, kreatinin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albümin ve beyaz kan hücreleri (WBC) ölçülmüştür. Tek değerkenli analizde, septik şok sırasında daha yüksek PCT ve CRP seviyesi ve daha yüksek pozitif kan kültürü oranı gösterilmiştir. Çok değerkenli model, düşük trombosit sayısı ve daha yüksek PCT seviyesinin septik şok için bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. ROC eğrisinde, AUC değeri PCT için (0.929) trombosit sayısına (0.822) kıyasla daha genişti. 0.52 ng/ml eşik değerinde, PCT yüksek duyarlılık (%86.7) ve özgüllük (%85.3) göstermiştir. Çalışma, yüksek PCT düzeyinin, üreter taşları ile ilişkili akut piyelonefritin neden olduğu sepsisli hastalarda septik şok gelişiminin erken ve bağımsız bir biyobelirteci olduğunu ortaya koymuştur.

Veteriner hekimliği alanında prokalsitonin alışmaları

İnsanların fizyolojik ve patolojik koşullarında PCT sentezi hakkında çok sayıda veri sunulmuştur. Ayrıca insanlarda PCT'nin genetik regülasyonu, ekspresyonu, kinetiği ile sitokinler ve hastalıklarla ilişkisi kapsamlı olarak incelenmiştir. Buna rağmen veteriner hekimliği alanında yeterli oranda araştırma bulunmamaktadır.

Copp ve ark. (1962), tarafından kalsitonin ilk olarak köpeklerde yürütölen deneysel çalışmalarda keşfedilmiş olup, daha sonra sıçan, domuz ve babun gibi çeşitli deney hayvanlarında kalsitonin çalışmaları yapılmasına rağmen, PCT üzerinde evcil hayvanlar üzerinde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Prokalsitonin insan yoğun bakım ünitelerinde, enfeksiyon kliniklerinde ve beşeri hekimliğin diğer alanlarında

bilinen bir biyobelirteç olsa da veteriner hekimliğinde PCT'nin klinik kullanımı yoktur (Copp ve ark., 1962).

Prokalsitonin üzerine yapılan mevcut çalışmalar daha çok deney hayvanları, köpek, at ve inekler üzerinde yoğunlaşmıştır (Kilcoyne ve ark., 2020; Müller ve ark., 2001). Sağlıklı kobaylarda PCT'nin sadece tiroid ve akciğerlerde eksprese edildiği, ancak sepsis modeli oluşturulanlarda ise; tiroid bezi, dalak, karaciğer, pankreas, böbrek, adrenal bez, beyin, omurga, kolon, testis, yağ, cilt, mide, periferik lökositler ve peritoneal makrofajlarda da eksprese edildiği belirlenmiştir (Müller ve ark., 2001). Prokalsitonin ekspresyonu Lipopolisakkarit (LPS) uygulamasından sonra domuz (Zannoni ve ark., 2012) ve babunlarda (Morgenthaler ve ark., 2003) karaciğer, akciğer, böbrek, adrenal, kolon, deri, dalak, beyin, pankreas, mononükleer lökositler ve endotelial hücrelerde bulunmuştur. PCT toksisitesini ve nöroimmünizasyonunu araştıran Nylén ve ark. (1998), sağlıklı hamsterlara intravenöz PCT enjeksiyonundan sonra önemli bir toksik etki tespit etmemiş, ancak septik olanlarda PCT enjeksiyonundan sonra toksik etkinin ve ölüm oranlarının önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Wagner ve ark. (2002) benzer şekilde domuzlarda sepsisin erken dönemlerinde PCT'nin amino terminal bölgesi ile reaksiyona giren antiserum uygulamasının fizyolojik ve metabolik parametreleri olumlu etkilediği bildirmiştir.

Prokalsitonin, insanlarda ve köpeklerde CACL-1 geni tarafından eksprese edilir. PCT'nin amino asit dizilimi ve moleküler yapısı 1991'de tanımlanmıştır (Mol ve ark. 1991). Köpek PCT'sinin amino asit sekansı, insan PCT'sine %67, sıçan %74, koyun %60, tavuk %45 ve somon balığı PCT si ile %43 homolojiye sahiptir (Mol ve ark., 1991; Russwurm ve ark., 1999). Giunti ve ark. (2010), parvoviral enfeksiyon veya SIRS'den ölen 9 köpek ve 5 sağlıklı köpekten elde edilen çeşitli dokularda CALC-1 geninin sağlıklı köpeklerde sadece tiroidde ifade edildiğini, diğer dokularda ifade edilmediğini bulmuşlardır. CALC-1 geni, hastalıklı köpeklerde ise dalak, akciğer ve karaciğerde eksprese edilmektedirAncak araştırmanın bulguları nicel olmadığından, septik ve septik olmayan hayvanlar arasında ayırım yapmak için kullanılmamıştır. Kuzi ve ark. (2008), sağlıklı ve sağlıklı köpeklerin periferik lökositlerinde PCT'nin mRNA ekspresyonunu ölçmüştür. Sağlıklı köpeklerde prokalsitonin mRNA bolluğu kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar

arasında anlamlı bir fark yoktu. Floras ve ark. (2014), tarafından klinik kullanım için bir köpeğe özgü PCT, ELISA testlerinin geliştirilmesi için saflaştırılmıştır. Bununla birlikte, testin septik enfeksiyon ve septik olmayan SIRS arasında ayırım yapmada yetersiz olduğu ifade edilmiştir. Serum PCT düzeyini ölçen bir köpek çalışmasında endotoksin uygulamasından sonra serum PCT düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark. 2008). Babesia canis enfeksiyonu olan köpeklerde serum PCT seviyesinin arttığı da gösterilmiştir (Brkljacic ve ark., 2014).

Goggs ve ark. (2018), sepsisli kişilerde PCT ölçümünün tanıya yardımcı olduğu, terapötik izleme sağladığı ve prognostik doğruluğu artırdığı gerçeğinden yola çıkarak; gastrik dilatasyon volvulus (GDV) sendromlu köpeklerde ve sepsisli köpeklerde plazma PCT konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Bu çalışmada GDV sendromlu ve sepsisli köpeklerin sağlıklı köpeklerden daha yüksek plazma PCT konsantrasyonlarına sahip olduğu ve sepsisli köpeklerin ise GDV sendromlu köpeklerden daha yüksek PCT konsantrasyonlarına sahip olduğu görülmüştür. (Goggs ve ark., 2018).

Son yıllarda köpeklerde yürütülen bir çalışmada; PCT'nin LPS enjeksiyonundan sonra serumda hızla saptanabildiği ve en az 24 saat yüksek düzeylerde kalması nedeniyle; plaseboya kıyasla tek bir IV LPS enjeksiyonundan sonra köpeklerde seri serum PCT konsantrasyonları analiz edilmiştir. Prokalsitonin, LPS enjeksiyonundan 2 saat sonra başlangıca kıyasla önemli ölçüde artış göstermiştir (medyan = 67.9'a karşı 172.8, aralık = 46.0-74.1'e karşı 99.5-295.9, P = .0002) ve 12 saat boyunca önemli ölçüde yüksek düzeyde seyretmiştir (medyan = 205.9, aralık = 119.9-297.4) 48 saat içinde taban çizgisine döndüğü de tespit edilmiştir. Böylece prokalsitonin ekspresyonunun köpeklerde sepsis için klinik olarak faydalı bir biyobelirteç olabileceği, prognozun belirlenmesi ve terapötik kararın verilmesinde rol alabileceği vurgulanmıştır (Easley ve ark., 2020).

At PCT'si, moleküler ağırlığı 12.5 kDa olan 115 amino asitten oluşur. At PCT'sinin, insan PCT'sine %83 oranında benzerliği yanında, diğer türlerden sıçan %74, koyun, köpek ve fare %73, tavuk %59 ve somon balığı %58 oranlarında amino asit sekansında homolojiye sahiptir ve önemli farklılıkların katakalsin bölgesinde olduğu kaydedilmiştir (Toribio ve ark., 2003). Diğer türlere kıyasla atlar, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan endotokseminin sistemik sonuçlarına karşı oldukça duyarlıdırlar.

Bu nedenle PCT'nin atlar için güvenilir bir sepsis biyobelirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. İntravenöz olarak LPS verilen atlarda PCT kinetiği belirlenmiştir. Ekstratiroidal PCT sentezi, LPS uyarısından diğer türlerden farklı olarak atlarda daha uzundu, en yüksek seviyenin LPS sonrası 24. saat olduğu ve insandakine benzer şekilde kademeli olarak arttığı belirlenmiştir (Bonelli ve ark. 2017). Ayrıca atlarda PCT düzeyinin fizyolojik durumda bile yüksek olduğu izlenmiştir. Normal at bağırsak florasında, büyük miktarlarda gram-negatif bakterilerin bulunması nedeniyle normalde büyük miktarlarda LPS üretimi söz konusudur (Cosse ve ark., 2015). Ayrıca sağlıklı atlarda az miktarda LPS sağlam mukozal bariyeri geçebilir. Daha sonra portal dolaşıma ve karaciğere ulaşabilir (Dicks ve ark., 2014). Bu az miktardaki LPS dahi, atlarda biraz daha yüksek bazal PCT konsantrasyonlarına yol açabilir (Bonelli ve ark., 2017). Atlarda yapılan PCT çalışmalarında septik ve septik olmayan taylar arasında lökosit PCT mRNA seviyelerinde önemli bir fark olmadığını bildirilmiştir (Pusterla ve ark. 2006). Bu nedenle, lökositlerdeki PCT gen ekspresyonu, atlarda septik ve septik olmayan inflamatuvar hastalıkları ayırt etmek için kullanılamaz. Öte yandan Rieger ve ark. (2014), septik atlarda PCT düzeyinin 2.593 ile 198.520 ng/mL arasında değiştiğini ancak kontrol grubunda 47 ng/mL olduğunu, bu nedenle atlarda sepsis tespitinde biyobelirteç olarak kullanılabilmesini bildirmişlerdir. Teschner ve ark. (2015) endotoksemiye bağlı kolik olan atlarda PCT düzeyinin oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır (kontrol grubunda 385.3 ng/mL, endotoksik grupta ortalama 90.625 ng/mL, maksimum: 227.989 ng/mL, minimum: 24 ng/ mL). Benzer şekilde, Bonelli ve ark. (2015), SIRS'li atlarda PCT düzeyini önemli ölçüde artırdığını saptamışlardır (Sağlıklı: 28 ± 20.32 pg/mL ve SIRS: $197.0 \pm 117,0$ pg/ mL). Ayrıca SIRS grubundaki PCT düzeyi hastalık grubundan farklıydı (strangüle bağırsak lezyonu: 232 ± 155 pg/mL, strangüle olmayan bağırsak lezyonu: 148 ± 79 pg/mL, diyare veya kolit: 168 ± 79 pg/mL plöropnömoni: 217 ± 155 pg/mL). Ayrıca pnömonili atlarda plazma PCT düzeyinin sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Barton ve ark., 2016). Bronkoalveolar bozuklukta bölgede lökosit infiltrasyonu meydana geldiğinden ve enfeksiyon sırasında hem nötrofiller hem de makrofajlar PCT salgıladığından bronko alveolar sıvıda (BALF) prokalsitonin düzeyi ölçülebilir. Hatta kronik pnömopatili atlarda BALF PCT düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Barton ve Gehlen, 2016). Barton ve ark. (2016) ayrıca kronik pnömopatili atlarda plazma ve

BALF PCT düzeylerini ölçmüştür. Plazma ve BALF PCT arasında bir korelasyon vardır, ancak BALF'deki PCT, özellikle düşük dereceli inflamasyon vakalarında, önceki klinik belirteçlere kıyasla üstün bir belirteç gibi görünmemektedir. Akut kolit nedeniyle laparotomi ameliyatı olan atların plazma PCT düzeyleri de 72 saat sonra bile sağlıklı atlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Teschner ve ark., 2015). Ayrıca 2020 yılında boğulmuş bağırsak lezyonları olan atlarda plazma ve peritoneal sıvı prokalsitonin konsantrasyonlarının tanısal önemini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Kolikli atlar için ortalama plazma PCT düzeyinin $274.9 \pm 150,8$ pg/mL ve periton sıvısı ortalama düzeyinin $277 \pm 50,6$ pg/mL olduğu, kontrol atlarının ise ortalama plazma PCT düzeyinin 175.5 ± 46.0 pg/mL ve periton sıvısındaki düzeyin ise 218.8 ± 48.7 pg/mL olduğu belirlenmiştir. Periton sıvısındaki ortalama prokalsitonin konsantrasyonunun, obstruktif lezyonları olan atlar ile nonobstruktif lezyonları olan atlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Elde edilen analiz sonuçlarının, diğer klinikopatolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, peritoneal sıvı prokalsitonin konsantrasyonunun, bağırsak iskemisinin hassas bir göstergesi olabileceğini ve obstruktif bir lezyonu değerlendirmek için ameliyat gerektiren atların erken dönemde ayırt edilmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir.

Ruminantlarda prokalsitonin düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlıklı sığırlar üzerinde yürütülen bir çalışmada; cinsiyetler arasında serum ortalama PCT düzeyinde anlamlı bir farklılığın bulunmadığı, bununla birlikte yenidoğan sağlıklı buzağuların PCT düzeyinin genç ve yetişkin sığırlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ercan ve ark. 2014). Ayrıca aynı araştırmacılar, septisemik kolibasilozlu yenidoğan buzağularda PCT konsantrasyonlarının kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğunu ve PCT ile TNF- α ve INF- γ gibi proinflamatuvar sitokinler arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Ercan ve ark., 2016).

Babesia ovis ile doğal olarak enfekte olmuş koyunlarda hastalığın tanı ve prognozunda prokalsitonin, C reaktif protein, nitrik oksit düzeyleri ve adenzin deaminaz aktivitesinin önemini araştıran bir çalışma yapılmıştır. Serum PCT konsantrasyonu babesiosisli koyunlarda (1.72 ± 0.34 ng/mL), sağlıklı koyunlardaki ortalama değere (0.49 ± 0.04 ng/mL) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sonuçta, babesiosisli

koyunlarda PCT ölçümlerinin klinik muayene ile birlikte değerlendirildiğinde hastalığın tanı ve prognozunda faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır (Arslan ve ark., 2018).

İnflamatuvar hastalığı olan sığırların tanısında SAA ve PCT seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, sağlıklı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu (SIRS) 64 hasta sığır çalışmaya dahil edilmiştir. İnflamatuvar hastalığı olan sığırlarda SAA ve PCT konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu da bu çalışmayla tespit edilmiştir (Başbuğ ve ark., 2020).

Bonelli ve ark. (2018), tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı ve septik buzağılarda plazma PCT konsantrasyonlarını değerlendirilmiştir. Sağlıklı buzağılarda ve septik SIRS'li buzağılarda plazma PCT konsantrasyonları sırasıyla 33.3 pg/mL (0–44.3 pg/mL) ve 166.5 pg/mL (85.9–233.0 pg/mL) olarak tespit edilmiştir. Septik SIRS'yi tahmin etmek için optimal eşik değerinin 67.39 pg/mL idi (%81.0 duyarlılık, %95.0 özgüllük). Bu sonuçların, daha önce insanlarda ve diğer türlerde bildirildiği gibi, septik SIRS'li buzağılarda plazma PCT konsantrasyonlarında bir artışın olduğunu doğrulamıştır (Bonelli ve ark., 2018).

Stafilokokal mastitis (SM), süt sığırlarında prokalsitonin (PCT), neopterin (NPT), haptoglobin (HP), serum amiloid A (SAA), proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IF- γ) düzeylerindeki değişiklikler de araştırılmıştır. Kontrollere kıyasla SM grubunda daha yüksek serum PCT, NP, IL-1 β , IL-8, TNF- α , IF- γ , HP ve SAA seviyeleri tespit edilmiştir. İncelenen tüm biyobelirteçler, SM inekleri ve sağlıklı kontroller arasında önemli derecede bir ayırım olduğunu göstermiştir (El-Deeb ve ark., 2021).

Aynı araştırma grubu, sığır solunum yolu hastalıklarında da (BRD), prokalsitonin (PCT), neopterin (NP), proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IF- γ), haptoglobin (HP) gibi seçilmiş biyolojik belirteçlerin tanıs ve prognostik etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları; BRD'nin serum APP'lerinde, proinflamatuvar sitokinlerde, PCT ve NPT seviyelerinde önemli değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Klinik muayene ile birlikte PCT, NPT, APP'ler ve sitokinlerin ölçümünün, *M. haemolytica* ve *H. somni* ile doğal olarak enfekte olmuş besi

danalarının deęerlendirilmesi için yararlı bir teŖhis ve prognostik araç olabileceęini dūŖdūrmūŖtur (El-Deeb ve ark., 2020).

Son olarak Akyūz ve Gōke (2021), tarafından neonatal sepsisli buzağıların tedavisi sırasında neopterin, prokalsitonin, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin araŖtırıldıęı bir alıŖma yapılmıŖtır. Tedavi öncesi yūkssek PCT dūzeylerinin önemli oranda azaldığı ve kontrol grubu değerlerine ulaŖtıęı tespit edilmiŖtir. Bu araŖtırmada tedavi ile birlikte prokalsitonin konsantrasyonunun azalması buzağılarda sepsis varlığını doęrulamıŖtır. Ayrıca sepsisin prognostik bir gōsterge olabileceği tespit edilmiŖtir (Akyūz ve Gōke, 2021).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu yüksek lisans tez projesi, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Büyük Hayvan Kliniği, buzağı ünitesine teşhis ve tedavi amacıyla getirilen 45 ishalleri ve 15 sağlıklı buzağı üzerinde yürütülmüştür. Yüksek lisans tez projesi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından TYL-2021-11113 no'lu proje ile finansal destek olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 13.01.2016 tarih ve 16/010 nolu kararı ile Etik Kurul Onayı alınmıştır.



Şekil 1. Hafif ishalleri buzağı olgularını gösteren bir örnek



Şekil 2. Şiddetli ishalleri buzağı olgusuna ait bir örnek



Şekil 3. Komatöz ishalleri buzağı olgusunu gösteren bir örnek

3.1. Hayvan Meteryalinin Belirlenmesi

Bu çalışma, Kayseri ve civar illerden, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Büyük Hayvan Kliniği içerisinde yer alan buzağı ünitesine getirilen, 1-35 günlük yaşta farklı ırklardan 45 adet [Simental (n=15), Holstein (n=15), Montofon (n=5), Jersey (n=10)] ishali buzağı (25 erkek, 20 dişi) ve 15 adet (9 erkek, 6 dişi) 1-35 günlük sağlıklı buzağı [Simental (n=5), Holstein (n=5), Jersey (n=5)] üzerinde yürütüldü.

3.2. Sağlıklı ve İshali Buzağuların Fiziksel Muayenelerinin Yapılması

Çalışmaya dahil edilen buzağular; vücut sıcaklığı (°C), nabız frekansı (bpm), solunum sayısı ve genel durum değerlendirmesini (hafif, akut-şiddetli ve komatöz) içeren tam bir fiziksel muayeneye tabi tutuldu.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen buzağuların juguler venlerinden 5 ml kan örneği alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüje edildi. Serum ve plazma örnekleri 500 µl'lik alikotlar halinde -20±2.0 °C'de muhafaza edildi.

3.4. Tam Kan Sayımı Analizleri

Çalışmaya dahil edilen buzağuların juguler venlerinden vakumlu EDTA'lı kan toplama tüplerine 4 ml kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin klinik biyokimya ve hematoloji laboratuvarında homojenizatör ile 3 dk süreyle homojenize edildikten sonra Exigo EOS marka hematoloji cihazı ile analizleri yapıldı.

3.5. Kan Gazı Analizleri

Çalışmaya dahil edilen buzağulardan kan gazları analizi için lityum heparin içeren enjektörlere juguler venlerinden 1 ml kan örnekleri alındı ve kan gazı analiz cihazı ile (Radiometer, ABL80 Flex) ölçümleri yapıldı.

3.6. ELISA Analizleri

Çalışmaya dahil edilen buzağulardan alınan kan örneklerinden serum PCT (Bovine PCT ELISA Kiti, SunRed, katalog no; 201-04-0183), IL-6 (Bovine IL-6 ELISA Kiti, SunRed, katalog no; 201-04-0008), ve TNF-α (Bovine TNF-α ELISA Kiti, SunRed,

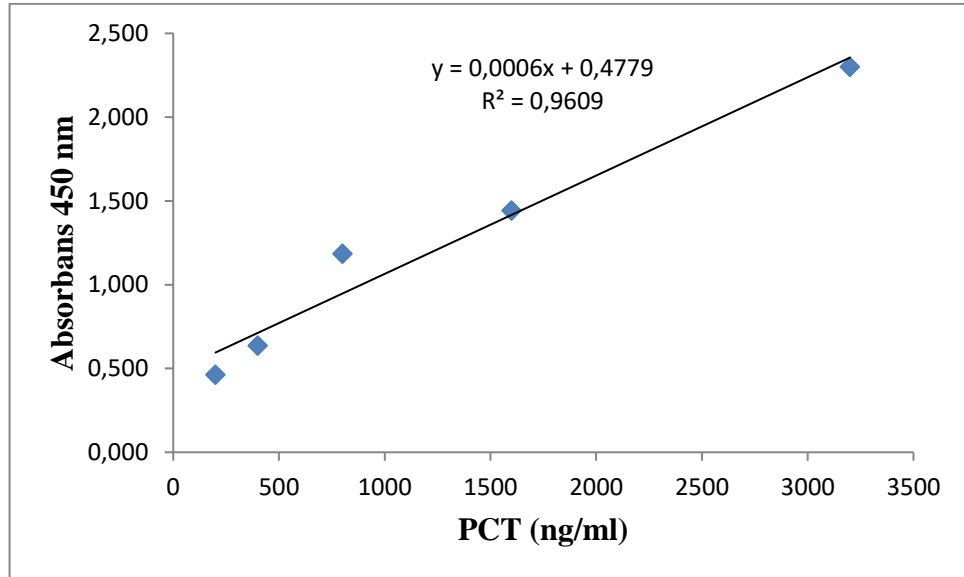
katalog no; 201-04-0007) düzeyleri ticari test kiti kullanılarak test prosedürüne göre analiz edildi ve sonuçlar Biotek ELx800 ELISA cihazında 450 nm’de okundu.

3.6.1. Prokalsitonin analizi

Standart Solüsyonlarının Hazırlanması: Standart solüsyonu hazırlamak için original standart solüsyonundan 120 µl alınıp üzerine 120 µl standart dilüent ilave edilerek seri dilüyonlarla final konsantrasyonu 100 ng/ml’e ayarlandı.

Tablo 1. Prokalsitonin standart solüsyonların hazırlanması

1600 ng/ml	Stand. No. 5	120 µl Original Standart+120 µl Standart Dilüent
800 ng/ml	Stand. No. 4	120 µl Original Standart No.5 +120 µl Standart Dilüent
400 ng/ml	Stand. No. 3	120 µl Original Standart No.4+120 µl Standart Dilüent
200 ng/ml	Stand. No. 2	120 µl Original Standart No.3+120 µl Standart Dilüent
100 ng/ml	Stand. No. 1	120 µl Original Standart No.2+120 µl Standart Dilüent



Şekil 4. Prokalsitonin (PCT) standart eğrisinin oluşturulması

Testin Yapılışı:

1. Blank kuyucuğu: Kromajen solüsyon A 50 µl, kromajen solüsyon B 50 µl ve stop solüsyon 50 µl eklendi.
2. Standart kuyucuk: Standart 50 µl ve streptavidin-HRP 50 µl eklendi.
3. Test kuyucuğu: 40 µl örnek, 10 µl IL-1β antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Pleyt üzeri kapatılarak hafifçe karıştırıldı. 37 °C’de 60 dakika süreyle inkübe edildi.
4. Yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat dilüe edilmek suretiyle hazırlandı ve pleyt 5 kez yıkandı.
5. Kromajen solüsyon A 50 µl, chromagen solüsyon B 50 µl her bir kuyucuğa eklendi, hafifce karıştırıldı, ışısız ortamda 37 °C’de 10 dakika süreyle inkübe edildi.
6. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
7. Stop solüsyonu eklendikten sonraki 10 dakika içerisinde bir ELISA okuyucusunda (BioTek ELX800) 450 nm dalga boyunda blank, standart ve örneklerin absorbans değerleri okutuldu.

Prokalsitonin Konsantrasyonunun Hesaplanması

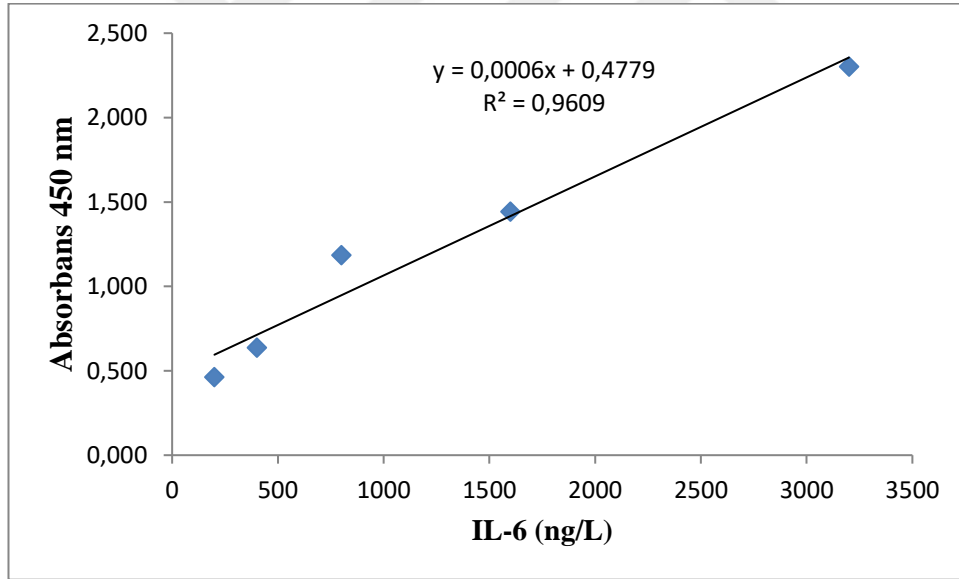
Standartların konsantrasyonunu belirlemek amacıyla oluşturulan eğri üzerinde yatay olarak ve absorbans değerleri ise dikey olarak alındı. Standart eğri çizildi. Örnek eğrisi ile örnek absorbans değerine göre karşılık gelen konsantrasyonlar bulundu.

3.6.2. IL-6 analizi

Standart Solüsyonlarının Hazırlanması: Standart solüsyonu hazırlamak için original standart solüsyonundan 120 µl alınıp üzerine 120 µl standart dilüent ilave edilerek seri dilüyonlarla final konsantrasyonu 200 ng/ml’e ayarlandı.

Tablo 2. IL-6 Standart solüsyonların hazırlanması

3200 ng/L	Standart No.5	120 µl Original Standart +120 µl Standart Dilüent
1600 ng/L	Standart No.4	120 µl Original Standart No.5+120 µl Standart Dilüent
800 ng/L	Standart No.3	120 µl Original Standart No.4+120 µl Standart Dilüent
400 ng/L	Standart No.2	120 µl Original Standart No.3+120 µl Standart Dilüent
200 ng/L	Standart No.1	120 µl Original Standart No.2+120 µl Standart Dilüent



Şekil 5. IL-6 standart eğrisinin oluşturulması

Testin Yapılışı:

1. Blank Kuyucuğu: 50 µl Kromajen solüsyon A, 50 µl kromajen solüsyon B ve 50µl stop solüsyonu eklendi.
2. Standart Kuyucuğu: 50 µl Standart, 50 µl streptavidin-HRP eklendi.

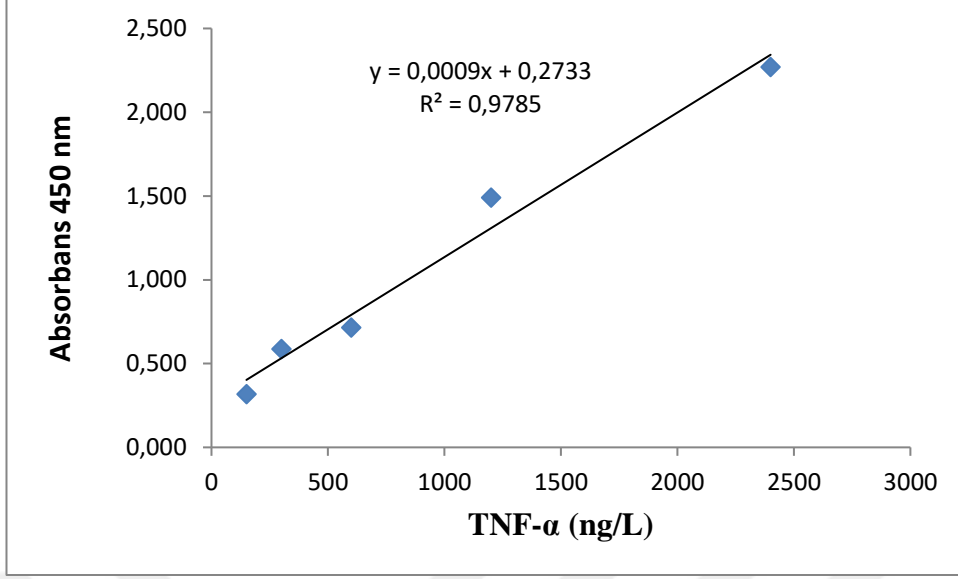
3. Test Kuyucuğu: Örnek 40 µl, IL-6 antikor 10 µl ve streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Üzeri kapatılarak hafifçe karıştırıldı. 37 °C’de 60 dakika süreyle inkübe edildi
4. Yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat dilüe edilerek hazırlandı ve pleyt 5 kez yıkandı.
5. Kromajen solüsyon A 50 µl, kromajen solüsyon B 50 µl her bir kuyucuğa eklendi, hafifce karıştırıldı, ışısız ortamda 37 °C’de 10 dakika süreyle inkübe edildi.
6. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
7. Stop solüsyonu eklendikten sonraki 10 dakika içerisinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.6.3. TNF- α analizi

Standart Solüsyonlarının Hazırlanması: Standart solüsyonu hazırlanması amacıyla original standart solüsyondan 120 µl alınıp üzerine 120 µl standart dilüent ilave edilerek seri dilüsyonlarla final konsantrasyonu 150 ng/L’e ayarlandı.

Tablo 3. TNF- α Standart solüsyonların hazırlanması

2400 ng/L	Standart No.5	120 µl Original Standart +120 µl Standart Dilüent
1200 ng/L	Standart No.4	120 µl Original Standart No.5+120 µl Standart Dilüent
600 ng/L	Standart No.3	120 µl Original Standart No.4+120 µl Standart Dilüent
300 ng/L	Standart No.2	120 µl Original Standart No.3+120 µl Standart Dilüent
150 ng/L	Standart No.1	120 µl Original Standart No.2+120 µl Standart Dilüent



Şekil 6. TNF-α standart eğrisinin oluşturulması

Testin Yapılışı:

1. Blank kuyucuğu: Kromajen solüsyon A 50 µl, kromajen solüsyon B 50 µl ve stop solüsyonu 50µl eklendi.
2. Standart kuyucuğu: Standart 50 µl, streptavidin-HRP 50 µl eklendi.
3. Test Kuyucuğu: Örnek 40 µl, IL-6 antikor 10 µl ve streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Üzeri kapatılarak hafifçe karıştırıldı. 37 °C’de 60 dakika süreyle inkübe edildi
4. Yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat dilüe edilerek hazırlandı ve pleyt 5 kez yıkandı.
5. Kromajen solüsyon A 50 µl, chromagen solüsyon B 50 µl her bir kuyucuğa eklendi, hafifce karıştırıldı, ışısız ortamda 37 °C’de 10 dakika süreyle inkübe edildi.
6. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
7. Stop solüsyonu eklendikten sonraki 10 dakika içerisinde ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile 450 nm’de blank, standart ve örneklerin absorbans degerleri okutuldu.

3.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM-SPSS for Windows Release 25.0 Programı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı histogram, Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak normallik açısından testler gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Normal dağılmayan veriler ise medyan (25. ve 75. yüzdeler) olacak şekilde ifade edildi. Normal dağılım gösteren veriler ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal-Wallis testi ile analize tabi tutuldu. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Fiziksel Muayene Bulguları

Komatöz ishallerli buzağuların vücut sıcaklığı (°C) değeri sağlıklı, hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P=0.002$, $P<0.001$, $P=0.009$). Diğer gruplar arasında vücut sıcaklığı (°C) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

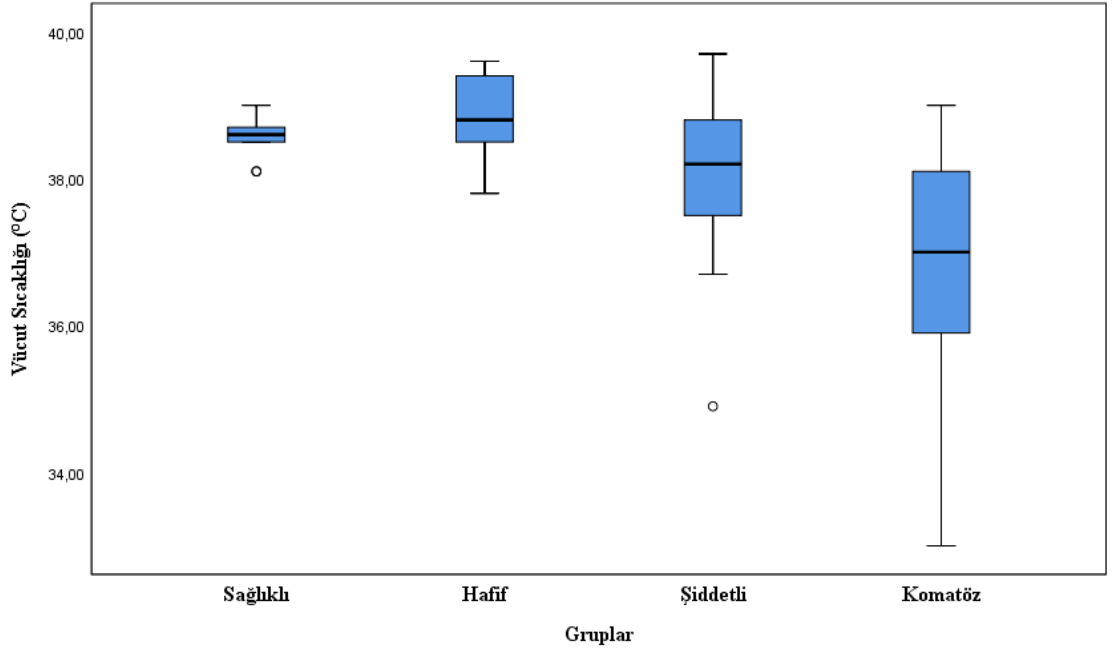
Solunum frekansı açısından bakıldığında ise; komatöz ishallerli buzağuların solunum sayısı sağlıklı buzağuların solunum sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P=0.026$). Diğer gruplar arasında solunum sayısı değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Gruplar arasında nabız sayısı değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

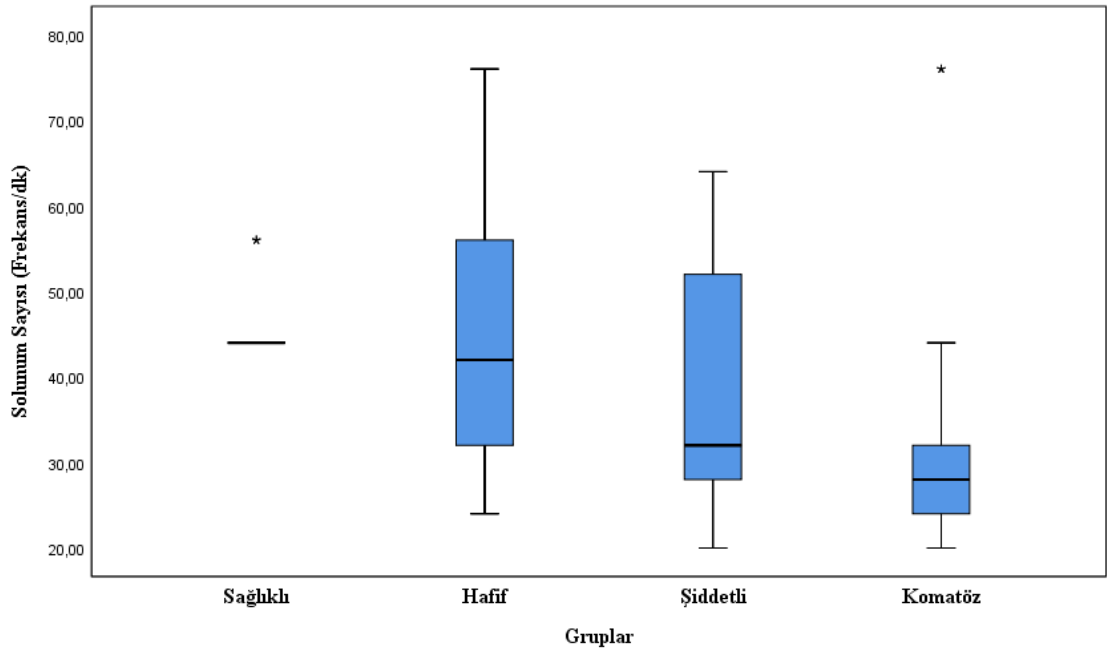
Tablo 4. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların fiziksel muayene (vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve kalp frekansı) bulguları

	Gruplar				
	Grup 1 (Sağlıklı) (n=15)	Grup 2 (Hafif) (n=15)	Grup 3 (Şiddetli) (n=15)	Grup 4 (Komatöz) (n=15)	P Değeri
Ateş (°C)	38.58 ± 0.31 A	38.85 ± 0.60 A	38.11 ± 1.23 A	36.67 ± 1.81 B	<0.001 **
Sol. (Sayı/dk)[#]	44.0 (44.0-47.0) A	42.0 (30.0-58.0) AB	32.0 (27.0-52.0) AB	28.0 (24.0-32.0) B	0.021*
Nabız (Atım/dk)	103.60 ± 14.14	117.87 ± 16.89	112.40 ±31.41	120.60 ± 25.47	0.328

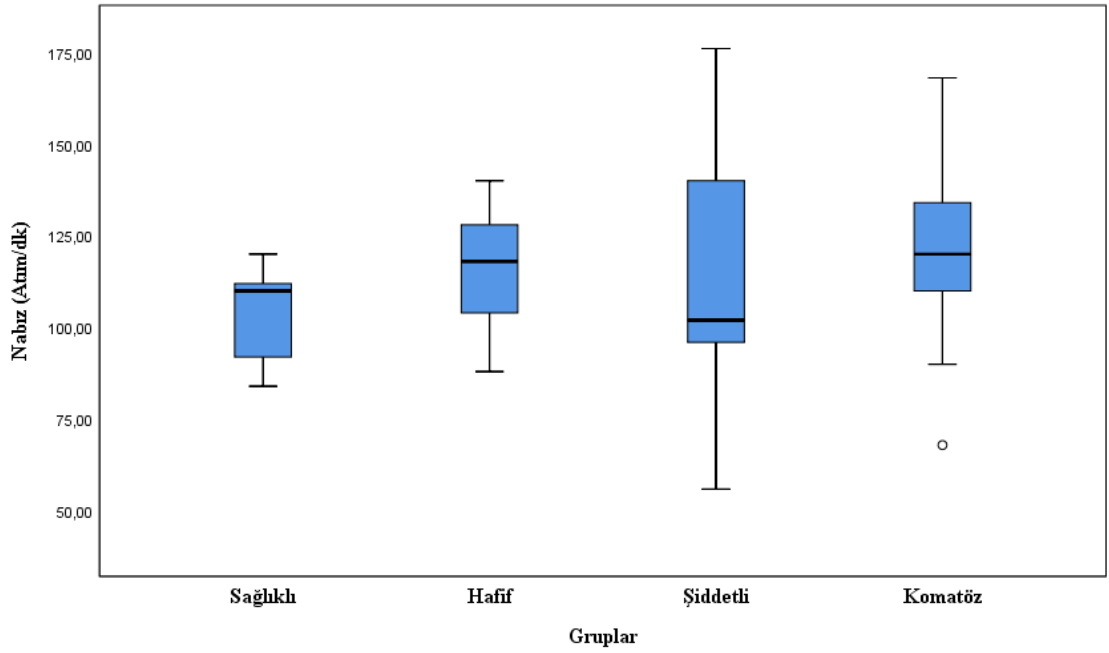
Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler (#) ise ortanca (25. ve 75. yüzdeler) olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı büyük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. * P<0.05, ** P<0.01



Şekil 7. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların fiziksel muayene (vücut sıcaklığı) bulguları



Şekil 8. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların fiziksel muayene (solunum sayısı) bulguları



Şekil 9. Sağlıklı ve ishalleri buzağuların fiziksel muayene (nabız) bulguları

Çalışmaya dahil edilen ishalleri buzağuların hızlı tanı kitleri ile yapılan analiz sonucunda; %15.6'sında (7/45) sığır coronavirus (BCoV), %17.8'inde (8/45) sığır rotavirus (BRV), %33.'ünde (15/45) ETEC K99+, %33.3'ünde (15/45) *Cryptosporidium spp.* tespit edildi.

Hafif ishalleri buzağı grubunda yer alan buzağuların %13.3'ünde (2/15) sığır coronavirus (BCoV), %20'sinde (3/15) sığır rotavirus (BRV), %33.3'ünde (5/15) ETEC K99+, %33.3'ünde (5/15) *Cryptosporidium spp.* tespit edildi.

Şiddetli ishalleri buzağı grubunda yer alan buzağuların %13.3'ünde (2/15) sığır coronavirus (BCoV), %20'sinde (3/15) sığır rotavirus (BRV), %33.3'ünde (5/15) ETEC K99+, %33.3'ünde (5/15) *Cryptosporidium spp.* tespit edildi.

Komatöz ishalleri buzağı grubunda yer alan buzağuların %13.3'ünde (2/15) sığır coronavirus (BCoV), %20'sinde (3/15) sığır rotavirus (BRV), %33.3'ünde (5/15) ETEC K99+, %33.3'ünde (5/15) *Cryptosporidium spp.* tespit edildi.

4.2. Prokalsitonin, Interlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α) ELISA Bulguları

Bu tez çalışmasında sağlıklı ve ishalleri olduğu tespit edilen buzağılardan alınan kan örneklerinden gerçekleştirilen ELISA analizleri sonucunda, sitokinlerin (PCT, IL-6 ve TNF- α) ortalama konsantrasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir. Ayrıca herbir parametredeki değişimler Şekil 1’den Şekil 3’e kadar grafikler ile gösterildi.

Hafif ishalleri buzağuların ortalama PCT konsantrasyonu sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.011$). Şiddetli ishalleri buzağuların ortalama PCT konsantrasyonu sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.004$). Komatöz ishalleri buzağuların ortalama PCT konsantrasyonu sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.007$) (Tablo 1). Diğer gruplar arasında PCT değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

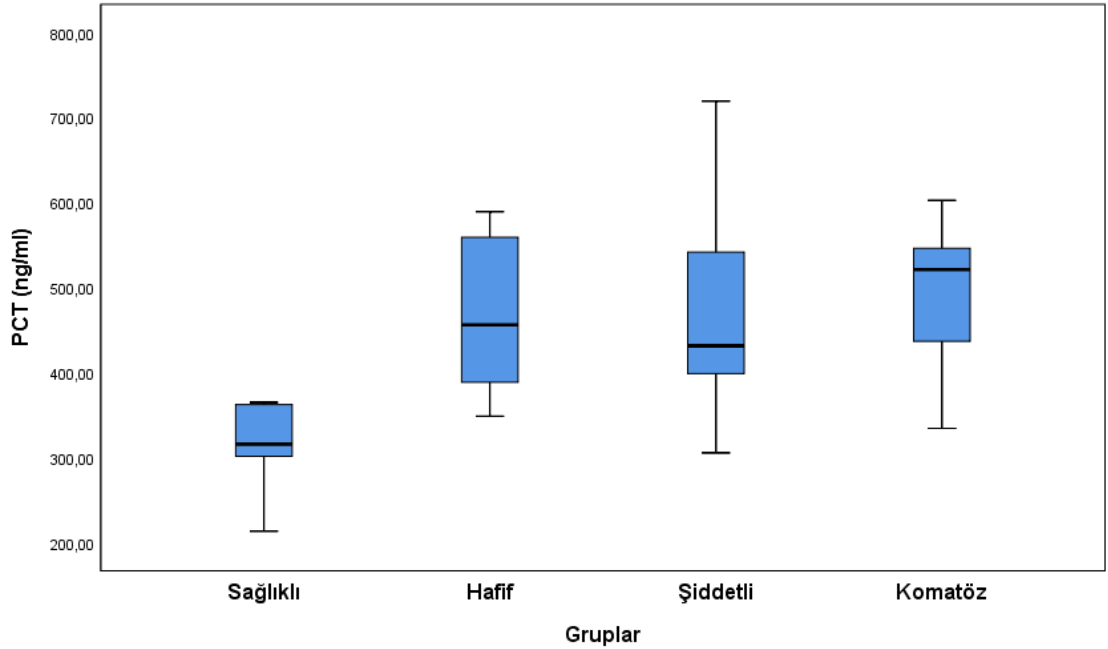
Hafif ishalleri buzağuların ortalama IL-6 (ng/L) konsantrasyonu sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.038$). Diğer gruplar arasında IL-6 (ng/L) değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishalleri buzağuların ortalama TNF- α (ng/L) konsantrasyonu sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.014$). Diğer gruplar arasında TNF- α (ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

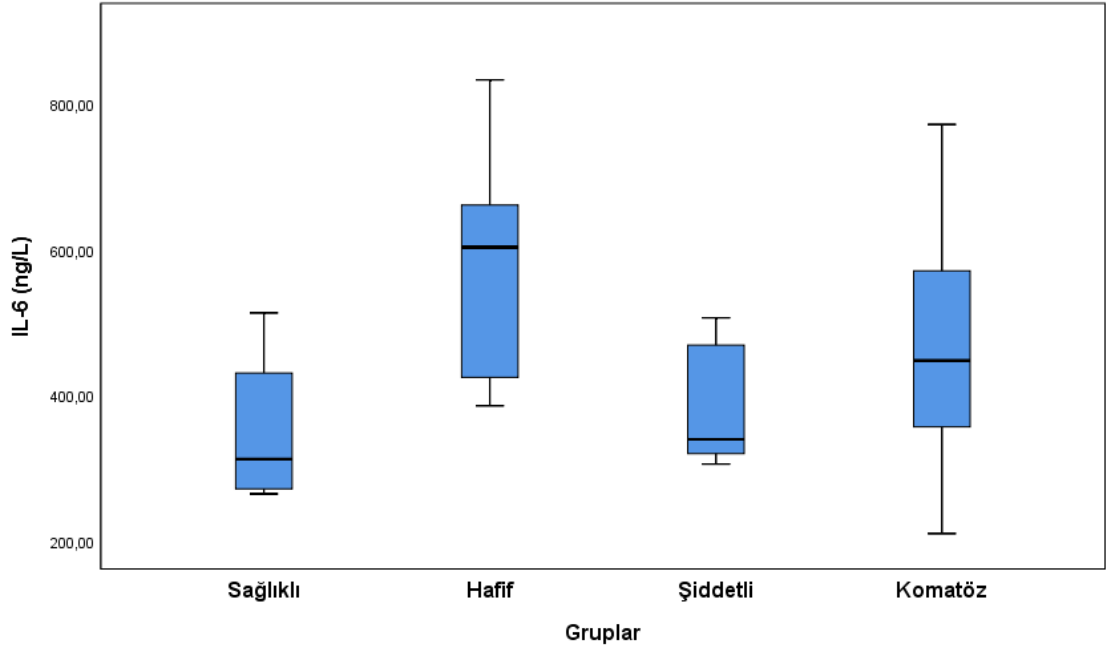
Tablo 5. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen PCT, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonları

	Gruplar				P Değeri
	Grup 1 (Sağlıklı) (n=15)	Grup 2 (Hafif) (n=15)	Grup 3 (Şiddetli) (n=15)	Grup 4 (Komatöz) (n=15)	
PCT (ng/ml)	315.70 \pm 83.90 A	456.54 \pm 115.35 B	473.19 \pm 120.50 B	459.51 \pm 99.14 B	0.002**
IL-6 (ng/L)	385.52 \pm 125.89 A	575.73 \pm 167.44 B	426.62 \pm 175.88 AB	435.65 \pm 165.63 AB	0.049*
TNF-α (ng/L)	489.45 \pm 91.22 A	541.96 \pm 169.23 AB	546.34 \pm 116.21 AB	662.34 \pm 137.33 B	0.018*

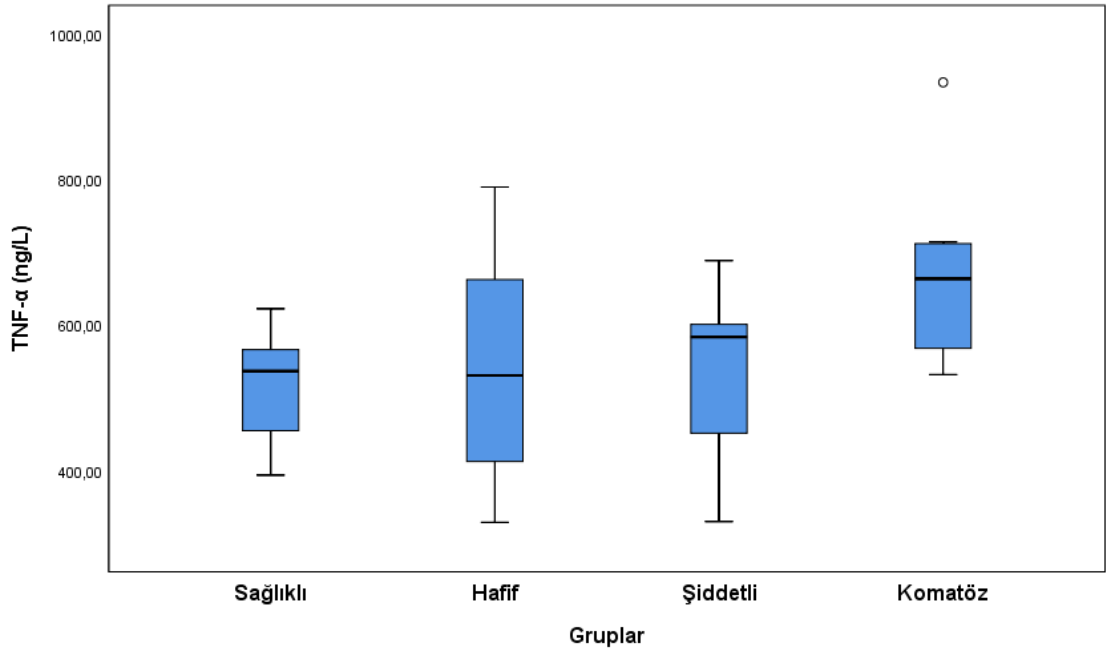
PCT; Prokalsitonin, IL-6; İnterlökin 6, TNF- α ; Tümör Nekrozis Faktör Alfa, Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı büyük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. P: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir. * P<0.05, ** P<0.01



Şekil 10. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen prokalsitonin (PCT) düzeylerinin grafik ile gösterimi



Şekil 11. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen IL-6 (ng/L) (pg/ml) düzeylerinin grafik ile gösterimi



Şekil 12. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen TNF-α (pg/ml) düzeylerinin grafik ile gösterimi

4.3. Tam Kan Sayımı Bulguları

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama WBC değeri sağlıklı, hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.012$, $P=0.002$, $P=0.002$). Diğer gruplar arasında WBC değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama monosit değeri hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.013$, $P=0.001$). Diğer gruplar arasında monosit değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama granülosit değeri hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.004$, $P=0.007$). Diğer gruplar arasında granülosit değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama lenfosit (%) değeri hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P=0.034$, $P=0.027$). Diğer gruplar arasında lenfosit (%) değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Hafif, şiddetli ve komatöz ishallerli buzağuların ortalama monosit (%) değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P=0.004$, $P=0.002$, $P=0.025$). Diğer gruplar arasında monosit (%) değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama granülosit (%) değeri sağlıklı ve hafif ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.022$, $P=0.018$). Diğer gruplar arasında granülosit (%) değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama RBC değeri hafif ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.020$). Diğer gruplar arasında RBC değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P>0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama hemogloblin değeri sağlıklı buzağularдан istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0.011$). Diğer gruplar arasında hemogloblin değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görölmedi ($P>0.05$).

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama HCT değeri sağlıklı buzağularдан istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.036$, $P=0.045$). Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama HCT değeri hafif ishallerli buzağularдан istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P=0.039$, $P=0.049$). Diğer gruplar arasında HCT değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görölmedi ($P>0.05$).



Tablo 6. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Gruplar				P değeri
	Grup 1 (Sağlıklı) (n=15)	Grup 2 (Hafif) (n=15)	Grup 3 (Şiddetli) (n=15)	Grup 4 (Komatöz) (n=15)	
WBC (10 ⁹ /L)	8.75±2.51 A	8.71±3.23 A	8.55±4.17 A	17.03±9.45 B	<0.001
LYMPH (10 ⁹ /L)	2.72±0.89	2.86±1.36	2.46±1.07	3.23±1.60	0.457
MONO (10 ⁹ /L)	1.10±0.26 AB	0.85±0.42 A	0.68±0.27 A	1.59±0.99 B	0.001
GRAN (10 ⁹ /L)	7.56±6.72 AB	5.07±2.34 A	5.40±3.74 A	12.20±7.48 B	0.002
LYMPH (%)	30.26±14.16 AB	33.90±10.78 A	34.57±18.13 A	20.54±7.37 B	0.018
MONO (%)	12.46±3.84 A	8.45±2.80 B	8.15±1.66 B	9.18±2.57 B	0.002
GRAN (%)	56.28±8.04 A	57.65±12.10 A	59.28±18.98 AB	70.27±8.78 B	0.046
RBC (10 ¹² /L)	8.08±0.99 AB	6.94±1.40 A	7.49±0.99 AB	8.21±2.21 B	0.021
Hgb (g/dl)	9.50±2.50 A	10.86±2.27 AB	10.72±3.34 AB	13.24±3.83 B	0.018
Hct (%)	32.20 ± 5.01 A	34.20 ± 5.01 A	39.20 ± 10.10 B	42.60 ± 11.51 B	0.012
PLT (10 ⁹ /L)	479.60±29.86	972.54±54.77	845.46±70.0 5	654.42±32.7 3	0.124

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı büyük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. P: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir.

4.4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama pH değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P < 0.001$, $P = 0.038$). Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama pH değeri hafif ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P < 0.001$, $P = 0.048$). Diğer gruplar arasında pH değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Komatöz ishallerli buzağuların ortalama pCO_2 değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P = 0.038$). Diğer gruplar arasında pCO_2 değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama pO_2 değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P = 0.028$, $P = 0.033$). Diğer gruplar arasında pO_2 değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama K^+ değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; $P = 0.039$, $P = 0.043$). Diğer gruplar arasında K^+ değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Ca^{++} ve Laktat değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama Cl^- değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P = 0.022$, $P = 0.040$). Diğer gruplar arasında Cl^- değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Komatöz ve şiddetli ishallerli buzağuların ortalama HCO_3 değeri sağlıklı buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Sırasıyla; $P < 0.001$, $P < 0.01$). Komatöz ishallerli buzağuların ortalama HCO_3 değeri hafif ishallerli buzağulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.001$). Diğer gruplar arasında

HCO₃ değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (P>0.05).

Komatöz ve Şiddetli ishalleri buzağıların ortalama base excess (BE) değeri sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dŐuk bulundu (Sırasıyla; P<0.001, P<0.001). Komatöz ve Şiddetli ishalleri buzağıların ortalama BE değeri hafif ishalleri buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dŐuk bulundu (Sırasıyla; P=0.022, P=0.028). Diğer gruplar arasında BE değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (P>0.05).

Komatöz ishalleri buzağıların ortalama ortalama Anion Gap değeri sağlıklı, hafif ve Şiddetli ishalleri buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla; P<0.001, P<0.001, P=0.015). Şiddetli ishalleri buzağıların ortalama Anion Gap değeri sağlıklı buzağılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (P=0.017). Diğer gruplar arasında Anion Gap değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi (P>0.05).

Tablo 7. Sağlıklı ve ishalleri buzağılarda ölçülen kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

	Gruplar				P değeri
	Grup 1 (Sağlıklı) (n=15)	Grup 2 (Hafif) (n=15)	Grup 3 (Şiddetli) (n=15)	Grup 4 (Komatöz) (n=15)	
pH	7.40 ± 0.06 A	7.37 ± 0.10 A	7.27 ± 0.13 B	7.10 ± 0.15 B	<0.001
pCO ₂ (mmHg)	37.10 ± 9.78 A	38.83 ± 5.69 AB	40.34 ± 11.04 AB	42.79 ± 13.68 B	0.048
pO ₂ (mmHg)	49.50 ± 7.91 A	38.33 ± 5.94 AB	35.0 ± 8.78 B	33.73 ± 11.42 B	0.045
Na ⁺ (mmol/L)	137.40 ± 3.57	133.87 ± 7.55	132.27 ± 8.90	141.60 ± 14.60	0.063
K ⁺ (mmol/L)	4.73 ± 0.49 A	5.36 ± 1.14 AB	5.68 ± 1.54 B	6.10 ± 1.54 B	0.047
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.24 ± 0.10	1.22 ± 0.10	1.23 ± 0.11	1.31 ± 0.18	0.265
Cl ⁻ (mmol/L)	96.70 ± 4.37 A	94.27 ± 8.28 AB	88.73 ± 6.03 B	70.67 ± 10.82 B	0.020
Lactat (mmol/L)	2.45 ± 3.13	3.02 ± 2.69	3.82 ± 2.68	3.08 ± 2.46	0.714
HCO ₃ (mmol/L)	26.02 ± 1.82 A	25.51 ± 5.34 AB	22.14 ± 6.95 BC	15.10 ± 5.23 C	<0.001
Base Excess (BE)	3.23 ± 1.74 A	-0.50 ± 6.37 A	-4.01 ± 7.79 B	-15.39 ± 8.33 B	<0.001
Anyonik Gap (mmol/L)	13.14 ± 2.92 A	16.21 ± 9.84 AB	21.38 ± 4.98 BC	28.83 ± 5.69 D	<0.001

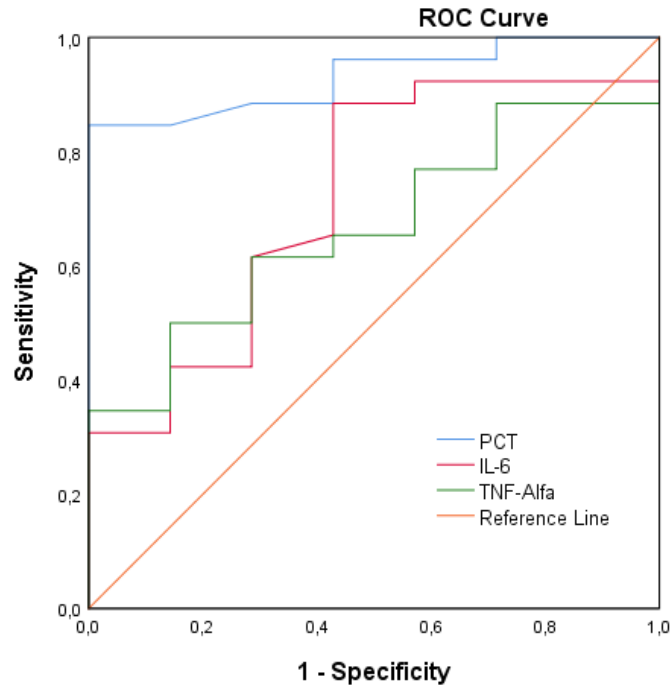
Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı küçük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. P: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir.

Prokalsitonin için kesim noktası >363.94 alındığında duyarlılık; %84,6, özgüllük; %14,3, LR; 5.92, AUC; 0.931 olarak hesaplandı. IL-6 ve TNF-Alfa değişkenlerine ait ROC analizi sonuçları Tablo 4’de ifade edildi.

Table 8. ROC analizi sonucunda PCT, IL-6 ve TNF-Alfa için duyarlılık, özgüllük, LR ve AUC değerleri

Değişkenler	Criterion	Duyarlılık	Özgüllük	LR	AUC
PCT (ng/ml)	>363.94	%84,6	%14,3	5.92	0.931
IL-6 (ng/L)	>477.41	%42,3	%14,3	3.0	0.717
TNF-Alfa (ng/L)	>587.60	%50,0	%14,3	3,5	0.665

AUC: Area under the ROC curve, LR: Likelihood Ratio, PCT; Prokalsitonin, IL-6; İnterlökin 6, TNF-Alfa; Tümör Nekrozis Faktör Alfa.



Şekil 13. PCT, IL-6 ve TNF-Alfa değişkenlerine ait ROC analizi sonuçları

5. TARTIŞMA

Komatöz ishallerli buzağuların vücut sıcaklığı (°C) değeri sağlıklı, hafif ve şiddetli ishallerli buzağulardan düşük bulunmuş, diğer gruplar arasında vücut sıcaklığı (°C) değışkeni açısından istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark görülmemiş fakat rakamsal farklılıklar izlenmiştir. Komatöz ishallerli buzağuların solunum sayısı sağlıklı buzağuların solunum sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buzağuların genel klinik görünümünde dışkının açık sarı, beyaz ve gri tonlarında sulu ve içerisinde kan, mukus ve fibrin içerdiği, buzağuların hafif olgularda iştahsız fakat ayakta fakat bitkin oldukları orta şiddette olgularda sternal pozisyonda yatma ve halsiz, şiddetli olgularda ise letarji, depresyon ve komatöz oldukları önceki çalışmalarla uyumlu biçimde gözlenmiştir (Gül, 2012; Kaske, 1994).

Gruplar arasında nabız sayısı değışkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmemiş olsa da rakamsal değışimler izlenmiştir. Bu farklılıkların ishallerli buzağulardan elde edilen önceki çalışmalarla benzer özellikte olduğu tespit edilmiştir. (Kaske ve Vermunt, 1994; Hall ve Simpson, 2001).

Hasta gruplarından elde edilen hematolojik analizlerin sağlıklı buzağulardan önemli oranda farklı sonuçlar içerdiği görülmüştür. Elde edilen sonuçların ishallerli buzağularda daha önceleri belirlenen çalışmalarla uyumlu olduğu, bilhassa dehidrasyona bağlı yüksek hematokrit ve hemoglobin sonuçları ile artan lökosit düzeylerinin Özkan ve Akgül (2004) ile Atcalı ve Yıldız (2020) tarafından yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu araştırmada pH, HCO₃, baz açığı ve anyonik gap değerlerinin ishallerde buzağılardaki değerleri yansıttığı belirlenmiştir. Çalışma kapsamındaki ishallerde buzağılarda Metabolik asidozis ve yüksek anyonik gap değerleri ortaya konulmuştur (Tablo1). Ayrıca ilgili sonuçların hastalığın şiddeti arttıkça daha önemli olduğu ve sağlıklı grup ile hafif ishallerde gruptan önemli oranda sapma gösterdiği belirlenmiştir. Dolayısıyla bu değerler hastalığın şiddeti ile uyumlu değişimler göstermiştir.

Kan PCT analizlerinin insan hekimliğinde daha fazla çalışma alanı mevcut olup, aynı zamanda bu alanda klinik kullanımları da söz konusudur. Bununla birlikte veteriner hekimliği alanında henüz yeterli vaka-kontrol çalışmalarının bulunmaması ve olgulara yönelik validasyon çalışmalarının yapılmaması nedeniyle PCT analizlerinin halen klinik kullanımı söz konusu değildir. Prokalsitoninin hayvan türlerinde çeşitli olgularda özellikle sepsisin tanısına yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu kapsamda yapılan tez projesi ile diğer çalışmalardan farklı olarak hastalığın şiddeti ve serum PCT düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha nceki çalışmalarda; sağlıklı ve septik yangısel cevap sendromlu buzağılarda (Bonelli ve ark., 2018), septisemik kolibasilozisli buzağılarda (Ercan ve ark., 2016), neonatal sepsisli buzağılarda (Yılmaz 2015; Bonelli ve ark., 2018; Kırbaş ve ark., 2019; Akyüz ve Gökçe 2021), sığırın solunum sistemi ve yangısel hastalıklarında (Başbuğ ve ark., 2020; El-Deep ve ark., 2020), juvenil idiyopatik artritli buzağılarda (Durga ve ark., 2021). Buzağıların septisemik olgularında yapılan çalışmalarla PCT'nin diagnostik öneminin ne çıktığı görülmektedir. Sunulan tez çalışmasında PCT düzeyleri septisemik olgularda değil ishal problemi olan tüm hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta grubunda olgular hafif, orta ve şiddetli hastalığı olanlar biçiminde ayırım yapılmış ve herbir grup birbiri ile ve sağlıklı buzağılardan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır.

İshallerde buzağılardan elde edilen ortalama PCT düzeyinin (463.08 ± 111.66 ng/ml) sağlıklılardan elde edilen değerden (315.70 ± 83.90 ng/ml) nemli düzeyde yüksek olduğu, elde edilen bu sonucun buzağılarda yrtlen diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzer olduğu görülmüştür (Bonelli ve ark., 2018; Yılmaz 2015; Ercan ve ark., 2016; Kırbaş ve ark., 2019; Akyüz ve Gökçe 2021). Sistemik yangısel enfeksiyonu olan buzağılarda sağlıklılara göre artış beklenen bir sonuç olsada, yapılan önceki

çalışmalarda gerek sağlıklı kontrollerin gerekse ishaller ve septisemik buzağıllardaki sonuçlarının farklılıklar gösterdiği izlenmiştir. Araştırmacılar arasındaki farklılıklar kullanılan analiz yönteminden kaynaklı olabilir. Yöntemlerin lm aralığı, fonksiyonel duyarlılığı, tespit limitleri kullanılan tekniğe ve tahlile bağlı olarak değişir. Prokalsitoninin lm aralığı, fonksiyonel hassasiyet ve tespit limiti sırasıyla; 0,02-500 ng/mL, 0,05-0,24 ng/mL, 0,019-0,05 ng/mL arasında değişmektedir (Davies, 2015).

Bonelli ve ark.'nın (2018), çalışmasında sağlıklı buzağıllarda ortalama PCT konsantrasyonu 33.3 pg/mL (0-44.3 pg/mL) ve septik SIRS grubunda ise ortalama 166.5 pg/mL (85.9–233.0 pg/mL) rapor edilmiştir. Yılmaz'ın (2015), çalışmasında sağlıklı ve septisemili buzağılların ortalama PCT düzeyleri sırasıyla 22.99±2.67 pg/ml (0.02 ng/ml) ve 39.84±17.17 pg/ml (0.04 pg/ml) olarak belirlenmiştir (p <0.001). Ercan ve ark. (2016), septisemik kolibasilozlu buzağıllarda (175.6±29.2 pg/ml) serum PCT konsantrasyonları sağlıklı buzağıllara (46.2±1.1 pg/ml) göre yaklaşık 4 kat daha yksekolarak rapor etmişlerdir. Görüleceği zere PCT açısından yukarıdaki çalışmalarda birbirine yakın sonuçlar olsa da örneklem sayısı, hastalığın şiddeti gibi faktörler göz önüne alındığında farklı sonuçlar gözlenebilmektedir.

nceki çalışmalarda daha çok sepsis tanısı konulan ishaller buzağıllarda ve sağlıklı kontrollerde PCT düzeyleri analiz edilmiştir. Fakat ishallerin şiddeti ile orantılı çalışma sayısının sınırlı olduğu grlmştir. Kırbaş ve ark.'ın (2019), çalışmasında septisemili yenidoğan buzağıllarda ve sağlıklı buzağıllarda çeşitli inflamatuvar belirteçleri araştırılmıştır. Serum TNF- konsantrasyonları septisemik kolibasilozisli buzağıllarda 0. günde sağlıklı buzağıllardan daha yüksek (P<0.05) ve 15. günde öncekinden daha düşük rapor edilmiştir. Septisemik kolibasilozisli buzağıllarda serum IL-6, PCT, Hp ve Fb konsantrasyonları kontrol grubunda 0. günde sağlıklı buzağıllardan daha yüksekti (P<0.05) ve bu parametrelerin konsantrasyonları Septisemik kolibasilozisli buzağıllarda 15. günde 0. güne göre daha düşük rapor edilmiştir (P<0.001, P<0.01). Ortalama PCT düzeyleri hasta buzağıllarda 222.5 ± 7.8 ve sağlıllarda 37.3 ± 1.7 pg/ml düzeyinde belirlemişlerdir. Akyüz ve Gökçe, (2021) tarafından yapılan çalışmada prokalsitonin n tedavi (0. saat) ve kontrol grubu konsantrasyonları sırasıyla 178.08±2.4 (pg/mL) ve 42.78±1.25 (pg/mL) olarak rapor edilmiştir (p <0.001).

Bonelli ve ark., (2015), plazma PCT konsantrasyonu septik SIRS grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek rapor etmişlerdir.

Yukarıdaki farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Bu durum farklı araştırmalarda kullanılan ELISA kitlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Farklı ticari ürünlerde kullanılan farklı antikorların birbirinden değişik sonuçlar üretme potansiyeli her zaman bulunmaktadır. Veteriner hekimliği alanında PCT'nin saptanması için şu anda mevcut olan tek analitik yöntem, yalnızca araştırma amaçlarına hizmet eden kitlerin kullanımını kapsamaktadır. İnsan kanındaki PCT konsantrasyonunu saptamak için çoğunlukla kemilüminesans, immünofloresan, immünlüminometri ve ELISA gibi çeşitli yöntemler mevcuttur (Matur ve ark., 2017). Bu yöntemlerin tümü, aynı monoklonal fare anti-katakalsin antikorlarının ve monoklonal veya poliklonal koyun anti-kalsitonin antikorlarının (analizler arasında farklılık nedeni) bir kombinasyonuna dayanır. Ayrıca, 30 dakika içinde sonuç veren hızlı yarı kantitatif immünokromatografik testler olan “bakım noktası testi” adı verilen hızlı tanı testleri de vardır.

Plazmadaki PCT konsantrasyonlarını ölçmek ve referans aralıkları elde etmek için uygun ve valide edilmiş analitik yöntemlerin olmaması nedeniyle, veteriner hekimliği alanında tanısal ve/veya prognostik amaçlar için PCT kullanımı mümkün değildir. Ayrıca, mevcut testler yalnızca araştırma amaçlı olarak pazarlanmaktadır ve tanı amaçlı değildir. Günümüzde farklı hayvan türlerinde PCT analizleri, ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmektedir. Veteriner türleri için ticari olarak temin edilebilen ELISA kitleri genellikle hedef türlerde doğrulanmamakta, klinik ortamlarda rutinde uygulanamamakta ve pahalı bir analiz olarak görülmektedir.

Flora ve ark. (2014), köpeklerde serum PCT seviyesini ölçen ticari ELISA kitlerinden birinin standart kalibratörde PCT içermediğini, test içi değişkenliğin %18.9 ile %77,4 arasında ve testler arası değişkenliğin ise %56.1 ile %79.5 arasında olduğunu ve bu nedenle köpeklerde PCT ölçümü için uygun olmadığını ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, sadece köpek PCT'sini hedefleyen, standart kalibratör olarak rekombinant köpek PCT'si kullanıldığını bildirilmiştir (Biovendor Asheville, Kuzey Carolina, NC, ABD). Goggs ve ark. (2018), Biovendor köpek PCT ELISA testinin köpek PCT'sini saptayabildiğini ve köpeklerde plazma PCT konsantrasyonlarını belirlemek için

kullanılabileceğini doğrulamıştır. Ayrıca, Easley ve ark. (2020), aynı rekombinant ELISA kitini kullanarak köpeklerdeki PCT konsantrasyonlarının bir prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermişlerdir. Yılmaz ve ark. (2008), köpek PCT'sinin saptanması için ticari bir insan ELISA kitini kullanmışlardır.

Equine PCT, ticari bir at ELISA kiti kullanılarak birkaç çalışmada analiz edilmiştir (Bonelli ve ark., 2015a, Bonelli ve ark., 2015b, Bonelli ve ark., 2017). Rieger ve ark. (2017), insan PCT'sine karşı hedeflenen monoklonal antikörelere dayalı olarak at plazma örneklerinde at PCT'sinin miktar tayini için bir sandviç ELISA'nın geliştirildiğini bildirmişlerdir. Teschner ve ark. (2015), Rieger ve ark. (2014), tarafından geliştirilen aynı yöntemi kullandıkları çalışmalarında kontrol grubuna göre endotoksemiye bağıli kolik olan atlarda PCT konsantrasyonlarının oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı yöntem, Barton ve ark. (2016), tarafından da kullanılmıştır (2016). Bu çalışmada bronko alveolar sıvıda (BALF) PCT'yi ölçmek için, kronik pnömopatili atlarda PCT seviyesinin arttığını ve plazma ile BALF PCT arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Pusterla ve ark. (2006), gerçek zamanlı PCT ile PCT mRNA seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında septik ve septik olmayan taylar arasında önemli bir farkın olmadığını göstermişlerdir.

Yukarıdaki çalışmalarda da görüleceği gibi ELISA sonuçlarını ELISA kitinde kullanılan antikörelarin bir analiz için hayati önemi olan validasyon ve eşik değeri gibi parametreleri önemli oranda etkilemesi mümkündür. Bu tez çalışmasında SunredBio marka ELISA kitini kullanmayı tercih ettik. Kitlerin analiz sonuçları ve validasyonlarının karşılaştırılması bu çalışmanın amacı olmasa da özellikle kontrol grubunda elde ettiğimiz ortalama değerlerin diğer çalışmalardan yüksek olması kitlerin standartlarındaki ve kullanılan antikörelarındaki farklılıklarından kaynaklabileceği düşünülmüştür. Zira kontrol grubu hayvanları tamamen sağlıklı hayvanlardan seçilmiş, klinik, hematolojik ve diğer biyokimyasal verileri normal sınırlarda olan buzağılardı.

Buzağılarda bugüne kadar yürütölen çalışmalardan; Bonelli ve ark. (2018), septik SIRS'li buzağılar üzerinde yürüttükleri çalışmada septik SIRS'den kurtulanlar (SSS) ve hayatta kalmayanlar (SSNS) olarak iki grupta buzağılar incelenmiştir. Plazma PCT konsantrasyonları, sığırlar için ticari bovine procalcitonin ELISA kit, MyBiosource ile

analiz edilmiştir. Sepsis teşhisi için eşik değerleri ve karşılık gelen duyarlılık ve özgüllüğü belirlemek için bir alıcı çalışma karakteristik eğrisi kullanıldı. Gruplar arasında plazma PCT konsantrasyonundaki farklılıklar (kontrol vs. SSS vs. SSNS) değerlendirildi. Sağlıklı buzağılarda ve septik SIRS'li buzağılarda plazma PCT konsantrasyonları sırasıyla 33.3 pg/mL (0-44.3 pg/mL) ve 166.5pg/mL (85.9-233.0 pg/mL) idi ($P<0.001$). Septik SIRS'yi tahmin etmek için optimal eşik değeri 67.39 pg/mL idi (%81.0 duyarlılık, %95.0 özgüllük). Plazma PCT konsantrasyonları, SSS ve SSNS alt gruplarında sırasıyla 127.4pg/mL (72.2-216.0pg/mL) ve 234.3pg/mL (204.5-309.4pg/mL) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (kontrol vs. SSS ve SSNS, $P<0.0001$; SSS vs. SSNS, $P>0.05$). Test içi varyasyon katsayısı, bilinen düşük ve yüksek PCT konsantrasyonlarına sahip buzağı plazma numunelerinin 10 kopyasından belirlendi. Bu numuneler, boş buzağı kan numunelerine ELISA kiti ile sağlanan standart miktarlarda PCT eklenerek elde edildi. Testler arası varyasyon katsayısı, düşük ve yüksek PCT konsantrasyonlarına sahip çift numunelerin analizinin beş farklı analizde tekrarlanmasıyla belirlendi. Numuneler, tek bir tahlilde ve beş farklı tahlilde 10 kopya halinde ölçülmüştür. Analiz içi ve testler arası varyasyon katsayılarının her ikisi de $<15\%$; yöntemin tespit limiti 10 pg/mL idi. Sığır plazma PCT'si için saptama limitini belirlemek için, düşük PCT konsantrasyonlarına (<10.0 pg/mL) sahip sığır numuneleri kullanarak tekrarlanan PCT ölçümü gerçekleştirilmiştir. Tespit sınırının altındaki sonuçlar 0.62 olarak ifade edildi (Bonelli ve ark., 2018).

Ercan ve ark., (2016), Kırbaş ve ark., 2019, ile Akyüz ve Gökçe (2021) tarafından buzağılarda yapılan çalışmalarda (Procalcitonin ELISA kit (catalog number: CSB-E15004B), Wuhan Huamei Biotech Co. Ltd., Wuhan, Hubei Province, People's Republic of China) marka kit ile buzağılarda PCT analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Bu kitin algılama aralığı: 39.06 pg/ml-2500 pg/ml; duyarlılığı: Sığır PCT'sinin minimum saptanabilir dozu tipik olarak 9.77 pg/ml'den azdır. Bu testin duyarlılığı veya Algılama Alt Limiti (LLD) şu şekilde tanımlanmıştır; sıfırdan ayırt edilebilen en düşük protein konsantrasyonu eklenen sıfır standardının 20 tekrarının ortalama O.D değeri olarak ifade edilmektedir. Bu çalışmalarda sağılılardan ve septisemili buzağılardan elde edilen verilerin birbiri ile uyumlu olduğu gözlemiştir. Sağlıklı buzağılardan elde edilen

verilerin 22-42 pg/ml aralığında seyrettiği, bu çalışmadan elde edilen sağlıklı buzağı ortalama değerlerinden oldukça farklı olduğu belirlenmiştir.

Bununla birlikte septisemili buzağılardaki değerlerin ise 39.9 ile 222.5 pg/ml aralığında olduğu görülmektedir. Çalışmalarda farklı hayvanlar ve farklı hastalık seviyeleri olduğu için her çalışmaya özgü değerlerin de farklı olması olasıdır. Bu tez çalışmasında elde edilen gerek sağlıklı gerekse hasta grubu buzağılardan elde edilen sonuçların önceki çalışmalarda farklı düzeyde ve 400 ng/ml düzeyinde olduğu gözlenmiştir.

Battaglia ve ark. (2020), yaptıkları bir çalışmada, ilgili plazma PCT seviyelerinin tespiti için köpek ve atları hedefleyen ticari olarak mevcut ELISA kitlerini değerlendirmişlerdir. Kitlerin validasyonu, türe özgü rekombinant PCT kullanılarak yapılmıştır. Tamponda ve plazmada PCT bulunan numuneler analiz edildi. Son olarak, klinik örneklerde valide edilmiş kitlerin kullanımına ilişkin bir ilk yaklaşım gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, köpeklerde ve atlarda PCT'yi saptamak için kullanılan ticari olarak mevcut ELISA kitlerinin validasyonuna ilişkin ilk araştırmadır. İnsan tıbbında PCT'nin immünokimyasal ölçümü, sepsis teşhisi, hastalığın seyri kontrolü ve antibiyotik yönetimi için son yıllarda kullanılmaktadır. Veteriner hekmiği için de aynı amaçla sepsis biyobelirteç olarak kullanımı önerilmiştir. Birkaç ELISA kiti ticari olarak mevcut olmasına rağmen, türe özgü referans aralıkları ve doğrulanmış tahlillerin olmaması nedeniyle tanı ve/veya prognoz ayarlarında PCT kullanımı mümkün değildir. Ayrıca her ticari firmanın farklı ürünleri de mevcuttur. Çünkü, Battaglia ve ark. (2020), kullanılan cPCT ELISA kitinin, köpek rekombinant PCT'sini tampon veya plazma numunelerinde tespit edemediğini ve ölçemediğini göstermiştir. Rekombinant köpek PCT'sinin farklı dilüsyonları, boş numunelerden daha düşük OD göstermiş ve PCT'nin kit antikorlarına bağlanma eksikliğini doğrulamıştır. Köpek PCT ELISA kiti doğrulanamamış hem sağlıklı hem de septik köpeklerin plazması için tutarsız sonuçlar üretmiştir. Köpek PCT'si, amino asit dizisi içinde insan PCT'sine %67'lik bir homolojiye sahiptir ve bu sonuçlar, köpeklerde PCT'nin saptanması için bu ticari ELISA'nın kullanımını desteklememektedir. Ayrıca aynı çalışmada İnsan PCT ELISA kiti (Sigma-Aldrich, Milan, İtalya) at plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonlarını saptamak için uygundur, fakat bununla birlikte kullanılan at PCT

ELISA kiti (Mybiosource, San Diego, CA, ABD) rekombinant standart proteini saptayamamıştır ve doğrulanmaya ihtiyacı olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla PCT ELİSA kitlerinin hayvan türlerine göre her zaman için validasyonlarının yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun bir öncüsüdür ve normalde spesifik bir proteaz tarafından kalsitonin, katakalsin ve bir N-terminal kalıntısına işlenen 116 amino asitten oluşur (Russwurm ve ark., 1999). PCT, beşeri tıpta mikrobiyal enfeksiyonlar ve sepsis için oldukça spesifik ve erken bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Schneider, 2007). PCT, şiddetli sistemik inflamasyon formlarında veya bakteriyel enfeksiyonlarda 2 ila 4 saat içinde belirgin şekilde yükselir ve bu durum iyileşene kadar devam eder. İnsanlarda serum PCT yüksekliği, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan hastaları septik olmayan ciddi koşulları olan hastalardan ayırt etmek, antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmek ve azaltmak ve prognostik bir parametre olarak kullanılır. Bu nedenlerle sepsisin hızlı teşhisi, morbidite ve mortalitenin en aza indirilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması açısından PCT çok önemlidir. Bununla birlikte bu tez projesinde hastalığın şiddetine göre PCT düzeylerinde bir değişim olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Battaglia ve ark. (2021), yaptıkları bir çalışmada, köpek ve at PCT'sinin tespiti için moleküler olarak etiketlenmiş polimerleri (MIP'ler) kullanan iki biyosensörün gelişimini rapor etmişlerdir. Dopamin (DA) ve norepinefrin (NE), MIP filmlerinin yüzey plazmon rezonans (SPR) altın yongaları üzerindeki sentezi ve bağlanma afinitesi açısından köpek ve at PCT'nin baskı verimliliği için monomerler olarak kullanılmıştır. Analite karşı seçicilik ve duyarlılık karşılaştırıldı. Tampon koşullarında optimizasyondan sonra, iyi özgüllük ve tekrarlanabilirlik ile hayvan plazmasında da PCT kalibrasyonu başarıyla sağlandı. Her iki PCT için polinorepinefrin (PNE) ile daha etkili protein bağlama ve baskılama elde edildi ve SPR biyosensörleri, at ve köpek PCT için sırasıyla 1 ve 30 ng mL⁻¹ LOD ile plazmadaki biyobelirteçleri tespit edebildi (Battaglia ve ark., 2021).

Multifaktöriyel neonatal buzağı ishali, 1 aylıktan küçük buzağılarda başlıca ölüm nedenlerinden biridir (Durel ve ark., 2017). Çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerin (yani interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa [TNF- α]) birçok

patofizyolojik durumda artabileceği gösterilmiştir (Kasimanickam ve ark., 2013). Bu tez çalışmasında da her iki parametrede sağlıklılara göre önemli oranda artış göstermiştir. Ayrıca hastalığın şiddeti ile orantılı biçimde yapılan değerlendirmede IL-6 düzeylerinin orta düzeyde ve komatöz enfeksiyon durumlarında sağlıklılara ve hafif enfekte gruba göre sayısal olarak yüksek olduğu belirlenmiş, fakat bu farklılıkların istatistiksel olmadığı görülmüştür. IL-6 daha çok enfeksiyonun başlangıç dönemlerinde artış gösterir. IL-6, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak adlandırılırlar. Spesifik mikrobiyal ajanlara yanıt olarak makrofajlar tarafından salgılanır. Patojen ilişkili moleküler modeller, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) dahil model tanıma reseptörleri (PRR'ler) olarak adlandırılan, canlılarda doğuştan gelen bağışıklık savunma sisteminin önemli bir tespit molekülü grubuna bağlanır. Bunlar hücre yüzeyinde ve hücre içi bölümlerde yer alırlar. Enflamatuvar sitokin üretimine yol açan hücre içi sinyalleşme basamaklarını indükler. Özellikle IL-6, ateşin ve akut faz yanıtının önemli bir aracısıdır (Beheshtipour ve ark., 2020).

Düşük moleküler ağırlıklı proteinler olan sitokinler, hücreler arasında sinyal iletimine katkıda bulunan ve bağışıklık tepkilerini düzenleyen bağışıklık sisteminin ana bileşenleridir (Delirezh ve ark., 2016). Bu arada interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörleri alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler bu konuda önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinler esas olarak mononükleer fagositler tarafından üretilir (Murtaugh ve ark., 1996). Literatüre göre proinflamatuvar sitokinler birçok patofizyolojik durumda artabilir (Kasimanickam ve ark., 2013). İşlevi nedeniyle anti-inflamatuvar sitokin olarak bilinen diğer sitokin türü, pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını düzenlemek ve ilişkili doku hasarını kontrol etmek için bağışıklık hücreleri tarafından üretilir (Opal and DePalo, 2000). IL-10, birçok aktive edilmiş bağışıklık hücresi tarafından salınan ve çeşitli hastalıklarda inflamatuvar yolları kontrol eden anti-inflamatuvar sitokinlerden biridir (Ouyang ve ark., 2011). Bu nedenle, bu sitokin, bağışıklık sisteminin aktivitesini izlemek için uygun bir gösterge olarak kabul edilebilir.

Beheshtipour ve Raeeszadeh, (2020) yenidoğan ishali ve sağlıklı buzağılarda sitokinleri araştırdıkları bir çalışmalarında kontrol ve hasta gruplarının ortalama IL-6 plazma seviyeleri sırasıyla 14.53 ± 9.215 pg/ml ve 23.87 ± 4.931 pg/ml olarak elde

edilmiş olup, bu iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (P=0.0112). Proinflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu sitokinler, yeni doğan buzağılardaki bağışıklık sistemi yanıtını tanımlamak için kullanılabilir.

Septisemi şüphesi olan yenidoğan buzağılarda hücrelerarası adhezyon molekül-1 (ICAM-1), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökinler (IL-6, IL-8) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin değerlendirildiği bir araştırmada; septisemi şüpheli yenidoğan buzağılarda ICAM-1, TNF- α , IL-6, IL-8 ve CRP düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın hayvan materyalini aynı cins ve kiloya sahip ve yaşları 1-10 gün arasında değişen 20 septisemik buzağı ile 10 sağlıklı buzağı olmak üzere toplam 30 adet buzağı oluşturmuştur. İstatistiksel analizlerde, septisemili buzağuların total lökosit (WBC), eritrosit (RBC), hematokrit (Hct) hemoglobin (Hb) ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri kontrol grubunun aynı parametrelerine göre yüksek tespit edilirken ortalama TNF- α düzeyleri sağlıklılarda 306.53 ± 87.21 ng/L ve hastalarda ise 469.10 ± 15.10 ng/L düzeyinde bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı buzağılarda IL-6 ortalama 538.77 ± 259.98 ng/L ve septisemik buzağılarda 1101.81 ± 313.85 ng/L düzeyinde rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasından elde edilen değerlerin Akgül ve ark. (2019), elde edilen değerlere benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte yukarıdaki çalışmada özellikle IL-6 düzeylerinin tez çalışmasında elde edilen ortalama değerden daha yüksek olduğu gözlenmiş, bu durumun, Akgül ve ark. (2019), çalışmasında hasta grubunun tamamının daha ağır hastalık tablosu sergileyen septisemili buzağılardan oluşması ve tez çalışmasında ise yalnız ishal tablosu olan buzağuların kullanılması ile ilgilidir. Kontrol gruplarındaki ortalama değerlerin ise heriki çalışmada birbiri ile benzer bulunmuştur.

Bu çalışma ile uyumlu olarak, IL-6 düzeylerinin ishaller ve sepsisli buzağılarda arttığı gösterilmiştir (Fischer ve ark., 2016). Endotelyal yapışma moleküllerinin ekspresyonu ve vasküler geçirgenlikteki artış yoluyla, TNF-a ve IL-1 β , lökositlerin enfeksiyon bölgesine göçüne yol açan önemli sitokinlerdir (Murtaugh ve ark., 1996). Artan TNF- α üretimi, iştahın bastırılması ve yangısel koşullarda kilo kaybı ile ilişkilidir (Kasimanickam ve ark., 2013). Mevcut araştırmada hernekadar etiyolojik tanılar

ortaya konulmamış olsa da, artan TNF-alfa serum konsantrasyonu, muhtemelen onun antiviral özelliklerinden, ayrıca LPS'nin indüklediği inflamatuvar yanıtta ve protozoal ajanlardan kaynaklanabileceği (Murtaugh ve ark., 1996; Lean ve ark., 2006; Sohn ve ark., 2007) düşünülmüştür.

Interleukin-6, çeşitli hastalıklarda erken ve güvenilir bir prognostik belirteç olarak tanımlanmaktadır. Bir araştırmada yirmi adet yenidoğan buzağında IL-6 serum konsantrasyonları ELISA ile belirlenmiştir. Numuneler, ishalin başlangıcında ve 7 ila 10 gün sonra olmak üzere iki kez toplanmıştır. 7 ila 10 gün sonra klinik sonuçla ilgili olarak, buzağılar iyileşmiş veya iyileşmemiş olarak sınıflandırıldı. Klinik semptomların ilerlemesi için IL-6'nın prognostik değerini belirlemek analizler yapılmıştır. İshalin başlangıcında, iyileşmeyen buzağılarda IL-6 konsantrasyonu, ishalin başlamasından 7 ila 10 gün sonra iyileşen buzağılara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Interleukin-6'nın klinik muayenede yararlı bir ek parametre olduğu kanıtlanmıştır (Fischer ve ark., 2016). Yüksek ilk IL-6 değerleri, ilgili buzağılar için daha yakın izleme ve uyarlanmış bir terapötik strateji kararını destekleyebilir. Bu, hayvanların gereksiz yere acı çekmesini önlemeye ve ekonomik kayıpları azaltmaya yardımcı olabilir. Mevcut çalışmamızda hayatta kalma oranları ortaya konulmamış olsa da ishalleri buzağılarda kontrollere göre yüksek değerlerin elde edilmesi IL-6 düzeylerinin diyagnostik ve prognostik önemini ortaya koyan yukarıda çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Kontrollere göre daha yüksek sonuçlar BRV ile bir enfeksiyona bağlı olarak buzağuların periferik kan mononükleer hücrelerinde ve bağırsak epitel hücrelerinde artan bir IL-6 gen ekspresyonu bulgularıyla tutarlıdır (Aich ve diğerleri, 2007; Qadis ve diğerleri, 2014). IL-6'nın yenidoğan buzağı ishallerinde hastalık ilerlemesinin tahmini için yararlı bir tamamlayıcı parametre olduğunu gösterilmiştir (Bonelli ve ark., 2018).

Bu tez çalışmasında, sağlıklı buzağılardan elde edilen serum PCT konsantrasyonları, akut ishalleri buzağılara göre istatistiksel olarak daha düşüktü. Sonuçlarımız, daha önce atlarda, köpeklerde ve insanlarda bildirildiği gibi buzağılarda septik SIRS sırasında plazma PCT'nin arttığını doğrulayan çalışmalarla (Yılmaz ve ark, 2008; Riedel, 2012; Rieger ve ark., 2014; Bonelli ve ark, 2015a ve b; Bonelli ve ark., 2017) uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, hem sağlıklı buzağılarda hem de septik SIRS'li buzağılarda

ortalama plazma PCT konsantrasyonları, atlarda bildirilenlere benzerdi (Bonelli ve ark., 2015a, Bonelli ve ark., 2015b; Bonelli ve ark., 2017), yeni doğan insanlarda bildirilenlerden daha düşük (Altunhan ve ark., 2011) ve çocuklar (Lacour ve ark., 2001) ve köpeklerden daha yüksektir (Yılmaz ve ark., 2008), ancak bu farklılıklar kullanılan analiz kitlerindeki farklılıklara dayandırılmaktadır. Kontrol grubu için elde edilen sonuçlar, sağlıklı buzağular için bildirilenlere (Ercan ve ark., 2014) göre daha yüksek değerler elde edilmiştir. Yakın zamanda Ercan ve ark. (2014), sağlıklı sığırlar için bazı biyobelirteçleri değerlendirmişlerdir. Ercan ve ark. (2016), septisemik kolibasiloz tanısı konan yenidoğan buzağularda PCT ve diğer belirteçlerin (neopterin, tümör nekroz faktörü alfa, prostaglandin E2, malondialdehit, interlökin 8 ve IFN- γ) serum konsantrasyonlarının belirlenmesinin tanısal değerini araştırmıştır (Ercan ve ark., 2016). Kolibasilozlu septisemik buzağularda serum PCT konsantrasyonları sağlıklı buzağulara göre dört kat daha yüksekti (Ercan ve ark., 2016). Diğer çalışmalardan farklı bir ELISA kitini kullandığımız bu çalışmada hasta ve sağlıklılar arasında yaklaşık 2 katı bir farklılık vardı. Çalışmamızda septik SIRS'li buzağular kullanılmamıştır, bu nedenle akut ishal tablosu olan fakat sepsis belirtisi olmayan buzağularda sepsisli buzağulardan daha düşük değerlerin belirlenmesi doğaldır. Önceki çalışmalar SIRS'li ve çeşitli koşullardan kaynaklanan septisemili buzağular veya sadece septisemik kolibasilozlu buzağuları üzerinde yürütülmüştür.

Kontrol grubuna göre hafif, komatöz ve şiddetli grupta farklılıklar olsada, hastalığın şiddeti açısından gruplar arasında farklılık görülmedi. Önceki çalışmalarda hayatta kalan sepsisli ve hayatta kalmayan sepsisli buzağular karşılaştırıldığında, plazma PCT konsantrasyonlarının istatistiksel olarak farklı olduğu ve hayatta kalmayan sepsisli grubun hayatta kalan sepsisli gruba göre plazma PCT konsantrasyonları, istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu sonuç, insanlarda sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok için rapor edildiği gibi, septik SIRS'li buzağularda olumsuz sonucu tahmin etmede plazma PCT'nin olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Huang ve ark., 2016; Ko ve ark., 2016; Liu ve ark., 2015, Poddar ve ark., 2015). Ancak, bu tez çalışmasında yalnız ishali fakat sepsis tablosu olmayan buzağular kullanılmıştır, dolayısıyla PCT nin septik nonseptik durumların ayırımında kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu söylemek mümkündür. Septik buzağuları septik olmayan buzağulardan ayırt etmek için plazma PCT (67.39 pg/mL) için sınır değeri elde edilmiştir. Fakat bu değer çalışmalar

arasında; farklı buzağuların kullanımı, farklı analiz ve yöntemlerinin kullanılması nedeniyle farklılıklar gösterebilir. Mevcut çalışmamızdaki hayatta kalma oranları belirlenmemiştir. Ayrıca önceki çalışmalarda da halen PCT nin buzağular için prognostik önemini belirleyen verilere ihtiyaç duyulması nedeniyle, plazma PCT'nin prognostik değerinin gelecekteki çalışmalarda ele alınması tavsiye edilebilir.

Serum PCT düzeylerinin, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin rakamsal artışlarına rağmen hastalığın şiddeti ile istatistiksel açıdan uyumlu olmadığı fakat hastalarda daha yüksek seyrettiği bu tez çalışması ile belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasını kısıtlayan birtakım durumlar da söz konusudur. Bunlardan birincisi, kan kültürü pozitif buzağuların belirlenmesindeki güçlüklerle bağlı olarak buzağularda sepsis konusunda net kriterleri belirleyen bir konsensusun olmaması nedeniyle herhangi sepsis tablosu olan buzağuların bu araştırmaya dahil edilememesi, ikinci olarak hayatta kalan ve yaşayanlar arasında PCT analizlerinin yapılamaması, ayrıca önceki antibiyotik tedavisi, opsonize edici antikorların varlığı, dolaşımdaki bakteri sayısının düşük olması, nispeten düşük örnek hacmi ve hastalık evresi, kan kültürünün duyarlılığını etkileyen olası faktörler daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi bu tez çalışmasında da tanımlanmıştır (Wilson ve Madigan, 1989; Fecteau ve ark., 2009). Bu çalışmada ayrıca, bazı buzağularda önceki antimikrobiyal tedavi geçmişi de bilinmemekte idi. Bu durumun ise mevcut sonuçları etkileme olasılığı da oldukça fazladır. Daha ileri çalışmalar için daha eksiksiz bir tarihsel kayıt toplanması ve hastaların klinikten gönderildikten sonra en az bir hafta süresinde takiplerinin yapılması önemle tavsiye edilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Buzağılarda serum veya plazma PCT analizlerinden elde edilen değerlerin kullanılan ELISA kitlerinin farklılığına bağlı olarak olarak değişebileceği,

PCT nin ishalleri hasta buzağıları sağlıklılarından ayırt etmede etkili bir biyobelirteç olduğu,

Serum PCT düzeyinin doğal ishalleri buzağılardaki hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olmadığı,

İnsan tıbbında önerildiği gibi, plazma PCT'nin antimikrobiyal tedavi süresini azaltmadaki rolünü araştırmak için daha fazla araştırma yapılmasının gerektiği,

Ayrıca, plazma PCT verilerini kullanan ve sağkalım analizi yapan çalışmaların, yalnızca nihai sonucu değil, iyileşmeyi tamamlamak için geçen süreyi de kaydedecek şekilde uzun süreli takiplerinin yapılması;

Son olarak, bu biyobelirtecini SIRS tanısındaki rolünü daha iyi anlamak için net olarak belirlenen septik ve septik olmayan SIRS'li buzağılarda plazma PCT testi yapılmasının önemli olduğuna karar verilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- Akgül Y, Akgül Ö, Kozat S, Özkan C, Kaya A, Yılmaz N. Evaluation of Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Tumor necrosis factor α (TNF- α), Interleukins (IL-6, IL-8) and C-reactive protein (CRP) Levels in Neonatal calves with presumed Septicemia. *Van Vet J*, 2019; 30 (3): 167-173.
- Akyüz E, Gökce G. Neopterin, procalcitonin, clinical biochemistry, and hematology in calves with neonatal sepsis. *Trop Anim Health Prod*, 2021; 53: 354.
- Al M ve Balıkçı E. Neonatal İshalli Buzağlarda Rotavirus, Coronavirus, E. coli K99 ve Cryptosporidium parvum'un Hızlı Test Kitleri ile Teşhisi ve Enteropatojen ile Maternal İmmünite İlişkisi. *FÜ Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 2012; 26 (2): 73-78.
- Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterisation of plasmid containing complimentary DNA sequences to human calcitonin precursor poly protein. *Biochem J*, 1981; 199: 725-3.
- Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş I, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y. Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri ile Hızlı Etiyolojik Teşhisi. *Van Vet J*, 2013; 24 (3): 123-128.
- Ametaj BN. A New Understanding of the Causes of Fatty Liver in Dairy Cows. *Advances in Dairy Technology*, 2005; 17: 97-112.
- Andrews AH. Calf Enteritis-Diarrhoea in the Pre-Weaned Calf-Strategic Investigation of Outbreaks. *Cattle Pract*, 2004; 12(2): 109-14.
- Argenzio RA. Pathophysiology of neonatal calf diarrhea. *Vet Clin North Am Food Anim Prac*, 1985; 1: 461-469.
- Arslan S, Altuğ N, Muz MN, Yüksek N, Başbuğan Y, Oruç Kılıç Ö. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), nitric oxide (NO) levels, and adenosine deaminase (ADA) activity in sheep with natural babesiosis before and after treatment. *Turkish J Vet Anim Sci*, 2018; 42 (6): 512-520.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341 (8844): 515-518.

- Atcalı T, Yıldız R. Neonatal Buzağı İshallerinde Farklı Etiyolojik Faktörlerin Hemogram Parametreleri Üzerine Etkisi. *MAKU J Health Sci Inst*, 2020; 8(3): 119-127
- Barton AK, Gehlen H. Pulmonary remodeling in equine asthma: What do we know about mediators of inflammation in the horse. *Mediators Inflamm*, 2016; 2016: 1-11.
- Başbuğ O, Yurdakul İ, Yuksel M. Evaluation of Serum Amyloid A and Procalcitonin in Some Inflammatory Diseases of Cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2020; 26 (3): 397-402.
- Battaglia F, Baldoneschi V, Meucci V, Intorre L, Minunni M, Scarano S. Detection of canine and equine procalcitonin for sepsis diagnosis in veterinary clinic by the development of novel MIP-based SPR biosensors. *Talanta*, 2021; 230: 122347.
- Battaglia F, Meucci V, Tognetti R, Bonelli F, Sgorbini M, Lubas G, Pretti C, Intorre L. Procalcitonin Detection in Veterinary Species: Investigation of Commercial ELISA Kits. *Animals*, 2020; 10(9): 1511.
- Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*, 2010; 159: 253-264.
- Beheshtipour J, Raeeszadeh M. Evaluation of Interleukin-10 and Pro-inflammatory Cytokine Profile in Calves Naturally Infected with Neonatal Calf Diarrhea Syndrome. *Arch Razi Inst*, 2020; 75(2): 213-218.
- Blanchard PC. Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2012; 28: 443-464.
- Boersema SJ, Silva JC, Mee J, Noordhuizen J. Infectious calf diarrhoea and septicemia in Farm health and productivity management of dairy young stock (1 st ed). Wageningen Academic Publishers, Netherland, 2010; p.:120.
- Bonelli F, Meucci V, Divers T, Radcli E R, Jose-Cunilleras E, Corazza M, Guidi G, Tognetti R, Castagnetti C, Intorre L, Sgorbini M. Evaluation of plasma procalcitonin concentrations in healthy foals and foals affected by septic systemic inflammatory response syndrome. *J Equine Vet Sci*, 2015; 35: 645–649.
- Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Boccardo A, Pravettoni D, Meylan M, Belloli AG, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *Vet J*, 2018; 234: 61-65.
- Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Wagner B, Intorre L, Sgorbini M. Kinetics of plasma procalcitonin, soluble CD14, CCL2 and IL-10 after a sublethal infusion of lipopolysaccharide in horses. *Vet Immunol Immunopathol*, 2017; 184: 29–35.
- Bonelli F, Meucci V, Divers T, Jose-Cunilleras E, Corazza M, Tognetti R, Guidi G, Intorre L, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy horses and horses affected by systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Int Med*, 2015; 29: 1689–1691.
- Brkljac ic M, Torti M, Pleadin J, Mrljak V, Smit I, Kis I, Mayer I, Crnogaj M, Matijatko V. The concentrations of inflammatory markers the aminoterminal

- portion of C-type pronatriuretic peptide and procalcitonin in canine babesiosis caused by *Babesia canis*. *Vet Arh*, 2014; 44(6): 575-589.
- Brumbaugh GW. Neonatal adjustments. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2003; 19: 551.
- Burki F, Möstl K, Spiegl E, Horvath E, Szekely H. Reduction of Rotavirus, Coronavirus and *E. coli* associated Calf-Diarrheas in a Large-Size Dairy Herd by Means of Dam Vaccination with a Triple-Vaccine. *J Vet Med B*, 1986; 33: 241-252.
- Butler JE. Immunologic aspects of breast feeding, antiinfectious activity of breast milk. *Semin Perinatol*, 1979; 3: 255-270.
- Cambier CC, Lerbaux T, Detry B, Marville V, Frans A, Gustin P. Effects of intravenous infusions of sodium bicarbonate on blood oxygen binding in calves with diarrhoea. *Vet Rec*, 2005; 156 (22): 706-710.
- Chalmers RM ve Katzer F. Looking for *Cryptosporidium*: the application of advances in detection and diagnosis. *Trends Parasitol*, 2013; 29(5): 239-251.
- Cho Y ve Yoon KJ. An overview of calf diarrhea- infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J Vet Sci*, 2014; 15(1): 1-17.
- Clark MA. Bovine Coronavirus. *Br Vet J*, 1993; 149(1): 51-70.
- Constable PD. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med*, 2004; 18(1): 8-17.
- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGF, Henze KG. Evidence for calcitonin—a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962; 70(5): 638-649.
- Cosse C, Sabbagh C, Browet F, Mauvais F, Rebibo L, Zogheib E, Chatelain D, Kamel S, Regimbeau JM. Serum value of procalcitonin as a marker of intestinal damages: type, extension, and prognosis. *Surg Endosc*, 2015; 29(11): 3132-9.
- Çoşkun A ve Şen İ. Sığırlarda Akut Faz Proteinleri ve Klinik Kullanım Alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011; 20(3): 240-246.
- Dan L, Longxiang S, Gencheng H, Peng Y, Lixin X. Prognostic value of Procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129450.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1605-1608.
- Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*, 2015; 68(9): 675-679.
- De Winter BY, Bredenoord AJ, De Man JG, Moreels TG, Herman AG, Pelckmans PA. Effect of inhibition of inducible nitric oxide synthase and guanylyl cyclase on endotoxin-induced delay in gastric emptying and intestinal transit in mice. *Shock*, 2002; 18: 125-131
- DeNise SK, Robison JD, Stott GH. Effects of passive immunity on subsequent production in dairy heifers. *J Dairy Sci*, 1989;72: 552-554

- Dicks LMT, Botha M, Dicks E, Botes M. The equine gastro-intestinal tract: An overview of the microbiota, disease and treatment. *Livest Sci*, 2014; 160: 69-81.
- Dubey JP, Speer CA, Fayer R. *Cryptosporidiosis of man and animals*. CRC Press, USA. 1990; pp: 199.
- Durel L, Rose C, Bainbridge T, Roubert J, Dressel KU, Bennemann J, Rückner A, Vahlenkamp T, Maillard R. Immune response of mature cows subjected to annual booster vaccination against neonatal calf diarrhoea with two different commercial vaccines: A non-inferiority study. *Livest Sci*, 2017; 204: 52-58.
- Durga KD, Gupta A, Kandasamy D, Kumar Bagri N. Communicating Calf Swelling in Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Rheumatol*, 2021; 27(8S): S729-S731.
- Easley F, Holowaychuk MK, Lashnits EW, Nordone SK, Marr H, Birkenheuer AJ. Serum procalcitonin concentrations in dogs with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med*, 2020; 34(2): 653-658.
- El-Deeb W, Elsohaby I, Fayez M, Mkrtychyan HV, El-Etriby D, ElGioushy M. Use of procalcitonin, neopterin, haptoglobin, serum amyloid A and proinflammatory cytokines in diagnosis and prognosis of bovine respiratory disease in feedlot calves under field conditions. *Acta Trop*, 2020; 204: 105336.
- El-Deeb W, Fayez M, Alhumam N, Elsohaby I, Quadri SA, Mkrtychyan H. The effect of staphylococcal mastitis including resistant strains on serum procalcitonin, neopterin, acute phase response and stress biomarkers in Holstein dairy cows. *Peer J*, 2021; 9: e11511.
- Ercan N, Tuzcu N, Başbug O, Tuzcu M, Alim A. Diagnostic value of serum procalcitonin, neopterin, and gamma interferon in neonatal calves with septicemic colibacillosis. *J Vet Diagn Invest*, 2016; 28(2): 180-183.
- Fayer R, Ellis W. Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves. *J Parasitol* 1993; 79(5): 771-774.
- Fecteau G, Paré J, Van Metre DC, Smith BP, Holmberg CA, Guterbock W, Jang S. Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Can Vet J*, 1997; 38(2): 101-104.
- Fecteau G, Smith BP, George LW. Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2009; 25: 195-208.
- Fischer S, Bauerfeind R, Czerny CP, Neumann S. Serum interleukin-6 as a prognostic marker in neonatal calf diarrhea. *J Dairy Sci*, 2016; 99(8): 6563-6571.
- Floras A, Holowaychuk M, Hodgins D, Marr H, Birkenheuer A, Sharif S, Bersenas A, Bienzle D. Investigation of a commercial ELISA for the detection of canine procalcitonin. *J Vet Int Med*, 2014; 28: 599-602.
- Floras ANK. Biomarker and cytokine measurements in dogs with endotoxemia. PhD thesis, The University of Guelph, Ontario, Canada. 2014; p.: 92-94.
- Fowden AL, Ward JW, Woodling FPB. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*, 2006; 572: 5-15.

- Giunti M, Peli A, Battilani M, Zacchini S, Militerno G, Otto CM. Evaluation of CALC-I gene (CALCA) expression in tissues of dogs with signs of the systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010; 24(5): 523- 527.
- Godden S. Colostrum management for dairy calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2008; 24(1): 19-39.
- Goggs R, Milloway M, Troia R, Giunti M. Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. *Vet Rec Open*, 2018; 5(1): e000255.
- Gül Y. Sindirim Sistemi Hastalıkları (Kitap: Gül Y, Aksoy G). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi). Medipres Matbaacılık Ltd Şti, Malatya 2012; s.:95-108.
- Head MF. The changing face of bovine Cryptosporidiosis. *UK Vet* 2008; 13(7): 32–6.
- Huang MY, Chen CY, Chien JH, Wu KH, Chang YJ, Wu KH, Wu HP. Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Biomed Res Int*, 2016; 2016: 1758501.
- Izzo M, Kirkland P, Mohler V, Perkins N, Gunn A, House J. Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Aust Vet J*, 2011; 89(5): 167–173.
- Jacobs JW, Lund PK, Potts JT, Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem*, 1981; 25(256): 2803–7.
- Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Olsen JR, Jeffress EJ, Moore DA, Kastelic JP. Associations among serum pro-and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013; 11(1): 1–3.
- Kaske M. Pathophysiologische Aspekte der neonatalen Kaelberdiarrhoe, *Tierarztl Umschau*, 1994; 49: 336-348.
- Katherine S, Roma LH. Proclacitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin Microbiol Newsl* 2001; 3: 171–8.
- Kaya U, Çoşkun A. Tokat Bölgesindeki Neonatal Buzağı İshallerinin Etiyolojisinin Belirlenmesi. *Manas J Agr Vet Life Sci*, 2018; 8 (1): 75-80.
- Kilcoyne I, Nieto JE, Dechant JE. Diagnostic value of plasma and peritoneal fluid procalcitonin concentrations in horses with strangulating intestinal lesions. *J Am Vet Med Assoc*, 2020; 256(8): 927-933.
- Kim YB: Developmental immunity in the piglet. *Birth Defects Orig Artic Seri*, 1975; 11: 549-557.
- Kirbas A, Kandemir FM, Celebi D, Hanedan B, Timurkan MO. The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicaemia. *Acta Vet Hung*, 2019; 67(3): 360-376.
- Ko BS, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Kim WY. Usefulness of procalcitonin level as an outcome predictor of adult bacterial meningitis. *Intern Emerg Med*, 2017; 12(7): 1003-1009.

- Kuzi S, Aroch I, Peleg K, Karnieli O, Klement E, Dank G. Canine procalcitonin messenger RNA expression. *J Vet Diagn Investig*, 2008; 24(5): 629- 633.
- Liu W, Sigdel KR, Wang Y, Su Q, Huang Y, Zhang YL, et al. High level serum procalcitonin associated gouty arthritis susceptibility: from a southern chinese Han population. *PLoS One*, 2015; 10: e0132855.
- Livorsi DJ, Stenehjem E, Stephens DS. Virulence factors of gram-negative bacteria in sepsis with a focus on *Neisseria meningitidis*. *Contrib Microbiol*, 2011; 17: 31–47.
- Maraş Y ve Kiraz S. Akut Faz Proteinleri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2(43) :16-9.
- Marcé C, Guatteo R, Bareille N, Fourichon C. Dairy calf housing systems across Europe and risk for calf infectious diseases. *Animal*, 2010; 4(9): 1588-96.
- Mee JF Newborn dairy calf management. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2008; 24: 1-17.
- Mol JA, Kwant MM, Arnold IC, Hazewinkel HA. Elucidation of the sequence of canine (pro)- calcitonin. A molecular biological and protein chemical approach. *Regul Pept*, 1991; 31(3): 189-195.
- Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C, Suarez-Domenech, V Bergmann A, Muller B. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2013; 35(5): 290-295.
- Moya F, Nieto A, Jose LR. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*, 1975; 55: 407–13.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis. *Vet J*, 2004; 168: 28-40.
- Murtaugh MP, Baarsch MJ, Zhou Y, Scamurra RW, Lin G. Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Vet Immunol Immunopathol*, 1996;54(1-4):45–55.
- Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 2000; 28: 977–83.
- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 396–404.
- Nargis W, Ibrahim MD, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014; 4: 195–199.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald, PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*, 1998; 26(6): 1001-1006.
- Ok M, Güler L, Turgut K, Ok U, Sen I, Gündüz IK, Birdane MF, Güzelbekteş H. The Studies on the Aetiology of Diarrhoea in Neonatal Calves and Determination of

- Virulence Gene Markers of *Escherichia coli* Strains by Multiplex PCR. *Zoonoses Public Health*, 2009; 56: 94–101.
- Opal SM and DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 2000; 117: 1162–1172.
- Özkan C, Akgül Y. Neonatal İshalli Buzağlarda Hematolojik, Biyokimyasal ve Elektrokardiyografik Bulgular. *YYU Vet Fak Derg*, 2004; 15 (1-2): 123-129
- Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian J Crit Care Med*, 2015; 19(3): 140–6.
- Pusterla N, Magdesian KG, Mapes S, Leutenegger CM. Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. *Am J Vet Res*, 2006; 67(6): 1045-1049.
- Reber AJ, Lockwood A, Hippen AR, Hurley DJ. Colostrum induced phenotypic and trafficking changes in maternal mononuclear cells in a peripheral blood leukocyte model for study of leukocyte transfer to the neonatal calf. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006; 109: 139-150.
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*, 2012; 25: 609-634.
- Rieger M, Kochleus C, Teschner D, Rascher D, Barton AK, Geerlof A, Kremmer E, Schmid M, Hartmann A, Gehlen H. A new ELISA for the quantification of equine procalcitonin in plasma as potential inflammation biomarker in horses. *Anal Bioanal Chem*, 2014; 406(22): 5507-5512.
- Robison JD, Stott GH, De Nise SK. Effects of passive immunity on growth and survival in the dairy heifer. *J Dairy Sci*, 1988; 71: 1283-1287.
- Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37: 789–797.
- Sawyer M, Osburn BI, Knight HD, Kendrick JW. A quantitative serologic assay for diagnosing congenital infections. *Am J Vet Res*, 1973; 34: 1281-1284.
- Schneider H, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathol*, 2007; 39: 383–390.
- Sevgisunar S, Şahinduran Ş. Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *MAKÜ Sag Bil Enst Derg*, 2014; 2(1): 50-72.
- Smith BP. *Large Animal Internal Medicine*. 4th press St. Louis, Missouri, 2009; Mosby Elsewier, pp.: 1677-1680.
- Smith WG. Treatment of calf diarrhea: Oral fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2009; 25(1): 55-72.
- Sungur T, Kar S, Güven E, Aktaş M, Karaer Z, Vatansever Z. *Cryptosporidium* spp'nin Dışkıdan Nested PCR ve Carbol Fuchsin Boyama Yöntemi ile Teşhis Edilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2008; 32 (4): 305 – 308.

- Şahal M, Kurtdede A, Brk MK, nsren H, İmren HY, zlem MB, Kalınbacak A. Yeni doğan ishalleri buzağıların klinik bulguları ve asit-baz dengesi dikkate alınarak sodyum bikarbonat ve elektrolitik sıvılarıyla sağaltımı. A Vet Fak Derg, 1994; 41(3-4): 509-525.
- Şen I, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. J Am Vet Med Assoc, 2009; 234(7): 926-934.
- Şen I, Gzelbekteş H, Yıldız R. Neonatal buzağı ishalleri: patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. Turkiye Klinikleri J Vet Sci, 2013; 4 (1): 71-78.
- Teschner D, Rieger M, Koopmann C, Gehlen H. Procalcitonin in horses with an acute colic. Pferdeheilkunde, 2015; 31(4): 371-377.
- Tilling O. Neonatal calf diarrhoea: a case study. Livest, 2013; 18(3): 64-69.
- Turgut K, Ok M. Veteriner Gastroenteroloji. Semptomdan Teşhise. Bahçivanlar Basım San AŞ, Konya 1997; 362-380.
- Tyler JW, Steevens BJ, Hostetler DE, Holle JM, Denbigh JL Jr. Colostral immunoglobulin concentrations in Holstein and Guernsey cows. Am J Vet Res, 1999; 60(9): 1136-9.
- Uetake K. Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. Anim Sci J, 2013; 84(2): 101-5.
- Vermunt JJ. Rearing and management of diarrhea in calves to weaning. Austr Vet J, 1994; 71(2): 33-41.
- Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, G M. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care, 2017; 5: 51.
- Virtala AM, Grhn YT, Mechor GD, Erb HN. The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. Prev Vet Med, 1999; 39(1): 25-37.
- Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider RH, Nyln ES, Becker KL, Müller B, White JC. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. Crit Care Med, 2002; 30(10): 2313-2321.
- Wilson WD, Madigan JE. Comparison of bacteriologic culture of blood and necropsy specimens for determining the cause of foal septicemia: 47 cases (1978-1987). J Am Vet Med Assoc, 1989; 195: 1759-1763.
- Yağcı BB, cal N, Duru YS, Yağcı BB, Gazyağcı S. İshalleri buzağılarda Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Saha Şartlarında Tanı ve Sağaltımı. Kafkas niv Vet Fak Derg, 2006; 12(2): 175-183.
- Yılmaz Z, Ilcol YO, Ulus IH. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. Crit Care Med, 2008; 36(3): 828-33.
- Young HK, Yoon SJ, Sin-Youl P, Kim SJ, Song PH. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in

patient with sepsis associated with ureteral calculi. *Int Braz J Urol*, 2016; 42(2): 270–6.

Zannoni A, Giunti M, Bernardini C, Gentilini F, Zaniboni A, Bacci ML, Forni M. Procalcitonin gene expression after LPS stimulation in the porcine animal model. *Res Vet Sci*, 2012; 93(2): 921-927.





T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 13.01.2016

Toplantı Sayısı: 01

Karar No:16/010

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 13.01.2016 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Serpil SARIÖZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kurul Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.D.'dan Veteriner Hekim Vehbi GÜNEŞ tarafından sunulan "Akut İshalli Buzağılarda Prokalsitonin Düzeylerinin Belirlenmesi." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına ovgbirliçivle karar verildi.

Tarih :
Etik kurul Başkan Vekili :
İmza :

AKUT İSHALLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 19	% 16	% 7	% 13
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 4
3	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 3
4	www.hayvancilikbilgi.com İnternet Kaynağı	% 1
5	Zeynep ÇUKUROVA YILMAZ, Nurcan ALTAŞ, Burcu GÖZETİCİ ÇİL. "Evaluation of the Hepatitis B, Hepatitis C, HIV Seroprevalences and Level of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Hepatitis B Infection of a Faculty of Dentistry Students: Cross-Sectional Clinical Study", Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 2022 Yayın	% 1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Oğuzhan ASLANDOĞAN
Doğum Yeri ve Tarihi :
İş Adresi :
İş Tel :
Cep Tel :
Mail :

EĞİTİM

Menemen Anadolu Lisesi 1999-2003

Lisans, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 2003-2009

Yüksek Lisans, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 2015- Devam Ediyor

YABANCI DİL

İngilizce-Orta, Rusça-Orta

İŞ TECRÜBESİ

3 HAN VETERİNERLİK (2019 -Devam Ediyor).

3 E HAYVANCILIK DAMIZLIK İŞLETMESİ İTHALAT SORUMLUSU (2016-2019)

MİRET KESİMHANE SORUMLUSU (2015-2016)

M. A. SÜTÇÜ İŞLETMESİ ÇİFTLİK SORUMLUSU (2011-2015)

FYR KARGIN İŞLETMESİ ÇİFTLİK SORUMLUSU (2010-2011)

BODRUM ÖZEL EĞİTİM MERKEZ KOMUTANLIĞI GIDA KONTROL VE HAYVANAT BAHÇESİ SORUMLUSU (2009-2010)

KURS, EĞİTİM, SEMİNERLER

KEDİ VE KÖPEKLERDE AŞILAMA PROGRAMLARI SEMİNERİ İZMİR-2018

SÜRÜ SAĞLIĞI & YÖNETİMİ SEMPOZYUMU ANTALYA-2014

SİĞİRLARDA METABOLİZMA HASTALIKLARINDA GÜNCEL YENİLİKÇİ PRATİK TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ SEMİNERİ İZMİR-2014

ULUSLARARASI SÜT SİĞİRİ İŞLETMELERİNDE SÜRÜ SAĞLIĞI VE YÖNETİMİ KONGRESİ KIBRIS-2014

DAMIZLIK SÜRÜ İŞLETMELERİNDE SÜRDÜRÜLEBİLİR SÜRÜ SAĞLIĞI KURSU İZMİR-2011

SUNİ TOHURLAMA KURSU MANİSA-2011