

T.C  
SİİRT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİİRT YÖRESİNDE NEONATAL KUZU İSHALLERİNDE D-DİMER,  
NT-PROBNP ve KARDİYAK ENZİMLERİN ÖLÇÜLMESİ ve  
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Vedat BALDAZ**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Tekin ŞAHİN**

**SİİRT-2023**

T.C  
SİİRT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİİRT YÖRESİNDE NEONATAL KUZU İSHALLERİNDE D-DİMER,  
NT-PROBNP ve KARDİYAK ENZİMLERİN ÖLÇÜLMESİ ve  
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Vedat BALDAZ**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Tekin ŞAHİN**

*“Bu araştırma, Siirt Üniversitesi Tarım ve Hayvancılık İhtisaslaşma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2023-İHTVET-05 proje numarası ile desteklenmiştir.”*

**SİİRT-2023**

## TEZ KABUL TUTANAĞI

### SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Prof. Dr. Tekin ŞAHİN danışmanlığında, Vedat BALDAZ tarafından hazırlanan bu çalışma 03/11/2023 tarihinde aşğıdaki jüri tarafından Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

<b>Başkan</b>	: Prof. Dr. Abdullah KAYA	İmza:
<b>Jüri.Üyesi (Danışman):</b>	Prof. Dr. Tekin ŞAHİN	İmza:
<b>Jüri.Üyesi</b>	: Prof. Dr. Cumali ÖZKAN	İmza:
<b>Jüri.Üyesi</b>	: Doç. Dr. Gülşah AKGÜL	İmza:
<b>Jüri.Üyesi</b>	: Doç. Dr. Kıvanç İRAK	İmza:

Yukarıdaki imzalar adı geçen öğretim üyelerine aittir.

03/11/2023

İmza

Doç. Dr. Tuncay TUFAN

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Neonatal dönem, ekstra-uterin çevreye başarılı bir adaptasyon sağlamak için aşırı fizyolojik, morfolojik ve davranışsal değişiklikler gerektiren bir dönemdir. Bu nedenle, yenidoğan kuzular özellikle yaşamın ilk haftasında hastalık ve ölümlere karşı savunmasızdır. Kuzu neonatal ölüm oranı önemli derecede yüksek rakamlara ulaşmakta ve koyun yetiştiriciliği için büyük zorluk teşkil etmektedir. Multifaktöriyel kökenli olan ve kısa sürede önemli metabolik ve patolojik değişikliklere yol açan neonatal kuzu ishalleri, Türkiye'de ve dünyada koyun yetiştiricilerinin en önemli sorunları arasında yer almaktadır. Neonatal kuzu ishallerinin erken teşhis ve tedavisinin yetersizliği, sıvı-elektrolit kaybı, dehidrasyon ve metabolik asidoz gibi komplikasyonlardan dolayı hayatta kalım oranını ciddi anlamda düşürmektedir.

Neonatal kuzu ishal sendromunun etiyolojisi enfeksiyöz (virüsler, bakteriler ve protozoalar) veya sürü yönetimi, konağın beslenme ve immünolojik durumu gibi enfeksiyöz olmayan faktörlere bağlı olabilir. Kuzulardaki enfeksiyöz ishal çoğunlukla farklı enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Cryptosporidium parvum*, *Rotavirus* ve *Coronavirus* türlerinden veya bu patojenlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu etkenler klinik hastalığa neden olabilirler veya etkilenen kuzuların büyüme hızının düşük olmasına ve verim kaybına en önemlisi de kuzu ölümlerine yol açabilmektedirler.

Tüm hayvan türlerinde, neonatal dönem olarak adlandırılan doğum ile 28 günlük yaş arasındaki aralık, metabolik profilin ve serum biyokimyasal özelliklerinin farklı değişikliklere uğradığı hassas bir aşamayı temsil eder. Yenidoğanlarda klinik, elektrolitler, akut faz proteinleri ve kardiyovasküler biyobelirteçlerdeki değişikliklerin belirlenmesi, veteriner hekimlerin ayırıcı tanı koymasına, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesine ve uygun tedavi stratejisi belirlemeye yardımcı olur. Günümüzde, kalp hasarı ve kalp yetmezliğinin tanısında kullanılan en yaygın kardiyak biyobelirteçler arasında AST, CK, CK-MB, kardiyak troponinler (cTn-I, cTn-T), C-reaktif protein (CRP), N-terminal pro-atriyal natriuretik peptid (NTproANP) ve D-dimer (DD) öne çıkmaktadır. Bu biyobelirteçler, beşeri hekimlikte yüksek özgüllük ve duyarlılık ile kalp yetmezliğinin belirlenmesinde başarıyla kullanılmaktadır.

Kuzu ve oğlakların klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerini araştıran birçok çalışma bulunsa da, ishal durumunda bu parametrelerin ve kardiyak biyobelirteçlerin nasıl etkilendiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, neonatal dönemde ishalin, kardiyak enzimler ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın temel hedefi, ishalleri neonatal kuzularda, ishalin dolaylı olarak sistemik etkileriyle dolaşım sistemi ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi, biyokimyasal parametreler aracılığıyla açıklığa kavuşturmaktır. Bu amaç doğrultusunda, AST, CK, CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP gibi kardiyak biyobelirteçler ile akut faz proteinlerinden olan CRP ve kan pıhtılaşma faktörlerinden D-dimer gibi biyokimyasal kan parametreleri kullanılmıştır. Bu parametrelerin neonatal kuzularda ishal ile ilişkisini incelemek, veteriner hekimlik alanında bu tür hastalıklara hızlı tanı ve etkili tedavi stratejileri geliştirmelerine yardımcı olabilir.

Bu doktora tez alışması, Siirt Üniversitesi Tarım ve Hayvancılık İhtisaslaşma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2023-İHTVET-05 proje numarası ile desteklenmiştir.

Doktora tez çalışmamda yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle akademik anlamda yön veren sayın danışman hocam Prof. Dr. Tekin şAHİN başta olmak üzere; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ğretim yeleri Doç. Dr. Gülşah AKGÜL, Doç. Dr. Özgür Yaşar ÇELİK, Dr. ÖĞr. Üyesi zlem ERDEĞER, Arş. Gör. Kerem ERCAN ve Arş. Gör. Mahsum BAşAK'a; çalışmanın istatistiksel analizleri konusunda yardımcı olan Dr. ÖĞr. Üyesi Erman GLENDAG'a; bugüne kadar süre gelen eğitimimin her aşamasında her türlü maddi ve manevi desteği esirgemeyen aileme; tez projemi destekleyen Siirt Üniversitesi Tarım ve Hayvancılık İhtisaslaşma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Neonatal Kuzularda İshal ile Seyreden Bazı Hastalıklar.....	3
1.1.1. <i>Escherichia coli</i> .....	4
1.1.2. <i>Clostridium Perfringens</i> .....	7
1.1.3. <i>Clostridium perfringens</i> 'in Epsilon Toksini .....	9
1.1.4. <i>Rotavirus</i> .....	11
1.1.5. Cryptosporodiosis .....	14
1.2. C-Reaktif Protein .....	16
1.2.1. CRP'nin Biyokimyası ve Fizyolojisi .....	17
1.2.2. Ölçüm Yöntemleri .....	18
1.2.3. Klinik Kullanımı .....	19
1.3. Kalp Biyobelirteçleri .....	19
1.3.1. Aspartat Aminotransferaz .....	20
1.3.2. Kreatin Kinaz .....	21
1.3.3. Kreatin Kinaz-MB .....	22
1.3.4. Kardiyak Troponin I .....	22
1.4. N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid .....	24
1.5. D-dimer.....	27
1.5.1. D-dimer'ın Fizyolojisi .....	27
1.5.2. Ölçüm Yöntemleri .....	29
1.5.3. Klinik Kullanımı .....	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
2.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma .....	33
2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	33
2.3. Çalışmada Kullanılan Malzemeler .....	35
2.4. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması .....	36
2.5. Laboratuvar Analizleri.....	36
2.6. Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi.....	37
3. BULGULAR.....	38
3.1. Klinik bulgular.....	38
3.2. Hematolojik Bulgular .....	40

3.3. Biyokimyasal Bulgular .....	45
4. TARTIŞMA .....	54
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	69
6. KAYNAKLAR .....	70



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ALT</b>	: Alanin aminotranferaz
<b>AMI</b>	: Akut miyokard infarktüs
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptid
<b>ARLA</b>	: Akut ruminal laktik asidoz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>AST1</b>	: Aspartat aminotransferaz stozolik
<b>AST2</b>	: Aspartat aminotransferaz mitokondrial
<b>BNP</b>	: B tipi natriüretik peptid
<b><i>C. parvum</i></b>	: <i>Cryptosporidium parvum</i>
<b>Ca<sup>++</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CDEC</b>	: Hücre ayrıştırıcı <i>Escherichia coli</i>
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>CK-MB</b>	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Bandı
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>CLDTEC</b>	: Sitoletal distending toksin üreten <i>Escherichia coli</i>
<b><i>Cl. perfringens</i></b>	: <i>Clostridium perfringens</i>
<b>CNP</b>	: C tipi natriüretik peptid
<b>CPA</b>	: <i>Clostridium perfringens</i> Alfa toksin
<b>CPB</b>	: <i>Clostridium perfringens</i> Beta toksin
<b>CPE</b>	: <i>Clostridium perfringens</i> Enterotoksin
<b>CREA</b>	: Kreatinin
<b>CRP</b>	: C-Reaktif protein
<b>cTnC</b>	: Kardiyak troponin C
<b>cTn-I</b>	: Kardiyak troponin I
<b>cTnT</b>	: Kardiyak troponin T
<b>CVL</b>	: Canine visceral leishmaniasis
<b>Da</b>	: Dalton
<b>DD</b>	: D-dimer
<b>DAEC</b>	: Diffuz agregatif <i>Escherichia coli</i>
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagulasyon
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DNP</b>	: Dendroaspis natriüretik peptid
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu

<b><i>E. coli</i></b>	: <i>Escherichia coli</i>
<b>EAEC</b>	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
<b>ECF</b>	: Ekstraselüler sıvı
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EHEC</b>	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
<b>EIEC</b>	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzim-linked Immunosorbent assay
<b>EPEC</b>	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ETEC</b>	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
<b>ETX</b>	: Epsilon toksin
<b>FIA</b>	: Fluorescent Immunoassay
<b>H<sup>+</sup></b>	: Hidrojen
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Bikarbonat
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>ITX</b>	: Iota toksin
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>LA</b>	: Latex agglutination
<b>LDH1</b>	: Laktat dehidrogenaz 1
<b>LT</b>	: Heat-labile
<b>MCHC</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama eritrosit hacmi
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NetB</b>	: Nekrotik β benzeri toksin
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>NPR-A</b>	: Natriüretik peptid reseptörü tip A
<b>NPR-C</b>	: Natriüretik peptid reseptörü tip C
<b>NT-proANP</b>	: N-terminal pro-atriyal natriüretik peptid
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
<b>PE</b>	: Pulmoner emboli

<b>PETIA</b>	: Partikül bazlı türbidimetrik immünolojik test teknolojisi
<b>PENIA</b>	: Partikül bazlı nefelometrik immünolojik test teknolojisi
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir rekombinasyon
<b>PTY</b>	: Pasif transfer yetmezliği
<b>pmol</b>	: Pikomol
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>RAAS</b>	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>RBC</b>	: Eritrosit
<b>ST</b>	: Heat-stable
<b>Tn</b>	: Troponin
<b>TnI</b>	: Troponin I
<b>TnT</b>	: Troponin T
<b>VNP</b>	: Ventriküler natriüretik peptid
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli
<b>WBC</b>	: Lökosit
<b>WMD</b>	: Beyaz kas hastalığı
<b>YDPB</b>	: Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu

## ÖZET

T.C.  
SİİRT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Siirt Yöresinde Neonatal Kuzu İshallerinde D-Dimer, NT-proBNP ve Kardiyak Enzimlerin Ölçülmesi ve Aralarındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Vedat BALDAZ**

**Veterinerlik İç Hastahkları Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ / SİİRT-2023**

Bu çalışmanın amacı, neonatal dönemdeki kuzularda ishalin, kardiyak enzimler, bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Yeni doğan ishalleri kuzuların kalp parametrelerini değerlendirmek için ELISA yöntemiyle kardiyak biyobelirteçlerden olan serum DD, NT-proBNP, cTn-I, CK, CK-MB, AST ve CRP konsantrasyonları ölçüldü.

Bu araştırmanın hayvan materyalini, Siirt Hayvan Sağlığı Uygulama ve Araştırma Hastanesine getirilen 0-28 gün aralığındaki ishalleri 50 kuzu hasta grubu, aynı yaş aralığındaki klinik olarak sağlıklı ve hızlı ishal test kitleriyle etken yönünden negatif olan 20 kuzu kontrol grubu olmak üzere toplam 70 adet kuzu oluşturdu.

Hızlı test kitleriyle dışkıda belirlenen etkenlerden Clostridium perfringens %38, Clostridium perfringens ve Epsilon birlikte %22, Cryptosporidium parvum %16, Clostridium perfringens ve Cryptosporidium parvum birlikte %14, Epsilon toksini ise %6 oranında bulundu. Ayrıca 3 etkenin birlikte seyrettiği iki hasta kuzunun birinde Clostridium perfringens, Cryptosporidium parvum ve Epsilon toksini bulunurken diğerinde ise Clostridium perfringens, E. coli ve Rotavirüs miks olarak seyrettiği görüldü. Hematolojik muayene yönünden kontrol ve hasta grubu arasında yapılan karşılaştırmada kontrol grubuna kıyasla hasta grubundaki WBC ve MCHC değerlerinde önemli ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) derecede artış saptandı. Buna karşılık RBC, HGB, HCT, MCV, PLT ve PCT değerlerinde kontrol ve hasta grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol ve hasta grupları arasında serum AST, CK, CK-MB, cTn-I, D-Dimer ve NT-proBNP düzeyleri bakımından önemli bir fark tespit edilmedi. Ancak CRP aktivitelerinde kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda önemli ( $p<0,05$ ) derecede yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak, hasta kuzularda biyokimyasal parametreler, CRP dışında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da sağlıklı kuzulara kıyasla hasta kuzularda gözle görülebilir bir artış olması kalp hasarının varlığının ortaya konulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ishalleri neonatal kuzularda yapılan bu çalışma, literatür taraması neticesinde, bu anlamda bir ilk olma niteliğinde olması ve daha sonraki yapılacak çalışmalara ışık tutması yönünden önemli olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** D-dimer; İshal; Kalp biyomarkırları; Neonatal kuzu; NT-proBNP

## **SUMMARY**

**REPUBLIC OF TURKEY  
SİİRT UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE**

### **Measurement of D-Dimer, NT-proBNP and Cardiac Enzymes in Neonatal Lamb Diarrhea and Determination of Their Relationships in Siirt Region**

**Vedat BALDAZ**

**Department of Veterinary Internal Medicine**

**PhD THESIS / SİİRT-2023**

The aim of this study is to investigate the effects of diarrhea on cardiac enzymes, some biochemical and hematological parameters in neonatal lambs. Serum DD, NTproBNP, cTnI, CK, CK-MB, AST and CRP concentrations, which are cardiac biomarker parameters, were measured by ELISA method in order to evaluate the cardiac aspects of newborn lambs with diarrhea.

The animal material of this study consisted of 50 lambs with diarrhea between 0-28 days of age brought to Siirt Animal Health Practice and Research Hospital as the study group and 20 clinically healthy lambs in the same age range and negative for the causative agent with rapid diarrhea test kits as the control group.

Among the factors detected in the stool with rapid test kits, Clostridium perfringens was found in 38%, Clostridium perfringens and Epsilon together in 22%, Cryptosporidium parvum in 16%, Clostridium perfringens and Cryptosporidium parvum together in 14%, and Epsilon toxin in 6%. In addition, it was observed that one of the two sick lambs with 3 factors occurring together had Clostridium perfringens, Cryptosporidium parvum and Epsilon toxin, while the other had a mixture of Clostridium perfringens, E. coli and Rotavirus. In the comparison between the control and patient groups in terms of hematologic examination, there was a significant ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) increase in WBC and MCHC values in the patient group compared to the control group. On the other hand, the differences in RBC, HGB, HCT, MCV, PLT and PCT values between the control and patient groups were not statistically significant. Serum biochemical analysis of AST, CK, CK-MB, cTnI, D'Dimer and Nt-proBNP parameters showed no significant difference between the control and patient groups. However, CRP activities were significantly ( $p<0,05$ ) higher in the patient group compared to the control group.

In conclusion, although biochemical parameters were not found to be statistically significant in sick lambs except CRP, it is thought that the visible increase in sick lambs compared to healthy lambs is important in terms of revealing the presence of heart damage. In addition, as a result of the literature review, it was concluded that this study conducted in neonatal lambs with diarrhea may be important in terms of being a first in this sense and shedding light on future studies.

**Key Words:** Cardiac biomarkers; D-dimer; Diarrhea; Neonatal lamb; NT-proBNP;

## 1. GİRİŞ

Kuzularda neonatal dönem (0-28 gün), yüksek morbidite ve mortalite oranları ile fizyolojik fonksiyonların gelişiminde kritik bir aşamayı oluşturan adaptif dönem olarak da bilinir (Piccione ve ark 2010, Kozat 2019). Koyun yetiştiriciliğinde çok kritik bir dönem olarak kabul edilen neonatal dönemde özellikle kötü bakım koşullarında tutulan ve pasif transfer yetmezliği (PTY) olan sürülerde kuzu kayıpları çok yüksek oranlara ulaşabilmektedir (Christley ve ark 2003, Holmoy ve ark 2012). Bu dönemde ölümler, sindirim ve solunum sistemi enfeksiyonları, paraziter sorunlar, beslenme yetersizlikleri, hipoglisemi ve hipotermi gibi enfektif veya enfektif olmayan nedenlere bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu dönemde sıklıkla karşılaşılan ishal etkenleri, sindirim ve emilim bozukluklarına neden olarak kuzuların neonatal gelişimini etkilemekte ve kuzuları sekonder enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmektedir (Al Mawly ve ark 2015, Martella ve ark 2015). Neonatal dönemdeki ölümler, koyun üretiminde önemli ekonomik kayıplara ve hayvan refahının azalmasına neden olmaktadır (Mellor ve Stafford 2004). Bu dönemdeki ölümlerin önemli bir kısmı doğumdan kısa bir süre sonra meydana gelmektedir (Dwyer 2008). Kuzu ve oğlaklarda bu dönemde görülen ölüm oranlarının %50'sinin ilk 24 saat içinde, %30'unun 1-3 gün içinde, %11'inin 4-7 gün içinde ve %4'ünün 7. günden sonra meydana geldiği belirlenmiştir (Binns ve ark 2002).

İshalin kuzularda neonatal dönemde görülen başlıca sağlık sorunu olduğu ve %67'ye varan ölüm oranlarına neden olduğu bildirilmiştir (Sharif ve ark 2005). ABD Koyun Deneysel İstasyonu'nda yapılan bir çalışmada da, kuzu ölümlerinin %46'sının ishalden kaynaklandığını göstermiştir (Schoenian 2007). İshal birçok faktörle ilişkilidir ve çevreye, enfeksiyöz ajanlara, bunların hastalık yapma gücüne, beslenmeye, bağışıklık sistemine ve bunların karmaşık etkileşimlerine bağlıdır. Yenidoğan kuzu ishalinin etiyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda en sık izole edilen etkenler bakterilerden *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Salmonella* spp. ve *Campylobacter* spp., parazitlerden Nematodlar, *Cryptosporidium* spp. ve *Coccidia* spp. ve viral hastalıklardan *Rotavirus* ve *Coronavirus* olmuştur (Wani ve ark 2004, Andrés ve ark 2007). Tarafımızdan yapılan literatür taramalarında ishalin etiyolojisi ve epidemiyolojisi sığır ve domuzlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, ancak yeni doğan kuzu ve oğlaklarda ishale neden olan enterik patojenleri araştırmak için çok az

çalışma yapılmıştır (Binns ve ark 2002, Andrés ve ark 2007, Arslan ve ark 2016, Aydoğdu 2016, Varol 2022).

Kuzularda ishal kaynaklı dehidrasyon, hücre dışı kompartmandan sıvı kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Sıvı kaybı, hücre içi sıvının hücre dışı sıvıya, yani plazmaya geçişi ile telafi edilir. İshalde, dışkı ile kaybedilen  $\text{Na}^+$  iyonları telafi edilemezse vücut sıvılarının hacmi azalma eğilimi gösterir. Böylece dehidratasyon ve ileri vakalarda hipovolemik şok gelişir. Ayrıca ishal ile ortaya çıkan sıvı-elektrolit kayıpları nedeniyle asit-baz dengesinde değişiklikler meydana gelir. İshal sonucu dışkı ile önemli miktarda  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$  kaybedilir. Bu kuzularda kan pH'sı, plazma bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ),  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonları düşer. Baz açığı ve plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonu artar. Vücudun elektrolit dengesindeki bu değişikliklere bağlı olarak metabolik asidoz ve hiperkalemi meydana gelir (Ulutaş 1998, Özkan ve Akgül 2004).

Kalp dokusu hiperkaleminin neden olduğu membran potansiyeli değişikliklerine duyarlı olduğundan, ishallerde kuzularda kalp enzimlerinde önemli değişikliklere neden olur. Gelişmiş olan metabolik asidoza karşı asit yükünün %60'ı hücre içinde tamponlanır. Bu tamponlamada  $\text{H}^+$  iyonları hücre içine girerken  $\text{K}^+$  iyonları hücre dışına çıkar. Kanda artan  $\text{K}^+$  iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak hiperkalemi gelişir (Başoğlu ve ark 1992, Özkan ve Akgül 2004). Kan potasyum konsantrasyonu 6,5 mmol/l'ye ulaştığında EKG'de P dalgası oluşmaz ve bu kardiyotoksisite belirtisi olarak kabul edilir. Plazma potasyum konsantrasyonu 9,2 mmol/l olduğunda hasta kuzularda ciddi aritmi oluşur. Bradikardi hiperkaleminin bir belirtisi olarak ortaya çıkar. Kan plazmasında 1 mmol/l potasyum artışı ile kalp frekansı 8/dk azalır. Metabolik asidoz ve hiponatreminin belirgin belirtileri hiperkalemik kardiyotoksisiteyi şiddetlendirir (Şahal 2022). Katekolaminler kalp frekansını ve kalp hızını artırır. Ancak kan pH'sı 7,1 veya daha düşük olduğunda miyokard hücrelerinin katekolaminlere yanıtı azalır. Böylece hücre içine giren  $\text{H}^+$  iyonları miyokard hücrelerinde troponinlere bağlanma sırasında  $\text{Ca}^{++}$  iyonları ile yarışır ve ventriküllerin kasılmasını baskılar. Normal şartlar altında sarkoplazmik retikulumdan salınan  $\text{Ca}^{++}$  iyonları troponinlere bağlanarak kasların mekanik kasılmasına neden olur. Ancak hücre içi  $\text{H}^+$  iyonu konsantrasyonu arttığında troponinlere daha az  $\text{Ca}^{++}$  iyonu ulaşır ve kalbin kasılma gücü azalır (Başoğlu ve ark 1992, Özkan ve Akgül 2004).

Tüm hayvan türlerinde, neonatal dönem, metabolik profilin ve serum biyokimyasal parametrelerin farklı değişikliklere uğradığı hassas bir aşamayı temsil eder (Piccione ve ark 2007). Günümüzde kalp hasarının ve kalp yetmezliğinin belirlenmesinde birçok kardiyak biyobelirteç kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), LDH1, CK-MB, kardiyak troponinler (cTn-I, cTn-T) ve natriüretik proteinler (NT-proANP, ANP, NT-proBNP ve BNP) bulunmaktadır. Bunlardan kardiyak troponinler ve natriüretik proteinler yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir ve bu nedenle özellikle beşeri hekimlikte kalp yetmezliğinin tespiti için önerilmekte ve tercih edilmektedir (Hori ve ark 2009, Wu 2012, Hanedan ve ark 2015, Ibrahim ve Januzzi Jr 2017, Aygün ve Yıldız 2018). Kardiyak biyobelirteçler, miyokardiyal bütünlük bozulduğunda hücre dejenerasyonunun bir yansıması olarak dolaşıma giren ve tanı için kullanılan parametreleri içerir (Özkanlar ve Akçay 2014).

### **1.1. Neonatal Kuzularda İshal ile Seyreden Bazı Hastalıklar**

Dünya genelinde her yıl kuzu kaybına neden olan faktörler arasında; enfeksiyöz nedenler, abortlar ve erken doğumlar gibi biyolojik etmenlerin yanı sıra bakım ve besleme hataları da önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu kayıplar içinde özellikle gastrointestinal sistemin enfeksiyöz hastalıkları büyük bir paya sahiptir. Neonatal dönem, bu tür hastalıkların etkisinin en yüksek olduğu dönemdir ve ishal gibi sağlık sorunları bu evrede en yaygın karşılaşılan problemlerdendir. Bu durum, neonatal kuzu ishalleri olarak adlandırılan hastalıklarla sonuçlanır ve %67'ye varan ölüm oranlarına yol açar. Bu yüksek ölüm oranları sadece hayvan sağlığını değil, aynı zamanda çiftlik ekonomisini de olumsuz etkiler (Turgut ve Ok 1997, Sharif ve ark 2005, Andrés ve ark 2007, Gökçe ve Erdoğan 2009).

Neonatal dönemdeki kuzu ishali, işletmeler için ciddi ekonomik kayıplara neden olur. Kuzuların yüksek morbidite ve mortalite oranlarına maruz kalması, yetişkinlik dönemlerinde beklenen verimliliği ve karlılığı azaltır. Ayrıca, hastalıkla mücadele için yapılan tedavilerin maliyetleri de artar. İshalin etiyolojisi ve epidemiyolojisi, sadece enfeksiyöz ajanlarla değil, aynı zamanda çiftliklerin yönetimi ve koşullarıyla da bağlantılıdır. Bakteriyel (*Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Salmonella* spp. ve *Campylobacter* spp.), paraziter (örneğin Nematod, *Cryptosporidium* spp. ve *Coccidia* spp.) ve viral etkenler (örneğin *Rotavirus* ve *Coronavirus*), bu hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar. Ancak çiftliklerin hijyen

standartları ve hayvanların bakımı da büyük önem taşır. Bu nedenle, neonatal dönemde ishalin kontrol altına alınması için hem etkenlerin tanımlanması hem de çiftlik yönetimi uygulamalarının iyileştirilmesi gerekmektedir (Munoz ve ark 1996, Wani ve ark 2004, Gökçe ve Erdoğan 2009).

İshale neden olan hastalıklar genellikle yüksek ölüm oranlarına, üretim kayıplarına ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olduğu bilinmektedir. Kuzulama dönemi, genellikle zorlu hava koşullarına maruz kalır ve yağış ve rüzgar gibi faktörler, bu hastalıkların yayılmasını hızlandırabilir. Bu nedenle, sadece hastalıkların tedavisi değil, aynı zamanda önlenmesi için çiftliklerde uygun yönetim ve hijyen önlemlerinin alınması, hem hayvanların sağlığını korumak hem de işletme karlılığını artırmak için kritik bir öneme sahiptir (Turgut ve Ok 1997, Gökçe ve ark 2010).

### **1.1.1. *Escherichia coli***

*Escherichia coli* moleküler biyoloji için model organizma olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve tüm bakteriler arasında en çok çalışılan konulardan biridir. *E. coli*'nin ait olduğu Enterobacteriaceae familyası, organizmanın bağırsakla (Yunanca enterikos) olan ilişkisi nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Alman çocuk doktoru ve bakteriyolog Theodor von Escherich, 1885 yılında *E. coli*'yi insan dışkısından izole eden ilk kişi olmuş ve bu bakteriye "Bacterium coli commune" adını vermiştir. Dr. Escherich bu bakteriyi zararsız bir saprofit olarak tanımlamış ve tüm sağlıklı insan ve hayvan bağırsak kanallarında evrensel olarak mevcut olduğu için insan patojeni olarak kabul edilmemesi gerektiğini belirtmiştir. Bakteri başlangıçta "Bacterium coli" olarak adlandırılmış olsa da, adı daha sonra kaşifini onurlandırmak için *Escherichia coli* olarak değiştirilmiştir. Serbest yaşayan *E. coli* bakterileri genellikle iki ortamda bulunur. Birincil habitat sıcakkanlı hayvanların bağırsaklarıdır ve ikincil habitatlar arasında su, toprak, tortu bulunur. Ancak düşük sıcaklık enterik bakterilerin hayatta kalma süresini uzatan bir faktör olarak kabul edilmektedir. *E. coli* bağırsak kanalının sürekli bir sakinidir ve gastrointestinal kanaldaki baskın fakültatif anaerobik organizmadır. Yaşamın ilk günlerinde gastrointestinal kanalda başarılı bir şekilde kolonize olur. Sağlıklı bir hayvan dışkısında, santimetre küp (cm<sup>3</sup>) başına 10<sup>11</sup> kadar bakteri içerir ve bunların 10<sup>9</sup> kadarı *E. coli* olabilir (Aktan 2007, Ağaoğlu ve ark 2015, Özçelik 2018).

*E. coli* gram negatif, kapsülsüz, 2-6 µm uzunluğunda ve 1-1,5 µm genişliğinde, yassı çubuklu ve yuvarlak uçlu mikroorganizmalardır (Bilgehan 2000, Baysal 2004, Özçelik 2018). Kültüre bağlı olarak kısa-kok ve uzun Y harfi gibi dallanmış bir yapıya sahiptirler. Hareketleri yavaştır ve hareketlerini peritrik siller sağlar (Bilgehan 2000).

Bağırsak florasında bulunan *E. coli*, diğer bakteri florasıyla uyumlu olduğu sürece patojenik değildir. Normalde patojen olmamasına rağmen, *E. coli* insanlarda ve hayvanlarda patojenik etkiye yol açarak, kanlı ve kansız ishal ile karakterize bağırsak hastalıklarına neden olabilir. Patojenik *E. coli* suşlarını patojenik olmayan suşlardan ayıran en önemli faktör virülansdır. Mikroorganizmalarda hastalığa neden olma yeteneği virülans faktörü ile ilgilidir. *E. coli* farklı konaklarda farklı dokular üzerinde de virülans etkisine sahiptir (China ve Goffaux 1999, Bilgehan 2000, Baysal 2004).

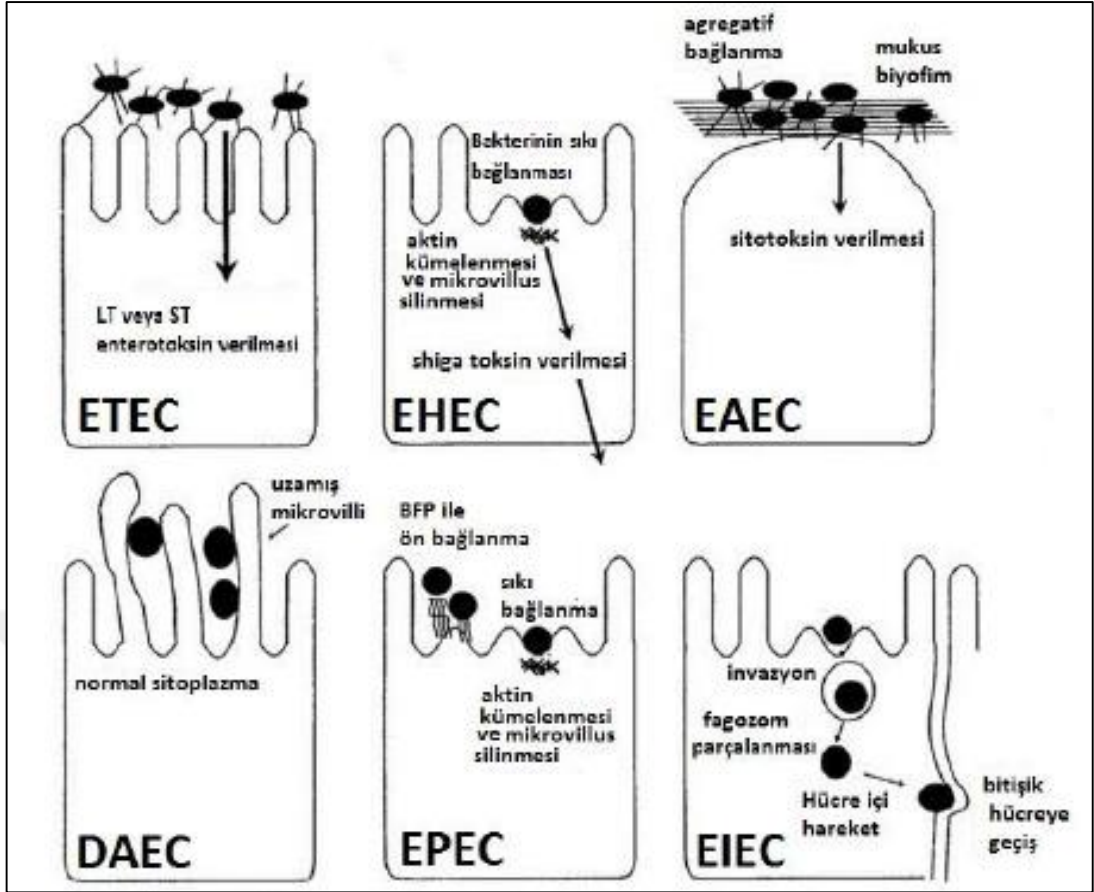
*Escherichia coli*'nin teşhisi, normal bağırsak florasını oluşturan patojenik olmayan suşlardan ayırt edilmesini gerektirir. Moleküler, klinik ve patolojik kriterlere dayanarak *E. coli* suşlarının, her biri farklı fenotipik ve genetik özelliklere sahip sekiz ishal yapıcı *E. coli* patotipi vardır. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), Diffüz yapışkan *E. coli* (DAEC), diyare ile ilişkili hemolitik veya hücre ayrıştırıcı *E. coli* (CDEC) ve sitoletal distending toksin üreten *E. coli* (CLDTEC) (Shabana ve ark 2013).

ETEC, morfolojik lezyonlara neden olmadan ince bağırsak mikrovilluslarına yapışır ancak enterositler üzerinde lokal olarak etkili olan enterotoksinler üretir. Adhezinler ve toksinler ETEC'in öne çıkan iki virülans özelliğidir. Hayvan kökenli ETEC için en yaygın adhezinler fimbriae'lardır (pili); F4 (K88), F5 (K99), F6 (987P), F41, F42, F165, F17 ve F18. Hayvan kökenli ETEC'lerin enterotoksinleri heat-labile (LT) ve heat-stable (ST) olarak sınıflandırılır. EPEC, ilk çalışmalarda enterik patojen olarak tanımlanan suşlardır. 1940'ların sonu ve 1950'lerin başında bebek ishalleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarla, yaklaşık 10 serogruba ait suşlar klasik enteropatojenik *E. coli* olarak tanımlanmıştır. Bu suşlar için patojenik mekanizmalar, ETEC ve EIEC'in karakterizasyonundan sonrasına kadar belirlenmemiştir. EHEC ilk olarak 1982 yılında, insanlarda görülen birkaç hemorajik kolit salgınının daha önce ishalle ilişkilendirilmeyen bir *E. coli* (0157:H7) türüne bağlanmasıyla tanımlanmıştır. O zamandan bu yana, serotip 0157:H7 *E. coli*'nin yanı sıra serogrup 026, 0111 ve 05

suşlarının hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendromun nedenleri olarak gösterildiği çok sayıda rapor bulunmaktadır. EHEC'in başlıca virülans faktörleri Verotoksin VI ve VII olarak bilinen sitotoksik ajanlardır. EIEC, Shigella'ya benzer şekilde, özellikle kalın bağırsakta epitel hücreleri istila eder ve içinde çoğalır. Epitelin tahrip edilmesi ülseratif kolit ve fibrinosuppuratif inflamasyonla sonuçlanır. İnvaziv kapasite, spesifik bir plazmid aracılı dış proteinde bulunur. EAEC virülans faktörleri, kısmen korunmuş bir plazmid olan pAA ve faj kaynaklı astA geni tarafından kodlanan enteroagregatif ısıya dayanıklı toksin üzerinde bulunur. DAEC, epitel hücrelerine dağınık bir yapışma modeli gösterir ve Daa adezinlerine sahiptir. Yaygın yapışık veya hücre ayırıcı (CDEC)'nin ayırma aktivitesi alfa-hemolizin, piyelonefritle ilişkili pili ve sitotoksik nekrotizan faktör toksini tarafından sağlanır. Son olarak, sitoletal distending toksin üreten *E. coli* (CLDTEC) sitoletal distending toksinlerin üretimi ile karakterizedir (Janke ve ark 1989, Nagy ve Fekete 1999, Shabana ve ark 2013).

EHEC enfeksiyonlarının birçoğunda, *E. coli* O157:H7 suşunun önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu suş, insanlarda şiddetli enfeksiyonlara yol açabilen bir patojendir. *E. coli* O157:H7, coğrafi bölge, iklim koşulları, hayvan türü, yaş ve beslenme gibi bir dizi etken tarafından etkilenen bir patojendir. Bu faktörler, bu patojenin prevalansını büyük ölçüde etkileyebilir. Özellikle yaz aylarında, *E. coli* O157:H7 prevalansının arttığı gözlemlenmiştir (Omerovic ve ark 2017).

Neonatal ruminantlarda görülen ishalin nedenlerinden biri, *E. coli* K99 (F5) olarak adlandırılan bir etkidir. Bu bakteri, enfeksiyonların patogeneğinde önemli bir rol oynayan üç farklı virülans faktörünü içerir. Bu faktörler, bağırsak epiteline yapışma yeteneğini ve enfeksiyonun gelişimini etkiler. Fimbrial ve afimbrial faktörler, etkenin bağırsak epiteline yapışmasına yardımcı olur. Araştırmalar, kuzu ve oğlak ishallerinin önemli bir kısmının *E. coli* F5 ve *E. coli* O157:H7 suşlarından kaynaklandığını göstermektedir. Türkiye dışında yapılan çalışmalar da kuzu ishallerinin büyük bir bölümünün *E. coli* kaynaklı olduğunu teyit etmektedir. Bulgular, bu patojenlerin ruminantlarda enfeksiyonlara yol açma potansiyelini göstermektedir (Nataro ve Kaper 1998, Gökçe ve ark 2010, Özçelik 2018).



Şekil 1.1 *E. coli*'nin patojen suşlarının şematik gösterimi (Nataro ve Kaper 1998).

### 1.1.2. *Clostridium Perfringens*

Önceleri *Bacillus capsulatus aerogenes*, daha sonra *Clostridium welchii* olarak adlandırılan *Clostridium perfringens*, sporlanan gram-pozitif, hareketli olmayan anaerobik bir basildir. *Clostridium perfringens*, insanlarda ve hayvanlarda çok çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Çevrede (örneğin toprak ve kanalizasyonda) ve hayvanların gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunur (Hadimli ve ark 2012). Belirli koşullar altında, bu bakteri patojen hale gelebilir ve evcil ruminantlarda gazlı gangrene, gastrointestinal bozukluklara ve enterotoksemilere neden olmaktadır. *Cl. perfringens* 16 farklı toksin üretebilmesine rağmen, tablo 1.1'de görüldüğü gibi 6 ana toksini üreten 7 toksinotip mevcuttur (Alves ve ark 2014, Navarro ve ark 2018). Koyun, keçi ve diğer türlerdeki enterik *Cl. perfringens* enfeksiyonları genel olarak enterotoksemi olarak adlandırılır çünkü bağırsakta üretilen toksinler dolaşıma karışabildiğinden, genel bir toksikasyona yol açmaktadır. Ancak bu durum *Cl. perfringens* toksinlerinin çoğu için geçerli olsa da, bağırsakta üretilen bazı toksinler yalnızca lokal olarak etki eder (Uzal ve Songer 2008).

**Tablo 1.1** *Clostridium perfringens*'in altı ana toksin üretimine dayalı sınıflandırma sistemi (Navarro ve ark 2018).

Tip	Üretilen toksin					
	$\alpha$ (CPA)	$\beta$ (CPB)	$\epsilon$ (ETX)	$\iota$ (ITX)	CPE	NetB
A	+	-	-	-	-	-
B	+	+	+	-	-	-
C	+	+	-	-	+/-	-
D	+	-	+	-	+/-	-
E	+	-	-	+	+/-	-
F	+	-	-	-	+	-
G	+	-	-	-	-	+

CPA: Alfa toksin, CPB: Beta toksin, ETX: Epsilon toksin, ITX: Iota toksin, CPE: Enterotoksin, NetB: Nekrotik  $\beta$  benzeri toksin.

Tanımlanan yedi *Cl. perfringens* tipinden yalnızca B, C ve D tipleri koyunlarda enterik hastalık nedeni olarak belirlenmiştir (Uzal ve ark 2018). Koyunlarda *Cl. perfringens* kaynaklı hastalığın en yaygın belirtisi enterotoksemidir (yumuşak böbrek hastalığı olarak da adlandırılır). Bu hastalığa *Cl. perfringens* tip D neden olur ve tipik olarak 3 hafta ile 12 aylık kuzularda görülür (Munday ve ark 2020). *Cl. perfringens* tip B ve C de koyunlarda hastalığa neden olabilir. *Cl. perfringens* tip B alfa, beta ve epsilon toksinlerinin üretimi ile tanımlanırken, *Cl. perfringens* tip C alfa ve beta toksinlerini üretir. Bu bakterilerin neden olduğu hastalıklar genellikle klinik olarak ayırt edilemez, ancak *Cl. perfringens* tip B'nin kuzu dizanterisine ve *Cl. perfringens* tip C'nin hemorajik enterite neden olduğu bildirilmiştir (Uzal ve Songer 2008) Epsilon toksinin aksine beta toksin lokal olarak etki ederek bağırsak duvarında nekroza neden olur. Hastalık gelişiminin anahtarı, beta toksinin tripsin tarafından hızlı bir şekilde parçalanmasıdır. Beta toksine bağlı hastalık neredeyse her zaman neonatal kuzularda görülür çünkü kolostrum, tripsini inhibe eder ve bu nedenle beta toksinin parçalanmasını önler. Etkilenen hayvanlar kısa bir klinik hastalıktan sonra ölür ve beta toksinin bağırsak duvarında neden olduğu hasar o kadar şiddetlidir ki bağırsak lümeninde kanama görülebilir. Histolojik olarak bağırsak mukozası nekrotiktir ve çok sayıda yapışık Gram-pozitif basil görülebilir. *Cl. perfringens* tip B, alfa ve beta toksinlerine ek olarak epsilon toksini de üretir (Munday ve ark 2020).

Kuzu dizanterisi, *Clostridium perfringens* tip B'nin neden olduğu, 1-2 haftalık neonatal kuzularda hemorajik bir enteritisle seyreden hastalıktır. Hastalığa Beta ( $\beta$ ) toksini yol açmaktadır. Hastalığın klinik semptomlarında; emmede isteksizlik, sürüden ayrılma, konvülsiyonlar, timpani, abdominal ağrı, sulu, sarı-kahverengi ve kanlı ishal gibi klinik bulgular görülmektedir. Şiddetli ishal ve dehidrasyona bağlı koma hali de

görülebilmektedir. Dizanterili kuzularda ölüm, klinik belirti olmaksızın meydana gelebilir (Uzal ve Songer 2008, Acar ve Yipel 2015).

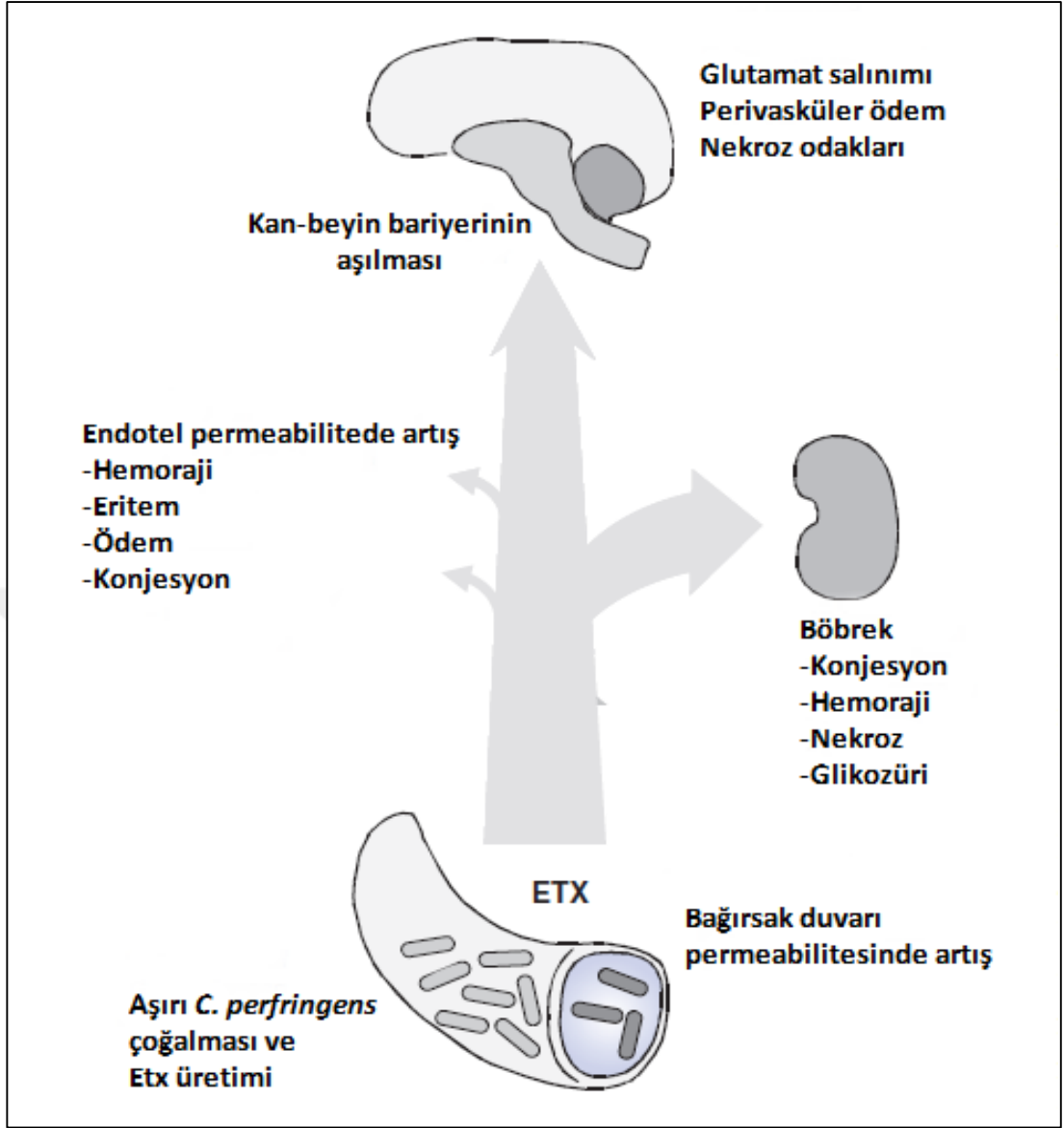
### 1.1.3. *Clostridium perfringens*'in Epsilon Toksini

Epsilon toksin geni (etx) *Cl. perfringens*'in B ve D tipi suşları tarafından taşınarak büyük bir plazmid üzerinde kodlanır. Gen, tripsin ve kimotripsin dahil olmak üzere bağırsak proteazları tarafından aktif toksine parçalanan küçük bir polipeptit protoksin kodlar (Alves ve ark 2014, Freedman ve ark 2016). *Cl. perfringens* epsilon toksini, botulinum toksini ve tetanoz toksinlerinden sonra en güçlü üçüncü bakteriyel toksindir (Alves ve ark 2014). Koyun ve keçiler *Cl. perfringens* etx için en sık görülen doğal konakçılardır. Her iki toksin türü de etx üretmesine rağmen, *Cl. perfringens* tip D suşları epsilon kaynaklı hastalık için tip B'den daha yaygındır (Stiles ve ark 2013). Hastalık genellikle ince bağırsakta karbonhidrat artışına neden olan ani bir diyet değişikliği ile başlar. Karbonhidratın varlığı, *Cl. perfringens* bakterilerinin hızlı bir şekilde çoğalmasını sağlayarak büyük miktarlarda epsilon toksini üretilmesine neden olur (Simpson ve ark 2018).

Epsilon toksini bağırsaklardan emilerek vücutta damar hasarına neden olur. Kuzular tipik olarak önceden klinik hastalık olmaksızın ölü bulunur ve bağırsak lezyonları yoktur (Simpson ve ark 2018, Munday ve ark 2020). Toksin, öldürücü ve dermonekrotiktir. Kuzular, keçiler ve buzağılarda yapılan çalışmalar, epsilon toksinine maruz kalma ile ilişkili olarak vasküler geçirgenliğin arttığını göstermektedir. Toksin, endotel hücreleri de dahil olmak üzere hassas hücrelerin plazma membranına bağlanır ve belirli bir membran proteini ile kompleks oluşturarak bilinmeyen bir mekanizma ile membran geçirgenliğinin değişmesine neden olur ve bu epsilon toksininin bağırsakta neden olduğu primer lezyonlardandır (Freedman ve ark 2016, Simpson ve ark 2018).

*Cl. perfringens* epsilon toksini neonatal kuzularda, perakut, akut, subakut ve kronik formlarda ortaya çıkar. Hastalığın semptomları; ani ölüm, nörolojik ve solunum bozuklukları ile seyreder. Hastalık kuzularda çok hızlı seyreder (2 saatten az) ve hayvanlar genellikle herhangi bir semptom olmaksızın ölü bulunur. Perakut vakalarda hayvanlar yem yemeyi bırakır, uyuşukluk, letarji, konvülsiyonlar, opistotonus, yatma, depresyon ve ölüm meydana gelir. Akut formda hayvan sürünün gerisinde kalır, çenesini sürekli hareket ettirir ve köpüklü salya görülür. Rumende timpani, abdominal ağrı, ishal ve ölüm meydana gelir (Acar ve Yipel 2015). Epsilon toksini, bağırsağın

lamina propriyasında dejeneratif değişikliklere neden olarak mukozal geçirgenliği artırır. Su, elektrolitler ve diğer makromoleküller bağırsaklara salınır, bu da enterotoksemili hayvanların bağırsaklarında sulu içerik ve ishal oluşumunu göstermiş olur (Doğan 2023). Ayrıca sistemik bozukluklara da yol açmaktadır (enterotoksemi). Bağırsak mukozasında toksin kaynaklı hasar, toksinin emilimini ve sistemik yayılımını sağlar. Endotel hücrelerinin bozulması kalp, akciğer ve beyinde gözlenen vasküler lezyonlara ve ödeme neden olarak perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, pulmoner ödem ve perivasküler serebral demle sonuçlanır (şekil 1.2). Beyindeki endotel hücre hasarı kan-beyin bariyerini bozarak toksinin serebral nöronlara ve parankimal hücrelere erişimini sağlar. Epsilon toksini nöronlarda, astrositlerde ve oligodendrositlerde hasar ve nekroza neden olarak fokal simetrik ensefalomalazinin karakteristik lezyonunu oluşturur (Freedman ve ark 2016). Makroskobik patolojide en dikkat çeken lezyon perikardiyal kese içinde fibrin pıhtısıdır. Beyindeki kan damarlarını çevreleyen proteinli sıvının histolojik olarak tanımlanması patognomik olarak kabul edilir. Gözenek oluşumu etkilenen hücrelerde transmembran  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  taşınmasını bozar. Ayrıca membran kanal proteini aquaporin-4'n aşırı ekspresyonu da hücre içi sıvı dengesinin bozulmasına neden olur. Epsilon toksininin fare ve sıçanlara subletal intraserebroventriküler enjeksiyonları serebral korteks, hipokampus, striatum ve hipotalamusta nöronal dejenerasyona yol açarak kalıcı davranış değişikliklerine neden olur. Tedavide deksametazon uygulamaları epsilon toksininin etkilerini azalttığı ileri sürülmektedir (Stiles ve ark 2013, Simpson ve ark 2018).



**Şekil 1.2** *Cl. perfringens* epsilon toksinin organlara dağılımının şematik gösterimi ve başlıca patolojik etkileri (Doğan 2023).

#### 1.1.4. Rotavirus

Rotavirüsler, *Reoviridae* ailesi, insan ve hayvanların önemli enterik patojenleridir. Çiftlik hayvanlarında, rotavirüsler genç buzağılarda, süttten kesilen domuz yavrularında ve taylorlarda ciddi enterik hastalıklarla yol açar. Virion 70-75 nm büyüklüğünde, üç katmanlı ve zarfsızdır. Genom, çift sarmallı RNA'nın 11 segmentinden oluşur. Bu 11 RNA segmenti en az 6 yapısal proteini (VP1 ila VP4, VP6 ve VP7) ve 5 veya 6 yapısal olmayan proteini kodlar (Chatzopoulos ve ark 2013). Genetik ve antijenik özelliklerine ve mevcut literatüre dayanarak, rotavirüsler A-D olmak üzere beş doğrulanmış tür ve F-H olmak üzere üç varsayılan aday tür olarak sınıflandırılabilir. *Rotavirus A*, *Rotavirus B*, *Rotavirus C* ve *Rotavirus H* insanlarda ve

hayvanlarda tanımlanmışken, *Rotavirus D*, *Rotavirus E*, *Rotavirus F* ve *Rotavirus G* sadece hayvanlarda tanımlanmıştır (Chatzopoulos ve ark 2013, Martella ve ark 2015) Bununla birlikte, rotavirüsler genellikle konakçı tür bariyerlerini aşabilir ve heterolog enfeksiyonlar (hayvanlardan insanlara veya hayvan türleri arasında) oluşturabilir. Küçük ruminantlarda en az üç rotavirüs türü (*Rotavirus A*, *Rotavirus B*, *Rotavirus C*) tanımlanmıştır (Gazal ve ark 2011, Martella ve ark 2015). Küçükbaş veya kaprin *Rotavirus A* ile ilgili raporlar dünyanın çeşitli ülkelerinde mevcuttur ve tespit oranları %60'a ve tahmini ölüm oranı %10-30'a ulaşmaktadır (Munoz ve ark 1996, Wani ve ark 2004, Gazal ve ark 2011, Alkan ve ark 2012). *Rotavirus A*'nın neden olduğu neonatal ishal salgınlarının yoğun yaşandığı durumlarda alınan dışkı örneklerindeki etkenin yaygınlığı çok yüksek seyirlidir. Bu dönemde kuzularda morbidite ve mortalite oranlarında da artış gözlenmektedir. Kuzu *Rotavirus A*'nın deney amaçlı laboratuvar kuzulara aşılması ishal ve iştahsızlık ile karakterize bir hastalık oluşturmuş ve virüs birkaç gün boyunca aşılana kuzuların dışkısıyla atılmıştır. Küçük ruminantlar neonatal dönemde enfeksiyöz etkenlere yenik düştüğü ve bu nedenle ekonomik istikrarın olumsuz etkilendiği gözlemlenmiştir. Küçükbaş hayvanlarda, rotavirüslerin özellikle neonatal kuzularda enterit ve ishale neden olduğu bilinmektedir (Gazal ve ark 2011, Martella ve ark 2015).

*Rotavirus* ile enfekte olan kuzular genellikle ciddi ve hayatı tehdit eden ishalden muzdariptir. Histolojik olarak ince bağırsakta kısalma ve künt villuslar vardır. Kolumnar epitel hücreleri kriptlerden gelen küboidal veya skuamöz hücrelerle yer değiştirir ve lamina propriada enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu görülür (Ramig 2004, Tarik ve Muhsen 2023). Virüs ince bağırsakta tam olarak villuslardaki olgun enterositlerde replike olur, viral replikasyonun bir sonucu olarak lizis meydana gelir. Lizise uğrayan olgun enterositlerin yerini villus kriptlerinden olgunlaşmamış enterositler alır. Hücre lizisi gerçekleştiğinde protein hücrelere bağlanır ve bağırsak lümenine klor salgılanmasına neden olarak ozmotik ishale yol açar (King ve ark 2011). Sıvı emilimi ve salgılanması arasındaki denge değişerek ince bağırsakta sıvı artışına yol açar. Ayrıca olgun enterositlerin kaybı sonucunda bikarbonat, sodyum, klor, potasyum ve suyun sistematik olarak yetersizliği ortaya çıkar ve bu da asidoza yol açar. Ayrıca olgun enterositlerin kaybı sütün emiliminin azalmasına neden olur, sindirilmemiş süt mikroflora tarafından fermente edilir, bu da asidoza neden olur ve

olgun enterositlerin kaybı nedeniyle düşük laktaz enzimi oluşur. Dolayısıyla ozmotik sistemin bozulmasıyla bağırsak lümeninde sıvı birikimine yol açar (Jakobsson 2013).

Ruminantlarda neonatal dönemde ishalle birlikte şiddetli hastalık gelişir ve ölüm oranı %1-50 arasında değişir. Ölüm, virüsün patojenik etkisinin doğrudan etkilerinin bir sonucu olabilir, ancak sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da öldürücü olabilir. Bu, her viral suşun virülans belirleyicilerine ve etkilenen her hayvandaki bireysel faktörlere, örneğin immünolojik yeterliliğine bağlıdır (Munoz ve ark 1996). Hastalığın perakut vakalarında ani ölüm tek bulgu olabilir. Kuzularda, hastalığın en belirgin belirtisi ishaldir. İshalli dışkı; beyaz, sarı veya şiddetli vakalarda kanamalı olabilir. Genellikle enfeksiyondan 48 saat sonra ortaya çıkar ve zayıflama veya dehidrasyon nedeniyle ölüme yol açabilir. İshalle birlikte klinik belirtiler arasında; anoreksi, depresyon ve abdominal ağrı yer alır. Etkilenen bir hayvanın ölümü, önlenemeyen ishalin neden olduğu aşırı dehidrasyon ve protein ve elektrolit kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Çoğu vakada (uygun destekleyici tedavi başlatılırsa), klinik belirtilerin başlamasından sonraki 3-9 gün içinde iyileşme görülebilir. Uzun süreli vakalarda, büyüme geriliği, yem alımında ve yemden yararlanmada azalma meydana gelebilir (Gazal ve ark 2011, Chatzopoulos ve ark 2013).

Rotavirüsün klinik semptomları tanı hakkında önemli ipuçları verirler. Dışkı örneklerinden elde edilen rotavirüs antijenleri veya kan serumundan elde edilen rotavirüs antikoları, elektron mikroskobu, immünohistokimyasal inceleme, lateks aglütinasyon testi, immünofloresan testi, Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) testi, Polimeraz zincir Rekombinasyon (PCR) testi ve protein elektroforez testleri virüs izolasyonu için sıklıkla kullanılan testlerdir. Organizma, dışkı örneklerinden elektron mikroskobu ile doğrudan tanımlanabilir. Günümüzde dışkıdaki viral antijenlerin teşhisinin ilk aşamasında hızlı ve ucuz bir teşhis yöntemi olarak ELISA veya lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Kesin teşhis immünofloresan testi ile yapılır (Chatzopoulos ve ark 2013, Güneş ve ark 2015, Tarik ve Muhsen 2023).

Rotaviral enfeksiyonlar için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi, destekleyici bakımın sağlanması ve klinik belirtilerin ve potansiyel komplikasyonların yönetilmesine dayanmaktadır. Kuzularda, ishalden kaynaklanan kayıpları yerine koymak, asidozu düzeltmek ve elektrolit dengesizliğini gidermek için sıvı-elektrolit

uygulamaları esastır (Lorenz ve ark 2011). Yeni doğan hayvanlarda sıvıların uygulanması özofagus kateteri aracılığıyla gerçekleştirilebilir; yaşı daha büyüklerde intravenöz uygulama tercih edilir. Hazırlanmış virüs nötralize edici antikorların ağızdan verilmesi iyileşmeyi destekleyebilir ve klinik belirtilerin şiddetinin azalmasına katkıda bulunabilir (Hurley ve Theil 2011). Probiyotiklerin ek olarak uygulanmasının da hızlı iyileşmeyi desteklediği gösterilmiştir, ancak potansiyel etki mekanizmaları net değildir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunda, antimikrobiyal ajanlar uygulanmalıdır. Gebe koyunlara, doğumdan 10-8 ve 4-2 hafta önce inaktive edilmiş sığır rotavirüs aşılı ile iki kez aşı yapılmalıdır. Neonatal kuzulara yeterli kolostrum verilmeli ve hijyenik önlemler alınmalıdır (Hurley ve Theil 2011, Güneş ve ark 2015, Tarık ve Muhsen 2023).

### 1.1.5. Cryptosporidiosis

Cryptosporidiosis, Apicomplexa filumunda yer alan *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu, genç veya bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanların ve insanların akut veya kronik enterik hastalığıdır. *Cryptosporidium* türleri evcil hayvanların önemli bağırsak protozoonlarıdır. Cryptosporidiosis özellikle buzağı ve kuzu sağlığı yönünden ve ekonomik açıdan ciddi bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Sari ve ark 2009).

Cryptosporidiosis, zoonoz ve protozoal bir hastalıktır. *Cryptosporidium* dünya çapında bir koksidiyal protozoondur ve ruminantlarda neonatal diyare ile ilişkili başlıca enteropatojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hayvanlarda morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra, kuzu ve buzağılardaki kriptosporidiyozun insanlar için bir enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülmektedir. Ekonomik açıdan bakıldığında, özellikle kuzular ve buzağılar için ciddi bir hastalık olarak kabul edilir. *Cryptosporidium* ookistlerinin yaygınlığında en önemli faktörler sırasıyla; kirlenmiş su, kontamine gıda ve hayvan-insan kontaminasyonudur. *Cryptosporidium* ookistleri, 40°C sıcaklıkta 6 ay ve oda sıcaklığında 4 ay boyunca enfeksiyon yeteneğini korurken, 65°C sıcaklıkta bu yeteneklerini kaybetmektedirler. Bu ookistler, kediler, kemirgenler ve kontamine dışkılarından karasinekler vasıtasıyla yayılabilirler (Sari ve ark 2009, Çelik ve ark 2023). Çiftlik yönetimi, sürü büyüklüğü, çiftlik tipi ve hijyeni, yataklık tipi, kolostrumla beslenme, mevsim, ishal, yaş ve kontaminasyon kaynakları (örn. su)

gibi risk faktörleri evcil hayvanlarda *Cryptosporidium* spp. yayılımında rol oynamaktadır (Sari ve ark 2009).

*Cryptosporidium* ilk olarak 1907 yılında Tyzzer tarafından laboratuvar farelerinin mide bezlerinde görülmüş ve *Cryptosporidium muris* olarak adlandırılmıştır. İkinci bir tür olan *Cryptosporidium parvum* ise 1912 yılında Tyzzer tarafından laboratuvar farelerinin ince bağırsaklarında bulunarak adlandırılmıştır (Fayer 2004). Kriptosporidyumlar birçok türleri olan protozoonlardır. On altı *Cryptosporidium* türünün enfeksiyona neden olduğu doğrulanmıştır. Memelilerde (*C. parvum*, *C. muris*, *C. andersoni*, *C. canis*, *C. felis*, *C. suis*, *C. wrairi*, *C. bovis*, *C. hominis*), kanatlılarda (*C. meleagridis*, *C. baileyi*, *C. galli*), sürüngenlerde (*C. serpentis*, *C. saurophilum*) ve balıklarda (*C. molnari*, *C. scophthalmi*) görülmektedir (Gerace ve ark 2019).

*Cryptosporidium parvum* insanlarda ve hayvanlarda görülen başlıca türdür. Antroponotik *C. parvum* tip I (*C. hominis*) insanlarda, *C. parvum* tip II (*C. bovis*) ise insanlarda ve hayvanlarda (özellikle geviş getiren hayvanlarda) zoonotik olarak bulunur. *C. parvum* tip II kuzularda enfeksiyona neden olur ve kuzuları deneysel olarak *C. parvum* tip I ile enfekte etmek mümkündür (Fayer 2004, Ryan ve ark 2021). Ayrıca *Cryptosporidium* etkenlerinin kuzularda *C. suis*, *C. andersoni*, *C. bovis* benzeri genotip, *C. parvum* geyik genotipi, domuz genotipi ve keseli genotipi gibi farklı genotiplerinin bulunduğu bildirilmektedir (Ryan ve ark 2021).

Koyunlarda kriptosporidiosis ilk olarak Avustralya'da 1974 yılında ishalleri 1-3 haftalık kuzularda tanımlanmıştır. Ancak, 1980'lerin başında kuzularda ishallerin birincil etiyolojik ajanı olarak rolü deneysel ve doğal enfeksiyonlar üzerine yapılan çalışmalarda onaylanmıştır. Daha sonra, Amerika, Kanada, İran, Trinidad Tobago, İspanya ve İtalya gibi farklı ülkelerde enfeksiyon %4-85 değişen oranlarda prevalans rapor edilmiştir (Navarro ve ark 2018, Ryan ve ark 2021).

Cryptosporidiosis, genellikle yenidoğan ruminantlarda, özellikle kuzu ve oğlaklarda *C. parvum*'un etkisiyle enfeksiyon oluşturur. Kriptosporidiosis, belirgin klinik semptomları arasında yer alan ishallerin baskın olduğu bir enfeksiyöz hastalıktır. Bu hastalığa tipik olarak 1-5 haftalık yaş aralığındaki hayvanlar daha sık maruz kalmaktadır. Özellikle 5-12 günlük kuzular, enfeksiyon sonucu ortaya çıkan çok

sayıda ookist (parazitlerin dökülen sporlarının kist hali) dökülmesi ile karakterize hafif veya şiddetli ishalin en duyarlı olanlarıdır. Bu semptomlara ek olarak, depresyon, iştahsızlık, dehidrasyon, süt alımında azalma, büyüme geriliği, kilo kaybı, solunum sayısında artış, yavaş yürüyüş ve anoreksi gibi klinik bulgular da sıkça görülmektedir. Enfekte kuzu ve oğlaklarda sıvı kaybı nedeniyle dehidrasyon, eksikozis, hipoglisemi ve asidozis ile birlikte, gözlerin orbita çukurluğuna inmesi ve vücut ısısında düşüşler görülmektedir (Ulutaş ve Voyvoda 2004, Çelik ve ark 2023). Kuzularda hastalığın klinik seyri, buzağılardakine benzer ve etkenin gelişme süresi genellikle 3-4 gündür. Ancak, nadiren 2 günlük kuzularda da hastalığın görüldüğü rapor edilmiştir. Salgınlardan kaynaklı semptomlar en fazla iki hafta sürer (Paraud ve Chartier 2012).

*Cryptosporidium parvum*, intestinal villus atrofisi ile ilişkilendirilen bir enfeksiyon olan intestinal Cryptosporidiosis'e neden olmaktadır. Bu durumda villuslarda yapışmalar, Lieberkühn kriptlerinde hipertrofi ve mukoza epitelinde değişiklikler meydana gelebilir. *Cryptosporidium*, genellikle ileumda ve bağırsakların distal yarısında yerleşirken, sekum ve kolonda nadir bulunur (Ulutaş ve Voyvoda 2004, Sari ve ark 2009, Paraud ve Chartier 2012).

Türkiye'de kuzularda cryptosporidiosis ile ilgili yapılan çalışmalardan, hastalığın morbiditesinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda cryptosporidiosis'in prevalansı, Elazığ'da ishali kuzularda %12 (Özer ve ark 1990), İzmir'de ishali kuzularda %23,3 ve ishali olmayanlarda %2 (Erman ve ark 2000), Aydın'da ishali kuzularda %79,1 ve ishali olmayanlarda %18,2 (Ulutaş ve Voyvoda 2004), Kars'ta neonatal ishali kuzularda %21,05 (Gökçe ve ark 2010) ve %38,8 (Sari ve ark 2009), Van'da ise koyunlarda %13,2 (Çiçek ve ark 2008) oranında yaygınlık tespit edilmiştir.

## **1.2. C-Reaktif Protein**

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından üretilen ve inflamatuvar yanıtla birlikte artan bir akut faz proteindir (Kehl ve ark 2012). CRP ilk olarak 1930'da Tillet ve Frances tarafından, akut olarak pnömokok pnömonisi ile enfekte hastaların serumlarında Streptococcus pneumoniae'nin polisakkarit yapısındaki C maddesi ile birleştiğinde bir çökelti oluşturan bir madde olarak saptandı. Daha sonra, bu reaksiyonun pnömokok pnömonisine özgü olmadığı, ancak diğer çeşitli akut

enfeksiyonlarda da bulunabileceği anlaşılmıştır. Bu, vücudun inflamatuvar durumlara verdiği kimyasal tepkinin erken kanıtı olarak kabul edilir ve diğer “akut faz proteinleri” olarak adlandırılanların karakterine sahiptir. Birçok akut faz proteini gibi, CRP de normal olarak serumda eser seviyelerde bulunur, ancak çeşitli enfeksiyöz veya inflamatuvar koşullara yanıt olarak hızlı ve dramatik bir şekilde artar. Keşfedilmesinden bu yana, CRP, gizli inflamasyon için bir tarama göstergesi, hastalık aktivitesinin bir belirteci ve bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda, CRP'yi ölçmek için daha hızlı ve kesin yöntemlerin bulunmasıyla pratik klinik kullanım için yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır (Clyne ve Olshaker 1999, Çayakar 2019).

### **1.2.1. CRP'nin Biyokimyası ve Fizyolojisi**

CRP ana kaynak olarak hepatositler tarafından sentezlenmesine karşın lenfosit, monosit, adiposit, nöron, akciğer epiteli, aterosklerotik plak, böbreğin glomerul ve tübüler hücreleri tarafından lokal olarak da üretildiği gösterilmiştir. Bu nedenle teorik olarak karaciğer yetmezliğinde beklentinin altında yükselme ile karşılaşabileceğini unutmamak gerekir (Çayakar 2019). Non-kovalent bağlı, 118 kDa ağırlığında, beş özdeş alt birimden oluşan pentamerik bir proteindir. Enfeksiyon veya doku iltihabına yanıt olarak, CRP üretimi sitokinler, özellikle IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü tarafından uyarılır (Clyne ve Olshaker 1999).

Sağlıklı hayvanlarda normal değer 10 mg/L'den azdır; ancak hastalık durumlarında bu seviye ilk 6-8 saatte yükselir ve yaklaşık 48 saat sonra 350-400 mg/L'ye yaklaşan doruk seviyelere ulaşabilir. CRP'nin fonksiyonel özellikleri, klasik komplemanı aktive etme kabiliyetini ve fagositik hücrelerin fonksiyonunu modüle etme kabiliyetini içerir. Ayrıca CRP'nin enfeksiyöz ajanların ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda da rolü vardır. İnflamasyon veya doku tahribatının çözülmesi üzerine, CRP seviyeleri 4-9 saat olarak tahmin edilen bir eliminasyon yarı ömrü ile hızla düşer. Bu hızlı postinflamatuvar düşüş, onu hastalık aktivitesi için bir belirteç olarak daha faydalı kılar (Clyne ve Olshaker 1999).

Eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) aksine, CRP inflamatuvar uyarılara yanıt olarak daha hızlı yükselir ve daha erken pik yapar. Ayrıca, uyarıların çözülmesi üzerine normal seviyelere daha hızlı dönerken, klinik iyileşmeye rağmen ESR birkaç hafta boyunca normale dönmeyebilir. CRP seviyeleri anemi, polisitemi, protein

seviyeleri, kırmızı kan hücresi şekli, hastanın yaşı veya cinsiyetinden etkilenmez. Tüm bu faktörlerin ESR'yi etkilediği bulunmuştur ve bazılarının CRP'nin akut inflamasyon ve doku hasarını izlemek için daha iyi bir test olduğu sonucuna varmasına yol açmıştır (Clyne ve Olshaker 1999, Şişman ve ark 2007).

### 1.2.2. Ölçüm Yöntemleri

**Spektrofotometrik İmmünoturbidimetrik Metot:** Bir fotometre ve/veya spektrofotometrede turbidimetrik ölçümleri kolay yapılır. Proteinli maddeler tipik olarak spektrofotometrik tekniklerden biri olan turbidimetri kullanılarak ölçülürler. İmmünoturbidimetri, antikorları kullanan teknikleri ifade eder. Monoklonal ve poliklonal olmak üzere iki tür antikor vardır. Laboratuvar ortamlarında poliklonal antikorların kullanımı yaygındır çünkü bakteriler, virüsler, hormonlar ve bazı proteinler de dahil olmak üzere vücudun birçok yapıtaşları bir epitopy paylaşır (Uca 2019).

**Partikül Bazlı Turbidimetrik İmmünolojik Test Teknolojisi (PETIA):** CRP'nin daha doğru ölçümü için partikül bazlı turbidimetrik immünoassay teknolojisini (PETIA) kullanır. Aglütinasyon, numunedeki CRP ile lateks partikülleri üzerine adsorbe edilmiş anti-CRP antikoru arasındaki antijen-antikor reaksiyonunun bir sonucu olarak gerçekleşir. Numunedeki CRP miktarı, bu aglütinasyonun varlığına işaret eden absorbans değişim oranını belirler (Uca 2019).

**İmmünofluorometrik Metot:** Genellikle az yer kaplayan masaüstü veya taşınabilir cihazlarda kullanılır ve hızlı bir şekilde sonuç verir. Sistem ışık kaynağı olarak bir lazer (637 nm, 2,5 mV) kullanır. Test/kontrol alanlarının cihazda depolanan kalibrasyon grafiği ile karşılaştırılması, cihazın numunedeki CRP miktarını otomatik olarak hesaplamasını sağlar (Uca 2019).

**Partikül Bazlı Nefelometrik İmmünolojik Test Teknolojisi (PENIA):** C-reaktif protein seviyesini ölçmek için lateksle güçlendirilmiş nefelometri kullanır. Çözünür bir analit ile polistiren partiküllere bağlı ilgili antijen veya antikor arasındaki reaksiyon, esasen partikül bazlı testlerin temelini oluşturur (Uca 2019).

ELISA Metodu: İnsan CRP katı fazlı, sandviç ELISA'nın (enzime bağlı immünosorbent deneyi) amacı, bir çift tamamlayıcı/spesifik antikor arasında ne kadar hedefin bağlandığını ölçerek serumda konsantrasyonu belirlemektir (Uca 2019).

### **1.2.3. Klinik Kullanımı**

Yangı sürecinde serum ve plazmada yüksek seviyede bulunan C-reaktif protein (CRP), romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çeşitli vaskülitik sendromlar gibi kronik inflamatuvar durumların alevlenmelerinin izlenmesinde faydalı olduğu belirlenmiştir. Bu protein, enfeksiyon, akut ve kronik inflamatuvar durumların hassas bir belirteci olarak görev yapar. Aterosklerozun şiddeti ve genişliği ile korelasyonu olan serum CRP düzeyi, kalp kasının nekroz olmadığı kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir belirteç olarak ortaya çıkar. Ayrıca, akut miyokard infarktüsü (AMI) durumunda, dolaşımdaki CRP seviyesinin infarkt genişliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. CRP'nin apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesine katkı sağlayarak hasarlı dokunun yapısını ve işlevini onarmada önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Şişman ve ark 2007). Öte yandan, trombotik olaylara yönelik risklerin önceden belirlenmesinde CRP seviyelerinin kullanıldığı da bildirilmiştir (Clyne ve Olshaker 1999, Bayraktar 2014). CRP seviyelerinin stres, laktasyon dönemi, gebelik süreci, mastitis ve akut enfeksiyonlar gibi durumlarda değişken derecelerde yükseldiği gözlenmiştir. Enfeksiyöz hastalıkların klinik belirtilerinin ortaya çıkmadan önce, enfeksiyöz etkenlerin varlığında CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, CRP'nin ruminantların sağlığının değerlendirilmesi ve hastalıkların erken teşhisinde faydalı bir belirteç olabileceği önerilmiştir. Yenidoğan ruminantlarda, kolostrum almadan önce ve sonra CRP seviyeleri incelenmiş, kolostrum alımından bir gün sonra serum CRP seviyesinin öncesine kıyasla önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir. CRP'nin bireysel dirençte etkili bir bileşen olduğu ve ruminantlarda özellikle de yeni doğanlarda bazı mikroorganizmaların eliminasyonunda ve immün savunmada yardımcı bir faktör olduğu vurgulanmıştır (Coşkun ve Şen 2011).

### **1.3. Kalp Biyobelirteçleri**

Yenidoğanlarda klinik, elektrolitler, akut faz proteinleri ve kardiyovasküler biyobelirteçlerdeki değişikliklerin belirlenmesi, veteriner hekimlerin hastalıkların ayırıcı tanısını koymasına, hastalığın şiddetini değerlendirmesine ve uygun tedavi stratejisini uygulamasına yardımcı olur. Ruminantlarda fizyolojik, hematolojik,

biyokimyasal ve kardiyovasküler profillerin çoğunda yaşa bağlı değişiklikler vurgulanmıştır (Piccione ve ark 2010, Abdolvahabi ve ark 2016). Kolostrum alımının çeşitli serum biyokimyasal parametrelerinin ve makromineralerin konsantrasyonları üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (Piccione ve ark 2010, Samimi 2019).

Genel olarak, miyokardiyal hasarın tanınmasında, uzun bir süre boyunca CK ve miyokardiyal izoenzimi CK-MB testleri kullanıldı ve bu testler akut miyokardiyal hasarın enzimatik belirteçlerini saptamak için altın standart olarak kabul edildi. Bu sonuçlar LDH, AST, ALT ve miyogloblin seviyeleri gibi diğer verilerle desteklendi (Adams ve ark 1993). Daha sonraki araştırmalar, cTn-I ölçümlerinin akut miyokardiyal hasarın tespitinde daha değerli olabileceğini göstermektedir (Apple 1999, Bayraktar 2014). Ancak güncel olarak hem beşeri hem de veteriner sahada natriüretik peptitlerden NT-proBNP de kalp hasarında önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir. Özellikle venöz tromboemboli (VTE) ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tanısı ve takibinde kullanılan DD'de insan hekimliğinde rutinde sıklıkla kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte de özellikle kedi ve köpeklerde kardiyak biyomarkırlarla birlikte kullanım alanına girmiştir (Adams ve ark 1993, Apple 1999, Er ve Ok 2015).

### **1.3.1. Aspartat Aminotransferaz**

Aspartat aminotransferaz (AST), L-aspartat ve 2-oxoglutarat'ın oksaloasetat ve glutamata transaminasyonunu katalize eden oda ısısında nispeten stabil olan bir enzimdir. Aspartat aminotransferaz'ın stozolik (AST1) ve mitokondrial (AST2) iki izoenziminin çok sayıda formları vardır (Aykuş 2010).

Kalp kasında yüksek miktarda bulunması nedeniyle ilk kez 1954 yılında akut miyokardiyal infarktüs (AMI) vakalarında belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bununla birlikte AST, kalp kasından başka hepatositlerde ve iskelet kasında yüksek konsantrasyonlarda, böbrek, beyin, pankreas ve eritrositlerde daha az konsantrasyonlarda bulunuyor olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. (Aykuş 2010, Bayraktar 2014).

Tüm hayvanlarda AST, yumuşak doku nekrozunun nonspesifik indikatörüdür. Köpek ve kedilerde karaciğer hastalıklarının teşhisinde, ALT (alanin aminotransferaz) tamamıyla karaciğer spesifik olduğundan, AST' den daha üstündür. Karaciğer

bozukluklarında AST aktivitesindeki artış, ALT'den daha azdır. CK aktivitesinde artışa neden olan tüm müsküler bozukluklar, aynı zamanda AST aktivitesinde de artışa yol açar. Ancak AST aktivitesindeki artış CK'dan daha azdır ve daha yavaş yükselir. Aktivite, genellikle 12-24 saat sonra pik oluşturur ve 5-6 gün sürer. At ve sgrlarda AST'nin dolaşımdaki yarı ömrü nispeten uzundur ve müsküler nekrozis veya karaciğer hasarını takiben, yüksek aktivitesi 7-10 gün sürebilir. Genellikle yaygın kas dejenerasyonları ve şiddetli karaciğer hastalıkları daha yüksek AST aktivitesine neden olmaktadır (Aykuş 2010).

Köpek ve kedilerde bakteriyel endokarditis, dirofilariazis, aortik trombozis ve miyokardiyal enfarktüs nedeniyle gelişen kardiyak işemi AST aktivitesinde yükselmeye neden olur. Travma, nekrozis, dejenerasyon veya neoplazi nedeniyle gelişen diğer kardiyomiyopatiler de düşük seviyelerde AST artışına neden olur. (Aykuş 2010).

### **1.3.2. Kreatin Kinaz**

Kreatin kinaz (CK), iskelet kası, kalp kası, düz kas ve beyinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunan, bağırsak, karaciğer ve dalak gibi çeşitli organlarda daha az miktarda bulunan bir enzimdir Kreatin kinaz izoenzimleri, miyositlerin sitozolünde sentezlenen 39 000 ile 42 000 D alt biriminden oluşan dimerlerdir. CK, ATP'den kreatine yüksek enerjili fosfat transferini katalize ederek kreatin fosfat üretir. CK'nın 3 tip izoenzimi vardır, bunlar; iki M alt birimi (CK-MM), iki B alt birimi (CK-BB) veya bir M ve bir B alt biriminden (CK-MB) oluşur. Tek alt birimler enzimatik olarak inaktiftir. M veya B alt birimlerinden oluşmayan benzersiz bir dimerik mitokondriyal form da mevcuttur. CK-BB en çok beyinde, CK-MM izgili kasta ve CK-MB kalpte bulunur (Adams ve ark 1993). Deney hayvanlarında, CK klirensi kalp hızı, kan basıncı veya kardiyak outputtaki değişikliklerden etkilenmez. CK idrarla atılmaz ve düzeyleri deney hayvanlarında renal veya hepatik kan akışındaki değişiklikler durumu değiştirmez (Adams ve ark 1993, Özkanlar ve Akçay 2014).

CK, kan biyokimya testleri analizleriyle akut miyokardiyal enfarktüs, rabdomyolizis, müsküler distrofi, serebral paraliz ve travma gibi beyin dokusu hasarının belirlenmesinde belirteç olarak kullanılır (Apple 1999, Bayraktar 2014).

### 1.3.3. Kreatin Kinaz-MB

CK-MB, miyokardiyumda daha fazla miktarda bulunmaktadır. Kalp kasındaki total CK aktivitesinin %10-20'sini CK-MB oluştururken bu oran iskelet kasında %2'dir. Miyokardiyal bir hasar oluştuktan sonra miyositlerde CK-MB sentezinde belirgin bir artış görülürken, total CK'da bir azalma söz konusu olabilir. CK-MB deki bu değişiklikler hastalığın başlangıcından itibaren birkaç hafta süresince ventriküler miyokardiyumdaki CK-MB miktarında önemli bir artışa neden olabilir. Dolaşımdaki CK-MB'nin kalbe spesifikliği %100 değildir. Çünkü CK-MB miktarı iskelet kasında, akciğerlerde, barsaklarda ve dalaktaki bir hasardan dolayı da artabilir. Kalpteki yüksek konsantrasyonu nedeniyle kalp krizlerinin teşhisinde ana belirteç görevi görür. CK-MB seviyesi toplam CK seviyesinin %5'ini oluşturuyorsa, kalp krizinin meydana geldiği varsayılır. Troponinlerle karşılaştırıldığında, CK-MB hayvanlarda daha az tercih edilen bir belirteç olduğu görülmektedir (Apple 1999, Bayraktar 2014, Özkanlar ve Akçay 2014).

Akut miyokard enfarktüsü için biyobelirteç olarak uzun süre CK-MB kullanılmaktaydı. Son çalışmalara göre, CK-MB'nin biyobelirteç olarak kullanımına ilişkin bazı endişeler vardır. Kardiyak spesifik troponinler gibi diğer ölçümlerle karşılaştırıldığında, daha az özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (Parlatır 2019).

Sonuç olarak, hem kalp hem de iskelet kasının CK-MB içeriğinin çok sayıda hücrel olaydan etkilenen dinamik bir sürecin parçası olduğu ortaya konulmuştur. Hem hastalıklı hem de kronik egzersizli iskelet kasındaki CK-MB, kalp kasına benzer konsantrasyonlarda bulunur ve kalp için %100 spesifik değildir. Bu nedenle, artmış serum CK-MB konsantrasyonları dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve klinik bulgularla birlikte ele alınmalıdır (Apple 1999).

### 1.3.4. Kardiyak Troponin I

Kardiyak troponinler (cTn), kardiyomiyosit hasarına özgü biyobelirteçlerdir (Liquori ve ark 2014). Miyosit yıkımı ve membran hasarı durumlarında serbest kardiyak troponinler yüksek konsantrasyonlarda kan dolaşımına salınır. Bu süreçte yapısal olarak bağlı troponinlerin yavaş ve sürekli salınımı gözlemlenir, bu da sürekli yükselen serum konsantrasyonunun nedenini açıklar. Köpek serumunda cTn-I'nin

saptanma süresi insanlara göre daha hızlı olup, deneysel miyokardiyal infarktüstten sonra 10-16 saatte pik seviyeye ulaşabilir (Balıkçı 2017).

Karnivor ve insan kardiyak troponinlerinin benzer amino asit dizilimlerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle insan hekimliğinde kullanılan kalp hasarı belirteçleri veteriner hekimliğinde de benzer şekilde kullanılabilir. Kardiyak troponinlerin dolaşımdaki miktarı çeşitli hastalıkların belirlenmesinde ve ek bilgi sağlamakta önemli bir gösterge olabilir (Oyama ve Solter 2004, Parlatur 2019).

Troponinler (Tn), miyokard kontraksiyonunda önemli rol oynayan aktin ve miyozin arasındaki kalsiyuma bağlı etkileşimi düzenleyen bir protein kompleksidir (Adams ve ark 1993). Bu troponinler, Tn-T, Tn-I ve Tn-C olmak üzere üç alt formda bulunur. Troponin T üçlü protein kompleksini tropomiyozine bağlar, troponin I aktin ve miyozinin bağlanmasını inhibe eder ve troponin C kalsiyuma bağlanarak sterik bir kaymaya neden olur ve TnI'nın inhibitör aktivitesini tersine çevirir. cTn-C'nin kardiyak ve düz kaslarda bulunan troponin izoformları arasında benzerlik gösterdiği ancak cTn-T ve I'nın farklı genler tarafından kodlandığı belirlenmiştir. Özellikle renal disfonksiyon dışında cTn-T ve I'nın özgünlük ve duyarlılıklarının benzer olduğu ve miyokard hasarının tespitinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Adams ve ark 1993, Çelebi ve ark 2008). cTn-I'nın miyokardın dışında bulunmadığı, ancak cTn-T'nin iskelet kasında az miktarda var olduğu saptanmıştır. Ayrıca, cTn-I'nın bazı araştırmacılara göre iskelet kasında da bulunabileceği belirtilmiştir (O'brien ve ark 2006).

Kardiyomiyosit komplekslerindeki kasılma ve gevşeme hareketlerinde cTn-I'nın rol oynadığı ve kardiyak troponin komplekslerinde bulunduğu bilinmektedir. Kardiyak troponinlerin amino asit sekansları, çapraz reaksiyon verme durumu olmadığından kalp kasında bulunan izoformundan farklılık gösterir. Kardiyak troponinler normalde aktin filamentine bağlı olarak bulunur ve sitozol içerisinde düşük miktarlarda seyredir. Ancak kardiyomiyositlerde meydana gelen hasarlar sonucunda kardiyak troponin I hücre dışı alana salınır ve bu durum kalp hasarının varlığını gösterebilir (O'brien ve ark 2006).

cTn-I, kardiyak kaslarda bulunur ve miyokardiyal hasarın derecesine bağlı olarak dolaşıma salınır. Yapılan çalışmalar, cTn-I'nın kalp yetmezliği, konjenital kalp

hastalıkları, miyokardiyal enfarktüsler ve çeşitli aritmiler gibi durumlarda arttığını göstermiştir. Ayrıca mitral kapak yetmezlikleri, dilate kardiyomyopati, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati gibi durumlarda da cTn-I'nın kullanılabileceği belirtilmiştir (Oyama ve Solter 2004, Balıkçı 2017).

#### **1.4. N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid**

Natriüretik peptid hormonları, kalp, beyin ve diğer organlarda sentezlenen nörohormonlardır. Natriüretik peptid ailesi üç peptidden oluşur. Bunlar; atriyal natriüretik peptid, beyin natriüretik peptidi ve C-tipi natriüretik peptiddir. Her biri için öncü prohormon ayrı bir gen tarafından kodlanır. Her bir peptidin dokuya özgü dağılımı ve düzenlenmesi benzersizdir (Levin ve ark 1998, Demirtaş ve ark 2016).

Atriyal natriüretik peptid (ANP) öncelikle kardiyak atriyumda üretilir. Endotelin, arginin vazopressin ve katekolaminler gibi çeşitli hormonlar ve nörotransmitterler doğrudan atriyal natriüretik peptidin salgılanmasını uyarır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atriyal duvar gerilimi, salınımı için baskın uyarıcıdır. Normal yetişkinlerde ventriküler doku tarafından çok az atriyal natriüretik peptid üretilir, ancak fetüslerin ve yenidoğanların ventriküler dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde bulunur. Atriyal natriüretik peptid geni böbrekte de ifade edilir ve burada öncülün alternatif işlenmesi ürodilatin adı verilen 32 amino asitli bir peptid üretir. Ürodilatin böbrekte sodyum ve su kullanımının yerel olarak düzenlenmesi için önemli olabilir (Levin ve ark 1998).

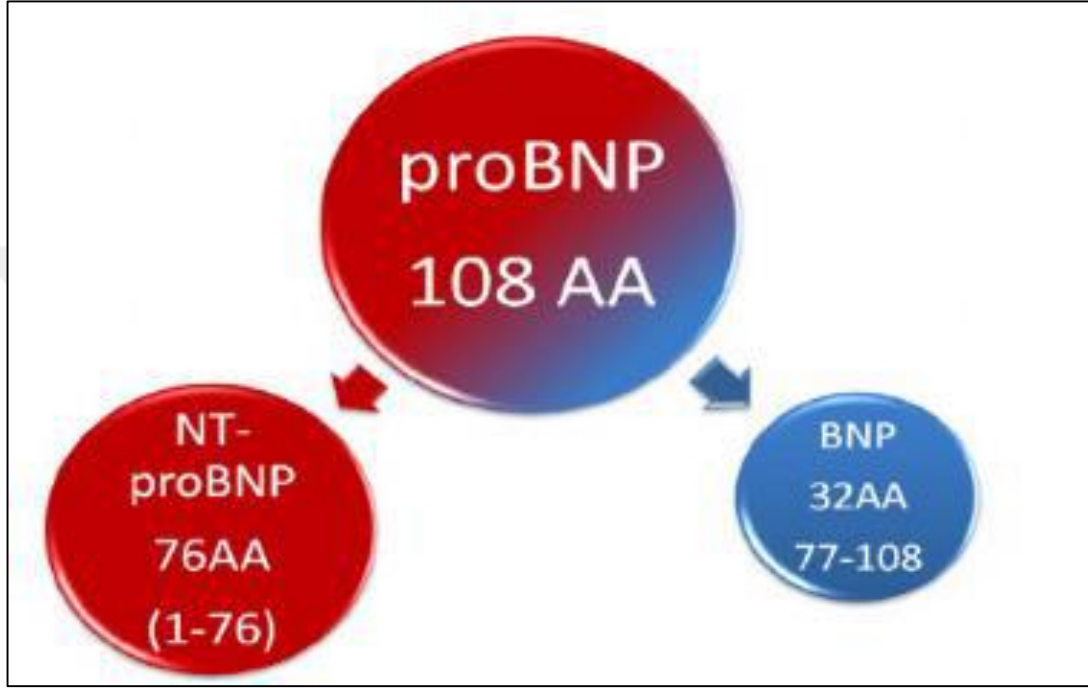
Beyin tipi natriüretik peptid (BNP), ilk olarak 1988 yılında domuz beyninden izole edildikten sonra tanımlanmıştır. Ancak, kısa süre sonra esas olarak kalpten kaynaklandığı ve bir kardiyak hormonunu temsil ettiği görülmüştür. BNP, atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve ürodilatin gibi yapısal olarak benzer diğer peptitlerle birlikte natriüretik peptid ailesine aittir. Natriüretik peptitlerin ortak özelliği, 17 amino asitli bir halka ve iki sistein molekülü arasında bir disülfid köprüsünden oluşan karakteristik bir biyokimyasal yapıya sahip olmalarıdır. BNP sentezi ve salgılanmasının ana kaynağı ventriküler miyokardiyumdur. ANP granüllerde depolanır ve stimülasyondan hemen sonra salınabilirken, BNP granüllerde sadece küçük miktarlarda depolanır. BNP, 108 amino asit içeren bir ön hormon (proBNP) olarak sentezlenir. Dolaşıma salındıktan sonra eşit oranlarda C-terminal

parçasını temsil eden biyolojik olarak aktif 32 amino asit BNP'ye ve biyolojik olarak inaktif 76 amino asit N-terminal parçasına (NT-proBNP) ayrılır. Her iki molekül de sürekli olarak salınır ve kanda tespit edilebilir. Artan BNP ve NT-proBNP sentezi ve salgılanması için ana uyarıcı miyokardiyal duvar hasardır. Ayrıca miyokardiyal iskemi ve diğer nörohormonlar ve sitokinlerle endokrin (parakrin) modülasyon gibi faktörler de önemlidir. Sistemik dolaşımında BNP, natriüretik peptid reseptörü tip A (NPR-A) ile etkileşime girerek hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimine neden olarak çeşitli biyolojik etkilere aracılık eder. BNP'nin fizyolojik etkileri çok çeşitlidir natriürez/diürez, periferik vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ve sempatik sinir sisteminin (SNS) inhibisyonunu içerir. BNP, natriüretik peptid reseptörü tip C'ye (NPR-C) bağlanarak ve nötral endopeptidazlar tarafından proteoliz yoluyla plazmadan atılırken NT-proBNP esas olarak renal yolla temizlenir. Bununla birlikte, son çalışmalar NT-proBNP için başka önemli atılma mekanizmalarının da olabileceğini düşündürmektedir. BNP'nin yarılanma ömrü 20 dakika iken NT-proBNP'nin yarılanma ömrü 120 dakikadır, bu da her iki molekül eşit oranlarda salınmasına rağmen NT-proBNP serum değerlerinin neden BNP değerlerinden yaklaşık altı kat daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (de Lemos ve ark 2003, Weber ve Hamm 2006).

C-tipi natriüretik peptid (CNP) ailenin üçüncü üyesidir. İn vivo olarak 22 ve 53 amino asit uzunluğunda iki C-tipi natriüretik peptid molekülü tanımlanmıştır. Her biri tek bir pro-C-tipi natriüretik peptid öncüsünden farklı süreçlerle türetilir ve 22 amino asitlik form 53 amino asitlik formun karboksi terminal kısmında bulunur. Merkezi sinir sistemi, ön hipofiz, böbrek, vasküler endotel hücreleri ve plazmada 22-amino-asit peptid baskındır ve 53-amino-asit formundan daha güçlüdür. C-tipi natriüretik peptidin plazma konsantrasyonu çok düşüktür. Diğer ilgili peptidler arasında guanilin ve uroguanilin bulunur. Bunlar sırasıyla 15 ve 16 amino asitli peptitlerdir ve öncelikle gastrointestinal mukozada üretilirler ve burada cGMP'yi üretmek için guanilil siklazı aktive ederler. Bu peptidler bağırsak mukozası boyunca tuz ve su taşınmasını düzenleyebilir ve ayrıca bağırsak emilimi ile daha sonra böbreklerden sodyum atılımını koordine edebilirler (Levin ve ark 1998).

Beyin tipi natriüretik peptid, kalp hastalıklarını teşhis etmek için önemli bir biyobelirteçtir. İntra-kardiyak hidrostatik basınca yanıt olarak, BNP dolaşıma öncü

molekül olarak salınır. Serum proteazları onu hızla C-terminal BNP ve NT-proBNP parçalarına ayırır (Şekil 1.4). BNP, natriüresi, üre üretimini, böbrek kan akışını (glomerüler filtrasyon hızı), diyastolik fonksiyonu, sistemik vasküler direnci, kalp dolum basıncını ve dolaşımdaki anjiyotensin-aldosteron sistemi salınımını azaltır. Bu hormon genellikle kalp yetmezliği tedavisinin tanı ve gözetiminde kullanılır (İçen ve ark 2009, Er ve Ok 2015).



**Şekil 1.3.** ProBNP'nin BNP'ye ve NT-proBNP'ye ayrışmasının gösterilmesi (Baisan ve ark 2016).

Son yıllarda, özellikle NT-proBNP, veteriner hekimlikte kalp yetmezliği ve diğer kalp rahatsızlıklarının teşhisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. ProBNP, özellikle semptom göstermeyen kalp rahatsızlıklarında, semptomlar ortaya çıkmadan önce hastalık hakkında bilgi verir. Solunum ve kalp yetmezliği semptomlarının solunum sisteminden mi yoksa kalp yetmezliğinden mi kaynaklandığını belirlemek çok önemlidir. Konjestif kalp yetmezliği olan kişilerin prognozu hakkında ayrıntılar sunar ve hastaların tedaviye verdiği yanıtı değerlendirir (Uçar ve Turhan 2005, Boswood 2009).

BNP'nin kalp yetmezliğinde tanısal kullanımı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. İmmünofloresan testi ile sandviç enzim immünoassay tekniği kliniklerde tam kan ve plazmada ANP ve BNP ölçümünü mümkün kılmıştır (Oyama ve ark 2008, Boswood 2009, İçen ve ark 2009).

## 1.5. D-dimer

D-dimer, pıhtılaşma sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sonucu oluşan çapraz bağlı fibrin pıhtısının plazmin tarafından parçalanmasıyla ortaya çıkan bir fibrin parçalanma ürünüdür. Tam kanda veya plazmada ölçülebilen fibrin oluşumu ve yıkımının bir biyobelirtecidir (Özatl 2009, Karagöz ve Serdar 2013, Weitz ve ark 2017).

### 1.5.1. D-dimer'in Fizyolojisi

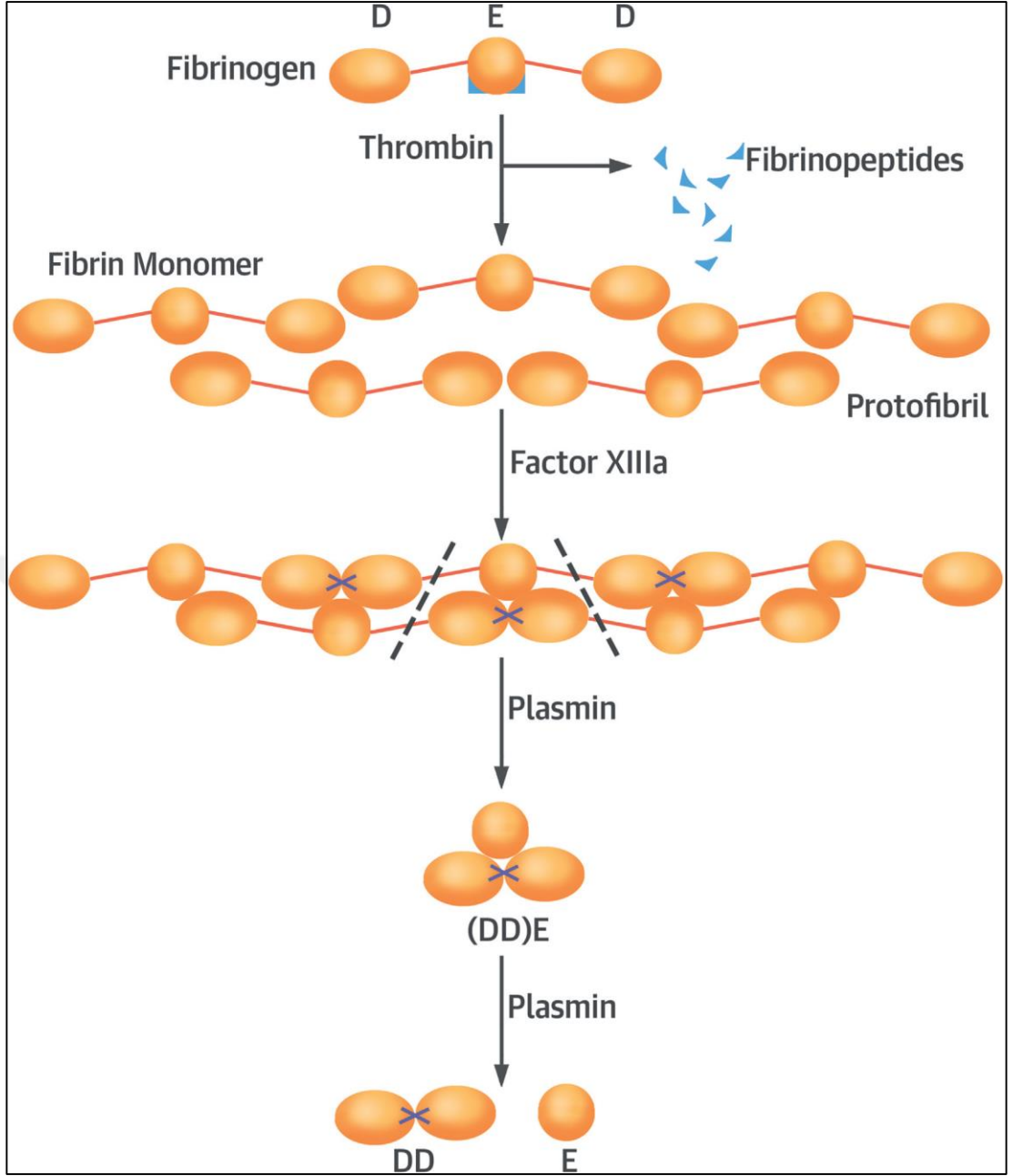
D-dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin tarafından çözünen bir yıkımlanma ürünüdür. Oluşumu için üç ana enzimin sırayla aktivitesi gereklidir. Bunlar; trombin, aktive faktör XIII (faktör XIIIa) ve plazmindir. Süreç, koagülasyon sistemindeki trombinin çözünen fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürmesiyle başlar. Fibrinojen, simetrik bir dimer yapısına sahiptir ve bu yapı disülfid bağlarıyla bir arada tutulur. Trombin, fibrin monomerlerini oluşturmak için belirli bölgeleri keser ve böylece fibrin monomerlerini bir araya getirir. Bu monomerler, çift sarmallı fibrin protofibrilleri oluşturmak için birbirlerine bağlanır. Fibrin ağı kovalent olmayan bağlarla bir arada tutulduğu için kararsızdır. Fibrin dayanıklılığı faktör XIIIa tarafından artırılır, bu faktör ise çapraz bağlı fibrin ağı üzerinde çalışır ve D-dimer ile a-polimerlerini üretir (Adam ve ark 2009, Weitz ve ark 2017).

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin plazmin tarafından parçalanması sonucunda meydana gelir. Plazmin, fibrin bağlı plazminojenin, doku plazminojen aktivatörü tarafından plazmine dönüştürülmesiyle aktif hale gelir. Plazminojen, dolaşımdayken, doku plazminojen aktivatörü tarafından fibrin yüzeyine bağlanır. Fibrin bağlı plazmin, E fragmanına bağlı çapraz bağlı bitişik D bölgelerinden kaynaklanan D-dimeri içeren bir kompleksi oluşturur (Weitz ve ark 2017).

D-dimer, plazmin tarafından çözüldükten sonra yaklaşık 8 saat boyunca plazmada dolaşır. Bu nedenle, D-dimer sadece çapraz bağlı fibrin oluştuğunda ve yıkıldığında ortaya çıkar. Bu, D-dimer'in pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonunun bir genel göstergesi ve trombotik aktivitenin dolaylı bir belirleyicisi olduğu anlamına gelir (Blombäck ve ark 1978, Özatl 2009, Weitz ve ark 2017).

**Tablo 1.2** D-dimer konsantrasyonunun artış gösterdiği durumlar (Özatl 2009, Tripodi 2011, Karagöz ve Serdar 2013).

<b>D-dimerin arttığı durumlar</b>	
<i>Fizyolojik</i>	<i>Patolojik</i>
İleri yaş	Arteriyal-venöz tromboemboli
Neonatal dönem	Yaygın damar içi koagülopati
İrk (siyah ırkta)	Malignite
Sigara içenler	Enfeksiyon
Gebelik	Orak hücreli anemi
Kısa zaman önce geçirilmiş travma ve operasyon	Atrial fibrilasyon
Hastaneye yatış	Renal ve karaciğer yetmezlikleri
Hematom	Kanser
	Konjestif kalp yetmezliği
	İskemik kardiyopati
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı



Şekil 1.4: D-Dimer Oluşumu (Weitz ve ark 2017).

### 1.5.2. Ölçüm Yöntemleri

D-dimer testleri, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan fibrin pıhtısının parçalanması sonucu ortaya çıkan D-dimer fragmanlarının tespit edilmesi esasına dayanır. Bu testlerde kullanılan monoklonal antikorlar, D-dimer fragmanlarının epitoplarına spesifik olarak bağlanır. Ancak farklı monoklonal antikorların farklı epitoplara karşı spesifitesi ve reaktivitesi, aynı kişide farklı kitlerle farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu durumun yanı sıra, ölçümlerin standardizasyonu henüz tam anlamıyla başarılı olmamıştır. Testlerin gelişimi, ilk

olarak DD-3B6 antikoruna kaplı lateks çubuklarla yapılan ölçümlerle başlamış ve ardından farklı yöntemler geliştirilmiştir (Özatl 2009, Karagöz ve Serdar 2013).

D-dimer testlerinde kullanılan çeşitli yöntemler arasında en önemlileri, ELISA, lateks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir. ELISA yöntemi, yüksek hassasiyeti nedeniyle başlangıçta tercih edilse de zaman alıcı ve maliyetli olması nedeniyle klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak son yıllarda çıkarılan hızlı ELISA kitleri ile zaman problemi ortadan kaldırılmıştır. Lateks aglütinasyon yöntemi, hızlı sonuç verme ve maliyet açısından avantaj sağlamakla birlikte spesifitesi düşüktür (Froehling ve ark 2007). Tam kan aglütinasyon testleri, uygun klinik bulguların eşliğinde VTE tanısının ortaya koymasına yardımcı olur. D-dimer ölçümünde yöntem seçimi, testin duyarlılığı, özgüllüğü, hızı ve tekrarlanabilirliği gibi faktörler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ayrıca, test sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında kullanılan monoklonal antikorların tanıdığı farklı epitoplara, yöntemin performansı, kalibrasyon standartları ve ölçüm cihazları gibi faktörlerin dikkate alınması önemlidir. Gelişen teknolojiyle birlikte, D-dimer testlerinin standartlaştırılması ve güvenilir sonuçlar elde edilmesi için ileri araştırmalara olan ihtiyaç artmaktadır. Ayrıca, bu testlerin klinik uygulamadaki değerlendirme ve kullanımı, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynar (Özatl 2009, Noyan 2012, Karagöz ve Serdar 2013).

### **1.5.3. Klinik Kullanımı**

D-dimerler, çapraz bağlı fibrin plazmin ile parçalandığında oluşan özgün fibrin parçalarıdır. Bu parçalar, sadece plazmin aktivitesini değil aynı zamanda trombin ve plazminin etkileşimini de gösterir, dolayısıyla aktif pıhtılaşma ve fibrinoliz için spesifik belirteçlerdir (Tripodi 2011).

D-dimerlerin yarılanma süreleri oldukça kısadır, yaklaşık 5 saat civarındadır. Bu durum, yakın zamandaki ve devam eden fibrinoliz aktivitesinin tespiti için kullanışlıdır. D-dimer testi, DIC durumlarında duyarlı bir test olup geleneksel fibrin parçaları ürünleri (FDPs) analizlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak, D-dimer konsantrasyonu her zaman DIC hastalarında yüksek olmayabilir ve yüksek D-dimer seviyeleri kesinlikle DIC için spesifik değildir. Yüksek D-dimer seviyeleri, tromboemboli, neoplaziler, hepatik hastalıklar, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, iç kanama ve cerrahi prosedürler gibi çeşitli durumlarla ilişkili olabilir (Özkan 2017).

D-dimerler, klinikte en sık VTE ve DIC tanısı ve takibinde kullanılır. Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE), VTE'nin farklı klinik evrelerini temsil eder. Tanı için klinik belirtiler ve semptomlar yetersiz olduğundan, objektif testler gereklidir. Bu durumlarda D-dimer testi, non-invaziv ve objektif olması nedeniyle sıkça kullanılır. Yapılan çeşitli çalışmalar, düşük riskli VTE hastalarında negatif D-dimer test sonucunun DVT'yi ekarte etmede güvenilir olduğunu ve ELISA testinin düşük ve orta riskli hastalarda güvenle DVT'yi dışlayabilecek daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Aynı şekilde, düşük riskli PE şüphesi olan hastalarda da negatif D-dimer testi, tanının şüphesini ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir (Di Nisio ve ark 2007).

D-dimer seviyeleri, VTE dışında diğer trombotik durumlar, örneğin yaygın damar içi koagülopati, orak hücreli anemi, talasemi gibi ve tablo 1.2'de verilen durumlarda da yükselebilir (Özatl 2009). Ayrıca, plazma D-dimer seviyeleri, trombozun yanı sıra fibrinolitik aktivasyonun da bir göstergesi olabilir. Plazma D-dimer seviyeleri, antikoagülan tedavi altındaki hastalarda trombojenik aktivitenin azalmasına bağlı olarak azalabilir. Bu durum, antikoagülan tedavinin etkinliğini yansıtabilir. Örneğin, artmış D-dimer seviyeleri atriyal fibrilasyonlu hastalarda yüksek tromboembolik riski gösterebilir ve bu durum bu grup hastaların antikoagülan tedavisinden en fazla fayda göreceğini gösterebilir. Benzer şekilde, kalp yetmezliği olan mekanik protez kapaklı hastalarda yüksek D-dimer ve von Willebrand faktör düzeyleri, bu hastaların embolik olaylar açısından takip edilmesini gerektirebilir (Özkan 2017).

Yaygın bir sendrom olan DIC, enfeksiyon, sepsis, tümör, travma gibi çeşitli altta yatan etkenlere bağlı olarak gelişebilen bir durumdur. Bu durumda, D-dimer seviyelerindeki artış önemli bir rol oynar. D-dimer analizleri, aynı zamanda PT artışı, trombosit sayısında azalma ve fibrinojen konsantrasyonunda azalma gibi diğer belirteçlerle birlikte kullanılır (Noyan 2012, Bağcı 2019). Bu sebeple D-dimer analizleri, köpeklerde tromboembolik hastalıklar veya DIC durumlarının tanısında önemli bir araç oluşturur (Griffin ve ark 2003, Nelson ve Andreasen 2003). Visceral leishmaniasis (VL) hastalarında düşük trombosit sayısının yüksek D-dimer seviyeleri ve artmış kanama eğilimi ile ilişkili olduğu ve bu nedenle trombosit sayısı ile D-dimer seviyesi arasında negatif bir korelasyon bulunduğu gözlemlenmiştir (Costa ve ark

2013). Lomtadze ve ark (2005), VL hastalarında hastalığın şiddetli ve ileri formlarında D-dimer seviyelerinde %95,6 oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu durum, VTE dışındaki çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde D-dimer seviyelerinin yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Balıkçı 2017).

Bu çalışmanın amacı, neonatal dönemdeki kuzularda ishalin, kardiyak enzimler, bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Bu araştırmanın hayvan materyalini Siirt Üniversitesi Hayvan Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne bağlı Hayvan Hastanesine getirilen yaşları 0-28 gün arasında değişen toplam 70 adet neonatal dönem kuzu oluşturdu. Bu çalışma, Siirt Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2022/10 numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

### 2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma materyalini oluşturan kuzular hasta (n=50) ve kontrol grubu (n=20) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Doğum anı itibariyle başlayan neonatal dönem boyunca ishal belirtisi gösteren kuzular (n=50) hasta grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bütün kuzuların yaş aralıklarının homojen ve paralel olması sağlandı. Hasta grubunu oluşturan kuzular; koyun spesifik hızlı tanı kitleri kullanılarak etken teşhisi yapılmasının ardından çalışmaya dahil edildi. Ayrıca etken tayini yapıldıktan sonra hayvan refahı açısından hasta olan kuzulara tedavi protokolü uygulandı. Kontrol grubuna dahil edilen kuzular ise doğum anını takiben klinik skorlandırmalar ışığında hiçbir hastalık belirtisi göstermeyen ve ishal olmamış kuzulardan koyun spesifik hızlı tanı kitleri kullanılarak negatif çıkanlar (n=20) seçilerek, çalışmaya dahil edildi. Kardiyak enzimler, D-dimer ve NT-proBNP parametrelerinin ishalleri ve kontrol grubunda değerlendirilirken hayvanların aynı yaş aralığında olması sağlandı.

Hasta grubuna dahil edilen hayvanların klinik muayeneleri yapılarak sağlık durumları ve dışkı skorlamaları (Güney 2023) klinik muayene formlarına kaydedildi. Klinik muayene formu, neonatal dönem kuzu ve oğlak gözleme (Batmaz, 2019) ve neonatal dönemde ishallerle seyreden hastalıklarda ayırıcı tanı tablolarına göre (Batmaz, 2019) bakılıp modifiye edilerek hazırlanmıştır. Bu form temelinde, kuzuların vücut sıcaklığı (°C), respirasyon sayısı (/dk), kalp frekansı (/dk), dışkı skoru (0-3 arası), sinirsel bulgular ve abdominal ağrı kayıt altına alındı (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2). Çalışma esnasında farklı bir sisteme ait enfeksiyonla ilişkili klinik bulgu belirtisi gösteren (respiratorik enfeksiyonlar, omfaloflebitis, ortopedik problem vb.) kuzular çalışmaya dahil edilmedi.

**Tablo 2.1** Hasta grubu kuzuların klinik muayene veri formu.

<b>Hasta Grubu Klinik Bulguları</b>											
N	Yaş	Cinsiyet	Ateş °C	Nabız sayısı P/dk	Solunum sayısı R/dk	Abdominal Ağrı	Tenesmus	Sinirsel Bulgu	Dışkı skoru	Etken	
1											
2											
3											
4											

P: Nabız sayısı, R: Solunum sayısı

**Tablo 2.2** Kuzularda dışkı skorlama tablosu (Güney 2023).

Skor	Dışkı Yapısı
0	Normal
1	Normale yakın, macunsu, puding kıvamı
2	Az şekilli, gevşek dışkı, yoğurt kıvamında
3	Sulu kıvamda, kokulu

Kontrol grubuna dahil edilen hayvanlar tamamıyla sağlıklı olan ve ishal bulgusu göstermeyen ve koyun spesifik hızlı tanı kitleri uygulanıp negatif çıkan hayvanlar arasından seçildi.

### 2.3. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

**Tablo 2.3** Çalışmada kullanılan ekipmanlar.

Malzeme	Marka	Model
Hemogram cihazı	Mindray	BC-2800Vet
Santrifüj cihazı	Hasvet	LC-04B
Hızlı test kiti 5'li ( <i>E. coli</i> , <i>Cl. perfringens</i> , Epsilon, Rotavirüs ve <i>Cryptosporidium parvum</i> )	BIOX	
Dışkı numune kabı	LP ITALIANA	
EDTA'lı tüp 3 ml	VACUTEST	
Biyokimya tüpü 5 ml	VACUTEST	
Enjektör (10 ml)	BEYBİ	
Eppendorf	ISOLAB	
Derin dondurucu	Bosch	
ELISA okuyucu	BIOTEK	TS800
ELISA yıkayıcı	Mindray	MW-12A
ETÜV	Memmert	EN50
Otomatik pipet takımı	CAPP	
Pipet uçları	CAPP	
Küvet	CAPP	

**Tablo 2.4** Biyokimyasal analizler için kullanılan kitler.

Kit	Marka	Katalog Numarası
Sheep Troponin I ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0103Sh
Sheep Aspartate aminotransferase ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0204Sh
Sheep C-reactive protein ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0163Sh
Sheep N-terminal pro-brain natriuretic peptide ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0280Sh
Sheep Creatine Kinase ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0281Sh
Sheep Creatine Kinase MB isoenzyme ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: E0197Sh
Sheep D-dimer ELISA Kit	BT LAB	Cat. No: EA0027Sh

## 2.4. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri, hem çalışma grubu hem de kontrol grubu kuzulardan bir kez olmak kaydıyla; kuzuların vena jugularislerinden usulüne uygun olarak vacutainer iğneler ile hematolojik (EDTA'lı) ve jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örneklerinden serumların ayrılması için vakit geçirmeksizin santrifüj cihazında (LC-04B, Hasvet, Türkiye) 10 dakika ve 3000 devirde santrifüj edilerek üzerinde hayvanın numarası, hangi grupta olduğu ve tarih bilgilerini içeren eppendorf tüplerine aktarıldı ve bu örnekler analiz zamanına kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Dışkı örnekleri ise rektal tuşe yöntemiyle yaklaşık 20-30 gramlık miktarlar halinde dışkı numune kabına alındı.

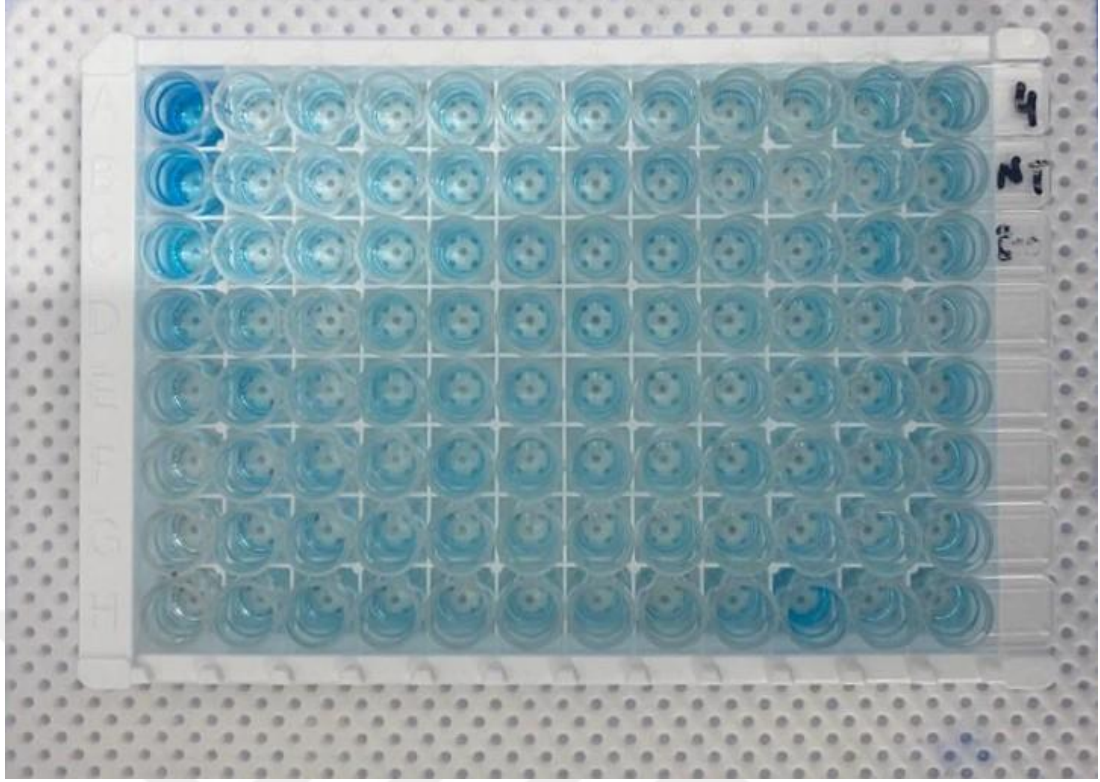
## 2.5. Laboratuvar Analizleri

İshalli kuzulardan alınan dışkı örneklerinden hızlı ELİSA kiti (immunokromatografik yöntem ile kalitatif analiz; sensitivite ve spesifite oranları %98 ve %99) ile etiyolojik etkenler (*E. coli*, *Cl. perfringens*, Epsilon, Rotavirüs ve *Cryptosporidium parvum*) tespit edildi.

Hematolojik analizler EDTA'lı tüplere alınan kanlardan yapıldı. Bu bağlamda Siirt Üniversitesi Hayvan Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne bağlı Hayvan Hastanesi Merkez Laboratuvarında otomatik kan sayım cihazı (BC-2800Vet Mindray) kullanıldı.

Serum D-dimer, NT-proBNP, Troponin-I, CRP, AST, CK ve CK-MB değerleri koyun türü spesifik ticari ELISA kitleri ile özel bir laboratuvarda ölçüldü.

Serum D-dimer (BT LAB, Cat. No: EA0027Sh), NT-proBNP (BT LAB, Cat. No: E0280Sh), Troponin-I (BT LAB, Cat. No: E0103Sh), CRP (BT LAB, Cat. No: EA0027Sh), AST (BT LAB, Cat. No: E0204Sh), CK (BT LAB, Cat. No: E0281Sh) ve CK-MB (BT LAB, Cat. No: E0197Sh) konsantrasyonlarının ölçümleri koyun türü spesifik ticari ELISA kitleri kullanılarak yapıldı. Testler, üretici firmanın önerdiği test prosedürüne uygun şekilde yapıldı.



**Şekil 2.1** NT-proBNP'ye ait bir ELİSA mikroplatt görüntüsü.

## **2.6. Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi**

Hipotez testlerinin varsayımlarının kontrolleri amacıyla; normal dağılım Shapiro-Wilk testi ve Q-Q Plot, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. İkili gruplarda (Kontrol-Hasta), ölçümleri yapılan parametrelere ait ortalamaların karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi veya Mann-Whitney U testi'nden yararlanıldı. Etkenlere göre 4 farklı grup altında incelenen parametrelerin analizlerinde ise Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı, anlamlı farklılık çıkması durumunda ileri aşama testi olarak Tukey veya Dunn testi'ne yer verildi. Verilerin tablo halinde özetlenmesinde; Ortalama±Standart Hata, Medyan (Birinci ve Üçüncü Çeyreklik), Minimum–Maksimum ölçütleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık kriteri olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi ve testlerin yürütülmesinde SPSS v26.0 istatistiksel paket programı kullanıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Klinik bulgular

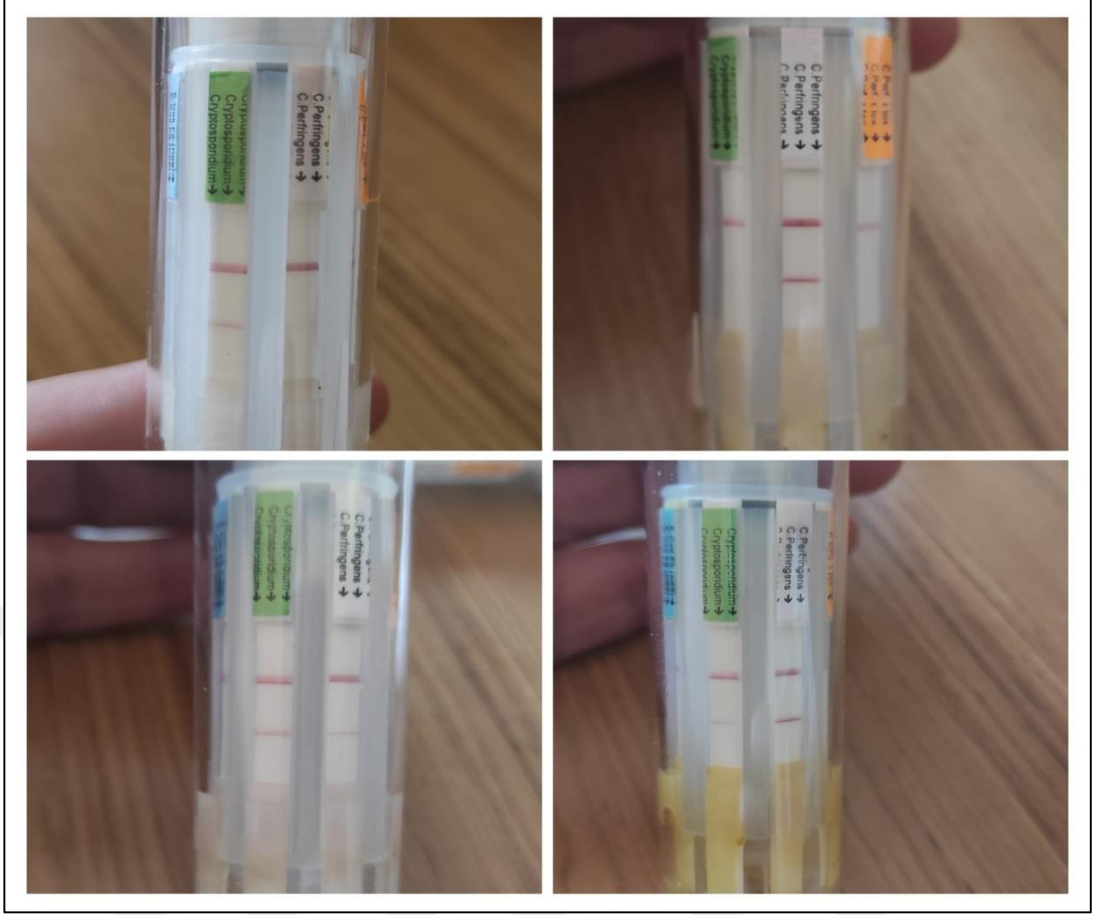
Hasta ve kontrol grubu kuzulardan klinik muayene verileri toplandı. İki grup arasında klinik muayene bulguları yönünden bakılan parametrelerden, kalp atım ve solunum sayısı, vücut sıcaklığı, yaş ve dışkı skorunun istatistiksel analizleri tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1** Klinik muayene bulgularının istatistiksel verileri.

	Grup	N	Ortalama±SH	Medyan (Q1-Q3)	Min-Max	p
P	Kontrol	20	133,40±1,29	133 (132-137)	120-140	0,415
	Hasta	50	140,40±4,11	136 (121-147)	90-240	
R	Kontrol	20	33,95±1,31	35 (28,75-38,50)	24-44	<0,001
	Hasta	50	51,42±2,00	52 (44-60)	20-80	
T	Kontrol	20	39,28±0,09	39,35 (39,0-39,6)	38,4-39,9	0,007
	Hasta	50	38,82±0,14	39,00 (38,1-39,5)	36,5-40,6	
Yaş	Kontrol	20	12,40±1,54	10 (7-18)	3-25	0,424
	Hasta	50	10,92±0,84	10 (7-15)	2-26	
Dışkı Skoru	Kontrol	20	0±0	0 (0-0)	0-0	<0,001
	Hasta	50	2,00±0,13	2 (1-3)	1-3	

P: Kalp atım sayısı, R: solunum sayısı, T: vücut sıcaklığı

Hasta grubu ortalama kalp atım sayıları (140,40±4,11), kontrol grubu ortalama kalp atım sayılarına (133,40±1,29) göre yüksek olsa da her iki grubun ortalama değerler arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Solunum sayısı bakımından hasta grubu (51,42±2,00) kuzuların ortalama değerleri kontrol grubuna (33,95±1,31) kıyasla istatistiksel olarak önemli ( $p<0,001$ ) derecede yüksek olduğu tespit edildi. Hasta kuzuların vücut sıcaklığı ortalamaları (38,82±0,14 °C) kontrol grubu ortalamalarına (39,28±0,09 °C) kıyasla düşük olmakla birlikte her iki grubun da vücut sıcaklığı ortalama değerleri normal referans aralığında (İmren 2013) olduğu tespit edildi. Her iki grubun yaş aralığı homojen dağılım göstererek istatistiksel olarak aralarında bir fark olmadığı gözlemlendi. Dışkı skoru yönünden, hasta grubunda ishalin olması, kontrol grubunda ise normal dışkı olması nedeniyle istatistiksel olarak önemli ( $p<0,001$ ) bir fark olduğu gözlemlendi.



**Şekil 3.1** Hasta grubu bazı kuzulara ait dışkı hızlı test kitleri sonuçları.

Çalışma grubunu oluşturan hasta kuzuların dışkılarındaki etkenler, hızlı ishal test kitleri kullanılarak belirlendi (Şekil 3.1). Belirlenen etkenlere göre hasta grubu kuzulardan oluşan gruplandırma tablo 3.2’de verilmiştir.

**Tablo 3.2** Hasta kuzuların patojen etkenlere göre gruplandırılması.

Grup	Hasta grupları	N	
I	<i>Cl. perfringes</i>	19	38%
II	<i>Cryptosporodium parvum</i>	8	16%
III	<i>Cl. perfringes</i> +Epsilon	11	22%
IV	<i>Cl. perfringes</i> + <i>Cryptosporodium parvum</i> Epsilon	7	14%
	<i>Cl. perfringes</i> + <i>Cryptosporodium parvum</i> +Epsilon	3	6%
	<i>Cl. perfringes</i> + <i>Cryptosporodium parvum</i> +Epsilon	1	2%
	<i>Cl. perfringes</i> + <i>E. coli</i> + <i>Rotavirus</i>	1	2%

### 3.2. Hematolojik Bulgular

Çalışmaya dahil olan hem ishalleri hem de sağlıklı kuzulardan alınan kan numunelerinden tam kan (hemogram) değerlerine bakıldı. Hemogramda WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC, PLT ve PCT parametreleri ölçüldü. Kontrol ve hasta grubunda bulunan kuzulardan elde edilen hematolojik veriler tablo 3.3'te gösterildi.

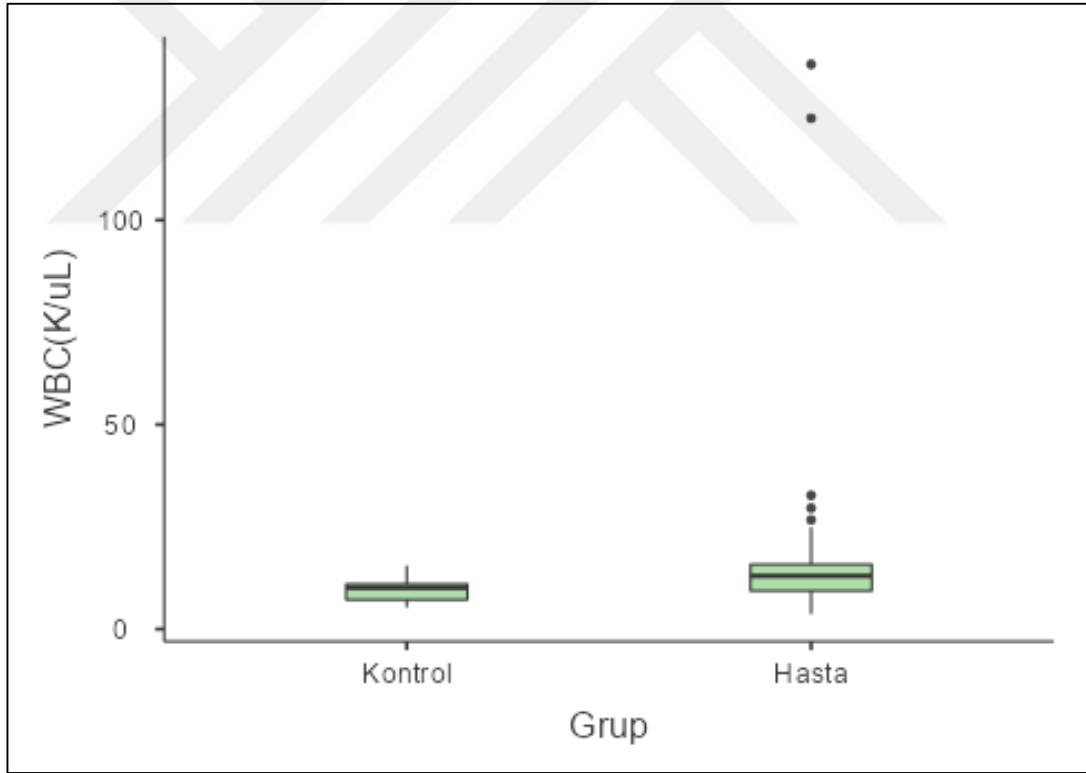
**Tablo 3.3** Hematolojik parametrelerin istatistiksel analizleri.

	Grup	N	Ortalama±SH	Medyan (Q1-Q3)	Min-Max	p
<b>WBC</b>	Kontrol	20	9,70±0,65	10,1 (7,2-11,0)	5,3-15,5	0,006
	Hasta	50	18,28±3,43	13,0 (9,4-15,8)	3,7-138,1	
<b>RBC</b>	Kontrol	20	10,53±0,33	10,5 (9,9-11,2)	7,6-14,1	0,162
	Hasta	50	9,89±0,24	9,7 (9,0-10,9)	3,4-12,9	
<b>HGB</b>	Kontrol	20	12,58±1,14	11,2 (10,6-12,4)	8,5-33,1	0,088
	Hasta	50	12,30±0,30	12,6 (11,0-13,9)	7,8-16,2	
<b>HCT</b>	Kontrol	20	34,03±1,03	33,6 (31,3-36,2)	25,7-46,4	0,790
	Hasta	50	34,42±0,83	34,9 (31,7-39,4)	22,2-46,3	
<b>MCV</b>	Kontrol	20	32,89±1,39	30,3 (29,2-35,9)	25,4-46,6	0,353
	Hasta	50	34,20±0,70	35,2 (30,7-37,5)	18,6-42,1	
<b>MCHC</b>	Kontrol	20	33,73±0,33	33,6 (32,5-34,9)	31,7-36,9	<0,001
	Hasta	50	35,84±0,24	35,6 (35,0-36,5)	33,0-42,0	
<b>PLT</b>	Kontrol	20	671,50±64,38	712,0 (431-866)	105-1133	0,654
	Hasta	50	729,02±47,85	730,5 (523-856)	89-1859	
<b>PCT</b>	Kontrol	20	0,26±0,02	0,3 (0,2-0,3)	0-0,5	0,890
	Hasta	50	0,26±0,01	0,2 (0,2-0,3)	0-0,5	

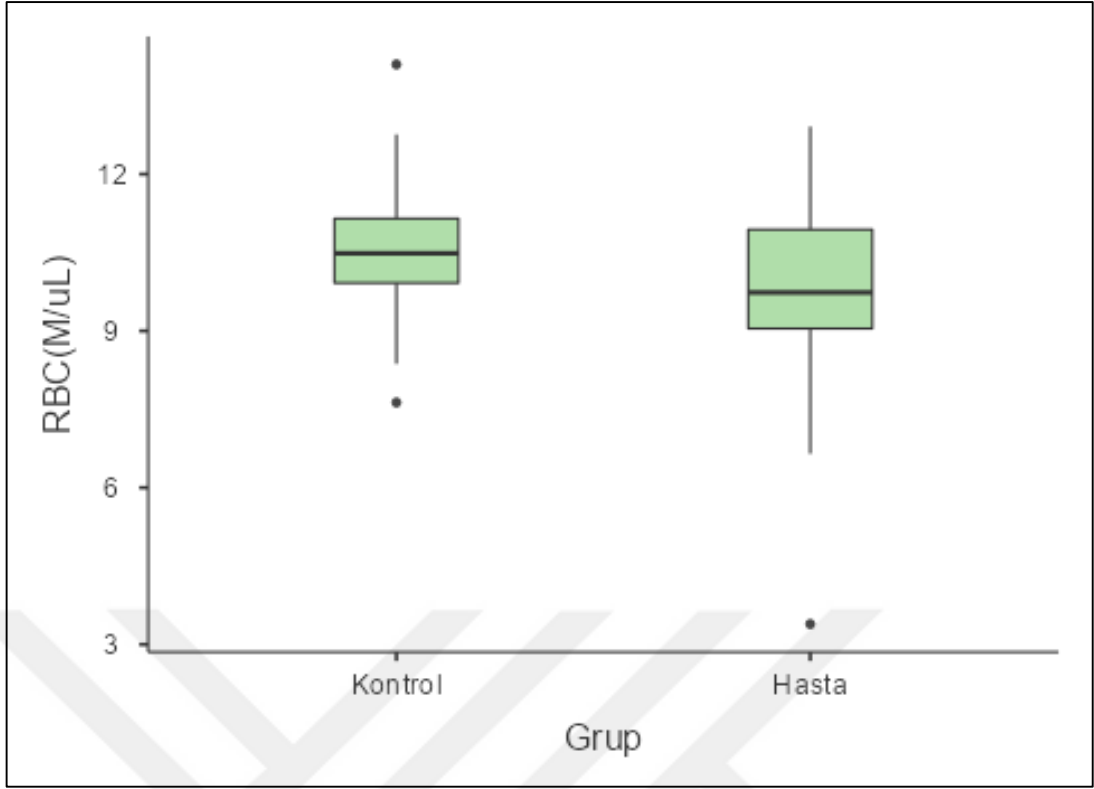
Hematolojik muayene yönünden kontrol ve hasta grubu arasında yapılan karşılaştırmada WBC ve MCHC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) bulundu. Buna karşılık RBC, HGB, HCT, MCV, PLT ve PCT değerlerinde kontrol ve hasta grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta grubu kuzularda WBC ortalama  $18,28\pm3,43$  ( $10^9/l$ ) değerinde artışla bir lökositoz tablosu olduğu tespit edildi. Kontrol grubu kuzuların WBC ( $10^9/l$ ) ortalama ( $9,7\pm0,65$ ) değerlerinin referans aralığında ( $4-12$   $10^9/l$ ) olduğu görüldü (Batmaz 2019). Hem hasta hem de kontrol grubu kuzuların RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC, PLT ve PCT ortalama değerlerinin normal referans aralığında (Öztürk 2021) olduğu tespit edildi.

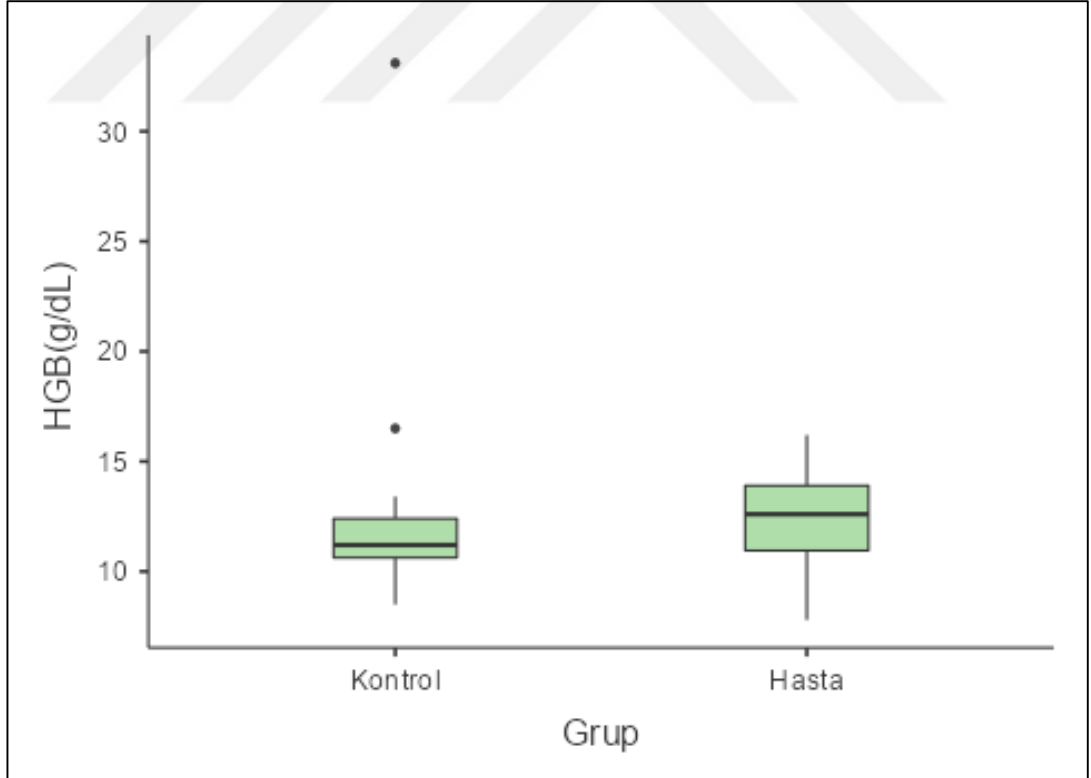
Elde edilen hematolojik bulguların kontrol ve hasta gruplarına göre istatistiksel verileri kutu grafiği ile grafik 3.1-3.7’de gösterildi.



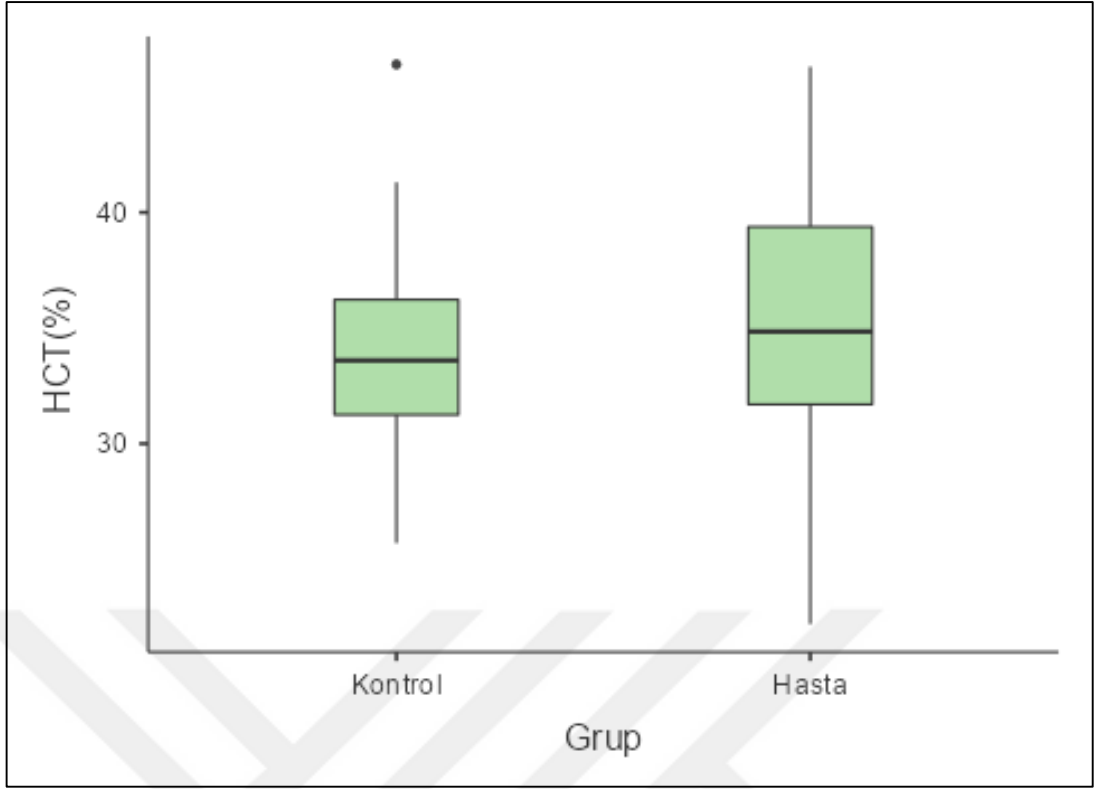
**Grafik 3.1** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda WBC değerlerinin kutu grafiği ( $p<0,01$ ).



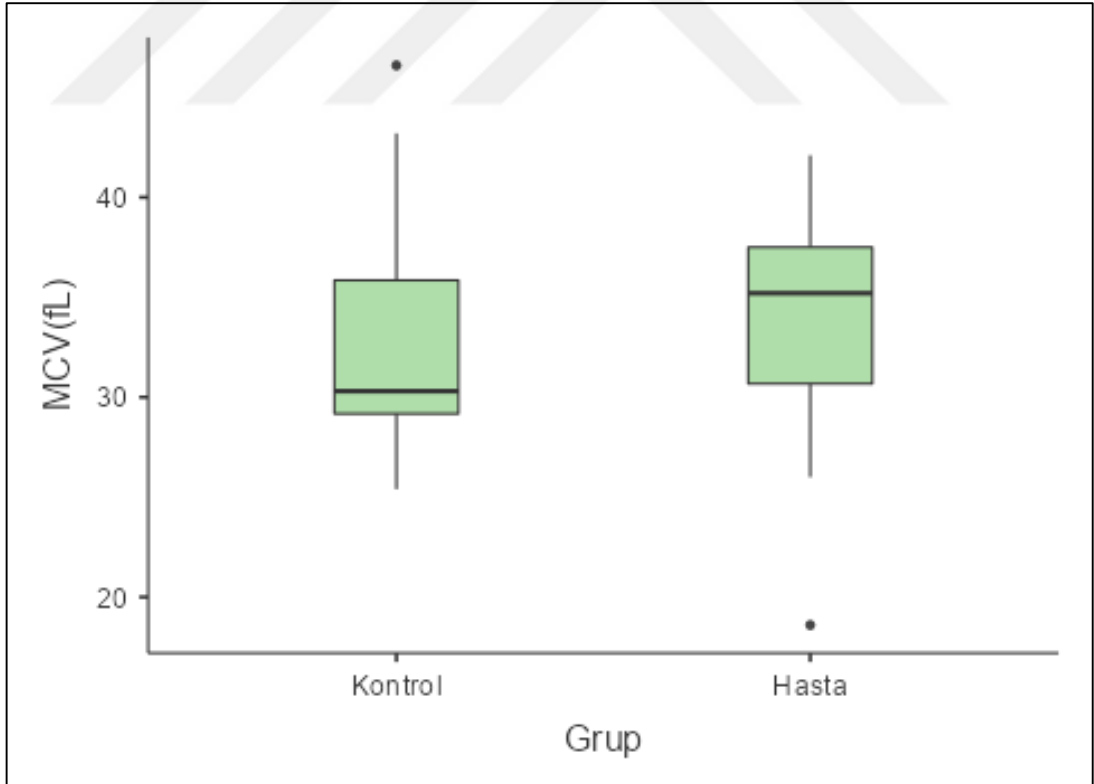
**Grafik 3.2** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda RBC değerlerinin kutu grafiği.



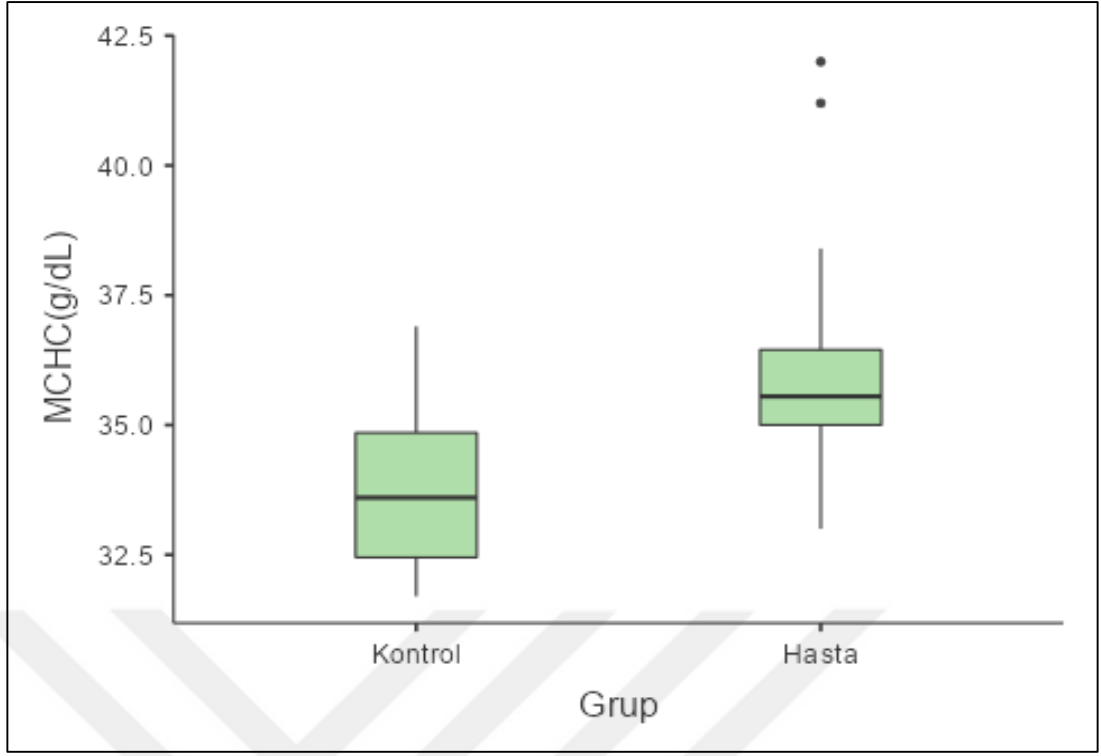
**Grafik 3.3** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda HGB değerlerinin kutu grafiği.



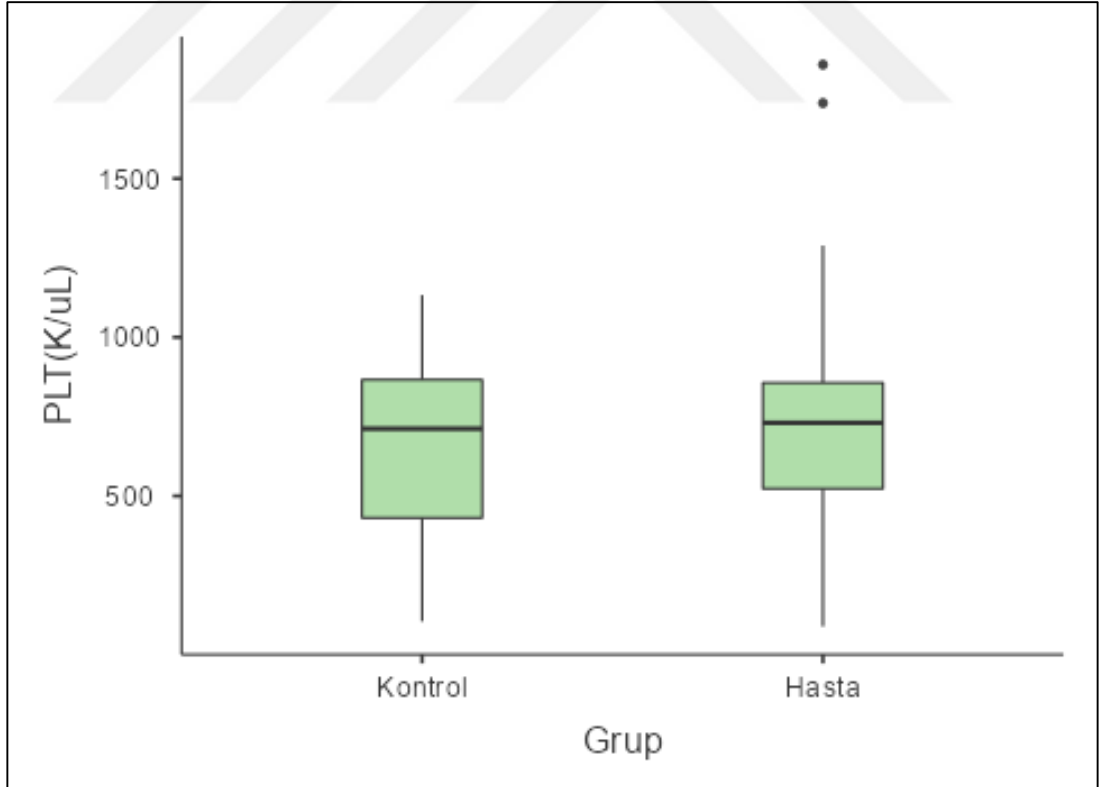
**Grafik 3.4** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda HCT değerlerinin kutu grafiği.



**Grafik 3.5** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda MCV değerlerinin kutu grafiği.



**Grafik 3.6** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda MCHC değerlerinin kutu grafiği ( $p < 0,001$ ).



**Grafik 3.7** Kontrol ve hasta grubu hayvanlarda PLT değerlerinin kutu grafiği.

### 3.3. Biyokimyasal Bulgular

Kontrol grubu ve ishalleri neonatal kuzulardan oluşan hasta grubuna yönelik serum biyokimyasal analizlerden AST, CK, CK-MB, CRP, cTn-I DD ve NT-proBNP parametrelerine ait ortalama, standart hata, medyan ve min-maks değerler tablo 3.4'te verilmektedir.

**Tablo 3.4** Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizleri.

	Grup	N	Ortalama±SH	Medyan (Q1-Q3)	Min-Max	p
AST	Kontrol	20	80,31±3,56	81,8 (76,7-87,3)	38,7-118,3	0,278
	Hasta	50	85,44±2,75	84,1 (78,2-92,8)	24,2-134,4	
CK	Kontrol	20	9,89±0,48	9,6 (8,6-10,8)	6,6-15,5	0,157
	Hasta	50	10,57±0,35	10,5 (8,9-11,8)	4,5-18,2	
CK-MB	Kontrol	20	1,80±0,09	1,7 (1,6-2,0)	1,3-2,5	0,213
	Hasta	50	1,99±0,09	2,0 (1,6-2,3)	0,9-3,8	
CRP	Kontrol	20	7,14±0,33	6,8 (6,1-8,0)	5,0-11,1	0,047*
	Hasta	50	8,32±0,41	7,6 (7,0-9,3)	3,7-21,2	
cTn-I	Kontrol	20	98,02±4,79	94,6 (82,2-111,0)	56,6-138,0	0,124
	Hasta	50	107,34±3,31	109,7 (95,2-122,4)	36,1-169,4	
DD	Kontrol	20	0,67±0,01	0,7 (0,6-0,7)	0,6-0,8	0,912
	Hasta	50	0,69±0,02	0,7 (0,6-0,7)	0,6-1,3	
NT-proBNP	Kontrol	20	1081,71±24,57	1102,5 (1008-1147)	808,6-1286,0	0,166
	Hasta	50	1162,17±38,08	1145,0 (1044-1321)	514,5-1751,0	

\* : p<0,05 düzeyinde anlamlılığı ifade eder.

Serum biyokimyasal analizleri yapılan AST, CK, CK-MB, cTn-I, DD ve NT-proBNP parametrelerinin kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi. Ancak CRP aktivitelerinde kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda önemli (p<0,05) derecede yüksek olduğu görüldü.

Hasta (85,44±2,75 U/L) ve kontrol (80,31±3,56 U/L) grubu kuzularda serum AST değerlerinin normal referans aralıkta olduğu görüldü (Aiello ve ark 2016). Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla artış olmasına rağmen istatistiki açıdan önemli bulunmadı.

Serum CK düzeylerinde, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın hasta grubunda (10,57±0,35 ng/mL) kontrol grubuna (9,89±0,48 ng/mL) kıyasla gözle görülebilir oranda yüksek olduğu görüldü.

Serum CK-MB sonuçları değerlendirildiğinde, hasta grubu (1,99±0,09 ng/mL) kuzuların ortalama serum CK-MB konsantrasyonları kontrol grubu (1,80±0,09 ng/mL)

kuzulara göre artış göstermekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi.

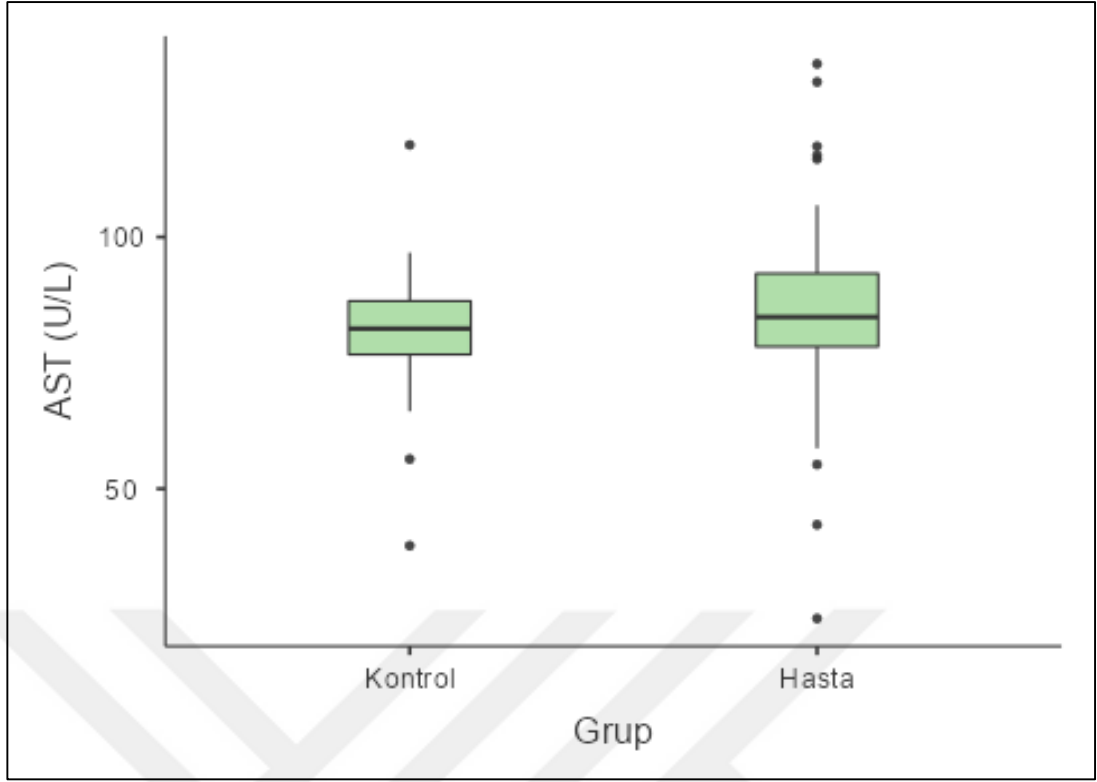
Biyokimyasal analizleri yapılan başka bir parametre olan serum CRP düzeyleri hem hasta ( $8,32\pm 0,41$   $\mu\text{g/mL}$ ) hem de kontrol ( $7,14\pm 0,33$   $\mu\text{g/mL}$ ) grubunda normal referans ( $5,24-9,12$   $\mu\text{g/mL}$ ) aralıkta (Vojtic ve Krajnc 2000) olup hasta grubu kuzularda daha yüksek tespit edildi. Hasta grubu serum CRP değerlerindeki bu yükseklik kontrol grubuna kıyasla önemli ( $p<0,05$ ) bulundu.

Kontrol ve hasta grubundaki kuzuların serum cTn-I değerlerine bakıldığında iki grup arasındaki fark istatistiki açıdan önemli olmamakla birlikte hasta grubunda ( $107,34\pm 3,31$   $\text{ng/L}$ ) kontrol grubuna ( $98,02\pm 4,79$   $\text{ng/L}$ ) kıyasla gözle görülür büyük bir artış olduğu tespit edildi.

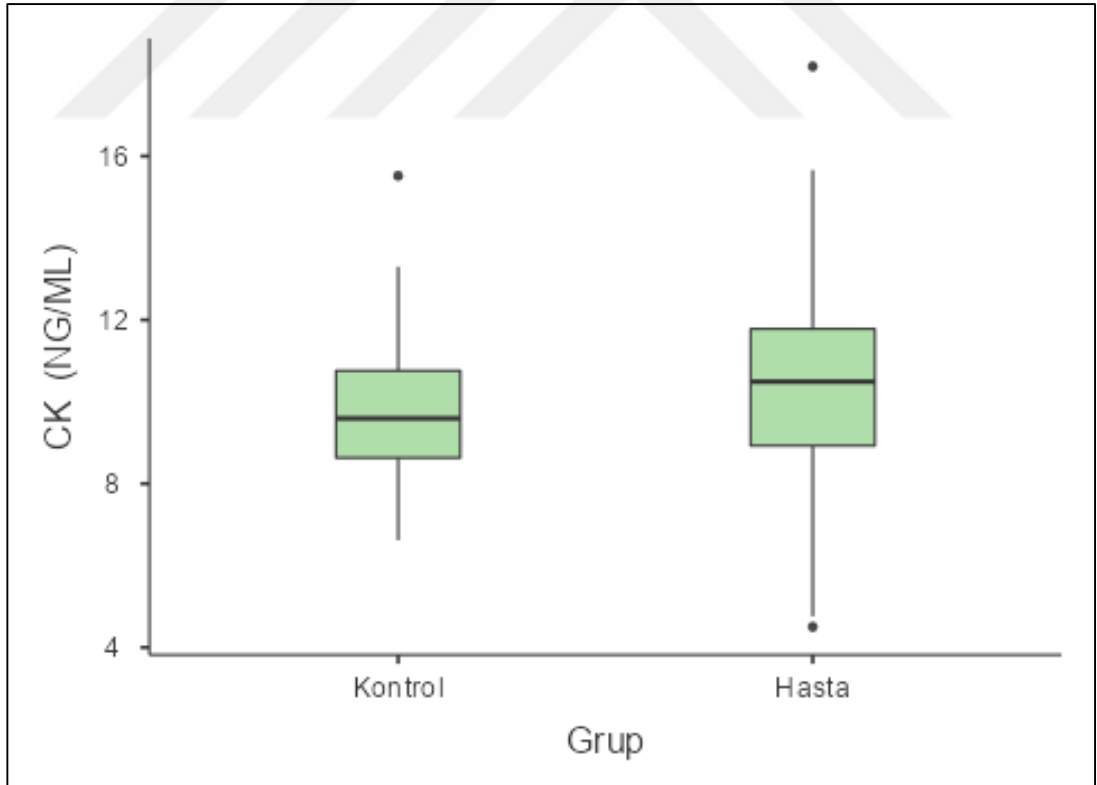
D-dimer değerlerine bakıldığında hasta ( $0,69\pm 0,02$   $\mu\text{g/mL}$ ) ve kontrol ( $0,67\pm 0,01$   $\mu\text{g/mL}$ ) grupları arasında ortalama değerlerin birbirlerine çok yakın olduğu gözlemlendi. Hasta ve sağlıklı kuzular arasında istatistiki olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Biyokimyasal parametrelerden olan serum NT-proBNP düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında önemli fark bulunmadı. Hasta grubu ( $1162,17\pm 38,08$   $\text{ng/L}$ ) kuzuların serum NT-proBNP değerleri kontrol grubu ( $1081,71\pm 24,57$   $\text{ng/L}$ ) kuzulara göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

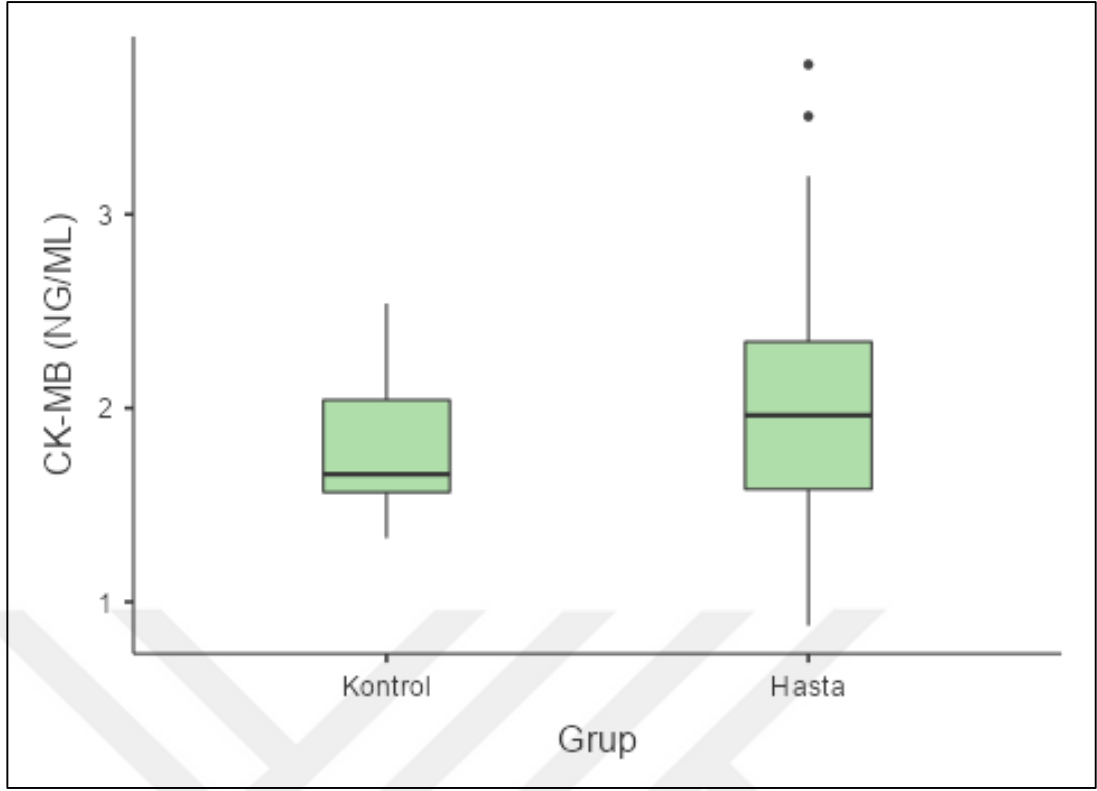
Serum biyokimyasal analizleri yapılan AST, CK, CK-MB, CRP, cTn-I, DD ve NT-proBNP'den elde edilen bulguların kontrol ve hasta gruplarına göre istatistiksel verileri kutu grafiği ile grafik 3.8-3.14'de gösterildi.



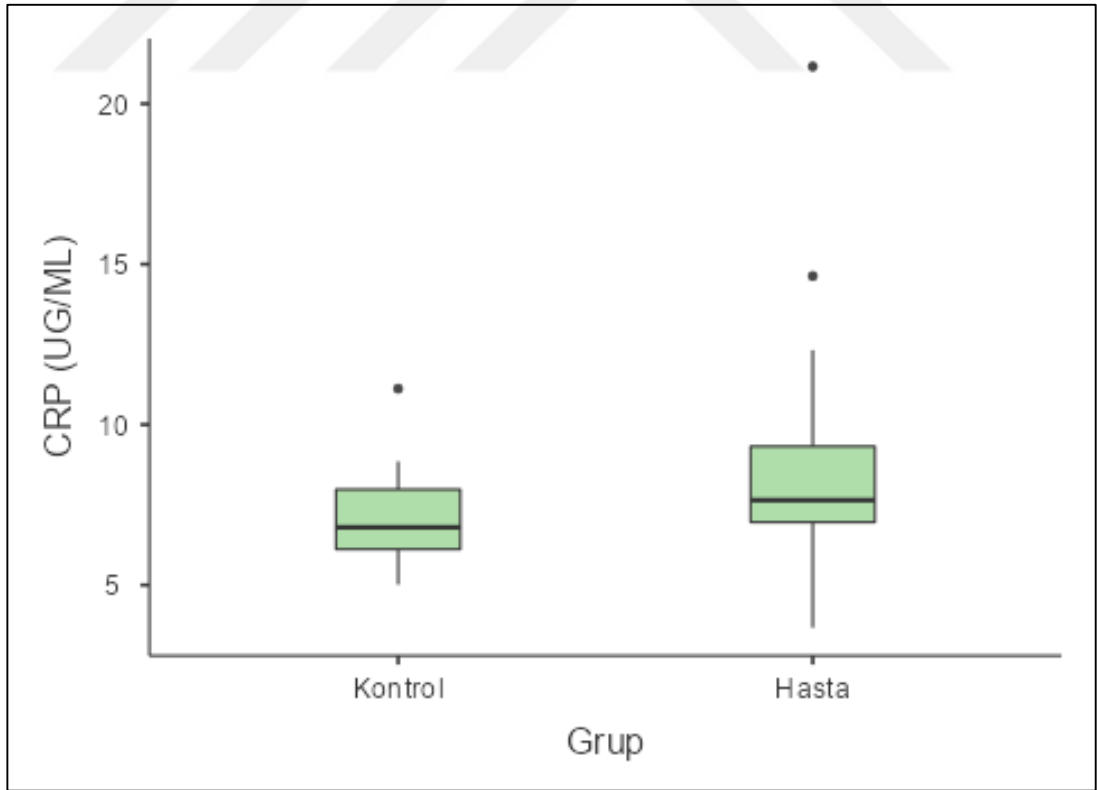
**Grafik 3.8** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait AST değerlerinin kutu grafiği.



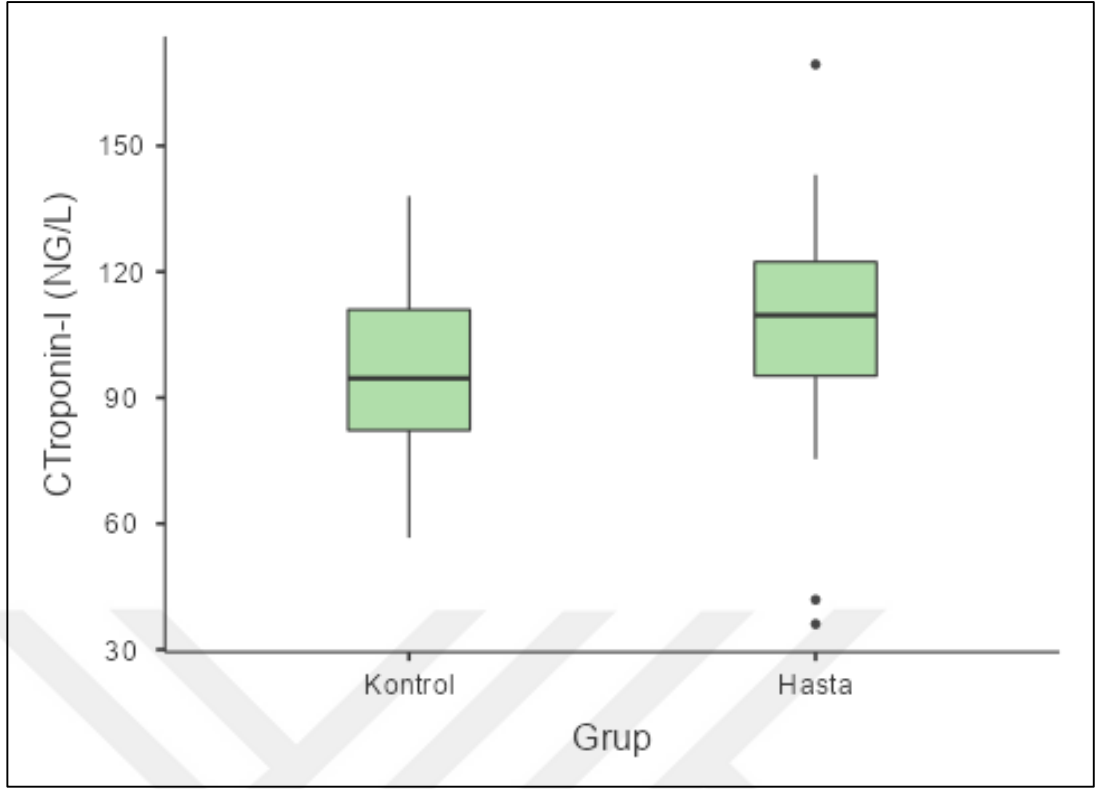
**Grafik 3.9** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait CK değerlerinin kutu grafiği.



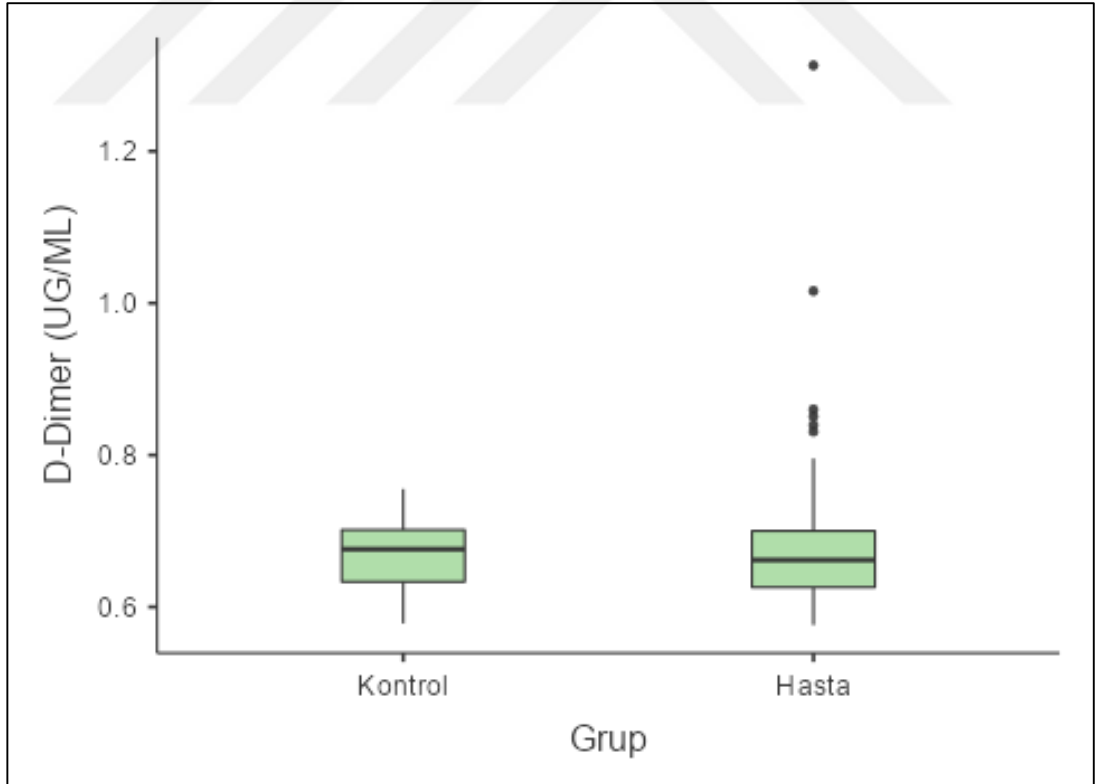
**Grafik 3.10** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait CK-MB değerlerinin kutu grafiği.



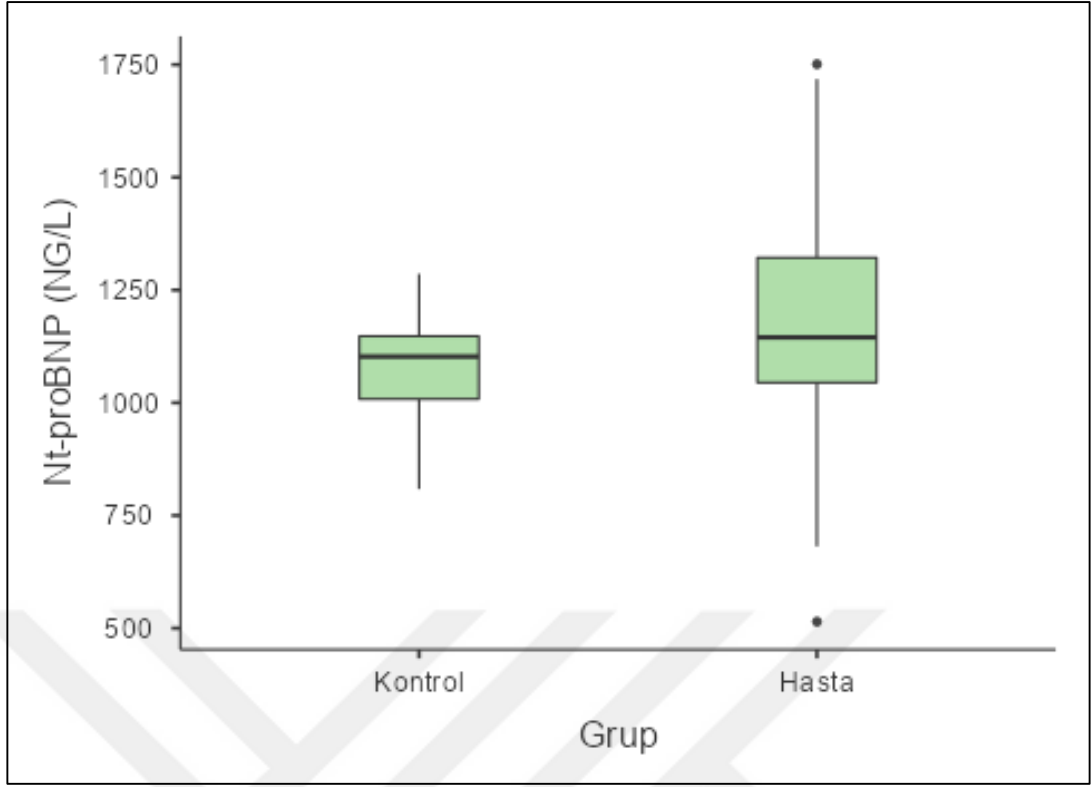
**Grafik 3.11** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait CRP değerlerinin kutu grafiği.



**Grafik 3.12** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait cTn-I değerlerinin kutu grafiği.



**Grafik 3.13** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait DD değerlerinin kutu grafiği.



**Grafik 3.14** Kontrol ve hasta grubu hayvanlara ait NT-proBNP değerlerinin kutu grafiği.

**Tablo 3.5** Hasta grubunun etken çeşitlerine göre kendi içindeki gruplandırmaya göre parametrelerin istatistiksel analizleri.

	Hasta Grupları	N	Ortalama±SH	Medyan (Q1-Q3)	Min-Max	p
AST	I	19	76,77±4,50 <sup>b</sup>	79,78 (72,52-85,35)	24,23-115,50	0,01
	II	8	100,40±6,00 <sup>a</sup>	94,80 (90,80-108,60)	79,80-130,80	
	III	11	88,12±3,44 <sup>ab</sup>	85,18 (80,51-92,67)	77,18-116,20	
	IV	7	78,98±4,32 <sup>ab</sup>	78,48 (71,58-87,04)	63,65-93,51	
CK	I	18	10,09±0,46	10,20 (8,88-11,16)	4,76-13,91	0,211
	II	8	11,59±1,20	11,49 (11,07-13,38)	4,50-15,66	
	III	11	10,26±0,51	9,32 (9,07-11,90)	8,58-13,18	
	IV	7	9,73±0,59	9,49 (8,52-10,75)	8,09-11,95	
CK-MB	I	19	1,76±0,11	1,78 (1,51-2,18)	0,88-2,44	0,389
	II	8	2,09±0,28	2,14 (1,51-2,42)	1,04-3,51	
	III	11	1,97±0,15	2,01 (1,69-2,31)	1,08-2,69	
	IV	7	2,09±0,17	2,07 (1,71-2,40)	1,57-2,77	
CRP	I	19	7,35±0,47 <sup>b</sup>	7,36 (5,82-8,59)	3,67-11,03	0,029
	II	8	9,94±0,86 <sup>a</sup>	9,55 (8,51-10,56)	6,92-14,63	
	III	11	7,60±0,55 <sup>ab</sup>	7,57 (7,11-7,87)	4,95-12,32	
	IV	7	7,88±0,61 <sup>ab</sup>	7,37 (7,19-8,18)	6,00-11,03	
CTn-I	I	19	101,4±5,3	100,6 (91,2-114,3)	36,1-143,1	0,119
	II	8	120,4±5,1	121,4 (111,4-127,3)	101,2-143,1	
	III	10	103,6±8	109,7 (97,5-118,9)	41,9-127	
	IV	7	103,2±5,4	101,6 (91,9-112,2)	86,6-125,6	
DD	I	19	0,67±0,02	0,65 (0,61-0,69)	0,59-0,85	0,231
	II	8	0,67±0,02	0,68 (0,63-0,70)	0,58-0,74	
	III	11	0,79±0,06	0,69 (0,66-0,85)	0,62-1,31	
	IV	7	0,66±0,01	0,66 (0,63-0,68)	0,60-0,71	
NT-proBNP	I	19	1091,6±49,5	1090 (1054-1187)	515-1425	0,084
	II	8	1276,4±82,7	1158 (1130-1366)	1072-1718	
	III	11	1046,8±64,7	1043 (918-1148)	758-1486	
	IV	7	1284,9±140,2	1368 (1082-1537)	681-1708	

Hasta kuzular hızlı dışkı test kiti sonuçlarının etkenlerine göre I. grup *Cl. Perfringes* (19), II. *Cryptosporidium parvum* (8), III. *Cl. Perfringes*+Epsilon (11) ve IV. *Cl. Perfringes*+*Cryptosporidium parvum* (7) olarak dört grup oluşturuldu (Tablo 3.5). Epsilon (3) ve Üçlü miks etken (2), hasta sayısı düşük olduğu için grup oluşturulmadı.

Yapılan çalışmaya göre serum AST aktiviteleri yönünden incelenen I. ve II. gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli ( $p < 0,05$ ) bir fark olduğu görüldü. II. grup kuzuların ortalama serum AST değeri ( $100,40 \pm 6,0$  U/L), I. gruptaki kuzuların ortalama serum AST değerine ( $76,77 \pm 4,5$  U/L) göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. III. ve IV. gruplar I. ve II. gruplarla olan ikili karşılaştırmalarında serum AST değerleri arasında önemli bir fark görülmedi.

Bu çalışmada I. ve II. gruplar arasında serum CRP düzeyleri arasında önemli ( $p < 0,05$ ) bir fark olduğu tespit edildi. II. grup kuzuların ortalama serum CRP değeri ( $9,94 \pm 0,86$   $\mu\text{g/mL}$ ), I. gruptaki kuzuların ortalama serum CRP değerlerine ( $7,35 \pm 0,47$   $\mu\text{g/mL}$ ) göre önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek olduğu ortaya konuldu. I. ve II. gruplar dışında diğer gruplar arasında önemli bir fark görülmedi.

Yapılan bu çalışmada serum CK, CK-MB, CTn-I, DD ve NT-proBNP değerlerinin dört grup için de istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı tespit edildi. Bunlar arasında serum NT-proBNP düzeyleri istatistiksel açıdan önemli olmamasına karşın, önem derecesine oldukça yaklaştığı ( $p = 0,084$ ) görüldü.

**Tablo 3.6** Hasta grubu parametrelerinin korelasyonu.

	AST u/l	CK ng/ml	CK-MB ng/ml	CRP $\mu\text{g/ml}$	CTn-I ng/l	DD $\mu\text{g/ml}$	NT- proBNP ng/l
CK ng/ml	0,687***	—	—	—	—	—	—
CK-MB ng/ml	0,63***	0,631***	—	—	—	—	—
CRP $\mu\text{g/ml}$	0,581***	0,61***	0,633***	—	—	—	—
CTn-I ng/l	0,562***	0,466***	0,474***	0,571***	—	—	—
DD $\mu\text{g/ml}$	-0,07	-0,064	0,065	-0,002	0,234	—	—
NT- proBNP ng/l	0,433**	0,409**	0,554***	0,565***	0,306*	-0,057	—
WBC (K/ $\mu\text{L}$ )	0,082	-0,076	-0,036	0,021	0,076	-0,033	-0,017

Note: \*  $p < ,05$  \*\*  $p < ,01$  \*\*\*  $p < ,001$

Hasta grubundaki kuzuların korelasyon verilerine baktığımızda pozitif yönlü ve çok daha güçlü korelasyonların olduğunu görmekteyiz. Hasta grubu için korelasyon verileri tablo 3.6'de gösterilmiştir.

Bu verilere göre serum AST, serum NT-proBNP değerleri ile  $p<0,01$  derecesinde önem arz ederken, serum CK, serum CK-MB ve serum cTn-I değerleri ile  $p<0,001$  önem derecesinde pozitif yönde korelasyon gösterdi. Serum CK değerinin de serum NT-proBNP ( $p<0,01$ ) ve serum CRP, serum cTn-I ve serum CK-MB değerleri arasında kuvvetli ( $p<0,001$ ) bir pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Serum CK-MB değerinin de serum NT-proBNP, serum CRP ve serum cTn-I değerleri ile pozitif yönde önemli ( $p<0,001$ ) bir korelasyonu olduğu görölmektedir. Serum CRP değerlerinin, serum cTn-I ve serum NT-proBNP değerleri ile pozitif yönde önemli ( $p<0,001$ ) bir ilişkisi tespit edildi. Yine aynı şekilde serum cTn-I değerlerinin serum NT-proBNP değerleri ile önemli ( $p<0,05$ ) derecede pozitif korelasyonu olduğu göröldü. Hem hasta hem de kontrol gruplarında serum DD ve total WBC değerlerinin ikili korelasyon bakımından diğer hiçbir parametreyle herhangi bir ilişkisinin varlığı tespit edilmedi.

#### 4. TARTIŞMA

Neonatal dönem, koyun yetiştiriciliğinde en kritik evrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu dönem, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile fizyolojik fonksiyonların gelişiminde hayati bir aşamayı temsil eder. Kuzu yaşamının 0 ile 28. günlerini kapsayan bu dönem, kuzuların adaptasyon sürecini içermesi, hastalık ve kayıpların çoğunlukla bu süreçte meydana gelmesi nedeniyle büyük önem taşır (Piccione ve ark 2010, Ay 2018, Kozat 2019).

Neonatal dönemdeki kuzu hastalıkları, koyun yetiştiricileri için ciddi problemlere ve ekonomik kayıplara yol açar. Özellikle kötü bakım koşullarında tutulan pasif transfer yetmezliği (PTY) olan sürülerde, kuzu kayıpları oldukça yüksek oranlara ulaşabilir. Gastrointestinal enfeksiyonlar, solunum sistemi rahatsızlıkları, paraziter hastalıklar, beslenme yetersizlikleri, hipoglisemi ve hipotermi gibi nedenlerle bu dönemde meydana gelen ölümler, koyun yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara ve hayvan refahının düşmesine neden olmaktadır (Christley ve ark 2003, Holmoy ve ark 2012, Al Mawly ve ark 2015, Martella ve ark 2015). Bu dönemdeki ölümlerin önemli bir kısmı doğumdan kısa bir süre sonra meydana gelmektedir (Dwyer 2008). Kuzu ve oğlaklarda görülen ölüm oranlarının %50'sinin ilk 24 saat içinde, %30'unun 1-3 gün içinde, %11'inin 4-7 gün içinde ve %4'ünün 7. günden sonra meydana geldiği belirlenmiştir (Binns ve ark 2002).

Yapi ve ark (1990) yaptıkları bir çalışmada kuzuların %10-35'inin 6 aylık olmadan öldüğünü bildirmişlerdir. Diğer sürü bazlı çalışmalarda ise neonatal ölüm oranlarının %6-13 arasında değiştiği tespit edilmiştir (Wiener ve ark 1983, Scales ve ark 1986). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda süttten kesim öncesi kuzu ölüm oranlarını; Yeni Zelanda için %5-25 (Hight ve Jury 1970), Avustralya için %22 (Haughey 1983), Amerika Birleşik Devletleri için %10-35 (Rook ve ark 1990) ve Pakistan için %9-12 (Khan ve ark 2006) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kuzularda neonatal ölüm oranları Kars yöresinde %3,8 (Gökçe ve ark 2013), aynı bölgede yapılan başka bir çalışmada ise %20,8 (Gökçe ve Erdoğan 2009) olarak bildirilmiştir.

Kuzularda ve oğlaklarda yaşamın ilk birkaç haftasında görülen yenidoğan ishali, dünya genelinde hayvancılık sektöründe ekonomik kayıplara neden olan önemli

bir sağlık sorunudur. Bu ishal, karmaşık ve çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanabilir ve genellikle birçok etkenin bir araya gelmesi sonucu meydana gelir. Bu etkenler arasında hayvanın duyarlılığı, beslenme durumu, çevresel faktörler, sürü yönetimi ve çeşitli enfeksiyöz ajanların etkileşimi bulunmaktadır. Ancak, bu sendromun etiyolojisi ve epidemiyolojisi, sığır ve domuzlarda olduğu gibi, kuzularda ve oğlaklarda kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Bu nedenle, bu hayvanlarda ishale neden olan enterik patojenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ileri sürülmektedir (Manzoor ve ark 2015, Martella ve ark 2015).

Kuzu ve oğlaklardaki en yaygın diyare etkenleri, Rotavirüs, enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) ve *Cryptosporidium parvum* olarak bilinmektedir. Ayrıca daha az sıklıkta *Clostridium perfringens* ve *Salmonella* türleri etkenlerinin olduğu belirtilmektedir (Munoz ve ark 1996, Alkan ve ark 2012, Martella ve ark 2015). İşhalin etiyolojisi incelendiğinde, *E. coli*'nin patojenik suşlarının %10-63,2 oranında etkili olduğu grlmştir. *C. parvum*'un neden olduğu vakaların oranı ise %9-59 aralığında rapor edilmiştir. *Rotavirus* etkenlerinin neden olduğu ishal vakalarının oranı ise %2,1-48,6 arasında değişmektedir (Munoz ve ark 1996, Wani ve ark 2004, Arslan ve ark 2016). Ayrıca, *Eimeria* spp.'nin etken olduğu vakaların oranı da %16-60,6 arasında değişmektedir (Ozdal ve ark 2009, Arslan ve ark 2016). Ancak, yapılan çalışmalarda ishalin etiyolojisinde birden fazla etkenin aynı anda bulunabileceği de vurgulanmaktadır (Arslan ve ark 2016). Yaptığımız çalışmada ise hızlı test kitleriyle dışkıda belirlenen etkenlerden en büyük orana sahip *Clostridium perfringens* %38 oranında, *Clostridium perfringens* ve Epsilon birlikte %22 oranında, *Cryptosporidium parvum* %16 oranında, *Clostridium perfringens* ve *Cryptosporidium parvum* birlikte %14 oranında, Epsilon toksini %6 oranında bulundu. Ayrıca 3 etkenin birlikte seyrettiği iki hasta kuzunun birinde *Clostridium perfringens*, *Cryptosporidium parvum* ve Epsilon toksini bulunurken diğerinde ise *Clostridium perfringens*, *E. coli* ve *Rotavirus* miks olarak seyrettiği görüldü. Yapılan alışmada, *Cl. perfringens*'in yaygınlığı diğer etkenlere göre daha yüksek olarak seyrettiği grlmektedir. Bundan enterotokseminin bölgede baskın hastalık olduğu anlaşılmaktadır. *E. coli* ve Rotavirüs yaygınlığının önemli derecede düşük olduğu gözlenmektedir.

*Escherichia coli*, kuzularda doğumdan 3 aya kadar olan sürede yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan ishal vakalarına yol açmaktadır. Bu durum daha

önceki çalışmalarda da belirtilmiştir (Wani ve ark 2004, Özçelik 2018, Özavcı ve ark 2022). Hastalık, emmede isteksizlik, yorgunluk, ağızda salya ve kötü kokulu ishal gibi semptomlarla kendini gösterir. Tipik olgularda, depresyon, iştahsızlık, dehidrasyon ve koma gibi belirtiler gözlemlenir. Genellikle taşikardi, ileri dehidrasyon durumlarında ise bradikardi meydana gelir. Kuzularda sarı renkli ishal görülür ve bu durum, özellikle kuyruk ve perineum bölgesinde ishal kaynaklı kirliliğe neden olabilir. Dışkıının görünümü hastalığın teşhisinde karakteristik bir role sahiptir (Ağaoğlu ve ark 2015).

Yapılan bazı çalışmalarda ishelli neonatal kuzularda ETEC prevalans oranları %18,46 (Manzoor ve ark 2015), %22,8 (Arslan ve ark 2016), %9 (Özçelik 2018), %27,72 (Dahmani ve ark 2020) ve %31,7 (Kızıltepe ve Ayvazoğlu 2022) olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada hızlı test kiti ile belirlenen *E. coli* etkeni oranı %2'lik oranda bulunmakta ve ayrıca miks olarak seyretmektedir. Yukarıda bahsedilen araştırmacıların bulgularından daha düşük bir oranda bulunmasıyla farklılık tespit edilmiştir. Çalışmada *E. coli* yaygınlığının düşük olması, gebe koyunların septisemi yönünden aşılınması ve yetiştiricilerin gebelik döneminde antibiyotik kullanması gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

*Clostridium perfringens*, çoğu hayvanın bağırsağının yanı sıra çevrede de bulunabilen, dünya çapında bir dağılıma sahip Gram-pozitif anaerobik bir basildir. Bu bakteriler güçlü toksinler üretebilir. *Cl. perfringens*, altı tip toksin üretimine bağlı olarak A'dan G'ye kadar yedi tipe ayrılır. Toksinler ya kana karışarak sistemik hastalığa (enterotoksemi) yol açar ya da bağırsakta lokal olarak etki göstererek nekrotizan ve hemorajik enterite neden olur (Munday ve ark 2020).

Kuzu, koyun, keçi ve diğer türlerdeki *Cl. perfringens* enfeksiyonları genel olarak enterotoksemi olarak adlandırılır. Hayvanlarda *Cl. perfringens* gastrointestinal sistemin normal bir üyesidir ancak bağırsaklar diyet veya diğer faktörler gibi çeşitli koşullardaki ani değişikliklerle değiştiğinde, *Cl. perfringens* çok sayıda çoğalır ve çeşitli toksinler üretir. Yüksek düzeyde enterotoksin içeren hayvanların hastalık belirtisi göstermeden öldüğü ya da hastalığın akut formu olan enterotoksemiye sergilediği bildirilmiştir (Hadimli ve ark 2012). Greco ve ark (2005) enterotoksemi şüphesi bulunan 87 kuzu ve 15 oğlakta PCR ile *Cl. perfringens* tip A ve D'nin sırasıyla %84 ve %16 oranlarında tespit edildiğini, *Cl. perfringens* tip B ve C'ye ise rastlanmadığını bildirmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *Cl. perfringens*'in

ruminantlarda %5,3-%84,6 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (Hadimli ve ark 2012, Arslan ve ark 2016, Özçelik 2018). Ayrıca başka bir çalışmada Gökçe ve ark (2010) *Cl. perfringens* biyotiplendirmesinde *Cl. perfringens* tip A, %18,8, *Cl. perfringens* tip B %21,9, *Cl. perfringens* tip C %28,2 ve *Cl. perfringens* tip D %31,3 oranında tespit etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada ishalleri neonatal kuzularda *Cl. perfringens* tek başına %38 oranında görülürken diğer etkenlerle birlikte miks olarak %78 oranında olduğu tespit edilmiştir. Her iki durumda da *Cl. perfringens*'in bulunma oranı araştırmacıların (Gökçe ve ark 2010, Hadimli ve ark 2012, Arslan ve ark 2016, Özçelik 2018) bulgularıyla paralellik göstermektedir. *Cl. perfringens* etkenine ait olan Epsilon toksini bu çalışmada %6 oranında bulunmasıyla, Özçelik (2018)'in yapmış olduğu epsilon toksininin %10'luk prevalansı ile benzerlik göstermektedir.

*Rotavirus*, birçok evcil hayvanın yeni doğanlarında önemli hastalıklara neden olmaktadır. Genç hayvanların neonatal dönemde enfeksiyöz etkenlere yenik düştüğü ve bu nedenle birçok hayvancılık girişiminin ekonomik istikrarını olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. Küçükbaş hayvanlarda, rotavirüslerin özellikle yeni doğan kuzularda enterit ve ishale neden olduğu bilinmektedir (Wani ve ark 2004, Gazal ve ark 2011). Kuzularda rotavirüs, 3 haftalıktan küçük ishalleri kuzuların dışkılarından izole edilmiştir. Bununla birlikte, 4 günlük ve daha büyük kuzuların sadece asemptomatik olarak enfekte olduğu bildirilmiştir (Kaminjolo ve Adesiyun 1994). Hastalık sporadik olup ve belirli bir epidemiyolojik özellik tanımlanmamıştır. Bir koyun çiftliğinde yaklaşık 1300 kuzunun, başka bir çiftlikte ise yaklaşık olarak 5000 kuzunun doğduğu kuzulama ağıllarında, 30 günlük ishalleri kuzuların dışkılarında rotavirüs etkenleri bulunmuştur. Morbidite %100'e yaklaşmış ve mortalite %10 olarak görülmüş (Theil ve ark 1996). İshalleri yeni doğan kuzularda yapılan bazı araştırmalarda Rotavirüsün prevalans oranları küçükten büyüğe doğru; %2 (Özçelik 2018), %2,1 (Munoz ve ark 1996) %5,3 (Gökçe ve ark 2010) ile %48,6 (Kaminjolo ve Adesiyun 1994) oranında tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada Rotavirüs oranı %2 olarak belirlendi. Bu bulgu Özçelik (2018) ve Munoz ve ark (1996)'nın verileriyle paralellik gösterirken, Gökçe ve ark (2010) ve Kaminjolo ve Adesiyun (1994)'un bildirdiği sonuçlardan daha düşük seviyede olduğu gözlemlendi. Araştırmacılar (Kaminjolo ve Adesiyun 1994, Gökçe ve

ark 2010) göre düşük seviyede tespit edilmesi bölgesel coğrafi farklılıklardan ileri geldiği düşünülmektedir.

*Cryptosporidium* spp., ruminantlarda en yaygın bağırsak patojenlerinden biridir ve neonatal kuzu ishalinin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Cryptosporidiosis, dünya genelinde sıkça görülen ve aynı zamanda önemli bir zoonotik hastalıktır. Kuzularda *Cryptosporidium* yaygınlığı, ülke ve bölgelere göre değişkenlik gösterir. Farklı yerlerde yapılan çalışmalar, ishal olan veya olmayan kuzularda *Cryptosporidium*'un prevalansını şu şekilde rapor edilmiştir: Brezilya'da %3,7 (Tembue ve ark 2006), İspanya'da %44,8 (Munoz ve ark 1996), Polonya'da %10,1 (Majewska ve ark 2000), Sırbistan'da %42,1 (Mišić ve ark 2006), Belçika'da %13,1 (Geurden ve ark 2008), Kanada'da %23 (Olson ve ark 1997), Amerika'da %77 (Santín ve ark 2007), Tunus'ta %11,2 (Soltane ve ark 2007). Türkiye'de kuzular üzerinde yapılan çalışmalar ise prevalans oranını %1 ile %79,1 arasında bildirmiştir (Ulutaş ve Voyvoda 2004, Ozdal ve ark 2009, Sari ve ark 2009, Gökçe ve ark 2010, Arslan ve ark 2016, Özçelik 2018, Akpınar ve Oruc 2019). Bu çalışmalarda, *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının Türkiye'de ve dünya genelinde hayvanlarda oldukça yaygın olduğu ve bölgelere göre çok değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Mevcut çalışmada *Cryptosporidium parvum* etkeninin oranı %16 olarak belirlendi. Bu durum bahsi geçen araştırmacıların bulgularıyla paralellik göstermektedir (Ulutaş ve Voyvoda 2004, Ozdal ve ark 2009, Sari ve ark 2009, Gökçe ve ark 2010, Arslan ve ark 2016, Özçelik 2018, Akpınar ve Oruc 2019).

Kalp dokusu, hiperkaleminin etkisi altında membran potansiyelindeki değişikliklere son derece hassastır ve bu nedenle ishalleri kuzularda kalp enzimlerinde belirgin değişikliklere yol açabilir. Hiperkalemik durumlar, bradikardi gibi belirtilerle kendini gösterir ve ayrıca metabolik asidoz ve hiponatremi gibi belirtilerle birleştiğinde hiperkalemik kardiyotoksitenin şiddetini artırır. Bu nedenle, hiperkaleminin kalp dokusu üzerindeki etkileri, ishalleri kuzuların kardiyovasküler sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu durumların izlenmesinin yararlı olacağı bildirilmektedir (Lewis ve Phillips 1973, Ulutaş 1998, Özkan ve Akgül 2004, Şahal 2022). Son yıllarda, kalp hasarı ve kalp yetmezliği tespiti için çeşitli kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı artmıştır. Bu önemli biyobelirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), LDH1, CK-MB, kardiyak troponinler (cTn-I, cTn-T) ve natriüretik

proteinler (NTproANP, ANP, NT-proBNP ve BNP) bulunmaktadır. Bu biyobelirteçler, kalp hasarı ve hastalıklarının teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle, troponinler, CK-MB ve BNP, akut miyokardiyal hasarın teşhisinde en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. CK-MB, akut kardiyak doku hasarının belirgin bir göstergesi olan spesifik bir enzimdir. Serum CK-MB seviyeleri, miyokardiyal hasarın başlangıcından sonra yaklaşık 4 saat içinde artmaya başlar ve genellikle 12. saatte en yüksek seviyeye ulaşır, ardından 24 ila 72 saat içinde normale döner (Smithline ve ark 2003). cTn-I ise miyokardiyal iskemi ve nekrozun güvenilir bir serum biyobelirteci olarak kabul edilir. Akut miyokardiyal hasardan sonra, cTn-I kan seviyeleri hızla yükselir ve genellikle 2 saat içinde artar ve 12-24 saat sonra pik seviyeye ulaşır. cTn-I seviyelerinin sürekli yükselmesi, kalp kası hücrelerinde geri dönüşü olmayan aktif bir hasarın olduğunu gösterir (Er ve Ok 2015). Özellikle kardiyak troponinler ve natriüretik proteinler, yüksek özgüllük ve duyarlılık nedeniyle kalp yetmezliğinin tespiti için önerilir ve tercih edilirler (Hori ve ark 2009, Wu 2012, Hanedan ve ark 2015, Ibrahim ve Januzzi Jr 2017, Aygün ve Yıldız 2018). Bu kardiyak biyobelirteçler, miyokardiyal bütünlüğün bozulması durumunda hücre dejenerasyonunun bir sonucu olarak dolaşıma salınır ve teşhis süreçlerinde önemli parametreler olarak kullanılırlar (Özkanlar ve Akçay 2014).

Özkan ve Akgül (2004), neonatal ishalli buzağılarda yaptıkları çalışmada, ishalli buzağılarda hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik yönde önemli değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir. Shehta ve ark (2022) da ishalli buzağılarda yaptıkları çalışmada klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve kalp biyobelirteçlerinde (AST, CK, CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP) önemli değişikliklerin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bayraktar (2014) tarafından miyokardit şüphesi taşıyan kuzularda yaptığı çalışmada hasta grubundaki kuzuların serum AST değeri 63,08 U/L, kontrol grubundaki kuzuların serum AST değeri ise 30,28 U/L olarak bulunmuştur. Miyokardit şüphesi taşıyan kuzuların ortalama serum AST değerinin kontrol grubuna kıyasla artış gösterdiğini bildirmektedir. Kılınç ve ark (2015)'nin Babesiosisli koyunlarda yaptığı bir çalışmada hasta koyunların serum biyokimyasal parametrelerden AST'yi 198 U/L olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmaya göre babesiosisli koyunların AST değeri sağlıklı koyunlara kıyasla önemli ( $p<0,01$ ) derecede yüksek bulunmuştur. Kılınç ve ark (2018)

*Theileria* spp. ile doğal olarak enfekte olmuş sığırlarda yaptıkları bir çalışmada, AST serum konsantrasyonlarını ölçülmüşlerdir. AST düzeyleri enfekte sığırlarda sağlıklı sığırlara kıyasla istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) derecede yüksek çıktığını belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada Özkan ve ark (2011)'nin hiperkalemi gelişen ishallerli buzağılarda yaptıkları araştırmada, serum AST değerleri hasta grubunda ortalama  $156,60\pm68,19$  U/L iken kontrol grubu buzağılarında ise ortalama  $92,80\pm15,41$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Buna göre hasta grubu buzağuların serum AST aktiviteleri kontrol grubu serum AST aktivitelerine göre artış gösterse de istatistiksel bir fark olmadığını ortaya koymuşlardır. Enzootik ataksili kuzularda yapılan bir çalışmada hasta grubu kuzuların serum AST değerleri  $238,8$  U/L olarak belirlenirken kontrol grubu kuzuların serum AST değerleri  $84,71$  U/L olarak tespit edilmiştir. Hasta grubu kuzuların sağlıklılara kıyasla serum AST değerlerinin istatistiksel olarak önemli ( $p<0,001$ ) bulunduğunu belirtmişlerdir (El-Bahr ve El-Deeb 2017).

Fartashvand ve Haji-Sadeghi (2017)'nin akut ruminal laktik asidozlu koyunlarda yaptıkları bir çalışmada, hasta grubu serum AST aktivitelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ( $p<0,01$ ) ölçüde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada de Souza ve ark (2019)'nin gebelik toksemisi koyunlarda yaptıkları araştırmada hasta grubu koyunlarda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum AST ( $p<0,001$ ) aktiviteleri gözlemlenmiştir.

Yapılan bu çalışmada kontrol grubu kuzuların serum AST değeri  $80,31\pm3,56$  U/L bulunurken ishallerli kuzuların serum AST değeri ise  $85,44\pm2,75$  U/L olarak ortaya konuldu. Hasta kuzularda ortalama değer olarak artış söz konusu olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İshallerli kuzuların serum AST değerleri yukarıda ismi geçen araştırmacılar Özkan ve ark (2011)'nin çalışmasıyla benzerlik gösterirken diğer araştırmacıların (Bayraktar 2014, Kılınç ve ark 2015, El-Bahr ve El-Deeb 2017, Fartashvand ve Haji-Sadeghi 2017, Kılınç ve ark 2018, de Souza ve ark 2019) çalışmalarıyla farklılık göstermektedir.

Bayraktar (2014) tarafından miyokardit şüphesi taşıyan kuzularda yapılan çalışmada hasta grubundaki kuzuların ortalama serum CK değeri  $555,36$  U/L iken kontrol grubunda ortalama serum CK değeri ise  $82,79$  U/L olarak bulunmuştur. Miyokardit şüphesi taşıyan kuzuların serum CK değerlerinin kontrol grubuna kıyasla

ortalama değerlerinde önemli bir artış olduğunu bildirmektedir. Kılınç ve ark (2018) *Theileria* spp. enfekte olmuş sığırlarda yaptıkları çalışmada hasta sığırlarda ortalama serum CK değerlerini  $839,13 \pm 84,37$  U/L olarak ölçülmüşlerdir. Enfekte sığırların serum CK düzeylerini sağlıklı sığırlara göre istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek bulmuşlardır. Yine başka bir çalışmada Özkan ve ark (2011)'nin hiperkalemi gelişen ishelli buzağılarda serum CK değerini  $884,80 \pm 196,00$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Buna göre serum CK değerleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Enzootik ataksili kuzular üzerine yapılan bir çalışmada hasta grubu kuzuların serum CK ortalaması  $345,10$  U/L olarak belirlenirken kontrol grubu kuzuların serum CK ortalaması  $73,82$  U/L olarak tespit edilmiştir. Hasta grubu kuzuların sağlıklılara kıyasla serum CK değerinin istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,001$ ) derecede yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (El-Bahr ve El-Deeb 2017). de Souza ve ark (2019)'nın gebelik toksemisi koyunlarda yaptıkları çalışmada, hasta grubu koyunlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum CK ( $p < 0,001$ ) aktiviteleri tespit etmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada kardiyak enzimlerden olan CK'nın serum konsantrasyonları hasta kuzularda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemekle birlikte ortalama değerleri kontrol grubuna göre gözle görülebilir şekilde bir artış gösterdiği ortaya konuldu. Serum CK aktivitesi, yukarıda bahsi geçen araştırmacılar tarafından yapılan çalışmaların (Özkan ve ark 2011, Bayraktar 2014, El-Bahr ve El-Deeb 2017, Kılınç ve ark 2018, de Souza ve ark 2019) sonuçlarıyla farklılık göstermektedir.

Bayraktar (2014)'ın miyokardit şüpheli kuzularda yaptığı araştırmada hasta grubundaki kuzuların serum CK-MB değerlerini ortalama olarak  $239,46$  U/L tespit ederken kontrol grubundaki kuzuların serum CK-MB değerlerini ise  $25,76$  U/L olarak bulmuştur. Hasta grubu kuzuların serum CK-MB değerlerinin kontrol grubuna kıyasla ortalama değerlerinde önemli bir artış olduğunu bildirmektedir. Kılınç ve ark (2015) Babesiosisli koyunlarda yaptığı bir çalışmada hasta koyunların serum CK-MB ortalamalarını  $256$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre babesiosisli koyunların CK-MB değerleri sağlıklı koyunlara kıyasla önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek bulunmuştur. Yine Kılınç ve ark (2018) *Theileriosis*li sığırdada yaptıkları bir çalışmada, hasta sığırların serum CK-MB değerlerini  $268,86 \pm 27,55$  U/L olarak

ölçerken kontrol grubunda ise  $211,75 \pm 23,40$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Enfekte sığırların serum CK-MB düzeylerini sağlıklı sığırlara kıyasla istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek bulmuşlardır. Özkan ve ark (2011)'nin ishelli buzağılarda yaptığı bir çalışmada serum CK-MB değerini, hasta buzağılarda  $208,42 \pm 39,27$  U/L, kontrol grubunu ise  $196,68 \pm 30,00$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Buna göre serum CK-MB aktiviteleri hasta ve kontrol gruplarında benzerlik gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Diğer bir çalışmada Beydilli (2018) sepsisli neonatal buzağıkların serum CK-MB konsantrasyonlarını  $276,19 \pm 188,82$  U/L ölçerken, kontrol grubunda da  $106,80 \pm 32,50$  U/L olarak bulmuştur. Çalışmaya göre sepsis şüpheli buzağıkların CK-MB değerlerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) düzeyde yüksek çıktığını bildirmektedir. de Souza ve ark (2019)'nin gebelik toksemisi koyunlarda yaptıkları çalışmada, hasta grubundaki CK-MB serum konsantrasyonunu ( $196,91$  U/L) kontrol grubuna ( $50,75$  U/L) kıyasla istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek bulmuşlardır. Fartashvand ve Haji-Sadeghi (2017)'nin yaptıkları bir çalışmada, akut ruminal laktik asidozlu koyunlarda serum CK-MB aktivitelerinin sağlıklı hayvanlara göre önemli ( $p < 0,01$ ) ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yapılan bu çalışmada kardiyak enzimlerden olan CK'nin bir izoenzimi olan CK-MB'nin serum konsantrasyonları hasta kuzularda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemekle birlikte ortalama değerleri kontrol grubuna göre gözle görülebilir şekilde bir artış gösterdiği ortaya konuldu. Bu çalışma serum CK-MB aktivitesi yönünden incelendiğinde, Özkan ve ark (2011)'nin yaptıkları çalışmayla paralellik gösterirken; diğer araştırmacıların (Bayraktar 2014, Kılınç ve ark 2015, El-Bahr ve El-Deeb 2017, Fartashvand ve Haji-Sadeghi 2017, Beydilli 2018, Kılınç ve ark 2018, de Souza ve ark 2019) yaptıkları çalışmaların sonuçlarından farklı olduğu görüldü.

C-reaktif protein (CRP), travma ve doku nekrozuna inflamatuvar bir duruma ve enfeksiyona yanıt olarak yüksek seviyelerde kanda bulunan bir proteindir. CRP evcil memelilerde akut faz reaksiyonunun önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir (Vojtic ve Krajnc 2000, Al-Haboobi ve ark 2023). CRP'nin küçükbaş hayvan türlerindeki dağılımının daha iyi anlaşılması amacıyla sağlıklı Slovenya koyunlarında CRP varlığı konusunda 52 dişi koyun üzerinde yapılan bir araştırmada, CRP değerinin

ortaya konulması için yapılan test, insan CRP molekülüne karşı tavşan poliklonal antikoları ile türbidimetrik bir immünoassay (TIA) kullanılarak kan serumunda gerçekleştirilmiştir. CRP değerleri 0 ile 13,60 mg/L arasında değişirken, ortalama CRP konsantrasyonu  $6,28 \pm 0,43$  mg/L olarak bulunmuştur. Örneklerin referans sınırları 0,09 ile 12,47 mg/L arasında bulunduğu bildirilmektedir (Vojtic ve Krajnc 2000).

Bayraktar (2014) tarafından gerçekleştirilen araştırmada, miyokardit şüphesi taşıyan kuzu ve oğlakların serum CRP değerleri  $6,62 \mu\text{g/mL}$  olduğu açıklanırken, kontrol grubundaki kuzuların ise serum CRP değerlerinin  $5,79 \mu\text{g/mL}$  olduğu tespit edilmiştir. Miyokardit şüphesi taşıyan kuzuların serum CRP değerinin kontrol grubuna kıyasla önemli bir artış olduğunu bildirmektedir. Akgül ve ark (2019), yenidoğan septisemik buzağılarda yaptıkları bir çalışmada septisemili buzağı grubunda serum CRP düzeyleri  $24,19 \pm 7,51$  ng/L iken, kontrol grubunun serum CRP düzeylerini ise,  $13,64 \pm 3,68$  ng/L olarak bulmuşlardır. Septisemili buzağuların serum CRP düzeylerinin sağlıklı buzağılara kıyasla istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) derecede yüksek çıktığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada ise enfeksiyonun varlığı ve şiddetini ortaya koymak ve kalp hasarının tespiti için diğer kardiyak spesifik biyobelirteçlere destek için ishali kuzuların serum CRP düzeylerine bakıldı. Kontrol grubu kuzularda ortalama serum CRP düzeyleri  $7,14 \pm 0,33 \mu\text{g/mL}$  ölçülürken ve hasta grubu kuzuların serum CRP düzeyleri ise  $8,32 \pm 0,41 \mu\text{g/mL}$  olarak ölçüldü. Kontrol grubu kuzulara göre ishali kuzuların serum CRP düzeyleri artış göstererek istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) bulundu. WBC düzeyi de kontrol grubu kuzularda ortalama  $9,7 \pm 0,65 \cdot 10^9/l$  olurken hasta grubu kuzularda ise ortalama WBC değeri  $18,28 \pm 3,43 \cdot 10^9/l$  olarak ölçüldü. Hasta grubu kuzuların ortalama WBC değeri kontrol grubuna göre büyük bir yükseliş göstererek istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0,01$ ) bulundu. Hasta grubunda kontrol grubu kuzulara göre hem CRP hem de WBC değerlerinin önemli derecede yüksek olarak ölçülmesi, enfeksiyonun varlığı ve şiddetini göstermesi açısından önemlilik arz etmektedir. CRP'nin hasta grubu kuzularda önemli derecede yüksek olması Bayraktar (2014) ve Akgül ve ark (2019)'nın çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir.

Miyokardiyal hasar için en yaygın ve kullanışlı biyobelirteç kardiyak troponindir. cTn, kalbin kasılmasını düzenleyen ve tanısal açıdan önemli iki formu (cTn-I ve cTn-T) olan bir miyofibriler proteindir. Tn-I ve Tn-T birlikte aktin ve

miyozinin kalsiyum aracılı etkileşimini kontrol ederek çizgili kasın kasılmasına ve gevşemesine yol açar. Tn-I ve Tn-T yalnızca kalp kasında üretilir. Bundan dolayı bu biyobelirteçlerin miyokardiyal hasar için son derece yüksek özgüllüğe ulaşmasını sağlar. Kardiyak troponin hasarlı miyokardiyositlerden saatler içinde dolaşıma salınır. Son yıllarda, cTn-I, hassas ve spesifik biyobelirteç olmasından dolayı miyokardiyal hastalıkların tanı ve yönetimi konusunda altın standart olarak gösterilmiştir (Oyama ve Solter 2004, Kehl ve ark 2012, Chalmeh ve ark 2013).

Özkan ve ark (2011)'nın ishelli buzağılarda yaptıkları çalışmada; hasta grubunda serum cTn-I değerini  $0,28 \pm 0,06$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit ederken kontrol grubunda ise  $0,15 \pm 0,09$   $\mu\text{g/L}$  bulmuşlardır. Buna göre serum cTn-I aktiviteleri hasta ve kontrol grupları arasında benzerlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Chalmeh ve ark (2013) 1 yaşında İran yağlı kuyruklu koyunlarda deneysel endotoksemi oluşturarak yaptıkları bir çalışmada; normal serum cTn-I konsantrasyonlarını  $0,35 \pm 0,02$   $\text{ng/mL}$  olarak bulmuşlardır. Bulgulara göre, serum cTn-I konsantrasyonlarının endotoksemi indüksiyonundan sonraki 1. saatte hızlı ve anlamlı bir şekilde artış gösterdiğini ( $p < 0,05$ ) ve bu artışın 24. saate kadar yüksek konsantrasyonlarda kaldığını bildirmişlerdir. Bayraktar (2014) tarafından miyokardit şüphesi taşıyan kuzularda yapılan çalışmada hasta grubundaki kuzuların ortalama serum cTn-I değeri  $16,92$   $\text{ng/mL}$  iken kontrol grubundaki kuzuların ortalama serum cTn-I değeri ise  $0,10$   $\text{ng/mL}$  olarak belirlenmiştir. Miyokardit şüphesi taşıyan kuzuların serum cTn-I değerlerinin kontrol grubuna kıyasla ortalama değerlerinde önemli bir artış olduğunu bildirmektedir. Kılınç ve ark (2015)'nin Babesiosisli koyunlarda yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu koyunların serum cTn-I değerini sırasıyla;  $0,49 \pm 0,43$   $\text{ng/mL}$  ve  $0,01 \pm 0,03$   $\text{ng/mL}$  olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre hasta koyunların serum cTn-I değerleri sağlıklı koyunlara kıyasla önemli ( $p < 0,001$ ) derecede yüksek bulunmuştur. Enzootik ataksili kuzular üzerine yapılan bir çalışmada ise hasta grubu kuzuların serum cTn-I ortalaması  $9,73$   $\mu\text{g/L}$  olarak belirlenirken kontrol grubu kuzuların serum cTn-I ortalaması  $0,04$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Hasta grubu kuzuların sağlıklılara kıyasla serum cTn-I değerinin istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,001$ ) derecede yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (El-Bahr ve El-Deeb 2017). Fartashvand ve Haji-Sadeghi (2017) akut ruminal laktik asidozlu koyunların serum örneklerinde kardiyak hasar biyobelirteçlerinden cTn-I'daki değişiklikleri araştırmışlardır. Çalışmada cTn-I konsantrasyonu akut ruminal laktik asidozlu

(0,68±0,03 ng/ml) ve kontrol grubu (0,01±0,00 ng/ml) koyunlarda ölçülmüş ve hasta grubu koyunların sağlıklı koyunlara kıyasla önemli ( $p<0,001$ ) derecede yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Beydilli (2018) sepsisli neonatal buzağılarda yapmış olduğu bir çalışmada, sepsisli buzağıkların ortalama serum cTn-I konsantrasyonlarını 0,19±0,33 U/L olarak tespit ederken, kontrol grubu buzağıkların ortalama serum cTn-I konsantrasyonlarını ise 0,02±0,00 U/L olarak ölçmüştür. Çalışmaya göre sepsis şüpheli buzağıkların cTn-I değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) düzeyde yüksek çıktığını bildirmektedir. Kılınç ve ark (2018) *Theileria* spp. enfekte olmuş sığırlarda yaptıkları çalışmada ortalama serum cTn-I değerini hasta ve sağlıklı sığırlarda sırasıyla; 0,14±0,02 ng/ml, 0,06±0,02 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Enfekte sığırların serum cTn-I düzeyleri sağlıklı sığırların serum cTn-I düzeylerine göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) derecede yüksek çıktığını ortaya koymuşlardır. de Souza ve ark (2019)'nın gebelik toksemisi koyunlarda yaptıkları çalışmada klinik olarak iyileşip taburcu edilen gebelik toksemisi grubundaki (0,71 ng/mL) koyunlara kıyasla gebelik toksemisi geçiren ve ölen (1,03 ng/mL) koyunlardan daha yüksek serum cTn-I konsantrasyonları gözlenmiş ve bunlar kontrol grubuna (0,03 ng/mL) kıyasla istatistiksel olarak farklılık ( $p<0,001$ ) göstermiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada Shehta ve ark (2022)'nin ishallerli buzağılarda yaptıkları araştırmada, ishallerli ve kontrol grubu buzağıkların klinik, hematolojik ve biyokimyasal profillerini araştırmışlardır. Hasta buzağıkların serum cTn-I değeri 0,39±0,01 ng/mL iken kontrol grubu buzağıkların serum cTn-I değeri 0,21±0,02 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Hasta grubunda kontrol grubu buzağıklara göre serum cTn-I değerinde önemli ( $p<0,05$ ) derecede bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır.

Mevcut çalışmada, bakılan kardiyak biyobelirteçlerden olan cTn-I hasta ve kontrol grubu için sırasıyla 107,34±3,31 ng/L ve 98,02±4,79 ng/L olarak ölçüldü. cTn-I değerleri araştırmacıların (Chalmeh ve ark 2013, Bayraktar 2014, Kılınç ve ark 2015, El-Bahr ve El-Deeb 2017, Fartashvand ve Haji-Sadeghi 2017, Beydilli 2018, Kılınç ve ark 2018, de Souza ve ark 2019, Shehta ve ark 2022) yaptığı çalışmalara göre farklılık arz ederken Özkan ve ark (2011)'nin yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

D-dimer, fibrin oluşumunun ve fibrin yıkımının sonucu olarak plazmin tarafından parçalanan bir biyobelirteçtir. Klinik uygulamalarda, DD ölçümleri, yaygın

damar içi pıhtılaşma bozukluğu, DIC ve venöz tromboemboli gibi durumların tanısı ve takibi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Noyan 2012, Bağcı 2019). Kandaki NT-proBNP seviyeleri akut dekompanse kalp yetmezliği için iyi bilinen biyobelirteçtir. Akut fazlarda kardiyomiyositler mekanik olarak gerildiğinde, örneğin ventriküler aşırı yüklenme veya artmış duvar gerilimi gibi, hastalıklı hayvanın plazmasında hızla salınır ve NT-proBNP hormon öncüsünün (pre-proBNP) gelişiminde bir artışa neden olur (Baisan ve ark 2016). Dolayısıyla kalp ve dolaşım ile ilgili hastalıkların tansında yararlı önemli biyobelirteçlerdir. Kuzularda DD ve NT-proBNP değerlerinin ortaya konması için yeterli literatür bulunmamaktadır.

Aydoğan ve ark (2015)'nin *Catharanthus roseus* ile toksikasyonlu koyunlarda yaptığı çalışmada ortalama plazma DD seviyesi referans değerlere (0,16-0,22 µg/mL) (Feldman ve ark 2000) göre yüksek çıktığını (0,62 µg/ml) ortaya koymuşlardır. Kılınç ve ark (2015)'nin Babesiosisli koyunlarda yaptığı bir çalışmada hasta koyunların plazma DD ortalamaları 0,39±0,28 µg/ml iken kontrol grubu koyunların ise 0,40±0,22 µg/ml olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre babesiosisli koyunların plazma DD değerleri kontrol grubun göre istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediğini belirtmektedirler. Yine Kılınç ve ark (2018) Theileriosisli sığırlarda yaptıkları başka bir çalışmada, koagülasyon parametrelerinden plazma DD seviyelerini ölçmüşlerdir. Hasta sığırların tedavi öncesi DD değerleri 0,48±0,07 µg/ml, tedavi sonrası 0,45±0,07 µg/ml olarak ölçülürken kontrol grubu sığırların ise 0,53±0,08 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda gruplar arasında DD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada Cıngı ve ark (2019), Cryptosporidiosisli neonatal buzağlarda serum DD seviyelerini 2,07±2,22 µg/mL bulurken sağlıklı buzağlarda bu değeri 0,09±0 µg/mL olarak ölçmüşlerdir. Cryptosporidiosisli buzağlarda tespit edilen yüksek DD değerleri kontrol grubuna göre önemli (p<0,05) bir artış gösterdiğini ifade etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada Ehrlichiosis ile enfekte köpeklerin kan DD (3,05±1,07 µg/mL) seviyeleri sağlıklı köpeklere (0,10±0,10 µg/mL) göre istatistiksel olarak (P<0,05) yüksek bulunmuştur (Erdoğan ve ark 2018). Ehrlichiosisli köpeklerde yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı (0,13 µg/mL) gruba göre; maruz kalan, aktif enfekte ve akut enfekte olarak ayrılan hasta grupların (sırasıyla; 0,73 µg/mL, 1,68 µg/mL ve 3,58 µg/mL) plazma DD seviyeleri daha yüksek olup istatistiksel anlamda önemli (p<0,05) bir farkın olduğu ortaya konulmuştur (Atıkılımaz 2019). Yine Ehrlichiosisli

köpeklerde Parlatur (2019)'ın yaptığı bir çalışmada kontrol ( $0,49\pm 0,16$  µg/mL) ve hasta grupları ( $5,30\pm 0,70$  µg/mL) arasında önemli ( $p<0,001$ ) derecede istatistiksel fark olduğunu açıklamıştır. Visceral Leishmaniasisli köpeklerde yapılan başka bir çalışmada serum DD seviyeleri Floresan Immunoassay (FIA) yöntemiyle belirlenmiş ve I, II, III, IV ve kontrol grupları ortalama sırasıyla;  $1,55$  mg/L,  $2,77$  mg/L,  $1,96$  mg/L,  $1,78$  mg/L ve  $0,09$  mg/L olarak ölçülmüştür. Buna göre Leishmaniasisli köpeklerde serum DD seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0,01$ ) derecede yüksek bulunmuştur (Balıkçı 2017).

Mevcut çalışmada kontrol grubu kuzuların serum DD ortalaması  $0,67\pm 0,01$  µg/mL iken, çalışma grubundaki serum DD'in ortalaması  $0,69\pm 0,02$  µg/mL olarak ölçüldü. Çalışmada her ne kadar kontrol grubuna göre hasta grubu serum DD seviyesi yüksek çıksa da istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi. Bu çalışma, bazı araştırmacıların (Kılınç ve ark 2015, Kılınç ve ark 2018) bulgularıyla benzerlik gösterirken, diğer araştırmacıların (Aydoğan ve ark 2015, Balıkçı 2017, Erdoğan ve ark 2018, Atikyılmaz 2019, Cıngı ve ark 2019, Parlatur 2019) çalışmalarıyla farklılık göstermektedir.

Beydilli (2018)'nin sepsisli neonatal buzağıda yapmış olduğu bir çalışmada, sepsisli buzağuların serum NT-proBNP ortalamaları  $147,24\pm 30,82$  U/L bulurken kontrol grubu buzağuların serum NT-proBNP ortalamaları ise  $131,32\pm 13,10$  U/L olarak tespit etmiştir. Çalışmaya göre sepsis şüpheli buzağuların NT-proBNP değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) düzeyde yüksek çıktığını bildirmektedir. Shehta ve ark (2022)'nin yaptıkları başka bir çalışmada, ishallerli buzağuların serum NT-proBNP değerlerini  $112,70\pm 6,11$  pg/ml, kontrol grubu buzağuların serum NT-proBNP değerlerini ise  $31,50\pm 2,42$  pg/ml olarak tespit etmişlerdir. İshallerli buzağılarda serum NT-proBNP değerlerinde istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) derecede bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır.

Mevcut çalışmada, önemli bir kardiyak biyobelirteç olan NT-proBNP'nin serum konsantrasyonları, kontrol ve hasta grubu için sırasıyla  $1081,71\pm 24,57$  ng/L ve  $1162,17\pm 38,08$  ng/L olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede hasta grubundaki NT-proBNP değerlerinde kontrol grubuna göre gözle görülür bir şekilde artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği görüldü. Bu çalışmanın serum NT-proBNP sonuçlarının Beydilli (2018) ve Shehta ve ark (2022)'nin NT-proBNP ile

ilgili buldukları sonuçlarla farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılığın tür, yaş, hastalığın etiyojisi ve hastalık aşaması gibi birçok nedeni olabilir.

Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında CRP ve WBC dışındaki diğer parametrelerde istatistiksel olarak her ne kadar önemli bir fark bulunmamış olsa da hasta grubunda gözle görülebilir bir artışın olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında farkın önemli bulunmaması hastalığın erken aşamada olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında bu parametrelere bakılmış olsaydı muhtemelen bu parametrelerin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak önemli olacağı düşünülmektedir.

Chalmeh ve ark (2013) yaptıkları çalışmada İran yağlı kuyruklu koyunlarda deneysel endotoksemi oluşturarak CK-MB ve cTn-I parametreleri arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. Çalışmanın istatistiksel sonuçlarına göre, lipopolisakkarit uygulamasından sonraki tüm saatlerde CK-MB ve cTn-I arasında pozitif korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Başka bir çalışmada de Souza ve ark (2019) gebelik toksemisi olan koyunlarda, bazı kardiyak biyobelirteçlerin (AST, CK, CK-MB ve cTn-I) ikili korelasyonlar yönünden aralarındaki ilişkiyi incelediklerinde, serum cTn-I konsantrasyonlarının CK-MB, AST ve CK konsantrasyonları ile pozitif ( $p<0,01$ ) korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca serum CK-MB konsantrasyonlarının da CK ve AST konsantrasyonları ile pozitif ( $p<0,01$ ) korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmanın verilerine göre hasta kuzulara ait serum AST konsantrasyonlarının serum NT-proBNP ( $p<0,01$ ), CK, CK-MB ve cTn-I ( $p<0,001$ ) konsantrasyonları ile serum CK konsantrasyonlarının serum NT-proBNP ( $p<0,01$ ), CRP, cTn-I ve CK-MB ( $p<0,001$ ) konsantrasyonları ile serum CK-MB konsantrasyonlarının serum NT-proBNP, CRP ve cTn-I ( $p<0,001$ ) konsantrasyonları ile serum CRP konsantrasyonlarının, serum cTn-I ve NT-proBNP ( $p<0,001$ ) konsantrasyonları ile serum cTn-I konsantrasyonlarının da serum NT-proBNP ( $p<0,05$ ) konsantrasyonları ile önemli derecede pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bu çalışmanın korelasyonlarla ilgili sonuçları araştırmacıların (Chalmeh ve ark 2013, de Souza ve ark 2019) çalışmalarının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışma ile Siirt yöresinde neonatal dönem kuzularında ishale neden olan bazı hastalık etkenleri ve dağılımları ortaya konuldu. Yapılan tarama sonucunda; *Cl. Perfringes* (%38) ve *Cl. Perfringes*+Epsilon (% 22) görülme sıklığı ile en yaygın görülenler arasında olduğu belirlendi. Bu sonuçlar ishale etiyolojisinin çeşitliliği ve oranı hakkında önemli bir fikir vermektedir.

Neonatal hastalıklara yol açan bazı etkenlerin ortaya konulmasıyla aşılama programı hakkında ön bilgi oluşması nedeniyle kuzularda koruyucu hekimliğe katkı sunacağı, tespit edilen etkenlere göre veteriner hekimlik pratiğine yönelik tedaviye yön verebileceği kanısındayız.

Hasta kuzularda biyokimyasal parametreler, CRP dışında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da sağlıklı kuzulara kıyasla hasta kuzularda gözle görülebilir bir artışın olması, kalp hasarının varlığının ortaya konulması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kuzularda DD, NT-proBNP ve CRP parametreleri ile ilgili yapılan literatür taramalarında yeterli çalışmalara rastlanılmamıştır. İshalli neonatal kuzularda yapılan bu çalışma, bu anlamda bir ilk olma niteliğinde olması ve daha sonraki yapılacak çalışmalara ışık tutması yönünden önemli olabileceği kanısına varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abdolvahabi S, Zaeemi M, Mohri M, Naserian AA, 2016. Age related changes in serum biochemical profile of Saanen goat kids during the first three months of life. *Revue de Medecine Veterinaire*, 167, 3, 106-12.
- Acar A, Yipel FA, 2015. Kuzularda Klostridial Enfeksiyonlar. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*, 1, 3, 52-8.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS, 2009. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113, 13, 2878-87.
- Adams J, Abendschein DR, Jaffe AS, 1993. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, 88, 2, 750-63.
- Ağaoğlu ZT, Aydoğdu U, Başbuğ O, 2015. Kuzularda Kolibasillozis. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*, 1, 3, 47-51.
- Aiello SE, Moses MA, Allen DG, 2016. The Merck veterinary manual, Merck & Company, Incorporated White Station, NJ, USA, p.
- Akgül Y, Akgül Ö, Kozat S, Özkan C, Kaya A, Yılmaz N, 2019. Evaluation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukins (IL-6, IL-8) and C-reactive protein (CRP) levels in neonatal calves with presumed septicemia. *Van Veterinary Journal*, 30, 3, 167-73.
- Akpinar Y, Oruc E, 2019. Examination of cryptosporidiosis in lamb enteritis by pathological methods. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 66, 2, 205-10.
- Aktan I, 2007. Colonisation of small ruminants by attaching-effacing E. coli, doctoral thesis, The University of Liverpool (United Kingdom).
- Al-Haboobi ZA, Jwad BAAAA, Abdulsahib MS, 2023. Histopathological and immunological study of Eimeria spp and Eschrichichia coli infections in some animals. *History of Medicine*, 9, 1, 806–10–10.
- Al Mawly J, Grinberg A, Prattley D, Moffat J, Marshall J, French N, 2015. Risk factors for neonatal calf diarrhoea and enteropathogen shedding in New Zealand dairy farms. *The Veterinary Journal*, 203, 2, 155-60.
- Alkan F, Gulyaz V, Ozkan Timurkan M, Iyisan S, Ozdemir S, Turan N, Buonavoglia C, Martella V, 2012. A large outbreak of enteritis in goat flocks in Marmara, Turkey, by G8P [1] group A rotaviruses. *Archives of virology*, 157, 1183-7.
- Alves GG, de Ávila RAM, Chávez-Olórtegui CD, Lobato FCF, 2014. Clostridium perfringens epsilon toxin: the third most potent bacterial toxin known. *Anaerobe*, 30, 102-7.
- Andrés S, Jiménez A, Sánchez J, Alonso J, Gómez L, Lopez F, Rey J, 2007. Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in “La Serena”(Southwest Spain). *Small Ruminant Research*, 70, 2-3, 272-5.
- Apple FS, 1999. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clinica chimica acta*, 284, 2, 151-9.
- Arslan S, Öncel T, Malal ME, Satır E, Sait A, Baca AÜ, Aydoğan DY, 2016. Marmara Bölgesinde Postmortem Kuzu ve Oğlaklarda Saptanan İshal Vakalarının Bakteriyolojik, Virolojik ve Parazitolojik Etiyolojisi. *Van Veterinary Journal*, 27, 3, 147-52.
- Atikyılmaz G, 2019. Ehrlichia Canis ile Enfekte Köpeklerde D Vitamini ve D-Dimer Seviyelerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi.
- Ay E, 2018. Kuzularda Neonatal Dönemde Bazı Akut Faz Proteinlerinin Serum Konsantrasyonlarının İncelenmesi.
- Aydoğan A, Sezer K, Özmen O, Haligur M, Albay M, 2015. Clinical and pathological investigations of accidental Catharanthus roseus toxicity in sheep. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 70, 4, 51-6.
- Aydoğdu U, 2016. Kuzularda neonatal mortalite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1, 2, 37-46.
- Aygün O, Yıldız R, 2018. Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis. *Veterinárni medicína*, 63, 7, 313-20.
- Aykuş E, 2010. Ovariektomi operasyonunun köpeklerin serum kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, AST ve GGT düzeyleri üzerine etkisi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Bağcı G, 2019. Perikardiyal efüzyonlu köpeklerde kardiyopulmoner biyobelirteçler ve ekokardiyografik muayene, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Baisan RA, De Rosa A, Di Loria A, Vulpe V, Piantedosi D, 2016. Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat—a review. *Human and Veterinary Medicine*, 8, 1, 50-8.
- Balıkçı C, 2017. Canine visceral leishmaniasis' in farklı evrelerinde ekokardiyografik incelemeler ile kardiyak troponin ı, d-dimer ve nt-probnp düzeylerinin değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi.
- Başoğlu A, Maden M, Turgut K, 1992. Neonatal ishali beş buzağıda gözlenen aritmilerin elektrokardiyografik değerlendirmesi. *Hay. Araş. Derg*, 2, 2, 8-10.
- Batmaz H, 2019. Koyun ve Keçilerin İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma, İstanbul, Nobel tıp kitabevi, p.
- Bayraktar B, 2014. Kuzu ve oğlaklardaki miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak troponinlerin etkinliğinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Baysal B, 2004. *Escherichia Coli*, Ankara, Güneş Kitabevi, p. 454-458.
- Beydilli Y, 2018. Sepsisli neonatal buzağılarda kalp yetmezliğinin belirlenmesinde plasma cardiac troponin-ı (CTN-ı), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ve histon H3 düzeylerinin diagnostik ve prognostik önemi, Yüksek Lisans Tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.
- Bilgehan H, 2000. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama Konuları İle), İzmir, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, p. 1-16.
- Binns S, Cox I, Rizvi S, Green L, 2002. Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 52, 3-4, 287-303.
- Blombäck B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L, 1978. A two-step fibrinogen–fibrin transition in blood coagulation. *Nature*, 275, 5680, 501-5.
- Boswood A, 2009. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S23-S32.
- Chalmeh A, Pourjafar M, Badii K, Nazifi S, 2013. Correlations among cardiac biomarkers in sheep with experimentally induced endotoxaemia. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 16, 2.
- Chatzopoulos D, Athanasiou L, Spyrou V, Fthenakis G, Billinis C, 2013. Rotavirus infections in domestic animals. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 64, 2, 145-60.
- China B, Goffaux F, 1999. Secretion of virulence factors by *Escherichia coli*. *Veterinary research*, 30, 2-3, 181-202.
- Christley R, Morgan K, Parkin T, French N, 2003. Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. *Preventive Veterinary Medicine*, 57, 4, 209-26.
- Cıngı CÇ, Kabu M, Erdoğan H, Haydardedeoğlu AE, Ural K, 2019. Determination of d-dimer levels in calves with cryptosporidiosis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 12, 4, 396-9.
- Clyne B, Olshaker JS, 1999. The C-Reactive Protein. *The Journal of emergency medicine*, 17, 6, 1019-25.
- Costa DL, Rocha RL, Carvalho RM, Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CHN, Barral-Neto M, Barral AP, 2013. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathogens and global health*, 107, 2, 78-87.
- Coşkun A, Şen İ, 2011. Sığırlarda Akut Faz Proteinleri ve Klinik Kullanım Alanları Sağlık Bilimleri Dergisi, 20, 3, 240-6.
- Çayakar A, 2019. Sedimentasyon & CRP-Geçmişten Geleceğe. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 2, 2, 85-96.
- Çelebi ÖÖ, Diker E, Aydogdu S, 2008. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Dern Arş*, 36, 269-77.
- Çelik ÖY, Çelik BA, Ayan A, Kılınç ÖÖ, Ercan K, Selçuk MA, Baldaz V, Ayan ÖÖ, 2023. Microscopic and Molecular Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in Lambs in Siirt, Turkey. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 54, 5, 855-61.
- Çiçek M, Körkoca H, Gül A, 2008. Van belediyesi mezbahasında çalışan işçilerde ve kesimi yapılan hayvanlarda *Cryptosporidium* sp.'nin araştırılması. *T Parazitoloj Derg*, 32, 1, 8-11.
- Dahmani H, Ouchene N, Dahmani A, Ouchene-Khelifi NA, Oumouna M, 2020. First report on *Cryptosporidium parvum*, *Escherichia coli* K99, rotavirus and coronavirus in neonatal lambs from north-center region, Algeria. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 73, 101567.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH, 2003. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*, 362, 9380, 316-22.
- de Souza LM, de Mendonça CL, de Assis RN, Oliveira Filho EF, Gonçalves DNA, Souto RJC, Soares PC, Afonso JAB, 2019. Cardiac biomarkers troponin I and CK-MB in ewes affected by pregnancy toxemia. *Small Ruminant Research*, 177, 97-102.

- Demirtaş S, Karaboğa İ, Karaca T, 2016. Natriüretik Peptitler. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2, 3, 157-64.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM, 2007. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 5, 2, 296-304.
- Doğan O, 2023. Marmara bölgesinde ruminantlarda görülen enterotoksemi olgularının histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgularının araştırılması ve ELISA ile tiplendirilmesi, Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi.
- Dwyer C, 2008. The welfare of the neonatal lamb. *Small Ruminant Research*, 76, 1-2, 31-41.
- El-Bahr SM, El-Deeb WM, 2017. Oxidative stress and cardiac biomarkers in lambs affected with enzootic ataxia: the diagnostic and prognostic significance. *Veterinarski arhiv*, 87, 3, 259-71.
- Er C, Ok M, 2015. Levels of cardiac biomarkers and coagulation profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21, 3.
- Erdoğan H, Paşa S, Ural K, Gültekin M, Parlatur Y, Toplu S, Balıkcı C, 2018. Ehrlichiosis' li köpeklerde D-dimer/fibrinojen oranı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13, 1, 28-33.
- Erman N, Beyazıt A, Öz İ, 2000. The prevalence of cryptosporidiosis in lambs and goat kids in İzmir province. *Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 25, 39, 33-8.
- Fartashvand M, Haji-Sadeghi Y, 2017. Evaluation of serum cardiac biomarkers in sheep with acute lactic acidosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 68, 2, 219-24.
- Fayer R, 2004. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Veterinary parasitology*, 126, 1-2, 37-56.
- Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, Schalm OW, 2000. *Schalm's veterinary hematology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.
- Freedman JC, McClane BA, Uzal FA, 2016. New insights into *Clostridium perfringens* epsilon toxin activation and action on the brain during enterotoxemia. *Anaerobe*, 41, 27-31.
- Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, Heit JA, Mandrekar JN, Ryu JH, Elkin PL, 2007. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clinic Proceedings*, 556-60.
- Gazal S, Mir I, Iqbal A, Taku A, Kumar B, Bhat M, 2011. Ovine rotaviruses. *Open Veterinary Journal*, 1, 1, 50-4.
- Gerace E, Presti VDML, Biondo C, 2019. *Cryptosporidium* infection: epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 9, 4, 119-23.
- Geurden T, Thomas P, Casaert S, Vercruyse J, Claerebout E, 2008. Prevalence and molecular characterisation of *Cryptosporidium* and *Giardia* in lambs and goat kids in Belgium. *Veterinary parasitology*, 155, 1-2, 142-5.
- Gökçe E, Erdoğan HM, 2009. An epidemiological study on neonatal lamb health. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 2.
- Gökçe E, Kırmızıgül AH, Atakişi O, Erdoğan HM, 2013. Risk Factors Associated with Passive Immunity, Health, Birth Weight and Growth Performance in Lambs: I. Effect of Parity, Dam's Health, Birth Weight, Gender, Type of Birth and Lambing Season on Morbidity and Mortality. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19 (5), 741-7.
- Gökçe E, Ünver A, Erdoğan H, 2010. Enteric pathogens in the aetiology of diarrhoea in neonatal lambs. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16, 5, 717-22.
- Greco G, Madio A, Buonavoglia D, Totaro M, Corrente M, Martella V, Buonavoglia C, 2005. *Clostridium perfringens* toxin-types in lambs and kids affected with gastroenteric pathologies in Italy. *The veterinary journal*, 170, 3, 346-50.
- Griffin A, Callan MB, Shofer FS, Giger U, 2003. Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage. *American journal of veterinary research*, 64, 12, 1562-9.
- Güneş V, Varol K, Keleş İ, Onmaz AC, Uluhan M, Ekinci G, 2015. Kuzularda Viral İshaller. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*, 1, 3, 72-80.
- Güney FZ, 2023. *Cryptosporidiosis*' li Buzagalarda Buparvaquone'un Klinik ve Kan Parametreleri üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Doktora tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi.
- Hadimli HH, Erganiş O, Sayin Z, Aras Z, 2012. Toxinotyping of *Clostridium perfringens* isolates by ELISA and PCR from lambs suspected of enterotoxemia. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 36, 4, 409-15.
- Hanedan B, Kırbaş A, Dorman E, Timurkan MÖ, Kandemir FM, Alkan Ö, 2015. Cardiac troponin-I concentration in weaned calves with bovine respiratory disease. *Acta Veterinaria-Beograd*, 65, 4.

- Haughey K, 1983. New insights into rearing failure and perinatal lamb mortality. Sheep, production and preventive medicine, 28 November-2 December 1983.
- Hight G, Jury K, 1970. Hill country sheep production: II. Lamb mortality and birth weights in Romney and Border Leicester× Romney flocks. New Zealand journal of agricultural research, 13, 4, 735-52.
- Holmoy IH, Kielland C, Stubsgjoen SM, Hektoen L, Waage S, 2012. Housing conditions and management practices associated with neonatal lamb mortality in sheep flocks in Norway. Preventive Veterinary Medicine, 107, 3-4, 231-41.
- Hori Y, Kikuchi M, Nakagawa A, Yonezawa T, Miura H, Ohnami Y, 2009. Plasma atrial natriuretic peptide in healthy calves and calves with congenital heart disease. Journal of veterinary internal medicine, 23, 3, 653-6.
- Hurley WL, Theil PK, 2011. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. Nutrients, 3, 4, 442-74.
- Ibrahim NE, Januzzi Jr JL, 2017. Beyond natriuretic peptides for diagnosis and management of heart failure. Clinical Chemistry, 63, 1, 211-22.
- İçen H, Çelik ÖY, Şimşek A, 2009. Kedi ve Köpeklerde Kardiyovasküler Hastalıkların Tanısında Natriüretik Peptidlerin Önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 20, 2, 85-9.
- İmren HY, 2013. Veteriner iç hastalıklarına giriş, Ankara, Medisan yayınevi, p.
- Jakobsson S, 2013. Diagnosis and molecular epidemiology of bovine rotavirus and coronarvirus in Brazil.
- Janke BH, Francis DH, Collins JE, Libal MC, Zeman DH, Johnson DD, 1989. Attaching and effacing Escherichia coli infections in calves, pigs, lambs, and dogs. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 1, 1, 6-11.
- Kaminjolo J, Adesiyun A, 1994. Rotavirus infection in calves, piglets, lambs and goat kids in Trinidad. British Veterinary Journal, 150, 3, 293-9.
- Karagöz İS, Serdar Z, 2013. D-dimer ve Tanısal Önemi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 39, 3, 197-203.
- Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, Landa ADLP, Maisel AS, 2012. Biomarkers in acute myocardial injury. Translational Research, 159, 4, 252-64.
- Khan A, Sultan MA, Jalvi MA, Hussain I, 2006. Risk factors of lamb mortality in Pakistan. Animal Research, 55, 4, 301-11.
- Kılınç ÖO, Göz Y, Yüksek N, Başbuğan Y, Yılmaz AB, Ataş AD, 2015. Determination of serum cardiac biomarkers and plasma D-dimer levels in anemic sheep with babesiosis. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences, 39, 5, 606-10.
- Kılınç ÖO, Özdal N, Biçek K, Değer MS, Yüksek N, Yılmaz AB, Oğuz B, 2018. Relationship between cardiac injury, selected biochemical parameters, DIC, and hemogram levels in cattle with theileriosis. Med. Veter, 74, 6, 383-6.
- King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB, 2011. Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier, p.
- Kızıltepe Ş, Ayvazoğlu C, 2022. Iğdır Yöresindeki Neonatal Kuzularda İshal Etkenlerinin Araştırılması. ISPEC Journal of Agricultural Sciences, 6, 1, 189-94.
- Kozat S, 2019. The importance of colostrum management in newborn calves. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 14, 3, 343-53.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK, 1998. Natriuretic peptides. New England Journal of Medicine, 339, 5, 321-8.
- Lewis L, Phillips R. Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular ion concentrations in neonatal calves. Annales de recherches vétérinaires, 99-111.
- Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, Defilippi CR, 2014. Cardiac biomarkers in heart failure. Clinical biochemistry, 47, 6, 327-37.
- Lomtadze M, Khochava M, Shalamberidze I, Shilakadze M, Dzhokhtaberidze T, 2005. Functional status of haemostasis system in patients with visceral leishmaniasis. Georgian Medical News, 128, 59-62.
- Lorenz I, Fagan J, More SJ, 2011. Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. Irish veterinary journal, 64, 1-6.
- Majewska AC, Werner A, Sulima P, Luty T, 2000. Prevalence of Cryptosporidium in sheep and goats bred on five farms in west-central region of Poland. Veterinary Parasitology, 89, 4, 269-75.
- Manzoor R, Shah MI, Wani SA, Pandit F, Dar PA, Mir MI, 2015. Prevalence, serodiversity and antibiogram of enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) in diarrhoeic calves and lambs of Kashmir valley (J&K), India. Journal of Applied and Natural Science, 7, 1, 477-81.

- Martella V, Decaro N, Buonavoglia C, 2015. Enteric viral infections in lambs or kids. *Veterinary Microbiology*, 181, 1-2, 154-60.
- Mellor D, Stafford K, 2004. Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. *The veterinary journal*, 168, 2, 118-33.
- Mišić ZB, Katić-Radivojević SP, Kulišić Z, 2006. Cryptosporidium infection in lambs and goat kids in Serbia. *Acta veterinaria*, 56, 1, 49-54.
- Munday J, Bentall H, Aberdein D, Navarro M, Uzal F, Brown S, 2020. Death of a neonatal lamb due to *Clostridium perfringens* type B in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 68, 4, 242-6.
- Munoz M, Alvarez M, Lanza I, Carmenes P, 1996. Role of enteric pathogens in the aetiology of neonatal diarrhoea in lambs and goat kids in Spain. *Epidemiology & Infection*, 117, 1, 203-11.
- Nagy B, Fekete PZ, 1999. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. *Veterinary research*, 30, 2-3, 259-84.
- Nataro JP, Kaper JB, 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 11, 1, 142-201.
- Navarro MA, McClane BA, Uzal FA, 2018. Mechanisms of action and cell death associated with *Clostridium perfringens* toxins. *Toxins*, 10, 5, 212.
- Nelson OL, Andreasen C, 2003. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 17, 6, 830-4.
- Noyan T, 2012. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 10, 1, 35-40.
- O'Brien P, Smith D, Knechtel T, Marchak M, Pruijboom-Brees I, Brees D, Spratt D, Archer F, Butler P, Potter A, 2006. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Laboratory animals*, 40, 2, 153-71.
- Olson M, Thorlakson C, Deselliers L, Morck D, McAllister T, 1997. *Giardia* and *Cryptosporidium* in Canadian farm animals. *Veterinary parasitology*, 68, 4, 375-81.
- Omerovic M, Müştak HK, Kaya İB, 2017. *Escherichia coli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28, 1, 1-6.
- Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M, 2008. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 10, 1496-503.
- Oyama MA, Solter PF, 2004. Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6, 2, 17-24.
- Ozdal N, Tanritanir P, Göz Y, Deger S, Kozat S, 2009. Parasitic Protozoans (*Eimeria*, *Giardia*, and *Cryptosporidium*) in lambs. *Bull Vet Inst Pulawy*, 53, 47-51.
- Özatlı D, 2009. D-Dimer laboratuvarından güncel pratiğe. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, 48-50.
- Özavcı V, Nuhay Ç, Özden M, 2022. Investigation of *Escherichia coli* septicemia and antibiotic susceptibility in neonatal lamb deaths in the Aegean region. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 7, 3, 305-12.
- Özçelik A, 2018. Elazığ yöresinde ishalleri neonatal kuzu ve oğlakların bazı ishal etkenlerinin hızlı test kitleri ile teşhisi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Özer E, Erdoğan S, Köroğlu E, 1990. Elazığ yöresinde buzağı ve kuzularda bulunan *Cryptosporidium*'un yayılışı üzerinde araştırmalar. *Doğa Turk J Vet Anim Sci*, 14, 439-45.
- Özkan C, Akgül Y, 2004. Neonatal ishalleri buzağılarda hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 1, 123-9.
- Özkan C, Altuğ N, Yüksek N, Kaya A, Akgül Y, 2011. Assessment of electrocardiographic findings, serum nitric oxide, cardiac troponins and some enzymes in calves with hyperkalemia related to neonatal diarrhoea. *Revue Méd Vét*, 162, 4, 171-6.
- Özkan S, 2017. Canine Visceral Leishmaniasis'in Farklı Evrelerinde Konvensiyonel Rutin Koagülasyon Profili ile D-Dimer Konsantrasyonunun Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Özkanlar S, Akçay F, 2014. Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Kardiyak Belirteçler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.*, 5, 1, 35-40.
- Öztürk H, 2021. Koyun ve keçi hekimliği, Ankara, Güneş tıp kitabevleri, p. 45-72.
- Paraud C, Chartier C, 2012. Cryptosporidiosis in small ruminants. *Small Ruminant Research*, 103, 1, 93-7.
- Parlatır Y, 2019. Ehrlichiosis'li Anemik Köpeklerde Bazı Kardiopulmoner Belirteçlerin Araştırılması, Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi.

- Piccione G, Borruso M, Fazio F, Giannetto C, Caola G, 2007. Physiological parameters in lambs during the first 30 days postpartum. *Small Ruminant Research*, 72, 1, 57-60.
- Piccione G, Casella S, Pennisi P, Giannetto C, Costa A, Caola G, 2010. Monitoring of physiological and blood parameters during perinatal and neonatal period in calves. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 62, 1-12.
- Ramig RF, 2004. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol*, 78, 19, 10213-20.
- Rook JS, Scholman G, Wing-Proctor S, Shea M, 1990. Diagnosis and control of neonatal losses in sheep. *The Veterinary clinics of North America. Food Animal practice*, 6, 3, 531-62.
- Ryan UM, Feng Y, Fayer R, Xiao L, 2021. Taxonomy and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* and *Giardia*—a 50 year perspective (1971–2021). *International Journal for Parasitology*, 51, 13-14, 1099-119.
- Samimi AS, 2019. Changes of clinical, electrolytes, acute phase proteins, and some cardiovascular biomarkers in lambs and kids from birth to 2 days of age. *Tropical animal health and production*, 51, 6, 1523-30.
- Santín M, Trout JM, Fayer R, 2007. Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* species and genotypes in sheep in Maryland. *Veterinary Parasitology*, 146, 1-2, 17-24.
- Sari B, Arslan MÖ, Gıcık Y, Kara M, Taşçı GT, 2009. The prevalence of *Cryptosporidium* species in diarrhoeic lambs in Kars province and potential risk factors. *Tropical animal health and production*, 41, 819-26.
- Scales G, Burton R, Moss R, 1986. Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. *New Zealand journal of agricultural research*, 29, 1, 75-82.
- Schoenian S, 2007. Diarrhea (scours) in small ruminants. *Comp. Ext. J. Maryland University*. <http://www.sheepandgoat.com/articles/scours.html>.
- Shabana I, Zaraket H, Suzuki H, 2013. Molecular studies on diarrhea-associated *Escherichia coli* isolated from humans and animals in Egypt. *Veterinary microbiology*, 167, 3-4, 532-9.
- Sharif L, Obeidat J, Al-Ani F, 2005. Risk factors for lamb and kid mortality in sheep and goat farms in Jordan. *Bulgarian journal of veterinary medicine*, 8, 2, 99-108.
- Shehta A, El-Zahar H, Mansour A, Mustafa B, Shety T, 2022. Clinical, hematological and some biochemical alterations during diarrhea in Friesian calves naturally infected with *E. coli* and *Salmonella*. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 11, 1, 1-8.
- Simpson KM, Callan RJ, Van Metre DC, 2018. Clostridial abomasitis and enteritis in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 34, 1, 155-84.
- Smithline HA, Thompson M, Moran C, Mader TJ, 2003. Can CK-MB and cTn-I be detected in the peripheral circulation within the first 10 min of acute coronary ischemia? *Medical hypotheses*, 60, 4, 598-602.
- Soltane R, Guyot K, Dei-Cas E, Ayadi A, 2007. Prevalence of *Cryptosporidium* spp.(Eucoccidiorida: Cryptosporiidae) in seven species of farm animals in Tunisia. *Parasite*, 14, 4, 335-8.
- Stiles BG, Barth G, Barth H, Popoff MR, 2013. *Clostridium perfringens* epsilon toxin: a malevolent molecule for animals and man? *Toxins*, 5, 11, 2138-60.
- Şahal M, 2022. Sığırların İnfeksiyöz Bağırsak Hastalıkları, Erişim tarihi 23.11.2022. Erişim adresi, <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=60509>.
- Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P, 2007. C-reaktif protein: klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5, 1, 33-41.
- Tarik AS, Muhsen R, 2023. 'Review of Neonatal Calve diarrhea (Rotavirus)'. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4, 4, 463-74.
- Tembue A, Alves L, Borges J, Faustino MdG, Machado EdC, 2006. *Cryptosporidium* spp. in sheep in Ibimirim District, Pernambuco State, Brazil. *Ciencia Veterinaria nos Tropicos*, 9, 1, 41-3.
- Theil K, Lance S, McCloskey C, 1996. Rotaviruses associated with neonatal lamb diarrhea in two Wyoming shed-lambing operations. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 8, 2, 245-8.
- Tripodi A, 2011. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical chemistry*, 57, 9, 1256-62.
- Turgut K, Ok M, 1997. Veteriner gastroenteroloji. Bahçivanlar Yayınevi Konya.
- Uca E, 2019. Turbidimetrik metot kullanarak yapılan c-reaktif protein ölçümünde farklı cihazların analitik performansının karşılaştırılması, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Uçar F, Turhan S, 2005. Natriüretik Peptidler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 62, 1, 49-54.
- Ulutaş B, 1998. İshalli buzağılarda böbrek fonksiyon bozukluklarının incelenmesi ve sıvı sağaltım uygulamalarının etkinliği, Doktora Tezi, AÜ Sağ. Bil. Enst., Ankara.
- Ulutaş B, Voyvoda H, 2004. *Cryptosporidiosis* in diarrhoeic lambs on a sheep farm. *Turkiye Parazitolojisi Dergisi*, 28, 15-7.

- Uzal FA, Navarro MA, Li J, Freedman JC, Shrestha A, McClane BA, 2018. Comparative pathogenesis of enteric clostridial infections in humans and animals. *Anaerobe*, 53, 11-20.
- Uzal FA, Songer JG, 2008. Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20, 3, 253-65.
- Varol K, 2022. Erken Neonatal Kuzu Ölümünün Spesifik Nedenleri, Tedavisi ve Profilaksisi, Livre de Lyon, p.
- Vojtic I, Krajnc S, 2000. Determination of C-reactive protein by turbidimetric immunoassay (TIA) in sheep. *Veterinarski arhiv*, 70, 3, 151-7.
- Wani S, Bhat M, Samanta I, Ishaq S, Ashrafi M, Buchh A, 2004. Epidemiology of diarrhoea caused by rotavirus and *Escherichia coli* in lambs in Kashmir valley, India. *Small ruminant research*, 52, 1-2, 145-53.
- Weber M, Hamm C, 2006. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 92, 6, 843-9.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW, 2017. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 19, 2411-20.
- Wiener G, Woolliams C, Macleod N, 1983. The effects of breed, breeding system and other factors on lamb mortality: 1. Causes of death and effects on the incidence of losses. *The Journal of agricultural science*, 100, 3, 539-51.
- Wu AH, 2012. Biomarkers beyond the natriuretic peptides for chronic heart failure: galectin-3 and soluble ST2. *Ejifcc*, 23, 3, 98.
- Yapi C, Boylan W, Robinson R, 1990. Factors associated with causes of preweaning lamb mortality. *Preventive Veterinary Medicine*, 10, 1-2, 145-52.