



**Neonatal Dönem İshalli Buzağlarda Klinik Seyir ile Serum
IL-6 Düzeyi Arasındaki İlişki Üzerine Bir Araştırma**

Gürsel AYDIN
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ

Yüksek Lisans Tezi-2022

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NEONATAL DÖNEM İSHALLİ BUZAĞILARDA KLİNİK
SEYİR İLE SERUM IL-6 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA**

Gürsel AYDIN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ

ERZURUM
2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neonatal Dönem Buzağı İshalleri	3
2.2. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Risk Faktörleri	3
2.3. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Etiyoloji	4
2.4. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimler	6
2.5. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Tanı	6
2.6. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Tedavi ve Korunma	7
2.7. Sitokinler	10
2.7.1. İnterlökinler	11
2.7.1.1. İnterlökin-6	12
3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. Hayvan Materyali	16
3.2. Klinik Bulguların Kaydedilmesi	16
3.3. Grupların Oluşturulması	16
3.4. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması	17
3.5. Dışkıda Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi	19
3.6. Hematolojik Analizlerin Yapılması	21
3.7. Serum IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi	21
3.8. İstatistiksel Analiz	22

4. BULGULAR	23
4.1. Irk, Yaş ve Cinsiyet Bulguları	23
4.2. Etiyolojik Bulgular	24
4.3. Klinik Bulgular	25
4.4. Hematolojik Bulgular	25
4.5. İnterlökin 6 Bulguları	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44
EKLER	58
EK-1.ÖZGEÇMİŞ	58
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	59
EK-3. ETİK KURUL KARARI	60

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimime katkı sağlayan herkese teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans eğitimim süresince danışmanlığımı yürüten sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Sinan Aktaş'a şükranlarımı sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Başak Hanedan'a, Dr. Öğretim Üyesi Nergis Ulaş'a ve Dr. Öğretim Üyesi Şükrü Değirmençay'a teşekkür ederim. Ayrıca Doktor Araştırma Görevlisi Ömer Aydın ve Kerim Emre Yanar'a, Araştırma görevlisi Muhammed Sertaç Eroğlu ve Emre Eren'e teşekkür ederim. Tezimin biyokimyasal analizlerinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Fatih Mehmet Kandemir hocama ve ekibine teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim süresince hiçbir desteğini esirgemeyen, her türlü özveri ve sabrı gösteren eşim Özge Aydın ile kıymetli abim Veteriner Hekim Celal Aydın'a teşekkür ederim.

Gürsel AYDIN

ÖZET

Neonatal Dönem İshalli Buzağlarda Klinik Seyir ile Serum IL-6 Düzeyi Arasındaki İlişki Üzerine Bir Araştırma

Amaç: Bu çalışmanın amacı, neonatal dönem ishalli buzağlarda klinik seyir ile serum IL-6 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma materyalini neonatal dönemdeki 40 buzağı oluşturdu. Buzağılar grup I (sağlıklı, kontrol, n=10), grup II (hafif ishalli, n=10), grup III (orta şiddette ishalli, n=10) ve grup IV (şiddetli ishalli, n=10) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Buzağıkların ırk, yaş ve cinsiyet bilgileri ile klinik bulguları kaydedildi. Buzağıklarından alınan dışkı örneklerinde etiyolojik analiz yapıldı. Alınan kan örneklerinde hematolojik analizler yapıldı ve serumda IL-6 düzeyleri, ELISA test kiti kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Grup II, grup III ve grup IV'deki ishalli buzağıklararda WBC ve NEU sayıları grup I'deki sağlıklı buzağıklarara göre rakamsal olarak yüksek olduğu belirlendi ($P>0.05$). Grup II (239.76 ± 11.05), grup III (293 ± 48.7) ve grup IV'de (300 ± 25.06) bulunan buzağıkların serum IL-6 düzeyleri grup I'deki (211.58 ± 10.07) buzağıklarara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Grup IV'ün IL-6 düzeyi grup III'e göre rakamsal olarak yüksekken ($P>0.05$), grup III ve IV'ün IL-6 düzeyleri, grup II'ye göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$).

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, neonatal dönem ishalli buzağıklararda serum IL-6'nın belirlenmesinin/takibinin hastalığın prognozunun takibinde kullanılabilecek önemli bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, IL-6, İshal, Neonatal dönem.

ABSTRACT

A Study on the Relationship between Clinical Course and Serum IL-6 Level in Neonatal Calves with Diarrhoea

Amaç: The aim of the study is to investigate the relationship between clinical course and serum IL-6 level in neonatal calves with diarrhea.

Material and Methods: The study material consisted of 40 calves in the neonatal period. The calves were divided into 4 groups: group I (healthy, control, n=10), group II (with mild diarrhea, n=10), group III (with moderate diarrhea, n=10) and group IV (with severe diarrhea, n=10). The breed, age, gender and clinical findings of the calves were recorded. Etiological analysis was performed on stool samples taken from calves. Hematological analyzes were performed on the blood samples taken and serum IL-6 levels were determined using the ELISA test kit.

Results: WBC and NEU numbers of calves with diarrhea in group II, group III and group IV were found to be numerically higher than healthy calves in group I ($P>0.05$). Calves in group II (239.76 ± 11.05), group III (293 ± 48.7) and group IV (300 ± 25.06) had higher serum IL-6 levels than calves in group I (211.58 ± 10.07) ($P<0.01$). While IL-6 levels of group IV were higher than group III ($P>0.05$), IL-6 levels of group III and IV were higher than group II ($P<0.01$).

Conclusion: According to the data obtained from this study, it was concluded that the determination/follow-up of serum IL-6 in calves with diarrhea in the neonatal period is an important marker that can be used in the follow-up of the prognosis of the disease.

Keywords: Calf, IL-6, Diarrhea, Neonatal period.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A. pyogenes	: Actinomyces pyogenes
B. rossi	: Babesia rossi
BCSF II	: B hücre stimulator faktör
BE	: Baz açığı
BHFF	: B hücre farklılaştırıcı faktör
Ca	: Kalsiyum
Cl. perfiringens	: Clostridium perfiringens
Cl	: Klor
CLDN-3	: Claudin-3
Co	: Kobalt
Cu	: Bakır
dak.	: Dakika
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
E. coli	: Escherichia coli
Fb	: Fibrinojen
FIP	: Feline İnfeksiyöz Peritonit
g	: gram
g/dl	: gram/desilitre
HBF	: Hibridoma büyüme faktör
HCO3	: Bikarbonat
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
Hp	: Haptoglobin

IAP	: Intestinal alkalın fosfataz
I-FABP	: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
IFN	: İnterferon
IgA	: Immunglobulin A
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL	: Interlökin
IL-1β	: Interlökin 1 β
IL-6	: Interlökin-6
IL-8	: Interlökin 8
INF b2	: İnterferon b2
IV	: İntravenöz
JAK	: Janus Kinaz
K	: Potasyum
kDa	: Kilodalton
Kg	: Kilogram
L-FABP	: Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein
LP	: Leptin
LPS	: Lipopolisakkarit
LYM	: Lenfosit
M. hemolytica	: Manhemia hemolytica
mg/mL	: miligram/mililitre
Mg	: Magnezyum
MgO	: Magnezyumoksit
mL	: mililitre

mmol/L	milimol/Litre
Mn	: Mangan
MON	: Monosit
Na	: Sodyum
NaHCO₃	: Sodyumbikarbonat
NEU	: Nötrofil
P. multocida	: Pasteurella multocida
P	: Fosfor
PAF	: Platalet aktive edici faktör
PCT	: Prokalsitonin
pH	: Power of Hydrogen
RBC	: Eritrosit
rpm	: dakikadaki devir sayısı
S.typhimirium	: Salmonella typhimirium
Se	: Selenyum
TFF-3	: Trefoil faktör-3
TNFα	: Tumor Nekrozis Faktör alfa
WBC	: Total lökosit sayısı
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Soğutmalı Santrifüj Cihazı	18
Şekil 3.2. - 80 Buzdolabı	18
Şekil 3.3. Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium, Clostridium perfringens ve E. coli enteropatojenlerini içeren ticari immunokromatografik hazır tanı kitinin kullanım prosedürü.	20
Şekil 3.4. Hemogram Cihazı	21
Şekil 3.5. ELISA Cihazı	22



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. İshalli Buzağlarda Klinik Skorlama.	17
Tablo 3.2. IL-6 ölçüm prosedürü.	22
Tablo 4.1. Grup I, grup II, grup III ve grup- V'de bulunan buzağların ırk bilgileri.	23
Tablo 4.2. Grup-I, grup II, grup III ve grup IV'de bulunan buzağların yaş ve cinsiyet bilgileri	23
Tablo 4.3. Grup-I, grup-II, grup-III ve grup-IV'deki buzağlarda etiyolojik bulgular.	24
Tablo 4.4. Grup-I, grup II, grup III ve grup IV'deki buzağların vücut ısıs, solunum ve nabız sayıları (Ort $\pm$ St sapma).	25
Tablo 4.5. Grup-I, grup II, grup III ve grup-IV'deki buzağların hematolojik verileri (Ort $\pm$ St sapma).	26
Tablo 4.6. Grup-I, grup II, grup III ve grup IV'deki buzağların IL-6 verileri (Ort $\pm$ St sapma).	27

1. GİRİŞ

Neonatal dönem buzağı hastalıkları, dünya genelinde hem yaygın hem de önemli sağlık problemlerinden biri olup, ciddi anlamda ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu dönem içerisinde hastalıkların en yaygın ve ölüm oranının en yüksek olduğu dönem, ilk 15 gündür.¹ Bunun en önemli nedeni yeni doğmuş buzağların hastalıklara karşı savunma mekanizmaları gelişmemiş olup, immünoglobulin düzeyi yönünden yetersiz ve hastalık etkenlerine karşı korunmasız olmalarıdır.^{2,3}

İshal, pnömoni (özellikle aspirasyon pnömonisi), eklem hastalıkları, göbek kordonu hastalıkları, vitamin, mineral madde ve iz element yetersizlikleri, travma, konjenital anomaliler, beslenme hatalarına bağlı hastalıklar buzağılarda yaygın olarak görülen neonatal dönem hastalıkları olmakla birlikte bu hastalıklar içerisinde hem ülkemizde hem de dünya genelinde en yaygın olarak görülen hastalık ise neonatal dönem buzağı ishalleridir.^{4,5,6}

Neonatal dönem buzağılarda şekillenen ishalde görülen klinik bulgular çok değişken olup, ishalin ve inflamasyonun şiddetine bağlı olarak hafif sulu bir ishalden, yatar vaziyetten komaya kadar değişen bir seyir gösterebilmektedir.⁷ Ayrıca neonatal dönem buzağı ishalleri, total lökosit (WBC), hemoglobin (Hg) ve hematokrit (HCT) gibi hematolojik parametrelerde de önemli değişikliklere neden olabilmektedir.^{8,9}

Coronavirus, Rotavirüs, Cryptosporidium, Clostridium perfringens (Cl. perfringens) ve Escherichia coli (E. coli), neonatal dönemdeki buzağılarda görülen ishalin en yaygın nedenleri olup, özellikle bağırsakta inflamatuvar ve fonksiyonel hasara neden olabilmektedirler.^{7,10,11} Çeşitli hastalıklarda interlekinler, özellikle de Interlekin-6 (IL-6), erken inflamasyon ve prognozun belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır.¹² Neonatal dönem ishalleri buzağılarda ishalleri ve sağlıklılar,¹³ iyileşen

ve iyileşmeyenler,¹⁴ septisemili buzağılarda iyileşenler ile iyileşmeyenlerin karşılaştırılması gibi yöntemsel olarak birbirinden farklı çalışmalarda IL-6 düzeyleri araştırılmış olmasına rağmen, neonatal dönem buzağılarda ishalin hafif, orta ve şiddetli gibi klinik seyrine göre IL-6 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağılarda klinik seyir ile serum IL-6 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Dönem Buzağı İshalleri

Neonatal dönem buzağı ishalleri, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve ciddi anlamda ekonomik kayıplara neden olduğu için sığır yetiştiriciliğinin en önemli problemlerinden biridir. Amerika’da hayvan sağlığı takip sisteminin raporuna göre ölüm şekillenen buzağların yarısının ölüm nedeninin ishal olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Hem dünyada hem de Türkiye’de buzağı ölümleri, sığır yetiştiriciliğini etkileyen önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir. ABD’de buzağı mortalitesi %7, Türkiye’de devlet işletmelerinde %10, özel işletmelerde ise %50’lere kadar ulaşabilmektedir.^{16,17} Hastalığa bağlı oluşan ekonomik kayıplar büyüme hızının azalması, tanı, tedavi ve Veteriner hekim masrafları ile ölüm oranının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.¹⁷

2.2. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Risk Faktörleri

Yetiştirici deneyimi, anneye ait faktörler, mevsimler ve vitamin A, çevresel faktörler ve kolostrum yetersizliği, neonatal dönem buzağılarda ishal gelişimini tetikleyen en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Yetiştiricilerin bilgi ve beceri dereceleri önemlidir.¹⁸ Biberonların ve göbek kordonunun ön temizlik ve hijyenine dikkat edilmemesi, verilen sütün 37 C de verilmemesi, bakıcının işletmenin her tarafında (genç ve ergin hayvan alanları) aynı kıyafetlerle dolaşması, buzağların beslendikleri biberonların emziklerinin deforme olması veya kasıtlı genişletilmesi bunlara örnek olarak sayılabilir.¹⁹

Anneye ait risk faktörleri çoğunlukla gebelik dönemiyle ilişkilidir. Bu dönemde yapılan dengesiz, tek yönlü beslemeye maruz kalmış hayvanlar kalite ve kantite yönünden açlığa maruz kalacaklarından, güç doğum ve yavrunun yeterli gelişmemesine neden olacaktırlar. Özellikle gebelikte ineklerde plesanta yoluyla vitamin A yavruya geçemediğinden rasyonda beta karoten yönünden zengin yemlerin bulundurulmasına özen gösterilmelidir.²⁰

Buzağı ishallerinin şekillenmesi ile mevsimler arasında sıkı bir ilişki söz konusudur.^{21,22} Yaz aylarında, kolostrumdaki gamaglobulin miktarı, kış aylarına oranla daha yüksektir. Neonatal dönem buzağuların karaciğerinde A vitamini rezervi yoktur. Buzağı, gereksinimini bu vitamin yönünden zengin olan kolostrumdan karşılar.²¹ Rasyonda yeterli düzeyde beta karoten veya A vitamini olmaması sonucunda özellikle kış sonu ve ilkbahar başlangıcında gebe olan ineklerden doğan yavruların enfeksiyonlara olan direnci azalır.²⁰ Beta karoten düzeyinin düşük olması bağırsak epitel direncinin azalmasını ve bağırsak enfeksiyonlarının gelişme riskini arttırmaktadır.²³

Doğumun hijyenik koşullar altında yapılmamış olması, ahırların soğuk (10-15 °C altında) ve rutubetli olması, buzağuların cereyana maruz kalması, ortamın havasız olması, emzirme malzemelerinin temizliği ile meme hijyenine dikkat edilmemesi ve buzağuların bir arada sıkışık durumda tutulmaları gibi çevreye ait faktörler, buzağuları bu tip hastalıklara karşı savunmasız hale getirmektedir.^{18,21}

İneklerin plesantası epitelyokorial özellikte olduğundan, yeni doğan bir buzağının kanında hiç antikor bulunmaz.¹⁸ Neonatal dönemde yeterli miktarda ve uygun içeriğe sahip (IgG konsantrasyonu >50 g/l) kolostrumun alınması ve absorpsiyonu önemlidir.²⁴ Yeterli ve zamanında kolostrum almayan buzağuların hastalıklara yakalanma riski artar. Buzağuların dünyaya geldikten sonraki ilk 6 saat, kolostrum emiliminin çok yüksek olması nedeniyle önemlidir. 12. saatten sonra bu emilim %50 oranında azalır.²⁵ Bu yüzden ilk 2 saat içerisinde doğum ağırlıklarının %5'i kadar miktarda mutlaka kolostrum alınması zorunludur ve günlük alınması gereken miktar vücut ağırlığının %10'u kadardır.¹⁹

2.3. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Etiyoloji

Saha ve laboratuvar araştırmaları buzağı ishallerinin oluşumunda tek bir nedenin rol oynamadığını, etiyolojinin genellikle kompleks olduğunu vurgulamaktadır.¹⁹ Hastalıkta rol oynayan etiyolojik ve epidemiyolojik nedenlerin tam anlamıyla aydınlatılamaması, hastalıkla mücadelenin tam anlamıyla başarılamaması gibi etkenler nedeniyle hastalık popüleritesini korumaktadır.²⁶

Buzağı ishallerinin nedenlerini enfektif ve enfektif olmayan nedenler olarak sınıflandırmak mümkündür. Bakteriler, viruslar, parazitler enfektif nedenleri, risk faktörleri arasında yer alan çevresel faktörler (ıslaklık, soğuk, stres), hayvanın immunolojik ve bilhassa genetik yapısı, beslenme durumu, doğum ağırlığı, doğum kanalından geçiş, buzağı padoklarının yapısı, annenin aşı olup olmaması ve sağlık durumu da enfeksiyöz ajanların hastalık yapmasına zemin hazırlayan enfektif olmayan nedenler arasında sayılabilmektedir.^{19,27} Buzağının aşırı beslenmesi sonucu fermentatif nitelikteki ishal meydana gelebilir. Sütün soğuk olması, buzağıya verilmeden önce sütün bekletilmesi sonucu bozulması, normal sütle beslemeden süt ikamesi ile beslemeye ani geçişler, yüksek ısıda denatüre edilmiş süt tozları ile besleme, süt haricindeki karbonhidrat ve proteinlerin fazla miktarda verilmesi ve kötü nitelikteki mamalarla buzağının beslenmesi gıdaya bağlı ishallere neden olabileceği bildirilmektedir.¹⁹

Hastalığın gelişiminde bakteri, virüs ve protozoa gibi enterik patojenler önemli bir rol oynamaktadırlar. Yaşamın ilk 4 haftasında özellikle Coronavirüs, Rotavirüs, Cryptosporidium, E. coli ve Salmonella enfeksiyonları bağırsakta yangısal ve fonksiyonel hasara neden olmaktadır.¹⁵ Her birinin görülme sıklığı, lokalizasyonu mevsim ve yıllar arasında farklılık gösterir.¹⁹ Daha nadir olarak bakteriyel etkenler arasında; Pseudomonas, Cl. perfringens, Campylobacter türleri, Klebsiella, Pasteurella, Corynebacteri, hemoliz yapan streptokoklar, Shigella ve Proteus,²⁷ daha nadir olarak görülen viral etkenler ise; Parvovirus, Calici-like virus, Astrovirus, Breda virüs ve Bovine viral diare virustür.¹⁹ Buzağılarda ishale neden daha nadir olarak neden olan bir diğer paraziter etken toxocara vitulorumdur, şiddetini daha çok 6 aydan küçük buzağılarda gösteren etken 2-3 haftadan itibaren enfestasyona neden olabilmektedir. Zoonoz olması nedeniyle önemli olan bir

diğer etken *Giardia duodenalis* 12 günlükten 12 haftalığa kadar olan yaş aralığındaki buzağıları etkileyen bir parazittir.^{28,29}

2.4. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimler

Neonatal dönem buzağı ishalleri, değişken derecelerde dehidratasyon, gastroenterit, vücut sıvı kaybı ve çeşitli vücut sıvı değişikliklerinin yanı sıra çeşitli serum metabolitlerinde değişikliklere neden olur. Hematolojik parametreler, tedaviye yanıtı izlemek, bir hastalığın şiddetini belirlemek veya bir ayırıcı tanı listesi oluşturmak için kullanılabilir.³⁰ İshalli buzağının mortalite ve morbidite yatkınlıklarının belirlenmesinde kullanılacak bazı hematolojik parametreler vardır ki bunların başlıcaları; Total Lökosit Sayısı (WBC), Lenfosit (LYM), Nötrofil (NEU) ve Monosit (MON) sayıları, Total Eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) düzeyleri bu parametrelerdendir.³¹ Ayrıca, hipoglisemi, hiperproteinemi ve hiperalbuminemi, hiperkalemi, hiperkloremi ve hipernatremi gibi bazı biyokimyasal değişiklikler de diyare ile ilişkili bulunmuştur.^{32,33}

Ayrıca kalsitonin hormonunun bir öncüsü olan ve tiroid C hücreleri tarafından sentezlenen Prokalsitonin (PCT), Haptogloblin (Hp) ve fibrinojen (Fb) gibi akut faz proteinleri, Tümör Nekrosiz Faktör alfa (TNF α) ve IL-6 gibi proinflamatorik sitokinleri gibi biyokimyasal parametreler neonatal dönem buzağı ishallerinin diagnoz ve prognozunda değerlendirilen parametreler olmuştur.³⁴ Ayrıca yine aynı amaçla intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), trefoil faktör 3 (TFF-3), Claudin-3 (CLDN-3), intestinal alkalın fosfataz (IAP), interleukin-8 (IL-8), platelet-aktive edici factor (PAF), ve leptin (LP) gibi intestinal alakalı biyomarkırlar buzağının ishallerinde şekillenen intestinal epithelial hasarın belirlenmesinde kullanılmışlardır.³⁵ Konu ile ilgili yapılmış diğer bir çalışma da da Cystatin C değerlendirilmiştir.³⁶

2.5. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Tanı

Dışkı örneklerinde kriptosporidium oositlerinin varlığı Heine boyama yöntemiyle yapılır. Ayrıca dışkıda mikrobiyolojik ve virolojik analiz yöntemleri

kullanılarak etiyolojik analiz yapılabilir. Yine etiyolojik analizler için hızlı tanı test kitleri de kullanılabilmektedir. Hızlı tanı test kitlerinin çalışma prensibi immunokromatografi esasına dayanmaktadır.^{37,38}

2.6. Neonatal Dönem Buzağı İshallerinde Tedavi ve Korunma

İshalli bir buzağının fiziksel muayenesi, terapötik gereksiniminin belirlenmesinde ilk ve en önemli basamağı oluşturur. İshalli buzağılarda dehidrasyon, asidozis ve hiperkalemi ölümün en yaygın nedenlerini oluştururken hipotermi, hipoglisemi ve sepsisemi ölüme katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir.¹⁹ Dehidrasyon sebebiyle vücuttaki su sirkülasyonu bozulur. Gaita ile atılan sodyum (Na), potasyum (K) ve bikarbonat (HCO_3) miktarı normalin 4, klor (Cl) ve magnezyum (Mg) miktarı ise normalin 40 misline kadar artış gösterebilmektedir.²⁷ İshalin neden olduğu ölümler, oluşan metabolik değişikliklerin belirlenmesi ve etkili bir uygulamayla en aza indirgenebilmektedir.³⁹

Buzağı ishallerinin tedavi prensipleri, diyetetik ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, medikal ve immunolojik tedaviyi, bazı durumlarda da antiparasempatomimetiklerin uygulamasını kapsamaktadır.¹⁹

İshalli buzağının tedavisinin ana prensibi sıvı ve elektrolit dengenin sağlanmasıdır. Dehidrasyon; asidosis, elektrolit dengesizliği parenteral veya dengeli oral elektrolit solusyonları ile düzeltilebilir.¹⁹ Sıvıların uygulama yolu dehidrasyon derecesi ve emme refleksinin olup olmadığına göre tercih edilir.⁴⁰ Genel bir ifade ile dışkı glikoz içeriyor veya asidikse oral rehidrasyon sıvıları etkili olmayabilir. Villus atrofisine neden olan ishallerde (Rota-Coronavirus, Cryptosporidium ve kısmen Salmonella) sindirim kapasitesi düşer ve nutrisyonel malabsorbsiyon şekillenir. Bu durum tedavide mutlaka dikkate alınıp oral rehidrasyon tedavisi uygulanmamalıdır.¹⁹ Parenteral sıvı tedavisi için; dehidrasyon derecesi %8 üzerinde olan vakalarda parenteral intravenöz (IV) sıvı uygulaması yapılmalıdır.⁴¹ IV sıvı uygulamasıyla dokulara oksijenin taşınması tekrar sağlanmaya çalışılırken, aynı zamanda dokularda zayıf perfüzyon nedeniyle oluşan metabolik ürünlerinde uzaklaştırılıp depresif buzağıları canlandırmak amacıyla kullanılmaktadır.⁴² Bu yolla izoozmotik kristaloid solüsyonlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁰ Dışkı ile HCO_3 kaybolması sonucu oluşan

metabolik asidozisi düzeltmek için ishalleri neonatal buzağılarda alkalize ajanların kullanılması önemlidir. Alkali solüsyonların uygulanmasıyla asideminin istenmeyen etkileri minimize edilecek ve emme refleksi iyileştirilecektir. Şiddetli metabolik asidozisin ($\text{pH} < 7,2$ ve $\text{BE} > -10$ mmol/L) tedavisinde alkalize ajan olarak sodyum bikarbonat uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁰ Bunun yanında sodyum laktat ve sodyum asetat ta yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴³ Baz açığının kapatılması için sodyumbikarbonatın (NaHCO_3)'ın %1,3-8,4' lük çözeltilerinin kullanılabileceği ve verilecek NaHCO_3 miktarının belirlenen baz açığından hesaplanabileceği belirtilmiştir.⁴¹

Neonatal dönemdeki buzağı ishalleri vakasına ilk müdahale için dehidrasyon, sıvı elektrolit ve metabolik asidozis tablolarının giderilmesini takiben etiyolojik tedavinin yapılması gerekmektedir.²¹ Bağırsak mukoza bariyerinin ortadan kalktığını gösteren hemorajik enteritiste, lökositosis, lökopeni ve ateşin yüksek olduğunda ya da sistemik bakteriyel enfeksiyonlardan E.coli, Salmonella riski bulunan ishallerde antibakteriyellerin, Rota-Coronavirus enfeksiyonlarında immunaktivatör uygulamaları ve sekonder enfeksiyon oluşma riskine karşı antibakteriyel uygulaması yapılmalıdır. E.coli ve Salmonella vakalarında; septisemi ve yaşama şansı düşük olan olgularda parenteral olarak antibiyotik uygulaması yapılmalıdır.¹⁹ İmkan varsa antibiyogram sonucu belirlenen etken madde kullanılmalıdır.¹⁸ Cryptosporidium gibi protozoal olgulara karşı ise antiprotozoal uygulamaların yapılması endikedir.¹⁹ Paramomycin sülfat 50 - 100 g/100 kg oral yolla 5 gün kullanılması etkilidir.⁴⁴ Paramomycin ayrıca Cryptosporidium'a eşlik eden E.coli ve Salmonella spp.,'lerinde kolonizasyonunu engellenmesine (25-50 g/100 kg) yardımcı olabilmektedir.¹⁹

Uygulanan tedavilere ek olarak yeni doğan buzağılara parenteral uygulanan C vitaminin viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı arttırarak ölüm oranlarını azalttığı öne sürülmüştür. Levamizol ve ticari immunstimulan biyolojik maddelerinde bağışıklık sistemini uyarak tedaviye destek olduğu yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulmuştur.⁴⁵

Destekleyici tedavi olarak ise diyet uygulamaları (yağsız diyet uygulamaları, probiyotik uygulamaları), antisekretorik ve motilite inhibitörü ilaç uygulamaları (asetil salisilik asit, fenilbutazon, indometasin ve flunixin meglumin, diklofenak, meloksikam gibi antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir),¹⁹ Gastrointestinal protektifler ve adsorbantlar (kaolin, pektin, magnezyum trisilikat, magnezyum alüminyum trisilikat, alüminyum

hidroksit, kalsiyum karbonat, bizmut tuzları ve tıbbi kömür gibi adsorbent, protektif, büzüştürücü ve salgı azaltıcıların kullanılması endikedir),^{19,44,46,47} Vitaminlerden; A (100 ünite/kg), D (3-9 ünite/kg), E (0,1-1 ünite/kg), B1, B12 ve C vitaminleri parenteral, iz elementlerden ise magnezyumoksit (MgO) (50 gr), demirsülfat (FeSO₄) (2 gr, peroz), kalsiyum (Ca), fosfor (P), mangan (Mn), bakır (Cu), kobalt (Co), çinko (Zn) ve Se (selenyum) gibi maddeler peroz verilebilmektedir.^{19,46}

Neonatal dönemde oluşan buzağı ishalleri nedeniyle oluşacak olan hayvan kayıpları, tedavi giderleri, zaman ve iş gücü kaybı düşünüldüğünde koruma prensipleri öne çıkmaktadır.²⁰ Koruma prensiplerinin başında buzağı ishallerine neden olan risk faktörlerinin (yetiştirme organizasyonu, annenin beslenmesi, mevsimlerin rolü, A vitamininin rolü, çevresel faktörler, kolstrum vb.) ortadan kaldırılıp yeni doğan buzağının savunma sisteminin iyileştirilmesi gelmektedir.^{20,48} Ayrıca dikkat edilmesi gereken önemli faktörlerden birisi de 6 aylıktan ileri gebe hayvan ve 1 aylıktan küçük buzağılarda ortamın değiştirilmemesi gerektiğidir.⁴⁴ Buzağının savunma sistemini iyileştirmek amacıyla kullanılan diğer önemli yöntemlerden biride aşılamalardır. Yeni doğan ishallerinin etiyolojisinde yer alan E.coli, rota ve coronavirusa karşı aşılar oldukça etkilidir.^{40,44} Yapılan araştırmalar sonucunda gebeliğin son üç aylık döneminde aşı uygulamalarının neonatal dönemde buzağı ölümlerine neden olan ishallerden korunmada oldukça olumlu sonuçlar doğurduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Pratikte en sık kullanılan yöntem ise antikor içeren buzağı septisemi serumu olup patojen suşlar ile aşılanıp hiperimmün hale getirilmiş ineklerden elde edilir. *Actinomyces pyogenes* (A. pyogenes), *E. coli*, *Mannheimia haemolytica* (M. hemolytica), *Pasteurella multocida* (P. Multocida) ve *Salmonella typhimurium*'un (S. typhimirium) sebep olduğu bağırsak enfeksiyonlarında koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılır.²⁷ Neonatal dönemde görülen buzağı ishallerinde immunité açısından diğer önemli faktör ise otovaksin inaktif aşılardır. Otovaksinler, spesifik problemlerde acil veya sınırlı kullanımlar için tasarlanıp hasta hayvanlardan yada hastalık çıkmış işletmelerden izole edilen hastalıklara sebep olan mikroorganizmalardan köken alan, işletmelere özgü spesifik patojenlere karşı bağışıklık oluşturabilen özel aşılardır.⁴⁹

2.7. Sitokinler

Sitokinlerin hikayesi, interferonun ilk keşfedildiği geçen yüzyıla kadar uzanmaktadır. Sitokinler, İmmun/inflamatuvar cevaba katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması amacıyla; lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen ve moleküler ağırlığı 30 kilodaltondan (kDa) (~200 amino asit) daha az olan peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Hormona benzemekle birlikte tam anlamıyla da bir hormon olmayan sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler.⁵⁰ Sitokinler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve yangısal olaylarda önemli bir rol oynayan bileşiklerdir. Sitokinler antijenlere karşı canlının reaksiyonlarının kontrol ve ayarlanmasında görev alırken, diğer taraftan interselüler ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtta da görev alırlar. Sitokinler etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Sitokinlerin önemli bir kısmı hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein yapısında olup, ağırlıkları 6000-60.000 arasındadır. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir.⁵¹

Sitokinler, çok fazla fizyolojik cevapta kritik görevi olan detaylı bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen asıl kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır.⁵²

Sitokinler hem selüler hem de sistemik düzeyde etkilere sahiptirler. Selüler etkileri; endotel hücresi etkinleştirilmesiyle adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel adezyonu, lökositlerin kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, sitokin sentezini tekrar aktifleştirme ve endojen mediyatör salınımı gibi enflamasyonun temel olaylarını yönetmektir. Nötrofillerin, bakterilere karşı gelişen enflamasyonda sahaya yığılması, 47 kemoatraktan ajanlara yanıt olarak şekillenir. Özellikle proenflamatuvar sitokinler,

nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanıp, ekstrasvasküler sahaya çıkmasında ve enflamatuvar alana kemotaktik olarak birikmesinde kritik görevlere sahiptir.⁵³

Sitokinler, etki mekanizmalarına göre Büyüme faktörleri, Lenfokinler, Koloni stimüle eden faktörler, Tümör nekroz faktörleri ve İnterferonlar olarak sınıflandırılabilirdikleri gibi, fonksiyonel olarak ise kemokinler, proenflamatuvar sitokinler, antienflamatuvar sitokinler (IL-1ra, IL-4, IL-10), büyüme faktörleri ve immunoregülatör sitokinler olarakda sınıflandırılmaktadırlar. Sitokinler ayrıca türlerine göre ise kemokinler, tümör nekroz faktörü, lenfokinler, interferonlar (IFN) ve interlökinler (IL) olarak gruplandırılmışlardır.^{54,55}

2.7.1. İnterlökinler

Bağışıklık sistemi tarafından üretilen sitokinlerin önemli bir bölümü IL'ler olup asıl işleri bağışıklık sistemi hücrelerini uyarmaktır.⁵¹ IL'ler, reseptörler aracılığıyla lökositler arasındaki iletişimde görev alan ve ayrıca değişik yapı ve görevlere sahip proteinlerdir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve baskılanması ve hücre bölünmesi ile yakından ilişkilidirler. IL'ler çoğunlukla yardımcı CD4+ T lenfositler, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir.⁵⁶

İnterlökinler, IL ve bir rakam olarak isimlendirilir. Geçmişte, aynı IL'ye atıfta bulunmak için farklı isimler kullanılıyordu. Örneğin IL-1, lenfosit aktive edici faktör, mitojenik protein veya faktör III'ün yerini alan T hücresi olarak adlandırıldı. İsimlendirmeyi standardize etmek için, 1979'da ikinci uluslararası lenfokin çalışmayı sırasında IL terimi tanıtıldı. Daha sonra IL'ler, keşfedildikleri tarihe göre ardışık olarak isimlendirilmeye başlandı^{56,57}. Şimdiye kadar 40 IL tanımlanmış ve bunların bazıları ayrıca alt tiplere ayrılmıştır (örneğin, IL-1 α , IL-1 β). Bu IL'ler, dizi homolojisine ve

reseptör zinciri benzerliklerine veya fonksiyonel özelliklerine göre ailelerde gruplandırılır.⁵⁸

2.7.1.1. İnterlökin 6

İnterlökin 6 ilk olarak preaktivasyon durumundaki normal insan lenfositleri ve Ebstein Barr virüsünce dönüşüme uğratılmış B lenfositlerce immunglobulin salgılatan bir etken şeklinde değerlendirilmiştir. IL-6, 26 kDa ağırlığında ve 184 aminoasitten ibarettir. Özellikle T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücrelerce sentezlenirler. Lenfosit, monosit, idrar kesesi ve akciğer hücrelerince oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücreleri tarafınca da oluşturulabilmektedir.⁵⁹ IL-6, B hücre sitimulatör faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü şeklinde de isimlendirilmektedir.⁶⁰

İnterlökin 6, B lenfositlerin antikor üretebilmesi adına zorunlu esas etkenlerden biridir ve pokeweed mitojenle provake edilmiş lenfositlerin immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM), immunglobulin A (IgA) üreten plazma hücrelerine dönüşümünü uyararak arttırmaktadır. IL-6 reseptörleri istirahatteki B lenfositlerinde yokken istirahat halindeki T lenfositlerinde mevcuttur. Bu durum, IL-6'nın B lenfositlerin son dönemindeki etkinliğini göstermektedir. IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu artırıcı etkiye sahiptir.^{59,60}

Interlökin-6'nın en iyi anlaşılan etkileri hepatositler ve B lenfositlerine olan etkileridir. IL-6, Fb, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, a1 - antikomotripsin, a2 - makroglobulin gibi akut faz yanıtına desteği olan fazla sayıda plazma proteininin hepatositlerce sentezini sağlar. IL-6, B lenfositlerinin Ig salınımında bir kofaktör şeklinde görev yapar. Şöyleki, B lenfositlerinin ayrışım sıralamasının ileri dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü şeklinde görev yapar. Aynı tarzda malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme faktörü olarak etkir, böylelikle kendiliğinden büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü şeklinde IL- 6'yı salgılar.^{61,62} Ek olarak, gerçekleştirilmiş invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olduğu gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle beraber kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken evrede büyüme kofaktörü gibi etki eder.⁶¹

Interlökin-6, doku hasarına ve enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen bir pleotropik sitokindir.⁶³ Fibroblastlar, keratinositler, mezangial hücreler, vasküler endotelial hücreler, mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B hücreleri dahil olmak üzere çoklu hücre tipleri bu sitokinin üretimi ile ilişkilidir.⁶⁴ IL-6 üretiminin biyolojik sonuçları, hem pro- hemde anti-inflamatuvar etkilerle ilişkilendirilmiştir,⁶⁵ bu da IL-6'nın bağışıklık tepkisinin aktivasyonu ve düzenlenmesindeki temel rolünü vurgulamaktadır. IL-6 üretiminden etkilenen biyolojik aktiviteler şunları içerir: makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu düzenleyerek monositlerin makrofajlara farklılaşmasının kontrolü,⁶⁶ IL-21 ekspresyonunu düzenleyerek B-hücresi IgG üretimini artırır,⁶⁷ STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu ile dendritik hücre olgunlaşmasının negatif düzenlenmesi⁶⁸ ve ayrıca Th1 polarizasyonunu inhibe ederek Th2 tepkisinin desteklenmesi.⁶⁹ Önemli olarak, IL-6 güçlü bir pirojenik sitokindir ve ateşli olaylar sırasında lenfoid organlara lenfosit kaçakçılığını organize etmede önemli bir role sahiptir.⁷⁰

Interlökin-6, yalnızca bağışıklık sistemini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda diğer biyolojik sistemlerde ve hücre büyümesinin düzenlenmesi, ayrıca gen aktivasyonu, çoğalma, hayatta kalma ve farklılaşma gibi birçok fizyolojik olayda da etkili olan bir pleiotropik sitokindir. IL-6, çeşitli lökosit tiplerini ve karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini uyarır. Antikor oluşturan hücrelere (plazma hücreleri) farklılaşmak için B hücrelerinin uyarılmasında özellikle önemlidir. IL-6'nın reseptörüne bağlanması, Janus Kinaz (JAK) kinazlarının aktivasyonu ve Ras aracılı sinyalleşmenin aktivasyonu dahil hücresel olayları başlatır.⁷¹

Interlökin'in sinir hasarına karşı nöronal reaksiyonda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir.⁷² IL-6 ayrıca mikrogial ve astrositik aktivasyonun yanı sıra nöronal nöropeptit ekspresyonunun düzenlenmesinde de rol oynar.⁷³ IL-6'nın periferik sinir yaralanmasını takiben nöropatik ağrı davranışının gelişimine katkıda bulunduğu dair kanıtlar vardır.^{74,75}

Çeşitli hastalıklarda, interlökinler ve özellikle IL-6, erken inflamasyon ve prognozun bir belirteci gibi görünmektedir.⁷⁶ Sarmal 208-AA glikoprotein IL-6, birkaç hücre tipi tarafından üretilmekte ve esas olarak akut faz yanıtın bir indükleyicisi olarak çalışmaktadır.⁷⁷ Bu nedenle, inflamatuvar sürecin erken safhasında artar ve 12 ila 24 saat sonra hızla azalır.⁷⁸ Bu nedenle IL-6, inflamasyon klinik olarak belirgin hale gelmeden önce serum titreleri arttığı için inflamasyon için erken bir belirteç görevi görmektedir.

Sığırlarda IL-6'nın tanısal ve prognostik potansiyelinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, subklinik mastitli ineklerde IL-6 değerleri, hastalığın erken evrelerinde, somatik hücre sayısı artmadan önce bile yükseldiği belirlenmiştir.⁷⁹ Diğer araştırmacılar, gebe ineklerde doğum öncesi IL-6 serum değerlerini araştırmışlardır.⁸⁰ Postpartum endometrit gelişen ineklerde yüksek IL-6

serum konsantrasyonları belirlemişlerdir. Koliform mastit durumunda, serum IL-6'nın, klinik semptomların başlangıcının 0 ila 9. gün örneklendiğinde, hayatta kalmayanlarda anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸¹

Sunulan bu çalışma ile neonatal dönem ishalli buzağılarda hastalığın klinik seyrine göre serum IL-6 düzeylerinin belirlenmesi, klinik seyir ile IL-6 arasında bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar gruplar arası karşılaştırılarak hastalığın klinik seyrine göre serum IL-6 düzeyleri arasında fark olup olmadığı, fark olması halinde belirlenen farkın prognostik olarak öneminin olup olmadığı belirlenecektir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma kapsamında neonatal dönemde (6.2 ± 4.7 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki herhangi bir tedavi uygulanmamış 30 ishalleri ve yine neonatal dönemde (8.3 ± 4.3 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki 10 sağlıklı buzağı kullanıldı (Etik Kurul Karar No: 2020-13/191).

3.2. Klinik Bulguların Kaydedilmesi

Buzağların klinik bulguları (Vücut ısısı, solunum ve nabız sayıları), dehidrasyon durumları, emme refleksleri, ayakta durup duramadıkları gibi genel görünimleri kaydedildi. Ayrıca solunum sistemi, eklem problemi ile omfalit gibi hastalıkların olup olmadığı belirlendi ve sadece ishal problemi olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Grupların Oluşturulması

Çalışma kapsamında sağlıklı buzağılardan oluşan bir kontrol ve ishalleri buzağılardan oluşan üç deneme olmak üzere toplamda dört grup kullanıldı. İshalleri buzağılar klinik dehidrasyon ve depresyon kriterlerine⁸² göre hafif, orta ve şiddetli olarak skorlandı.

Grup-I (Kontrol, n=10): Bu grup hiçbir sağlık problemi olmayan, klinik ve hematolojik verilerine göre sağlıklı olan, neonatal dönemde (0-30 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki buzağılardan oluştu.

Grup-II (n=10): Bu grup, neonatal dönemde (0-30 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki, Tablo-I'de verilen kriterlere göre klinik skoru 1 olan (göz küresinin görünümü: 0, deri elastikiyeti: 0, emme refleksi: 0, dışkı kıvamı: 1) hafif ishalleri buzağılardan oluştu.

Grup-III (n=10): Bu grup, neonatal dönemde (0-30 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki, Tablo-I’de verilen kriterlere göre klinik skoru 4 olan (göz küresinin görünümü: 1, deri elastikiyeti: 1, emme refleksi: 1, dışkı kıvamı: 1) orta şiddette ishalleri buzağılardan oluştu.

Grup-IV (n=10): Bu grup, neonatal dönemde (0-30 günlük) değişik ırk ve cinsiyetteki, Tablo-I’de verilen kriterlere göre klinik skoru 7 olan (göz küresinin görünümü: 2, deri elastikiyeti: 2, emme refleksi: 2, dışkı kıvamı: 1) şiddetli ishalleri buzağılardan oluştu.

Tablo 3.1. İshalleri Buzağılarda Klinik Skorlama.

Göz Küresinin Görünümü	0: Çökmüş değil
	1: Hafif çökmüş
	2: Şiddetli çökmüş
Deri Elastikiyeti	0: Hemen eski haline gelme
	1: 1-3 saniye sonra eski haline gelme
	2: >4 saniye sonra eski haline gelme
Emme Refleksi	0: Güçlü düzenli emme
	1: Zayıf etkisiz emme
	2: Emme Refleksi Yok
Dışkı Kıvamı	1: Sulu
	2: Pastöz
	3: Katı

3.4. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması

Çalışma kapsamına dahil edilen tüm buzağılardan bir kereye mahsus olmak üzere Vena Jugularislerinden Etilen Diamin Tetra Asetik Asit’li (EDTA) kan tüplerine

(Becton Dickinson Co, USA) ve 10 mL'lik jelli Serum tüplerine (BD Vacutainer System, Plymouth, UK) kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik analizler hemen yapıldı. Jelli serum tüplerine alınan kan örnekleri, 30 dak. oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Bechman Coulter marka soğutmalı santrifüj cihazında 10 dak/3000 rpm'de santrifüj edildi (Şekil 3.1.). Elde edilen serumlar ependorf tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Esco Lexicon® ULT freezer marka -80 C'de analizler yapılincaya kadar muhafaza edildi. (Şekil 3.2.)

İshalli buzağılardan dışkı örnekleri ise rektal uyarım ile steril dışkı kaplarına alındı.



Şekil 3.1. Soğutmalı santrifüj cihazı.



Şekil 3.2. -80 C Buzdolabı.

3.5. Dışkıda Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi

İshalli buzağılardan steril dışkı kaplarına alınan dışkı örneklerinde etken izolasyonu, Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium, Clostridium perfringens ve E. coli (F5-K99) enteropatojenlerini içeren ticari immunokromatografik hazır tanı kiti (Rainbow Calf Scours-BİO K 306 Ag Test Kiti, Biox Diagnostics, Belçika) kullanılarak yapıldı. Bu kitin kullanımı aşağıda maddeler halinde belirtilmiş üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi:⁸³

1. Kit aparatları içerisinde yer alan kaşık ile bir kaşık dışkı örneği alınır (Şekil 3.3.1, 3.3.2.)
2. Dışkı örneği, kit aparatları içerisinde yer alan ve numune tüpü olarak adlandırılan küçük tüpün sıvı bölümünde sulandırılır (Şekil 3.3.3.).
3. Homojenize bir karışım elde etmek için tüp çalkalanır (Şekil 3.3.4).
4. Numune, sert bir yüzeye hafifçe vurularak tüm sıvının tüpün altında toplanması sağlanır (Şekil 3.3.5).
5. Alüminyum zarf, çentikten yırtılarak açılır (Şekil 3.3.6).
6. Numune tüpü, strip tüpün içerisine konulur (Şekil 3.3.7).
7. Strip tüpün kapağı çevrilerek kapatılır (Şekil 3.3.8).
8. Bazen özellikle numune homojenize olmadığında sıvı akışı bir ya da daha fazla stripte durabilir. Bu durumda strip tüpünün alt kısmı sert bir yüzeye hafifçe vurularak akışın devam etmesi sağlanır (Şekil 3.3.9).
9. Numune tüpünün üst ve alt septalarının delinmesi için iki ayrı klik sesinin duyulması gereklidir. Kit dikey bir düzelmde bırakılır ve 10 dak. beklenir. Bu süre içerisinde numune tüpünde bulunan sıvı, strip tüpüne geçecek ve şeritler boyunca yavaşça akacaktır (Şekil 3.3.10).
10. 10 dak. sonunda aşağıdaki görsellere göre sonuçlar yorumlanır (Şekil 3.3.11, 3.3.12).



Şekil 3.3. Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium, Clostridium perfringens ve E. coli enteropatojenlerini içeren ticari immunokromatografik hazır tanı kitinin kullanım prosedürü.

3.6. Hematolojik Analizlerin Yapılması

Çalışma kapsamında kullanılan tüm buzağılardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik analizler, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Abacus Junior Vet5 marka hemogram cihazı kullanılarak yapıldı (Şekil 3.4.) Yapılan analizde WBC, LYM, NEU, MON, RBC, HCT ve Hg değerleri belirlenerek kayıt altına alındı.



Şekil 3.4. Hemogram Cihazı

3.7. Serum IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

Hayvanlardan elde edilen serum örneklerinde IL-6 düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı (Şekil 3.5.) ile ticari bir ELISA test kiti kullanılarak yapıldı (Sun Red Biyoteknoloji Şirketi, Kat No: 201-04-0008). Analizin yapılışı tablo 3.2.'de özetlendiği şekliyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Tablo 3.2. IL-6 ölçüm prosedürü.

	Kör(µl)	Std (µl)	Örnek(µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Sreptividin HRP	-	50	50
37°C de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B (ışıktan sakının)	50	50	50
37°C de 10 dk inkübasyon			
Reaksiyon	50	50	50
Sonlandırıcı			
450 nm’de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			



Şekil. 3.5. ELISA Cihazı.

3.8. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında gruptaki buzağuların klinik, hematolojik ve IL-6 değerlerine ait verilerin analizleri Genel Linear Model prosedürü ile SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında önemli bulunan ortalamaların önem kontrolleri Duncan Çoklu Karşılaştırma Testi ile Belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Irk Yaş ve Cinsiyet Bulguları

Çalışma kapsamında kullanılan grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların ırk bilgileri Tablo 4.1.’de, yaş ve cinsiyet bilgileri ise Tablo 4.2.’de verildi. Grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların Melez, Simental, Montofon ve Holstein ırkı oldukları, gruplarda hem dişi hem de erkek buzağların yer aldığı, yaşlarının ise 0-15 günlük yaş aralığında olduğu belirlendi.

Tablo 4.1. Grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların ırk bilgileri.

İrklar	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Simental	7	8	8	8
Montofon	2	2	1	2
Holstein	1	-	1	-
Melez	-	-	-	-

Tablo 4.2. Grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların yaş ve cinsiyet bilgileri.

Yaş Cinsiyet	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
Yaş	8.3±4.3	7.9±5.6	7±5	7.3±4
Dişi	6	5	5	5
Erkek	4	5	5	5

4.2. Etiyolojik Bulgular

Çalışma kapsamında kullanılan grup I'deki sağlıklı buzağılar ve grup II, grup III ile grup IV'deki ishalli buzağılardan alınan dışkı örneklerinde elde edilen etiyolojik bulgular Tablo 4.3.'de verildi. Bu sonuçlara göre grup-I'deki sağlıklı buzağılar ile grup II, grup III ve grup IV'deki ishalli buzağılarda E.coli, Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium ve Cl. perfiringens veya bunların kombinasyonu şeklinde etiyolojik ajanlar belirlendi.

Tablo 4.3. Grup I, grup II, grup III ve grup IV'deki buzağılarda etiyolojik bulgular.

Etiyoloji/Gruplar	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)
E. coli	-	2	5	4
Rotavirus	-	2	2	1
Coronavirus	-	1	-	-
Cryptosporidium	-	2	-	-
Cl. perfiringens	-	-	-	-
E.coli + Rotavirus	-	1	1	2
E.coli + Coronavirus	-	-	1	-
Rotavirus + Coronavirus	-	-	-	1
Rotavirus + Cl. perfiringens	-	1	1	1
E.coli + Rotavirus + Coronavirus	-	-	-	1
E.coli + Rotavirus + Kriptosporidium	-	1	-	-

4.3. Klinik Bulgular

Çalışma kapsamında kullanılan grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların vücut ısısı, solunum ve nabız sayıları Tablo 4.4.’de verildi. Grup III ve IV’deki buzağların vücut ısılarının grup I ve II’deki buzağlara göre düşük belirlendi ($P<0.01$). Grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların solunum ve nabız sayıları karşılaştırıldığında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Tablo 4.4. Grup I, grup II, grup III ve grup IV’deki buzağların vücut ısısı, solunum ve nabız sayıları (Ort $\pm$ St sapma).

Parametreler/Gruplar	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P
Vücut Isısı (T) C°	38.5 $\pm$ 0.3 ^a	38.6 $\pm$ 0.5 ^a	36.9 $\pm$ 1.5 ^b	36.07 $\pm$ 1.5 ^b	**
Nabız (P) Vurum/dak.	113.1 $\pm$ 14.3	119.2 $\pm$ 33.3	111 $\pm$ 25.2	105.8 $\pm$ 29.5	ÖS.
Solunum (R) Sayı/dak.	30.9 $\pm$ 5.4	34.6 $\pm$ 10.5	40.7 $\pm$ 12.8	35.8 $\pm$ 8.0	ÖS.

a, b: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. **: $P<0.01$, ÖS: Önemli.

4.4. Hematolojik Bulgular

Çalışma kapsamında kullanılan grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların hematolojik bulguları Tablo 4.5.’de verildi. Grup II (13.31 $\pm$ 8.43), grup III (12.64 $\pm$ 5.31) ve grup IV’de (11.72 $\pm$ 5.11) bulunan buzağların WBC sayıları grup I’deki (8.82 $\pm$ 1.38) buzağlara göre rakamsal olarak yüksek olduğu belirlendi ($P>0.05$). Benzer şekilde Grup II (8.21 $\pm$ 7.46), grup III (6.72 $\pm$ 5.85) ve grup IV’de (7.81 $\pm$ 3.85) bulunan buzağların NEU sayıları grup I’deki (3.55 $\pm$ 1.03) buzağlara göre rakamsal olarak yüksek olduğu belirlendi ($P>0.05$). Grup II (4.85 $\pm$ 2.37), grup III (5.71 $\pm$ 3.16) ve grup IV’de (3.37 $\pm$ 1.36) bulunan buzağların LYM sayıları grup I’deki (4.94 $\pm$ 1.08) buzağlara göre fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Grup II (9.79 $\pm$ 2.66), grup III (8.88 $\pm$ 2.18) ve

grup IV’de (11.13 ± 2.66) bulunan buzağların RBC sayıları grup I’deki (7.34 ± 0.99) buzağlara göre yüksek olduğu ve grup II ve grup IV’deki yüksekliğin önemli olduğu belirlendi ($P < 0.01$). Grup II (11.09 ± 3.23), grup III (10.85 ± 3.27) ve grup IV’de (14.60 ± 4.09) bulunan buzağların HGB sayıları grup I’deki (7.92 ± 1.32) buzağlara göre yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.01$). Grup II (36.13 ± 10.8), grup III (35.02 ± 9.62) ve grup IV’de (47.17 ± 11.6) bulunan buzağların HCT sayıları grup I’deki (22.40 ± 3.66) buzağlara göre yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

Tablo 4.5. Grup I, grup II, grup III ve grup IV’deki buzağların hematolojik verileri (Ort $\pm$ St sapma).

Parametreler/Gruplar	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)	P
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	8.8 ± 1.4	13.3 ± 8.4	12.6 ± 5.3	11.7 ± 5.1	ÖS.
LYM ($10^3/\mu\text{l}$)	4.9 ± 1.1	4.8 ± 2.4	5.7 ± 3.2	3.4 ± 1.4	ÖS.
NEU ($10^3/\mu\text{l}$)	3.6 ± 1.0	8.2 ± 7.5	6.7 ± 5.9	7.8 ± 3.9	ÖS.
MON ($10^3/\mu\text{l}$)	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.5	ÖS.
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	7.3 ± 0.1^c	9.8 ± 2.7^{ab}	8.9 ± 2.2^{bc}	11.1 ± 2.7^a	**
HCT (%)	22.4 ± 3.7^c	36.1 ± 10.8^b	35 ± 9.6^b	47.2 ± 11.6^a	**
HGB (g/dl)	7.9 ± 1.3^c	11.1 ± 3.2^b	10.9 ± 3.3^b	14.6 ± 4.1^a	**

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. **: < 0.01 , ÖS: Önemli

4.5. IL-6 Bulguları

Çalışma kapsamında kullanılan grup I, grup II, grup III ve grup IV’de bulunan buzağların serum IL-6 düzeyleri Tablo 4.6.’da verildi. Grup II (239.76 ± 11.05), grup III (293 ± 48.7) ve grup IV’de (300 ± 25.06) bulunan buzağların serum IL-6 düzeyleri grup I’deki (211.58 ± 10.07) buzağlara göre yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.01$). Her ne kadar grup IV’ün IL-6 düzeyi grup III’e göre rakamsal olarak yüksek olsa da anlamlı bir fark

yokken ($P>0.05$), bu grupların IL-6 düzeyleri, grup II'ye göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$).

Tablo 4.6. Grup I, grup II, grup III ve grup IV'deki buzağların IL-6 verileri (Ort $\pm$ St sapma).

Parametre/ Gruplar	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=10)	P
IL-6	211.58 $\pm$ 10.07 ^c	239.76 $\pm$ 11.05 ^b	293 $\pm$ 48.7 ^a	300 $\pm$ 25.06 ^a	**

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir. **: <0.01

5. TARTIŞMA

Neonatal dönem buzağı ishalleri, dünya genelinde neonatal dönem buzağılarda (<1 aylık) görülen en ciddi hastalıklardan biridir. Çeşitli komplikasyonlar nedeniyle önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye sahiptir.⁸⁴⁻⁸⁶ Bugün için sürü yönetimi, hayvan bakımı, ahırlar, hayvan besleme, sığır endüstrisindeki gelişmeler ve zamanında biyofarmasötiklerin kullanılmasına rağmen, neonatal dönem buzağı ishalleri dünya genelinde sığır endüstrisinde ekonomik kaybın önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.⁸⁷ Hastalığın ölümcül bir sonucunu önlemek için, yatkın buzağuların mümkün olduğunca erken tanımlanması çok önemlidir. Interleukin-6, çeşitli hastalıklarda erken ve güvenilir bir prognostik belirteç olarak tanımlanmaktadır.⁸⁸ Neonatal dönem buzağı ishallerinde IL-6 düzeyleri değerlendirildiği çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalarda sadece sağlıklı buzağular ile ishalleri buzağuların serum IL-6 düzeyleri karşılaştırılmış veya ishalleri buzağularında serum IL-6 düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir.⁸⁹ Ayrıca ishalleri buzağularında iyileşenlerde ve ölenlerde serum IL-6 düzeyi araştırılmış ve prognozun belirlenmesi yönüyle değerlendirilmiştir.¹³ Neonatal dönem buzağı ishallerinde hastalığın klinik seyrine göre IL-6 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmaya ise yapılan literatür taramasında rastlanmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağularında hastalığın klinik seyrine göre serum IL-6 düzeylerinin belirlenmesi, klinik seyir ile IL-6 arasında bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Neonatal dönem buzağı ishalleri, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz faktörlere bağlı olarak şekillenebilmektedir.¹⁷ Bu faktörler arasında enfeksiyöz ajanlar ölümün önde gelen nedenidir. Neonatal dönem buzağularında ishalleri neden olan çok sayıda enfeksiyöz ajan arasında E. coli, Salmonella ve Clostridium türleri en yaygın bakteriyel etkenler,⁹⁰ Rotavirüs ve Coronavirüs en yaygın viral etkenler ve Cryptosporidium parvum spp. en

yaygın protozoal etken olarak belirlenmektedir.⁹¹ Bu bildirimlerle uyumlu olarak sunulan çalışmada grup II, grup III ve grup IV’de yeralan ishalleri etiyolojik ajan olarak Rotavirus, Coronavirus, E. coli, Cryptosporidium, Cl. perfringens veya bu etkenlerin kombinasyonu belirlenmiştir. İnflamasyon, çoğu bağırsak enfeksiyonunda ishalin patofizyolojisine katkıda bulunur ve inflamasyon aracılığıyla bağırsak içindeki iyon akışını etkileyebilir. İnflamasyon ayrıca vasküler ve lenfatik hasara ve kript-villus ünitesinin yapısal hasarına yol açar. Enterosit nekrozuna, submukozal inflamatuvar infiltrasyona ve villöz atrofiye yol açan inflamasyon, aynı zamanda salmonella tarafından üretilen ishalin yanı sıra enteropatojenik E. coli ve toksijenik Cl. perfringens tarafından üretilen ishalin patofizyolojisinin de önemli bir bileşenidir. Virüsler genellikle mukozanın absorbtif hücrelerini yok edip ve böylece bağırsak villuslarını kısaltarak emilim bozukluğuna neden olan bir ishal meydana getirirler. Cryptosporidia’nın diyare üretme mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak hem emilim hem de inflamatuvar bileşenlere sahip olduğu görülmektedir.⁹²

İshalleri buzağılarda vücut ısısı çoğunlukla normal sınırlarda olup, az sayıda olguda yükselmiş veya sıvı kaybına bağlı olarak düşmüş olarak ta belirlenebilir.⁹³ Vücut ısısına benzer şekilde ishalleri buzağılarda solunum ve nabız sayıları normal olabileceği gibi,⁹⁴ hipotermi ve taşipnede şekillenebileceği belirtilmektedir.⁹⁵ Sunulan çalışmada grup II, III ve IV’deki buzağının, solunum ve nabız sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen, grup III ve IV’deki buzağının vücut ısılarının grup II ve grup I’e göre daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak önemli olduğu, grup II, III ve IV’deki buzağının solunum sayılarının grup I’e göre daha yüksek olduğu, tüm gruplardaki buzağının nabız sayıları arasında ise fark olmadığı belirlendi. Neonatal dönem buzağılarda şekillenen ishalde ortaya çıkan klinik bulgular oldukça değişken olup, ishalin ve inflamasyonun şiddetine bağlı olmakla birlikte hafif sulu bir

ishalden, ciddi şekilde dehidre ve asidotik hayvanlarda yatar vaziyetten komaya kadar değişen bir seyir göstermektedir.⁹² Klinik görünüm, kulakların durumu, hareketlilik, çevreye karşı ilgi, emme reflexi, gıda alımı, gözlerin durumu/dehidrasyon gibi parametreler yorumlanarak buzağının ishali klinik olarak hafif, orta, şiddetli ve ölümcül olarak skorlandığı gibi,⁹⁶ göz küresinin görünümü, deri elastikiyeti, emme reflexi ve dışkı kıvamı da değerlendirilerek hafif, orta ve şiddetli olarak skorlama da yapılabilmektedir.⁸² Sunulan çalışmada ishali buzağların hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmasında Walker ve ark.'nın⁸² belirttiği skorlama kullanılmıştır. Bu skorlamaya uygun olarak grup II'deki hafif ishali buzağlar göz küresi çökmüş değil, deri elastikiyeti hemen eski haline gelen, emme reflexi güçlü düzenli emme olan, dışkı kıvamı sulu skorlarına sahipken, orta şiddete ishali olan grup III'deki buzağların göz küresi hafif çökmüş, deri elastikiyeti 1-3 saniye sonra eski haline gelen, emme reflexi zayıf etkisiz emme olan dışkı kıvamında sulu skorlarına sahipti. Grup IV'deki şiddetli ishali olarak kabul edilen buzağların göz küresi şiddetli çökmüş, deri elastikiyeti >4 saniye sonra eski haline gelen, emme reflexi olmayan, dışkı kıvamında sulu skorlarına sahipti.

Neonatal dönemdeki buzağlarda ishal, hematolojik parametrelerde önemli değişikliklere neden olabilmektedir.⁹ Bu değişiklikler, WBC sayı ve farklılaşmasında değişim,⁸ plazma volümünde azalma, hemokonsantrasyona bağlı olarak Hg ve HCT değerlerinde artış şeklindedir.⁹⁷ Neonatal dönem ishali buzağlarda WBC, LYM ve NEU sayıları artarak lökositosis şekillenebilmektedir. Bu durumun da öncelikli nedeni vücudun bağışıklık sisteminin enfeksiyöz etkenlere karşı göstermiş olduğu normal reaksiyon olarak açıklanmakla birlikte ayrıca bu duruma ishali buzağlarda dehidrasyona bağlı olarak şekillenmiş hemokonsantrasyonun neden olabileceği de belirtilmektedir.^{33,98,99} MON sığırlarda değişken olup, belirli bir hastalık için güvenilir

bir parametre olarak görülmemekle birlikte çok fazla klinik önemi olduğu kanıtlanmamıştır.¹⁰⁰ Atcalı ve Yıldız,¹⁰¹ yaptıkları çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağılarda WBC, granulosit ve MON sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığını ve bunun da muhtemel nedeninin inflamatorik reaksiyonlarla, ishal tablosunun şiddetiyle,¹⁰² stresle¹⁰³ ve hemokonsantrasyonla¹⁰⁴ ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Barua ve ark.,¹⁰⁵ rotavirusların neden olduğu ishalleri buzağılarda yaptıkları araştırmada ishalleri buzağılar ile sağlıklılar arasında WBC sayılarında bir fark olmadığını, ishalleri buzağılarda LYM sayılarının önemli düzeyde arttığını belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV'deki ishalleri buzağılarda WBC ve NEU sayıları grup I'deki sağlıklı buzağılara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da rakamsal olarak oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Atcalı ve Yıldız,¹⁰¹ yaptıkları çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağılarda LYM düzeylerinde sağlıklılara göre önemli bir fark olmadığını belirlemişler, bu durumun ise etiyolojik farklılıklar, ishalin süresi, inflamasyonun şiddeti, hayvan sayısının az olması ve hayvanlardan bazılarında ishalin başlangıç aşamasında olmasından kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Aynı araştırmacılar, çalışmalarında istatistiksel olarak önem belirlenemeyen hematolojik değerleri dikkate aldıklarında, bu değerlerin en alt ve en üst düzeylerinin çok geniş bir aralıkta olduğunu ve bu nedenle fark olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu bağlamda yapılmış araştırmalarda da buzağıların hematolojik verilerinde bazen artış bazen de azalış şekillenmesi istatistiksel olarak önem düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir.^{106,107} Dolayısıyla sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV'deki ishalleri buzağılarda WBC ve NEU sayılarının grup I'deki sağlıklı buzağılara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da rakamsal olarak oldukça yüksek olmasının muhtemel nedeni, yukarıdaki bildirimlerde de belirtilen gerekçelere benzer şekilde, grupların standart sapmalarının yüksek olmasıdır. Ayrıca bu çalışmada

grup I ile karşılaştırıldığında grup II, grup III ve grup IV LYM sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark olmamakla beraber, en yüksek değerin grup II’de, en düşük değerin ise grup III’ de olduğu, MON değerleri karşılaştırıldığında ise en düşük değerin grup II’de, en yüksek değerin ise grup III’ de olduğu belirlendi.

Sağlıklı buzağılarda RBC sayılarının doğumdan itibaren 4 ay referans aralıklarda olduğu,¹⁰⁸ ishalleri buzağılarla sağlıklılar arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹³ Atcalı ve Yıldız,¹⁰¹ yaptıkları çalışmada ishalleri buzağılarda RBC sayılarının sağlıklı ve ishalleri buzağılarda araştırmacıların bildirdiğiyle uyumlu şekilde¹⁰⁸ referans aralıklarda bulmuşlar ayrıca gruplar arasındaki farkın benzer şekilde¹³ önemsiz olduğunu belirlemişlerdir. Bu bildirimlerin aksine, Barua ve ark.,¹⁰⁵ neonatal dönemdeki ishalleri buzağılarda yaptıkları araştırmada RBC sayısının sağlıklı buzağılara göre yüksek olduğunu belirlemişler, bu yüksekliğin nedeninin de muhtemelen hemokonsantrasyon olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Schalm ve ark.¹⁰⁹ ile Brar ve ark.³³ yaptıkları araştırmada Barua ve ark.¹⁰⁵ ile benzer sonuçlar elde etmiş ve aynı şekilde yorumlamışlardır. Sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV’deki ishalleri buzağılardaki RBC sayıları, grup I’deki sağlıklı buzağılardan yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. Bu yüksekliğin nedeni de yukarıdaki araştırmacıların da belirttiği gibi hemokonsantrasyon olması muhtemeldir.

İshalleri buzağılarda vasküler alandan sıvı kaybını gösteren bir parametre olan HCT düzeyi yüksek olmaktadır. Bu nedenle HCT, ishal sırasında hücre dışı sıvı hacmindeki değişimin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{110,111} İshalleri buzağılarda HCT’deki artış, vasküler kompartmandan sıvı kaybının işareti olup, dehidrasyonun göstergesidir.¹¹² Song ve ark.,¹¹³ yaptıkları bir araştırmada ishalleri buzağılarda HCT düzeyinin sağlıklılara oranla yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Atcalı ve Yıldız,¹⁰¹ yaptıkları çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağılarda HCT düzeyinin

literatürlerle uyumlu olarak^{114,115} kontrol grubuna göre yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olmadığını belirlemişlerdir. Yüksekliğin önemsiz olmasının alimenter faktörlerden, etiyolojik farklılıklardan¹¹⁴ ayrıca demir eksikliğinden¹¹⁶ ve gün içinde HCT değerindeki değişimden¹¹⁷ kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV'deki ishalleri buzağılarda HCT düzeyleri, grup I'deki sağlıklı buzağılarda HCT düzeylerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Barua ve ark.,¹⁰⁵ ishalleri buzağılarda HCT değerindeki artışın, dehidratasyon ve hipovolemi ile ilişkili hemokonsantrasyondan kaynaklandığını belirtmektedirler. Sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV'deki ishalleri buzağılarda HCT düzeyleri, grup I'deki sağlıklı buzağılarda HCT düzeylerinden yüksek olmasının nedeni, Barua ve ark.'nın¹⁰⁵ belirttiği gibi ishalleri dehidratasyon ve hipovolemi ile ilişkili hemokonsantrasyondan kaynaklanmış olması muhtemeldir. Sunulan çalışmada grupların tamamında HCT düzeylerinin düşüklüğü dikkat çekmekte olup, bunun da muhtemel nedeni Tennat ve ark.'nın da¹¹⁶ belirttiği gibi yenidoğan buzağılarda doğum öncesi şekillenen demir eksikliğine bağlı HCT düzeyinin düşük seviyelerde (%6,9) olma ihtimaliyle açıklanabilir.

Brar ve ark.,¹⁰⁴ neonatal dönemde ve farklı yaş gruplarındaki ishalleri buzağılarda hematolojik parametreler üzerine yaptıkları araştırmada, ishalleri buzağılarda sağlıklıları göre HGB konsantrasyonun yükseldiğini belirlemişlerdir. Al-Robaiee ve Al-Farwachi¹¹², rotavirusların neden olduğu ishalleri neonatal dönem buzağılarda yaptıkları araştırmada, HGB konsantrasyonunun ishalleri buzağılarda sağlıklıları göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde Barua ve ark.,¹⁰⁵ rotavirusların neden olduğu ishalleri neonatal dönem buzağılarda yaptıkları araştırmada, HGB konsantrasyonunun ishalleri buzağılarda sağlıklıları göre önemli düzeyde yüksek

olduğunu belirlemişlerdir. Bu bildirimlerle uyumlu olarak sunulan çalışmada da grup II, grup III ve grup IV'deki ishallerde HGB konsantrasyonu, grup I'deki sağlıklı buzağuların HGB konsantrasyonundan yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. Bu yüksekliğin nedeni de yukarıdaki araştırmacıların da belirttiği gibi dehidrasyona bağlı olarak gelişen hemokonsantrasyon olması muhtemeldir.

Sitokinler bağışıklık, inflamasyon, embriyonik gelişim, rejenerasyon, anjiyogenez, metabolizma, obezite ve yaşlanma dahil olmak üzere yaşam ve hastalık için birçok temel süreçte işlev görür. Bu farklı işlevler arasında inflamasyondaki rolleri, hastalık gelişimi ve tedavisi ile ilgili olarak dikkat çekmiştir.¹¹⁸ Sitokinler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve konakçı organizmanın antijenlere ve mikroorganizmalara karşı reaksiyonlarının indüklenmesi dahil olmak üzere lokal ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlarda önemli roller oynayan küçük hücre sinyal veren glikoprotein molekülleridir.¹¹⁹ Çeşitli hastalıklarda interleukinler ve özellikle de IL-6, erken inflamasyon ve prognozun bir markırı olarak kullanılmaktadır.¹²⁰ IL-6, inflamasyon klinik olarak belirgin hale gelmeden önce serum titreleri arttığı için inflamasyon için erken bir belirteç olarak hizmet edebildiği gibi, inflamasyonda salınan ilk sitokinlerden biridir. IL-6'nın tanısal ve prognostik doğruluğu, ölçüm zamanına ve sıklığına ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olabilir.¹²¹ IL-6'nın son derece önemli bir avantajı, dolaşımında diğer proinflamatuvar sitokinlere göre daha uzun süre kalabilmesidir.¹²²

İnsanlarda IL-6'nın hastalıkların süreçlerinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı boyutunda değişik araştırmalar yapılmıştır. IL-6'nın fizyolojik konsantrasyonları, insan serumunda nispeten düşüktür (1-5 pg/mL). Bu konsantrasyonlar enfeksiyon, travma veya yaralanmaya yanıt olarak hızla yükselir ve aşırı yükseldiği durumlarda (örneğin meningokokal septik şok) mg/mL aralığındaki

miktarlara ulaşabilir.¹²³ Yüksek IL-6 konsantrasyonları bu nedenle enfeksiyon veya inflamasyonun erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹²⁴ Enterohemorajik E. coli enfeksiyonu nedeniyle hemolitik üremik sendrom sergileyen çocuklarda, hastalığın şiddeti ile IL-6 seviyeleri arasında bir doğru orantı olduğu belirlenmiştir.¹²⁵ Benzer şekilde şigellozdan muzdarip çocuklarda hastalık sırasında komplikasyonlar ortaya çıktığında IL-6 düzeylerinin de arttığı belirlenmiştir.¹²⁶ İnsanlar ve domuzlar için, rotavirüs enfeksiyonu nedeniyle diyare gösteren bireylerde serum IL-6 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir.^{127,128} Şakar ve ark.,¹²⁹ astımlı insanlar üzerinde yaptıkları araştırmada serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini araştırmışlar, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağlıklılara göre önemli düzeyde yükseldiğini belirlemişler ve astımlı olgularda inflamasyonu değerlendirebilmek için IL-6 ile TNF- α düzeylerinin saptanmasının yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır. Dolaşımdaki IL-6 seviyeleri, insanlarda romatoid artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, sedef hastalığı ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar hastalıklarda yükseldiği belirtilmektedir.¹³⁰

İnsanlarda IL-6, yukarıda belirtildiği gib belirli bir patojenle doğrudan bağlantısı yanı sıra, altta yatan hastalığın türünden bağımsız olarak klinik sonuçlar için güvenilir bir marker olarak da kullanılmıştır. IL-6, hangi patojenin nedensel olarak dahil olduğuna bakılmaksızın, bakteriyel bir enfeksiyondan muzdarip yetişkin insanlarda sepsis ve mortalite için prognostik değere sahip olduğu belirlenmiştir.¹³¹ Bu durum, bir acil serviste ciddi şekilde enfekte olmuş insanlar arasında yapılan ve hayatta kalmayanların ilk muayenesinde hayatta kalanlardan daha yüksek IL-6 serum konsantrasyonlarına sahip olduğu başka bir çalışma ile de doğrulanmıştır.¹³² Hastanede yatan insan yenidoğanlarda, artan IL-6 serum seviyesinin, hastalıklarının sonraki aşamalarında klinik sepsis geliştiren bireyleri tespit etmede %100 duyarlı olduğu kanıtlanmıştır.¹³³

Değişik hayvan türleri üzerinde yapılmış ve IL-6'nın değerlendirildiği birçok çalışma yapılmış ve insanlardakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki köpekleri izlemek için güvenilir bir parametre olarak kullanılmış, bu köpeklerin ortalama IL-6 konsantrasyonu, hayatta kalanlara kıyasla hayatta kalmayan grupta önemli ölçüde daha yüksek olarak belirlenmiştir.¹³⁴ Martny ve Goggs,¹³⁵ septik peritonitli köpeklerde yaptıkları araştırmada serum IL-6 konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Goddard ve ark.,¹³⁶ babesiosisli köpeklerde sitokin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin mevcut olup olmadığını ve bunun hastalık sonucu ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında, *Babesia rossi* (B. rossi) ile doğal enfekte 97 ve 15 sağlıklı köpek kullanmışlardır. *Babesia* ile enfekte köpeklerin 12'si ölmüş (%12) ve 85'i hayatta kalmıştır (%88). IL-6 konsantrasyonları, ölenlerde hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. IL-2, IL-6, ve IL-18 konsantrasyonları, hastalığın daha akut aşamasında ortaya çıkan vakalarda önemli ölçüde daha yüksek olarak belirlenmiş. Bu bulgular, B. rossi'nin neden olduğu babesiosisli köpeklerde karma bir sitokin yanıtının mevcut olduğunu ve aşırı bir proinflatuar yanıtın kötü bir sonuçla sonuçlanabileceğini değerlendirmişlerdir. Neuman ve ark.,¹³⁷ farklı karaciğer hastalıklarına sahip köpeklerde serum IL-6 konsantrasyonunu araştırmak ve sitokin serum seviyesi ile hastalık etiyolojisi veya hastalığın derecesi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak üzere yaptıkları araştırmada, intra veya ekstrahepatik inflamatuvar veya neoplastik hastalığı olan tüm köpeklerde serum IL-6 seviyelerinin sağlıklılara göre arttığını, akut hepatitli köpeklerin kronik hepatitli köpeklere kıyasla serum IL-6 konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını, hafif ve orta dereceli kronik hepatit arasında ise anlamlı bir fark olmadığını belirlemişlerdir. Akut hepatit vakalarında IL-6'nın serum konsantrasyonu, kronik hepatitten önemli ölçüde yüksek olmasını IL-6'nın

proinflatuar sitokin olması ile açıklanabileceğini belirten Neuman ve ark.,¹³⁷ akut ve kronik karaciğer hastalıklı köpeklerde IL-6 seviyesindeki değişimlerin bu süreçler arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Troia ve ark.,¹³⁸ sepsis ve septik şoklu kedilerde sitokin ve kemokin ağını değerlendirmeyi ve bu analitlerin hastalık şiddeti ve sonucu ile ilişkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmada sağlıklı, sepsisli ve septik şoklu kedileri kullanmışlar, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin, sepsis ve septik şoklu kedilerde sağlıklı kedilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirlemişler, sitokinlerin septik şokun sepsisten ayırımında önemli olduğu ve bu amaçla kullanılabileceği kanaatine varmışlardır. İdiyopatik sistitisli kedilerde yapılan bir çalışmada bazı sitokin düzeylerinin araştırılması amaçlanmış ve idiyopatik sistitisli kedilerde IL-6'da dahil, proinflatuar stokinlerin düzeylerinin sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde arttığı belirlenmiştir.¹³⁹ Goitsuka ve ark.,¹⁴⁰ Felin infeksiyöz peritonitli (FIP) kedilerde yaptıkları bir araştırmada FIP'li kedilerin hem serum hem de asites sıvısındaki IL-6 düzeylerinin sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Eklem içi lipopolisakkarit (LPS) modeli, eklem hastalığının inflamatuvar bileşenini araştırmak ve analjezik ve antiinflamatuvar ilaçları değerlendirmek için atlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Korthagen ve ark.,¹⁴¹ bu modelde LPS'nin eklem içi enjeksiyonundan 8 saat sonra synovial sıvıda IL-6 düzeylerinin önemli düzeyde yükseldiğini belirlemişlerdir. Atlarda metabolik sendrom sancısında, adipoz dokuda ve periferel kanda IL-6 ve TNF- α nın aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada¹⁴² IL-6 düzeyinin sağlıklı atlara nazaran önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Atlar üzerinde yürütölmüş başka bir araştırmada genç arap atlarında 20 haftalık bir antreman sezonu içerisinde dayanıklılık antremanının pro- ve antiinflamatuvar sitokin profilini değiştirip değıştirmediği araştırılmış ve dayanıklılık antremanının artan iş yüküne uyum

olarak pro ve anti-inflamatuar yanıtı indükleyebileceği değerlendirilmiştir.¹⁴³ Akut abdominal hastalıklı atlarda peritoneal sıvıda ve kanda TNF, IL-6 ve endotoksin konsantrasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada kolikli atlarda lezyon tipini ayırmak için kan ve periton sıvısında IL-6 aktivitesinin TNF aktivitesinden ve endotoksin konsantrasyonundan daha değerli bir parameter olduğu belirlenmiştir.¹⁴⁴

Velazquez-Salinas ve ark.'nın,¹⁴⁵ domuzlarda veziküler stomatit virüsü patogenezinin karakterizasyonu üzerine yakın zamanda yayınlanmış araştırmalarında, enfeksiyonun akut fazı sırasında IL-6'nın arttığını belirlemişlerdir.

Kırbaş ve ark.,¹⁴⁶ deneysel endotoksemili kuzularda inhalasyon ve parenteral yoldan uygulanan steroidlerin karşılaştırmalı etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, kuzularda LPS ile indüklenen endotokseminin 12. ve 24. saatlerinde IL-6 konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre arttığını belirtmişlerdir.

Sığırlarda IL-6'nın tanısal ve prognostik potansiyelinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, subklinik mastitisten muzdarip ineklerdeki IL-6 değerleri, hastalığın erken evrelerinde, somatik hücre sayısı artmadan önce bile yüksek olarak belirlenmiştir.⁷⁹ Diğer araştırmacılar, prepartum gebe ineklerde IL-6 serum değerlerine odaklanmışlar, doğum sonrası endometrit gelişen ineklerde yüksek IL-6 serum konsantrasyonları belirlemişlerdir. Ayrıca koliform mastitis durumunda serum IL-6'nın, klinik semptomların başlangıcının 0 ila 9'uncu günlerinde numune alındığında hayatta kalmayanlarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸¹ Brodzki ve ark.,¹⁴⁷ geç postpartum periyottaki subklinik endometritisli sığırlarda periferik kan ve uterus yıkamasında inflamatuvar sitokin ve akut faz protein konsantrasyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, IL-6'nın hem serumda hem de uterus yıkamasında önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda da sağlıklı ve

subklinik endometritisli sığırlarda serum ve uterus yıkamasında sitokin ve akut faz protein konsantrasyonlarındaki değişimlerin önemli olduğunu ve geç postpartum periyottaki sığırlarda subklinik endometritisin tanısında önemli olduğunu belirtmişlerdir. Sevimli ve Kuş,¹⁴⁸ subklinik parazitemili sığırlarda yaptıkları araştırmada sadece Eimeria ve mix enfekte sığırlarda serum IL-6 düzeyinin sağlıklılara kıyasla çok yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bochniarz ve ark.,¹⁴⁹ koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu subklinik mastitisli ineklerden ve sağlıklı ineklerden alınan süt ve serumda sitokin IL-4, IL-6, IL-10 ve akut faz protein amiloid A konsantrasyonlarını değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında subklinik mastitten muztarip ineklerde IL-6 seviyesinin, sağlıklı ineklerdeki seviye ile karşılaştırıldığında hem serumda hem de sütte yüksek olma eğiliminde olduğunu belirlemişlerdir. Yapılmış diğer çalışmalarda doğal olarak edinilmiş ve deneysel olarak indüklenmiş mastitisli ineklerin yanı sıra bakteriyel LPS ile aşılanmış ineklerin hem sütünde hem de kanında IL-6'nın artan konsantrasyonları tespit edilmiştir.^{150,151}

Neonatal dönemde Coronavirus, Rotavirüs, Cryptosporidium ve enterotoksik E. coli özellikle bağırsakta inflamatuvar ve fonksiyonel hasara neden olabilen en yaygın etkenlerdir.^{10,11} Hastalıklı buzağların yetersiz yönetimi ölümcül bir sonuçla hızla sonuçlanabilmektedir.¹⁵² İshalin prognozu için güvenilir bir prognostik belirteç, yetiştiricilerin ve Veterinerlerin kritik hastaları daha yakından izlemesini sağlayacaktır. Çeşitli bozukluklarda, interlökinler ve özellikle IL-6, erken inflamasyon ve prognozun böyle bir belirteci gibi görünmektedir.¹²⁰ Sarmal 208-AA glikoprotein IL-6, birkaç hücre tipi tarafından üretilir ve esas olarak akut faz tepkisinin bir indükleyicisi olarak çalışır.⁷⁷ Bu nedenle, bir inflamatuvar sürecin erken aşamasında düzeyi yükselir ve 12 ila 24 saat sonra hızla azalır.⁷⁸ Bu nedenle IL-6, inflamasyon için erken bir belirteç olarak hizmet edebilir, çünkü inflamasyon klinik olarak belirgin hale gelmeden önce serum

titreleri artar. Neonatal dönemdeki ishalli buzağılarda IL-6'nın değerlendirildiği yöntemsel olarak birbirinden farklı değişik çalışmalar yapılmıştır. Fischer ve ark.,¹⁴ neonatal dönem ishalli buzağılarda IL-6 'nın prognostik marker olarak değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada; 20 ishalli buzağıda serum IL-6 düzeylerini araştırmışlar, buzağıları 7 ile 10. gündeki klinik bulgularına göre iyileşenler ve iyileşmeyenler diye iki gruba ayırmışlardır. İyileşmeyen buzağılarda ishal başlangıcında IL-6 düzeylerinin çok yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda; IL-6'nın yenidoğan buzağı ishalinde hastalık prognozu için yararlı bir tamamlayıcı parametre olduğunu, yüksek IL-6 değerlerinin Veterineri buzağıları daha yakından izlemeye ve terapötik stratejiyi buna göre uyarlamaya yönlendirebileceği, böylece hayvanların acı çekmesi ve ekonomik kayıpların önlenebileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca çalışmalarında kullandıkları hayvanlar sadece rotavirus veya Cryptosporidium parvum ile enfeksiyonlar gösterdiğinden, neonatal buzağı ishali için tüm ilgili patojenler hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu da bildirmişlerdir. Albayrak ve Kabu,¹³ yangı medyatörü olarak bilinen Haptoglobin (Hp), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α seviyelerinin ishalli ve sağlıklı buzağılarda belirlenmesini araştırdıkları çalışmalarında 0-3 aylık yaşta olan 20 ishalli ve 20 sağlıklı olmak üzere 40 buzağı kullanmışlar, ishalli buzağılarda Hp, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağlıklılara kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda Veteriner alanda serum Hp, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin serumda rutin olarak ölçülmesinin hastalıkların seyrini ve prognozunu değerlendirmede değerli parametreler olduğunu değerlendirmişlerdir. Carroll ve ark.,¹⁵³ deneysel olarak intravenöz yolla endotoksin uyguladıkları buzağılarda serum IL-1 β , IL-6 ve TNF α düzeylerinin kontrol grubuna göre çok yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Kırbaş ve ark.,³⁴ sepsisemili neonatal buzağılarda inflamatuvar belirteçlerin tanısal ve prognostik bir yaklaşım olarak

yararlılığını değerlendirdikleri çalışmalarında 13 septisemili ve 10 sağlıklı buzağı kullanmışlar, septisemili buzağının 0.gün TNF- α , IL-6, prokalsitonin (PCT), Hp, ve Fb düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişler, tedaviden sonra IL-6, PCT, Hp, ve Fb düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğunu belirlemişlerdir.

Yukarıdaki bildirimlerde elde edilen sonuçlara benzer şekilde sunulan çalışmada hafif (grup II), orta (grup III) ve şiddetli (grup IV) ishallerli buzağının IL-6 düzeyleri, sağlıklı buzağının (grup I) IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca orta (grup III) ve şiddetli (grup IV) ishallerli gruptaki buzağının IL-6 düzeyleri, hafif ishallerli (Grup II) gruptaki buzağının IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Orta şiddetli (grup III) ishallerli buzağının IL-6 düzeyleri ile şiddetli ishallerli (grup IV) buzağının IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen, şiddetli ishallerli buzağın (grup IV) sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Bu verilerden, serum IL-6 düzeylerinin neonatal dönem ishallerli buzağın klinik seyre paralellik gösterdiği görüldü. İnflamasyona neden olan en önemli faktör mikroorganizmalardır. Bakteri, virus, riketsiya, mantar, protozoon ve helmintler bu gruba girmektedir. Bu gibi etkenler nötrofilik kemotaksise sebep olur ve sonuçta inflamasyon şekillenir. Sindirim sisteminde oluşan yangıların asıl belirtisi ishaldir. Bu durumun sebebi, sindirim kanalı duvarında şekillenen eksudasyon ve epitel hücre tahribatıdır. Sitokinler, inflamatorik durumlarda çoğunlukla stimulan (proinflamatuvar) veya depresif (antiinflamatuvar) etki gösterirler.¹⁵⁴ Yukarıda verilen literatür bildirimlerinden de anlaşılacağı üzere, proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6, ishalde dahil inflamasyona neden olan her durumda artmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen veriler de bu bilgiyi desteklemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Neonatal dönem ishalleri buzağılarda IL-6 düzeylerinin araştırıldığı/incelendiği değişik çalışmalar literatürde yer almakla birlikte bu çalışmada neonatal dönem ishalleri buzağılarda klinik seyir ile serum IL-6 düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve bu yönüyle de elde edilen sonuçların bilime ve pratiğe katkı sağlayacak nitelikte olduğu sonucuna varılmıştır.

2. Sunulan çalışmada hafif (Grup II), orta (Grup III) ve şiddetli (Grup IV) ishalleri buzağıların IL-6 düzeyleri, sağlıklı buzağıların (Grup I) IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş olup, bu yönüyle IL-6'nın neonatal dönemdeki sağlıklı ve ishalleri buzağılar arasında diagnostik bir değeri olduğu görülmüştür.

3. Orta (Grup III) ve şiddetli (Grup IV) ishalleri gruptaki buzağıların IL-6 düzeyleri, hafif ishalleri (Grup II) gruptaki buzağıların IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksek olduğu, orta şiddetli (Grup III) ishalleri buzağıların IL-6 düzeyleri ile şiddetli ishalleri (Grup IV) buzağıların IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen, şiddetli ishalleri buzağılarda (Grup IV) sayısal olarak daha yüksek olduğu, dolayısıyla serum IL-6 düzeylerinin neonatal dönem ishalleri buzağılarda klinik seyre paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Bu verilerden yola çıkarak neonatal dönem ishalleri buzağılarda serum IL-6'nın belirlenmesinin/takibinin hastalığın seyrinin takibinde kullanılabilecek önemli bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

4. Bu çalışma, neonatal dönem ishalleri buzağılarda klinik seyir ile serum IL-6 düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi adına gelecekte yapılacak daha kapsamlı

alışmalar için katkı sağlayacağı gibi, konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini de göstermiştir.



KAYNAKLAR

1. Eskiizmirli SN, Öncel T, Beyazıt A, Mısırlıoğlu ÖZ. Türkiye'nin değişik illerindeki ishalli buzağılarda rotavirus, coronavirus ve cryptosporidiosis yayılımı. *Vet Hek Mikrobiyol Derg*, 2001, 1: 35-42.
2. Aldridge B, Barry F, Adams MA. Role of colostral transfer in neonatal calf mangement: failure of acquisition of passiveimmunity. *Comp Cont Educ Pract*, 1992, 14: 265-269.
3. Reber AJ, Lockwood A, Hippen AR, Hurley DJ. 2006. Colostrum induced phenotypic and trafficking changes in maternal mononuclear cells in a peripheral blood leukocyte model for study of leukocyte transfer to the neonatal calf. *Vet Immunol Immunop*, 2006, 109: 139-150.
4. Aslan V. Buzağı ishalleri ve tedavileri, neonatal buzağı kayıpları sempozyumu. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Konya. 1986, 59-69.
5. Collery P, Bradley J, Fagan J, Jones P, Redehan E, Weavers E. Causes of perinatal calf mortality in the Republic of Ireland. *Irish Vet J*, 1996, 49: 491-496.
6. Poulsen KP, McGuirk SM. Respiratory disease of the bovine neonate. *Vet Clin Food Anim*, 2009, 25: 121-137.
7. Mercmanual. Diarrhea in Neonatal Ruminants. <https://www.merckvetmanual.com/digestive-system/intestinal-diseases-in-ruminants/diarrhea-in-neonatal-ruminants> (Erişim Tarihi: Ocak, 2022).
8. Taylor JA. Leukocyte Responsees in Ruminants. In: Bernart FF, Joseph GZ, Nemi CJ. (Eds), Schalm's Veterinary Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, pp: 391-401.
9. Uzlu E, Karapehlivan M, Çitil M, Gökçe E, Erdoğan HM. İshal semptomu belirlenen buzağılarda serum, sialik asit ile bazı biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *YYÜ Vet Fak Derg*, 2010, 21: 83-86.
10. Kaske M. Physiological function of the gastrointestinal tract and pathophysiological changes in neonatal diarrhea of calves. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 1993, 100: 434-439.
11. Al Mawly J, Grinberg A, Prattley D, Moffat J, French N. Prevalence of endemic enteropathogens of calves in New Zealand dairy farms. *N Z Vet J*, 2015, 63: 147-152.

12. Rincon M. Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2012, 33: 571-577.
13. Albayrak H, Kabu M. Determining serum haptoglobin and cytokine concentrations in diarrheic calves. *FÜ Sağ Bil Vet Derg*, 2016, 30: 113-117.
14. Fischer S, Bauerfeind R, Czerny CP, Neumann S. Serum interleukin-6 as a prognostic marker in neonatal calf diarrhea. *J Dairy Sci*, 2016, 99: 6563-6571.
15. Yong-il C, Kyoung-Jin Y. An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J Vet Sci*, 15, 1-17.
16. Klein D, Kern A, Lapan G, Benetka V, Möstl K, Hassl A, Baumgartner W. Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus and cryptosporidium parvum in faecal samples of calves. *Vet J*, 2009, 182: 484-486.
17. Akyüz E, Kuru M, Kükürt A, Erkilic EE, Uzlu E, Kırmızıgül AH, Gökçe G, Karapehlivan M. The determination of oxidative stress index of enteritis caused by Escherichia coli K99 strain in Simmental new-born calves. I. International Turkish Veterinary Internal Medicine Congress, 2017, 10-13 october, Antalya, 176-177.
18. İmren HY, Şahal M. Sindirim sistemi hastalıkları. Veteriner iç hastalıkları. 4. Baskı Medisan Yayınevi, 1996, Ankara.
19. Şentürk S. Buzağların İç Hastalıkları. 2. Baskı, 52-185, F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 2012, Bursa.
20. Bilal T. Buzağı ve Danaların İç Hastalıkları. Yeni Doğanların İç Hastalıkları. 1. Baskı, 132-290, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayın Evi Müdürlüğü, 2007, İstanbul.
21. Alaçam E, Şahal M, Görgül S, İmren HY, Şahal M, Tuncer Ş. Sindirim sistemi hastalıkları. Sığır hastalıkları. Ed., Alaçam E., Şahal M. 3. Baskı, 1-96, Medisan Yayınevi, 2007, Ankara.
22. Çağlar D. 2008. Buzağı hastalıkları, buzağı sepsisemi. Aylık Gazete, yıl 3, sayı 12, sayfa 4.
23. Gül Y, İssi M. Amorozisli buzağların kan serumlarında β -karoten ve A vitamini düzeyleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2011, 17: 849-852.

24. Gökçe E, Erdoğan HM. 2013. Neonatal buzağlarda kolostral immunglobulinlerin pasif transferi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 2013, 4: 18-46.
25. Gökçe G., 1995. Buzağı ishallerinde, etiyoloji, patogenezis ve tedavi seçenekleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 1995, 1: 98-102.
26. Çitil M, Gökçe E. Neonatal septisemi. *Türkiye klinikleri Vet Sci*, 2013, 4: 62-70.
27. Aksoy G. Bağırsak Hastalıkları. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. Ed., Gül Y., 3. Baskı, 111-129, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti, 2012, Malatya.
28. Appelbee AJ, Frederick LM, Heitman TL, Olson ME. Prevalence and genotyping of giardia duodenalis from beef calves in Alberta. *Vet Parasitol*, 2003, 112: 289-294.
29. Adnan A, Ural K, Aysul N, Gültekin M, Erdoğan H, Balıkçı C, Toplu S, Toros G. Natural Cyst Shedding in Calves Infected with Giardia Duodenalis. *J Vet Bio Sci Tech*, 2016, 1: 14-19.
30. Barger AM. The complete blood cell count: A powerful diagnostic tool. *Vet Clin North Am Small Anim Prac*, 2003, 33: 1207-1212.
31. Pare J, Thurmond MC, Gardner IA, Picanso JP. Effect of birth weight, total protein, serum IgG and packed cell volume on risk of neonatal diarrhea in calves on two California dairies. *Can J Vet Res*, 1993, 57: 241-246.
32. Gupta P. Efficacy of psidium guajava (guava) leaves as an anti diarrhoeal in calves with special reference to E. Coli. Nanaji Deshmukh Veterinary Science University Jabalpur 2013, 52.
33. Brar A, Ahuja CS, Sood NK, Sandhu BS, Gupta K. Hematological changes in neonatal diarrheic calves of different age groups. *Indian J Vet Pathol*, 2015, 39: 73-77.
34. Kırbas A, Kandemir FM, Celebi D, Hanedan B, Timurkan MO. The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicemia. *Acta Vet Hungarica*, 2019, 67: 360-376.
35. Ok M, Yıldız R, Hatipoğlu F, Baspınar N, İder M, Üney K, Ertürk A, Murat KD, Terzi F. Use of intestine-related biomarkers for detecting intestinal epithelial damage in neonatal calves with diarrhea. *AJVR*, 2020, 81: 2.
36. Makdam M, Başbuğan Y. Relationship between Cystatin C with some hematological and biochemical parameters in neonatal calf diarrhea. *TJVR*, 2020, 4: 79-87.

37. Erbe S. Bovine Kryptosporidiose: Analyse einer integrierten Bekämpfungsmaßnahme unter den Bedingungen einer natürlichen Infektionsex-position in einem Kälberbestand, InauguralDissertation, Institut für Parasitologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig, 2010, Leipzig.
38. Şahal M, Terzi OS, Ceylan E, Kara E. Buzağı ishalleri ve korunma yöntemleri. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 2018, 58: 41-49.
39. Başer DF, Civelek T. Akut ishalleri neonatal buzağılarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Vet J*, 2013, 6: 25-31.
40. Şen İ, Güzelbekteş H, Yıldız R. Neonatal buzağı ishallerinde patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. *Türkiye Klinikleri Vet Sci*, 2013, 4: 71-79.
41. Roussel AJ, Kasari TR. 1990. Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. *Vet Med (praha)*, 1990, 85: 10-18.
42. Berchtold J. Treatment of calf diarrhea, intravenous fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2009, 25: 73-99.
43. Şentürk S. Buzağı ishallerinde sıvı tedavisi. *J Fac Vet Med*, 2001, 20: 161-167.
44. Batmaz H. Enfeksiyon Hastalıkları. Sığırların İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma. 2. Baskı, 262-345, F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti 2010, Bursa.
45. Serpek B, Aslan V, Tuncer ŞD, Ateş M. 1989. İshalleri buzağılarda serum vitamin c ve seruloplazmin düzeyleri ile vitaminin tedaviye etkisi. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 1989, 29: 37-52.
46. İmren HY, Şahal M. 2007. Sindirim sistemi hastalıkları. Sığır hastalıkları. Ed., Alaçam E, Şahal M. 3. Baskı, 1-96, Medisan, 2007, Ankara.
47. Gül Y. Yeni doğan buzağılarda ishal ile seyreden enfeksiyöz hastalıklar. *Türk Vet Hek Derg*, 1990, 2; 48-54.
48. Altuğ N, Özdemir R, Cantekin Z, 2013. Ruminantlarda koruyucu hekimlik. *Erciyes Univ Vet Fak Derg*, 2013, 10: 33-44.
49. Hadimli HH., Otovaksin aşılı. Doll-Vet. 2020, Şanlıurfa.
50. Nororiha IL, Niemi Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant*, 1995;10: 775-786.
51. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interlökinler. *T Klin J Med Sci*, 1998, 18:1.

52. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Cellular And Molecular Immunology. W.B. Saunders Company 6th Edition, 2007, Philadelphia.
53. Günes H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *J of Biology*, 1999, 23: 283-292.
54. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol*, 1989, 44: 153-205.
55. Turner MD. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 2563-2582.
56. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Veen WVD, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 701-721 (e1-70).
57. di Giovine FS, Duff GW. Interleukin 1: The first interleukin. *Immunol Today*, 1990, 11: 13-20.
58. Catalan-Dibene J, Vazquez MI, Luu VP, Nuccio SP, Karimzadeh A, Kastenschmidt JM, Villalta SA, Ushach I, Pone EJ, Casali P, Raffatelli M, Burkhardt AM, Hernandez-Luiz M, Heller G, Hevezi PA, Zlotnik A. Identification of IL-40, a novel B cell-associated cytokine. *J Immunol*, 2017, 199: 3326-3335.
59. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*, 1989; 74: 1-10.
60. Zhang G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood*, 1989, 74: 11-13.
61. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M. Involvement of IL-1 in mesengial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol*, 1989, 143: 3949-3955.
62. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10: 307-319.
63. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 2: 1-17.
64. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol*, 2015, 36, 92-101.

65. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 878-888.
66. Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*, 2000, 1: 510–514.
67. Yang R, Masters AR, Fortner KA, Champagne DP, Yanguas-Casas N, Silberberger DJ, Weaver CT, Haynes L, Rincon M. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8⁺ T cells into IL-21-producing B helper CD8⁺ T cells. *J Exp Med*, 2016, 213: 2281-2291.
68. Park SJ., Nakagawa T., Kitamura H., Atsumi T., Kamon H., Sawa S., Kamimura D, Ueda N, Iwakura Y, Ishihara K, Murakami M, Hirano T. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol*, 2004, 173: 3844-3854.
69. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*, 2002, 39: 531-536.
70. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 335-349.
71. Turner MD. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 2563-2582.
72. Hirota H, Kiyama H, Kishimoto T, Taga T. Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of interleukin (IL) 6 and IL-6 receptor after trauma. *J Exp Med*, 1996, 183: 2627-2634.
73. Klein MA, Moller JC, Jones LL, Bluethmann H, Kreutzberg GW, Raivich G. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia*, 1997, 19: 227-233.
74. Gordon SL, editors. Low Back Pain: A scientific and clinical overview. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995. p. 163-185.

75. Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA. Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Pain*, 1998, 78: 115-121.
76. Rincon M. Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2012, 33: 571-577.
77. Barton BE. IL-6: Insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 85: 16-20.
78. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, 16 (Suppl. 2): 13-16.
79. Sakemi Y, Tamura Y, Hagiwara K. Interleukin-6 in quarter milk as a further prediction marker for bovine subclinical mastitis. *J Dairy Res*, 2011, 78: 118-121.
80. Ishikawa Y, Nakada K, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H, Moriyoshi M, Sawamukai Y. Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre- and postpartum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. *J Vet Med Sci*, 2004, 66: 1403-1408.
81. Nakajima Y, Mikami O., Yoshioka M, Motoi Y, Ito T, Ishikawa Y, Fuse M, Nakano K, Yasukawa K. 1997. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) activities in the sera and milk of cows with naturally occurring coliform mastitis. *Res Vet Sci*, 1997, 62: 297-298.
82. Walker PG, Constable PD, Morin DE, Drackley JK, Foreman JH, Thurmon JC. A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Canadian Vet Res*, 1998, 62: 205-213.
83. Polimed. Buzağı ishal kitinin kullanımı. <http://www.polimed.com.tr/sayfa/urun-detay/62/bio-k-306---rainbow-calf-scours-5-hizli-test-kiti> (Erişim tarihi: 01.01.2022).
84. Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Loren I. Metabolic Acidosis in Neonatal Calf Diarrhea-Clinical Findings and Theoretical Assessment of a Simple Treatment Protocol. *J Vet Med*, 2012, 26: 162-170.
85. Meganck V, Hoflack G, Piepers S, Opsomer G. Evaluation of a protocol to reduce the incidence of neonatal calf diarrhoea on dairy herds. *Prev Vet Med*, 2015, 118: 64-70.

86. Golbeck L, Cohrs I, Leonhard-Marek S, Grunberg W. Effect of dehydration and acidemia on the potassium content of muscle tissue and erythrocytes in calves with neonatal diarrhea. *J Dairy Sci*, 2018, 101: 9339–9349.
87. Picco NY, Alustiza FE, Bellingeri RV, Grosso MC, Motta CE, Larriestra AJ, Vissio C, Tiranti KI, Terzolo HR, Moreira AR, Vivas AB. Molecular screening of pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from dairy neonatal calves in Cordoba province, Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 2015, 47: 95-102.
88. Fisher DT, Michelle M. Appenheimer, and Sharon S. Evans. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin Immunol*, 2014, 26: 38-47.
89. Kirbas A, Kandemir FM, Celebi D, Hanedan B, Timurkan MO. The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicemia. *Acta Vet Hung*, 2019, 67: 360-376.
90. Kasa A, Tulu D, Negera C. Review of common bacterial cause and management of neonatal calf diarrhea in cattle. *Intl J Microbiol Res*, 2020, 11: 98-104.
91. Kongsted H, Jonach B, Haugegaard S, Angen O, Jorsal SE, Kokotovic B, Larsen L, Jensen TK, Nielsen JP. Microbiological, pathological and histological findings in four Danish pig herds affected by a new neonatal diarrhoea syndrome. *BMC Vet Res*, 2013, 9: 206.
92. Merckvetmed. Diarrhea in neonatal ruminants. <https://www.merckvetmanual.com/digestive-system/intestinal-diseases-in-ruminants/diarrhea-in-neonatal-ruminants> (Erişim tarihi: 01.01.2022).
93. Şahal M, Terzi OS, Ceylan E, Kara E. Buzağı ishalleri ve korunma yöntemleri. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 2018, 58: 41-49.
94. Fecteau G, Pare J, Van Metre DC, Smith BP, Holmberg CA, Guterbock W, Jang S. 1997. Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Canadian Vet J*, 1997, 38: 101-104.
95. Lofstedt J, Dohoo IR, Duizer G. Model to predict septicemia in diarrheic calves. *J Vet Int Med*, 1999, 13: 81-88.
96. Sayers RG, Kennedy A, Krump L, Sayers GP, Kennedy E. An observational study using blood gas analysis to assess neonatal calf diarrhoea and subsequent recovery with a European Commission-compliant oral electrolyte solution. *J Dairy Sci*, 2016, 99: 4647-4655.
97. Kaske M, Kunz HJ. Handbuch Durchfallerkrankungen der Kalber. *Kamlage Verlag, Auflage Stuttgart*, 2003, 1: 15-140.

98. Güneş V, Ünver A, Çitil M, Erdoğan HM. Kars yöresi neonatal buzağı ishallerinde *Escherichia coli* serotip O 157 ve *Clostridium perfringens* tip A α -toksini. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2004, 10: 41-45.
99. Windeyer M, Leslie KE, Godden SM, Hodgins DC, Lissemore KD, LeBlanc SJ. Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Prevent Vet Med*, 2014, 113: 231-240.
100. Roland L, Drillich M, Iwersen, M. 2014. Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine. *J Vet Diagn Invest*, 2014, 26: 592-598.
101. Atcalı T, Yıldız R. Neonatal buzağı ishallerinde farklı etiyolojik faktörlerin hemogram parametreleri üzerine etkisi. *MAKU J Health Sci Inst*, 2020, 8: 119-127.
102. Şentürk, S. Buzağı ishallerinde sıvı tedavisi. *J Fac Vet Med*, 2001, 20: 161-167.
103. Seifi HA, Mohri M, Shoorei E, Farzaneh N. Using haematological and serum biochemical findings as prognostic indicators in calf diarrhoea. *Comp Clin Pathol*, 2006, 15: 143-147.
104. Brar TK, Singh KD, Kumar A. 2015. Effect of different phases of menstrual cycle on heart rate variability (HRV). *J Clin Diagn Res*, 2015, 9: 1-4.
105. Barua SR, Rakib TM, Das S, Masuduszaman M, Hossain MA. Hematological and serological changes in neonatal diarrheic calves infected with bovine rotavirus. *Multi Adv Vet Sci*, 2018, 2: 356-366.
106. Beydilli Y, Gökçe Hİ. Sepsisli neonatal buzağılarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *MAÜ, Sağlık Bil Enst Derg*, 2019, 7: 55-67.
107. Beydilli Y. Sepsisli neonatal buzağılarda kalp yetmezliğinin belirlenmesinde plasma cardiac troponin-1 (CTN-I), n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP) ve histon h3 düzeylerinin diagnostik ve prognostik önemi. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018, Burdur.
108. Zanker IA, Hammon HM, Blum JW. Delayed feeding of first colostrums: are there prolonged effects on haematological, metabolic and endocrine parameters and on growth performance in calves. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2001, 85: 53-66.
109. Schalm O. Veterinary Haematology. 3rd (Ed.) Lea. and Febiger, Philadelphia, 1975, USA.

110. Naylor JM. Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age. *Canadian Vet J*, 1987, 28: 168-173.
111. Dhaliwal P. Studies of fluid and electrolyte imbalance in buffalo calves with special reference to its therapy: Ph. D. dissertation, Punjab Agriculture University, 1993, Ludhiana.
112. Al-Robaiee I, Al-Farwachi M. Prevalence of rotaviral infection in diarrheic neonatal calves in Mosul city, Iraq. *Vet World*, 2013, 6: 538-540.
113. Song R, Kang J, Park K, Youm J, Park J. Analysis of hematological changes in normal and diarrhea calves. *Korean J Vet Serv*, 2020, 43, 161-165.
114. Hafez AM. Untersuchungen zum Verhalten einiger Elektrolyte in Pansensaft, Blutserum und Harn sowie des roten und weissen Blutbildes bei gesunden und enteritiskranken Rindern im Hinblick auf therapeutische Schlussfolgerungen. Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover, 1974, Deutschland.
115. Kraft W, Dürr UM. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Schattauer Verlag, 1997, Stuttgart und New York.
116. Tennant B, Harrold D, Reina-Guerra M, Kaneko JJ. Hematology of the neonatal calf. III, Frequency of congenital iron deficiency anemia. *Cornell Vet*, 1975, 65: 543-556.
117. Öcal N, Duru SY, Yağcı BB, Gazıyağcı S. İshalli buzağılarsa asit-baz dengesi bozukluklarının saha şartlarında tanı ve sağaltımı. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 2006, 12, 175-183.
118. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*, 2021, 33: 127-148.
119. Lohman KL, Baron MH. Endotoxemia. In: Reed, SM, Bayly, WM, and Sellon, DC, (eds) *Equine Internal Medicine*. 3rd edition. Saunders, Elsevier, 2010, USA.
120. Rincon M. Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2012, 33: 571-577.
121. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal

- period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*, 2003, 49: 60-68.
122. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med*, 2005, 33: 463-465.
 123. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med*, 1989, 169: 333-338.
 124. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H, Köhler G. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*, 1994, 368: 339-342.
 125. Karpman DA, Andreasson H, Thysell B, Kaplan S, Svanborg C. Cytokines in childhood hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*, 1995, 9: 694-699.
 126. de Silva DG, Mendis LN, Sheron N, Alexander GJ, Candy DC, Chart H, Rowe B. Concentrations of interleukin 6 and tumour necrosis factor in serum and stools of children with *Shigella dysenteriae* 1 infection. *Gut*, 1993, 34: 194-198.
 127. Jiang B, Snipes-Magaldi L, Dennehy P, Keyserling H, Holman RC, Bresee J, Gentsch J, Glass RI. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10: 995-1001.
 128. Azevedo MS, Yuan L, Pouly S, Gonzales AM, Jeong KI, Nguyen TV, Saif LJ. Cytokine responses in gnotobiotic pigs after infection with virulent or attenuated human rotavirus. *J Virol*, 2006, 80: 372-382.
 129. Şakar A, Var A, Onur E, Güvenç Y, Yorgancıoğlu A. Astım olgularında IL-1, IL-6 ve TNF düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2004, 2: 17-21.
 130. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: 3.
 131. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med*, 1994, 22: 1102-1107.
 132. Wilhelm J, Hettwer S, Hammer D, Schurmann M, Christoph A, Amoury M, Kloss T, Finke R, Ebelt H, Werdan K. Outcome prediction using clinical scores and biomarkers in patients with presumed severe infection in the emergency department. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2012, 107: 558-563.

133. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 1994, 93: 54-58.
134. Schüttler J, Neumann S. Interleukin-6 as a prognostic marker in dogs in an intensive care unit. *Vet Clin Pathol*, 2015, 44: 223-228.
135. Martiny P, Goggs R. Biomarker Guided Diagnosis of Septic Peritonitis in Dogs. *Front Vet Sci*, 2019, 6: 208.
136. Goddard A, Leisewitz AL, Kjelgaard- Hansen M, Kristensen AT, Schoeman JP. Excessive pro-inflammatory serum cytokine concentrations in virulent canine babesiosis. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0150113.
137. Neumann S, Kaup FJ, Scheulen S. Interleukin-6 (IL-6) serum concentrations in dogs with hepatitis and hepatic tumours compared with those with extra-hepatic inflammation and tumours. *Comp Clin Pathol*, 2012, 21: 539-544.
138. Troia R, Mascalcioni G, Agnoli C, Lalonde-Paul D, Giunti M, Goggs R. Cytokine and chemokine profiling in cats with sepsis and septic shock. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 305.
139. Parys M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kruger JM. Serum cytokine profiling in cats with acute idiopathic cystitis. *Vet Intern Med*, 2018, 32: 274-279.
140. Goitsuka R, Ohashi T, Ono K, Yasukawa K, Koishibara Y, Fukui H, Ohsugi Y, Hasegawa A. IL-6 activity in feline infectious peritonitis. *J Immunol*, 1990, 144: 2599-25603.
141. Korthagen NM, van de Water E, Plomp SG, Oosterlinck M, Everts H, van Doorn D, Pille F, Weinans H, van Weeren R. Synovial fluid levels of IL-6 and MMP's in a mild equine LPS model. *Abstracts / Osteoart Cart*, 2016, 24: S63e-S534.
142. Krzysztof M, Katarzyna B, Nezir Yaşar T, Agnieszka S, Jakub N. The Activity of IL-6 and TNF- α in adipose tissue and peripheral blood in horses suffering from equine metabolic syndrome (EMS). *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2014, 20: 493-499.
143. Witkowska-Pilasiewicz O, Baska P, Czopowicz M, Zmigrodzka M, Szarska E, Szczepaniak J, Nowak Z, Winnicka A, Cywinska A. Anti-inflammatory state in Arabian Horses introduced to the endurance training. *Animals*, 2019, 9: 616.

144. Barton MH, Chrysann Collatos. Tumor necrosis factor and Interleukin-6 activity and endotoxin concentration in peritoneal fluid and blood of horses with acute abdominal disease. *J Vet Intern Med*, 1999, 13: 457-464.
145. Velazquez-Salinas L, Pauszek SJ, Stenfeldt C, O'Hearn ES, Pacheco JM, Borca MV, Verdugo Rodriguez A, Arzt J, Rodriguez JJ. Increased virulence of an epidemic strain of vesicular stomatitis virus is associated with interference of the innate response in pigs. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1891.
146. Kirbas A, Karakus E, Ozkanlar S, Gedikli S, Hanedan B, Topcu A, Bayraktutan Z. Comparative efficacy of the steroids administered by inhalation and parenteral route in lambs with experimentally induced endotoxemia. *Int J Vet Sci*, 2015, 4: 199-205.
147. Brodzki P, Kostro K, Krakowski L, Marczuk J. Inflammatory cytokine and acute phase protein concentrations in the peripheral blood and uterine washings of cows with subclinical endometritis in the late postpartum period. *Vet Res Commun*, 2015, 39: 143-149.
148. Sevimli K, Kuş FS. Acute - phase proteins and Interleukin-6 (IL-6) in cattle infected with subclinical parasitic infections. *Acta Sci Vet*, 2015, 43: 1271.
149. Bochniarz M, Barbara Zdzisinska B, Wawron W, Marek Szczubial M, Roman D. Milk and serum IL-4, IL-6, IL-10, and amyloid A concentrations in cows with subclinical mastitis caused by coagulase-negative staphylococci. *J Dairy Sci*, 2017, 100: 9674-9680.
150. Shuster DE, Lee EK, Stevens MG. Cytokine production during endotoxin-induced mastitis in lactating dairy cows. *Am J Vet Res*, 1993, 54: 80-85.
151. Hagiwara K, Yamanaka H, Hisaeda K, Taharaguchi S, Kirisawa R, Iwai H. Concentration of IL-6 in serum and whey from healthy and mastitic cows. *Vet Res Commun*, 2001, 25: 99-108.
152. Meganck V, Hoflack G, Opsomer G. Advances in prevention and therapy of neonatal dairy calf diarrhoea: A systematical review with emphasis on colostrum management and fluid therapy. *Acta Vet Scand*, 2014, 56: 75.
153. Carroll JA, Arthington JD, Chase CC. Early weaning alters the acute-phase reaction to an endotoxin challenge in beef calves. *J Anim Sci*, 2009, 87: 4167-4172.

154. Moreland LW, Scott SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, Ettlinger RE, Cohen S, Kopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human TNF receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*, 1997, 337: 141-147.



EKLER

EK-1.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Eğitim
Yabancı Dil Bilgisi
-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Gürsel Aydın
Öğrencinin Numarası	19025602002
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%0	% 15
II. Genel Bilgiler	%11	% 35
III. Materyal ve Metod	%19	% 35
IV. Bulgular	%12	% 15
V. Tartışma	%4	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Gürsel Aydın	Prof. Dr. Mustafa Sinan Aktaş
3.1.2022	3.1.2022
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK 3: ETİK KURUL KARARI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : 75296309-050.01.04-E.2000315576
Konu : HADYEK Kararı.

18.12.2020

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.12.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000314822 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 17.12.2020 tarihli ve 13 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 191 no'lu kararı ile sözkonusu yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinin "Hayvan Hastanesi Ruhsatı" ile yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığınıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ad: <http://www.atauni.edu.tr/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

TOPLANTI TARİHİ : 17.12.2020

TOPLANTI SAYISI : 13

KARAR N0 191: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hatalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ'ın yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesinin "Hayvan Hastanesi Ruhsatı" ile yürütülecek olan "Neonatal Dönem İshalli Buzağılarda Klinik Seyir ile Serum IL-6 Düzeyi Arasındaki İlişki Üzerine Bir Araştırma" isimli yüksek lisans tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.12.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000314822 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen yüksek lisans tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden "Aydınlatılmış Onam Formu"nın alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun "Aydınlatılmış Onam Formu" ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.