

**MANİSA YÖRESİNDE NEONATAL BUZAĞI İSHALLERİ ÜZERİNE ETİYOLOJİK
ARAŞTIRMALAR**

DURSUN BAL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Turan CİVELEK**

Tez No: 2019 - 003

2019 - AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANİSA YÖRESİNDE NEONATAL BUZAĞI İSHALLERİ
ÜZERİNE ETİYOLOJİK ARAŞTIRMALAR**

Veteriner Hekim Dursun BAL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman

Prof.Dr. Turan Civelek

Tez No: 2019 - 003

2019 Afyonkarahisar

KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.01.2019



Prof. Dr. Turan CİVELEK

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Serkal GAZYAĞCI

Üye



Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Dursun BAL'ın "Manisa Yöresinde Neonatal Buzağı İshalleri Üzerine Etiyolojik Araştırmalar" başlıklı tezi .../.../2019 günü saat Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Ülkemizde sığır yetiştiriciliğinin en büyük sorunlarından biri buzağı ishalleridir. Her yıl buzağı ishallerine bağlı büyük ekonomik kayıplar oluşmaktadır. Son yıllarda immunokromatografik hızlı test kitleri sayesinde saha şartlarında ishal etkenlerini hızlı bir şekilde teşhis edip, daha etkin bir tedavi protokolü oluşmaktadır ve buna bağlı neonatal dönem buzağı ölümlerinin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve tecrübesi ile yolumu açan danışman hocam, Prof. Dr. Turan CİVELEK hocama içten teşekkürlerimi sunuyorum. Tez aşamasında verdikleri değerli bilgilerden ve desteklerinden dolayı Dahiliye anabilim dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE hocama da teşekkürü bir borç bilirim. Yine tez çalışmam da yardım ve desteklerini benden esirgemeyen Arş. Grv. Dr. Durmuş Fatih BAŞER ve Öğr. Grv. Ahmet Cihat TUNÇ'a da teşekkürü bir borç bilirim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, tezim boyunca her zaman yanımda olan kıymetli eşim Serap BAL hanıma içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	1
Tablolar Dizini	4
Şekiller Dizini	5
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Neonatal Buzağı İshalleri	10
2.1.1. E.coli enfeksiyonları	11
2.1.1.1. Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC)	14
2.1.1.1.1. Termolabil enterotoksin	15
2.1.1.1.2. Termostabil enterotoksin	15
2.1.1.2. Enteropatojenik Escherichia coli (EPEC)	15
2.1.1.3.Vero veya Shiga toksin üreten Escherichia coli	16
2.1.1.4.Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC)	17
2.1.1.5.Enteroinvaziv <i>E.coli</i> (EIEC)	18
2.1.1.6. Diffuz Agregatif Escherichia coli (DAEC)	18
2.1.1.7.Ekstraintestinal patojenik E. coli patotiplerinin temel özellikleri	19

2.1.1.8.Buzağlarda kolibasiloz	19
2.1.1.9.Klinik Belirtiler ve Teşhis	21
2.1.1.10.Şok	23
2.1.1.11. Çoklu Organ Yetmezliği (MODS)	24
2.1.1.12. Tedavi ve Korunma	25
2.1.2. Clostridium enfeksiyonları	30
2.1.3.Rotavirüs Enfeksiyonları	30
2.1.4.Coronavirüs Enfeksiyonları	36
2.1.5. Cryptosporidiyozis	36
2.1.5.1.Epidemiyoloji	44
2.1.5.2.Patogenez	46
2.1.5.3.Klinik Bulgular ve Tanı	49
2.1.5.4.Tedavi ve Korunma	51
2.1.6.Nonenfeksiyöz Neonatal Buzağı İshalleri	56
2.1.7.Patogenezis	56
2.1.8.Klinik Bulgular	59
2.1.9.Laboratuar Bulgular	60
2.1.10.Tanı	61
2.1.11.Profilaksi	63
3.BUZAĞI İSHALLERİNDE SIVI TEDAVİSİ	64

4. Materyal ve Metot	65
4.1.Hayvan Materyali	65
4.2.Metot	66
4.2.1.Klinik Muayene	66
4.2.2.Gaita Örneklerinin alınması	66
4.2.2.1. Gaita örneklerinde <i>Cryptosporidium</i> , <i>Rotavirus</i> , <i>Coronavirus</i> , <i>Cl. Perfringens</i> ve <i>E.coli</i> ' tespit edilmesi	66
5. BULGULAR	67
6. TARTIŞMA	74
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
8. ÖZET	84
9. SUMMARY	85
10.KAYNAKLAR	86

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Escherichia coli'nin sınıflandırılması	12
Tablo 2.2. Escherichia coli'nin biyokimyasal özellikleri	25
Tablo 2.3. Cryptosporidium cinsine ait sınıflandırma	38
Tablo 2.4. Cryptosporidium türleri ve yerleştiği konaklar	41
Tablo 2.5. Neonatal buzağı ishallerinde en yaygın görülen nedenler	56
Tablo 2.6. Neonatal ishallerde patogenezi	59
Tablo 5.1. Etkenlere göre buzağılardaki yaş dağılımı	70
Tablo 5.2. Etkenlere göre buzağılardaki mortalitenin yaşa göre dağılımı	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Diyarejenik <i>E. coli</i> grupları	14
Şekil 2.2. Buzağuların klinik semptomları ve sağlığı göz önünde tutularak dehidrasyonun yüzdesine bağlı değişiklikler	22
Şekil 2.3. İnsanlarda <i>Cryptosporidium</i> enfeksiyonlarının bulaşma döngüsü	42
Şekil 2.4. Çiftlik hayvanlarında <i>Cryptosporidium</i> 'un yaşam döngüsü	43
Şekil 2.5. <i>Cryptosporidium</i> 'un yaşam siklusu	43
Şekil 2.6. <i>Cryptosporidium</i> spp. etkenlerinin mikroskopik görüntüsü	44
Şekil 4.1. Rainbow Calf Scours 5- BIO K 306 Test Kiti	67
Şekil 5.1. Tespit edilen ishal etkenlerinin yüzde dağılımı	69
Şekil 5.2. Gaita örneklerinde <i>Cryptosporidium</i> , <i>Rotavirus</i> , <i>Coronavirus</i> , <i>Cl. Perfringens</i> ve <i>E.coli</i> 'nin hızlı test kiti görselleri	72
Şekil 5.3. Neonatal ishalleri buzağular ve gaita örnekleri	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
ETEC	Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Enterohemorojik <i>Escherichia coli</i>
EAEC	Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
DAEC	Diffuz Agregatif <i>Escherichia coli</i>
ExPEC	Ekstraintestinal <i>Escherichia coli</i>
UPEC	Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>
SEPEC	Septisemikpatojenik <i>Escherichia coli</i>
MEPEC	Meme patojenik <i>Escherichia coli</i>
APEC	Avian patojenik <i>Escherichia coli</i>
SIRS	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
LPS	Lipo Poli Sakkarit
ÇOY	Çoklu Organ Yetmezliği
AV-BLOK	Atrioventriküler blok
LT	Temolabil toksin
ST	Temostabil toksin
Cox	Siklooksijenaz
MODS(ÇOY)	Multiple organ dysfunction syndrom (Çoklu organ yetmezliği)
YDP	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

1.GİRİŞ

Dünya çapında hayvancılığın önemli sorunlarından birisi de verimlilik ve ekonomik kayba neden olan buzağı kaybıdır. Sütten kesme döneminden önce görülen buzağı kayıplarının % 75'inin ishalden kaynaklandığı bildirilmektedir (Uhde ve ark, 2008; Bartels ve ark., 2010).

Buzağılarda yaygın olarak ishaller enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenlere bağlı olarak oluşmaktadır. (Radostits ve ark., 2006; Hall ve ark., 1992). Neonatal buzağı ishalleri doğumdan sonraki ilk 3-4 haftalık sürede en sık olarak da doğumu takiben 2-10 gün içinde görülür. Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin önemli temel problemlerinden biri olan buzağı ishalleri, yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği için ciddi maddi kayıplara neden olmaktadır (Altuğ ve ark., 2013; Hall ve ark., 1992; Khan ve Khan 1991; Lorenz ve ark. 2011; Radostits ve ark. 2006).

Ülkemizde Kars ilinde neonatal buzağılarda yapılan bir çalışmada 2001 yılında 582, 2002 yılında ise 624 buzağı incelenmiş, bu buzağılarda görülen hastalıklar belirlenip bu hastalıkların morbidite ve mortaliteleri derecelendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda 2001 yılında buzağılarda görülen ishalin morbiditesi % 17,4 iken mortalitesi % 7,7 olarak tespit edilmiştir. 2002 yılında ise morbidite % 24,4 mortalite ise % 2,2 olarak bulunmuştur. Neonatal dönemde buzağılarda en çok görülen hastalıkların başında ishal geldiği gözlenmiştir. Buzağı ishallerinden kaynaklanan bu ekonomik kayıpların en aza indirilmesi için etiolojisinde rol oynayan enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenlerin en hızlı şekilde belirlenmesi ve etkili bir tedavi yönteminin uygulanması gerekmektedir (Kalınbacak, 2003). Virüsler, bakteriler ve parazitlerden kaynaklanan enfeksiyöz etkenler bireysel olarak ya da miks enfeksiyonlar tarzında buzağılarda diyareye neden olmaktadır (Hall ve ark., 1992; Khan ve Khan 1991; Radostits ve ark., 2006). Çoklu enfeksiyöz etkenlerden korunmada hijyen, buzağıkların yoğun

barındırılması, kolostrum yönetimi, altlık sistemlerine dikkat edilmesi önemli olabilir (Larson ve Tyler, 2005).

Buzağı ishalleri başlıca virüs, bakteri ve protozoa sebebiyle gelişmektedir (Smith, 2009). İshal pek çok etkene bağlı olup, başlıca faktörler olan; çevre, bulaşıcı ajanlar, ajanların hastalık yapma güçleri, beslenme, immun sistem ve bunların karmaşık etkileşimlerine bağlıdır (Waltner-Toews ve ark, 1986).

Buzağı ishallerinin etiolojisinde, enfeksiyöz, alimenter (besleme), çevresel, hazırlayıcı faktörler (A vitamini eksikliği, anne ve yavruya bağlı) ve diğer faktörler (barınak, hava koşulları, toksik, genetik) rol oynamaktadır. Buzağı ishallerinde stres ve kötü hava şartları da önemlidir. Bu durumların yanısıra erken yaş, kalabalık barındırma, yetersiz havalandırma, farklı yaş gruplarını bir arada barındırmak buzağı bakıcılarının yetersiz eğitimi enfeksiyonun başlaması ve ağır seyretmesi için risk faktörleridir (Constable, 2003).

Buzağılarda ishalin etiolojisi hakkında yapılan çalışmalarda en sık görülenler; *E.coli*, Rotavirus, Coronavirüs, Giardia, Cryptosporidium, Toxocara ve Eimeria'ların neden olduğu belirlenmiştir. Ancak doğumdan sonraki ilk dört haftada *E.coli*, Rotavirüs, Coronavirüs, Cryptosporidium ve Giardia etkenlerinin yol açtığı ishallere daha sık rastlanıldığı bildirilmiştir (Khan ve Khan 1991; Langoni ve ark., 2004; Lorenz ve ark., 2011).

2. GENEL BİLGİLER

İshal; çeşitli nedenlere bağlı olarak mide ve bağırsakların yangısı sonucu oluşan, dışkı kıvamının ve hacminin artışıyla birlikte defakasyon sıklığının artışı olarak tanımlanan klinik bir belirtidir (Turgut ve Ok, 1997; Kocabatmaz ve ark., 1987; Özkan ve Akgül, 2004). İshalde buzağıda durgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve yüksek ateş gibi belirtiler gözlenmekle beraber hastalığın şiddetine göre klinik belirtilerde değişiklikler meydana gelmektedir. Başlangıçta solunum ve nabız sayısında artışlar görülürken ilerleyen dönemlerde vücut ısısında azalma olduğu belirtilmektedir. Klinik muayenede konjunktivadaki kızarıklıklar dikkati çekerken, göz yuvarlağındaki (orbita çukurluğu) çöküklük ve deri elastikiyetinde oluşan kayıp dehidrasyonun en önemli belirtileridir. (Amstutz, 1965; Özkan ve Akgül, 2004; Booth ve Naylor, 1987).

İshal buzağılarda genellikle 0-4 haftalıkken görülmektedir. Özellikle 0-2 haftada hasta oldukları; hastaların %80'inde enfeksiyöz bir sebep olduğu, pozitif çıkanların % 50'sinde birden fazla etken olduğu, % 31'inde iki etken tespit edildiği bildirilmektedir (Cho ve ark 2014).

Akut diyare hızla başlar, bir kaç saat içerisinde dehidrasyon ve metabolik dengesizliklere neden olur. Genellikle bir haftadan küçük buzağılarda *E. coli* (K99 ve F41) çok hızlı dehidrasyon oluşturabilir. Buzağı ishallerinde *E.coli* sıklıkla doğumu takip eden iki günlük süreçte görülür. Çoğunlukla enterik septisemiye sebep olur. Kolostrumla yetersiz immunglobilin alan neonatal buzağılarda septisemik kolibasiloz daha yaygın olarak görülür (Quinn ve ark, 1994).

Son dönemlerde *C. parvum*'un buzağı ishallerinin etiyojisinde ki önemi artmaya başlamıştır. *C. parvum* ile enfekte olan buzağular hiçbir semptom göstermeyeceği gibi, ishal ve dehidrasyon gibi klinik semptomlarında gösterebilir (De Waele ve ark, 2010; Birdane, 2017).

Buzağularda ishalden dolayı vücutta sıvı ve elektrolit kayıpları meydana gelmekte olup kan üre nitrojen seviyesinde, hematokrit, potasyum ve plazma protein seviyelerinde yükselme gözlenebilir (Grove White ve White, 1993). Bu değişiklikler sonucu metabolik asidozis ve hiperkalemi gelişir (Morar, 1992).

2.1. Neonatal Buzağı İshalleri

İshal; enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerden dolayı meydana gelen, hayvanların sulu, aşırı miktarda sık sık dışkılmasıyla karakteristik bir belirti olup bağırsaklardan vücut için zararlı etkenlerin dışarıya atılmasını sağlayan bir savunma mekanizmasıdır (Constable, 2004; Kocabatmaz ve ark., 1987; Turgut ve Ok, 1997).

Neonatal buzağı ishallerine neden olan enfeksiyöz etkenler bakteriler (*E.coli* serotipleri, *Salmonella* spp., *Clostridia* spp.), viruslar (Rotavirüs, Coronavirüs, Bovine Viral Diyaré virüsü, Reovirüs, Adenovirüs), protozoalar (*Cryptosporidium*, *Giardia* ve *Eimeria* spp.), parazitler (*Toxocara vitullorum*) ve mantarlar (*Candida* spp.) olarak sıralanabilir (Booth ve Naylor, 1987; İçen ve ark., 2013; Altuğ ve ark., 2013; Guzelbektes ve ark., 2007).

2.1.1. E.coli enfeksiyonları

E.coli ilk olarak Alman araştırmacı, bakteriyolog Theodor Escherich tarafından 1885 yılında keşfedilmiş ve 'Bacterium coli commune' ismi ile tanımlanmıştır. 1895 yılında Migula ve 1896'da ise Lehman ve Neumann bu organizma için Bacterium coli ismini kullanmışlardır. 1919 yılında Castellani ve Chalmers ise etkeni bulan araştırmacının adına ithafen *Escherichia coli* ismini kullanmışlardır (Barnes ve ark, 2008; Deisingh ve Thompson,2004).

E.coli insan ve hayvanlarda bağırsakların doğal florasında bulunan bir bakteridir. E.coli enfeksiyonları, patojen suşları tarafından oluşturulan koliseptisemi, kolitoksemi ve kolienteriti kapsar. Enfeksiyon 1-7 günlük buzağılarda, büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Enfeksiyonun asıl bulaşma yolu sindirim sistemi iken omfalojen yolla da bulaşma olabilmektedir. Buzağılarda E.coli'nin K 99, O78:K80, O15:K14, O8:K41, O119:K14, O9:, O101, O35 gibi serotipleri ve enteropatojenik E.coli (ETEC- F4, F5, F6 ve F41 antijenleri) suşlarının patojen olduğu tespit edilmiştir. Buzağılarda en yaygın olarak belirlenen patojen E.coli suşu F5 ve F41 antijenleridir. Buzağılarda enterotoksijenik suşlarda patojeniteyi belirleyen bakterinin bağırsaklardaki epitel hücrelerine adsorbisyonu temin eden adezinlerdir (K88-F4, K99-F5). E.coli enfeksiyonları doğum sonrası 2 ile 10 gün içerisinde görülse de ilk 24 saatlik süreçte de gözlenebilir. İki haftalık periyottan sonra E.coli enfeksiyonu görülme oranı düşer. Enterotoksemik form doğumdan sonraki ilk 2-6 saat içinde lme neden olabilir. Hastalığın morbiditesi %30-70, mortalitesi ise %10-50 arasında değişir (Bilal, 2007).

Günümüzde yapılan sınıflandırma ise 16 ribozomal RNA nitesindeki benzerliğe göre yapılmaktadır. Buna göre *E. coli* Bacteria aleminin, Proteobacteria

şubesi, Gamma protobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, Enterobacteriaceae ailesi ve Escherichia genusu içerisinde bulunur (Scheutz ve Strokbine, 2005).

Şube	Proteobacteria
Sınıf	Gamma Proteobacteri
Takım	Enterobacterales
Aile	Enterobacteriaceae
Cins	Escherichia
Tür	Escherichia coli

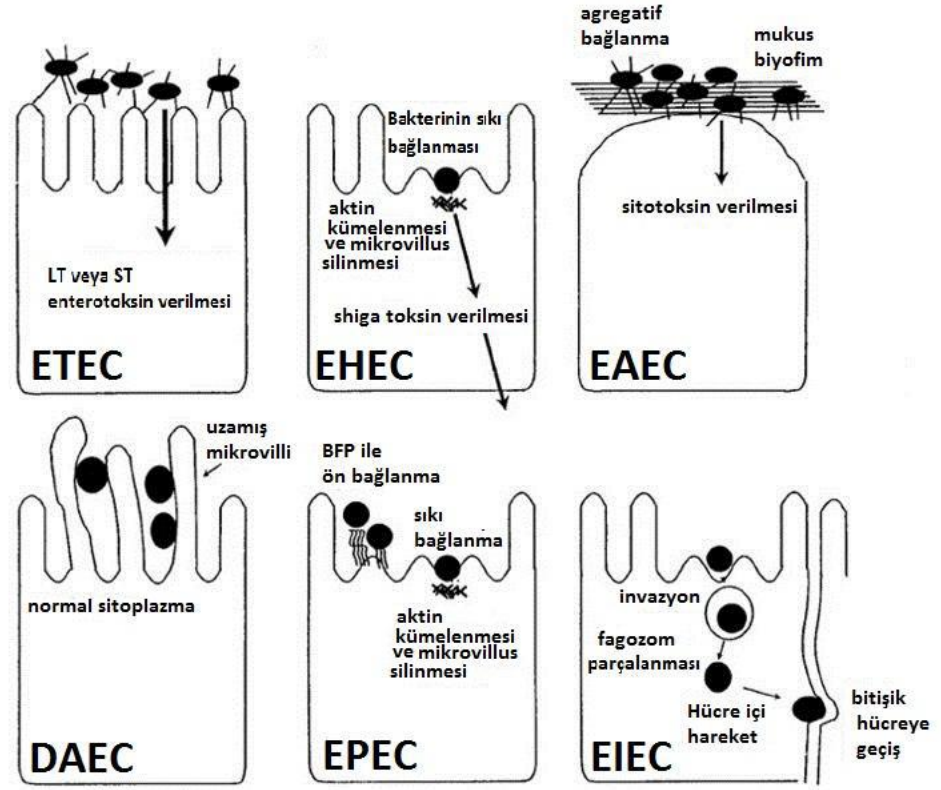
Tablo 2.1. *Escherichia coli*'nin sınıflandırılması (Cruickshank ve ark, 1975).

E.coli bakterileri Gram negatif boyanan, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerob, çomak şekilli kapsülsüz bakterilerdir. Hücre yapıları bakteriyolojik boyalarla homojen bir şekilde boyanır ve granül içermez ve Logaritmik üreme fazında genellikle tek tek veya ikili duran, 2–6 µm boyutlarında, 1–1, 5 µm eninde uçları yuvarlak, düzgün görünümlü basillerdir. Çoğu suşun peritrik kirpikleri vardır ve bunlar hareketlidir, buna karşın düşük miktarda da olsa hareketsiz olan suşlar da mevcuttur (Bilgehan 2002).

Patojen özelliği bulunmayan suşlar çoğunlukla enfeksiyona neden olmazken, patojen suşlar önemli enfeksiyonların sebebi olabilir. Enterotoksijenik suşlar hayvanlarda ürogenital sistem enfeksiyonlarına, kolibasilozise ve koliseptisemilere, insanlarda ise gastroenteritise ve turist diyarelerine sebep olurlar (Cho ve ark, 2007). Patojen bakteri kaynağı genellikle çevre kontaminasyonudur. Enfeksiyon özellikle

göbek bölgesinden, uterustan veya kontamine kolostrumun süt emen buzağılara verilmesi ile oluşabilir (Fecteau ve ark, 2009; Foster ve Smith 2009).

E. coli'nin alt türlerinin sınıflandırılması, bakterilerin yüzeyinde bulunan antijenik yapıların çeşitliliği ile alakalıdır. Serotiplendirmede ilk şema Kaufmann tarafından geliştirilmiş ve bu serotiplendirme *E. coli*'nin somatik (O), flagellar (H) ve kapsül (K) antijenlerine göre yapılmıştır (Kostakioti ve Stathopoulos, 2004). Dış hücre zarını oluşturan O antijeni lipopolisakkarit yapılı, ısıya direnç gösteren yüzey antijenidir. *Escherichia coli*'lerde bulunan fimbria antijenlerinin sentezi kromozom ve plazmidler aracılığı ile olurken ‘‘O’’, ‘‘K’’ ve ‘‘H’’ antijenlerinin sentezi sadece bakteri kromozomu tarafından yönetilir. Patojenik suşlarla, patojenik olmayan suşların ayırımında sadece virülens genleri kullanılmamaktadır. *E. coli* suşları ekstraintestinal ve intestinal enfeksiyona neden olanlar olarak ikiye ayrılırlar. Geçmişten günümüze 180'den fazla, farklı O grubu ortaya çıkarılmıştır. Bu yüzden *E. coli*'nin serotiplendirilmesinde önem taşırlar ve makroaglütinasyon veya mikroaglütinasyon testi ile ortaya konabilirler. 1945 yılında Kauffmann ve Vahlne kapsül antijenini tanımlamak adına bir sembol olarak K antijeni kavramını ortaya atmışlardır. K antijeni depolisakkarit (N-asetil neuramik asit) yapıdadır ve toplamda 60 farklı K antijeni olduğu kabul edilmektedir. K antijeninin K(A) ve K(B) olmak üzere önemli 2 komponenti bulunmaktadır. Flagellanın bir parçası olan H antijenleri hareketli *E. coli* suşlarında bulunur. İlk izole edilen *E. coli*'nin suşlarının büyük bölümü hareketsiz veya kısmen hareketli olduğu için H antijenine bağlı serotiplendirme güvenilir kabul edilmemektedir. Günümüze kadar 56 H antijeni tespit edilmiştir. Diğer bir antijen olan fimbrial (F) antijenler, proteinöz moleküler yapılar bilinmeden önce K antijenlerinin L fraksiyonları olarak tanımlanmış, ancak kendi yapılarının ortaya çıkmasıyla K antijeninden ayrılırlar. F antijeni tek tek suşları tanımlamakta kullanılmaktadır ve hemaglütinasyon özelliğine göre 2 grupta incelenirler (Parreira ve Gyles, 2003).



Şekil 2.1: Diyarjenik *E. coli* grupları (Nataro ve Kaper, 1998).

İntestinal *E. coli*'ler enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Vero- veya Shiga-toksin üreten *E. coli* (VTEC veya STEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) ve diffuz aderent *E. coli* (DAEC) olarak sınıflandırılır (Omerovic ve ark, 2017).

2.1.1.1. Enterotoksijenik Escherichia Coli (ETEC):

ETEC, evcil hayvanlarda diyarenin en çok görülen nedenidir. İlk olarak domuz yavrularının ölümcül enfeksiyonlarında gözlenmiştir. Virülens faktörü olarak ETEC enfeksiyonlarının patogeneğinde ilk rol alan etkenler bağırsak mukozasına tutunmayı sağlayan fimbrialar, afimbriyal adezinler ve enterotoksinlerdir (Torres ve ark, 2005;

Nataro ve Kaper, 1998). Bazı hayvan türlerinde görülen önemli fimbrial ve afimbriyal adezinler: K88 (F4), K99 (F5), 987P (F6), F17, F18, F41 dir (Nataro ve ark, 1987).

ETEC'nin enterotoksinleri: ETEC suşları labil toksin (LT) ve stabil toksin (ST) olarak iki farklı toksin grubundan en az bir tanesini içermektedir (Nataro ve ark, 1987).

2.1.1.1.1. Termolabil Enterotoksin:

Yüksek moleküle sahip bir toksin olup 15 dk, 60°C sıcaklıkta inaktive olmaktadır. Termolabil enterotoksin LT-I ve LT-II olarak 2 ana gruba ayrılır (Nataro ve ark, 1987).

2.1.1.1.2 Termostabil Enterotoksin:

Düşük molekül ağırlıklı bir toksin olup 100°C sıcaklıkta 15 dk içinde inaktif hale gelmektedir. Yapı ve etki mekanizmasına göre ST-I ve ST-II olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Nataro ve ark, 1987).

2.1.1.2. Enteropatojenik Escherichia Coli (EPEC)

EPEC *Escherichia coli*'nin tanımlanan ilk parotipidir. Bebek diyarelerine neden olan önemli bir etken olup bütün hayvan gruplarında ve insanlarda ishale sebep olabilmektedir. EPEC'in bağırsak mukozasında bulunan belirli hücrelere penetre olması en temel özelliğidir. Membran mikrovilluslarında bulunan lezyonlara ve epitel hücrelerine penetre olarak çeşitli bozukluklara sebep olurlar. Bu grupta bulunan bakteriler ST ve LT üretmezler (Botelho ve ark, 2003; Torres ve ark, 2005).

İlk zamanlarda EPEC suşları O ve H serotipleri temelinde adlandırılırken bugünlerde aktarımından sorumlu genler 35 kb büyüklüğündeki enterosit silme lokusu olarak adlandırılan (LEE) patojenite adasından kodlanırlar (Bieber ve ark, 1998). LEE, üç farklı birimden oluşmaktadır; birincisi efektör molekülleri üreten tip III sekresyon sistemi, ikincisi tip III sekresyon sisteminde görev alan proteinler, üçüncüsü ise intimin ve konakçı hücresinin plazma membranına yerleşen ve yer değiştiren intimin reseptörüdür (Caprioli ve ark, 2005). LEE'nin hem EPEC hem de EHEC suşlarında bulunduğu bildirilmektedir (Garmendia ve ark, 2005). LEE bölgesi bulunan izolatlar, tipik EPEC (tEPEC) olarak tanımlanırken, LEE-pozitif, BFP-negatif izolatlar atipik EPEC (aEPEC) olarak tanımlanır. Hem tEPEC hem de aEPEC ishal ile ilişkilendirilir (Bieber ve ark, 1998).

2.1.1.3. Vero Veya Shiga Toksin Üreten Escherichia Coli (VTEC/STEC/EHEC)

Shiga toksin üreten *E. coli* ilk defa 1977'de keşfedilmiştir. İnsan ve hayvanlarda hastalık oluştururlar. STEC'in rolü sadece domuzların endemik hastalığında belirlenmişken kuzu, buzağı ve köpeklerde hastalık oluşumundaki etkileri tam olarak açıklık kazanmamıştır. Shigatoksinler, bakteriyofajlar tarafından sentezlenerek stx1

ve stx2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. *E. coli*'nin STEC olarak isimlendirilmesinin sebebi Stx2 grubu, Stx1 ve *S. dysenteriae shigatoksin* tip 1 ile % 50-60 homolog sekansa sahiptir. Stx1 salgıladığı sitotoksinin, *Shigella dysenteriae* tarafından üretilen Shiga toksin ile genetik ve protein yapısı bakımından yüksek oranda benzer olmasındandır. STEC için farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Bunlar, VTEC (Verotoksin üreten *E. coli*) ya da EHEC (Enterohemorajik *E. Coli*)'dir (Anonim, 2015).

STEC bağırsak motilitesine karşı, bağırsak mukozasına sıkı şekilde adsorbe olarak kendisini muhafaza etmelidir. Tutunmada ise intiminin tek potansiyel faktör olduğu ve bağırsak kolonizasyonunda görev aldığı bildirilmektedir. Bakteri hücrelerinin dış yapısını oluşturan protein intimidin, 94-97 kDa büyüklüğünde olup ve eaf geni ile kodlanır (Kariyawasam ve ark,2006).

STEC suşları plazmidler ihtiva edebilir. STEC içinde birkaç plazmid ile kodlanan etkenler mevcuttur. Bununla birlikte plazmidlerin hastalık oluşturmadaki etkisi halen kesin olarak açıklık kazanmamıştır (Nataro ve ark, 1987).

2.1.1.4. Enteroagregatif Escherichia Coli (EAEC)

EAEC ilk kez 1987'da tanımlaması yapılmış ve genellikle ishal ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Nataro ve ark, 1987). Bu enterotoksin oluşturmayan, invazif özellik göstermeyen, O ve H antijenlerine göre ETEC, EHEC, EIEC ve EPEC olarak tanımlanmayan Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik etkileri olan *E. coli* suşlarıdır (Kayser ve ark, 2002). Bazı EAEC kökenlerinin sitotoksin salgıladığı bildirilmektedir. Bu toksin enteroagregatif sitotoksin (EAST) olarak adlandırılır. Bu

toksin de plazmid tarafından kodlanmaktadır. Bu toksinin hücre kültürlerindeki hücrelerde yuvarlaklaşmaya, kopmalara; insan bağırsak modelinde kriptlerde hücre harabiyeti ve dilatasyona sebep olduğu bildirilmektedir (Clarke, 2001; Forbes ve ark, 2007).

2.1.1.5. Enteroinvaziv E.Coli (EIEC)

EIEC ilk kez Paracolon bacillus olarak 1944 yılında tanımlansa da daha sonra *E. coli* O124 olarak adlandırılmıştır. 1971 yılında, özellikle gelişmemiş ülkelerde rastlanılmıştır. Kanlı diyare, EIEC enfeksiyonunun tipik özelliğidir. Diğer *E.coli* diyarelerine oranla daha az olarak görülmektedir. Enfeksiyon daha çok kontamine besinlerle bulaşır. Bütün dünyada düşük oranlarda rastlanır. İnsandan insana bulaşma görülmemiştir (Berkiten, 2005). EIEC suşları hareketsiz olup laktozu fermente etmez veya geç fermente ederler, lizin dekarboksilaz negatiftir (Günaydın, 2004; Bozkaya, 2005). EIEC kolon mukozasına doğrudan invazyon yapar. Epitel hücreleri içinde yayılım gösterirler. Epitel hücrelerinde tahribata sebep olurlar. Dokularda hasar oluştururlar. Shigella'ların oluşturduğu dizanteri gibi enterit yaparlar (Berkiten, 2005).

2.1.1.6. Diffuz Agregatif Escherichia Coli (DAEC)

Kansız ve lökosit içermeyen diyareye sebep olurlar. Hep-2 hücrelerinde difüz adherans paterni gösterirler. Fimbriya (F1845) ile bağırsak mukoza hücrelerinin yüzeyine veya dış membran proteinleri yoluyla yaygın olarak tutunur. Bu fimbriyalar aracılığıyla sık olmayan şekilde epitele tutunurlar ve hücre içi sinyal sistemini aktifleştirirler. Klinik özellikleri ve patogenezi tam olarak açıklanamadığı

bildirilmektedir (Wilson ve Sande, 2001). LT ve ST toksinleri yoktur. EPEC gibi epitel hücrelerine bağlanma plazmidleri yoktur (Yoon ve Hovde, 2008).

2.1.1.7. Ekstraintestinal Patojenik E. Coli Patotiplerinin Temel Özellikleri

Ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC)'ler, hasta olmayan hayvanların bağırsak florasında bulunan fakültatif kommensal olarak yaşamını sürdüren patojen bakterilerdir. ExPEC grubunda, septisemik patojenik *E. coli* (SEPEC), üropatojenik *E. coli* (UPEC) ve avian patojenik *E. coli* (APEC) vardır. Son dönemde, bu gruba iki yeni hayvan patojen grubu daha ilave olmuştur: Meme bezinin enfeksiyonuna sebep olan meme patojenik *E. coli* (MPEC) ve rahim enfeksiyonlarına sebep olan endometriyal patojenik *E. coli* (EnPEC)'dir (Omerovic ve ark, 2017).

2.1.1.8. Buzağılarda Kolibasiloz

E. coli, buzağılarda ishale sebep olan bakteriyel etkenlerin en önemlisidir. Enfeksiyonun oluşumunda buzağının bulunduğu çevre şartları, etkenin tipi, buzağının bağışıklık durumu önemli rol oynamaktadır. Etiyolojide başlıca septisemik ve entero toksijenik (ETEC) (F4, F5 (= K99), F6, F41 antijenleri) O8, O9, O78, O45, O117 ve O35 serotipleri ile daha az olarak da entero hemorajik (O157:H7) ve nekro toksijenik *E. coli* etkili olmaktadır. Buzağının doğumun ilk saatlerinde yetersiz, kalitesiz kolostrum alması ya da hiç alamaması, anne bakımının kuru dönemde iyi yapılmaması ve geç kuruya ayırma, vitamin A noksanlığı, barınakların temizliğine dikkat edilmemesi, mastitisli sütle beslenmesi, meme

hijyenine dikkat edilmemesi hazırlayıcı etmenlerdir. Bütün dünyada buzağuların en önemli hastalıklarındandır (Radostits ve ark, 2007).

Neonatal buzağular doğumu takip eden ilk dört günde *E. coli*(K99) enfeksiyonuna karşı çok hassastırlar ve enfeksiyonu kaptıklarında bu buzağularda sulu diyare ortaya çıkabilir (Foster ve Smith, 2009). Düşük pH'a sahip ince bağırsağın dış bölümü ile ETEC istilası için tam olarak gereken ortam sağlanmış olur. Enfeksiyona yakalanan hücrelerin kaybı ile vilöz atrofi ve lamina propriyada meydana gelen hasar ince bağırsakta gözlemlenir. Bakteri bağlantı için K99⁺ antijenini ortaya çıkarır (Francis, 1989).

Multipleks PCR tekniği ile yapılan bir araştırmada, 37 ishallerli buzağulardan izole edilen *E. coli*'den K99 (% 18.9), F41 (% 18.9), ısıya dayanıklı enterotoksin a (STA) (% 18.9), Shiga toksini 1 (Stx1;% 13.5) ve Shiga toksini 2(Stx2;% 5.4) ve intimin (% 8.1) genler ile tespit edildiği bildirilmektedir (Ok ve ark, 2009).

Enfeksiyon buzağularda genellikle iki haftalığa kadar olan döneme kadar görülse de 5 günlükten küçük buzağularda daha etkilidir ve aynı zamanda enfekte hayvanlar enfeksiyonun kaynağıdır. Morbidite % 30-70 arasında değişirken, mortalite buzağuların ilk 3 günlük sürecinde %50-60 arasında, 8 günlük buzağularda ise bu oran % 5-10'lara kadar düşmektedir. İnkubasyon periyodu 1-3 gündür (Radostits ve ark, 2007).

E. coli suşlarının enterotoksin üretimi patojeniteyi belirleyen önemli faktörlerden birisidir. ETEC'ler, 60C'de 30 dk da inaktif hale gelen termolabil toksin (LT) ve 100 °C sıcaklığa 15 dk dayanabilen termostabil toksin (ST) olmakla birlikte başlıca iki tip enterotoksin üretmektedirler. Enterotoksin çeşidi hayvan türlerine göre değişiklik göstermektedir. Buzağı ve sığırdaki yayılım gösteren suşlarda daha çok LT

sentezlenirken; ST sentezi ise türlere göre farklılık göstermektedir (DebRoy ve Maddox, 2001; Hossain ve ark, 2008; Rigobelo ve ark, 2006). Enteropatojenik (EPEC) *E. coli* ince ve kalın bağırsağa invaze olduktan sonra mikrovillusların yıkımlanması ve verotoksin salınımı sonucu ishale sebep olduğu bildirilmektedir.

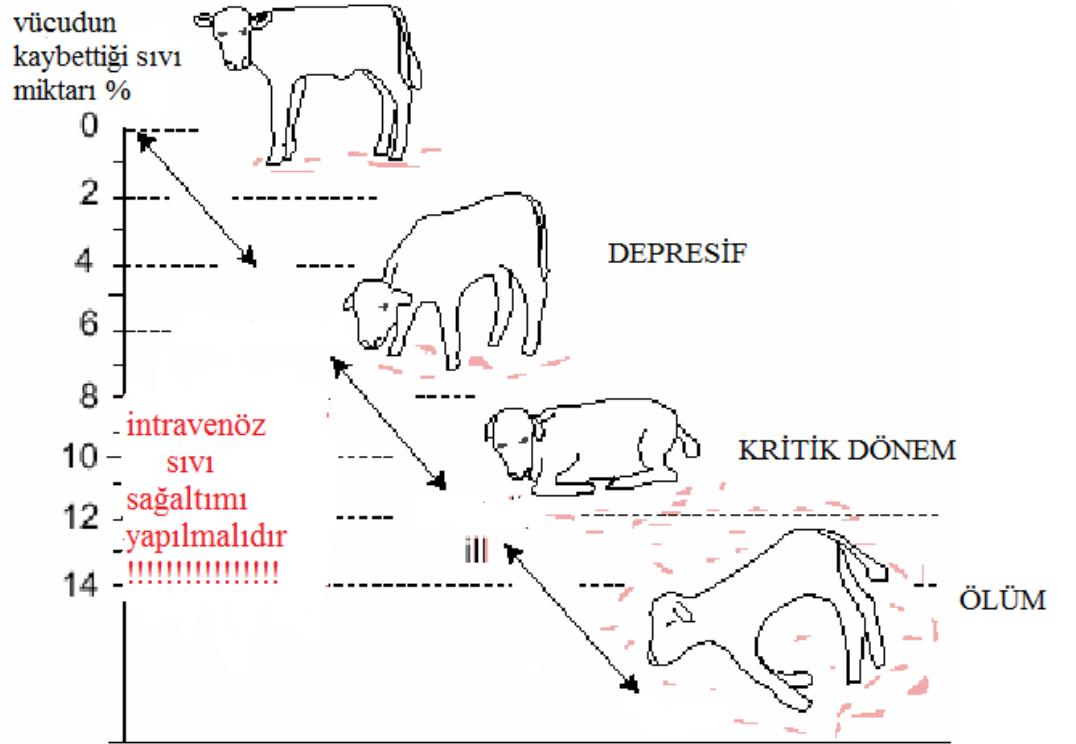
Ağır kontamine çevre şartlarında doğan buzağılarda, virüent patojenler normal yetişkin bağırsak florası oluşmadan önce bağırsakların distal kısmına yerleşip hastalığa sebep olabilirler (Fecteau ve ark 2009). İnce bağırsaklar da bakterinin varlığını sürdürmesi ve mideye alınmasına karşın, biyolojik olarak aktif hale geçmesi için “K antijenleri” olarak tanımlanan fimbrial antijenleri aracılığıyla ince bağırsak mikrovilluslarının üzerindeki fimbriyalar ile etkileşime girmesi gerekir. Gram (-) bakterilerin kapsülünde yer alan K-antijenleri, hücre duvarında O-antijenlerinin bulunduğu Lipo Poli Sakkarit (LPS) varlığı ile karakterize olup bu hareketlerini H-antijenlerinin bulunduğu flagellaları ile yaparlar (Foster ve Smith, 2009; Hunt, 2010).

Sepsis ve septik şokun patogeneğinde enfekte olan ektravasküler dokular içinde kontrol edilemeyen yangının varlığı rol oynar (Buttenschoen ve ark, 2010). Buzağı ishallerinde *E. coli*'ye bağlı elektrolit kayıplı dehidrasyon, LPS yükselmesine bağlı gelişen sepsis ve bununla ilgili durum değişiklikleri gözlenir (Bicknell ve Noon, 1993; De Paepe ve ark, 2002; Roberts ve ark, 2011).

2.1.1.9. Klinik Belirtiler ve Teşhis

Yeni doğan buzağılarda septisemi veya koliseptisemi hayatlarının ilk 2-6 gününde hızlı ilerleme gösterir ve sıklıkla ölüme sebep olur (Fecteau ve ark, 2009). *E. coli*'ye bağlı yeni doğan buzağı ishalleri çoğu zaman mukuslu sulu-sarı, grimsi veya yeşil bazen kanlı ishal şeklinde görülür, tedavi edilmediği takdirde gittikçe şiddeti artan

dehidrasyon ve buna bağlı oluşan elektrolit kaybı sonucu ölümlle karakterize bir hastalıktır (Bicknell ve Noon, 1993). Hastalığın çok erken dönemlerinde klinik semptomlar belirsizdir ve diğer hastalık semptomlarıyla benzerlik gösterir (Fecteau ve ark, 2009). LPS artışına bağlı olarak hiperdinamik ve hipodinamik faz değişiklikleri gözlemlenir. Emme refleksi kaybı ve çoğunlukla orta dereceli depresyonla koma arasında seyreden bir mental durum tablosu spesifik olmayan klinik bulgular olarak bildirilmektedir (Roberts ve ark, 2011).



Şekil.2.2. Buzağıların klinik semptomları ve sağlığı göz önünde tutularak dehidrasyonun yüzdesine bağlı oluşan değişiklikler (Wattiaux, 2005).

İshal olaylarında hayvanlarda önemli derecede sıvı-elektrolit kayıpları olmaktadır. İshal sonucu Na^+ , K^+ , Cl^- ve HCO_3^- 'in önemli miktarı dışkı ile kaybolmaktadır. Bu durum buzağılarda kan pH'sı, plazma HCO_3^- değeri, Na ve Cl konsantrasyonlarında azalmaya neden olurken, baz açığı ve plazma K konsantrasyonunda artışa neden olur. İshalli buzağılarda aşırı ekstraselüler sıvı

kaybına bağılı olarak kan volümü düşmekte, renal fonksiyonlarda meydana gelen aksaklıklar ve asit-baz dengesindeki bozukluklar sonucu idrarla atılımı gerçekleşen K⁺u etkilemekte, H⁺ iyonlarının atılımı azalmaktadır. Kanda H⁺ iyonlarının hızlı artışı neticesinde metabolik asidoz oluşmaktadır. Buzağı ishallerinde plazmada aşırı artış gösteren H⁺ iyonları intraselüler sıvıya geçerek %98'i hücre içinde bulunan K⁺ iyonlarının ekstraselüler sıvıya geçmesine neden olurlar. Bunun sonucunda da hiperkalemi meydana gelir (Özkan, 2017).

Sepsisle birlikte ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap sendromuna (SIRS) bağılı olarak bir veya çoklu organ yetmezliği ve buna bağılı şekillenen klinik ve laboratuvar bulgularında değişiklikler ortaya çıkar (Nguyen ve ark, 2007). İshal, mental değişiklik, durgunluk, müköz membranlarda hiperemi, düşük tansiyon, kalp atım sayısında artış, ekstremitelerde soğukluk, iştahsızlık, hipovolemi, idrar çıkışında azalma, yüksek ateş (bazen düşük ateş), solunum sayısında artış (Jacobi 2002, Cunnington ve Nadel 2008, Fecteau ve ark 2009), pıhtılaşmada anormal değişimler, lökositoz/lökopeni, trombositopeni, kan glikoz seviyesinde yükselme (bazen düşme) ve hiperlaktatemi (Nyguen ve ark, 2006), yaygın damar içi pıhtılaşma(YDP) ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) (Zeerleder ve ark 2005) belirtileri gözlenir.

2.1.1.10.Şok

Şok, akut dolaşım yetmezliğinin klinik belirtilerine sebep olan 4 ayrı sistemden oluşmaktadır (Weil ve Henning, 1979). Dolaşımdaki volümünün azalması sonucu venöz geri dönüşümündeki azalmalar (iç veya dış sıvı kayıpları) birinci mekanizmadır. İkinci olarak ciddi aritmiler (ventriküler taşikardi veya ilerlemiş Atriyoventriküler (AV) blokları gibi) veya kalbin kontraksiyon gücünde azalmadır (enfarktüs, işemi, miyopati, miyokarditis). Üçüncü sistem ise pnömotoraks, pulmoner embolizm, veya kardiyak tampon sonucu gelişen tıkanmadır. Dördüncü sebep ise

vasküler ritmin yitimine bağılı dengesiz doku perfüzyonudur (anafilaksi, sepsis veya omurga hasarı sonucu) (Vincent ve DeBacker, 2013).

2.1.1.11.Çoklu Organ Yetmezliğı (MODS-Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

Çoklu organ yetmezliğinin oluşumu için farklı birkaç sistem iddia edilmiştir. Bunlar: 1) Doku veya hücre hipoksisi, 2) Doku apoptozisinin uyarılması, 3) Gastrointestinal sistemden mikroorganizmaların veya bileşiklerinin translokasyonu, 4) Bağışıklık sisteminde oluşan düzensizlikler ve 5) Mitokondriyal disfonksiyon (Osterbur ve ark 2014). Olası MODS'un gelişme sebebi oksijen miktarı ve kullanımında düşüş, hücrel metabolizmasında değişiklikler ve doku hipoksisine sebep olan kardiyovasküler disfonksiyondur. Metabolik asidozis ve oksijen miktarında ki azalma sonucu doku hipoksisi görülmektedir (Evans ve Smithies, 1999). Pulmoner disfonksiyon, pulmoner damarların permabilitesindeki artış, pulmoner epitel hasarı, mikrotrombozların gelişmesi, pulmoner ödem ve sürfaktan üretiminde şekillenen azalışa bağılı olarak gelişen inatçı hipoksemi tablosudur (Ware ve Matthey, 2000). Renal disfonksiyon, oliguri ve azotemi gelişmesiyle şekillenir. Akut böbrek yetmezliğı hipotansiyon gelişmesiyle birlikte mikrovasküler alternasyondan kaynaklanan renal kan akımının bozulması sonucunda gelişmektedir (Evans ve Smithies, 1999). Primer olarak gastrointestinal disfonksiyon ileus tablosuyla ortaya çıkar ama gastrointestinal mukozanın normal bariyer fonksiyonundan kayıplar da görülebilir. Ayrıca mukozal bariyerdeki kayıplar bakteriyel translokasyon veya endotoksinin absorpsiyonuyla beraber MODS'un patogenezinde katkı da bulunur (Rombeau ve Takala, 1997). Sıklıkla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, depresyon ile karakterize olabilir. Ancak nöronlarda gelişen şiddetli hasar sebebiyle, septik ensefalopati tablosu da ortaya çıkabilir (Papadopoulos ve ark, 2000).

E.coli enfeksiyonlarının çok fazla serotipi bulunduğundan buzağuları hastalıktan korumak için aşı seçiminde etken identifikasyonu önemlidir. Dışkı ve bağırsak içeriğinden izole edilen patojen *E.coli* suşları direkt floresan antikor tekniği ve ELİSA yöntemiyle teşhis edilir (Bilal, 2007). Buzağı diyaresi durumlarında, Lateks Aglütinasyon Testi, *E.coli* K99+'yı tanımlamak için sık sık kullanılır (Cho ve ark, 2010). PCR testi, hücre kültüründe izolesi zor virüsler ya da gelişmesi uzun zaman alan bakterileri belirlemede özellikle faydalıdır. Enteropatojenlerin tanısında yukarıda bahsedilen tanı metodlarının dışında immunokromatografik hızlı test kitleri ile de tanı konulabilir (Çitil ve ark, 2004)

Hareket	+	Metil kırmızısı(MR)	+
Kapsul	-	Voges-proskauer(VP)	-
Glikoz	+	Sitrate	-
Laktoz	+	Jelatin	-
Orto-nitrofenil-β-galaktozid(ONPG)	+	Fenilalanin deaminaz	-
Sakaroz	D	Üreaz	-
Şalisin	D	Hidrojen sülfür(H ₂ S)	-
Adonitol	-	Potasyum siyanür(KCN)	-
Dulsitol	D	Glukonat	-
İnozitol	-	Malonat	-
Mannitol	+	Lizin dekarboksilaz	+
İndol	+	Ornitin dekarboksilaz	D

(+, pozitif reaksiyon), (-, negatif reaksiyon), (D, değişken reaksiyon)

Tablo 2.2. Escherichia coli'nin biyokimyasal özellikleri (Jawetz ve ark 2001)

2.1.1.12. Tedavi ve Korunma

Buzağılarda öncelikli olarak tedavinin amacı enfeksiyonu kontrol altına almak (septisemi ve bakteriyeminin tedavisi veya önlenmesi), yangısal cevabı değiştirip düzenlemek, bağırsak hasarına bağlı olarak şekillenen sıvı ve elektrolitlerin dışkı ile

kaybıyla artış gösteren dehidrasyonu düzeltmek ve analjezi ile de stresi kontrol altına almaktır (Berchtold, 2009; Constable, 2009; Fecteau ve ark, 2009; Foster ve Smith, 2009). Septik şoka bağlı gelişen organ yetmezliklerinin oluşmaya başladığı zaman altın saatler olarak adlandırılır ve bu saatlerde yapılan uygulamalar canlının hayatta kalma şansını artırır (Raghavan ve Marik, 2006). Günümüzde endotoksemi veya septik şok tedavisinde; enfeksiyon etkeninin uzaklaştırılması, gram (-) spektruma sahip antibakteriyel etken kullanılması, kısmi hipovolemi, hipoglisemi, asit-baz ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmek için yoğun miktarlar da sıvı-elektrolit tedavisi, siklooksijenazın (Cox) mekanik patika ürünlerinin inhibisyonu için NSAİ veya glukokortikoid uygulamaları yapılmaktadır.

Yukarıda sözü edilen bu dört tedavi şekli rutin olarak mutlaka yapılmaktadır. Diğer tedavi şekilleri; vazopressörler veya inotropik ajan, polimiksin B ve LPS'ye spesifik hiperimmün serum uygulaması gibi bazı durumlarda gerçekleştirilebilir. Günümüzde halen araştırma safhasında olan etkileri tam bilinmeyen bazı ajanların (pentoksifilin, DMSO, tiloksapol, insulin) rutin tedavide kullanılmasının tavsiye edilmediği savunulmaktadır (Constable, 2009). Tüm bu uygulamalarla düşen kan basıncı seviyesini dengede tutmak, yaşamsal organlara gelen kan akışının yeterli düzeyde sağlanması ve doğal immun sisteminin güçlenmesi ile istenmeyen yangının önlenmesi hedeflenmiştir (Buttenschoen ve ark, 2010).

Bakterisit etkiye sahip gram (-) spektrumlu etkenler endotoksemiye neden olabilecek kısmi bir enfeksiyonun veya septiseminin varlığında her zaman endikasyona sahiptir. İlaç seçimi ve uygulama yolu enfeksiyona sebep olan patojene ve yerleştiği bölgeye göre değişiklik gösterir. İlaç tarafından bakterinin öldürülme hızı klinik açıdan oldukça önemlidir. Çünkü bu durumda parçalanma sonucu oluşan LPS'lerin yoğun seviyesinin aniden kana geçişi, hastanın daha da kötüleşmesine sebep olabilir. Aminoglikozidlerin beta-laktamlar ile kombine olarak uygulanması beta-laktamların LPS'nin bolus salıverilme ihtimalini daha da azaltmaktadır (Constable 2007). Septik şokun teşhisinden birkaç saat sonra antibiyotik

uygulanmasına başlanması canlının hayatta kalma şansını etkilemektedir (Textoris ve ark, 2011).

Septiseminin erken teşhis edilmesi ve uygun tedavi protokolünün uygulanması tedavide başarılı olmak için önemlidir. Antimikrobiyal etkenlerin ishalleri buzağılara uygulanması için iki temel neden mevcuttur. Birincisi ince bağırsaklarda yer alan *E. coli* bakteri miktarını indirmek, ikincisi ise olası *E. coli*'ye bağlı olarak gelişen bakteriyemiye tedavi etmektir. İshalleri buzağılarda kullanılacak antibiyotikler hem güvenli olmalarının yanı sıra ince bağırsakta ve kanda ki *E. coli*'ye karşı etkin olmalıdır (Constable, 2004).

İshalleri buzağılarda Amerika Birleşik Devletlerinde genelde kullanılan oral antibiyotikler; klortetrasiklin, oksitetrasiklin, amoksisilin, streptomisin, neomisin, sulfametazine ve tetrasiklidir. Sistemik olarak etkilenmiş diyareli buzağılarda sıklıkla uygulanan paranteral antibiyotikler ise, flokinolonlar, seftiofur, ampisilin trihidrat veya amoksisilin ve sülfanamidlerdir. Amoksisilin veya ampisilin trihidrat (10 mg/kg dozda intra müsküler, 12 saat aralıkla) ve seftiofur (2,2 mg/kg intra müsküler/derialtı, 12 saat aralıkla) en az üç gün hasta buzağılara uygulanmalıdır. Florokinolon grubu antibiyotiklerden olan danofloksasin (1,25–2,5 mg/kg, intramüsküler, 12 saat aralıkla) ve enroflaksasin (2,5-5 mg/kg, intramüsküler, 12 saat aralıkla) gram-negatif bakterilere karşı oldukça etkilidirler (Constable, 2004; McGuirk, 2008).

Neonatal buzağılarda vücut ağırlığının yaklaşık %75'i sudan oluşur ve bu oranın büyük kısmının hücre dışı sıvı hacmine ait olması yeni doğanların yetişkinlerle kıyaslama yapıldığında sıvı kayıplarına daha duyarlı olmasına neden olur (Berchtold, 2009). Endotoksemi tedavisinde kan hacmini düzenlemek, çevresel dokulardaki kan dolaşımını sağlamak ve devam ettirmek için sıvı ve elektrolitlerin büyük miktarlarda damar içi verilmesi çok önemlidir ve temelini oluşturur (Girbes ve ark, 2008).

İshali buzağılarda dehidrasyonun derecesi ve gerekli sıvı miktarı pratik olarak; Dehidrasyon derecesi (%): $1.7 \times$ enoftalmiya derecesi (mm). Gerekli sıvı miktarı (Litre): % dehidrasyon derecesi \times vücut ağırlığı(kg) gibi formüllerle hesaplanabilir. Kristalloid solüsyonlar %6 ile %8 dehidreli buzağılarda 50 ml/kg dozda ilk 1 ile 2 saat içerisinde intravenöz verilmeli, takiben uygun oral elektrolit solüsyon buzağıya içirilmelidir. Şiddetli dehidrasyonu (%10 ile %12) olan buzağılara ise 100 ml/kg dozda ilk 1 ile 2 saat içerisinde 50 ile 80 ml/kg/saat hızında intravenöz verilmeli, takiben 140 ml/kg dozda 8 ile 10 saat içerisinde yaklaşık 20 ml/kg hızda intravenöz uygulanmalıdır (Boersema ve ark, 2010).

Buzağıda iştahsızlıktan dolayı glukoz kullanımında artış meydana gelir ve hipoglisemiye yol açar bundan dolayı verilen sıvılar içinde muhakkak glukoz bulunmalıdır. Ayrıca sodyum bikarbonat ve hipertonic NaCl çözeltileri de oldukça etkilidir (Cambier ve ark, 2005; Berchtold, 2009).

İshale bağlı abdominal ağrı ve bağırsak krampları olduğundan ishal tedavisinde analjezik ve antiinflamatuvar ajan olarak glukokortikoidler ve NSAİ (ketoprofen, meloksikam, flunixin meglumin) kullanılabilir. Veteriner hekimlikte, beşeri hekimlikle kıyaslandığında septik şokta NSAİ'lar daha sık kullanılmaktadır. Yapılan araştırmaların sonuçları da kullanımının faydalı olduğunu göstermektedir (Constable, 2009; Fecteau ve ark, 2009). Güçlü bir etkiye sahip glukokortikoid (GK) olan deksametazon ve diğer GK'ler bazı şok tiplerinin (septik, anaflaktik, hemorajik) tedavisinde etkilidirler (Girbes ve ark, 2008). LPS uygulaması sonucu ortaya çıkan sitokinleri ve YDP'deki artışları ve bunlara bağlı oluşan organ hasarlarını GK'lerin engellediği belirtilmiştir (Boyer ve ark, 2006) .

Sığırın plasenta yapısından dolayı, antikorların fetüse pasif aktarımına imkan vermez. Bunun sonucu olarak, yenidoğan buzağı anneden herhangi bir antikor elde edemez ve çevresel patojenlere karşı açık hale gelir. Buzağının enterik patojenlere

karşı bağıışıklılığını, yüksek kaliteli kolostrumun yeterli miktarda ve zamanında verilmesiyle yakından alakalıdır (Barrington ve Parish, 2001).

Yeni doğmuş buzağılara vücut ağırlıklarının yaklaşık %10-12 arasında kolostrumun içirilmesi gerekir. Günlük verilmesi gereken kolostrum miktarının yarısının doğumdan sonraki ilk 3-4 saat içerisinde, kalan yarısının ise yaşamının ilk 6 ile 12 saati içerisinde biberonla veya temiz bir mide sondası ile buzağılara içirilmesi gerekmektedir. IgG düzeyi 10 mg/ml'den az ise zayıf immün sisteme (pasif transfer yetersizliği) sahip olduğu bildirilmektedir (Boersema ve ark, 2010; Godden,2008).

Aşılama yapılmayan işletmelerde hastalıkla ilgili yayılım görüldüğünde, doğumu takiben ilk 12 saat içerisinde buzağılara K99'a spesifik monoklonal antikorun oral yoldan uygulanması öldürücü ETEC insidansını azaltmada etkili olmaktadır. Gebe ineklerin kuru dönemde iki kez 4'er hafta aralıklarla aşılama yapılması, *E. coli* K99 karşı kolostral antikor titresinde artışa sebep olabilir (Boersema ve ark, 2010).

Buzağıların kirletilmiş çevreye maruz kalması buzağı diyaresinin en önemli sebebidir. Doğumdan sonra buzağılar kirlenmiş, pis bir ortama doğrudan maruz kalırlarsa örneğin enfekte hayvanların olduğu, aşırı kalabalık, aynı anda inek-düve buzağılamaları, pisenmiş buzağılama alanı ve yaşına göre buzağıların ayırımında ki yetersizlik gibi durumla buzağıların ishal etkenlerine maruz kalmasına neden olurlar (Larson ve Tyler, 2005; Larson ve ark, 2004).

Buzağı ishali vakasını azaltmak için yapılacak müdahalenin temel kavramları: 1) düvelerin ilk doğumları ve çiftleşmelerini planlayarak patojenlerle karşılaşmalarını azaltmak, 2) üremeyi programlayarak buzağılama sezonunu kısaltıp çevreye patojen yüklemesini azaltmak, 3) buzağılama tarihlerine göre hayvanları gruplayarak alanı

temiz tutma (patojensiz alan sağlama). Bu şekilde, buzağılama alanları daha önceki buzağılayan gruplardan sonra da temiz kalmış olur (Cho ve ark, 2014).

2.1.2. Clostridium Enfeksiyonları

Clostridium perfringens tip C veya D'nin toksinleri ile meydana gelir. Enterotoksemi, süt emen buzağılarda perakut seyirli, nekrotik enteritis, genel toksemi semptomları ile seyreden, öldürücü bir enfeksiyöz hastalıktır. Hastalık sporadik olarak meydana gelir. Fazla miktarda süt içirme, ani yem değişikliği, oral antibiyotik tedavisi, hijyenik şartların yetersiz olması ve soğuk hava hastalığının çıkmasına neden olan önemli faktörlerdir. Hasta buzağılarda, iştahsızlık, huzursuzluk, kanlı ishal, sancı ve sentral sinir sistemi bozukluklarıyla seyreder. Hemorajik diyare ve kalp yetmezliği nedeniyle genel durum 24 saat içinde bozulur. Vücut ısısı düşer ve hasta buzağılar ayakta duramayıp yatarlar. Hasta buzağılarda opistotonus şekillenir ve birkaç saat içinde ölürlere (Turgut ve Ok, 1997). Kesin tanı, bağırsak içeriğinden toksin izolasyonu ile konulur. Korunmada anneler aşılanmalıdır (Gül, 2006).

2.1.3. Rotavirüs Enfeksiyonları

Rotaviruslar ilk kez 1943 yılında Light ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çocuklarda görülen bir ishal epidemisinde tespit edilmiştir (Joklik 1985). Daha sonra Mebus ve ark. (1971), yaptıkları bir araştırmada ishalleri buzağıların dışkılarından alınan örnekler ile kolostrum içmemiş buzağılarda deneysel olarak enfeksiyonu oluşturmuşlar ve hastalık etkeninin filtre sistemini geçebildiğini tespit

etmişlerdir.

Elektron mikroskopta tam bir rotavirus partikül görünüşünün kısa çubukları ile merkezi geniş bir araba tekerleğine benzemesinden dolayı, bu virus grubu Latince terminolojide tekerlek manasında rota kelimesi ile isimlendirilmiştir (Doneli ve Superti 1994).

Ojeh (1984), ishalleri buzağılardan topladığı dışkılarından hazırladığı süspansiyonu Monkey Kidney (MA-104) hücrelerine inokule ederek virusu üretimini başarmıştır. Araştırmacı fekal inokulumu hazırlamadan önce tripsin ile etkileşimini sağlamış ve idame vasatı içine de ilave olarak tripsin eklemiştir. Bovine rotavirus saha suşlarının devamlı olarak hazırlanması için MA-104 hücrelerini önermektedir.

Yurdumuzda rotavirus üzerinde ilk çalışmalar Burgu ve Akça (1983) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada rotavirus enfeksiyonlarının Ankara bölgesindeki dağılımını belirlemek amacıyla kan numunelerinden serum nötralizasyon testi ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri karşılaştırılarak antikor tespitine gidilmiştir. Alkan ve ark. (1992), ishalleri buzağuların gaita örneklerinde Reverse Pasif Hemaglutinasyon (RPHA) testi ile rotavirus antijen varlığını tespit etmişlerdir. Alkan (1998), ishalleri buzağuların gaita örneklerinde ELISA ile rotavirus ve coronavirusları tespit etmiştir. Ekik (2002), ishal semptomu gösteren buzağılardan topladığı gaita örneklerinde rotavirus antijen varlığını ELISA ile belirlemiş, bu buzağuların annelerinden alınan serum örneklerinde ise rotavirus antikorlarını serum nötralizasyon testi ile tespit etmiş ve rotavirus enfeksiyonlarının Konya bölgesindeki yaygınlığı konusunda fikir sahibi olunmasını sağlamıştır.

Rotaviruslar 60-80 nm büyüklüğünde, çift katlı ikozahedral protein kapsit (iç ve dış tabaka) ve öz (core) kısımlarından oluşmaktadır (White ve Fenner 1986).

Protein yapısındaki kapsit 32 adet kapsomerden oluşmaktadır. Virus RNA'ya bağlı polimeraz bulundurur. 11 segmentli çift zincirli RNA virusun genomu (ds RNA)'dur. Virusun replike olması enfekte ettiği hücrelerin sitoplazmasında olur. Virusun invitro kültürasyonu için dış kapsit polipeptidinin yarılp infektivitenin artması amacıyla proteolitik enzimlere (tripsin, elastin) ihtiyaç duyulur (Makabe ve ark 1985). Virionlar zarsızdırlar. Bu virionlar hücre lizisi ile enfekte hücrelerden serbest bırakılırlar (Estes ve ark. 1989).

Rotaviruslar A, B, C, D, E, F, ve G şeklinde 7 farklı gruptan oluşmaktadır. Grup A, B ve C rotaviruslar insan ve hayvanlarda sürekli olarak bulunurlar, buna karşılık grup D, E ve F sadece hayvanlarda bulunmaktadır (Paul ve Lyoo 1993).

Yeni doğan buzağuların akut gastroenteritis olayları, kapalı besi programları uygulanan büyük ve küçük işletmelerde sık rastlanan problemler arasında yer almaktadır. Yeni doğan buzağuların akut gastroenteritis tablosu ile seyreden enfeksiyonlarında rotaviruslar gerek morbidite gerekse mortalite yönünden önemli rol oynamaktadır (Yazıcı ve Akça 1993).

Yeni doğanlardaki ishal olaylarında enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çok sayıda etken rol oynamaktadır. Enfeksiyöz karakterli ishal olgularından sorumlu olarak bildirilen rotavirus, coronavirus, astrovirus, calicivirus gibi enfeksiyonlar özellikle yoğun besicilik yapılan kapalı işletmelerde yeni doğanları tehdit eden faktörlerin başında gelmektedir (Garcia-Sanchez ve ark. 1993). Söz konusu viruslar arasında yer alan rotaviruslar, ishal etkeni olarak birçok türün yeni doğanlarında önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Goto ve ark. 1986).

Rotavirus enfeksiyonundan etkilenen hayvanlarda büyümenin gecikmesi, güçsüz buzağuların doğumu ve sürü içindeki mortalitenin yüksek düzeylere

ulaşması ekonomik kayıpların temel nedenlerini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda bazı sürülerde yeni doğan buzağılarda %50 kayıplara varan oranda ishalden etkilenme gözlenmiştir (Garcia-Sanchez ve ark. 1993). Enfeksiyonu serolojik olarak Türkiye’de ilk kez Burgu ve Akça (1983) tespit etmişlerdir. Ayrıca yeni doğan ishelli buzağılarda virolojik olarak enfeksiyon varlığı Yazıcı (1992), Alkan ve ark. (1992), Burgu ve ark. (1995) ve Ekik (2002) tarafından tespit edilmiştir.

Rotavirüs enfeksiyonları ishelli buzağuların dışkısından ilk kez 1996 yılında izole edilmiştir. Yeni doğan buzağılarda rotavirüsler genellikle sonbahar ve kış aylarında ishale neden olurlar. Rotavirüsler Reoviridae familyasında yer alan çift iplikçikli, pozitif polariteli RNA’ya sahip virüslerdir. Etken 60-80 nm çapında olup, zar içermez. Rotavirüs enfeksiyonu çoğunlukla 2 günlük ile 3 haftalık buzağılarda görülmektedir. Virus ince barsakların proksimalindeki papillalara yerleşerek epitelyum hücrelerinde çoğalır. İnce bağırsaklarda villöz atrofi ve kompenzator kript hücre proliferasyonu sonucu absorpsiyon azalır, sekresyon ise artar. Virüsle enfekte hücreler ölür. Sonuçta absorpsiyon bozularak; sulu, mukoid ve sarı renkli ishale neden olur. Hastalık etkeni oral yolla alındıktan 16 – 24 saat sonra ilk belirti olarak depresyon, salivasyon ve sulu ishal gözlenmektedir. İştahsızlık mevcuttur. Tanı direkt elektron mikroskopi, floresan antikör testi, hızlı test kiti tekniği, ELISA ve complement fiksasyon testleri ile yapılmaktadır (Bilal, 2007).

Rotavirus enfeksiyonlarında virus izole etmek amacıyla toplanan gaita örneklerinde bu virusla birlikte sekonder olarak birçok enteropatojenik ajan da izole edilmektedir. Bu ajanlar arasında Escherichia coli, Coronaviruslar önemli bir yer işgal etmektedir. Ayrıca Salmonella, Clostridia, Criptosporidium gibi etkenler de önemli ajanlardandır. Bu şekilde kombine bir enfeksiyon hastalığın prognozunu oldukça kötü hale getirmektedir (Walker ve ark. 1998).

İntestinal sistem rotavirusların üreme bölgesidir ve virus sadece gaitada bulunur. Enfekte hayvanların gaitalarında %60-80 oranında virus izole edilmektedir. Enfekte bir gaita ile 1016 partikül/g virus saçıldığı tespit edilmiştir. İnsan ve hayvanların enfeksiyonu bireysel olarak enfekte bireylerle ve kontamine malzemelerle temas sonucu oluşur. Rotaviruslar dışkıda uzun süre dayanıklı olarak kalırlar (McNulty 1978). Enfeksiyonun yayılışı ve hastalığın şiddetinde, çevresel kontaminasyon, virus suşu, dozu, temizlik, dezenfeksiyon işlemleri ve diğer sekonder patojenlerin etkileri önemlidir. Öte yandan yetişkin sığırlar, sürülerde enfeksiyonun yayılışında önemli role sahiptir (Garcia-Sanchez ve ark. 1993). İnsan ve hayvanlarda rotavirus ishalleri için sezona bağlı bir insidans söz konusudur. Her iki yarı kürede de mevsime bağlı insidansın en yüksek olduğu aylar sonbahar ve ilkbahar aylarıdır (McNulty 1978).

Rotaviruslar yeni doğan hayvanlarda depresyon, zayıflık, sulu kıvamda ve sarı renkte akut ishal ile karakterize enfeksiyona neden olur (Bezek 1994). Rotaviruslar tüm dünyada yaygın olarak görünmekte olup, geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir. Enfeksiyon spektrumu içinde yeni doğan buzağular, taylorlar, kuzular, domuzlar, maymunlar, geyikler, kanatlı hayvanlar, bebekler, yetişkinler ve çeşitli deney hayvanları yer almaktadır (Bezek 1994).

Rotavirus enfeksiyonları, buzağuların yaygın olarak görülen sarı renkli sulu ishal, dehidrasyon, kilo kaybı, iştahsızlık, depresyon, metabolizma bozuklukları ile karakterize, ince bağırsak epitellerinde hasar meydana getirerek, çeşitli komplikasyonlara ve gerekli tedbirler alınmazsa ölüme yol açan viral bir enfeksiyondur (Blood ve ark. 1983, Bezek 1994).

Rotavirus enfeksiyonları çoğunlukla 1-8 haftalık buzağularda sulu, sarı renkli ishalle karakterizedir. İnkubasyon periyodu nispeten kısa ve 15 saatten 3-4 güne kadar değişmektedir. İnsan ve hayvanlarda ishal, depresyon, anoreksi görülür.

Kusma, insan ve domuz yavrularında bildirilmiştir. Bazen 39°C'lik bir ateş görülebilir (Rodger ve ark. 1982, Walker ve ark. 1998). Tüylerde düzensizlik ve keçeleşme dikkati çeker, hastalık sırasında oluşan diareye bağlı olarak dehidrasyon ve sıvı elektrolit dengesinde bozulma, gerekli tedbirler alınmazsa hipovolemik şok ve metabolik asidoz sonucu ölüm şekillenir (Blood ve ark. 1983). Klinik belirtilerin başlamasından itibaren 48 saat sonra kardiyak verim, vuruş hacmi, sentral venöz basınç, plazma hacmi, kan pH'sı bikarbonat konsantrasyonu ve serumklorit konsantrasyonu azalır. Plazma laktat konsantrasyonu, hematokrit değer ve serum potasyum, kreatin, fosfor, totalprotein ve albumin konsantrasyonları artar (Walker ve ark. 1998).

Rotavirus enfeksiyonunda antikor tedavisinde öncelikle oluşan ishal ve kusma sonucu ortaya çıkan sıvı elektrolit dengesi ve metabolizma bozukluklarının engellemek maksadıyla oral ve parenteral sıvı tedavisi yapılmalıdır. Enfeksiyonun sekonder bir bakteriyel ajanla mix olarak görülebileceğine dikkat edilmelidir. Çünkü ölüm durumlarının en büyük sebebi bu durumdur. Bunun için sıvı tedavisi parenteral olarak antibiyotik tedavisi ile de takviye edilmelidir (Blood ve ark. 1983).

Hastalığın prognozu hafif ve komplike olmayan olaylarda iyi seyirlidir ve 24-48 saat içinde iyileşme görülebilir. Ancak sekonder enfeksiyonlar devreye girerse komplikasyonlara bağlı olarak ölüm olabilir (Blood ve ark. 1983). Rotaviral gastroenteritiste doğal rezistans, yaşla ilgili olabilmektedir. Yeni doğanlar, hayatın ilk haftaları boyunca enfeksiyona daha duyarlıdırlar. Yaşlı hayvanlar genç hayvanlardan daha immun durumdadırlar (Paul ve Lyoo 1993).

2.1.4. Coronavirüs Enfeksiyonları

İlk kez 1973 yılında Amerika da buzağuların önemli ishal etkeni olarak tespit edilmiştir. Coronavirüs enfeksiyonları 5-30 günlük buzağularda ishale neden olmaktadır. Coronavirüsler rotavirüslardan farklı olarak bağırsak villuslarının diplerine kadar ilerleyip kübik epitellerin yassı epitele dönüşmesine neden olurlar. Yassı epitellerin kübik epitellere oranla absorpsiyon yeteneği azdır. Coronavirüsler kalın bağırsaklarda yerleştikleri için su emiliminde azalmaya ve şiddetli ishale neden olurlar. İnkubasyon periyodu 19-24 saat arasında değişmektedir (Bilal, 2007). Coronavirüs enfeksiyonları buzağularda bitkinlik, iştahsızlık ve sarı renkte inatçı diyareye neden olmaktadır. Diyare 2-3 gün devam ederek, şiddetli dehidrasyon ve dolaşım yetmezliğine yol açar. Vücut ısısı genellikle normal sınırlardadır. Oluşan sekonder enfeksiyonlar klinik semptomların şiddetlenmesine ve ölümlerin artmasına neden olur. Mortalite oranı %50' ye kadar çıkabilir (Turgut ve Ok, 1997).

2.1.5. Cryptosporidiosis

Cryptosporidium spp. insanları ve tüm evcil hayvanları genel olarak etki altına alan hücre içi, obligat protozoan özellikte parazitlerdir (Hammes ve ark, 2006). Apicomplexa şubesinin Coccidia grubunda içinde bulunan *Cryptosporidium* cinsi ilk defa 1895'de Clarke tarafından tespit edilmiş "fare mide epiteli üzerinde yer alan spor kümeleri" şeklinde adlandırılmıştır (Current ve Garcia, 1991; Ok ve ark, 1995). Sığırlarda ise bu enfeksiyona ilk defa 1971 yılında rastlanılmıştır (Panciera ve ark, 1971). *Cryptosporidium* cinsine ait sınıflandırma aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo1.1).

Crptosporidium spp. alt sınıf ailesindeki parazitlerle kıyaslandığında, yaşam siklusunda birden fazla ortak özellik (aseksüel ve seksüel formlarının olması) göstermekle birlikte diğer özellikleri ile farklılık göstermektedirler (Divers ve Peek, 2008).

İnsanla birlikte çoğu memeli, sürüngen ve kanatlıda sindirim sistemi epitel hücrelerine yerleşen parazitler özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve genç hayvanlarda enfeksiyona neden olmaktadır ve sadece hayvan sağlığını değil muhtemel zoonoz olma özellikleri ile insanları da tehdit etmektedir (Ondrackova ve ark, 2009; Paul ve ark, 2009).

Sınıflandırma	İsim	Biyolojik Özellikleri
Alem	Animalia	
Alt Alem	Protista	Ökaryotik, tek hücreli canlı
Şube	Apicomplexa	Apikal kompleks yapıları mikrotübüllerden oluşmuştur. Veziküler bir çekirdeğe sahiptirler ve tüm türleri parazittir.
Sınıf	Sporozoa	Ookist oluşturma, aseksüel ve seksüel üreme, hücreye giren parazitin kayma kontraksiyon şeklinde hareket gibi özellikleri mevcuttur.
Alt Sınıf	Coccidia	Biyolojik özellikleri merogoni, gametogoni ve sporogoni şeklindedir. Seksüel faz hücre içinde gerçekleşir. Ergin gamontlar küçük olup, çoğu vertebralılarda parazitlenir ve hücre içindedirler.
Takım	Eucoccidia	Merogoni vertebralı konakta olur.
Alt Takım	Eimeriina	Mikro ve makro gamet oluşumu farklılık gösterir. Mikrogamonttan çok miktarda mikrogamet oluşur. Her bir makrogamonttan ise sadece bir makrogamet oluşur. Zigotta konoid mevcut olup hareketsizdir.
Aile	Cryptosporidiidae	Konak süreci hücrenin yüzey membranı altında gerçekleşir ve monoksen gelişim mevcuttur. Çıplak 4 sporozoiti olup, ookistleri sporokist içermez. Mikrogametleri flagella taşımaz.
Cins	<i>Cryptosporidium</i>	

Tablo 2.3. *Cryptosporidium* cinsine ait sınıflandırma tabloda verilmiştir (Mehlhorn ve Piekarsk, 2002; Hazer, 2007).

Günümüze kadar 30'a yakın *Cryptosporidium* türü klasifiye edilmesine karşın International Commission on Zoological nomenclature (ICZN) kayıtlarında

memeliler, kuşlar ve balıklarda 20 tür *Cryptosporidium* olduğu bildirilmektedir (Xiao 2010; Fayer ve ark. 2010). Doğum sonrası ishaller enteropatojenik viruslar, bakteriler, parazitler ve *Cryptosporidium* türleri de sebep olmaktadır. Sığırlarda en az 10 farklı *Cryptosporidium* türü ve genotipi enfeksiyona sebep olabilir. Ancak, genellikle 4 *Cryptosporidium* türü önemlidir (Xiao ve Feng, 2008). Sığırlar genelde *C. andersoni*, *C. parvum*, *C. bovis* ve *C. ryanae* ile enfekte olmaktadır (Xiao ve Feng, 2008). Bu türlerden *C. andersoni* ise her yaştaki sığırdan görülürken, *C. parvum* 2 aylıktan küçük buzağılarda, *C. bovis* ve *C. ryanae* ise 2-11 aylık buzağılarda sıklıkla görülmektedir. *Cryptosporidium parvumun* yol açtığı enfeksiyonların genelinde sulu ishal görülürken diğer 3 türde bu klinik belirtiler ya görülmemekte ya da çok nadir olarak görülmektedir (Santin ve ark, 2008).

Son dönemlerde tür ayırımında polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) ve sekans analizleri gibi güvenilir teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu insan, sığır, köpek ve kedi türlerinin farklı genotipler olduğu ifade edilmektedir. 18S rRNA ve HSP70 geni üzerindeki araştırmalar sonucu *Cryptosporidium*'un 2 ana gruptan oluştuğu görülmektedir. *C. hominis*, *C. parvum*, *C. baileyi*, *C. felis*, *C. canis* ve *C. meleagridis* bir grupta *C. muris* ve *C. serpentis* diğer grupta bulunmaktadır. *Cryptosporidium parvum* ve *C. muris* memelilerde, *C. hominis* insanlarda yaygın olarak görülmektedirler. Bunların yanı sıra *C. serpentis* sürüngenlerde, *C. baileyi* ve *C. melaegridis* kanatlılarda, *C. natorum* balıklarda görülmektedir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda görülen ve gelişme gösteren tek tür *C. parvum*'dur (Peng ve ark, 1997; Morgan ve ark,2006).

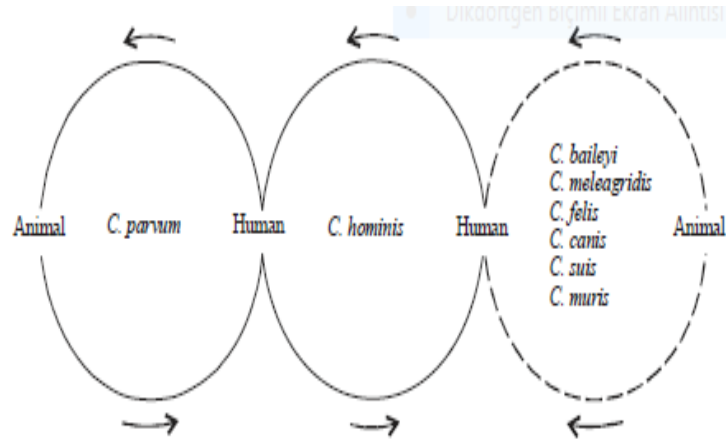
Cryptosporidium parvum ookistleri yaklaşık 5.0x4.5 µm büyüklüğünde olup oval bir şekle sahiptir. Ookistin dış çeperini oluşturan çift katlı bir lipoprotein katmanı, 4 tane sporozoit ve kristal residual cisimcikleri çevrelemektedir (De Graaf ve ark, 1999, Rommel ve ark, 2000). Hücre içi ekstrasitoplazmik bir parazittir, bu şekliyle diğer parazitlerden ayrılır ve birbirini izleyen eşeyli ve eşeysiz üremeye

çoğalırlar. Tek bir konakçıda hayat siklusunu tamamladığından monoksen bir parazit olarak sınıflandırılır (De Graaf ve ark, 1999; O'Hara ve Chen, 2011).

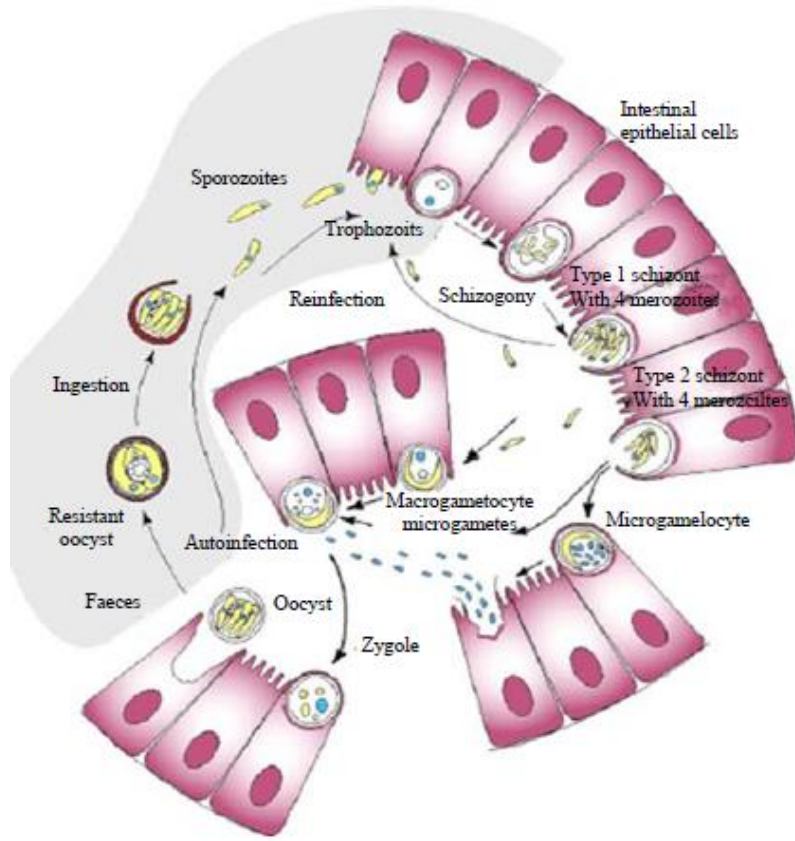
Tür	Konak	Enfeksiyon yeri	Hastalık seyri	Ookist boyutu
<i>C. andersoni</i>	Sığır	Mide	Kronik	7.4 x 5.5µm
<i>C. baileyi</i>	Tavuk	Bağırsak, Solunum sistemi	Akut	6.2 x 4.6µm
<i>C. canis</i>	Köpek ve İnsan	Bağırsak	Akut	5.0 x 4.7µm
<i>C. fayeri</i>	Kırmızı kanguru	Bağırsak	?	4.9 x 4.3µm
<i>C. felis</i>	Kedi ve insan	Bağırsak	Akut	5.0 x 4.5µm
<i>C. galli</i>	Tavuk	Bağırsak	?	8.2 x 6.3µm
<i>C. hominis</i>	İnsan	Bağırsak	Akut- Kronik	4.9 x 4.3µm
<i>C. macropodum</i>	Doğu gri kangurusu	Bağırsak	?	5.4 x 4.9µm
<i>C. meleagridis</i>	Hindi, papağan, insan	Bağırsak	Akut	5.2 x 4.6µm
<i>C. molnari</i>	Balık	Mide-Bağırsak	Kronik	4.7 x 5.4µm
<i>C. muris</i>	Fare	Mide-Bağırsak	Kronik	7.4 x 5.6µm
<i>C. nasorum</i>	Balık	Mide-Bağırsak	Kronik	4.3 x 3.2µm
<i>C. parvum</i>	Memeliler (insanlar, sığır, koyun, keçi, at, domuz, fare)	Bağırsak	Akut- Kronik	5.0 x 4.5µm
<i>C. ryanae</i>	Sığır	Bağırsak	?	3.7 x 3.2µm
<i>C. saurophilum</i>	Kertenkele	Mide	Kronik	5.0 x 4.7µm
<i>C. serpentis</i>	Yılan ve kertenkele	Mide	Kronik	6.2 x 5.3µm
<i>C. suis</i>	Domuz	Bağırsak	Akut	4.6 x 4.2µm
<i>C. wrairi</i>	Ginepig	Bağırsak	Kronik	5.4 x 4.6µm

Tablo 2.4. *Cryptosporidium* türleri ve yerleştiği konaklar yukarıdaki tablo da gösterilmiştir (Anonim, 2015b).

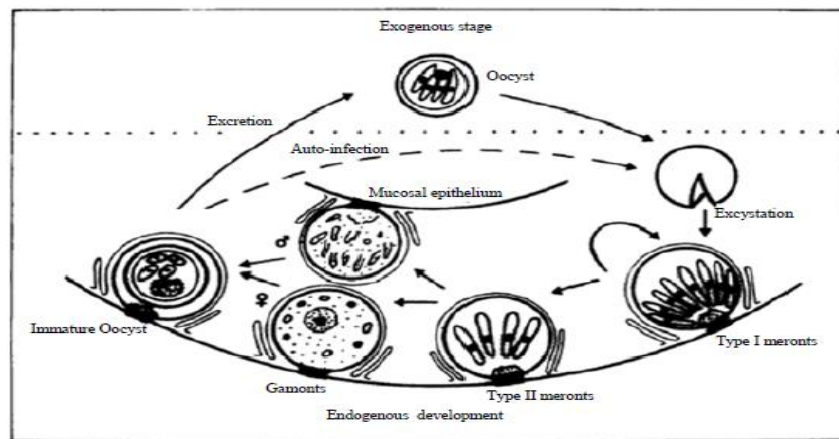
Hareketli ve enfektif sporozoitler serbest kalır ve barsak lumenine dökülür. Sporozoitler serbest kaldıktan sonra konağın epitel hücreleri (enterosit) içine girer. Hücre içinde eşeyli ve eşeysiz üreme formları tamamlanarak ookist oluşur. Ookistler bir aydan daha uzun bir süre uygun koşullar altında (yüksek ısı ve düşük UV radyasyonu ile nemli ortamlar) yaşayabilirler ve çoğu dezenfektana karşı dirençlidir. İki-altı gün sonra ookistlerin çoğunluğu dışkı ile atılırken, kalan az kısım hayvanda otoenfeksiyon oluşturmak için bağırsaklardaki yerini korur (Rommel ve ark, 2000; Gookin ve ark, 2002; Tzipori ve Ward, 2002; Foster ve Smith, 2009; O'Hara ve Chen, 2011).



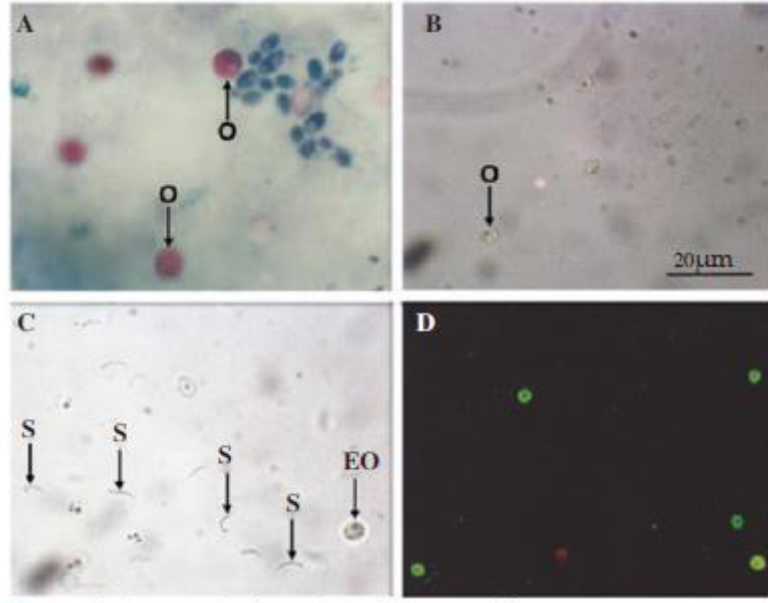
Şekil 2.3. İnsanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının bulaşma döngüsü. Kesik çizgili olan dairedeki etkenler nadir gözlenir. (Rimhanen-Finne, 2006)



Şekil 2.4. Çiftlik hayvanlarında *Cryptosporidium spp*'nin yaşam döngüsü (Smith ve ark, 2007)



Şekil 2.5. *Cryptosporidium spp.* yaşam siklusu (O'Donoghue, 1995)



Şekil 2.6: *Cryptosporidium spp.* etkenlerinin mikroskopik görüntüsü (Morgan ve ark, 1997) (A) Modifiye asit-fast boyama 100x; (B) Yaş preparat 40x, (C) Yaş preparat 40x; (D) Floresan monoklonal antikor boyama, 20x. O=ookist, S=sporozoit, EO=boş ookist

2.1.5.1.Epidemiyoloji

Cryptosporidiosis, yeni doğan buzağılarda dünya çapında sık olarak görülen, ishale sebep olan bir enfeksiyondur. Sığırlarda etkenin görülme frekansı, yaş grubu, ırk ve teşhis yöntemine göre değişmektedir (Santin ve Trout, 2008). İshal ve daha ağır klinik tabloların görülme oranı; diğer enterik patojenlerle beraber seyrettiğinde artmaktadır (De Graaf ve ark, 1999).

Türkiye’ de ilk defa 1984 yılında sağlıklı buzağuların % 20’ sinde, ishalleri buzağuların ise % 27,4’ ünde cryptosporidiosis tespit edilmiştir (Burgu, 1984)

Türkiye’ de değişik mevsime ve coğrafi yapıya ait farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda buzağılarda *cryptosporidium* spp. ookitlerine Elazığ’ da % 7,2 (Özer ve ark, 1990), Karacabey harasında % 26,7 (Burgu, 1984), Kars’ta % 25,7; % 32,9 (Arslan ve ark, 2001; Arslan ve ark, 2003), Aydın’ da % 10,7 (Özlem ve ark, 1997), Konya’ da % 27,33 (Sevinç ve ark, 2003), Ankara’ da % 35,8 (Sahal ve ark, 2005), Sivas’ ta ise sırasıyla %8 ve %70,3 (Değerli ve ark, 2005; Mamak ve ark, 2000) oranlarında bulunmuştur. Erzurum bölgesinde yapılan farklı bir çalışmada prevalans % 22,8 olarak bulunmuştur (Sarı ve ark, 2008). Nevşehir yöresinde yapılan başka çalışmada moleküler olarak incelenen 150 buzağının % 20,7’si *Cryptosporidium* yönünden pozitif bulunmuştur. Pozitif belirlenen örnekler RT-PCR ile *Cryptosporidium* spp. oranı % 5.3 olarak bulunurken, *Cryptosporidium parvum* oranı % 15,3 olarak bulunmuştur (Şimşek ve ark, 2012). Çalışmalar arasında öne çıkan bu farklılıkların sebebi üzerinde toplanan örnek sayısı, ishallerli buzağı sayısı ve buzağılarının yaşının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda, sığırlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonunun çok yaygın olduğunu göstermektedir (De Graaf ve ark, 1999, Lefay ve ark, 2000). İsveç’ te 0-14 günlük yaşa sahip 279 buzağıda yapılan çalışmada *Cryptosporidium parvum* % 5 (Viring ve ark, 1993), buzağılarda ishal problemi olan 14 sürünün 3 adedinde pozitif bulunmuştur (De Verdier Klingenberg ve Svensson, 1998). Ancak, 1-11 aylık dönemdeki buzağılarda *Cryptosporidium bovis*, 1 aylıklardan küçüklerde *Cryptosporidium parvum* daha yaygındır (Fayer ve ark, 2005). Yaşlarla kıyaslama yapıldığında ilk yıllarda *Cryptosporidium bovis*’in daha sonraki yıllarda ise *Cryptosporidium parvumun* daha çok görüldüğü bildirilmektedir (Rieuxa ve ark. 2014). Diğer bir çalışmada ilk 2 haftalık dönemde % 20-30 pozitiflik tespit edilen buzağılarda 1. aydan sonra % 17, 1 yaştan sonra da % 2 oranında pozitiflik tespit edilmiştir (Khelef ve ark, 2007). Fransa’da yapılan bir çalışmada 97 çiftlikten örnek toplanmış, buzağılarda % 41,5, çiftliklerde ise % 93 pozitiflik belirlenmiştir. Ookit atılımının özellikle 21 günlükten küçük buzağılarda daha çok olduğu tespit edilmiştir (Delafosse ve ark, 2015).

Cryptosporidium hominis Amerika, Avusturalya ve Afrika'daki diyarelerde yaygın olarak görülürken, Avrupa'da birçok bölgede *Cryptosporidium parvum* yaygındır (Einarsson ve ark, 2016). *Cryptosporidium* türlerinin önemli özelliklerinden biri içme ve kullanma sularında kullanılan kloro karşı dirençli olup nemli ortamda uzun süre canlılığını sürdürmesidir. Buna bağlı olarak su aracılığıyla büyük salgınları oluşturma riski taşımaktadır (Uyar ve Özkan, 2009).

Bireysel duyarlılık ve konakçı direncine bağlı olarak, hastalığın oluşması veya oluşturulması için alınması gereken ookist sayısı oldukça farklılık göstermektedir. Düşük ookist dozları bile (10 ookist) duyarlı yâ da immunsupresif hayvanlarda enfeksiyona yol açabilirler (Divers ve Peek, 2008; O'Hara ve Chen, 2011). Enfeksiyonun çok kısa sürede hızla yayılarak sürü genelinde görülmesini kolaylaştıran en önemli faktörlerden biri enfektif hayvanın 1 gram gaita ile milyonlarca ookist saçabilmesidir (De Graaf ve ark, 1999; Hammes ve ark, 2006; Divers ve Peek, 2008).

Çevresel etkilere karşı çok dirençli olması, ookistlerin yüksek koruyucu özellikli karbonhidrat duvarına sahip olmasından kaynaklanır (Rommel ve ark, 2000). Ookistler yüksek nem ve 4 °C çevre sıcaklığında 6 ay canlılığını koruyabilmekte, yalnızca -18 °C nin altında ve 65 °C nin üzerindeki çevre sıcaklığında zarar görmektedir (Rommel ve ark, 2000).

2.1.5.2. Patogenez

Cryptosporidium parvum ince bağırsakların üst kısmında ve kalın bağırsakların bir kısmında bulunabilmektedir ama en çok ileum ve jejenuma etki etmektedir. Genellikle hücrelerin apikal kısmında toplanırlar. Genellikle derin mukozal

yüzeylerde etkenler bulunmaz. Bu sebepten genellikle minimal mukozal katmanlara yayılım gösteren olarak sınıflandırılır (Laurent ve ark, 1999).

Parazit vakuolünün deformasyonu sonucu merozoitlerin serbest kalması ve diğer enterositlere yayılmasıyla etkilenen hayvanların bağırsaklarında patolojik değişiklikler gelişir (Divers ve Peek, 2008).

Gastro intestinal sistemdeki enzimatik veya absorptif azalmalar, intestinal epitel kayıpları ve mikrovillus kayıpları maldigesyon veya malabsorpsiyonla karakterize ishal oluşturur (Klein ve ark, 2008). Enterositlerin immatüre hücrelerle, mikrovilluslardaki *Cryptosporidium* ookistlerinin yer değiştirdiği, villuslarda kısalma ve füzyon görülür (Klein ve ark, 2008). *Cryptosporidium*'un neden olduğu diyarenin hem sekretorik hem de malabsorpsiyon mekanizması vardır (Laurent ve ark, 1999).

Konak hücrelerin enfeksiyonu sınırlandırması sırasında ya da patojenin direkt etkisi ile hücre zayıtı şekillenebilir (Foster ve Smith, 2009). *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonunda hücre zayıtına neden olan çok sayıda görüş bulunmaktadır. Bunlardan ilki doğrudan sitotoksik etkisidir, bu literatür güncel yayınlar tarafından kabul edilmemekte ve tartışmalı olarak görülmektedir (Laurent ve ark, 1999; McCole ve ark. 2000; Gookin ve ark, 2002; Foster ve Smith, 2009).

İkinci mekanizma ise apoptosize bağlı hücre kaybının şekillenmesi ile tanımlanmaktadır. Yapılan in vivo ve in vitro deneylerde apoptotik hücreler bulunması ile bu teori desteklenmiştir. Apoptosiz son zamanlardaki çalışmalara göre parazitin değişik gelişim aşamalarında engellenir veya aktive edilir. Erken dönemde şekillenen enfeksiyonda apoptozis engellenirken, geç dönemdeki enfeksiyonda apoptozis aktive olmakta ve artmaktadır (McCole ve ark, 2000; Foster ve Smith,

2009; O'Hara ve Chen, 2011). Sporozoidlerin invazyonu sonucu enfeksiyonun ilk saatlerinde apoptozisin tetiklendiği, takip eden ilk 24 saat içinde ise apoptozisin inhibe edildiğini göstermişlerdir. Apoptozisin enfeksiyon sonrası 48 saat süresinde ise tekrar aktive olduğunu bildirmektedir (Mele ve ark, 2004).

Prostaglandin (PG) kökenli sekretorik mekanizma nötral sodyum klorür absorpsiyonunun inhibisyonu ve anyonların sekresyonu ile ishalin gelişmesinde rol oynamaktadır. PGI2 ve PGE2 olmak üzere iki tip prostaglandin tanımlanmıştır. Bu prostaglandinler büyük olasılıkla Lamina propria'ya infiltre, mezenşimal hücreler tarafından prostaglandin sekresyonunu uyaran makrofaj orijinlidirler. Ayrıca prostaglandin kökenli sekresyonun stimülasyonunda rol oynayan nitrik oksitin *Cryptosporidium*'a karşı savunmada önemli olduğu düşünülmektedir. Fakat bu mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Laurent ve ark, 1999; Gookin ve ark, 2002; Foster ve Smith, 2009).

PGE2 ve PGI2 farklı bölgelerde etki gösterirler. PGE2 direkt olarak enterositler üzerine etki gösterirken, PGI2 enterik sinir sistemini etkiler ve dolaylı olarak etki gösterir. *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarında salgılamının %75'ni PGI2'nin etkisi ile olduğu düşünülmektedir. İntestinal mukozanın innervasyonundan sorumlu olan nikotinik gangliyonları PGI2 uyarmaktadır (Laurent ve ark, 1999; Foster ve Smith, 2009).

Maldigesyon, malabsorpsiyon ve osmotik etkiyi kapsayan klinik bulguların miks mekanizmaya bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (Divers ve Peek, 2008). Henüz tam açıklanamayan bu mekanizmaların hem parazitten hem de konaktan kaynaklanan faktörlerden köken aldığı bildirilmektedir (O'Handley ve Olson, 2006).

2.1.5.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Cryptosporidium parvum; insan ve hayvanların ince bağırsaklarına yerleşip yeni doğmuş buzağılarda ishale neden olan önemli bir etkidir. Hastalık, dışkı ile atılan, çevre şartlarına dayanıklı ookistlerin ağızdan alınması ile meydana gelir. Hastalığın tipik semptomu olan diyare genellikle 1-4 haftalık buzağılarda ortaya çıkar. Hayvanlarda depresyon, kas titremeleri, dengesiz yürüyüş, gelişme geriliği, abdominal ağrı, kıllarda karışıklık, iştahsızlık ve sulu kıvamda ishal görülür (Turgut ve Ok, 1997). Dışkı pis kokulu, beyaz-sarımsak renkte ve sulu kıvamda, bazen kanlı ve muhatlıdır. Şiddetli diyare ile seyreden vakalarda, sancı, dehidrasyon, kilo kaybı ve ölüm görülmektedir. Hastalıkta morbidite yüksek olmasına rağmen, mortalite çok düşüktür. Miks görülen enfeksiyonlarda hastalık daha şiddetli ve öldürücü seyretmektedir (Gül, 2006).

Cryptosporidium parvum enfeksiyonunun buzağılarda ki klinik semptomlar belirgin olmadığı için viral ya da bakteriyal etkenlerin yol açtığı ishallerle karıştırılabilir. *Cryptosporidiosis* diğer enfeksiyon kaynağı patojenlerle kıyaslandığında (*E. coli*, Rotavirus ve Coronavirus), daha erken dönemde oluşmakta ve daha kısa sürmektedir (Blume 2007). Klinik bulgular; diyare, sıvı kaybı, abdominal ağrı, iştahsızlık ve depresyondur (De Graaf ve ark, 1999; Olson ve ark, 2004; O'Handley ve Olson, 2006; Divers ve Peek, 2008). Klinik semptomlar genellikle 3-30 gün arası buzağılarda görülmekte (Santin ve ark, 2004; Fayer ve ark, 2006), 5-14 günlük yaştaki buzağılarda ise en sık görülmektedir (Rommel ve ark, 2000; Olson ve ark, 2004; O'Handley ve Olson, 2006; Thompson ve ark, 2008). Buzağılarda 4 haftadan sonra enfeksiyon nadir görülmekte ve çok şiddetli bir klinik tabloya sebep olmamaktadır (Rommel ve ark, 2000; Hamnes ve ark, 2006).

Buzağılarda farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda enfeksiyonun süttten kesim öncesi, süttten kesim sonrasına oranla daha fazla miktarda görüldüğünü göstermektedir (Fuente ve ark, 1999; Santin ve ark, 2004; Mendonça ve ark, 2007; Imre ve ark, 2011; Muhid ve ark, 2011). Cryptosporidiosis çoğunlukla diğer neonatal ishalden sorumlu patojenlerle birlikte oluşur, ancak sarı mukoid ishale sebep olan en önemli patojen *Cryptosporidium parvum* 'dur (McAllister, 2006).

Oğlaklar ilk 2 aylık dönemde çok etkilenir. Hafif-orta veya şiddetli diyare görülür. Depresyon, dehidrasyon, iştatsızlık, halsizlik ve abdominal ağrı diğer klinik bulgulardır (Sevinç ve ark, 2005). İshal pasta kıvamında veya sarı sulu belirgin kokulu olup çok sayıda ookist atılır (Paul ve ark, 2014).

Bağışıklık sisteminin gelişmesiyle beraber enfeksiyon kesilir ve hayvan duyarlı sürüler için taşıyıcı olarak kalır. Çoğunlukla klinik belirti göstermeksizin yetişkinlerde canlı ağırlık artışında ilerleyici bir azalma gözlenir (Paraud ve Chartier, 2012).

Üç haftalıktan daha küçük hayvanlarda Cryprosporidiosisde yayılımın % 50'den fazla olmasına rağmen, yeterli sıvı sağaltımı ve ikincil enfeksiyonların engellenmesi ile ölüm oranı çok yüksek değildir (Divers ve Peek, 2008). Cryptosporidiosis bazı hastalarda şiddetli dehidrasyona sebep olmakta ve bununla birlikte metabolik asidoz ve kardiyovaskuler kollaps sonucu ölüm görülebilmektedir (O'Handley ve Olson, 2006; Radostits ve ark, 2007; Thompson ve ark, 2008).

Cryptosporidiosis neonatal buzağı ishallerinin tanılarının ayırımında mutlaka dikkat edilmelidir (O'Handley ve Olson, 2006). Oldukça küçük olduğu için ve pratiği olmayanlar için *Cryptosporidium* ookistlerinin fark edilmesi zordur. Acid-fast boyama dışkı örnekleri için kullanılan en yaygın tanı testidir (McAllister 2006).

Cryptosporidium tespitinde 'gold standart' veya en çok kullanılan testler modifiye Ziehl–Neelsen (mZN) (Henricksen ve Pohlenz, 1981) veya modifiye Kinyoun boyamadır. mZN en düşük tespit miktarı 50.000 ookist/gr (Balatbat ve ark. 1996; Sevinç ve ark. 2003). Modifiye Kinyoun boyamada ise $1-5 \times 10^4$ ookist/gr dışkı olarak bildirilmektedir (Weber ve ark, 1991). Direk floresan antikor tekniğinde sensitivite ve spesifitesi $> \%96$ ve $> \%99$ olarak saptanmış ve bilinen konsantrasyon+fekal smear ile benzer olduğu bildirilmektedir (Kehl ve ark, 1995; Johnston ve ark, 2003). Cryptosporidiosisin tanısında Kaproantijen temelli Elisa kitlerinin daha spesifik ve duyarlı olduğu saptanmış ancak beşeri hekimlikte daha geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Garcia ve Shimizu, 1997; Thompson ve ark, 2008).

Cryptosporidium türlerinin ayırımında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve diğer genetik teknikler, kullanılabilen ve epidemiyolojik çalışmalarda önem taşırlar (Tzipori ve Ward, 2002; Divers ve Peek, 2008). PZR yüksek duyarlılığa sahip, güvenli ve hızlı uygulanan bir metoddur, PZR tekniğinde DNA'nın purifiye edilmesi karmaşık ve zaman alıcıdır, dışkıda bulunan PZR inhibitörleri ise sonuçlarda büyük problem oluşturlar (Wilson, 1997).

2.1.5.4. Tedavi ve Korunma

En çok görülen enteropatojenlerden olan *cryptosporidium parvum*, yeni doğan buzağuların bağışıklık ve sağlığında yüksek oranda ishalden ve zararlı etkilerden sorumludur (Weyl-Feinstein ve ark, 2014).

Nar sağlık geliştirme özellikleriyle iyi bilinir. Sütte konsantre nar ekstratı verilen yeni doğan holstein buzağılarda azalmış ishal ve fekal ookist sayısı, süresi ve yoğunluğu tespit edilmiştir (Weyl-Feinstein ve ark, 2014).

Nekka-rich (10gr) içeren süt ikame yemini 8 hafta aralıkla 4 gün st üste verilen buzağılarda 24 saat sonra düzeldiği, 48 saat sonra dışkı örneklerinde ookist tespit edilmediği, yeni doğan buzağılarda, Nekka-rich'in cryptosporidiosis tedavisinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Watarai ve ark, 2008).

Günde 2 kez Nitozoxanide (1.5 gr) 5 gün boyunca uygulanması ile buzağıların % 85 inde ookist döküntüleri kesilmişken, plasebo grubundakilerde bu oran % 15 olarak bulundu. Tedavi gören buzağılarda dışkı kıvamı iyileşmiş olup ookist saçılım süresi azalmıştır (Ollivett ve ark, 2009). Ancak, başka bir çalışmada ishalli buzağılarda kullanılan nitozoxanide'in tedavi ve koruyucu amaçla kullanımı ookist atılımına ve hastalığın klinik şiddetinin azalması üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Schnyder ve ark, 2009).

Glukagon benzeri peptit 2(GLP-2) ve sucram tedavilerinin intestinal bütünlüğe, morfolojiye ve yangı cevabına katkısı olabileceği bildirilmektedir (Connor ve ark, 2017).

Plasebo tedavisi gören buzağılardan alınan 73 örnekten 31'i (% 42.5) C.parvum pozitif iken, halofuginone laktat tedavisi gören 67 örnekten 15'i (% 22,4) pozitif sonuç verdiği, halofuginone laktat ile tedavi gününde 3.1 günlük iyileşme olduğu belirlenmiştir (Jarvie ve ark, 2005).

Saha koşullarında azitromisin, co-trimaxozole ve kalanji'nin *cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarına karşı tedavi sonrası 21. Günde , sırasıyla kalanji, co-trimaxozole ve azitromisin'in etkileri % 27,8 , % 45 ve % 88,2 olarak sıralanmıştır (Nasir ve ark, 2013).

Paromomisinin deneysel enfekte buzağılarda koruyucu amaçla kullanıldığında ookist atılımını inhibe ettiği, ishalin süresinin azalttığını (Viu ve ark, 2000), ancak başka bir araştırmada ilacın uygulanması bırakıldığında ise ishal ve ookist atılımının sürdüğü ve enfeksiyon da azalmanın görülmediği da bildirilmektedir (Grinberg ve ark, 2002).

Kuzu ve oğlaklarda dequinate olumlu etki gösterirken, buzağılarda ishalin azaltılması veya ookist atılımına pozitif bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (De Graaf ve ark, 1999; Lallemand ve ark, 2006; O'Handley ve Olson, 2006,).

Akut cryptosporidiosis görülen buzağılara Lasalocid sodyumun günde bir defa 3 gün süreyle 15 mg/kg dozda verildiğinde etkili olduğu ve herhangi bir yan etkisinin olmadığı bildirilirken (Göbel, 1987), Pongs, (1989) aynı doz ve uygulama şeklinde belirtilen etken maddenin toksik olduğunu belirtmektedir. Buzağılar için günlük 100 mg/kg dan 11 gün kullanılan lasalocid sodyumun buzağılar için toksik etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca büyüme destekleyici özelliği olduğu için Avrupa ülkelerinde kullanımına izin verilmemektedir (Rommel ve ark, 2000).

Yine tedavide oral spiramisin (Ulutaş ve ark, 2001), alpha-cyclodextrin (Castro-Hermida ve ark. 2004) ve tilmikosin (Paraud ve ark, 2010) diğer kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır.

Bu tedavilerin yanı sıra ilaçların ikincil etkileri ve enfeksiyonun kendini sınırlandırmasından dolayı, klinik cryptosporidiosis olgularında nonspesifik ve destekleyici tedavi tercih edilmelidir. Hayvanda şekillenen dehidrasyonun derecesine göre oral veya parenteral sıvı sağaltımı uygulanmalıdır (Rommel ve ark. 2000; Tzipori ve Ward, 2002; Divers ve Peek, 2008).

Cryptosporidium tarafından oluşturulan enfeksiyon genellikle sürüyü etkilemekte (Rommel ve ark. 2000) ve çoğunlukla buzağılarda kontamine çiftlik ekipmanlarının tekrar kullanılması aracılığı ile bulaşmaktadır. Bu sebeple çiftlik hijyeninin sağlanması önemlidir (Harp ve Goff, 1998; Foster ve Smith, 2009). Cryptosporidiosisde korunma, buzağuları immun sisteminin güçlü tutulması ve ookistlerle temasın engellenmesi ya da azaltılması ile gerçekleştirilebilir (Harp ve Goff, 1998; O'Handley ve Olson, 2006).

İyi kalitede kolostrumun yaşamın ilk saatlerinde verilmesi, maternal antikorların alınıp pasif bağışıklığın oluşması açısından önemlidir. Kolostrumun *Cryptosporidium*'a karşı yetersiz antikor taşınması ve doğum sırasında ya da yaşamın ilk döneminde hijyenin sağlanamaması bu enfeksiyona karşı riski arttırabilir (De Graaf ve ark, 1999; O'Handley ve Olson, 2006; Radostits ve ark, 2007; Foster ve Smith, 2009).

Cryptosporidiosis'ten etkilenen hayvanlar yoğun sayıda ookist saçmaları nedeniyle, hasta olanlar acilen ayrılmalı diğer hayvan ya da insanlara bulaşmasına engel olmak için önlemler alınmalıdır (De Graaf ve ark, 1999, Saini ve ark, 2000).

Dezenfeksiyon işleminde ookistlerin çok dirençli oldukları göz önünde tutularak geniş etki gösteren dezenfektanlar tercih edilmelidir (Rommel ve ark, 2000). Dışkıyla kontamine alanlar derhal temizlenmeli ve dışkı imha edilmelidir. Buzağı barınaklarının, yüksek basınçlı sıcak su ile periyodik olarak yıkanması ve

takiben dezenfeksiyon yapılması gerekmektedir. Dezenfektanların; % 5-10 amonyak, % 6 hidrojen peroksit, % 70 sodyum hipoklorit veya % 10'luk formalinin en çok etki ettiği bildirilmektedir (Saini ve ark, 2000) .

Ookistlerin enfeksiyon yeteneğini ve yaşam süresini sıcaklıktaki değişiklikler etkiler. Örnek olarak; ookistler su, toprak ve dışkıda -4 ile 4 °C arasında 12 haftadan uzun sürelerde yaşayabilirler. Sıfırın altındaki 70 °C sıcaklıkta ookistler 1 saat, sıfırın altında 20 °C' deki sıcaklıkta ise 24 saat içinde ookistler inaktive olur. Ookistlerin 55 °C'ye kadar ısıtılması ile enfeksiyon yeteneği 30 saniyede kaybolur. Bu durum 60 °C 15 saniye, 70 °C ise 5 saniye olarak bildirilmektedir (Olson ve ark, 2004).

Hastalığın teşhisi, dışkı muayenesinde ookistlerin görülmesi veya bağırsak kesitlerinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Enfeksiyondan korunmak için enfekte hayvanların sürüden ayrılması gerekir. Sürüye kontrolsüz dışarıdan hayvan katılmaması çok önemlidir. Ahır hijyenine ve buzağı ekipmanlarının temizliğine özen gösterilmelidir. Altlıkların sık sık değiştirilmesi ve kuru olması, buzağuların ferdi bokslara konulması, hastaların ayrılması ve hemen tedaviye alınmaları enfeksiyon riskini azaltmaktadır (Turgut ve Ok, 1997; Ekici ve Ark., 2011).

Temizleme ve dezenfeksiyona ek olarak enfekte ookistlerin taşınması ve bulaşması için en iyi kontrol yöntemi dikkate alınmalıdır (Radostits ve ark, 2007). Zoonotik özelliğinden dolayı çiftlikte çalışan insanların da dikkatli olması gerekir. Özellikle buzağı bakımından sonra kişisel hijyene dikkat edilmeli, eller ve çevre düzenli olarak temizlenmelidir (Harp ve Goff, 1998). Bunlara ilave olarak hayvanların bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için vitamin A, D3, E, selenyum ve demir uygulamaları yarar sağlayabilir. *C. parvum*' a karşı aşı çalışmalarından şu ana kadar beklenen sonuçlara ulaşamamıştır. Stres durumunda salgılanan kortizol ve kateşolaminler, bu hastalığa karşı direnci düşürür (Cortese, 2009). Bu nedenle

hayvanların yaşamın ilk günlerinde stres faktörlerine maruz kalmaları engellenmelidir.

2.1.6. Nonenfeksiyöz Neonatal Buzağı İshalleri

Enfeksiyöz etkenlerin dışında buzağı ishallerine, beslenme (Booth ve Naylor, 1987; Gökçe ve ark., 2006), çevresel (İçen ve ark., 2013; Çitil ve Gökçe, 2013), genetik ve toksik faktörler ile vitamin ve mineral eksiklikleri gibi durumlar da neden olmaktadır (Kocabatmaz ve ark., 1987; Morar, 1992; Al ve Balıkçı, 2012; Bilal, 2007).

Neonatal buzağı ishallerinde en yaygın görülen nedenler tablo -1’de gösterilmiştir. (Grove White ve White, 1993; Gül, 2006; Altuğ ve ark., 2013; Erdoğan ve ark., 2003; Al ve Balıkçı, 2012).

Enfeksiyöz Nedenler				Nonenfeksiyöz Nedenler
Virüsler	Bakteriler	Parazitler	Mantarlar	Stres, Üşütme, Nakil
Rotavirüs	E.coli	Cryptosporidium	Candida	İmmun yetmezlik
Coronavirüs	Salmonella	Giardia	albicans	Zehirlenmeler
BVD	Cl.perfringens	Toxacara vitullorum Eimeria spp.	Candida crusei	Bakım ve beslenme hataları
				İz element noksanlıkları
				Alerjik nedenler
				İlaçlar ve hormonlar

Tablo 2.5. Neonatal buzağı ishallerinde en yaygın görülen nedenler (Grove White ve White, 1993; Gül, 2006).

2.1.7.Patogenezis

Neonatal buzağı ishallerinde bulaşma, oral, solunum ve nadiren de intrauterin yolla gerçekleşir (Özkan ve Akgöl, 2004; Grove White ve White, 1993; şahal ve ark., 1994). Neonatal buzağıların ishali ince bağırsaklarla ilişkilidir. İshal, ince bağırsaklarda malabsorbsiyon ya da hipersekresyon sonucu görölür. Malabsorbtif ishale ince bağırsakların gıdaları ve sıvıları absorbe etme kapasitesi bozulur, buna bağlı olarak normal olarak salgılanan sıvılar ve sindirilmiş besinler de emilemez. Villus yüksekliğinin azalması sonucu emilim yüzeyinin kaybı ve fırçamsı kenardaki sindirim enzimlerinin kaybı, olgun eritrositlerin kaybı ve villöz atrofi ile sonuçlanır. Villöz atrofinin kapsamı ve dağılımı patojenlere göre değişir ve hastalığın şiddetini de etkiler. Malabsorbtif ishal, normal olarak ince bağırsaklardan absorbe edilen gıdaların kolonik fermentasyonu ile şiddetlenir. Fermentasyon ürünleri, özellikle laktik asit, ozmotik olarak kolonun içine suyun çekilmesine neden olur ve ishalin şiddetini artırır. Hipersekretorik ishale ise bağırsak lümenine anormal miktarda sıvı sekresyonu olduğunda ve mukozanın emilim kapasitesini aştığında gelişir. Bakteriyal enfeksiyonlarda (Enterotoksijenik E. coli, salmonella spp. ve clostridial hastalıklar), bakteri enterotoksinleri guanilat siklazı aktive ederek, sodyum ve klorun sekresyonunu indükler ve hipersekresyonu uyarak sekretorik ishale neden olur. Enterik virüsler (rotavirüs ve coronavirüs) ise mukozanın emici hücrelerinin yıkımı ve bağırsak villusların kısalması sonucu malabsorbtif ishale neden olurlar (Güneş ve ark., 2004; Erdoğan ve ark., 2003; Smith, 2009). Cryptosporidiosis'den kaynaklı diyaların patogenezinde malabsorbsiyonda ve sıvı sekresyonunda artış, parazit ve konakçı etkenlerinin önemi bildirilmekle beraber mekanizması hala anlaşılamamıştır. C.parvum ilk olarak distal ince bağırsaklarda kolonize olur, ancak proksimal ince bağırsaklar, sekum ve kolonada yerleşebilir. Enfeksiyon villus tahribatı, kript hiperplazisi ve intestinal mikrovillusların bozulmasına sebep olur. Bu değişiklikler intestinal yüzeyin ve intestinal enzimlerin kaybı ile besin ve elektrolit taşınmasının bozulmasına bağlı olarak malabsorbsiyonla sonuçlanır. Parazitin salgıladığı kolera benzeri toksin sekretorik ishalin oluşmasına neden olabilir. En son yapılan

araştırmalar *Cryptosporidium*ların apoptozisi indüklediğini ve bariyer işlevinin azalmasına sebep olan epitelyal bağlantı kısımlarında bozulmaya sebebiyet verdiğine dair işaretle bulunmaktadı. Bu patolojik değişiklikler *Cryptosporidiosis*te sekretorik ve malabsorbif diyare oluştuğunu belirtmektedir (Maden, 2015).

Cryptosporidium, rotavirüs ve coronavirüsler ise barsak mikrovilluslarında atrofilere neden olurlar (Özkan ve Akgül, 2004; Erdoğan ve ark., 2003). Bağırsaklarda villöz atrofiye bağlı laktoz yeterli oranda sindirilemez ve laktozun ozmotik etkisinden dolayı kandan bağırsaklara sıvı çekilmesine bağlı olarak ozmotik ishal şekillenir (De Waele ve ark., 2010; Corke, 1988). Yeni doğan bir buzağının vücudu yaklaşık %75 oranında su içermektedir. Vücutta su hücre dışı ve hücre içi olmak üzere iki havuzda bulunmaktadı. Hücre dışı sıvı, kan plazması ve intestinal sıvılardan oluşmaktadır. Genç ve sağlıklı bir buzağıda değişken olmakla birlikte yaklaşık olarak %75 hücre içi su, %25 ise hücre dışı su bulunmaktadı. Suyun hücre membranlarında geçişini ayarlayan ozmotik basınç, vücut sıvılarında bulunan çözünebilir iyonların (sodyum, potasyum, klor, bikarbonat ve fosfat) konsantrasyonlarıyla dengelenmektedir. İshal vakalarında dışkı ile atılan su sodyum, klor ve potasyum gibi elektrolitlerin yanında enerji sağlayan besin maddelerinin kaybına da sebep olmaktadır. Sağlıklı buzağılarda tüketilen suyun yaklaşık %5'i dışkı ile atılırken ishalleri hayvanlarda bu oran %83'e yükselmektedir. Plazma volümünün %50'si de bu yolla kaybolmaktadır. Buzağı ishalleri, hayati öneme sahip besin maddelerinin dışkı ile atılması nedeniyle fizyolojik açlık olarak tarif edilmiştir. Buzağı ishalleri sonucu gelişen ölümler enfeksiyonun etkeninden ziyade sıvı ve elektrolit kayıplarından kaynaklanmaktadır. İshalleri buzağılarda sıvı kaybı hızla gelişir ve bir gün içinde vücut sıvılarının %6-12'si kaybedilir. Hücre dışı sıvı hacminde %15 düzeyinde azalma klinik belirtilerin görölmesine, %30 düzeyinde azalma ise ölüme neden olmaktadır. İshallerin sistemik etkisi hücre dışı sıvı kayıpları ile ortaya çıkmaktadır. Bikarbonat iyonlarının kaybı ve kalın bağırsaklarda laktoz fermentasyonu sonucu üretilen asitlerin emilimi asidoza yol açmaktadır. Hücre dışı sıvılardaki azalma ile birlikte metabolik asidoz tablosu ishal vakalarında görülen önemli bir değişiklikler. Hücre dışı sıvı kaybı (dehidrasyon) böbrek

fonksiyonlarını bozarak hidrojen iyonlarının atılımını engellemektedir. Periferik hipoksiyi takiben laktik asit üretiminin artması, laktik asidin karaciğere girişinin ve değerlendirilmesinin azalması laktik asidoz gelişimine neden olmaktadır. Hayvanda solunum ile CO₂ atılımı artarak asidoz önlenmeye çalışılmaktadır. Kan pH'sındaki azalmaya bağlı olarak hücre içi asidoz da görülmektedir. Hücre içine H⁺ iyonlarının geçişinin artması, hücre içi potasyum ve sodyum kaybına yol açmakta ve plazma potasyum konsantrasyonunu artırarak hiperkalemi oluşmasına neden olmaktadır. Akut ishal vakalarında ölüm aşırı potasyumun kalp üzerine olan olumsuz etkisi sonucu şekillenmektedir (Gülşen ve Umucalılar, 2009). Neonatal ishallerin patogenezi tablo.2.6'da gösterilmiştir.

Hücre dışı sıvı kaybı	
Plazma hacminde azalma	
Arteriyel kan basıncının düşmesi	
Böbrek fonksiyonlarında azalma	Doku perfüzyonunun azalması
H ⁺ atılımında azalma	Anaerobik metabolizmanın artışı
Metabolik asidozis	
H ⁺ / K ⁺ değişimi	
Hiperkalemi	
Ölüm	

Tablo 2.6. Neonatal ishallerde patogenezi (Constable, 2003; Grove White ve White,1993; Vermunt, 1994; Gülşen ve Umucalılar, 2009).

Bu durum buzağılarda ishalin ne kadar önemli ve ne kadar hızlı müdahale edilmesi gereken bir hastalık olduğunu göstermektedir.

2.1.8. Klinik Bulgular

Neonatal buzağı ishalleri akut ve subakut olmak üzere iki klinik formda görülmektedir. Akut formda hayvanlarda hiç bir klinik belirti gözlenmeden komaya bağlı ölümler şekillenmektedir (Constable ve ark., 1998; Boersema ve ark., 2010; McGuirk, 2008). Buzağılarda yaygın görülen subakut formda ise; açık sarıdan beyaza kadar değişen renkte, sulu dışkı olduğu ve içeriğinde kan, mukus ile birlikte fibrin bulunabildiği belirtilmektedir. Vücut ısısının başlangıçta yüksek olduğu, ilerleyen zamanlarda düştüğü bildirilmektedir. Hayvanlar durgun, iştahsız ve halsizdirler. Artan sıvı kaybı sebebiyle dehidrasyon hızlı şekillenir (Güneş ve ark., 2004; Vermunt, 1994). Dehidrasyonun yanında gözlerin orbita çukuruna çökmesi (enofthalmus), deri elastikiyetinde azalma, kapiller dolum zamanının artışı, sırtta kamburlaşma, durgun olma hali, ayakta duramada güçlük ve hareket etmede isteksizlik görülür (Turgut ve Ok, 1997; Kocabatmaz ve ark., 1998; Öcal ve ark., 2006). Başlıca klinik belirtiler arasında ağızda ve ekstremitelerde soğukluk, mukozalarda solgunluk ve kahverengimsi bir renk gözlenmesi, bununla birlikte emme refleksinde azalma/kaybolma, ürinyonda azalma, düzensiz kalp atımları, nabızda zayıflama, ilerleyen dönemlerde ise solunum ve nabızda artışın olması yer almaktadır (Guzelbektes ve ark., 2007; Bellino ve ark., 2012). Dehidrasyon oranının belirlenmesinde göz küresinin orbita çukuruna çökme miktarı, özellikle göğüs ve boyun bölgesi derisinde elastikiyet kaybı, klinik açıdan önemlidir (Turgut ve Ok, 1997; Gül, 2006; Çitil ve ark., 2004; Boyd ve ark., 1974). HCO_3 kaybı ile kalın bağırsakta oluşan laktik asidin absorpsiyonu sonucu metabolik asidoza yatkınlık vardır. Ayrıca dehidratasyon sonucu, renal fonksiyon azalması (H^+ iyon atılımı azalır) asidoz oluşumunda etkili olmaktadır. Kan serumunda üre yükselir. Karaciğerde glikojenin azalması sonucunda enerji noksanlığı ve kanda hipoglisemi oluşur. Metabolik asidozisi tespit etmede kan gazı analizi önemli bir standarttır. Metabolik asidozisin derecesinin değerlendirilmesinde laboratuvar analizlerinin yapılması saha şartlarında mümkün olmadığından, çoğunlukla klinik bulgular doğrultusunda yapılmaktadır (Şen ve ark., 2009; Morar, 1992; Constable

ve ark., 1998; Kasari, 1999). Depresyon, koma, emme refleksi, hayvanın duruşu, enoftalmus ve ağız içi soğukluğu gibi bulgular metabolik asidozisin derecesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Constable ve ark., 1998; Kocabatmaz ve ark., 1998; Al ve Balıkçı, 2012).

2.1.9. Laboratuvar Bulgular

İshal, sıvı-elektrolit dengesinde oluşan sıvı kayıplarına bağlı olarak bir takım önemli değişiklikler oluşturmaktadır. İshalde sodyum, klor ve bikarbonat kaybı gözlenirken; gelişen dehidrasyona bağlı olarak hiperkalemi ve metabolik asidozis meydana gelir. Fazla miktardaki hücre dışı sıvı kaybı, plazma hacminde azalma ve kan basıncında düşmeye neden olmaktadır (Bellino ve ark., 2012; Çitil ve ark., 2004; Traş ve ark., 2012). Hücre dışı sıvı miktarının düşmesi sonucunda kanın hacminde azalma ve dehidrasyona bağlı olarak hematokrit ve total protein konsantrasyonunda artış şekillenmektedir (Boynukara ve ark., 2000; De Waele ve ark., 2010). Kan basıncının azalması dokulara yeterince kan akımı gelmediğinden anaerobik metabolizma sonucu laktik asit üretimini artırır. Anaerob glikolizde artma, bikarbonat kaybı ve hidrojen atılımında azalma sonucunda metabolik asidozis şekillenir (Boyd ve ark., 1974; Aldridge ve ark., 1993; Ünver ve ark., 2005).

Metabolik asidozis kan pH'sını düşürür. İshalin şiddetine bağlı olarak yaşamın son döneminde hipoglisemi de oluşur. Hipoglisemi, kortikosteroid sekresyonunu artırarak, plazma kortizol ile hidrokortizol oranlarının yükselmesine neden olur (McGuirk, 2008; Coşkun ve ark., 2010; Grove-white, 2007). Bu hormonlar immun sistemi baskılayıp hasta buzağılarda sekonder enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlarlar. İshalli buzağılarda meydana gelen metabolik asidozis ve hiperkalemi plazma aldosteron seviyesini artırır. Aldosteron hormonun böbreklerdeki etkisi sonucu sadyum ve su tutulur, potasyum ve hidrojen iyonları

idrarla atılır.(Kocabatmaz ve ark., 1998; Gökçe ve ark., 2006). Böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik sonucu glomerüler filtrasyon hızı azalmakta ve buna bağlı olarak serumda kreatinin ile BUN (üre azotu) konsantrasyonlarında artış şekillenmektedir (Şahal ve ark., 1994; Öcal ve ark., 2006).

2.1.10. Tanı

Neonatal ishallerde tanı; klinik, laboratuvar ve patolojik bulgularla konur. Etkene yönelik tanı; kan ve dışkıdan etken izolasyonu ile yapılır. Tesbit edilen etkenin patojenitesini belirlemek gerekir (Bellino ve ark., 2012; Iwabuchi ve ark., 2003; Berge ve ark., 2005).

Buzağuların genellikle ölü bulunmasından dolayı *E.coli* enfeksiyonunun septisemik ve enterotoksemik formlarının tanısı zordur. Enteritis formunu ise dışkının rengine, şekline, ıkmının varlığına ve gelişen hipovolemi semptomları incelenerek tanı konması mümkündür. *E.coli* enfeksiyonunun çok fazla serotipi olduğundan hastalıktan koruma için aşı seçiminde etken identifikasyonu önemlidir. Dışkı ve bağırsak içeriğinden izole edilen patojen *E.coli* suşları direkt floresan antikor tekniği ve ELİSA yöntemiyle tesbit edilir. Rotavirüs ve coronavirüs gibi viral hastalıklarda virusun tespiti PCR tekniği, İmmunfloresans yöntemi veya bağırsak hücrelerinde floresans mikroskopik muayene ile viruslar ortaya konabilir. *Cryptosporidium* oosistleri ve *Giardia* kistleri dışkıdan izole edilir. Bağırsak mukozası histopatolojik yönden incelenerek *cryptosporidium*ların gelişme dönemleri bulunup kesin tanı yapılır. Dışkı örneklerinden hazırlanan sürme preparatlar Ziehl Neelsen, Carbol fuchsin veya Giemsa ile boyanarak oosistler mikroskopta görülebilir (Bilal, 2007).

Enteropatojenlerin tanısında yukarıda bahsettiğimiz tanı metodlarının yanı sıra immunokromatografik test kitleri ile de tanı konulabilmektedir. Geleneksel tanı yöntemlerinin uzun sürmesi, tecrübeli elemanlara ve özel laboratuvar malzemelerine gereksinim duyulması gibi bazı dezavantajları vardır (Çitil ve ark., 2004; Erdoğan ve ark., 2003; Boynukara ve ark., 2000). İmmunokromatografik test kitlerinin ise laboratuvar ortamı olmadan saha şartlarında kullanılabilir olması, kısa sürede sonuç vermesi, birden fazla enteropatojenlerin aynı anda tek test kiti ile bakılabilmesi ve 10-15 dakika gibi kısa bir süre içerisinde tedavi ve koruma planlamaları yapmaya imkan sunması gibi çok fazla avantajlar sunmaktadır (İçen ve ark., 2013; Al ve Balıkçı, 2012).

2.1.11. Profilaksi

Neonatal buzağı ishallerinden korunmada iki yöntem vardır. Bunlardan ilki enfeksiyonların gelişimini artıracak çevresel faktörleri düzeltmektir. Diğeri ise buzağuların immün sistemini iyileştirmektir (Grove White ve White, 1993; Guzelbektes ve ark., 2007; Şen ve ark., 2013; Berge ve ark., 2005; Irmak ve Güzelbekteş, 2003).

Buzağuların immün sistemini iyileştirmek için; kolostrum yönetimi, yeni doğanların aşılınması ve spesifik direncin artırılması gerekmektedir. Buzağulara doğumdan sonra zamanında ve yeterli miktarda iyi kaliteli kolostrum vermek gerekir. Yeni doğmuş buzağulara vücut ağırlığının %10 ile 12'si kadar kolostrum verilmesi gerekir. Buzağulara verilecek kolostrumun yarısı doğumdan sonraki ilk 4 saat içerisinde, diğer yarısı ise doğumu takiben ilk 6 ile 12 saat içerisinde verilmelidir (Boersema ve ark., 2010; Berge ve ark., 2005; Başoğlu ve ark., 1999). Buzağı ishallerinin etiolojisinde yer alan rotavirüs, coronavirus ve E.coli etkenlerine karşı etkili aşılar vardır. (Guzelbektes ve ark., 2007; Boyd ve ark., 1974; Başoğlu ve ark., 1999).

Neonatal buzağuların mikroorganizmalara maruziyetlerini azaltılmak için ferdi buzağı kulübelerinde bakma ve genel hijyenik tedbirleri almak gerekmektedir. İshalin görülmesi ferdi buzağı kulübelerinde daha düşük olduğundan, buzağular doğumdan sonraki ilk haftalardan itibaren bireysel kulübelerde bakılmalıdırlar. Ayrıca doğumu yaklaşan hayvanların işletmedeki özel doğum bölümlerine alınarak doğumlarının buralarda yapılmasının sağlanması hijyen açısından oldukça önemlidir (Maden, 2015; Vermunt, 1994; Godden, 2008).

3. BUZAĞI İSHALLERİNDE SIVI TEDAVİSİ

Buzağı ishalleri, neonatal dönem hastalıkları içinde en çok görülen ve önemli maddi kayıplara sebep olan, sığır yetiştiriciliğinde önemli sorunlar arasında yer almaktadır. (Blood ve ark., 1989; Brenner ve ark., 1993; Naylor, 1990; Tzipori, 1981). Buzağı ishallerinde etkene yönelik tedavi ile birlikte, sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak farklı seviyelerde oluşan dehidrasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri giderilmelidir (Barrgy, 1994; Blood ve ark., 1989; Grove –White, 1994; Naylor, 1990; White, 1996).

Buzağı ishallerinde elektrolit kaybı ve besin madde açığı giderildiği sürece hayvanlar emme refleksini ve yaşamını devam ettirirler. Ancak yukarıda sayılan kayıplar artarak devam eder ve bu kayıpların önüne geçilmez ise dehidrasyonun sistemik etkileri ve asidoz şekillenir (Naylor, 1990). Yaygın olarak buzağı diyarelerinde metabolik asidozun yanında plazma konsantrasyonundaki potasyum miktarı yüksek bulunurken, vücut genelinde ise potasyum açığı görülmektedir (Hall ve ark.,1992). Plazmadaki potasyum iyonu seviyesinin yükselmesine rağmen hücre içindeki azalma hücre membranlarının yapısını bozmakta ve bu durum da miyokardı önemli oranda etkileyerek ölümün asıl sebebinin oluşturmaktadır (Hall ve ark.,1992;

Naylor, 1990). Bununla birlikte gram negatif bakterilerin sebep olduğu sepsis ve endotoksemi neonatal buzağılarda mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır (Cullor ve ark., 1996).

Bu etkenler göz önünde bulundurulduğunda buzağı ishallerinde ölüme neden eden hipovolemiyi tedavi etmek, elektrolit ve asit-baz dengesizliğini yeniden düzeltmek ve normal günlük ihtiyaçları karşılamak zorunludur (Barrgy, 1994; Grove –White, 1994) . İshalli ve dehidre buzağılarda, ekstraselüler vücut sıvılarının fazla miktarda kaybına bağlı ortaya çıkan hemokonsantrasyon ve azalan kan volümü, kanda hiperkalemi veya normokalemi görülmekle birlikte, vücutta total potasyum açığı, hiponatremi, hipokloremi, hipoglisemi ve bikarbonat eksikliğine ek olarak anarobik metabolizmaya bağlı ortaya çıkan asidoz düzenlenmelidir (Barrgy, 1994, Naylor, 1990).

Bununla birlikte endo-toksemi ve şiddetli hipovolemi vakalarında, hızlı bir şekilde hipovolemi tablosu düzeltilmeli ve resüsitasyon sağlanmalıdır (Jean ve ark., 1993). Ortaya çıkan dehidrasyonu, metabolik asidozu, elektrolit bozukluğunu ve şiddetli hipovoleminin önüne geçmek amacı ile hastanın genel durumu göz önüne alınarak, diyareli buzağılara oral rehidrasyon solusyonları, paranteral izotonik, hipertonic ve kolloidal sıvıların takviyesi yapılabilir (Barrgy, 1994; Kurtdede, 1987; Nappert ve ark., 1997; Simmons ve ark.,1985).

4. MATERİYAL VE METOT

4.1.Hayvan Materyali

Çalışmanın materyalini Mart 2017 - Ekim 2018 tarihleri arasında Manisa bölgesi'nde (Kula, Salihli, Gördes, Köprübaşı ve Demirci) serbest veteriner kliniğine başvuran akut neonatal ishelli 100 adet buzağı oluşturmuştur. Çalışmada yer alan buzağular 1-30 günlük yaşta olup, 85' i holstein, 13'ü simental, , 2' si de montofon ırkıdır. Bu buzağuların 55'i erkek, 45'i dişidir. Ayrıca çalışmada kullanılan buzağular da aşılama çalışması yapılmamıştır.

4.2.Metot

4.2.1.Klinik muayene

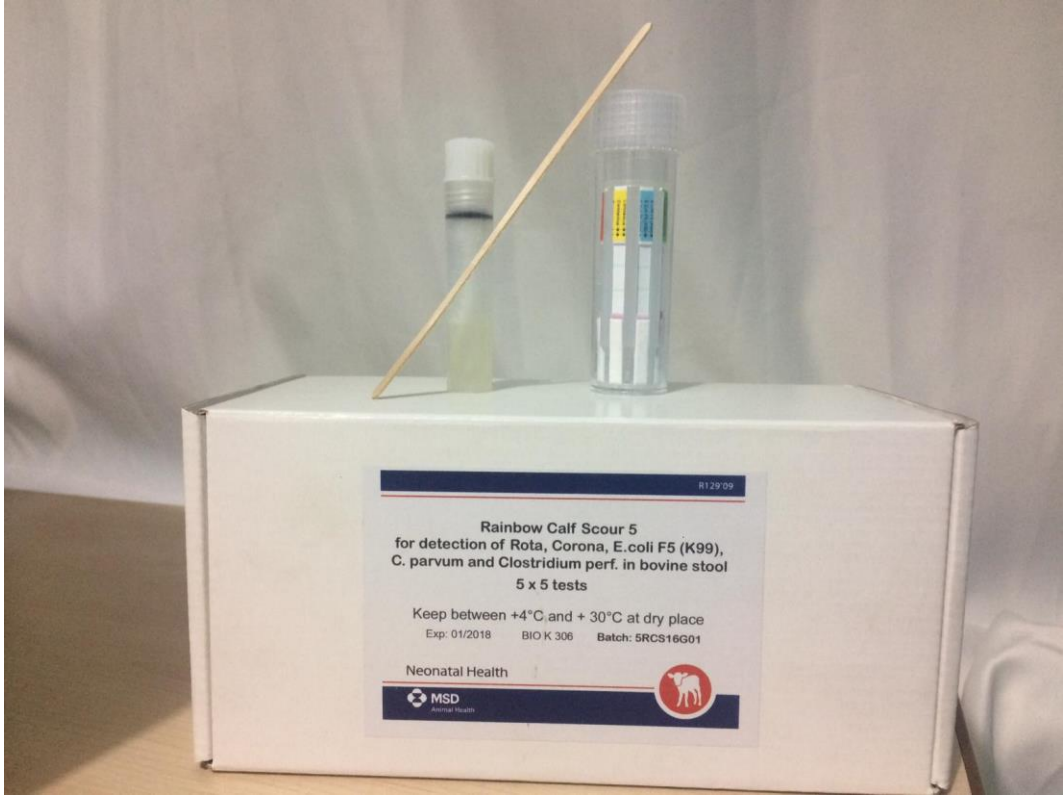
Buzağuların klinik olarak rutin muayeneleri yapıldı. Alınan anemnez bilgileri ve klinik muayenede dışkının kıvamı, yoğunluğu, içeriği, rengi ve defekasyon sıklığını değerlendirilerek ishal tanısı konuldu.

4.2.2.Gaita örneklerinin alınması

Dışkı örnekleri her buzağıdan rektal tuşe yardımıyla, plastik dışkı kaplarına alındı.

4.2.2.1.Gaita örneklerinde *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl. perfringens* ve *E.coli*' tespit edilmesi

Gaita örneklerinde *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl.perfringens* ve *E.coli*' tespiti için ticari in vitro Rainbow Calf Scours 5- BIO K 306 Test Kit (MSD Animal Health) kullanıldı.

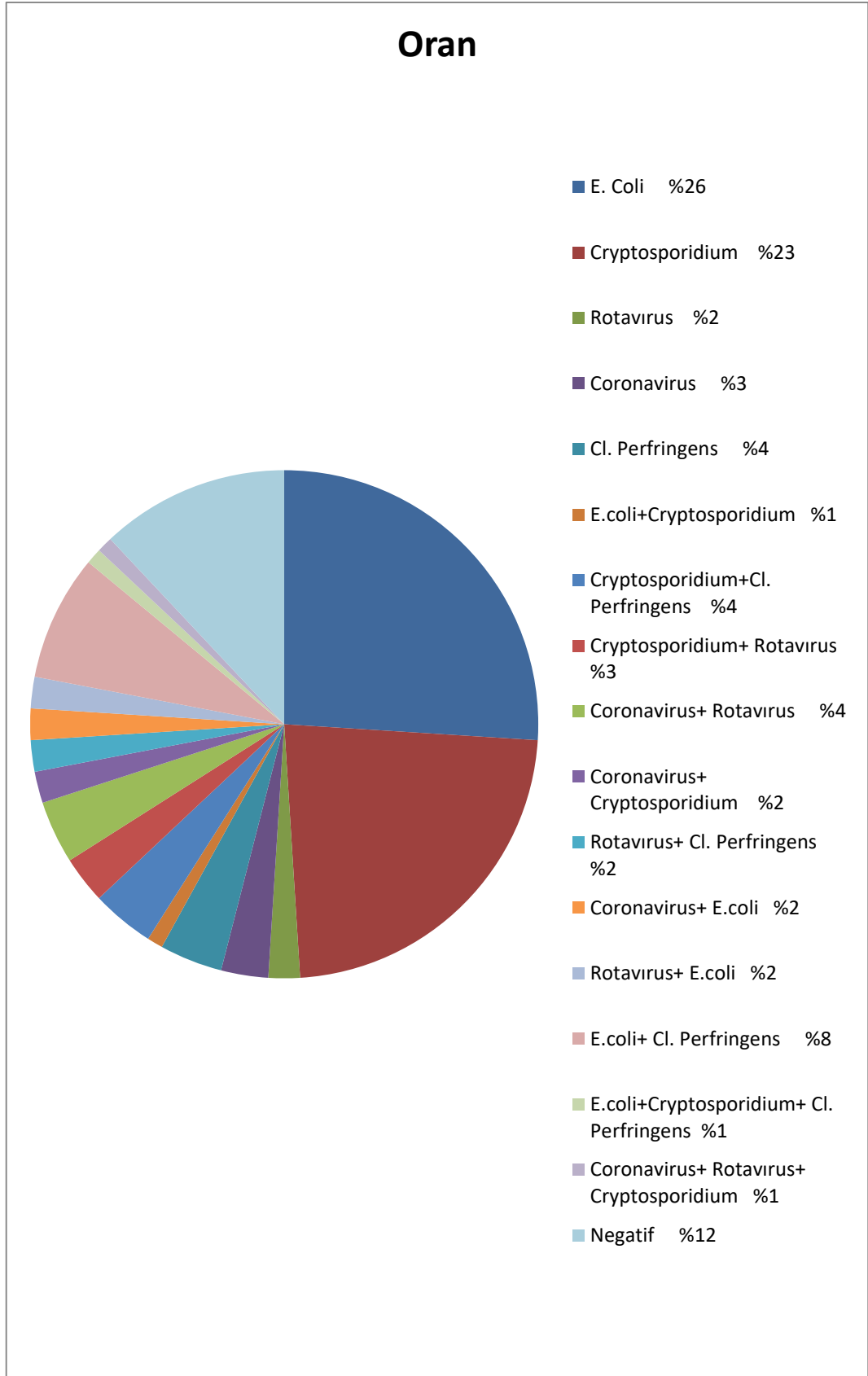


Şekil 4.1.Rainbow Calf Scours 5- BIO K 306 Test Kiti (MSD Animal Health)

Bu çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (AKUHADYEK) etik onay alınmıştır.

5.BULGULAR

İshal tespit edilen 100 buzağıda immunokromatografik hazır hızlı test kiti yöntemiyle inceleme yapıldı. Çalışmada yer alan buzağılar 1-30 günlük yaşta olup, 85' i holstein , 13'ü simental, , 2' si de mantofon ırkıdır. Bu buzağuların 55'i erkek, 45'i dişidir. 100 adet buzağının 12'sinde incelenen herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 88 buzağıdan 58'unda tek enteropatojen, 30'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 58 buzağının; 26'sinde *E.coli* K99, 23'ünde *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*, 3'ünde *Coronavirus*, 4'ünde *Cl.perfringens* tespit edilmiştir. İki enteropatojenin olduğu 28 buzağının; 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*, 4'ünde *Cryptosporidium*+*Cl.perfringens*, 3'ünde *Cryptosporidium*+*Rotavirus*, 4'ünde *Coronavirus*+*Rotavirus*, 2'sinde *Coronavirus*+ *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*+ *Cl.perfringens*, 2'sinde *Coronavirus*+*E.coli*, 2'sinde *Rotavirus*+*E.coli*, 8'inde *E.coli*+*Cl.perfringens* tespit edildi. 3 enteropatojen tespit edilen 2 buzağının 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*+ *Cl.perfringens*, diğesinde ise *Coronavirus*+*Rotavirus*+*Cryptosporidium* tespit edilmiştir. İshal etkenlerinin yüzde dağılım oranları (Şekil 5.1) ve yaş dağılımı (Tablo 5.1) ve mortalitenin yaşa göre dağılımı (Tablo 5.2) aşağıda verilmiştir.



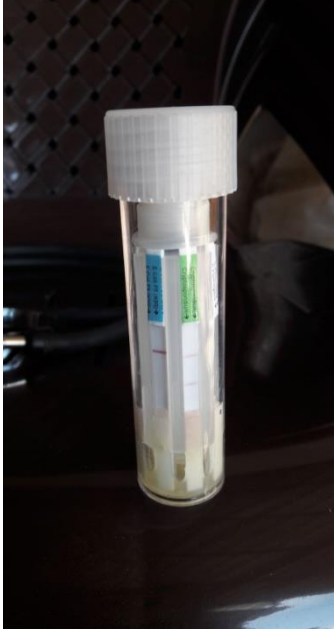

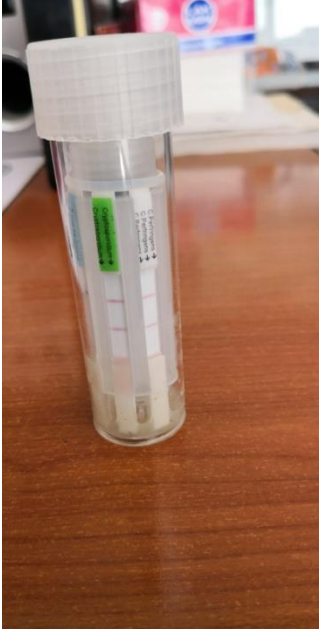



Şekil 5.1. Tespit edilen ishal etkenlerinin yüzde dağılımı

Etkenler/Yaş dağılımı	0-7 gün	7-15 gün	15-30 gün
<i>E.Coli</i> %26	17	6	3
<i>Cryptosporidium</i> %23	4	8	11
<i>Rotavirus</i> %2		2	
<i>Coronavirus</i> %3	2	1	
<i>Cl. perfringens</i> %4			4
<i>E.coli</i> + <i>Cryptosporidium</i> %1	1		
<i>Cryptosporidium</i> + <i>Cl.perfringens</i> %4		2	2
<i>Cryptosporidium</i> + <i>Rotavirus</i> %3	1	1	1
<i>Coronavirus</i> + <i>Rotavirus</i> %4	4		
<i>Coronavirus</i> + <i>Cryptosporidium</i> %2		1	1
<i>Rotavirus</i> + <i>Cl.perfringens</i> %2		1	1
<i>Coronavirus</i> + <i>E.coli</i> %2		2	
<i>Rotavirus</i> + <i>E.coli</i> %2	2		
<i>E.coli</i> + <i>Cl.perfringens</i> %8		3	5
<i>E.coli</i> + <i>Cryptosporidium</i> + <i>Cl.perfringens</i> %1			1
<i>Coronavirus</i> + <i>Rotavirus</i> + <i>Cryptosporidium</i> %1		1	
Negatif %12	4	4	4

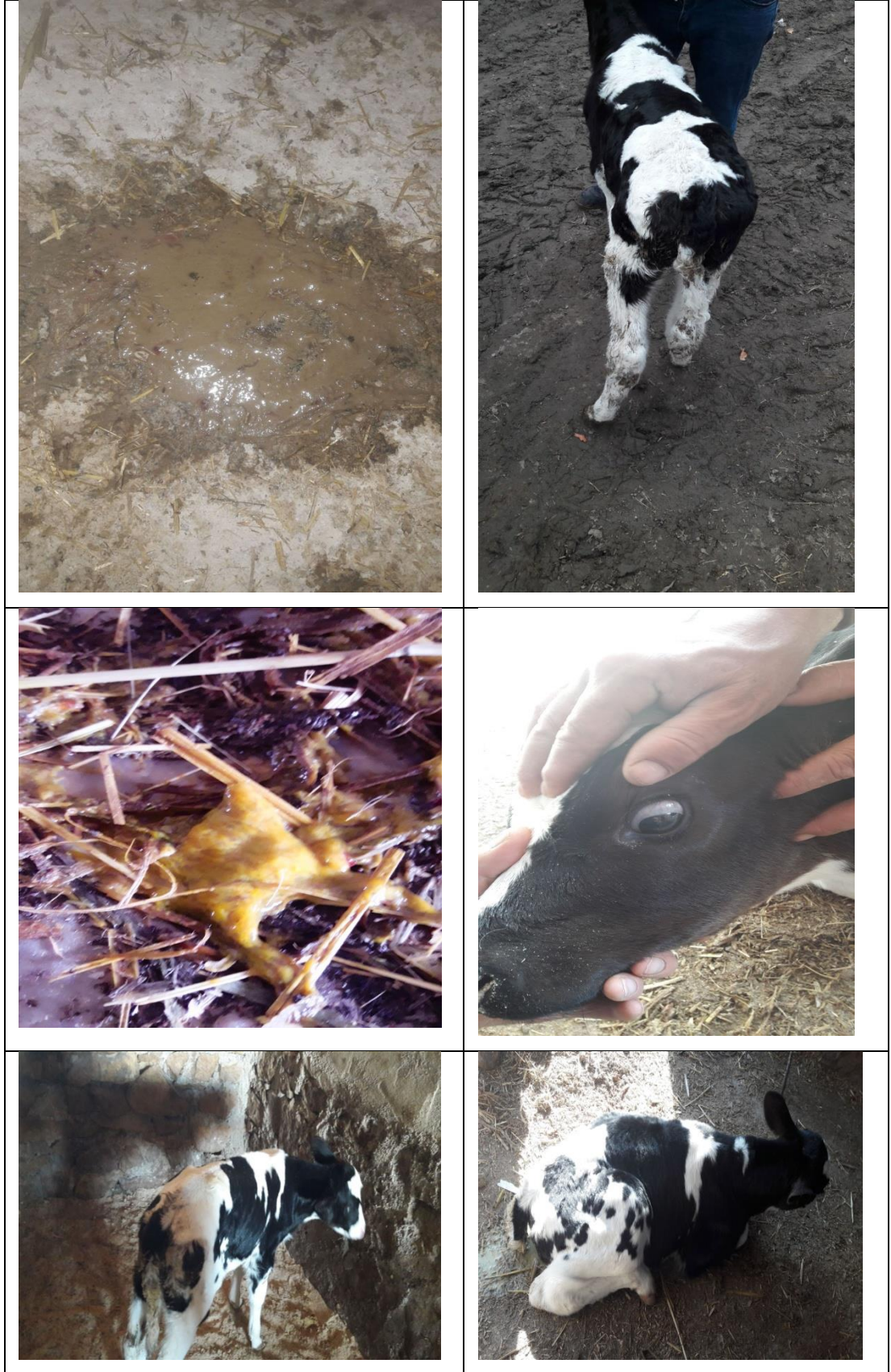
Tablo 5.1. Etkenlere göre buzağılardaki yaş dağılımı

Etken/ Mortalite Yaş Dağılımı ve %'lik oran	0-7 gün	7-15 gün	15-30 gün
<i>E.Coli</i> 2/26 %7,7	1		1
<i>Cryptosporidium</i>			
<i>Rotavirus</i>			
<i>Coronavirus</i>			
<i>Cl.perfringens</i> 3/4 %75			3
<i>E.coli</i> + <i>Cryptosporidium</i>			
<i>Cryptosporidium</i> + <i>Cl.perfringens</i>			
<i>Cryptosporidium</i> + <i>Rotavirus</i> 1/3 %33,3			1
<i>Coronavirus</i> + <i>Rotavirus</i> 1/4 %25	1		
<i>Coronavirus</i> + <i>Cryptosporidium</i> 1/2 %50			1
<i>Rotavirus</i> + <i>Cl.perfringens</i> 1/2 %50			1
<i>Coronavirus</i> + <i>E.coli</i> 1/2 %50		1	
<i>Rotavirus</i> + <i>E.coli</i>	----	-----	-----
<i>E.coli</i> + <i>Cl.perfringens</i> 3/8 %37,5			3
<i>E.coli</i> + <i>Cryptosporidium</i> + <i>Cl.perfringens</i>	-----	-----	---
<i>Coronavirus</i> + <i>Rotavirus</i> + <i>Cryptosporidium</i> 1/1 %100		1	

Tablo 5.2. Etkenlere göre buzağılardaki mortalitenin yaşa göre dağılımı

		
E. Coli	Cryptosporidium	Cl. Perfringens
		
Rotavirus	Coronavirus	Negatif sonuç

Şekil 5.2. Gaita örneklerinde *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl. perfringens* ve *E.coli*'nin hızlı test kiti görselleri



Şekil 5.3. Neonatal ishalleri buzağular ve gaita örnekleri

6.TARTIŞMA

Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin geleceği çok faktöre bağlı olmakla beraber en çok buzağuların ve düvelerin işletmede yerlerini almalarına, verime katılmalarına bağlıdır (Bhat ve ark., 2012). Dünya çapında buzağı kaybı, verimlilik ve ekonomik kayıp demektir. Buzağı ishalleri dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (Wudu ve ark., 2008). İshal pek çok etkene bağlı olup başlıcaları; çevre, bulaşıcı ajanlar, ajanların hastalık yapma güçleri, beslenme, immun sistem ve bunların karmaşık etkileşimlerine bağlıdır (Waltner-Toews ve ark, 1986).

Süt emme dönemindeki buzağularda görülen mortalitenin % 75'inin ishalden kaynaklandığı bildirilmektedir (Uhde ve ark, 2008; Bartels ve ark., 2010). İshal, üç aya kadar buzağularda bildirilen en yaygın hastalık belirtilerinden biridir. (Svensson ve ark., 2003). Buzağı yetiştiriciliğinde neonatal dönem hastalıkları önemli sorun olmakta ve bunların da başında gelen neonatal buzağı ishalleri; gelişimde gerileme, tedavi masrafları ve ölümler nedeniyle önemli maddi kayıplara neden olmaktadır (Radostits ve ark, 2007). Neonatal buzağularda ilk bir ay içerisinde görülen mortalite oranlarının % 26'sı diyarelere bağlı gözlenmektedir (Couture ve Major, 1989) ve diyare neonatal mortalitenin önemli bir sebebidir. Amerika birleşik devletlerinde süt tipi sığır işletmelerinde neonatal dönemde diyareye bağlı mortalite oranı % 7,8 iken, et tipi sığırlarıcaılıkta bu oran % 2,3 dür. Kanada' da yapılan bir çalışmada ise et tipi sığırlarda neonatal dönemde diyareye bağlı mortalite oranı % 11,8 olarak bulunmuştur (Couture ve Major, 1989). Ülkemizde ise Adana ili ve çevresinden seçilen çiftliklerden 513 adet yeni doğan buzağı üzerinde yapılan çalışmada % 22,9 oranında ishalleri vaka tespit edilmiştir (Tokgöz ve ark, 2013).

Buzağı diyareleri genellikle başlıca virüs, bakteri ve protozoa sebebiyle gelişmektedir (Smith, 2009). Dünya'da neonatal buzağuların ishal sebepleri arasında en önemli dört etken olarak, *E. coli* (ETEC), *Cryptosporidium parvum*, rotavirus ve

coronavirus belirtilmektedir (Reynolds ve ark, 1986; Fuente ve ark, 1998). Bazı araştırmacılar en çok karşılaşılan etkenleri koronavirüs, rotavirüs (grup A), viral diyare virüs (BVDV), Salmonella türleri, *E. coli* (özl. K99 +), Clostridium türleri ve Cryptosporidium türleri olarak belirtmektedirler (Bhat ve ark., 2012; Singla ve ark., 2013, Quinn ve ark., 1994). Yaptığımız çalışmada 26 adet buzağıda tek başına *E.coli* (K99) tespit edildi ve bu buzağuların yaşlarına baktığımızda 17 tanesi 0-7 günlük, 6 tanesi 7-15 günlük, 3 tanesi de 15-30 günlük yaşlardaydı. Bu da *E.coli* (K99)' nin doğumu takiben ilk 7 günde daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Quinn ve ark., 1994; Foster ve Smith, 2009; Radostits ve ark, 2007). Buna karşın ülkemizde yapılan bir çalışmada *E.coli* (K99) tespiti doğumu izleyen 1. ve 4. haftada tespit edilmiştir (Al ve Balıkçı, 2012). Rotavirüs ve Cryptosporidium ile birlikte olmadan *E. coli* enfeksiyonları bazen 3 günlükten büyüklerde görüldüğü, doğumdan 24 saat sonra bile görülebileceği ve kana karışarak koliseptisemi yapabileceği bildirilmektedir (Quinn ve ark., 1994). İmmunokromotografik test kitleriyle *E. coli* (K99)'i tespit etmek amacıyla ülkemizde yapılan çalışmalarda tek başına veya miks olarak % 27,45 (Altuğ ve ark, 2013), % 17 (Al ve Balıkçı, 2012), % 9,4 (İçen ve ark, 2013) oranlarında tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada ise 100 adet neonatal ishallerli buzağıda bu oran *E.coli* tek başına % 26, miks olarak %14 (*E.coli* + Cryptosporidium %1, *E.coli* + Cryptosporidium + Cl. Perfringens %1, *E.coli* + Coronavirus %2, *E.coli* + Rotavirus %2, *E.coli* + Cl. Perfringens %8) bulunmuştur. Ayrıca tek başına *E.coli*'de 2/26 oranında, miks enfeksiyon durumunda ise 4/14 oranında (*E.coli* + Cl. Perfringens 3/14, *E.coli* + Coronavirus 1/14) mortaliteye tespit edilmiştir.

Cryptosporidium spp. enfeksiyonları ile ilgili çalışmalara Dünya'da buzağılarda 1970'li yıllarda başlanmıştır (Fayer, 2005). Ülkemizde ise Cryptosporidium spp. oocistleri buzağılarda 1984 yılında ilk olarak bildirilmiştir (Burgu, 1984). *C. parvum*'un, buzağı ishallerinin en önemli sebeplerinden biri olduğu ve potansiyel zoonotik risk olduğu bilinmektedir (Chalmers ve ark, 2011). Bağırsak epitelinde yaratılan hasar, etkilenen hayvanda sindirilmemiş sütün bağırsak lümeninde fermantasyonu ve emilim bozukluğuna bağlı olarak uzun süren beslenme bozukluğu

ile az ve yavaş büyümeye sebep olur. Bu durum sığır-buzağı yetiştiriciliğinde büyük çapta ekonomik kayıpla sonuçlanır (Nydam ve Mohammed, 2005). Türkiye’ de değişik mevsime ve coğrafi yapıya ait farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda buzağılarda *cryptosporidium spp.* oookistleri, Karacabey harasında % 26,7 (Burgu, 1984), Elazığ’ da % 7,2 (Özer ve ark, 1990), Aydın’ da % 10,7 (Özlem ve ark, 1997), Kars’ta % 25,7 (Arslan ve ark, 2003), Konya’ da % 27,33 (Sevinç ve ark, 2003), Ankara’ da % 35,8 (Sahal ve ark, 2005), Sivas’ ta ise % 8 (Değerli ve ark, 2005) ve %70,3 (Mamak ve ark, 2000), Erzurum’da % 22,8 (Sarı ve ark, 2008), Nevşehir’de % 20,7 (Şimşek ve ark, 2012) oranlarında bulunmuştur. Sunulan çalışmada ise bu oran *cryptosporidium parvum* tek başına % 23, miks enfeksiyon olarak da %12 (*cryptosporidium parvum* + rotavirüs ile miks olarak % 3, *cryptosporidium parvum* + coronavirüs ile miks olarak % 2, *cryptosporidium parvum*+ rotavirüs + coronavirüs %1 , *cryptosporidium parvum* + Cl. Perfringens %4, *cryptosporidium parvum* + E.coli + Cl. Perfringens %1, *cryptosporidium parvum* + E.coli %1) olarak bulunmuştur. Miks enfeksiyonlar değerlendirildiğinde tedavide her zaman diğer etiyolojik ajanlarında göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca sunulan çalışmada 100 adet neonatal ishallerli buzağının 23 tanesinde tek başına *cryptosporidium parvum* tespit edildi ve bu buzağuların yaşları değerlendirildiğinde 4 tanesi 0-7 günlük, 8 tanesi 7-15 günlük, 11 tanesi de 15-30 günlük yaşlardaydı. Ayrıca tek başına *cryptosporidium parvum* bizim çalışmamızda mortaliteye sebep olmamıştır. Miks enfeksiyonlarda ise 3/12 oranında (*cryptosporidium parvum* + rotavirüs 1/12, *cryptosporidium parvum* + coronavirüs 1/12, *cryptosporidium parvum*+ rotavirüs + coronavirüs 1/12) mortaliteye sebep olmuştur. Bu nedenle prognozda enfeksiyonun diğer viral ve bakteriyel ajanlar ile birlikte seyretmesi önem arz etmektedir.

Clostridium perfringens tip C veya D’nin toksinleri ile meydana gelir. Enterotoksemi, süt emen buzağılarda perakut seyirli, nekrotik enteritis, genel toksemi semptomları ile seyreden, öldürücü bir enfeksiyöz hastalıktır. Hastalık sporadik olarak meydana gelir. Fazla miktarda süt içirme, ani yem değişikliği, oral antibiyotik tedavisi, hijyenik şartların yetersiz olması ve soğuk hava hastalığın çıkmasına neden

olan önemli faktörlerdir. Hasta buzağılarda, iştahsızlık, huzursuzluk, kanlı ishal, sancı ve sentral sinir sistemi bozukluklarıyla seyrederek. Hemorajik diyare ve kalp yetmezliği nedeniyle genel durum 24 saat içinde bozulur. Vücut ısısı düşer ve hasta buzağılar ayakta duramayıp yatarlar. Hasta buzağılarda opistotonus şekillenir ve birkaç saat içinde ölüm görülür (Turgut ve Ok, 1997). Kesin tanı, bağırsak içeriğinden toksin izolasyonu ile konulur. Korunmada anneler aşılanmalıdır (Gül, 2006). Yaptığımız çalışmada ise 100 adet neonatal ishallerli buzağıda (1-30 günlük) *Clostridium perfringens* görülme oranı tek başına % 4, miks enfeksiyon olarak da %15 (*Clostridium perfringens* + cryptosporidium parvum ile miks olarak % 4, *Clostridium perfringens* + cryptosporidium parvum + E.coli ile miks olarak % 1, *Clostridium perfringens* + rotavirüs %2, *Clostridium perfringens* + E.coli %8) olarak bulunmuştur. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada 100 adet neonatal ishallerli buzağının (1-30 günlük) 4 tanesinde tek başına *Clostridium perfringens* tespit edildi ve bu buzağuların yaşlarına baktığımızda hepsi 15-30 günlük yaşlardaydı. Ayrıca tek başına *Clostridium perfringens* bizim çalışmamızda $\frac{3}{4}$ oranında mortaliteye sebep olmuştur. Miks enfeksiyonlarda ise $\frac{4}{15}$ oranında (*Clostridium perfringens* + rotavirüs $\frac{1}{15}$, *Clostridium perfringens* + E.coli $\frac{3}{15}$) mortaliteye sebep olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda, 141 ishallerli buzağıdan alınan dışkı örneğinin 17 tanesinde *Clostridium perfringens* tespit edilmiştir (Marina ve ark. 2008). Bu çalışma da ishallerli buzağılarda belirlenen *Clostridium perfringens* oranı (%4) önceki yapılan çalışmada belirlenen orandan (%12,06) daha az olduğu saptandı.

Coronavirus enfeksiyonları 5-30 günlük buzağılarda ishale neden olmaktadır. Coronavirüsler rotavirüslardan farklı olarak bağırsak villuslarının derinlerine kadar ilerleyip kübik epitellerin yassı epitele dönüşmesine neden olurlar. Yassı epitellerin kübik epitellere oranla absorpsiyon yeteneği azdır. Coronavirüsler kalın bağırsaklarada yerleştikleri için su emiliminde azalmaya ve şiddetli ishale neden olurlar. Hastalığın inkubasyon periyodu 19-24 saat arasında değişmektedir (Bilal, 2007). Coronavirüs enfeksiyonları buzağılarda bitkinlik, iştahsızlık ve sarı renkte inatçı diyareye neden olmaktadır. Diyare 2-3 gün devam ederek, şiddetli dehidrasyon ve dolaşım yetmezliğine yol açar. Vücut ısısı genellikle normal sınırlardadır. Oluşan

sekunder enfeksiyonlar klinik semptomların şiddetlenmesine ve ölümlerin artmasına neden olur. Mortalite oranı %50' ye kadar çıkabilir (Turgut ve Ok, 1997).

Yaptığımız çalışmada 100 adet neonatal ishelli buzağının (1-30 günlük) 3 tanesinde tek başına *Coronavirus* tespit edilmiştir. Miks enfeksiyon olarak da %9 (*Coronavirüs*+*Rotavirus* %4, *Coronavirus*+ *cryptosporidium parvum*+ *rotavirüs* %1, *Coronavirus*+ *cryptosporidium parvum* %2, *Coronavirus*+*E.coli* %2) olarak bulunmuştur. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada 100 adet neonatal ishelli buzağının 3 tanesinde (%3) tek başına *Coronavirus* tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ishelli buzağılarda *coronavirus* oranları; Alkan (1998) %18, Erdoğan ve ark. (2003) %1.0 ve Çabalar ve ark. (2007) %1.12 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında Kars (Erdoğan ve ark. 2003) ve Van'da (Çabalar ve ark. 2007) daha önce yapılan çalışmalarla aynı paralelde olduğu görülmüştür. Bu buzağuların yaşlarına baktığımızda 2 tanesi 0-7 günlük, 1 tanesi 7-15 günlük yaşlardaydı. Ayrıca tek başına *Coronavirus* bizim çalışmamızda tek başına mortaliteye sebep olmamıştır. Miks enfeksiyonlarda ise 4/9 oranında (*Coronavirus*+*Rotavirus* 1/9, *Coronavirus*+ *cryptosporidium parvum*+ *rotavirüs* 1/9, *Coronavirus*+ *cryptosporidium parvum* 1/9, *Coronavirus*+*E.coli* 1/9) mortaliteye sebep olmuştur.

Rotavirus enfeksiyonları çoğunlukla 1-8 haftalık buzağılarda sulu, sarı renkli ishelle karakterizedir. İnkubasyon periyodu nispeten kısa ve 15 saatten 3-4 güne kadar değişmektedir. İnsan ve hayvanlarda ishal, depresyon, anoreksi görülür. Kusma, insan ve domuz yavrularında bildirilmiştir. Bazen 39°C'lik bir ateş görülebilir (Rodger ve ark. 1982, Walker ve ark. 1998). Yaptığımız çalışmada ise 100 adet neonatal ishelli buzağının (1-30 günlük) 2 tanesinde tek başına *Rotavirus* tespit edilmiştir. Miks enfeksiyon olarak da %12 (*Rotavirus*+ *cryptosporidium parvum* %3, (*Rotavirus*+*Coronavirus* %4, *Rotavirus*+*Coronavirus*+*Cryptosporidium parvum* %1, *Rotavirus*+ *Clostridium perfringens* %2, *Rotavirus*+ *E. coli* %2) olarak bulunmuştur. Ayrıca yaptığımız bu

çalışmada 100 adet neonatal ishallerli buzağının (1-30 günlük) 2 tanesinde (%2) tek başına *Rotavirus* tespit edilmiştir. Bu çalışmada ishallerli buzağılarda belirlenen *rotavirus* oranının (%2), dünyada (Bendali ve ark. 1999; Naciri ve ark. 1999, Garcia ve ark 2000; Langoni ve ark. 2004; Bartels ve ark. 2010; Izzo ve ark. 2011) %9.6-79.9 ve ülkemizde (Alkan ve ark. 1992; Alkan, 1998; Erdoğan ve ark. 2003; Gülyaz ve ark. 2005; Çabalar ve ark. 2007; Duman ve Aycan 2010) %8.5-47.0 belirlenen aralıklarda olduğu saptandı. Bu çalışmadaki *rotavirus* oranlarının ülkemizdeki Alkan ve ark. (1992)'nin Ankara'da (%26.8), Erdoğan ve ark. (2003)'nin Kars'ta (%26.9) belirledikleri oranlardan daha az olduğu görülmektedir. Bu buzağuların yaşlarına baktığımızda 2 tanesi de 7-15 günlük yaşlardaydı. Ayrıca tek başına *Rotavirus* bizim çalışmamızda tek başına mortaliteye sebep olmamıştır. Miks enfeksiyonlarda ise 4/12 oranında (*Rotavirus*+ *cryptosporidium parvum* 1/12, *Rotavirus*+*Coronavirus* 1/12, *Rotavirus*+*Coronavirüs*+*Cryptosporidium parvum* 1/12, *Rotavirus*+ *Clostridium perfringens* 1/12) mortaliteye sebep olmuştur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Cryptosporidium, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl.perfringens* ve *E.coli* etkenlerine bağlı her sene birçok buzağı ölmektedir. Bunun yanı sıra yapılan tedavi masrafları da ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu da ülke ekonomisine ciddi zararlar vermektedir. Manisa bölgesi (Kula, Salihli ,Gördes, Köprübaşı ve Demirci) 'nde serbest veteriner kliniğime başvuran akut neonatal ishal tespit edilen 100 buzağıda immunokromatografik hazır hızlı test kiti yöntemiyle inceleme yapıldı. Çalışmada yer alan buzağular 1-30 günlük yaşta olup, 85' i holstein , 13'ü simental, , 2' si de mantofon ırkıdır. Bu buzağuların 55'i erkek, 45'i dişidir. 100 adet buzağının 12'sinde incelenen herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 88 buzağıdan 58'unda tek enteropatojen, 30'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 58 buzağının; 26'sinde *E.coli* K99, 23'ünde *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*, 3'ünde *Coronavirus*, 4'ünde *Cl.perfringens*

tespit edilmiştir. İki enteropatojenin olduğu 28 buzağının; 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*, 4'ünde *Cryptosporidium*+*Cl.perfringens*, 3'ünde *Cryptosporidium*+ *Rotavirus*, 4'ünde *Coronavirus*+ *Rotavirus*, 2'sinde *Coronavirus*+ *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*+ *Cl.perfringens*, 2'sinde *Coronavirus*+ *E.coli*, 2'sinde *Rotavirus*+ *E.coli*, 8'inde *E.coli*+ *Cl.perfringens* tespit edildi. 3 enteropatojen tespit edilen 2 buzağının 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*+ *Cl.perfringens*, diğerinde ise *Coronavirus*+ *Rotavirus*+ *Cryptosporidium* tespit edilmiştir.

Çalışmadaki buzağılara, yetiştiricilerden aldığımız anemnezler doğrultusunda ya kendisi tarafından ya da bir veya daha fazla veteriner hekim tarafından tedavi edildiği ve yeterli düzeyde sonuç alınmadığı tespit edildi. Teşhis edilen etiyolojik etkenler doğrultusunda reçete edilen spesifik tedavi yöntemleriyle hem neonatal dönemde ishale bağlı ölümler azaltılabilir hem de yanlış ilaç kullanılması engellenerek bakteriyel etkenlere karşı direnç oluşumu ve gereksiz maliyet ortadan kaldırılabılır.

Yapılan çalışmalarla bu etkenlerin sahada sıklığı tespit edilerek gerekli bilgilendirmeler yapıp, kontrol programları oluşturularak ekonomik olarak verdiği zarar en alt seviyeye indirilmelidir. Bu çalışmalar sonunda gerek veteriner hekimler gerekse çiftçiler bilinçlendirilip daha sağlıklı buzağılar yetiştirilmesi sağlanmalıdır ve bu tip çalışmalara verilen önem artırılarak ülkemizde yetersiz bilgiler bulunan neonatal buzağı ishalleriyle ilgili daha geniş alanda daha fazla materyalle çalışmalar yapılarak daha etkin sonuçlar hedeflenmelidir.

Dehidrasyon ve asidozis ishallerde ölümün en önemli sebebidir (Blood ve ark., 1989; Naylor, 1990). Bu nedenlere bağlı olarak sıvı elektrolit dengesizliği, asidozisin düzeltilmesi ve dehidrasyonun giderilmesi ishallerde buzağuların tedavisinin ana hedefleridir (Blood ve ark., 1989; Hall ve ark., 1992; Naylor, 1990). Emme refleksinin henüz kaybolmadığı ishallerde sadece oral rehidrasyon solüsyonları

etkili olabilir. Ancak bunları kullanırken barsak mukozasından yeterli absorpsiyonun bulunduğundan emin olunmalıdır (Hall ve ark., 1992). Emme refleksinin kaybolduğu olgularda, intravenöz sıvı uygulanması şiddetli dehidrasyon ve asidozlu buzağılarda zorunlu hale gelmektedir (Hall ve ark., 1992; Nappert ve ark., 1997; Naylor, 1990).

Sodyum laktat ve sodyum asetat gibi bikarbonat preparatları özellikle şiddetli buzağı ishallerinde etkili olmadığı, bu duruma bağlı olarak şiddetli dehidre ve asidoz görülen buzağılarda en etkili alkalize preparation bikarbonat olduğu bilinmektedir (Blood ve ark., 1989; Garvey, 1989; Grove-White, 1994; Naylor, 1990). İntersititiel sıvı açığının gidermek ve asidozu tedavi etmek için bikarbonatlı izotonik solusyonlarla beraber, resüsitasyonu sağlayan HSS'lerin ve kolloidlerin birlikte uygulanmasının daha yararlı bir tedavi prosedürü olacağı belirtilmektedir (Beargy, 1994; Blood ve ark., 1989; Grove-White, 1994; Hall ve ark., 1992; Phillips, 1985; Şentürk, 1999; Wall ve ark., 1996; Walker ve ark., 1998; White, 1996).

Klinik saha ortamında neonatal buzağı diyarelerinde dehidrasyon ve asidozis tedavisinde bazı vakalarda fazla miktarda izotonik solusyonların uygulanması gerekebilir. Bu uygulamanın uzun sürmesiyle birlikte, maddi yükü fazladır ve akciğer dokusu ile birlikte başka dokularda da intersititial ödemlerin oluşma neden olabilir. Alkali özellikteki izotonik oral rehidrasyon solusyonu ile beraber, düşük hacimli, intravenöz olarak hipertonic sodyum klorür ve dekstran 70 kombinasyonu uygulamasının daha faydalı, maddi yükünün daha düşük ve pratik olabileceği görüşümdedir.

ÖZET

Manisa Yöresinde Neonatal Buzağı İshalleri Üzerine Etiyolojik Araştırmalar

Ülkemizde sığır yetiştiriciliğinin en büyük sorunlarından biri buzağı ishalleridir. Özellikle *E.coli* ishalleri ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bunun yanı sıra gözden kaçan *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl. Perfringens* tedavi masraflarını arttırmakta hatta geç kalan olgularda buzağuların ölümüne yol açmaktadır. Bu çalışmamızda Manisa bölgesi (Kula, Salihli, Gördes, Köprübaşı ve Demirci) 'nde serbest Veteriner kliniğime başvuran 100 adet ishalleri neonatal buzağıda, etiyoloji ve postnatal mortalite ile ilişkisini tespit etmeye çalıştık. Manisa bölgesi (Kula, Salihli, Gördes, Köprübaşı ve Demirci) 'nde serbest veteriner kliniğime başvuran neonatal ishal tespit edilen 100 buzağıda immunokromatografik hazır hızlı test kiti yöntemiyle inceleme yapıldı. Çalışmada yer alan buzağular 1-30 günlük yaşta olup, 85' i holstein, 13'ü simental, 2' si de mantofon ırkıdır. Bu buzağuların 55'i erkek, 45'i dişidir. 100 adet buzağının 12'sinde incelenen herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 88 buzağıdan 58'unda tek enteropatojen, 30'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 58 buzağının; 26'sinde *E.coli* K99, 23'ünde *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*, 3'ünde *Coronavirus*, 4'ünde *Cl. Perfringens* tespit edilmiştir. İki enteropatojenin olduğu 28 buzağının; 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*, 4'ünde *Cryptosporidium*+*Cl. Perfringens*, 3'ünde *Cryptosporidium*+ *Rotavirus*, 4'ünde *Coronavirus*+ *Rotavirus*, 2'sinde *Coronavirus*+ *Cryptosporidium*, 2'sinde *Rotavirus*+ *Cl. Perfringens*, 2'sinde *Coronavirus*+ *E.coli*, 2'sinde *Rotavirus*+ *E.coli*, 8'inde *E.coli*+ *Cl. Perfringens* tespit edildi. 3 enteropatojen tespit edilen 2 buzağının 1'inde *E.coli*+*Cryptosporidium*+ *Cl. Perfringens*, diğerinde ise *Coronavirus*+ *Rotavirus*+ *Cryptosporidium* tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *E.Coli*, *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cl. Perfringens*, İmmunokromatografik,

SUMMARY

Etiological Investigations on Neonatal Calves in Manisa Region

One of the biggest problems of cattle breeding in Turkey is calf diarrhea. Especially *E.coli* diarrhea causes serious economic losses. *Cryptosporidium*, Rotavirus, Coronavirus, *Cl. Perfringens* increases the cost of treatment and even leads to death of calves in the late cases. In this study, we tried to determine the relationship between etiology and postnatal mortality in 100 neonatal calves with diarrhea in Manisa region (Kula, Salihli, Gördes, Köprübaşı and Demirci). 100 calves with neonatal diarrhea in the Manisa region (Kula, Salihli, Gördes, Köprübaşı and Demirci) were studied by immunochromatographic ready rapid test kit. The calves included in the study were 1-30 days old, 85 were holstein, 13 were simental, and 2 were mantofon. 55 of these calves are male and 45 are female. In 12 of 100 calves, no enteropathogenesis was observed. Of the remaining 88 calves, 58 had only one enteropathogen and 30 had more than one enteropathogen. 58 calves with only one enteropathogen; *E.coli* K99 in 26, *Cryptosporidium* in 23, Rotavirus in 2, Coronavirus in 3, *Cl. Perfringens* were detected. 28 calves with two enteropathogenic; *E.coli* + *Cryptosporidium* in 1, *Cryptosporidium* + *Cl. Perfringens* in 4, *Cryptosporidium* + Rotavirus in 3, Coronavirus + Rotavirus in 4, Coronavirus + *Cryptosporidium* in 2, Rotavirus + *Cl. Perfinges* in 2, Coronavirus + *E.coli* in 2, Rotavirus + *E.coli* in 2, *E.coli* + *Cl. Perfinges* in 8 detected. 3 enteropathogenic detected 2 calves in 1 of *E.coli* + *Cryptosporidium* *Cl. Perfringens* and Coronavirus + Rotavirus + *Cryptosporidium* were found in the other.

Keywords: *E.Coli*, *Cryptosporidium*, Rotavirus, Coronavirus, *Cl. Perfringens*, Immunochromatographic.

KAYNAKLAR

- Al M, Balıkçı E. Neonatal İshalli Buzağılarda Rotavirus, Coronavirus, *E. Coli* K99 ve *Cryptosporidium parvum*'un Hızlı Test Kitleri ile Teşhisi ve Enteropatojen ile Maternal İmmünite İlişkisi. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg. 26(2): 73-78, 2012.
- Aldridge BM, Garry FB, Adams R. Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990). J Am Vet Med Assoc. 203(9): 1324-29, 1993.
- Alkan, F. 1998 Buzağı İshallerinde Rotavirus ve Coronavirusların Rolü. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 45.1.
- Alkan, F., Pulat, H., Yazıcı, Z., ve Burgu, İ. 1992. Ters (reverse) Pasif Hemaglutinasyon Testi ile İshalli Buzağı Gaitalarında Rotavirusların Tespiti. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 39: 238-246.
- Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y. Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromatografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi, 24(3): 123-128, 2013.
- Amstutz HE. Occurrence and Etiology of Infectious Calf Diarrhea. Symposium of Infectious Diarrhea of Calves. JAVMA, 147(12): 1360-1363, 1965.
- Arnold, P., Suter, P.F., Hagen, A.: New aspects of therapy in hypovolaemic and septic shock in small animals. E.J.C.A.P., Vol. 7 (1), 49- 53 (1997).
- Anonim; Erişim Adres: <http://www.cdc.gov/ecoli/general/index.html#what-are-shiga-toxin> Erişim Tarih: 06.11.2015.
- Anonim; Erişim Adres:<http://parasite.org.au/parasite/text/cryptosporidium-text.html>. Erişim tarih: 01.09.2015b

- Arslan, M. Ö., Erdoğan, H. M., Tanrıverdi, S. (2003). Neonatal buzağlarda Cryptosporidiosis' in epidemiyolojisi. 13. *Ulusal Parazitoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, SB6-01*, (s 186), 08-12.
- Arslan, M. Ö., Gıcık, Y., Erdoğan, H. M., Sarı, B. (2001). Prevalence of Cryptosporidium spp. oocysts in diarrhoeic calves in Kars Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.*, 25 (2), 161-164.
- Balatbat, A. B., Jordan, G. W., Tang, Y. J., Silva, J. (1996). Detection of Cryptosporidium parvum DNA in human feces by nested PCR. *Journal of clinical microbiology*, 34 (7), 1769-1772.
- Barnes, J.H., Nolan, K.L., Vaillancourt, P.J. (2008). Colibacillosis. In: Disease of Poultry. Ed: Saif MY, Fadly MA, Glisson RJ, McDougald RL, Nolan KL, Swayne ED. Iowa State: Black well publishing. 12th Ed. p. 691-739.
- Barrgy, T.B.: Veterinary Drug Therapy. Lea and Febiger, Philadelphia, 185-189 (1994).
- Barrington, G. M., Parish, S. M. (2001). Bovine neonatal immunology. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 17 (3), 463-476.
- Bartels, C. J., Holzhauser, M., Jorritsma, R., Swart, W. A., & LAM, T. J. (2010). Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. *Preventive veterinary medicine*, 93(2), 162-169.
- Basoglu A, Çamkerten I, Servinç M. Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement by single radial immunodiffusion. *Israel J Vet Med* 54(1): 9-10, 1999.

- Batmaz, H.: Endotoksemili köpeklerde izotonik, hipertonic ve hipertonic+izotonik sodyum klorür solüsyonlarının etkileri. U.Ü. Vet. Fak. Derg. 15 (1, 2, 3), 113-121, (1998).
- Bellino C et al. Development of a diagnostic diagram for rapid field assesment of acidosis severity in diarrheic calves. J Am Vet Med Assoc. 240(3): 312-316, 2012.
- Bendali F, Bichet H, Schelcher F, Sanaa M (1999). Pattern of diarrhea in newborn beef calves in south-west France. *Vet Res*, **30**, 61-74.
- Berchtold, J. (2009). Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 73-99.
- Berge AC, Lindeque P, Moore DA, Sisco WM. Clinical trial evaluating prophylactic and therapeutic antibiotic use on health and performance of preweaned calves. J Dairy Sci. 88(6): 2166-77, 2005.
- Berkiten, R. (2005). Escherichia. Tıbbi Mikrobiyoloji. Editör: Bozkaya, 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara: sy. 65-69.
- Bezek, D. 1994. Rotavirus Enteritis in Food Animals. The Compendium. Vol 16, No. 2: 391-405.
- Bhat, S. A., Juyal, P. D., & Singla, L. D. (2012). Prevalence of cryptosporidiosis in neonatal buffalo calves in Ludhiana district of Punjab, India. *Asian J Anim Vet Adv*, 7(6), 512-520.
- Bicknell, E., Noon, T.H. (1993). Neonatal calf diarrhea. Anim Care Health Maint. Sy. 19-23.
- Bieber, D., Ramer, S. W., WU, C. Y., Murray, W. J., Tobe, T., Fernandez, R., schoolnik, G. K. (1998). Type IV pili, transient bacterial aggregates, and

virulence of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Science*, 280 (5372), 2114-2118.

- Bilal T. Yenidoğanların İç Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İstanbul. p. 158-69, 2007.
- Bilgehan, H., Bilgehan, H. (2002). *Klinik mikrobiyolojik tanı*. Fakülteler Kitapevi, Barış yayımları. sy. 427-54.
- Birdane, F.M . (2017) Çiftlik Hayvanlarında Kriptosporidiozis İshalleri. *Kocatepe Vet J*; 10(2): 91-98
- Blood, D.C., Radostits, O.M.: *Veterinary Medicine*, 7. Edition, Bailliere Tindall, London (1989).
- Blood, D.C., Radostis, O.M. And Handerson, J.A. 1983. *Veterinary Medicine*, Sixty Edition, Baillere, Tindal, London, U. K.
- Blume, M. (2007). *Klinische. Labordiagnostische und sonographische Untersuchungen an Kälbern mit neonataler Diarrhoe sowie Studien zum Ausgleich der Metabolischen Azidose durch Infusionen von Natriumbikarbonat – Lösungen in die Ohrvene*, Innaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades des Dr. Vet Med. Beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus- Liebig Universität Giessen Giessen, Germany, sy. 276 – 338.
- Boersema SJ, Silva JC, Mee J, Noordhuzien J. *Infectious calf diarrhoea and septicemia in Farm health and productivity management of dairy young stock*. ISBN: 978-90-8686-129-3. First Edition. Netherland Wageningen Academic Publishers, 2010.
- Booth AJ, Naylor JM. Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate. *JAVMA*. 191: 62-68, 1987.
- Botelho, B. A., Bando, S. Y., Trabulsi, L. R., Moreira-Filho, C. A. (2003). Identification of EPEC and non-EPEC serotypes in the EPEC O

- serogroups by PCR–RFLP analysis of the *fliC* gene. *J Microbiol Methods*, 54 (1), 87-93.
- Boyd JW, Baker JR, Leyland A. Neonatal Diarrhoea in Calves. *Vet. Rec.* 95: 310-3, 1974.
- Boyer, A., Chadda, K., Salah, A., Annane, D. (2006). Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 44 (7).
- Boynukara B, Solmaz H, Akgül Y, Aksakal A. Yeni Doğan Buzağlarının Dışkılarında *E.coli* ve *E.coli* K99'un Varlığı İle Neonatal Buzağı İshallerinin Önlenmesinde Oral Spektinomisin (Pentahidrat Dihidroklorit)'in Etkisi. *Bültendif Veteriner Bülten*, 14; 2-5, 2000.
- Bozkaya, E. (2005). Tıbbi Mikrobiyoloji 2, "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları", Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: s. 65-8.
- Brenner, I., Elad, D., Markovics, Grnberg, A., Trainin, Z.: Epidemiological study of neonatal calf diarrhoe in Israel_ A one- year survey of faecal samples. *Isr. J. Vet. Med.*, 48, 113-116 (1993).
- Burgu, İ., Akça, Y., Alkan, F., Özkul, A. ve Karaoğlu, T. 1995. Yenidoğan İshalli Buzağlarda Rotavirusların Electron Mikroskopi (EM), Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) ve Polyacrylamide Gel Electrophoresis (PAGE) Teknikleri ile Çabuk Teşhisi ve Antijenik Karakterizasyonu. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.*, 42: 491-498.
- Burgu, A. (1984). Türkiye'de buzağlarda *Cryptosporidium*'ların bulunuşu ile ilgili ilk çalışmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 31(3):573-85.
- Buttenschoen, K., Radermacher, P., Bracht, H. (2010). Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application. *Langenbeck's archives of surgery*, 395(6), 597-605.
- Cabell, E., J.: Oral electrolyte therapy of acidosis. *Cattle Practice*, 2 (7), 303-314 (1994).

- Cambier, C., Clerbaux, T., Detry, B., Marville, V., Frans, A., Gustin, P. (2005). Effects of intravenous infusions of sodium bicarbonate on blood oxygen binding in calves with diarrhoea. *The Veterinary Record*, 156 (22), 706-710.
- Castro-Hermida, J. A., Pors, I., Otero-Espinar, F., Luzardo-Alvarez, A., Ares-Mazas, E., Chartier, C. (2004). Efficacy of α -cyclodextrin against experimental cryptosporidiosis in neonatal goats. *Vet Parasitol.*, 120 (1), 35-41.
- Chalmers, R. M., Smith, R., Elwin, K., Clifton-Hadley, F. A., & Giles, M. (2011). Epidemiology of anthroponotic and zoonotic human cryptosporidiosis in England and Wales, 2004–2006. *Epidemiology & Infection*, 139(5), 700-712.
- Cho, S., Fossler, C. P., Diez-Gonzalez, F., Wells, S. J., Hedberg, C. W., Kaneene, J. B., Ruegg, P.L., Warnick, L.D., Bender, J. B. (2007). Antimicrobial susceptibility of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from organic dairy farms, conventional dairy farms, and county fairs in Minnesota. *Foodborne pathogens and disease*, 4 (2), 178-186.
- Cho, Y. I., Kim, W. I., Liu, S., Kinyon, J. M., Yoon, K. J. (2010). Development of a panel of multiplex real-time polymerase chain reaction assays for simultaneous detection of major agents causing calf diarrhea in feces. *J Vet Diagn Invest.*, 22 (4), 509-517.
- Cho, Y. I., Yoon, K. J. (2014). An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of veterinary science*, 15 (1), 1-17.
- Clarke, S. C. (2001). Diarrhoeagenic *Escherichia coli* an emerging problem?. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 41(3), 93-98.
- Connor, E. E., Wall, E. H., Bravo, D. M., Evoke-Clover, C. M., Elsasser, T. H., Baldwin, R. L., Walker, M. P. (2017). Reducing gut effects from *Cryptosporidium parvum* infection in dairy calves through prophylactic

- glucagon-like peptide 2 therapy or feeding of an artificial sweetener. *Journal of Dairy Science*, 100 (4), 3004-3018.
- Constable, P.D., Schmall, L.M., Muir, W.W., Hoffsis, G.F., Shertel, E.R.: Hemodynamic response of endoxemic calves to treatment with small - volume hypertonic saline solution. *Am.J. Vet. Res.*, 52 (7), 981-98 (1991).
- Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc.* 212(7): 991- 996, 1998.
- Constable PD. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med.* 18(1): 8- 17, 2004.
- Constable PD. Fluids and Electrolytes. In: Brumbaugh GW, ed. *Clinical Pharmacology. Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice.* Philadelphia, PA: WB Saunders Company. p. 19(3): 1-40, 2003.
- Constable, P. D. (2009). Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 101-120.
- Constable, P.D., General Medicine. In: Radostits O.M., Gay C.C., HinchCliff K.W., Constable, P.D., editors. *Veterinary Medicine.* 10th Edition. Philadelphia, USA, Saunders, 2007. Pp. 51.
- Corke MJ. Economical preparation of fluids for intravenous use in cattle practice. *The Veterinary Record*, 122: 305-7, 1988.
- Cortese, V. S. (2009). Neonatal immunology. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 221-227.
- Coskun A, Sen I, Guzelbektes H, Ok M, Turgut K, Canikli S. Comparison of the effects of intravenous administration of isotonic and hypertonic sodium bicarbonate solutions on venous acid-base status in dehydrated calves with strong ion acidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 236(10): 1098-03, 2010.
- Couture, Y., & Major, R. R. (1989). Resultats sur la mortalite des veaux de type boucherie de la region Abitibi-Temiscamingue. Les principaux problemes

de sante chez le veau. Quebec: Ministere de l'Agriculture, des Pecheries et de l'Alimentation du Quebec. ISO 690

Cullor, J.S., Smith, W.L.: Endotoxin and disease in food animals. *Comp. Cont. Edu.*, 18 (1), 31-37 (1996).

Cunnington, A., Nadel, S. (2008). New therapies for sepsis. *Curr Top Med Chem.*, 8: 603-614.

Current, W.L., Garcia, L.S. (1991). Cryptosporidiosis. *Clinical Microbiological Reviews*, 4(3): 325-358.

Çabalar M, Kaya A, Arslan S (2007). Yeni doğan buzağların ishal olgularında rotavirus ve coronavirus araştırılması. *Vet Bil Derg*, 23 (3-4), 103-106.

Çitil M, Arslan MÖ, Güneş V, Erdoğan HM. Neonatal Buzağı İshallerinde Cryptosporidium ve Eimeria Enfeksiyonlarının Rolü. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 10 (1): 59-64, 2004.

Çitil M, Gökçe E. Neonatal Septisemi. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci.* 4(1): 62-70, 2013.

Debroy, C., Maddox, C. W. (2001). Identification of virulence attributes of gastrointestinal Escherichia coli isolates of veterinary significance. *Animal Health Research Reviews*, 2 (2), 129-140.

Deisingh, A. K., Thompson, M. (2004). Strategies for the detection of Escherichia coli O157: H7 in foods. *J Appl Microbiol*, 96 (3), 419-429.

De Graaf, D. C., Vanopdenbosch, E., Ortega-Mora, L. M., Abbassi, H., & Peeters, J. E. (1999). A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *International journal for parasitology*, 29 (8), 1269-1287.

De Verdier Klingenberg, K., Svensson, L. (1998). Group A rotavirus as a cause of neonatal calf enteritis in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 39 (2), 195-199.

- Değerli, S., Çeliksöz, A., Kalkan, K., Özçelik, S. (2005). Prevalence of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. in cows and calves in Sivas. *Turk J Vet Anim Sci.*, 29 (4), 995-999.
- Delafosse, A., Chartier, C., Dupuy, M. C., Dumoulin, M., Pors, I., Paraud, C. (2015). *Cryptosporidium parvum* infection and associated risk factors in dairy calves in western France. *Prev Vet Med.*, 118 (4), 406-412.
- De Paepe P., Belpaire, F. M., Buylaert, W. A. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clinical pharmacokinetics*, 41(14), 1135-1151.
- De Waele V, Speybroeck N, Berkvens D, Mulcahy G, Murphy TM. Control of cryptosporidiosis in neonatal calves: use of halofuginone lactate in two different calf rearing systems. *Prev Vet Med.* 96(3-4): 143-151, 2010.
- Divers, T. J., Peek, S. F. (2008). *Rebhunn's Diseases of Dairy Cattle*, Saunders Elsevier. *St. Louis*.
- Doneli, G. and Superti, F. 1994. The Rotavirus Genus, *Comp Immun Microbiol Infec Dis.* Vol. 17. No ¾. 305-320.
- Duman R, Aycan AE (2010). Prevalence of rotavirus infections in calves with diarrhea in Konya Region. *J Anim Vet Adv*, 9(1), 136-138.
- Duval, D.: Use of hypertonic saline solutions in hypovolemic shock., *Comp. Cont. Edu.*, 17 (10), 1228-1231 (1995).
- Einarsson E., Ma'ayeh S., Svards S. G. (2016). An up-date on *Giardia* and giardiasis. *Curr. Opin. Microbiol.* 34, 47–52. 10.1016/j.mib.2016.07.019
- Ekici ÖD, Sevinç F, Işık N, Çoşkun A, Sevinç M. İshalli Buzağılarda *Cryptosporidiosis* yaygınlığı. *Eurasian Journal Of Veterinary Sciences* 2011; 123-126.
- Ekik, M. 2002. Konya Bölgesinde Yenidoğan İshalli Buzağılardan Rotavirus Antijenlerinin ELISA ile Belirlenmesi ve Annelerinden Rotavirus

Antikorlarının Tespiti. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Viroloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Konya.

- Ellison, G. W.: Management of the septic abdomen, BSAVA Congress, Birmingham, Proceeding, 50 (1992).
- Estes, M.K., Conner, M.E., Gilger, M.A. and Graham, D.Y. 1989. Molecular Biology and Immunology of Rotavirus Infections. *Immunological Investigations*, 18. (1- 4): 571-581.
- Evans, T. W., Smithies, M. (1999). ABC of dysfunction: Organ dysfunction. *Br Med J*, 318(7198), 1606-1609.
- Ferrazi, M. C., Cardoso, T. C., Dutra, I. S. (2008). Genotyping of *Clostridium perfringens* isolated from calves with neonatal diarrhea. *Anaerobe*, (14): 328-331.
- Fayer, R., Santin, M., Trout, J. M., Greiner, E. (2006). Prevalence of species and genotypes of *Cryptosporidium* found in 1–2-year-old dairy cattle in the eastern United States. *Veterinary parasitology*, 135 (2), 105-112.
- Fayer, R. (2010). Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental parasitology*, 124 (1), 90-97.
- Fayer, R., Santin, M., Xiao, L. (2005). *Cryptosporidium bovis* n. sp.(Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *Journal of parasitology*, 91(3), 624-629.
- Fecteau, G., Smith, B. P., George, L. W. (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 195-208.
- Forbes, B.A., Sahm, D.F., & Weissfeld, A.S. (2007). Laboratory methods in basic mycology. *Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 12th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier*, 629-717.

- Foster, D. M., Smith, G. W. (2009). Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25 (1), 13-36.
- Francis, D. H., Allen, S. D., & White, R. D. (1989). Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli*. *American journal of veterinary research*, 50(6), 822-826.
- Fuente, R., Garcia, A., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Luzon, M., CID, D., Garcia, S., Orden, J.A., Gomez-Bautista, M. (1998). Proportional morbidity rates of enteropathogens among diarrheic dairy calves in central Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 36(2), 145-152.
- Fuente, R., Luzon, M., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Garcia, A., Cid, D., Orden, J. A., Garcia, S., Sanz, R., Gomez-Bautista, M. (1999). *Cryptosporidium* and concurrent infections with other major enteropathogens in 1 to 30-day-old diarrheic dairy calves in central Spain. *Veterinary parasitology*, 80 (3), 179-185.
- Garmendia, J., Frankel, G., Crein, V. F. (2005). Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infection and immunity*, 73 (5), 2573-2585.
- García A, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Orden JA, Cid D, Sanz R, Gómez-Bautista M, De La Fuente R (2000). Rotavirus and concurrent infections with other major enteropathogens in neonatal diarrheic dairy calves in Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 23, 175-183.
- Garcia-Sancez, J., Corral, C., Halaihel, N.G., Simon, M.C., Alonso, J.L., Muzquiz, J.L., Ortega, C. and Girones, O. 1993. Survey of Rotavirus Infection in a Dairy Herd: Comparison Between Polyacrylamide Gel Electrophoresis and Two Commercial Tests. *Veterinary Microbiology*. 34: 321-332.

- Garcia, L. S., Shimizu, R. Y. (1997). Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *Journal of clinical microbiology*, 35(6), 1526-1529.
- Garvey, M., S.: Fluid and electrolyte balance in critical patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 19(6) 1021- 1055 (1989).
- Girbes, A. R., Beishuizen, A., Van Schijndel, R. J. (2008). Pharmacological treatment of sepsis. *Fundam Clin Pharmacol.*, 22(4), 355-361.
- Godden S. Colostrum management for dairy calves. *Vet. Clin North Am Food Anim Pract.* 24(1): 19-39, 2008.
- Gookin, J. L., Nordone, S. K., Argenzio, R. A. (2002). Host responses to *Cryptosporidium* infection. *Journal of veterinary internal medicine*, 16 (1), 12-21.
- Goto, Y., Kurogi, H., Inaba, Y. and Matumoto, M. 1986. Sequential Isolation of Rotavirus from Individual Calves. *Veterinary Microbiology*. 11, 177-184.
- Göbel, E. (1987). Diagnose und therapie der akuten Kryptosporidiose beim kalb. *Tierärztl Umsch*, 42, 863-869.
- Gökçe G, Gökce HI, Erdoğan HM, Güneş V, Çitil M. Investigation of the coagulation profile in calves with neonatal diarrhoea. *Turk J Vet Anim Sci.* 30(2): 223-227, 2006.
- Grinberg, A., Markovics, A., Galindez, J., Lopez-Vllalobos, N., Kosak, A., & Tranquillo, V. M. (2002). Controlling the onset of natural. *The Veterinary Record*, 151, 606-608.
- Grove White DH, White DG. Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in calves: a field study. *The Veterinary Record*, 133: 499-501, 1993.

- Grove-White, D.: İntavenous fluid therapy in neonatal calf, In-Practice. 16(5) 263-266 (1994).
- Grove-white D. Practical intravenous fluid therapy in the diarrhoeic calf. In Pract. 29: 404-8, 2007.
- Guzelbektes H, Coskun A, Sen I. The relationship of dehydration degree with base excess and anion gap in dehydrated calves with diarrhoea. Bull Vet Inst Pulawy, 51: 83-70, 2007.
- Gül Y. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. 3. Baskı. Malatya: Medipres Matbaacılık. 96- 135, 2006.
- Gülyaz V, Hasöksüz M, Özkul A (2005). Türkiye’de yeni doğan ishallerde ilk rotavirus izolasyonu. *Pendik Vet Microbiol Derg*, 35(1-2), 3-6.
- Gülşen N, Umucalılar HD, Buzağuların Beslenmesi ve Beslenme Hastalıkları. Konya S.Ü. Basımevi. 91-100. 2009.
- Günaydın, M. (2004). “Gram Negatif Bakteri infeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı”. Gram Negatif Bakteri infeksiyonları. Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye: s. 45-67.
- Güneş V, Ünver A, Cıtil M, Erdoğan HM. Kars Yöresi Neonatal Buzağı İshallerinde Escherichia Coli Serotip O157 ve Clostridium Perfringens Tip A α -Toksini. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 10(1): 41-45, 2004.
- Hall GA, Jones PW, Morgan JH (1992). Calf diarrhoea, chapter 12. In Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG (Ed): *Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle*, 1st ed. *Blackwell Science Ltd. Oxford*
- Hannes, I. S., Gjerde, B., Robertson, L. (2006). Prevalence of Giardia and Cryptosporidium in dairy calves in three areas of Norway. *Veterinary parasitology*, 140 (3), 204-216.
- Harp, J. A., Goff, J. P. (1998). Strategies for the Control of Cryptosporidium parvum infection in Calves. *Journal of Dairy Science*, 81: 289-294.

- Haskins, S.C.: Management of septic shock. J.A.V.M.A., 200 (12), 1915-1924 (1992).
- Hazer, Y. (2007). Afyonkarahisar bölgesindeki risk gruplarında *Cryptosporidium parvum* araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar
- Hossain, M. T., Siddique, M. P., Hossain, F. M. A., Zinnah, M. A., Hossain, M. M., Alam, M. K., ... & Choudury, K. A. (2008). Isolation, identification, toxin profile and antibiogram of *Escherichia coli* isolated from broilers and layers in Mymensingh district of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 6 (1), 1-5.
- Hunt, J. M. (2010). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). *Clin Lab Med.*, *Clinics in laboratory medicine*, 30 (1), 21-45.
- Irmak K, Güzelbekteş H. Septik şok şüpheli buzağılarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 9(1): 53-57, 2003.
- Izzo MM, Kirkland PD, Mohler FL, Perkins NR, Gunn AA, House JK (2011). Prevalance of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhea. *Aust Vet J*, 89 (5), 167-173.
- Iwabuchi S, Suzuki K, Abe I, Asano R. Comparison of the effects of isotonic and hypertonic sodium bicarbonate solutions on academic calves experimentally induced by ammonium chloride administration. *J Vet Med Sci.* 65(12): 1369-71, 2003.
- Imre, K., Lobo, L. M., Matos, O., Popescu, C., Genchi, C., Darabuş, G. (2011). Molecular characterisation of *Cryptosporidium* isolates from pre-weaned calves in Romania: Is there an actual risk of zoonotic

infections. *Veterinary parasitology*, 181(2), 321-324
doi:10.1016/j.vetpar.2011.04.042.

- İçen H, Arserim NB, Işık N, Özkan C, Kaya A. Prevalence of Four Enteropathogens with Immunochromatographic Rapid Test in the Feces of Diarrheic Calves in East and Southeast of Turkey. *Pak Vet J*, 33(4): 496-499, 2013.
- Jacobi, J. (2002). Pathophysiology of sepsis. *Am J Health-Syst Pharm.*, 59: 3-8.
- Jarvie, B. D., Trotz-Williams, L. A., Mcknight, D. R., Leslie, K. E., Wallace, M. M., Todd, C. G., Peregrine, A. S. (2005). Effect of halofuginone lactate on the occurrence of *Cryptosporidium parvum* and growth of neonatal dairy calves. *Journal of dairy science*, 88(5), 1801-1806.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A. (2001). *Medical Microbiology* 2nd.(eds). Appleton and Large Garden Comp. USA: sy. 249-63.
- Jean, G.S.T., Constable, P.D., Yvorchuk, K.: The clinical use of hypertonic saline solution in food animals with hemorrhagic and endotoxic shock. *Agri-Practice*, 14 (7), 6-11 (1993).
- Joklik, K.W. 1985. *Virology* Second Edition. Appleton Centry Grofts, Norwalk, Connecticut, USA.
- Johnston, S. P., Ballard, M. M., Beach, M. J., Causer, L., Wilkins, P. P. (2003). Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol.*, 41:623–626.
- Kalınbacak A. İshalli Buzağuların Sıvı Sağaltımında Hipertonik SalinDextran ve Oral Elektrolit Solüsyonunun Kullanımı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2003; 50: 113- 118.
- Kariyawasam, S., Johnson, T. J., Nolan, L. K. (2006). The pap operon of avian pathogenic *Escherichia coli* strain O1: K1 is located on a novel pathogenicity island. *Infection and immunity*, 74 (1), 744-749.

- Kasari TR. Metabolic acidosis in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 15(3): 473-486, 1999.
- Kayaalp, S.O.: Rosyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt 2, 7. baskı, Feryal Matbacılık, Ankara, 1460 - 1472 (1995).
- Kayser, F.H. (2002). "Genel Bakteriyoloji". İn: Tıbbi Mikrobiyoloji. Ed: Kayser, F.H., Bienz K.A., Eckert, J., Zinkernagel ,R.M. 9. baskı: Nobel Tıp kitabevleri. s. 138-220.
- Kehl, K. S. C., Cicirello, H., Hayens, P. L. (1995). Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(2): 416-418.
- Khan A, Khan MZ (1991). Aetiopathology of neonatal calf mortality. *J Isl Acad Sci*, 4 (2), 159- 165.
- Khelef, D., Saib, M. Z., Akam, A., Kaidi, R., Chirila, V., Cozma, V., Adjou, K. T. (2007). Epidemiology of cryptosporidiosis in cattle in Algeria. *Revue Méd Vét.*, 158:260-264.
- Kırby, R., Rudloff, E.: The critical need for colloids : Maintaining fluid balance. *Comp. Cont. Edu.*, 19 (6), 705-717 (1997).
- Klein, P., Kleinova, T., Volek, Z., Simunek, J. (2008). Effect of *Cryptosporidium parvum* infection on the absorptive capacity and paracellular permeability of the small intestine in neonatal calves. *Vet Parasitol.*, 152:53–59.
- Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamlioğlu M. İshalli Neonatal Buzağların Prognozu ve Tedavisi. Türk Veteriner Hekimliği 1. Bilim Kongresi 23-25 Eylül Ankara. 1987.
- Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamlioğlu M. İshalli neonatal buzağların prognozu ve tedavisi. Selçuk Üniversitesi Vet Fak. 4(1): 197-212, 1998.

- Kostakioti, M., Stathopoulos, C. (2004). Functional analysis of the Tsh autotransporter from an avian pathogenic *Escherichia coli* strain. *Infection and immunity*, 72 (10), 5548-5554.
- Kurtdede, A.,: Neonatal buzağı enteritisleri'nin per os kullanılan glukoz elektrolit solusyonu (GES) ve glukoz-glisin-elektrolit solusyonu (GGES) sağaltımı üzerinde çalışmalar. A. Ü. Vet. Fak. Derg., 34 (2), 177-186 (1987).
- Lallemand, M., Villeneuve, A., Belda, J., Dubreuil, P. (2006). Field study of the efficacy of halofuginone and decoquinate in the treatment of cryptosporidiosis in veal calves. *Veterinary Record.*, 159:672–676.
- Langoni H, Linhares AC, De Avila FA, Da Silva AV, Elias AO (2004). Contribution to the study of diarrhea etiology in neonate dairy calves in São Paulo state, Brazil. *Braz J Vet Res Anim Sci*, 41, 313-319.
- Larson, R. L., Tyler, J. W. (2005). Reducing calf losses in beef herds. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 21 (2), 569-584.
- Larson, R. L., Tyler, J. W., Schultz, L. G., Tessman, R. K., Hostetler, D. E. (2004). Management strategies to decrease calf death losses in beef herds. *J Am Vet Med Assoc.*, 224 (1), 42-48.
- Lefay, D., Naciri, M., Poirier, P., & Chermette, R. (2000). Prevalence of *Cryptosporidium* infection in calves in France. *Veterinary Parasitology*, 89(1), 1-9
- Lofstedt, J., Collatos, C.: Disorders of sodium balance in diarrheic calves: pathophysiology and treatment. *Comp. Cont. Edu.*, 19 (4), 134- 141 (1997).
- Lorenz I, Fagan J, More SJ (2011a). Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. *Irish Vet J*, 64 (9), 1-6.
- Laurent, F., Mccole, D.F., Echmann, L., Kagnoff, M. F. (1999). Pathogenesis of *Cryptosporidium parvum* infection, *Microbes and Infection*, 2:141 – 148.

- Maden M. 2. Koyun ve Keçi Sağlığı ve Yönetimi Sempozyumu Kitapçığı 2015.
- Mamak, N., Özçelik, S., Değerli, S., Oğuztürk, H., Akın, Z. (2000). Zara (Sivas) yöresi sığırlarında *Cryptosporidium* infeksiyonunun prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 24(4):401-404.
- Mebus, C.A., Kono, M., Underdahl, N.R., Rhodes, M.B. and Twiehaus, M.J. 1971. Cell Culture Propagation of Neonatal Calf diarrhea Virus. *Can. Vet. J.* 12: 69-72.
- Mehlhorn, H., Piekarsk, G. (2002). *Grundriß der Parasitenkunde*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin. 6.Auflage, 516.
- Mele, R., Morales, M. A. G., Tosini, F., Pozio, E. (2004). *Cryptosporidium parvum* of different, developmental stages modulates Host Cell Apoptosis in vitro, *Infection and Immunity – American Society for Microbiology*, 72: 6061 – 6067.
- McAllister, M. M. (2006). Protozoosis of the calf: *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Sarcocystis* and *Neospora*. Proceedings of the 14th World Buiatrics Congress, Nice, France.
- Mccole, D. F., Echmann, L., Laurent, F., Kagnoff, M. F. (2000). Intestinal Cell Apoptosis following *Cryptosporidium parvum* infection, *Infection and Immunity – American Society for Microbiology*, 68: 710 – 713.
- McGuirk SM. Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 24(1): 139-153, 2008.
- McNulty, M.S. 1978. Rotaviruses, *J. Gen. Virol.*, 40: 1-18.
- Mendonça, C., Almeida, A., Castro, A., Delgado, M. L., Soares, S., Costa, J. M. C., Canada, N. (2007). Molecular characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* isolates cattle from Portugal, *Veterinary Parasitology Porto, Portugal: Elsevier*, 61
- Michell, A.R., Brooks, H.W., White, D.G., Wafgstaff, A.J.: The comparative

effectiveness of three commercial oral solutions in correcting fluid, electrolyte and acid-base disturbances caused by calf diarrhoea. *Br. Vet. J.*, 148 (6), 507-528 (1992).

Morar R. Presents Interests in the Etiology, Prophylaxis and Treatment of Neonatal Diarrhoea in Calves. *Buletin USACN-ZMV*. 49: 129-141, 1992.

Morgan, U. M., Xiano, L., Fayer, R., Altaf, A. L., Thompson Andrew, R. C. (2006). Epidemiology and Strain Variation of *Cryptosporidium parvum*. *Cryptosporidiosis and Microsporidiosis*, sy. 116-139.

Muhid, A., Robertson, I., NG, J., Ryan, U. (2011). Prevalence of and management factors contributing to *Cryptosporidium sp.* infection in pre-weaned and post-weaned calves in Johor, Malaysia, *Experimental Parasitology*, 127: 534- 538.

Naciri M, Lefay MP, Mancassola R, Poirier P, Chermette R (1999). Role of *Cryptosporidium parvum* as a pathogen in neonatal diarrhoea complex in suckling and dairy calves in France. *Vet Parasitol*, 85, 245-257.

Nappert, G., Zello, G.A., Naylor, J.M.: Oral rehydration therapy for diarrheic calves. *Comp. Cont. Edu.* 19(8) 181-189 (1997).

Nasir, A., Avais, M., Khan, M. S., Khan, J. A., Hameed, S., Reichel, M. P. (2013). Treating *Cryptosporidium parvum* infection in calves. *The Journal of parasitology*, 99 (4), 715-717.

Nataro, J. P., Kaper, J. B., Robins-Browne, R. O. Y., Prado, V., Vial, P., Levine, M. M. (1987). Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *Pediatr Infect Dis J*, 6 (9), 829-831.

Nataro, J. P., Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.*, 11 (1), 142-201.

Naylor, J. M.: Diarrhea in neonatal ruminants, *Large Animal Internal medicine*, Ed. Smith, B. P., C.V., Mosby Comp., Toronto, 348 - 363 (1990).

- Nguyen, S. T., Nguyen, D. T., LE, D. Q., LE Hua, L. N., Van Nguyen, T., Honma, H., & Nakai, Y. (2007). Prevalence and first genetic identification of *Cryptosporidium* spp. in cattle in central Vietnam. *Veterinary parasitology*, 150(4), 357-361.
- Nydam, D. V., & Mohammed, H. O. (2005). Quantitative risk assessment of *Cryptosporidium* species infection in dairy calves. *Journal of dairy science*, 88(11), 3932-3943.
- O'donoghue, P. J. (1995). *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis in man and animals. *Int. J. Parasitol.*, 25: 139-195.
- O'handley, R. M., Olson, M. E.(2006). Giardiasis and Cryptosporidiosis in Ruminants. Ballweber LR, Smith RA. (Editors), *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice – Ruminant Parasitology*, 22:623 – 639.
- O'hara, S.P., Chen, X. M. (2011). The cell biology of *Cryptosporidium* infection, *Microbes and Infection*, 13:721 – 730.
- Ojeh, C.K. 1984. Isolation and Propagation of Bovine Rotavirus in Cell Culture. *Rev Elev Med. Vet. Pays Trop.* 37. 4: 400-405.
- Ok, Ü. Z., Üner, A., Korkmaz, M. (1995). İmmün yetmezlikte önemi artan parazit hastalıkları. *Türk Parazitoloji Derneği, Ege Üniversitesi, Basımevi No:12, Sy. 98. İzmir.*
- Ok, M., Güler, L., Turgut, K., OK, Ü., Şen, I., Gündüz, I. K., ... & Güzelbekteş H. (2009). The studies on the aetiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of *Escherichia coli* strains by multiplex PCR. *Zoonoses and public health*, 56(2), 94-101.

- Ollivett, T. L., Nydam, D. V., Bowman, D. D., Zambriski, J. A., Bellosa, M. L., Linden, T. C., Divers, T. J. (2009). Effect of nitazoxanide on cryptosporidiosis in experimentally infected neonatal dairy calves. *Journal of dairy science*, 92 (4), 1643-1648.
- Olson, M. E., O’Handley, R. M., Ralston, B. J., Mcallister, T. A., Thompson, R. C. A. (2004). Update on Cryptosporidium and Giardia infections in cattle, *Trends in Parasitology*, 20:185 – 191.
- Omereviç, M., Müştak, HK., Kaya, İB (2017) Escherichia coli Patotiplerinin Virülens Faktörleri Virulence Factors of Escherichia coli Pathotypes. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*.28 (1), 1-6
- Ondrackova, Z., Kvac, M., Sak, B., Kvetonova, D., Rost, M. (2009). Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in dairy cattle in South Bohemia, the Czech Republic. *Vet Parasitol.*, 165(1-2): 141- 4.
- Osterbur, K., Mann, F. A., Kuroki, K., Declue, A. (2014). Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *J Vet Intern Med*, 28 (4), 1141-1151.
- Öcal N, Duru YS, Yağcı BB, Gazyağcı S. İshalli Buzağılarda Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Saha Şartlarında Tanı ve Sağaltımı. *Kafkas Üniv. Vet. Fak Derg.* 12(2): 175-183, 2006.
- Özer, E., Erdoğan, S. Z., Köroğlu, E. (1990). Elazığ yöresinde buzağı ve kuzularda bulunan *Cryptosporidium*'un yayılışı üzerinde araştırmalar. *Turk J Vet Anim Sci.*, 14: 439-45.
- Özlem, M. B., Eren, H., Kaya, O. (1997). Aydın yöresi buzağılarda *Cryptosporidium*'ların varlığının araştırılması. *Bornova Vet Kont Araş Enst Derg.*, 22: 15-22.
- Özkan C, Akgül Y. Neonatal İshalli Buzağılarda Hematolojik, Biyokimyasal ve Elektrokardiyografik Bulgular, Y.Y.Ü. Vet Fak Derg. 15(1-2): 123-129, 2004.

- Özkan, C. (2017). Ishalli Buzağlarda Hiperkalemi ve Tedavi Yaklaşımları. Van Buzağı Hastalıkları sempozyumu, 59-69.
- Pancier, R. J., Thomassen, R. W., Gamer, F. M. (1971). Cryptosporidial infection in a calf. *Vet. Pathol.*, 8: 479-484.
- Papadopoulos, M. C., Davies, D. C., Moss, R. F., Tighe, D., Bennett, E. D. (2000). Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*, 28 (8), 3019-3024.
- Parillo, J. E., Parker, M. M., Natanson, C.: Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann. Intern. Med.*, 113: (3), 227 -242 (1990).
- Parreira, V. R., Gyles, C. L. (2003). A novel pathogenicity island integrated adjacent to the thrW tRNA gene of avian pathogenic *Escherichia coli* encodes a vacuolating autotransporter toxin. *Infection and immunity*, 71(9), 5087-5096.)
- Paraud, C., Chartie, C. (2012). Cryptosporidiosis in small ruminants. *Small Rum Res.*, 103:93–97.
- Paraud, C., Pors, I., Chartier, C. (2010). Evaluation of oral tilmicosin efficacy against severe cryptosporidiosis in neonatal kids under field conditions. *Vet Parasitol.*, 170:149–152.
- Paul, P.S. and Lyoo, Y.S. 1993. Immunogens of Rotaviruses, *Veterinary Microbiology*. 37: 299-317.
- Paul, S., Chandra, D., Tewaria, A. K., Banerjee, P. S., Ray, D. D., Boral, R., Rao, J. R. (2009). Comparative evaluation and economic assessment of coprological diagnostic methods and PCR for detection of *Cryptosporidium* spp. in bovines. *Vet Parasitol.*, 164 (2-4): 291-5.

- Paul, S., Sharma, D. K., Boral, R., Mishra, A. K., Shivsharanappa, N., Banerjee, P. S., Pawaiya, R. V. S. (2014). Cryptosporidiosis in goats; a review. *Adv. Anim. Vet. Sci.*, 2 (3S):49
- Peng, M. M., Xiao, L., Freeman, A. R. (1997). Genetic polymorphism among *Cryptosporidium parvum* isolates: evidence of two distinct human transmission cycles. *Emerg Infect Dis.*, 3(4):567-73 54.
- Phillips, R., W.: Fluid therapy: The best approach for diarrhea. *Agri-Practice*. 6 (3) 22-27 (1985).
- Quinn, P.J., Carter, M.E., Markey, B., Carter, G.R. (1994). *Clinical Veterinary Microbiology*, Mosby-Year book Europe Limited, England pp. 327-344.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD (2006). *Veterinary Medicine: A Textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses*. 10th ed. *Saunders Co, London*.
- Radostits, O. M., & GAY, C. C. (2007). Traumatic reticuloperitonitis In: Radostits, OM, Gay, CC, Hinchcliff, KW, Constable, PD Eds. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 10th edn. *Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA, USA*, 337-352.
- Raghavan, M., Marik, P. E. (2006). Management of sepsis during the early “golden hours”. *J Emerg Med.*, 31 (2), 185-199.
- Reynolds, D. J., Morgan, J. H., Chanter, N., Jones, P. W., Bridger, J. C., Debney, T. G., & Bunch, K. J. (1986). Microbiology of calf diarrhoea in southern Britain. *Veterinary Record*, 119(2), 34-39.
- Rieuxa, A., Parauda, C., Porsa, I., Chartier, C. (2014). Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates from beef calves under one month of age over

three successive years in one herd in western France. *Vet Parasitol.*, 202:171–179.

Rimhanen-Finne, R. (2006). *Cryptosporidium and Giardia: Detection in Environmental and Faecal Samples*. Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland, ISBN: 9789529198085, sy. 12-29

Roberts, J.A., Roberts, M.S., Semark, A., UDY, A.A., Kirkpatrick, C.M., Paterson, D.L, Roberts, M.J., Kruger, P., Lipman, J. (2011). Antibiotic dosing in the ‘at risk’ critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiology*, 11 (1): 1471-1453.

Rodger, S.M., Bishop, R.F. and Homes, I.H. 1982. Detection of a Rotavirus-like Agent Associated with Diarrhea in Infant. *J. Clin. Microbiol* 16, 4, 724-726.

Rombeau, J. L., Takala, J. (1997). Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness. *Intensive care medicine*, 23(4), 476-479.

Rommel, M., Eckert, J., Kutzer, E., Körting, W., Schnieder, T., Boch, J., Supperer, R. (Editors), *Veterinärmedizinische Parasitologie Berlin*, Germany: Parey, ISBN: 3-8263-3178 8, 2000; sy.144-147.

Rigobelo, E. C., Gamez, H. J., Marin, J. M., Macedo, C., Ambrosin, J. A., Ávila, F. A. D. (2006). Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from diarrheic calves. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 58 (3), 305-310.

Rudloff, E., Kirby, R.: the Critical need for colloids: Selecting the right colloid. *Comp. Cont. Edu.* 19 (7), 811-825 (1997).

- Rudloff, E., Kirby, R.: the Critical need for colloids: Administering colloids effectively. *Comp. Cont. Edu.*, 20 (1), 27-43, (1998).
- Sahal, M., Karaer, Z., Yasa, D. S., Cizmeci, S., Tanyel, B. (2005). Cryptosporidiosis in newborn calves in Ankara region: clinical, haematological findings and treatment with Lasalocid-Na. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 112 (6), 203-8.
- Saini, P. K., Ransom, G., Mcnamara, A. M. (2000). Emerging public health concerns regarding cryptosporidiosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (5), 658-663.
- Santin, M., Trout, J. M., Xiao, L., Zhou, L., Greiner, E., Fayer, R. (2004). Prevalence and age-related variation of *Cryptosporidium* species and genotypes in dairy calves. *Veterinary parasitology*, 122(2), 103-117.
- Santin, M., Trout, J. (2008). *Livestock, Cyptosporidium and Cryptosporidiosis*, Fayer R, Xiao L. 2nd Edition, Ed. CRC Press, New York USA, Sy. 451483.
- Sarı, B., Aktaş, M. S., Arslan, M. Ö. (2008). Erzurum yöresinde buzağılarda *Cryptosporidium* türlerinin prevalansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32 (2): 116 - 119, 2008
- Scheutz, F., Strockbine, N. A., Genus, I. (2005). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Volume 2 (The Proteobacteria).
- Schnyder, M., Kohler, L., Hemphill, A., Deplazes, P. (2009). Prophylactic and therapeutic efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal calves. *Veterinary parasitology*, 160(1), 149-154.
- Sen I, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for

treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 234(7): 926-34, 2009.

- Sen I, Guzelbektes H, Yıldız R. Neonatal Buzağı İshalleri; Patofizyoloji, Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Koruma. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.* 4(1): 71-78, 2013.
- Sevinç, F., Irmak, K., Sevinç, M. (2003). The prevalence of *Cryptosporidium parvum* infection in the diarrhoeic and non-diarrhoeic calves. *Revue Med Vet., 154(5)*, 357-362.
- Simmons , R.D., Keefe, T.J. Kılgoire, W.R.: Oral rehydration of neonatal calves and pigs. *Med. Vet. Pract.* 66 395-399 (1985).
- Singla, L., Gupta, M., Singh, H., Singh, S., Kaur, P., & Juyal, P.(2013). Antigen based diagnosis of *Cryptosporidium parvum* infection in faeces of cattle and buffalo calves. *Indian Journal of Animal Sciences*, 83, 1.
- Smith WG. Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*25(1): 55-72, 2009.
- Smith, H.V., Caccio, S.M., Cook, N., Nichols, Rab., Tait, A. (2007). *Cryptosporidium* and *Giardia* as foodborne zoonoses. *Vet. Parasitol.*, 149: 29-40.
- Şahal M, Kurtdede A, Ünseren H, İmren HY, Borkü MK, Özlem MB, Kalınbacak A. Yeni Doğan İshalli Buzağuların Klinik Bulguları ve Asit-Baz Dengesi Dikkate Alınarak Sodyum Bikarbonat ve Elektrolitik Sıvılarla Sağaltımı. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.* 41(3-4): 509-525, 1994.
- Şentürk, S.: İshalli dehidre buzağuların sağaltımında hipertonic sodyum klorür ve dekstran 70 kombinasyonunun etkileri. Doktora tezi 1999 Bursa.
- Şimşek, A. T., İnci, A., Yıldırım, A., Çiloğlu, A., Bişkin, Z., & Düzlü, Ö. (2012). Nevşehir yöresindeki yeni doğan ishallerinde *Cryptosporidiosis*'in

Real Time PCR ve Nested PCR yöntemleri ile saptanması, *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 9(2) 79-87.

Textoris, J., Wiramus, S., Martin, C., Leone, M. (2011). Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 9: 97-09.

Thompson, R. A., Palmer, C. S., O'Handley, R. (2008). The public health and clinical significance of Giardia and Cryptosporidium in domestic animals. *The veterinary journal*, 177(1), 18-25.

Tokgöz, B.S., Özdemir, R., Turut, N., Mirioğlu, M., İnce, H., Mahanoğlu, B., Yoldas, A. , Tuzcu, N. (2013). Adana Bölgesinde Görülen Neonatal Buzağı Enfeksiyonlarının Morbidite ve Mortaliteli ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *AVKAE Derg.*, 3(1),7-14

Torres, A. G., Zhou, X., Kaper, J. B. (2005). Adherence of diarrheagenic Escherichia coli strains to epithelial cells. *Infection and immunity*, 73 (1), 18-29.

Traş B, Yazar E, Elmas M. Veteriner İlaç. Konya: Olgun-Çelik Baskı. p. 125, 2012.

Turgut K, Ok M. Veteriner Gastroenteroloji. Semptomdan Teşhise. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi. İç Hastalıkları A.B.D. Bahçivanlar Basım San. A.Ş. 362-380, 1997.

Tzipori, S.: The aetiology and diagnosis of calf diarrhea. *Vet. Rec.*, 108, 510-514 (1981).

Tzipori, S., Ward, H. (2002). Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. *Microbes and Infection*, 4 (10), 1047-1058.

Uhde, F. L., Kaufmann, T., Sager, H., Albini, S., Zanoni, R., Schelling, E., & Meylan, M. (2008). Prevalence of four enteropathogens in the faeces of

young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *The Veterinary record*, 163(12), 362-366.

Ulutaş, B., Voyvoda, H., Özlem, M. B., Paşa, S. (2001). Cryptosporidiosis' li buzağılarda spiramisinin terapötik etkinliği. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg.*, 27(2), 477-485.

Uyar, Y., Özkan, T. A. (2009). Amebiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiyazis tanısında antijen tarama yöntemlerinin yeri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 33(2): 140-150.

Ünver A, Çıtil M, Atabay Hİ, Otlı S, Şahin M. Yenidoğan Buzağı İshallerinden Salmonella ve Citrobacter Türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 11(1): 51-53, 2005.

Vermunt JJ. Rearing and management of diarrhea in calves to weaning. *Austr Vet J*, 71(2): 33- 41, 1994.

Vincent, J.L., Debacker, D. (2013). "Circulatory shock". *N Eng J Med*, 369, 1726-34.

Viring, S., Olsson, S. O., Alenius, S., Emanuelsson, U., Jacobsson, S. O., Larsson, B., Linde, N., Ugglå, A. (1993). Studies of enteric pathogens and gamma-globulin levels of neonatal calves in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 34 (3), 271-279.

Viu, M., Quilez, J., Sanchez-Acedo, C., Del Cacho, E., Lopez-Bernad, F. (2000). Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural *Cryptosporidium parvum* infections in lambs. *Veterinary parasitology*, 90 (3), 163-170.

Wall, P.L., Nelson, L. M., Guthmiller, L. A.: Cost effectiveness of use of a solution of %6 dextran 70 in young calves with severe diarrhea. *J.A.V.M.A.*, 209 (10), 1714, 1715 (1996).

- Walker, P.G., Constable, P.D., Morn, J. K., Foreman, D.E., Drackley J.H., THURMON, J.C.: Comparison of hypertonic saline -dextran and lactated ringer solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhea. *J.A.V.M.A.*, 213 (1), 113-121 (1998).
- Waltner-Toews, D., Martin, S. W., & Meek, A. H. (1986). An epidemiological study of selected calf pathogens on Holstein dairy farms in southwestern Ontario. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 50(3), 307.
- Ware, L. B., Matthay, M. A. (2000). The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342 (18), 1334-1349.
- Watarai, S., Koiw, M. (2008). Feeding activated charcoal from bark containing wood vinegar liquid (nekka-rich) is effective as treatment for cryptosporidiosis in calves. *Journal of dairy science*, 91(4), 1458-1463.
- Wattiaux, M. A. (2005). Heifer Heifer raising - birth to weaning. Neonatal diarrhea. Babcock Institute for International Dairy Research and Development. 2005.
- Weber, R. A. I. N. E. R., Bryan, R. T., Bishop, H. S., Wahlquist, S. P., Sullivan, J. J., & Juranek, D. D. (1991). Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol.*, 29 (7), 1323-1327.
- Weeren, F.R., Muir, III, W.W.: Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *J.A.V.M.A.*, 200 (12), 1859-1870 (1992).
- Weil, M. H., Henning, R. J. (1979). New Concepts in the Diagnosis and Fluid Treatment of Circulatory Shock: Thirteenth Annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesthesia & Analgesia*, 58 (2), 124-132.

- Weyl-Feinstein, S., Markovics, A., Eitam, H., Orlov, A., Yishay, M., Agmon, R., Shabtay, A. (2014). Effect of pomegranate-residue supplement on *Cryptosporidium parvum* oocyst shedding in neonatal calves. *Journal of dairy science*, 97(9), 5800-5805.
- White, D.G.: Intravenous hypertonic fluid therapy in cattle. XIX. World Buiatrics Cong., 8- 12 July 1996, Edinburgh, Proce. Vol. I, 112-116 (1996).
- Wilson, I. J. (1997). Inhibition and facillation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol.*, 63:3746–3751.
- Wilson, W.R., Sande, M.A. (2001). Urinary tract infections, enterititis caused by *Escherichia coli* and *Shigella* and *Salmonella* species, current diagnosis and treatment in infectious diseases. *Lange Mc Graw Hill*, sy.
- Wudu, T., Kelay, B., Mekonnen, H. M., & Tesfu, K. (2008). Calf morbidity and mortality in smallholder dairy farms in Ada'a Liben district of Oromia, Ethiopia. *Tropical animal health and production*, 40(5), 369-376.
- Xiao, L. (2010). Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: an update. *Exp Parasitol*, 124: 80-9.
- Xiao, L. Feng, Y. (2008). Zoonotic cryptosporidiosis. *FEMS Immunol. Med Microbiol.*, 52: 309-23.
- Yazıcı, Z. ve Akça, Y. 1993. Buzağlarda Rotavirus Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi ve ELISA Testi ile Rotavirus Antijenlerinin İdentifikasyonu. *A. Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi* 40. (2): 231-240. 220-30.
- Yazıcı, Z. 1992. Buzağlarda Rotavirus Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi ve ELISA Testi ile Rotavirus Antijenlerinin İdentifikasyonu. *A. Ü. Sağ. Bil. Enst. Doktora Tezi*.

Yoon, J. W., Hovde, C. J. (2008). All blood, no stool: enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 infection. *J. Vet. Sci.*, 9(3), 219-231.

Zeerleder, S., Hack, C.E., Willemin, W.A. (2005). Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *CHEST Journal*, 128 (4), 2864-2875.