

**Buzağı İshallerinde Escherichia Coli, Cryptosporidium ve Giardia Yaygınlığı**

**İSMAİL ŞEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. FATİH MEHMET BİRDANE**

**Tez No: 2017- 022**

**2017-AFYONKARAHİSAR**

T C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Buzağı İshallerinde Escherichia Coli, Cryptosporidium ve  
Giardia Yaygınlđı**

**İsmail ŞEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE**

**AFYONKARAHİSAR - 2017**

## KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

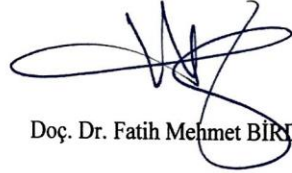
**YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22.12.2017



Prof. Dr. Arif KURTDEDE

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE

Üye



Doç. Dr. Abuzer ACAR

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi İsmail ŞEN'in "Buzağı İshallerinde Escherichia Coli, Cryptosporidium ve Giardia Yaygınlığı" başlıklı tezi .../.../..... günü saat ..... Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliği 'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

Kabul Onay	1
İçindekiler	11
Tablolar Dizini	1V
Şekiller Dizini	V
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	VI
Önsöz	VII
<b>1.GİRİŞ</b>	1
1.1.Cryptosporidium	4
1.1.1.Epidemiyoloji	10
1.1.2.Patogenez	12
1.1.3.Klinik Bulgular	15
1.1.4. Tedavi ve Korunma	17
1.2.Escherichia coli	21
1.2.1.Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC):	24
1.2.1.1.Termolabil enterotoksin	24
1.2.1.2. Termostabil enterotoksin:	24
1.2.2.Enteropatojenik Escherichia coli (EPEC)	25
1.2.3.Vero veya Shiga toksin üreten Escherichia coli (VTEC/STEC/EHEC)	26
1.2.4.Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC)	27
1.2.5.Enteroinvaziv <i>E.coli</i> (EIEC)	27
1.2.6.Diffuz Agregatif Escherichia coli (DAEC)	28
1.2.7.Ekstraintestinal patojenik E. coli patotiplerinin temel özellikleri	29
1.2.8.Buzağlarda kolibasiloz	29
1.2.9.Klinik Belirtiler ve Teşhis	31
1.2.10.Şok	33
1.2.11.Çoklu Organ Yetmezliği (MODS)	34
1.2.12. Tedavi ve Korunma	35
1.3. Giardia	40
1.3.1. G. intestinalis'in Yaşam Döngüsü	45
1.3.2. Patogenez ve Klinik Belirtiler	49
1.3.3. Teşhis	52
1.3.4. Tedavi ve korunma	52
<b>2. MATERYAL VE METOT</b>	55
2.1.Hayvan Materyali	55
2.2.Metot	55
2.2.1.Klinik muayene	55
2.2.2.Gaita örneklerinin alınması	56
2.2.3.Labaratuar analizleri	56
2.2.3.1.Gaita örneklerinde Cryptosporidium, Giardia ve E.coli' tespit	56

edilmesi

**3. BULGULAR**

57

**4. TARTIŞMA**

61

**5. SONUÇ VE ÖNERİLER**

65

**6. ÖZET**

67

**7. ABSTRACT**

68

**8. KAYNAKLAR**

69

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.1.</b> Cryptosporidium cinsine ait sınıflandırma	5
<b>Tablo 1.2.</b> Cryptosporidium mevcut bilgiler ışığında saptanan türler ve yerleştiği konaklar	7
<b>Tablo 1.3.</b> Escherichia coli'nin sınıflandırılması	22
<b>Tablo 1.4.</b> Escherichia coli'nin biyokimyasal özellikleri	35
<b>Tablo 1.5.</b> Giardia etkenlerinin taksonomisi	40
<b>Tablo 1.6.</b> Giardia cinsine ait bilinen tür ve belirleyici özellikleri	42
<b>Tablo 1.7.</b> Giardia duodenalis genetik assemblajlarının konak dağılımı	48
<b>Tablo 3.1.</b> Etkenlere göre buzağılardaki yaş dağılımı	58

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İnsanlarda Cryptosporidium enfeksiyonlarının bulaşma döngüsü	8
Şekil 1.2. Çiftlik hayvanlarında Cryptosporidium'un yaşam döngüsü	9
Şekil 1.3. Cryptosporidium'un yaşam siklusu	9
Şekil 1.4. Cryptosporidium spp. etkenlerinin mikroskopik görüntüsü	10
Şekil 1.5. Diyarejenik E. coli grupları	24
Şekil 1.6. Buzağuların klinik semptomları ve sağlığı göz önünde tutularak dehidrasyonun yüzdesine bağlı değişiklikler	32
Şekil 1.7. G. İntestinalis'in şematik trofozoit şekli	44
Şekil 1.8. G. İntestinalis'in kist formu görüntüsü	45
Şekil 2.1. Anigen Rapid BoviD-5 Ag Test Kiti görüntüsü	56
Şekil 3.1. Tespit edilen ishal etkenlerinin yüzde dağılımı	58
Şekil 3.2. Cryptosporidium ookist asit-fast boyama mikroskop görüntüsü	59
Şekil 3.3. E.coli, Cryptosporidium, Giardia ve negatif test kiti görüntüleri	60

## 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>
ÇOY	Çoklu Organ Yetmezliği
YDP	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma



## 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, Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE hocama içten teşekkürlerimi sunuyorum. Tez aşamasında verdikleri değerli bilgilerden ve desteklerinden dolayı Dâhiliye anabilim dalı hocalarıma, Prof. Dr. Turan CİVELEK ve Doç. Dr. Abuzer ACAR hocama da teşekkürü bir borç bilirim. Yine tez çalışmam da yardım ve desteklerini benden esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Durmuş Fatih BAŞER, Uzm. Vet. Hek. A. Cihat TUNÇ, Vet. Hek. Bülent BOSTANCI, Vet. Hek. İbrahim YILDIRIM, Vet. Hek. Gözde Atik YILMAZ, Vet. Tek. Samet ÇİNKAYA ve Emre KAYA' ya da teşekkürü bir borç bilirim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, tezim boyunca her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime yine tez aşamasında desteklerini eksik etmeyen iş arkadaşlarıma; Vet. Hek. Musa BALKAYA, Vet. Hek. Tolga HELVACI, Vet. Hek. Sabahattin GÜL, Vet. Hek. Hasan ODABAŞOĞLU, Esmâ Eylül GÜMÜŞ'e de içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu proje AKÜ BAPK birimi tarafından 16.SAĞ.BİL.03 proje no ile desteklenmiştir.

## 1.Giriş

Süt işletmelerinin geleceği pek çok faktöre bağlı olmakla beraber, buzağuların ve düvelerin işletmede yerlerini almalarına, verime katılmalarına bağlıdır. Dünyada pek çok gelişmiş çiftlikte bir sığırdan ortalama 4 yavru alınabilmektedir. Yani her sene sürünün 1/4 ünün değiştirilmesi için de gerekenler yapılmalıdır (Bath ve ark., 2012). Bu durumda buzağı kaybı ciddi bir işletme problemidir.

Dünya çapında buzağı kaybı, verimlilik ve ekonomik kayıp demektir. Buzağı ishalleri dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite sebebidir (Wudu, 2008). Sütten kesme döneminden önce görülen buzağı kayıplarının % 75'inin ishalden kaynaklandığı bildirilmektedir (Uhde ve ark, 2008; Bartels ve ark., 2010). İshal, üç aya kadar buzağularda bildirilen en yaygın hastalıklardan biridir (Svensson ve ark., 2003). Ancak son yıllara kadar sütçü damızlık çiftlikleri için ve besi damızlıkçıları için çok büyük bir sorun olarak görülmemiştir (Roderick ve Hovi, 1999).

Buzağı ishalleri hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz etkenlere bağlıdır (Bartels ve ark, 2010; Izzo ve ark, 2011). Virüs, bakteri ve protozoonlar başta olmak üzere çok çeşitli enterik patojenler ishali gelişiminde yer alır. Bazı durumlarda tek bir patojen bile ishale sebep olabilirken, ortak enfeksiyon ishali buzağularda sık gözlemlenir. Her bir patojenin yaygınlığı ya da hastalığın görülmesi çiftliğin bulunduğu alana, çiftliğin yönetim şekline ve sürünün büyüklüğüne göre değişiklik gösterebilir (Cho ve Yoon, 2014). Amerika Tarım Bakanlığının 2008 yılında yayımladığı raporda buzağı ishalleri, sığır üreticilerinin ekonomik kaybının temel sebebi olduğunu belirtmiş ve Amerikan hayvancılığının 2007 Ulusal Hayvan Sağlığı İzleme Sistemi'nin (NAHMS) bildirdiğine göre de süt emen buzağularda ishale bağlı mortalite % 57 olarak bildirilmiştir. Bu durum genellikle 1 aylıktan küçük buzağularda görülür. Yine ishale bağlı mortalite oranı Kore'de % 53,4 olarak tespit edilmiştir (Hur ve ark, 2013). Yıllık buzağı üretiminin 280.000 baş olduğu Norveç'te

2006 yılında buzağı ishaliyle ilişkili olarak oluşan ekonomik kaybın yaklaşık olarak 10 milyon Amerikan doları olduğu tahmin edilmiştir (Osteras ve ark, 2007).

Ülkemizde ise 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 mortalitelerine bakılmıştır. Araştırmanın sonucunda 2001 yılında buzağılarda görülen ishalin morbiditesi % 17,4 iken mortalitesi % 7,7 olarak tespit edilmiş. 2002 yılında ise morbidite % 24,4 mortalite ise % 2,2 olarak bulunmuştur. Neonatal dönemde buzağılarda en çok görülen hastalıkların başında ishal geldiği gözlenmiştir (Erdoğan ve ark, 2009).

Buzağı diyareleri 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; Randhawa ve ark., 2012). Buzağı diyarelerinde stres, kötü hava şartları da önemlidir. Bu durumların yanısıra erken yaş, kalabalık barındırma, yüksek nem, hava sirkülasyonu azlığı/yetersiz havalandırma, farklı yaş gruplarını bir arada barındırmak (Lance ve diğerleri, 1992) buzağı bakıcılarının yetersiz eğitimi enfeksiyonun başlaması ve ağır seyretmesi için risk faktörleridir.

Çoklu enfeksiyöz etkenlerden korunmada hijyen, buzağuların yoğun barındırılması, kolostrum yönetimi, altlık sistemlerine dikkat edilmesi önemli olabilir (Larson ve Tyler, 2005).

Çalışmalar enfeksiyonu başlatan bir ajanın hayvanı diğer patojenlerin etkilerine açık hale getirdiğini göstermektedir. Pek çok araştırmaya göre buzağı ishallerinin en yaygın nedeni rotavirüs olarak gösterilmekte ancak özellikle sütçü işletmeler ve anneden süt emen buzağılarda daha yüksek oranda görüldüğü, ikinci

yaygın etkenin kriptosporidium olduğu ama bunun da sütçü işletmelerden çok besi işletmelerinde yaygın olduğu, koronavirüsün üçüncü yaygın sebep olduğu bildirilmektedir. Salmonella'nın farklı sürülerden gelen karışık beslenen buzağılarda ki salgınlarda ve S. dublin olarak tespit edildiği de iddia edilmektedir (Fagan ve ark, 1995).

Buzağı diyarelerinde en çok karşılaşılan enfeksiyöz etkenler koronavirüs, rotavirüs (grup A), viral diyare virüs (BVDV), Salmonella türleri, *E. coli* (özl. K99 +), *Clostridium* türleri ve *Cryptosporidium* türleri başta sayılabilir (Bhat ve ark, 2012; Quinn ve ark., 1994). İki aydan küçüklerde görülen ishallerde en yaygın görülen etkenlerin *Salmonella* türleri ve *E. coli* K99 +, olduğu bildirilmiştir (Acha ve ark., 2004).

Diyare olan buzağuların 0-4 haftalık yaşta olmak üzere özellikle 0-2 haftada hasta oldukları; % 80'inde enfeksiyöz bir sebep olduğu, pozitif çıkanların % 50'sinde birden fazla etken olduğu, % 31'inde iki etken tespit edildiği bildirilmektedir (Cho ve ark 2012).

Pek çok akut diyare hızla başlar ve bir kaç saat içerisinde dehidrasyon ve metabolik dengesizliklere neden olur. Genellikle bir haftadan küçük buzağılarda *E. coli* (K99 ve F41) çok hızlı dehidrasyon oluşturabilir. Rotavirüs ve kriptosporidium ile karışık olmadıkça *E. coli* enfeksiyonları bazen 3 günden büyüklerde görüldüğü, doğumdan 24 saat sonra görülebileceği ve kana karışarak koliseptisemi yapabileceği bildirilmektedir (Quinn ve ark, 1994).

Buzağı ishallerinde *E.coli* doğumu takip eden 2 günlük süreçte ve çoğunlukla enterik septisemiye sebep olur. İmmünglobulinleri yetersiz alan neonatal buzağılarda septisemik kolibasilloz daha yaygın olarak görülür. Son dönemlerde *C. parvum*'un buzağı ishallerinin etiolojisinde ki önemi artmaya başlamıştır. *C. parvum* ile enfekte

olan buzağlar hiçbir semptom göstermeyeceği gibi, ishal ve dehidrasyonun oluşturduğu semptomları gösterebilir (Beam ve ark, 2009; De Waele ve ark, 2010; Birdane, 2017).

*Giardia duodenalis*'in zoonoz olmasının yanında, yemden yararlanma oranını azaltarak hayvanda gelişme geriliğine ve ishale sebep olarak ekonomik kayıplara yol açması, çiftlik hayvanlarında görülen giardiazise ilişkin incelemelerin günümüzde daha da artış göstermesine neden olmaktadır (O'Handley ve ark, 2003).

### **1.1.Cryptosporidium**

*Cryptosporidium spp.* insanları ve tüm evcil hayvanları genel olarak etki altına alan hücre içi, obligat protozoan özellikte parazitlerdir (Kaske ve Kunz, 2003; Hamnes ve ark, 2006). Apicomplexa şubesinin Coccidia grubunda içinde bulunan *Cryptosporidium* cinsi ilk defa 1895 yılında Clarke tarafından fark edilerek “fare mide epiteli üzerinde yer alan spor kümeleri” şeklinde tarif edilmiştir (Current ve Garcia, 1991; Ok ve ark, 1995). Sığırlarda ise bu enfeksiyona ilk kez 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 birçok 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
<b>Alem</b>	Animalia	
<b>Alt Alem</b>	Protista	Ökaryotik, tek hücreli canlı
<b>Şube</b>	Apicomplexa	Mikrotübüllerden oluşan apikal kompleks yapıları vardır. Veziküler bir çekirdeğe sahiptirler ve tüm türleri parazittir.
<b>Sınıf</b>	Sporozoa	Ookist oluşturma, aseksüel ve seksüel üreme, hücreye giren parazitin kayma kontraksiyon şeklinde hareket gibi özellikleri mevcuttur.
<b>Alt Sınıf</b>	Coccidia	Biyolojik özellikleri merogoni, gametogoni ve sporogoni şeklindedir. Seksüel faz hücre içinde gerçekleşir. Ergin gamontlar küçük olup, çoğu vertebralılarda parazitlenir ve hücre içindedirler.
<b>Takım</b>	Eucoccidia	Merogoni vertebralı konakta olur.
<b>Alt Takım</b>	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.
<b>Aile</b>	Cryptosporidiidae	Konak süreci hücrenin yüzey membranı altında gerçekleşir ve monoksen gelişim mevcuttur. Çıplak 4 sporozoitü olup, ookistleri sporokist içermez. Mikrogametleri flagella taşımaz.
<b>Cins</b>	<i>Cryptosporidium</i>	

**Tablo 1.1.** *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 genellikle *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 semptomlar ya görülmemekte ya da çok nadir olarak görülmektedir (Santi'n ve ark, 2007).

Son dönemlerde tür ayırımında polimerase 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 (Kaske ve Kunz, 2003), bu şekliyle diğer parazitlerden ayrılır ve birbirini izleyen

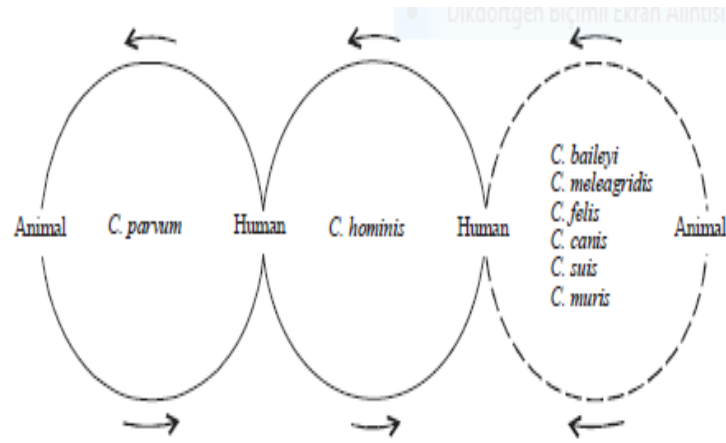
eşeyli ve eşeysiz üremeyele çoğalırlar. Tek bir konakçıda hayat siklusunu tamamladığından monoksen bir parazit olarak sınıflandırılır (De Graaf ve ark, 1999; O'Hara ve Chen, 2011).

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

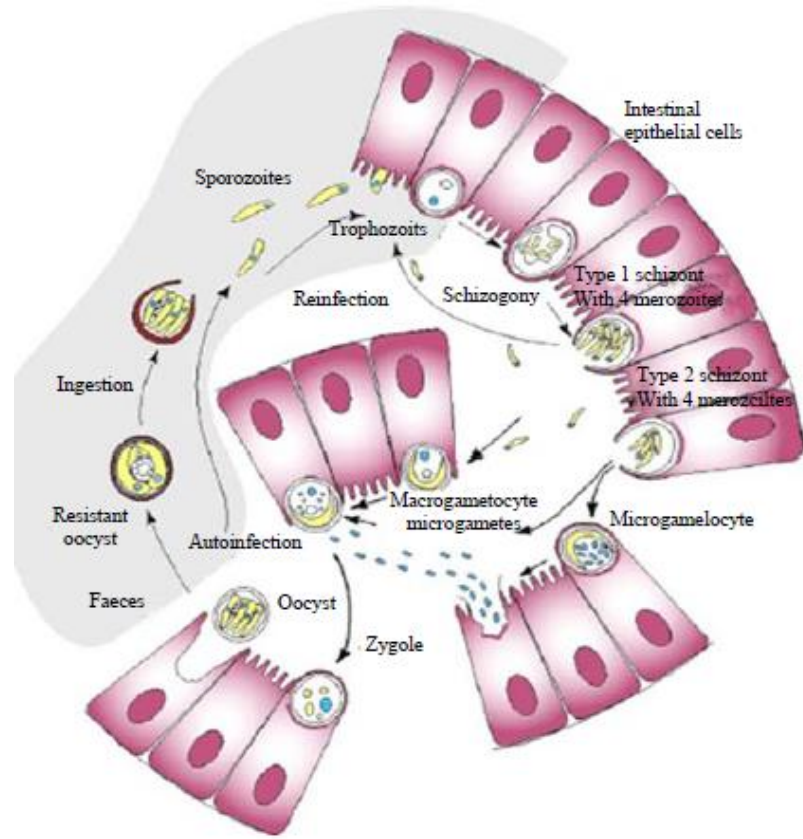
**Tablo 1.2.** Mevcut bilgiler ışığında saptanan *Cryptosporidium* türleri ve yerleştiği konaklar yukarıdaki tablo da gösterilmiştir (Anonim, 2015b).



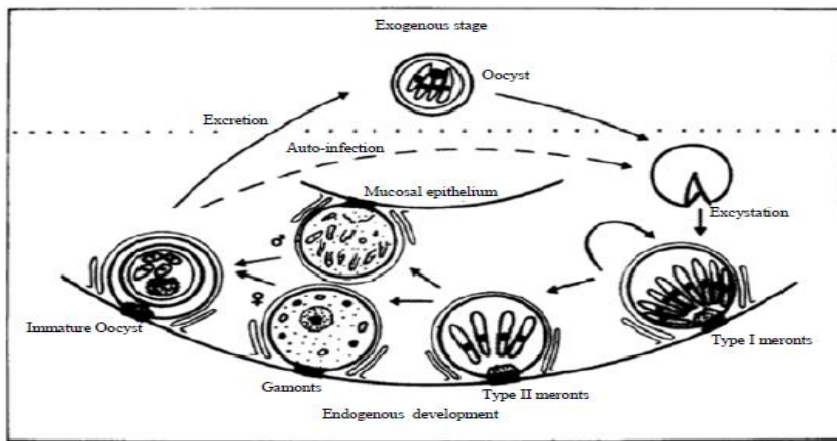
Hareketli ve enfektif sporozoitler serbest kalır ve barsak boşluğuna dökülür. Sporozoitler serbest kaldıktan sonra konağın epitel hücreleri (enterosit) içine girer. Hücre içinde eşeyli ve eşeysiz üreme formları tamamlanarak ookist oluşur. Ookistler bir aydan daha uzun bir süre uygun koşullar altında (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).



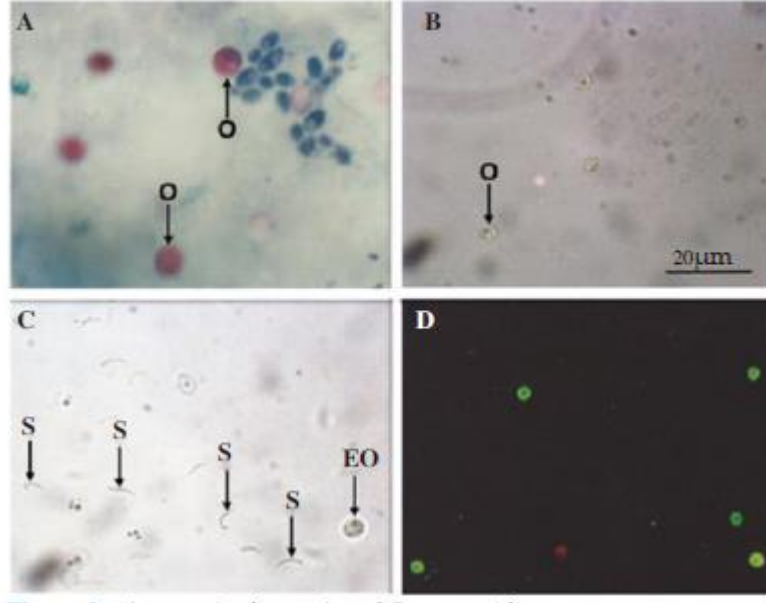
**Şekil 1.1.** İnsanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının bulaşma döngüsü. Kesik çizgili olan dairedeki etkenler nadir gözlenir. (Rimhanen-Finne, 2006)



Şekil 1.2. Çiftlik hayvanlarında *Cryptosporidium spp*'nin yaşam döngüsü (Smith ve ark, 2007)



Şekil 1.3. *Cryptosporidium spp.* yaşam siklusu (O'Donoghue, 1995)



**Şekil 1.4:** *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 antikör boyama, 20x. O=ookist, S=sporozoit, EO=boş ookist

### 1.1.1.Epidemiyoloji

Cryptosporidiosis, neonatal buzağılarda dünya genelinde sık olarak görülen, ishale sebep olan bir hastalıktır. Sığırlarda etkenin görülme sıklığı, 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 (Graaf ve ark, 1999; Lelay 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 en önemli özelliklerinden biri içme ve kullanma sularına uygulanan klorlama işlemine karşı dirençli olup nemli ortamlarda aylarca canlılığını sürdürmesidir. Bu nedenle su yoluyla 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 hızla yayılıp sürü problemi haline gelmesini kolaylaştıran en önemli faktörlerde biri enfektif bir hayvanın 1 gram dışkı 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).

### **1.1.2. Patogenez**

*Cryptosporidium parvum* ince bağırsakların üst kısmında ve kalın bağırsakların bir kısmında bulunabilmektedir ama en çok ileum ve jejunuma 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 yırtılması sonucunda merozoitlerin serbestlenmesi ve diğer enterositlere yayılması sonucu 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 kaybı şekillenebilir (Foster ve Smith, 2009). *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonunda hücre kaybına yol açan 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 yıllardaki 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 enfeksiyondan 48 saat sonra 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 salgılanmanın %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 olduğu 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).

### 1.1.3. Klinik Bulgular ve Tanı

*Cryptosporidium parvum* enfeksiyonunun buzağılarda ki klinik bulguları spesifik olmadığı için viral ya da bakteriyal etkenlerin yol açtığı ishallerle karıştırılabilir. Cryptosporidiosis diğer enfeksiyon kaynağı patojenlerle kıyaslandığında (*E. coli*, Rotavirus ve Coronavirus), daha erken oluşmakta ve daha kısa sürmektedir (Blume 2007). Klinik bulgular; ishal, dehidrasyon, 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 günlük buzağılarda görülmekte (Santin ve ark, 2004; Fayer ve ark, 2006), 5-14 günlük yaştaki buzağılarda ise en sık görülmektedir (Rommel ve ark, 2000; Kaske ve Kunz, 2003; 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, iştahsızlık, 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 küçük hayvanlarda Cryptosporidiosisde yayılımın % 50'den yüksek olmasına karşın, 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 buna eşlik eden metabolik asidoz ve kardiyovasküler kollaps sonucu ölüme yol açabilmektedir (O'Handley ve Olson, 2006; Radostits ve ark, 2007; Thompson ve ark, 2008).

Cryptosporidiosis neonatal buzağı ishallerinin ayırıcı tanısında 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. 2005). 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 insan hekimliğinde 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, kullanılabilir ve epidemiyolojik çalışmalarda önem taşırlar (Tzipori ve Ward, 2002; Divers ve Peek, 2008). PZR yüksek duyarlılığa sahip, güvenli ve hızlı uygulanan bir methodur, PZR tekniğinde DNA'nın purifiye edilmesi karmaşık ve zaman alıcıdır, dışkıda bulunan PZR inhibitörleri ise sonuçlarda büyük problem oluştururlar (Wilson, 1997).

#### **1.1.4. 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, 2013).

Nar sağlık geliştirme özellikleriyle iyi bilinir. Sütte konsantre nar ekstratı verilen yeni doğan holstein buzağularında azalmış ishal ve fekal ookist sayısı, süresi ve yoğunluğu tespit edilmiştir (Weyl-Feinstein ve ark, 2013).

Nekka-rich (10gr) içeren süt ikame yemini 8 hafta aralıkla 4 gün üst üste verilen buzağularında 24 saat sonra düzeldiği, 48 saat sonra dışkı örneklerinde ookist tespit edilmediği, yeni doğan buzağularında, Nekka-rich'in cryptosporidiosis tedavisinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Watarai ve ark, 2007).

Günde 2 kez Nitoxanide (1.5 gr) 5 gün boyunca uygulanması ile buzağuların % 85 inde ookist döküntüleri kesilmişken, plasebo grubundakilerde bu oran % 15 olarak bulundu. Tedavi gören buzağularında dışkı kıvamı iyileşmiş olup ookist saçılım süresi azalmıştır (Ollivett ve ark, 2008). Ancak, başka bir çalışmada

ishalli buzaşılarda kullanılan nitozoxanide'in tedavi ve koruyucu amaçla kullanımı ookist atılımına ve hastalığın klinik Őiddetinin 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 buzaşılardan 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 iyileŐme olduğu belirlenmiştir (Jarvie ve ark, 2005).

Saha koŐullarında 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 sıralanmıŐtır (Nasir ve ark, 2013).

Paromomisinin deneysel enfekte buzaşılarda 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 devam ettiği ve enfeksiyon da azalmanın sağlanamadığı da bildirilmektedir (Grinberg ve ark, 2002).

Kuzu ve oğlaklarda dequinate olumlu etki gösterirken, buzaşılarda 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 cryptosporidiosisli buzağılara Lasalocid sodyumun günde bir defa 3 gün süreyle 15 mg/kg dozda verildiğinde etkili olduğu ve herhangi bir yan etkisinin olmadığı bildirilirken (Göbel, 1997), 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 (Kaufmann, 1996). 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; Kaske ve Kunz, 2003; Foster ve Smith, 2009). Cryptosporidiosisde korunma, buzağıları 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 antikoların 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 (Kaufmann, 1996; 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 kulübe ve barınaklarının, yüksek basınçlı sıcak suyla düzenli olarak yıkanması ve takibinde dezenfeksiyon yapılması gerekmektedir. En etkili dezenfektanların; % 5-10 amonyak, % 6 hidrojen peroksit, % 70 sodyum hipoklorit veya % 10'luk formalin olarak 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).

Temizleme ve dezenfeksiyona ek olarak enfekte ookistlerin taşınması ve bulaşması için en iyi kontrol yöntemi dikkate alınmalıdır (Kaske ve Kunz, 2003; Radostits ve ark, 2007). Zoonotik özelliğinden dolayı çiftlikte çalışan insanların da

dikkatli olması gerekir. Özellikle buzağularla ilgilendikten sonra kişisel hijyen sağlanmalı, 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 (Kaske ve Kunz, 2003). *C. parvum*' a karşı aşı çalışmalarından henüz istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Stres durumunda salgılanan kortizol ve kateşolaminler, bu hastalığa karşı direnci düşürür (Kaske ve Kunz, 2003; Cortese, 2009). Bu nedenle hayvanların yaşamın ilk günlerinde stres faktörlerine maruz kalmaları engellenmelidir.

## **1.2.Escherichia coli**

Alman araştırmacı, bakteriyolog Theodor Escherich tarafından *E. coli* ilk olarak 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).

Günümüzde yapılan sınıflandırma ise 16 ribozomal RNA ünitesindeki 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 1.3.** *Escherichia coli*'nin sınıflandırılması (Cruickshank ve ark, 1975).

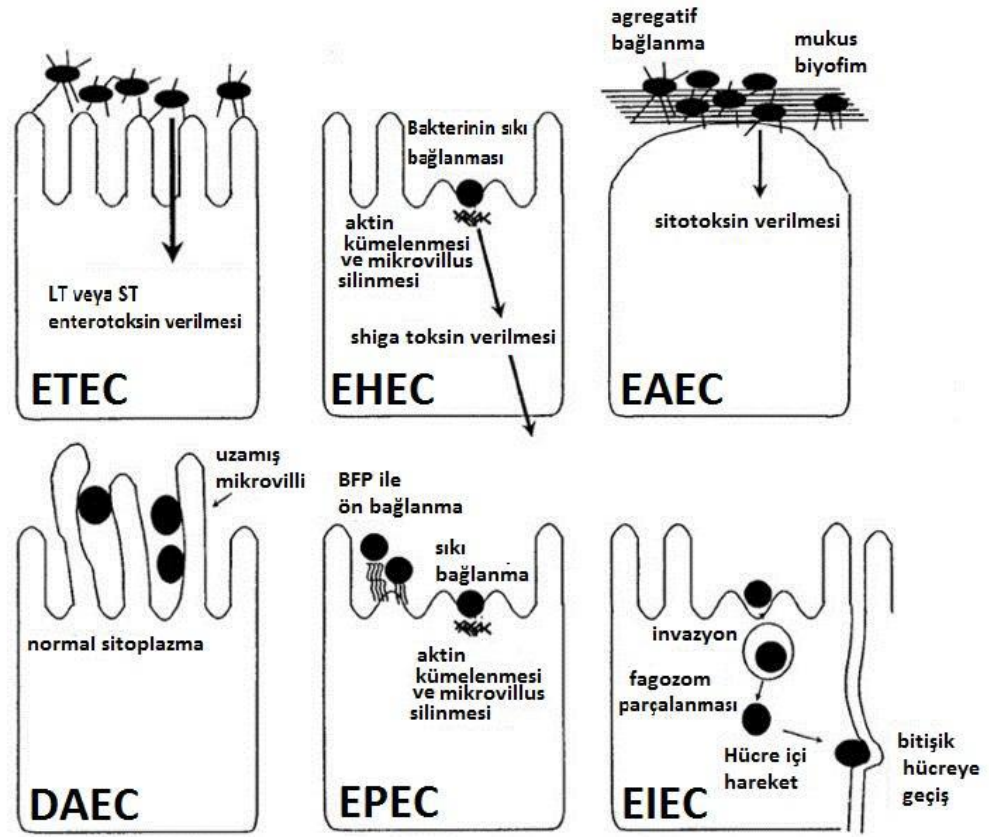
*E.coli* bakterileri Gram negatif boyanan, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerob, çomak şekilli kapsülsüz bakterilerdir. Hücre yapıları bakteriyolojik boyalarla homojen bir şekilde boyanır ve granül içermez ve Logaritmik üreme fazında genellikle tek tek veya ikili duran, 2–6 µm boyutlarında, 1–1,5 µm eninde uçları yuvarlak, düzgün görünümlü basillerlerdir. 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 ciddi enfeksiyonların sebebi olabilirler. 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 sınıflandırılmasında, bakterilerin yüzeyinde bulunan antijenik yapıların çeşitliliği ile alakalıdır. Serotiplendirme için ilk şema Kaufmann tarafından geliştirilmiş ve bu serotiplendirme *E. coli*'nin somatik (O), flagellar (H) ve kapsül (K) antijenlerine göre yapılmaktadır (Kostakioti ve Stathopoulos, 2004). Dış hücre zarını oluşturan O antijeni lipopolisakkarit yapıda, ısıya dirençli yüzey antijenidir. Geçmişten bugüne kadar 180'den fazla farklı O grubu izole edilmiştir. Bu yüzden *E. coli*'nin serotiplendirilmesinde önem taşırlar ve makraaglütinasyon veya mikroaglütinasyon testi ile ortaya konabilirler. 1945 yılında Kauffmann ve Vahlne kapsül antijenini tanımlamak için 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 kompanenti bulunmaktadır (İzgür, 2006). 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 değildir. Günümüze kadar 56 H antijeni tespit edilmiştir (Orskov ve ark,1984). Bir diğer antijen olan fimbrial (F) antijenler, proteinöz moleküler yapılar bilinmeden önce K antijenlerinin L fraksiyonları olarak tanımlanmış, fakat kendi yapılarının ortaya çıkmasıyla K antijeninden ayrılırlar. F antijeni ise tek tek suşları tanımlamakta kullanılmaktadır ve hemaglütinasyon özelliğine göre 2 grupta incelenirler (Parreira ve Gyles, 2003; İzgür, 2006).

*Escherichia coli*'lerde bulunan fimbria antijenlerinin sentezi hem kromozom hem de plazmidler aracılığı ile olurken "O", "K" ve "H" antijenlerinin sentezi sadece bakteri kromozomu tarafından yönetilir (İzgür, 2006). Patojenik suşlarla, patojenik olmayan suşları ayırımında kullanılan tek özellik virülens genleri değildir. *E. coli* suşları ekstraintestinal ve intestinal enfeksiyona neden olanlar olarak ikiye ayrılırlar (Carlton ve ark, 2010).





Şekil 1.5: Diyarejenik *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).

### 1.2.1. Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC):

ETEC, evcil hayvanlarda ishalin en yaygın nedenidir. İlk olarak domuz yavrularının ölümcül enfeksiyonlarında gözlenmiştir. Virülens faktörü olarak ETEC enfeksiyonlarının patogeneğinde birincil rol oynayan etmenler bağırsak epiteline yapışmayı sağlayan fimbrialar, afimbrial adezinler ve enterotoksinlerdir (Torres ve

ark, 2005; Nataro ve Kaper, 1998). Bazı hayvan türleri için 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) olmak üzere iki farklı toksin grubundan en az birini içermektedir (Nataro ve ark, 1987).

**1.2.1.1. Termolabil enterotoksin:** Yüksek moleküllü bir toksin olup 15 dk, 60°C'de inaktive olmaktadır. Termolabil enterotoksin LT-I ve LT-II olmak üzere 2 ana gruba ayrılır (Nataro ve ark, 1987).

**1.2.1.2. Termostabil enterotoksin:** Düşük molekül ağırlıklı bir toksin olup 100°C'de 15 dk içinde inaktif hale gelmektedir. Yapı ve etki mekanizmasına göre ST-I ve ST-II olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Nataro ve ark, 1987).

### **1.2.3. Enteropatojenik Escherichia coli (EPEC)**

Escherichia coli'nin ilk tanımlanan patotipi EPEC'dir. Bebek diyarelerine neden olan önemli bir etken olup tüm hayvanlarda ve insanlarda ishale neden olabilmektedir. EPEC'in temel özelliği bağırsak mukozasında bulunan belirli hücrelere penetre olmasıdır. Membran mikrovilluslarında bulunan lezyonlara ve epitel hücrelerine penetre olarak çeşitli bozukluklara sebep olurlar. Bu grupta bulunan bakteriler ST ve LT üretmezler (Vanessa ve Carlyn,2015; Botelho ve ark, 2003; Torres ve ark, 2005).

Önceleri EPEC suşları O ve H serotipleri temelinde tanımlanırken bugün 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 hücrenin 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 içeren 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).

#### **1.2.4.Vero veya Shiga toksin üreten Escherichia coli (VTEC/STEC/EHEC)**

Shiga toksin üreten *E. coli* ilk defa 1977 yılında keşfedilmiştir. İnsan ve hayvanlarda hastalık oluştururlar. STEC'in rolü sadece domuzların endemik hastalığında belirlenmişken kuzu, buzağı ve köpeklerde hastalık oluşumundaki rolleri tam olarak açıklık kazanmamıştır. Shigatoksinler, bakteriyofajlar tarafından sentezlenerek stx1 ve stx2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. *E. coli*'nin STEC olarak adlandırılmasının nedeni 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 olarak büyük ölçüde benzer olmasıdır. STEC için başka adlandırmalar kullanılmaktadır. Bunlar, VTEC (Verotoksin üreten *E. coli*) ya da EHEC (Enterohemorajik *E. Coli*)'dir (Anonim, 2015; Griffin ve Tauxe 1991).

STEC bağırsak hareketliliğine karşı, bağırsak mukozasına sıkıca tutunarak kendini korumalıdır. Yapışmada ise tek potansiyel faktörün intimin olduğu ve bağır-

sak kolonizasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir. İntimin, bakteri hücresinin dış yapısını oluşturan proteindir, 94- 97 kDa büyüklüğünde olup ve eaf geni ile kodlanır (Kariyawasam ve ark,2006).

STEC suşları plazmidler içerebilirler. STEC içinde birkaç plazmid ile kodlanan faktörler mevcuttur. Fakat plazmidlerin hastalık oluşturmadaki rolü halen tam olarak açıklık kazanmamıştır (Nataro ve ark, 1987).

#### **1.2.5. Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC)**

EAEC ilk kez 1987 yılında 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 kriplerde hücre harabiyeti ve dilatasyona sebep olduğu bildirilmektedir(Clarke, 2001; Forbes ve ark, 2007, Murray ve ark, 2010).

#### **1.2.6. 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 özelliği olup, diğer *E.coli* diyarelerine oranla daha az olarak görölmektedir. Enfeksiyon daha çok kontamine besinlerle bulaşır ve bütün dünyada düşük oranlarda rastlanır. İnsandan insana bulaşma görölmemiştir (Brooks ve ark, 2004; 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 (Brooks ve ark, 2004; Berkiten, 2005).

#### **1.2.7.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 seyrek bir şekilde epitele bağlanırlar ve hücre içi sinyal mekanizmasını aktifleştirirler. Klinik özellikleri ve patogenezi tam olarak açıklanamadığı bildirilmektedir (Wilson ve Sande, 2001). LT ve ST toksinlerini yoktur. EPEC gibi epitel hücrelerine bağlanma plazmidleri yoktur (Yoon ve Hovde, 2008).

#### **1.2.8.Ekstraintestinal patojenik E. coli patotiplerinin temel özellikleri**

Ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC)'ler, sağlıklı 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 yıllarda, bu gruba iki yeni

hayvan patojen grubu daha eklemişlerdir: Meme bezinin enfeksiyonuna neden olan meme patojenik *E. coli* (MPEC) ve rahim enfeksiyonlarına neden olan endometriyal patojenik *E. coli* (EnPEC)'dir (Omerovic ve ark, 2010).

### **1.2.9. 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 ya da hiç kolostrum 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 buzağıkların en önemli hastalıklarındandır (Radostits ve ark, 2007).

Neonatal buzağıklar *E. coli*(K99) enfeksiyonuna karşı doğumu takip eden ilk dört günde çok hassastırlar ve enfeksiyonu kaptıklarında 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<sup>+</sup> antijenini ortaya çıkarır (Francis, 1989).

Yapılan bir araştırmada ishalleri buzağılardan izole edilen 37 *E. coli*'den K99 (% 18.9), F41 (% 18.9), ısıya kararlı enterotoksin a (STA) (% 18.9), Shiga toksini 1 (Stx1;% 13.5) ve Shiga toksini 2( Stx2;% 5.4) ve intimin (% 8.1) genler multipleks PCR ile tespit edildiği bildirilmektedir (Ok ve ark, 2009).

Genellikle iki haftalığa kadar olan döneme kadar görülmekle beraber 5 günlükten küçük buzağılarda daha etkilidir ve enfekte hayvanlar aynı zamanda enfeksiyon kaynağıdır. Morbidite % 30-70 arasında değişirken, mortalite buzağıların ilk 3 günlük sürecinde %50-60 arasında, 8 günlük buzağılarda ise bu oran % 5-10'lara kadar düşmektedir. İnkubasyon periyodu 1-3 gündür (Radostits ve ark, 2007).

Enterotoksin üretimidir *E. coli* suşlarında patojeniteyi belirleyen önemli faktörlerden birisidir. ETEC'ler, 600C'de 30 dk da inaktif hale gelen termolabil toksin (LT) ve 1000C'ye 15 dk dayanabilen termostabil toksin (ST) olmak üzere başlıca iki tip enterotoksin üretmektedirler. Enterotoksin tipi hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Buzağı ve sığırdaki yayılım gösteren suşlarda daha çok LT sentezlenirken; ST sentezi ise türlere göre değişkenlik göstermektedir (DebRoy ve Maddox, 2001; Hossain ve ark, 2007; 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 (Pospischil, 1989).

Buzağılar ağır kontamine çevre şartlarında doğdukları zaman normal yetişkin bağırsak florası oluşmadan önce virüent patojenler 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 fimbriyal antijenleri aracılığıyla ince bağırsak mikrovilluslarının üzerindeki fimbriyalar ile etkileşime girmesi gerekir. Gram (-) bakterilerin kapsülünde yer alan K-antijenleri, hücre duvarında O-

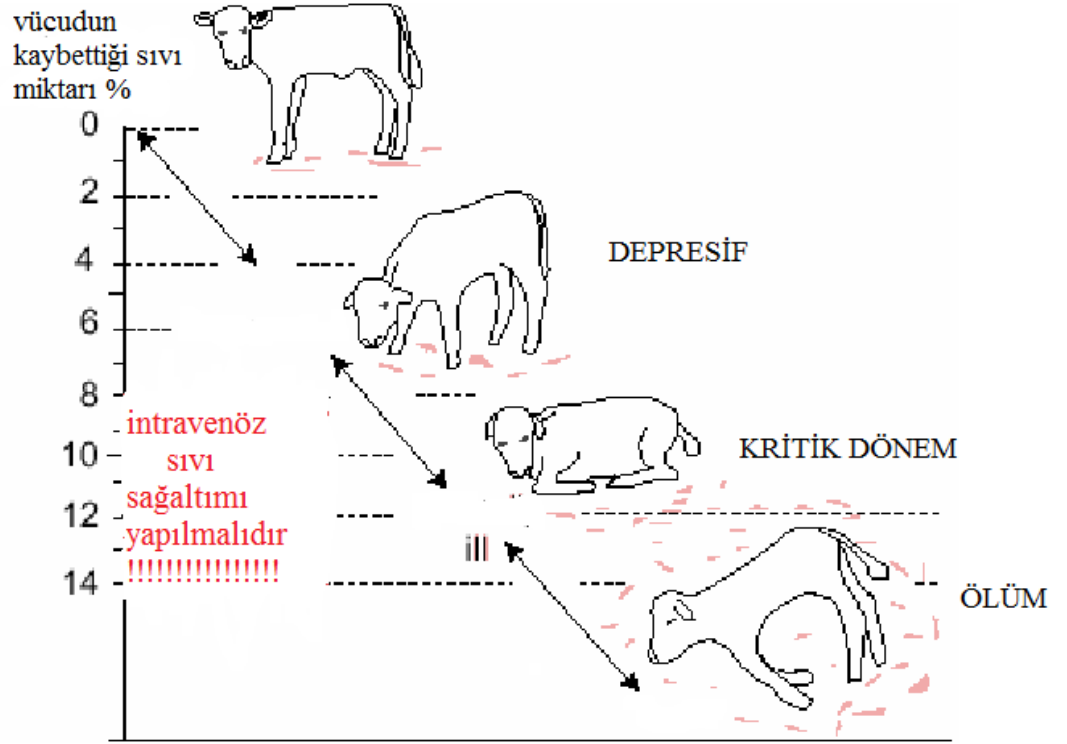
antijenlerinin bulunduğu LPS varlığı ile karakterize olup bu hareketlerini H-antijenlerinin bulunduğu flagellaları ile yaparlar (Foster ve Smith, 2009; Nagy, 2009; Hunt, 2010).

Sepsis ve septik şokun patogenezinde 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).

#### **1.2.10.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, tedavi edilmediği takdirde gittikçe şiddeti artan dehidrasyona ve buna bağlı oluşan elektrolit kaybında artma ve ölümlerle 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.1.6.** Buzağların klinik semptomları ve sağlığı göz önünde tutularak dehidrasyonun yüzdesine bağlı oluşan değişiklikler (Wattiaux, 2005)

İshal olaylarında hayvanlarda önemli derecede sıvı-elektrolit kayıpları oluşmaktadır. İshal sonucu  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$ 'in önemli miktarı dışkı ile kaybolmaktadır. Bu durum buzağlarda kan pH'sı, plazma  $\text{HCO}_3^-$  değeri, Na ve Cl konsantrasyonlarında azalmaya neden olurken, baz açığı ve plazma K konsantrasyonunda artışa neden olur. İshalli buzağlarda aşırı ekstraselüler sıvı kaybına bağlı 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  $\text{H}^+$  iyonlarının hızlı artışı neticesinde metabolik asidoz oluşmaktadır. Buzağı ishallerinde plazmada aşırı artış gösteren  $\text{H}^+$  iyonları intraselüler sıvıya geçerek %98'i hücre içinde bulunan  $\text{K}^+$  iyonlarının ekstraselüler sıvıya geçmesine neden olurlar. Bunun sonucunda da hiperkalemiye meydana gelir (Özkan, 2017).

Sepsisle birlikte ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap sendromuna (SIRS) bağı olarak bir veya çoklu organ yetmezliği ve buna bağı şekillenen klinik ve laboratuvar bulgularında değişiklikler ortaya çıkar (Nyguen ve ark, 2006). İshal, mental değişiklik, durgunluk, müköz membranlarda hiperemi, düşük tansiyon, kalp atım sayısında artış, ekstremitelere 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 değişmeler, lökositoz/lökopeni, trombositopeni, kan şekerinde 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.

### **1.2.11.Şok**

Şok, akut dolaşım yetmezliğinin klinik belirtilerine sebep olan 4 farklı mekanizmadan oluşmaktadır (Weil ve Henning, 1979). Dolaşımdaki hacmin azalması sonucu venöz geri dönüşümündeki azalmalar (iç veya dış sıvı kayıpları) birinci mekanizmadır. İkincisi ciddi aritmiler (ventriküler taşikardi veya ileri derece AV blokları gibi) veya kalbin kontraksiyon gücünde azalmadır (enfarktüs, işemi, miyopati, miyokarditis) . Üçüncü mekanizma ise pnömotoraks, pulmoner embolizm, veya kardiyak tampon sonucu gelişen tıkanmadır. Dördüncü sebep ise vasküler ritmin kaybına bağı dengesiz doku perfüzyonudur (anafilaksi, sepsis veya omurga hasarı sonucu) (Vincent ve DeBacker, 2013).

### 1.2.12.Çoklu Organ Yetmezliği (MODS)

Çoklu organ yetmezliğinin gelişmesi için bir kaç mekanizma öne sürülmüştür. 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). Muhtemelen MODS'un gelişme nedeni oksijen miktarı ve kullanımında azalma, hücresel metabolizmasında değişiklikler ve doku hipoksisine yol açan kardiyovasküler disfonksiyondur. Metabolik asidozis ve oksijen oranındaki azalma sonucu doku hipoksisi ortaya çıkmaktadır (Evans ve Smithies, 1999). Pulmoner disfonksiyon, pulmoner damarların permabilitesindeki artış, pulmoner epitel hasarı, mikrotrombozların gelişmesi, pulmoner ödem ve sürfaktan üretiminde şekillenen azalışa bağlı olarak gelişen inatçı hipoksemi tablosudur (Ware ve Matthay, 2000). Renal disfonksiyon, oliguri ve azotemi gelişmesiyle şekillenir. Akut renal yetmezliği 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 patogeneze 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* enfeksiyonunun çok fazla serotipi bulunduğundan hastalıktan koruma için aşı seçiminde etken identifikasyonu önemlidir. Dışkı ve bağırsak içeriğinden izole edilen patojen *E.coli* suşları direkt floresan antikör tekniği ve ELİSA yöntemiyle teşhis edilir (Bilal, 2007). Buzağı diyaresi durumlarında, Lateks Aglütinasyon Testi, *E.coli* K99<sup>+</sup>'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 test kitleri ile de tanı konulabilir (Çitil ve ark, 2004)

Hareket	+	Metil kırmızısı(MR)	+
Kapsül	-	Voges-proskauer(VP)	-
Glikoz	+	Sitrate	-
Laktoz	+	Jelatin	-
Orto-nitrofenil- $\beta$ -galaktozid(ONPG)	+	Fenilalanin deaminaz	-
Sakaroz	D	Üreaz	-
Şalisin	D	Hidrojen sülfür(H <sub>2</sub> 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 1.4.** Escherichia coli'nin biyokimyasal özellikleri (Jawetz ve ark 2001)

### 1.2.13. 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 İnotropik 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 uygulamasına 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 bulunan *E. coli* bakteri miktarını azaltmak, ikincisi ise muhtemel *E. coli*'ye bağlı olarak gelişen bakteriyemi tedavisi etmektir. İshalleri buzağılarda kullanılacak antibiyotik ajanlar hem güvenli olmalı, hem de ince bağırsakta ve kanda ki *E. coli*'ye karşı etkin olmalıdır (Constable, 2004).

İshalleri buzağılarda Amerika Birleşik Devletlerinde yaygın olarak kullanılan oral antibiyotikler; klortetrasiklin, oksitetrasiklin, amoksisilin, streptomisin, neomisin, sulfametazine ve tetrasiklidir. Sistemik olarak etkilenmiş ishalleri buzağılarda yaygın olarak kullanılan paranteral antibiyotikler ise, flokinolonlar, seftiofur, ampisilin trihidrat veya amoksisilin ve sülfanamidlerdir. Amoksisilin veya ampisilin trihidrat (10 mg/kg dozda intra müküler, 12 saat aralıkla) ve seftiofur (2,2 mg/kg intra müküler/derialtı, 12 saat aralıkla) en az üç gün hasta buzağılara uygulanmalıdır. Florokinolon grubu antibiyotiklerden olan danofloksasin (1,25–2,5 mg/kg, intramüküler, 12 saat aralıkla) ve enroflaksasin (2,5-5 mg/kg, intramüküler, 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).

Glukoz kullanımındaki artma ve iştahsızlık mevcut olması hipoglisemiye yol açar bundan dolayı verilen sıvılar içinde muakkak 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 olarak açığa 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 bağışıklığını, yüksek kaliteli kolostrumun yeterli miktarda ve zamanında verilmesiyle yakından alakalıdır(Barrington ve Parish, 2001).

Yeni doğmuş buzağılara vücut ağırlıklarının yaklaşık %10 ile 12 arasında kolostrumun içirilmesi gerekir. Günlük verilmesi gereken kolostrum miktarının yarısının doğumu takiben ilk 3-4 saat içerisinde, diğer 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).

Kirlenmiş çevreye maruz kalmak buzağı diyaresinin en etkin sebebidir. Her ne kadar mandıracılar bunu zor iş olarak görse de kolay, basit bir çözüm buzağuların yetiştirildiği çevreye patojenlerin yığılmasını engelleyebilir. Doğumdan sonra buzağular kirlenmiş, pis bir ortama doğrudan maruz kalırlar; örn. enfekte hayvanların olduğu, aşırı kalabalık, aynı anda inek-düve buzağılamaları, pislenmiş buzağılama



alanı ve yaşına göre buzağuların ayırımında ki yetersizlik gibi etkenler (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).

### 1.3. Giardia

*Giardia* genusu içinde yer alan organizmaların kamçılı olduğu, insanlar ve diğer memelileri, reptil ve kuşları içine alan oldukça kalabalık bir omurgalı grubunu enfekte eden flagellalı protozondur aynı zamanda İnsanlarda bakteriyel kaynaklı olmayan ishallerde en çok tanımlanan protozondur (Roxström-Lindquist ve ark, 2006; Cotton ve ark, 2011; Thompson, 2004). *Giardia* türlerinin etkili olduğu tüm omurgalılarda ince bağırsaklarda yaşamını sürdürdüğü bildirilmektedir (Ak ve ark, 2007; Cotton ve ark 2011). *Giardia intestinalis*'in, ilk olarak, kronik diyare şikâyeti olan Van Leeuwenhoek'un kendi sulu dışkısına mikroskop altında bakması ile tespit ettiği, sulandırılmamış dışkı örneklerinde ise paraziti tespit edemediği ifade edilmektedir (Ak ve ark, 2007). 1851 yılında ilk kez flagellalı *Giardia*'nın Çek fizikçi Vilem Lambl yapmıştır. Etkeni ishalleri bir çocuk dışkısında saptayan lambl, trofozoit ve kist yapısından oluşan morfolojik özelliklerini tanımlayarak non patojen bir organizma olduğunu iddaa etmiş ve *Cermomonas intestinalis* adını vermiştir (Faubert, 2000).

1888 yılında Blanchard tarafından türe *lamblia* adı verilmiştir (Meyer ve Jarrol, 1980). 1915 yılında ise Charles Wardell Stiles etkenin adını *Giardia* *lamblia* olarak değiştirmiş daha sonra türe *Giardia* *duodenalis* adı verilmiştir. Stiles raporunda etkenin patojen bir mikroorganizma olduğunu yazmıştır (Ford, 2005). Veteriner Hekimlik alanında ise enfekte köpeklerde klinik belirtiler ilk kez 1948 yılında bildirilmiştir (Craigie, 1948).

Âlem	Protista
Alt Âlem	Protozoa
Şube	Sacromastigophora
Alt Şube	Mastigophora
Sınıf	Zoomastigophora
Takım	Diplomonadida
Aile	Hexamitidae
Cins	<i>Giardia</i>
Tür	<i>Lambliia</i>

**Tablo1.5.** *Giardia* etkenlerinin taksonomisi (Adam, 2001; Değerli,2001; Thompson, 2004; Cacio ve ark, 2005; Xiao ve Fayer, 2008)

Parazitin tür ayrımında önceden trofozoitin boyutu, şekli, konak özgülüğü ve orta cismin şekli göz önünde tutularak, 40'a yakın tür ismi belirtilmiştir. Daha sonra ise bu 40 türün orta cismin şekli ve trofozoitinin şekil ve büyüklüğüne bağlı olarak 3 grupta toplanabileceği kararlaştırılmıştır. Son zamanlarda ise emici diskin, vücuda oranı ile orta cismin şekli gibi morfolojik kıstaslara dayanılarak 5 grupta toplanılmıştır. *Giardia* cinsine ait bilinen tür ve belirleyici özellikleri Tablo6'da özetlenmiştir (Değerli 2001; Karaer ve Kar,2010).

TÜR	YERLEŞTİĞİ KONAK	BELİRLEYİCİ ÖZELLİKLER
G. duodenalis	Omurgalılar	Pençe şeklinde orta cisim
G. muris	Kemiriciler	Yuvarlak, küçük orta cisim
G. agilis	Amphibiler	Çomak şeklinde orta cisim
G. psittaci	Papağan ailesindeki kanatlılar	Pençe şeklinde orta cisim Yandan basık kenarlı trofozoit
G. ardeae	Kuşlar	Damla şeklinde nükleus Tek kuyruk kamçısı

**Tablo 1.6.** *Giardia* cinsine ait bilinen tür ve belirleyici özellikleri (Değerli 2001; Karaer ve Kar,2010).

*Giardia* zorunlu anaerop ve monoksen özellikte bir protozondur. Parazitin yaşam döngüsünde trofozoit (vejetatif) ve kist şekilleri bulunmaktadır (Feng ve Xiao 2011). Bunlar; parazit olarak yaşayan vejetatif formu ile enfeksiyonun bulaşmasını sağlayan olumsuz çevre koşullarına karşı dayanıklı olan kist formudur (Görgün 2011).

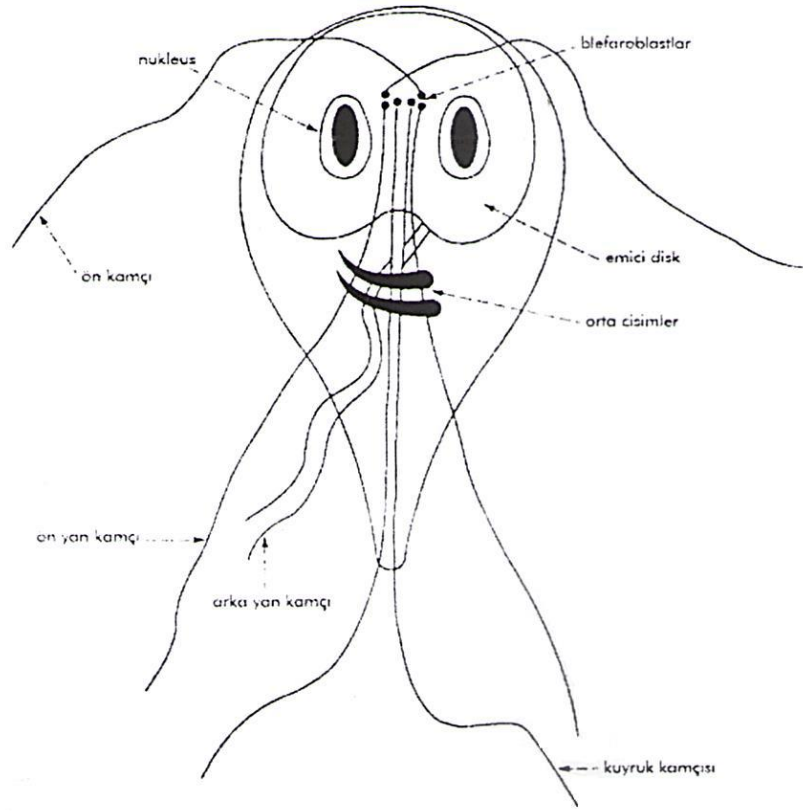
*Giardia intestinalis* (G.intestinalis) 'in neden olduğu giardiosis tüm dünyada ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde en sık rastlanan Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1981 yılında paraziter hastalıklar listesine eklenen önemli protozoon hastalığı olarak kabul edilmektedir (Faubert, 2000; Roxstrom-Lindquist ve ark 2006; Ak ve ark 2007).

*Giardia* buzağı ishallerinde tek başına ya da diğer intestinal patojenleriyle beraber bulunabilmektedir (Xiao ve Herd, 1994; Olson ve ark, 1995; O Handley ve ark, 1999; Huetink ve ark, 2001). Süt işletmelerinde buzağular arasında antiparaziter

tedavi ve geniş çapta dezenfeksiyon uygulamalarına rağmen *Giardia spp.* bulaşması görülebilmektedir (O'Handley ve ark, 2000).

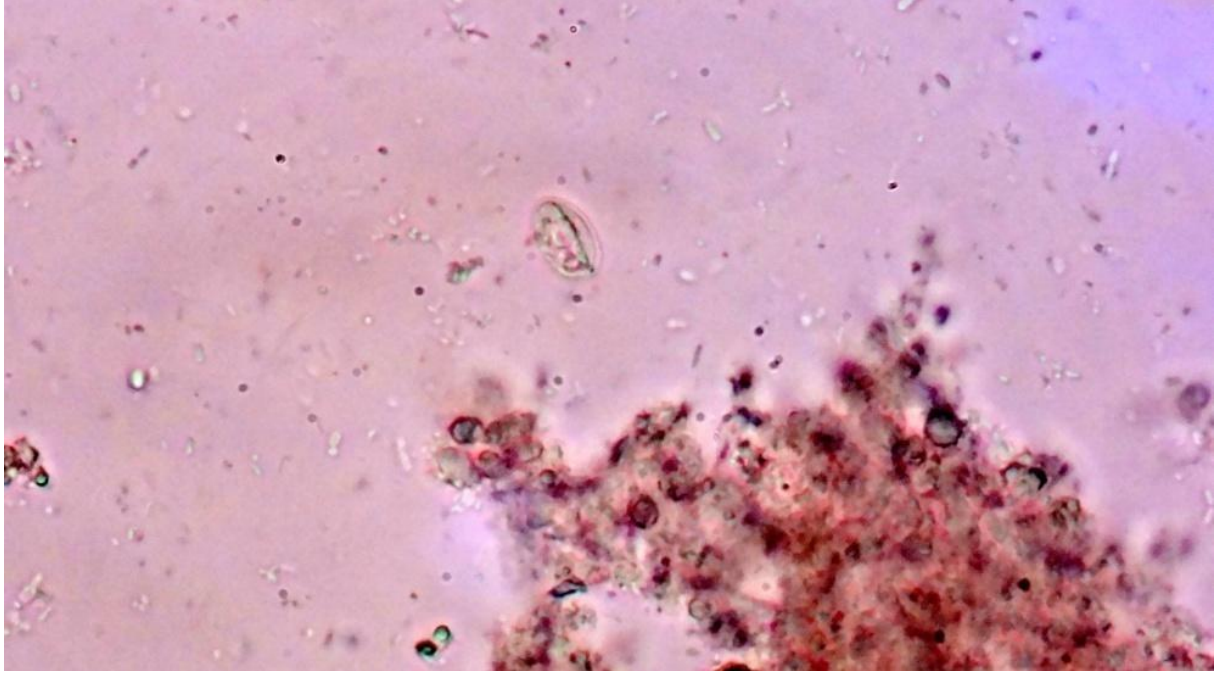
*G. intestinalis*'in vejetatif evresi karakteristik ve ayrı bir morfolojik görüntüye sahip olup, 9-21 µm boyunda, 5-15 µm eninde, 2-4 µm kalınlığında, uzunlamasına ortasından ikiye bölünmüş armut biçiminde, ventral yüzü konkav, dorsal yüzü konveks, dorso-ventral basık olup önden yuvarlak ve geniş, arkaya doğru gittikçe daralmakta ve arka uçta sivri olarak sonlanmaktadır (Schmidth ve Roberts, 1989; Daldal ve Özensoy, 1997).

*Giardia* da hücre içi organeller bulunmaktadır. Mitokondri, peroksizom, glikozomlar, hidrogenozomların olmadığı ve golgi aygıtının da Hexamitidae ailesindeki diğer cinslerde olduğu gibi bulunmadığı bildirilmişse de, son zamanlarda golgi aygıtının varlığına dair deliller saptanmıştır (Unat ve ark., 1995)



**Şekil 1.7.** *G. intestinalis*'in şematik trofozoit şekli (Daldal ve Özensoy, 1997)

Kist formu, 11-14  $\mu\text{m}$  boyunda, 7-10  $\mu\text{m}$  eninde, sıklıkla oval ya da yuvarlak şekildedirler. Olgun kistte 4 nükleus bulunmaktadır ve bunlar çoğu defa bir uçta birikmişlerdir. Kistler çevre şartlarına oldukça dirençli halde bulunurlar. Nemli yüzeylerde haftalarca kalabilirler ve mide ortamında tahrip olmadan yaşamını sürdürebilirler. *G. intestinalis*'in gelişimi için ara konaklara ihtiyacı yoktur. Ağızdan kistlerin alınması ile enfeksiyon bulaşır (Özbilgin, 2006).



**Şekil 1.8.** *G. intestinalis*'in kist formu görüntüsü (Seferoğlu, 2014).

### **1.3.1. *G. intestinalis*'in Yaşam Döngüsü**

*Giardia spp.*'nin bağırsakta eşlenebilen, hareketli, beslenebilen, vejetatif ve çevresel şartlara dayanıklı enfektif özelliği bulunan kist aşaması arasında değişen ara konağa ihtiyaç duymayan direk yaşam çemberi bulunur. Diğer bazı parazitler ya da protozonlar bağırsak kamçılıları sekum ve kolonda bulunmasına karşın *Giardia spp.* trofozoitleri duodenum, jejunum ve ileumda yerleşim göstermektedirler (Bowman, 2009). İnsan ve hayvanlarda 10 kadar kistin alınması enfeksiyona neden olabilmektedir (Rendtorff, 1954). Dışkı ile atılan kistler yiyecek ve içeceklerle uygun bir konak tarafından oral yoldan alınırlarsa parazitin yaşam döngüsü konak omurgalının ince bağırsağında başlamaktadır. *Giardiazisin* hastalık belirtilerinin görülmesi sıklıkla 1-2 hafta arasında olmakta, bununla beraber bir kaç günden altı haftaya kadar süreçlerde değişkenlik gösterebilmektedir (Ortega ve Adam, 1997). Kist duvarının parçalanması ile kist formunun vejetatif forma dönüşmesi sürecine

ekskistasyon olarak isimlendirilir. Özellikle konağın mide asiditesi, ekskistasyon sürecini tetikleyici yönde etkilemekte, bu sayede özellikle duodenumda rüptüre bulunan kist duvarından geriye dört nukleuslu bir sitoplazma kalmakta, bu da hızlı bir şekilde her biri tek nukleus bulunduran dört trofozoite dönüşerek yeni konağın ince bağırsak duvarına yerleşmektedir. Vejetatif formu bulunduğu omurgalı konağın ince bağırsak duvarına emici disk yardımıyla yapışır. Burada nukleus ikiye bölünür ve trofozoit ardından tekrar tutunma süreci başlar. Sonuç olarak çok fazla sayıda trofozoit, konak olan omurgalının ince bağırsak mukoza epiteline invaze olmuş biçimde yaşamlarını sürdürmektedirler. Trofozoitler intestinal mukozadan ayrıldıkça, bağırsak peristaltığının etkisiyle bağırsak içeriği ile birlikte intestinal sistemde sürüklenir ve dışkı ile atılmaktadırlar. *Giardia* trofozoit formunun kist formuna dönüşmesi konakçının ince bağırsağında gerçekleşmekte ve bu süreç zaman almaktadır. Trofozoit formunun kist formuna dönüşmesi enkistasyon olarak isimlendirilmekte ve iki nukleuslu trofozoitin iki nukleuslu kist formuna dönüşümüyle enkistasyon süreci tamalanmaktadır. Daha sonra bu iki nukleusun ikiye bölünmesi ile dört nukleuslu kist formu meydana gelmektedir (Ak ve ark. 2007).

*G. intestinalis* ve *Cryptosporidium parvum* insanlara gerçek bulaşma yolu kontamine olmuş sular aracılığıyla sadece birkaç ülkede çoğunlukla gastrointestinal protozoonlar olarak teşhis edilmiştir (Karanis ve ark. 2006). Bu patojen protozoonla ilgili raporların % 90'ında etkenin su aracılığıyla, %10'unda ise yiyecekler aracılığıyla bulaştığı bildirilmektedir (Rose ve Slifko, 1999; Karanis ve ark, 2007).

Buzağılarda ise kist saçılımı 4 günlük yaşta dışkıda görülebilmesine (Geurden ve ark., 2009) rağmen klinik bulguların 30 günlük yaştan büyüklerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (O'Handley ve ark., 1999; Huetink ve ark., 2001; Trout ve ark., 2004; Geurden vd., 2006). Dışkıda en fazla kist saçılımı 1-3 aylık yaşta (gram dışkıda 105-106 kist) meydana geldiği bildirilmektedir (O'Handley ve ark, 1999; Ralston ve ark, 2003). Özellikle 6 aylık yaştan küçük genç sığırlarda *giardia*

prevalansı %17 (Muhid ve ark. 2012) ve %73 (Olson ve ark, 1997) ve çiftlik düzeyinde %100 lere ulaşabilmektedir Olson ve ark, 1997; Hunt ve ark, 2000; Geurden ve ark, 2010). Sığırlarda en yaygın E gonotipi görülmektedir. Buna karşın zoonoz öneme sahip A genotipi, E gonotipi ile miks enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmektedir (Geurden ve ark, 2008b; Sprong ve ark, 2009).

Kistlerin canlılığı çevre sıcaklığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. 7,6 pH' da temiz musluk suyu içerisine aktarılan kistler laboratuvar ortamında +4°C' de 18 hafta, 24°C' de 14 hafta canlılığını devam ettirebilmektedir. Kistler 37°C' de 3 hafta içinde, 50°C' de ise 12 saat içerisinde canlılığını yitirmektedir. -20°C' deki düşük ısılarda ise tüm kistler 24 saat içinde canlılığını yitirmektedir. Havanın kurutulmasında kistler için olumsuz etki oluşturmuş olup, % 90' ı 24 saat içinde ölmüştür. 24° C' de dışkı içerisinde bulunan kistler ancak bir ayda canlılığını yitirmektedirler (Kasprzak ve ark, 1980). *Giardiasis* dünya genelinde yaygınlığı açısından kistin canlılığını etkileyen bu çevresel koşullar oldukça önemlidir (Hausen ve ark, 2006). Bağırsak peristaltisinin artmasıyla şekillenen şiddetli ishal olgularında, trofozoitler çevreye doğrudan hızlı bir şekilde atılarak kısa zamanda konak dışında canlılığını yitirecek, bundan dolayı diğer hayvanlar ya da insanlar için enfeksiyon tehlikesi olmayacağı bildirilmektedir (Bowman, 2009).

*G. duodenalis* insanlarda ve birçok memeli hayvan da enfeksiyon oluşturan, en sıklıkla görülen türlerden biridir. Genetik ve antijenik analizlere [Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)] göre *G. duodenalis*'in konak tercihlerine göre değişen 7 farklı (A-G) genotipi tespit edilmiş daha sonra bu listeye H genotipi eklenmiştir (Monis ve ark, 1999; Thompson, 2004; Lasek-Nesselquist, 2010; Weese ve Fulford, 2011).



G. Duodenalis genotipi	Önerilen yeni isimlendirme	Konakçı
A1	G. Duodenalis	İnsan, çiftlik hayvanları, kedi, köpek, kunduz, rodentler ve diğer vahşi memeliler
A2	G. Duodenalis	İnsanlar
A3	G. Duodenalis	Hayvanlar ve insanlar
B	G. Enterica	İnsan ve diğer primatlar, köpek, şinşila, fare ve bazı vahşi memeli türleri
C ve D	G. Canis	Köpekler ve diğer kaninler
E	G. Bovis	Sığırlar, keçiler, domuz, koyun ve diğer çift tırnaklı hayvanlar
F	G. Cati	Kediler
G	G. Simondi	Rodentler
H		Fok balığı ve martıda

**Tablo 1.7.** *Giardia duodenalis* genetik assemblajlarının konak dağılımı (Lalle ve ark, 2005; Einarsson ve ark, 2016; Lasek-Nesselquist, 2010; Weese ve Fulford, 2011)

Yakın bir zamanda Kanada'da buzağular üzerinde genotip brlirleme çalışmasında sırasıyla % 4, 6 ve 90 oranlarında B, A ve E genotiplerine yönelik olarak pozitiflik elde edilmiştir (Budu-Amoako ve ark, 2012).

### 1.3.2. Patogenez ve Klinik Belirtiler

Giardiazisin patofizyolojisi incelendiğinde çoğunlukla kist ile kontamine yiyecek veya suyun oral yolla kullanımına bağlı hastalığın oluştuğu bilinmektedir. Kistin konak tarafından oral olarak alınmasını takiben, duodenumda gastrik asit ve pankreatik enzim ile kist açılmakta, serbest kalan 2 trofozoit olgun hale gelmektedir. Bu yapılara genç trofozoit adı verilir ve serbest formda yüzer ya da ventral diskini kullanarak organizmanın epiteline yapışabilir. Trofozoitler intestinal yolda ikiye bölünerek çoğalır ve henüz açıklanamayan bir mekanizma ile kist formunu alır (Ankarklev ve ark, 2010).

Bağırsak mukozası trofozoitlerle yoğun istilalara bağlı belirsiz bozuklukları tolere edebilirler. Ancak bağırsaklarda oluşan enterositlerin yoğun imhası, epitelyum bozuklukları, vilus atrofileri, propria katmanının yangısal değişiklikleri, emilme ve sindirim bozuklukları gibi şikayetlerde ortaya çıkabilir. (Karaer ve Kar, 2010)

*Giardia spp.* kistinin 10 tanesi kadarının sindirimi *giardiazise* neden olabilmekte ve enfeksiyon kontamine gıda ya da suyun gıdanın feka-oral yol ile alımı sonrası atılım göstermektedir (Mark-Carew ve ark, 2010).

*Giardia* ailesinin virulansı, alınan kist sayısı, konağın yaşı ve konağın enfeksiyon sırasında immün sistemin durumu klinik görünümünde değişimlere sebep

olmaktadır (Schnorr ve Pearson, 1984; Einarsson ve ark, 2016). G. Duodenalisin spesifik yüzey proteinleri ve değişken niteliklere sahip farklı popülasyonlar oluşturduğu görülmüştür. Konak bağırsağında bunlara karşın antikor olarak ıg A üretirler.

Bununla beraber konağın oluşturduğu immun yanıtın, enfeksiyon etkenlerinin ilk gelişme şekilleri ile bağırsakta bulunan giardia etkenlerinin spesifik yüzey proteinlerini değiştirenler kurtulur. Akut enfeksiyonlar konağın oluşturduğu yanıtlara bağlı olarak etkili bir biçimde kontrol altına alınır ya da sonlandırılırlar. Bu olaylarda rol oynayan mekanizmanın T hücreye bağlı oluştuğu görülmüştür.

Giardiosiste görülen diyare ve yağlı gaitanın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, bunu açıklayabilmek için bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Bunların; intestinal epitel hücrelerinin apoptozisinde artış, mukozanın ve mukozal epiteldeki kanalların çok sayıda parazit tarafından mekanik olarak tıkanması; parazitin ve konağın besin için yarışmaya girmesi; fırça epiteli ve mikrovillus yapısında bozulma; parazitin salgıladığı bir toksinin bağırsaklar üzerine etkisi; yağ emilimi için gerekli bağırsak içi komponentlerin bozulması ve artan mukus sekresyonu; olabileceği düşünülmektedir (Ketelaris ve ark, 1991; Alkan, 1997; Cotton ve ark, 2011).

Diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarında lamina propriada oluşan inflamatuvar değişikliklerin giardiosiste de olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda ince bağırsak mukozasında artan anti CD4 veya lektin antikorlarının T hücresi aktivitesinde artışa sebep olduğu ve bununda villöz atrofiye yol açtığı düşünülmektedir. Giardiosiste spesifik *Giardia* antiijenleri veya *Giardia* lektininin, T hücre aktivitesinin artmasına doğrudan etkisi bildirilmektedir. Artan lenfositlerle birlikte, bölgeye göç eden mast hücrelerinin yol açtığı lokal anaflaktik etkilerin de giardiosisteki inflamatuvar yanıtı daha da belirginleştirdiği ifade edilmektedir. Bütün

bu bahsedilen mukozal etkilerin immün sistemi baskılanmış kişilerde çok daha ciddi olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (Markel ve ark, 1992; Ak ve ark, 2007).

*Giardia* ile enfekte bireyler semptom göstermeden taşıyıcı olarak, akut veya kronik diyare oluşabileceği, immün sisteminin bu klinik farklılıklarda önemli rol oynadığı ifade edilmektedir. İmmün sistemi sağlam kişilerde *giardia* enfeksiyonunun aslında kendi kendini sınırlayabildiği, semptom olarak; genellikle ishal, karın ağrısı, şişkinlik, mide bulantısı, kusma şeklinde olduğu, bu semptomların zayıflamaya ve anoreksiye yol açabileceği ifade edilmektedir (Cotton ve ark 2011).

Evcil hayvanlarda giardiosis sıklıkla asemptomatik olarak seyrederek. Genellikle genç hayvanlarda çoğu zaman kronik kataral ve araklı ishale bazen de akut olarak seyrederek. Kedi ve köpeklerde mukuslu ve yağlı, ince lapadan sulu dışkıya kadar değiştiği, seyrek olarakta dışkıda kan olduğu görülür ve kusmada vardır. Atlarda ise bugüne kadar birkaç kez giardiosis vakası bildirilmiş olup iştahsızlık ve kronik ishal dışında semptom görülmemiştir. *G. Duodenalis* enfeksiyonları çinçilalarda sıklıkla görülmektedirler (Karaer ve Kar, 2010)

Hem ruminant deneysel modellerinde (Ruest ve ark, 1997; Koudela ve Vitovec, 1998) hem de fare modellerinde (Buret ve ark, 1991) azalan emilme yeteneği ve fırça uçlarının enzim yetersizliklerinin birlikte etkisi, malabsorptif ishal ve düşük kilo alımı ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Özellikle genç bireyler klinik olarak *giardiazisin* görülmesi için risk altındadırlar ayrıca bu hayvanlarda kronik enfeksiyon, malnutrisyon ve gelişme geriliğine yol açabilmektedir.

### 1.3.3. Teşhis

Oluşan ishal antibiyotik tedavisiyle sonuç alınamayan türdedir. Bazen klinik olarak akut ishal gözlenmede daha sıklıkla kronik ve aralıklı ishal gözlemlenmektedir. İshal devam ederken iştahın iyi rağmen, azalan günlük canlı ağırlık artışı buzağılarda *giardiazisin* tipik klinik semptomu gibi görülmektedir (St. Jean, 1987). Tanı, gaita örneklerinde mikroskopik muayene ile direk oval kistlerin veya flagellalı trofozoitlerin görülmesi, enzim bağlı immünosorban testine (ELISA) dayalı antijen tespiti, polimeraz zincir reaksiyonu ile (PZR) *Giardia spp.* DNA amplifikasyonu ve IFA ile parazitin belirlenerek onaylanması temeline dayanmaktadır. Bahsedilen yöntemler tek başına uygulanacağı gibi birlikte de uygulanabilir. Buna karşın pozitif test sonuçları ile ishal varlığı arasında her daim korelasyon olması beklenemez (Geurden, 2007; Tangtrongsup ve Scorza, 2010). Bunların yanı sıra İmmünokromotografik hızlı diagnostik test kitleri ile *Giardia duodenalis* antijenleri belirlenebilir (Ayan ve ark, 2016).

Dışkıdan enteropatojen tanısında immünokromotografik test kitlerinin saha şartlarına uygun, hızlı, kolay ve basit olması, tam teçhizatlı laboratuvar ve uzman gerektirmemesi, ucuz olması, tedaviye doğru ve hızlıca başlamasını sağlaması ile veteriner hekimler ve araştırmacılar tarafından daha çok tercih edilebileceği ifade edilmiştir (Altuğ ve ark, 2013). Hızlı immünokromotografik testler çeşitli olmakla beraber sensitive ve spesifiteleri yüksektir.

### 1.3.4. Tedavi ve korunma:

*Giardiazisin* tedavisinde kapalı ve serbest koşullarda yetiştirilen buzağılarda benzimidazolardan bazılarının (fenbendazol, albendazole) etkili olabileceği

bildirilmektedir (O'Handley ve ark, 1997; 2000; 2001). Fenbendazolün buzağı ve kuzularda günde 5mg/kg dozda oral olarak 3 kullanılması etkili olabileceği bildirilmiştir. (Karaer ve ark, 2010). Ruminantlarda giardiazis sağaltımında kullanılacak FDA onaylı ilaç olmaması nedeniyle yeni sağaltım seçeneklerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bunlardan biri klinoptolittir, buzağılarda 10 gün boyunca oral olarak kullanılan klinoptolitin doğal yolla oluşan *giardiazisin* kist saçılımını azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (Ural ve ark, 2016).

Diğer bir alternatif tedavinin de nar özütü olduğu *giardiazisin* tedavisinde kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Abdullah ve Megrin, 2016)

Antiprotozoer ilaçlardan nükleik asit sentezini inhibe ederek etki gösteren nitroimidazol türevleri metronidazol, ornidazol, tinidazol ve seknidazolün G. Duodenalisin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (Busatti ve ark, 2013).

Bahsedilen etken maddeler *giardiazise* karşı etkili olmasına karşın çevresel kontaminasyon elimine edilemiyorsa enfeksiyon sıklıkla tekrarlamaktadır (O'Handley ve ark, 2000).

Buzağılarda *giardiazisi* önlemede aşının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada aşıli buzağılarda aşılamaı takiben serolojik immun cevaba rağmen *Giardia spp.*'yi önleme ya da buzağılarda kist atılımını azaltma konusunda etkili bulunmamıştır (Uehlinger ve ark, 2007).

Kuaterner amonyum deterjanla yapılan bir çalışmada, % 0.5 konsantrasyonda dezenfektan olarak kullanıldığında, 10-30 dakika içerisinde kistleri öldürücü etkisi olduğu tespit edilmiştir (Kasprzak ve ark 1980).

Ülkemizde sığır yetiştiriciliğinin en büyük sorunlarından biri buzağı ishalleridir. Her yıl buzağı ishallerinden dolayı birçok ölüm ve ekonomik kayıp yaşanmaktadır. Özellikle *E.coli* ishalleri ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra gözden kaçan *Cryptosporidium* ve *Giardia* tedavi masraflarını arttırmakta hatta geç kalan olgularda buzağuların ölümüne yol açmaktadır. Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezine tedavi için getirilen buzağularda yukarıda bahsi geçen 3 etkenin yaygınlığını tespit etmeye çalıştık.

## **2. MATERİYAL VE METOT**

### **2.1. Hayvan Materyali**

Çalışmanın materyalini Ekim 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Afyon ve çevre illerden Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezine başvuran akut ishallerli 101 adet buzağı oluşturmuştur. Çalışmada yer alan buzağular 1-45 günlük yaşta olup, 76' sı simental, 22' si holstein, 3' ü de mantofon ırkıdır. Bu buzağuların 55 'i erkek, 46' sı dişidir. Çalışma AKÜ BAPK birimi tarafından 16.SAĞ.BİL.03 proje no ile desteklenmiştir.

### **2.2. Metot**

#### **2.2.1. Klinik muayene**

Buzağuların klinik muayeneleri yapıldı. Alınan anemnez bilgileri ve klinik muayenede dışkıının kıvamı, yoğunluğu, içeriği, rengi ve defekasyon sıklığına bakılarak ishal tanısı konuldu.



## 2.2.2.Gaita örneklerinin alınması

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

## 2.2.3.Labaratuvar analizleri

### 2.2.3.1.Gaita örneklerinde *Cryptosporidium*, *Giardia* ve *E.coli*' tespit edilmesi

Gaita örneklerinde *Cryptosporidium*, *Giardia* ve *E. coli* K99 tespiti için ticari in vitro Anigen Rapid BoviD-5 Ag Test Kit (Bionote, Inc. Korea (Şekil 2.1) kullanıldı. Bunun yanı sıra *Cryptosporidium* teşhisinde asit-fast boyama yöntemi kullanıldı.

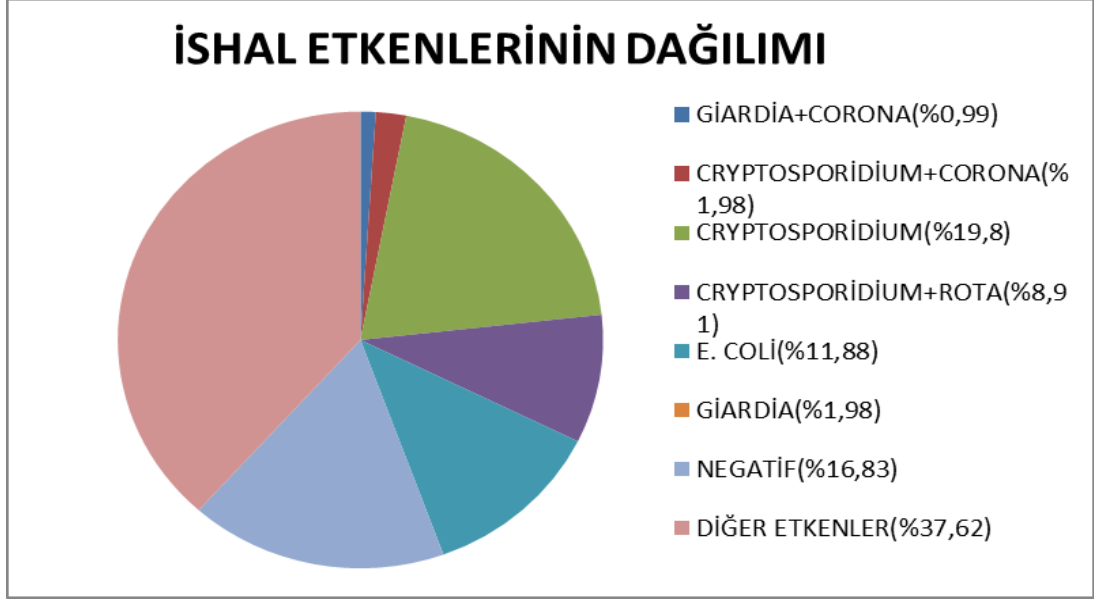


Şekil 2.1. .Anigen Rapid BoviD-5 Ag Test Kit (Bionote, Inc. Korea).

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKUHADYEK) tarafından 24/05/2016 tarih ve 49533702/81 sayı ile onay almıştır.

### 3.BULGULAR

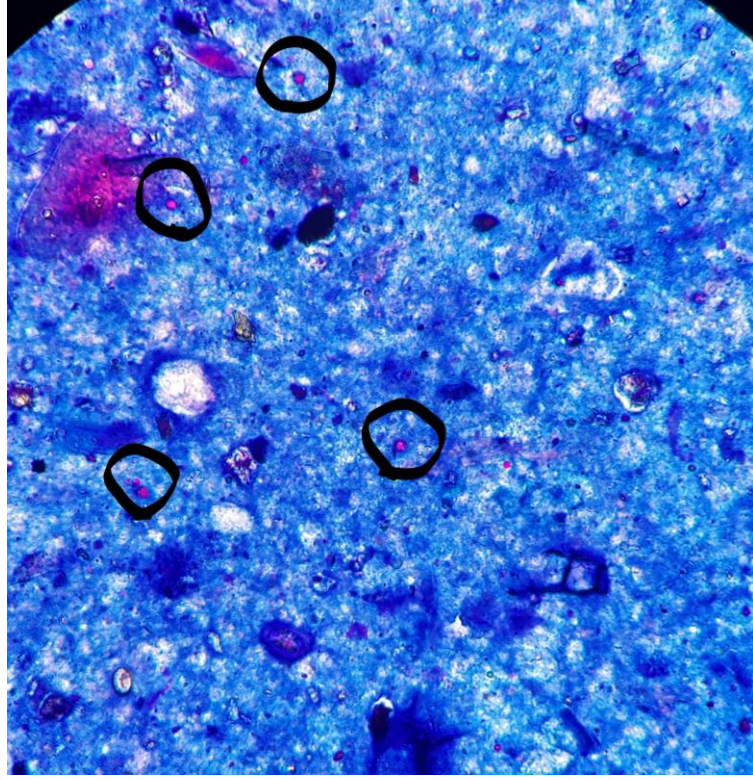
İshal tespit edilen 101 buzağıda immunokromatografik hazır hızlı test kiti ve asit-fast boyama yöntemiyle inceleme yapıldı. Çalışmada yer alan buzağular 1-45 günlük yaşta olup, 76'sı simental, 22'si holstein, 3'ü de mantofon ırkıdır. Bu buzağuların 55'i erkek, 46'sı dişidir. 101 adet buzağının 17'sinde incelenen herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 84 buzağıdan 65'inde tek enteropatojen, 19'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 65 buzağının; 12'sinde *E.coli* K99, 20'sinde *Cryptosporidium*, 2'sinde *giardia* ve 31'inde diğeri (rota-corona) enteropatojenler tespit edildi. İki enteropatojenin olduğu 19 buzağının; 9'unda *Cryptosporidium* + rotavirüs, 2'sinde *Cryptosporidium* + coronavirüs, 1'inde *giardia* + Coronavirus ve 7'sinde diğeri (rotavirüs + corona virüs) tespit edildi. İshal etkenlerinin yüzde dağılımı (Şekil 3.1) ve yaş dağılımı (Tablo 3.1) aşağıda verilmiştir.



**Şekil 3.1.** Tespit edilen ishal etkenlerinin yüzde dağılımı

Etkenler/Yaş dağılımı	0-7 gün	7-15 gün	15-30 gün	30 günden büyük
<i>Cryptosporidium spp</i>	12	13	3	1
<i>E.coli</i>	12	-	-	-
<i>Giardia spp.</i>	-	1	2	-
Diğer etkenler	23	27	7	-
Negatif	8	6	2	1

**Tablo 3.1.** Etkenlere göre buzağılarda ki yaş dağılımı



**Şekil 3.2.** *Cryptosporidium* ookist asit-fast boyama mikroskop görüntüsü (Siyah yuvarlağın içinde bulunan pembe yapılar, 40'lık objektif, orijinal).



**Şekil 3.3.** *Giardia*, *Cryptosporidium*, *E. coli* ve negatif sonuçlara ilişkin hızlı test kiti sonuçları

#### 4.TARTIŞMA

Süt işletmelerinin geleceği çok faktörlü olmakla beraber 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 mortalite sebebidir (Wudu ve ark., 2008).

İshal pek çok etkene bağlı olup; başlıca çevre, bulaşıcı ajanlar, ajanların hastalık yapma güçleri, beslenme, immun sistem ve bunların karmaşık etkileşimlerine bağlıdır (Waltner-Toews ve ark, 1986).

Sütten kesme döneminden önce görülen buzağı kayıplarının % 75'inin ishalden kaynaklandığı bildirilmektedir (Uhde ve ark, 2008; Bartels ve ark., 2010). İshal, üç aya kadar buzağılarda bildirilen en yaygın hastalıklardan biridir (Svensson ve ark., 2003). Ancak son yıllara kadar sütçü damızlık çiftlikleri ve besi damızlıkçuları için çok büyük bir sorun olarak görülmemiştir (Roderick ve Hovi, 1999). Son yıllarda veteriner hekimler ve büyük işletmeler buzağı kayıplarının ve ishalin işletmeleri ciddi oranda etkilediğinin farkındadırlar (Cho ve Yoon, 2014).

Neonatal dönem hastalıkları buzağı yetiştiriciliğinde önemli sorun olmakta ve bunların da başında gelen buzağı ishalleri, gelişme geriliği, ölümler ve tedavi masrafları nedeniyle ülkemizde ve dünyada önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Radostits ve ark, 2007).

İlk bir ay içerisinde görülen mortalite oranlarının % 26'sı diyarelere bağlı gözlenmektedir (Couture ve Major, 1989) ve diyare neonatal mortalitenin önemli bir

sebebidir (USDA, 1997). Amerika birleşik devletlerinde süt tipi sığır işletmelerinde neonatal dönemde diyareye bağlı mortalite oranı % 7,8 (USDA, 2007) iken, et tipi sığırlarıcaılıkta bu oran % 2,3 (USDA, 1997) dır. 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 etkenleri 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). Bu etkenlerin yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda hem zoonoz özellik taşımasından hem de giderek yaygınlık göstermesinden dolayı *giardia* intestinalis de önemli hale gelmiştir ve üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Björkman, 2003).

İki aydan küçüklerde görülen ishallerde en yaygın görülen etkenlerin *Salmonella* türleri ve *E. coli* K99 +, olduğu bildirilmiştir (Acha ve ark., 2004). Yaptığımız çalışmada 12 adet buzağıda *E.coli* (K99) tespit edildi ve bu buzağuların hepsi 4 günlük veya daha küçük yaşlardaydı. Bu da *E.coli* (K99)' nin doğumu takiben ilk 4 günde etkili olduğunu gösteren çalışmalar ile (Quinn ve ark., 1994; Foster ve Smith, 2009; Radostits ve ark, 2007) örtüşmektedir.

Buna karşın ülkemizde yapılan bir çalışmada *E.coli* (K99) tespiti doğumu izleyen 1. ve 4. haftada tespit edilmiştir (Al ve Balıkçı, 2012). Rotavirüs ve

kriptosporidium ile birlikte olmadan *E. coli* enfeksiyonları bazen 3 günlükten büyüklerde görüldügü, 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. Yaptığımız çalışmada ise bu oran % 11,88 olarak bulunmuştur.

*Cryptosporidium spp.* enfeksiyonları ile ilgili çalışmalara Dünya'da buzağılarda 1970'li yıllarda başlanmıştır (Fayer, 2004). Ülkemizde ise *Cryptosporidium spp.* ookistleri buzağılarda 1984 yılında ilk olarak bildirilmiştir (Burgu, 1984). *C. parvum*, buzağı ishalinin başlıca sebebi olduğu ve potansiyel zoonotik faktör olduğu düşünülür (Chalmers ve ark, 2011). Bağırsak epitelinde yaratılan hasar, etkilenen hayvanda sindirilmemiş sütün bağırsak lümeninde fermentasyonu ve emilim bozukluğuna bağlı olarak uzun süren beslenme bozukluğu ile az ve yavaş büyüme oranına sebep olur. Bu durum inek-buzağı işletmeciliğinde büyük çapta ekonomik kayıpla sonuçlanır (Nydam ve Mohammed, 2005). Türkiye'de değişik mevsime ve coğrafi yapıya ait farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda buzağılarda *cryptosporidium spp.* ookistleri, Karacabey harasında % 26,7 (Burgu, 1984), Elazığ' da % 7,2 (zer ve ark, 1990), Aydın' da % 10,7 (zlem 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. Çalışmamızda ise *cryptosporidium parvum* tek başına % 19,8, rotavirüs ile miks olarak % 8,91, coronavirüs ile miks olarak % 1,98 olarak bulunmuştur.



*Cryptosporidium spp.* dünya genelinde de sığırlar arasında yaygın görülebilen bir parazittir. Örneğin gelişmiş ülkelerden Fransa'da parazite % 17,9 oranında, Kanada'da % 13 ve İsveç'de % 11 oranında rastlandığı bildirilmiştir ( Lefay ve ark., 2001; Björkman ve ark., 2003; McAllister ve ark., 2005). Çalışmamızda bulunan kriptosporidium yaygınlığı bu çalışmalar ile uyumludur. Ancak İngiltere'de % 27,9 (Brook ve ark., 2008), Vietnam'da % 33,5 (Nguyen ve ark., 2007), Amerika % 35 (Santin ve ark., 2004), İspanya'da yeni doğanlarda % 47,9 (Castro-Hermida ve ark., 2002) olarak bildirimlerden yaygınlık daha az olarak belirlenmiştir. Bu farkların nedenlerinin toplanan materyal sayısı, teşhis metotları, buzağuların yaşı, ishalleri hayvan sayısı ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Daha az materyal ile çalışmakla beraber Aştı ve ark. (2012) Afyonkarahisar ilinden gelen 18'i ishalleri 39 dışkıda 2 adet (% 11,11) cryptosporidiozis tespit etmiştir.

Zoonoz özelliğe sahip *Giardia duodenalis*' in gelişme geriliği ve yemden yararlanma oranını azaltarak ve ishalleri neden olarak ekonomik kayıplara sebep olması, *giardiazise* ilişkin çiftlik hayvanlarındaki farkındalık günümüzde daha da önemli hale gelmiştir (O'Handley ve ark, 2003). Ülkemizde buzağı ishalleri içerisinde önemli ekonomik kayıplara sebep olan *G. duodenalis*'in unutulmuş etiyolojik etkenler arasında bulunduğu iddia edilmektedir (Ayan ve ark, 2016). Yapılan bir çalışmada 1-730 günlük yaş aralığında 10,672 sığır dışkısında *giardia* incelenmiş 1,236 dışkıda *giardia* tespit edilmiştir. *Giardia* tespit edilen hayvanlardan 1,184 tanesi *giardia* etkenlerini kist olarak yaymaya devam etmiştir ve en küçük 2 günlük yaşta *giardia* tespiti yapılmıştır (Mark-Carew ve ark, 2010). Ülkemizde yapılan bir çalışma da ise 231 buzağı incelenmiş ve bu incelemenin sonucunda % 14,7 *giardia* tespit edilmiştir (Yaşar ve ark, 2006). Yaptığımız araştırmada ise *giardia* oranı tek başına % 1,98, coronavirüs ile beraber % 0,99 olarak bulunmuştur. Yaptığımız araştırmada *giardia* oranının az olması bölgedeki yaygınlık durumuyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Buzağılarda diyare görülme riski, geçen zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İlk iki aylık süreçte yüksek birikimli bir diyare riski bulunmaktadır. Buzağılarda diyarenin en sık görüldüğü dönem ise ilk iki haftalık süreçtir. Buna

karşın ilk haftada mortalite daha yüksektir (Virtala ve ark, 1996; Wells ve ark, 1997). Yaptığımız çalışmada da ilk 15 günlük süreçte ishal oranının % 86,44 olarak bulunması da neonatal dönemde ilk iki haftalık süreçte ishal vakalarının önemli olduğunu göstermektedir.

Biz de bu çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezine tedaviye getirilen buzağılarda *E.coli* K99, *Cryptosporidium* ve *Giardia* enteropatojenlerinin tespitinde immunokromotografik hızlı test kitinden (Anigen Rapid Bovid-5 Ag Test Kit, Bionote Lab.) yararlandık. Üretici firmanın % 92' nin üzerinde duyarlılık ve % 99' un üzerinde özgünlüğünden bahsettiği ([www.bionote.co.kr](http://www.bionote.co.kr)) test kiti aracılığıyla teşhis edildi. Getirilen çoğu ishalleri buzağılarda daha önce yetiştirici veya veteriner hekimler tarafından yapılan uygulamalarda özellikle kriptosporidium, *giardia* ve viral etkenlerin tespit edilmemesine bağlı olarak tedavi protokollerinde göz ardı edildiği görüldü. Hızlı test kiti ile enteropatojenin tespit edilerek daha etkin bir tedavinin uygulanabileceği ve gereksiz ilaç kullanımının ve buzağı ölümlerinin azaltılmasına yardımcı olarak ülke ekonomisine katkı sağlayacağı kanısındayız.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

*E. coli*, *Cryptosporidium* ve *Giardia* 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. Afyon ve çevre illerden, 101 buzağıda yapılan çalışmada buzağuların 17'sinde herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 84 buzağıdan 65'inde tek enteropatojen, 19'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 65 buzağının; 12'sinde *E.coli* K99, 20'sinde *Cryptosporidium*, 2'sinde *Giardia* ve 31'inde diğer (rota-corona) enteropatojenler tespit edildi. İki enteropatojenin olduğu 19 buzağının; 9'unda *Cryptosporidium*+rotavirüs, 2'sinde *Cryptosporidium*+corona virüs, 1'inde *giardia* + Coronovirus ve 7'sinde diğer etkenler (rotavirüs+corona virüs) tespit edildi. 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 kaldırılabilir.

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 buzağular 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.

## ÖZET

### **Buzağı ishallerinde *Escherichia coli*, *Cryptosporidium* ve *Giardia* yaygınlığı**

Ülkemizde sığır yetiştiriciliğinin en büyük sorunlarından biri buzağı ishalleridir. Her yıl buzağı ishallerine bağlı birçok ölüm ve ekonomik kayıp söz konusudur. Özellikle *E.coli* ishalleri ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bunun yanı sıra gözden kaçan *Cryptosporidium* ve *Giardia* tedavi masraflarını arttırmakta hatta geç kalan olgularda buzağuların ölümüne yol açmaktadır. Bu çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezine tedavi için getirilen buzağularda yukarıda bahsi geçen 3 etkenin yaygınlığını tespit etmeye çalıştık.

Son dönemlerde önemi gittikçe artan immunokromatografik hızlı test kitleri ve asit-fast boyama yöntemi ile gelen buzağulardan *E.coli*, *Cryptosporidium* ve *Giardia* etkenlerini tespit etmeye çalıştık.

Afyon ve çevre illerden, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma merkezine tedaviye getirilen ve ishal tespit edilen 101 adet buzağıda yapılan çalışmada buzağuların 17'sinde herhangi bir enteropatojene rastlanılmamıştır. Geri kalan 84 buzağıdan 65'inde tek enteropatojen, 19'unda ise birden fazla enteropatojen tespit edilmiştir. Tek enteropatojenin bulunduğu 65 buzağının; 12'sinde *E.coli* K99, 20'sinde *Cryptosporidium*, 2'sinde *giardia* ve 31'inde diğer (rota-corona) enteropatojenler tespit edildi. İki enteropatojenin olduğu 19 buzağının; 9'unda *Cryptosporidium*+rota, 2'sinde *Cryptosporidium*+corona, 1'inde *giardia*+Coronavirus ve 7'sinde diğer etkenler (rota+corona) tespit edildi.

Yapılan çalışmalarla bu etkenlerin sahada sıklığı tespit edilerek gerekli bilgilendirmeler yapıp, kontrol programları oluşturularak ekonomik olarak verdiği zarar en alt seviyeye indirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Buzağı ishali, *E.coli*, yaygınlık

## ABSTRACT

### **The prevalence of *Escherichia coli*, *Cryptosporidium* and *Giardia* in diarrheic calves**

One of the biggest problems with cattle breeding is calf diarrhea. Every year there are many deaths and economic losses due to calf diarrhea. Especially *E. coli* diarrhea causes serious economic loss. Besides, *Cryptosporidium* and *Giardia* even late diagnosis in the cases are increasing their costs of treatment leads to the death of the calf.

101 calves who complained of diarrhea were included in the study material. *E. coli*, *Cryptosporidium* and *Giardia* were investigated by immunochromatographic rapid test kits and acid-fast staining method in stool samples.

There were no enteropathogens investigated in 17 calves. Of the remaining 84 calves, 65 were single enteropathogens and 19 were multiple enteropathogens. 65 calves with single enteropathogen; 12 of *E. coli* K99, 20 of *Cryptosporidium*, 2 of *giardia* and 31 of other (rotavirus, coronavirus) enteropathogens were detected. Of the 19 calves with two enteropathogens; 9 in *Cryptosporidium* + rotavirus, 2 in *Cryptosporidium* + corona virus, 1 in *giardia* + Coronavirus and 7 in rotavirus + coronavirus.

With the studies done, the frequency of these enteropathogens and other factors should be determined. Thus, the economic damage may be reduced to the lowest level and informing the necessary information and creating control programs.

**Key words:** Calf diarrhea, *E. coli*, prevalence, cryptosporidiosis, giardiosis, rotavirus

## KAYNAKLAR

- ADAM, R. D. (2001).** Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical Microbiology Reviews*. J Virol 14 (3): 447-475.
- AK, M., TÜRK, M., GÜNEŞ, K.** Giardiosis. In: **ÖZCEL, M.A., ÖZBEL, Y., AK, M.** (Eds). Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:22; İzmir: 2007. p. 323-344.
- ALIÇ URAL, D., AYSUL, N., GÜLTEKİN, M. (2006).** Buzağılarda Oral Yolla Klinoptilolit Uygulamasının Doğal Yolla Oluşan Giardiazis'e Karşı Etkinliği. *Kocatepe Vet J.* 9 (4): 288-293.
- ALKAN, M.Z.** Giardiosisde patogenez. In: **ÖZCEL, M.A., ÜNER, A.** (Eds). Giardiosis. Türkiye Parazitoloji Derneği Yay no:14. İzmir: 1997. p. 37-40.
- AL-MEGRİN, W. A. (2017).** In vivo study of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract efficacy against *Giardia lamblia* in infected experimental mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7 (1), 59-63.
- ALTUĞ, N., YÜKSEK, N., ÖZKAN, C., TEF, İ. K. Y. B. Z., ABDULLAH, K. A. Y. A., & AKGÜL, Y. (2013).** Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(3), 123-128.
- ANKARKLEV, J., JERLSTRÖM-HULTQVİST, J., RINGQVİST, E., TROELL, K., SVÄRD, S. G. (2010).** Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (6), 413-422.
- ANONİM;** Erişim Adres: <http://www.cdc.gov/ecoli/general/index.html#what-are-shiga-toxin> Erişim Tarih: 06.11.2015.
- ANONİM;** Erişim Adres:<http://parasite.org.au/parasite/text/cryptosporidium-text.html>. Erişim tarih: 01.09.2015b
- ARSLAN, M. Ö., ERDOĞAN, H. M., TANRIVERDİ, S. (2003).** Neonatal buzağılarda Cryptosporidiosis' in epidemiyolojisi. 13. *Ulusal Parazitoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, SB6-01*, (s 186), 08-12.
- ARSLAN, M. Ö., GİCİK, Y., ERDOĞAN, H. M., SARI, B. (2001).** Prevalence of *Cryptosporidium* spp. oocysts in diarrhoeic calves in Kars Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.*, 25 (2), 161-164.
- AŞTI, C., ÖZBAKIŞ, G., AZRUG, A.F., ORKUN, Ö., NALBANTOĞLU, S., ÇAKMAK, A., BURGU, A. (2012)** Farklı İllere Ait Buzağı Dışkı Bakısı Sonuçları. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18 (Suppl-A): A209-A214).
- AYANA, A. (2016).** *Giardia Duodenalis* ile İnfekte Buzağılarda Doğal Kist Saçılımı. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques JAVST*, 14.
- BALATBAT, A. B., JORDAN, G. W., TANG, Y. J., SİLVA, J. (1996).** Detection of *Cryptosporidium parvum* DNA in human feces by nested PCR. *Journal of clinical microbiology*, 34 (7), 1769-1772.

- BARKER, L. K., CARBONELL, P. L. (1974).** Cryptosporidium agni sp. N. from lambs, and Cryptosporidium bovis sp. N. from a calf, with observations on the ookist. *Z. Parasitenkd.*, 44 (4): 289-298.
- BARNES, J.H., NOLAN, K.L., VAÏLLANCOURT, 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.
- BARRINGTON, G. M., PARISH, S. M. (2001).** Bovine neonatal immunology. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 17 (3), 463-476.
- BARTELS, C. J., HOLZHAUER, 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.
- BERCHTOLD, J. (2009).** Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 73-99.
- BERKİTEN, R. (2005).** Escherichia. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Editör: Bozkaya, 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara: sy. 65-69.
- BİCKNELL, E., NOON, T.H. (1993).** Neonatal calf diarrhea. *Anim Care Health Maint*. Sy. 19-23.
- BİEBER, 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.
- BİLAL, T. (2007).** Yeni Doğanların İç Hastalıkları. *İÜ Yayınları, İstanbul*. Sy. 158-69.
- BİLGEHAN, H., BİLGEHAN, H. (2002).** *Klinik mikrobiyolojik tanı*. Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları. sy. 427-54.
- BİRDANE, F.M . (2017)** Çiftlik Hayvanlarında Kriptosporidiozis İshalleri. *Kocatepe Vet J*; 10(2): 91-98
- 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.
- BJÖRKMAN, C., SVENSSON, C., CHRISTENSSON, B., & DE VERDIER, K. (2003).** Cryptosporidium parvum and Giardia intestinalis in calf diarrhoea in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 44(3), 145.
- 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, S.J., SILVA, J.C., MEE, J., NOORDHUIZEN, J. (2010).** Infectious calf diarrhoea and septicemia in Farm health and productivity management of dairy young stock. ISBN: 978-90-8686-129-3 1st ed. Netherland Wageningen Academic Publishers, 2010.

- BOTELHO, B. A., BANDO, S. Y., TRABULSÍ, 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.
- BOWMAN, D. (2009).** Protozoans. Georgis' parasitology for veterinarians, 8 th edition. St. Louis: Saunders, 84-114.
- 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).
- BOZKAYA, E. (2005).** Tıbbi Mikrobiyoloji 2, "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları", Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: s. 65-8.
- BUDU-AMOAKO, E., GREENWOOD, S. J., DIXON, B. R., BARKEMA, H. W., MCCLURE, J. T. (2012).** Giardia and Cryptosporidium on dairy farms and the role these farms may play in contaminating water sources in Prince Edward Island, Canada. *Journal of veterinary internal medicine*, 26 (3), 668-673.
- BURET, A.G. (1991).** Defence mechanisms during intestinal infection. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 5, 34-42.
- BURGU, A. (1984).** Türkiye'de buzağılarda *Cryptosporidium*'ların bulunuşu ile ilgili ilk çalışmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 31(3):573-85.
- BUSATTI, H. G., ALVES, R. J., SANTANA-ANJOS, K. G., GIL, F. F., CURY, M. C., VANNIER-SANTOS, M. A., GOMES, M. A. (2013).** Effects of metronidazole analogues on Giardia lamblia: experimental infection and cell organization. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 75 (2), 160-164.
- BROOKS, G., BUTEL, J. S., ORNSTON, L. N., JAWETZ, E., MELNICK, J. L., & ADELBERG, E. A. (1991).** Enteric gram-negative rods (Enterobacteriaceae). *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*, 215-220.)
- BROOK, E., HART, C. A., FRENCH, N., & CHRISTLEY, R. (2008).** Prevalence and risk factors for Cryptosporidium spp. infection in young calves. *Veterinary parasitology*, 152(1), 46-52.
- BUTTENSCHOEN, K., RADERMACHER, P., BRACHT, H. (2010).** Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application. *Langenbeck's archives of surgery*, 395(6), 597-605.
- 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.
- CAPRIOLÍ, A., MORABÍTO, S., BRUGÈRE, H., OSWALD, E. (2005).** Enterohaemorrhagic Escherichia coli: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res*, 36 (3), 289-311.
- CASTRO-HERMIDA, J. A., PORS, I., OTERO-ESPINAR, F., LUZARDO-ALVAREZ, A., ARES-MAZÁS, E., CHARTIER, C. (2004).** Efficacy of  $\alpha$ -cyclodextrin against experimental cryptosporidiosis in neonatal goats. *Vet Parasitol.*, 120 (1), 35-41.



- CASTRO-HERMÍDA, J. A., GONZÁLEZ-LOSADA, Y. A., & ARES-MAZÁS, E. (2002).** Prevalence of and risk factors involved in the spread of neonatal bovine cryptosporidiosis in Galicia (NW Spain). *Veterinary Parasitology*, 106(1), 1-10.
- 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., DíEZ-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., EVOCK-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.,** 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.
- CONSTABLE, P. D. (2004).** Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med.*, 18 (1), 8-17.
- CONSTABLE, P. D. (2009).** Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 101-120.
- CORTESE, V. S. (2009).** Neonatal immunology. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 221-227.
- COTTON, J.A., BEATY, J.K., BURET, A.G. (2011).** Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. Invited Review. *International Journal For Parasitology*, 41:925-933.
- 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
- CRAIGE, J. E. (1948).** *Proteus* group organisms infecting dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 113: 154-156.

- CRUICKSHANK, R., DUGUID, J.P., MARMION, B.P., SWAIN, R.H.A. (1975).** Medical Microbiology. 12th. (eds.) volume two. Logman Group Limited. U.K: p. 403-419.
- Cryptosporidium and Giardia and assessment of zoonotic transmission. *Int J Parasitol*, 38 (11): 1239-1255
- 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.
- ÇİTİL, M., ARSLAN, M. Ö., GÜNEŞ, V., ERDOĞAN, H. M. (2004).** Neonatal buzağı ishallerinde Cryptosporidium ve Eimeria enfeksiyonlarının rolü. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg*, 10 (1), 59-64.
- DALDAL, N., ÖZENSOY, S. (1997).** Giardiasis. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:14, izmir.
- 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 PAEPE, P., BELPAÏRE, 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 VERDIËR KLINGENBERG, K., SVENSSON, L. (1998).** Group A rotavirus as a cause of neonatal calf enteritis in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 39 (2), 195-199.
- 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.
- DEĞERLİ, S. (2001).** Giardia intestinalis'in aksenik kültürü, patogenezi ve tanısal özellikleri. Doktora tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı, Sivas, 187s.
- DEĞERLİ, S., ÇELİKSÖZ, A., KALKAN, K., ÖZÇELİK, S. (2005).** Prevalence of Cryptosporidium spp. and Giardia spp. in cows and calves in Sivas. *Turk J Vet Anim Sci.*, 29 (4), 995-999.
- DEİSİNGH, A. K., THOMPSON, M. (2004).** Strategies for the detection of Escherichia coli O157:H7 in foods. *J Appl Microbiol*, 96 (3), 419-429.
- DELAFOSSÉ, 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.
- DİVERS, T. J., PEEK, S. F. (2008).** Rebhunn's Diseases of Dairy Cattle, Saunders Elsevier. St. Louis.
- EINARSSON E., MA'AYEH S., SVARD S. G. (2016).** An up-date on Giardia and giardiasis. *Curr Opin. Microbiol.* 34, 47-52. 10.1016/j.mib.2016.07.019

- ERMAN, N., BEYAZIT, A., ÖZ, İ. (2000).** The prevalence of cryptosporidiosis in lambs and goat kids in İzmir province. *Bornova Vet Kont Araşt Enst Derg.*, 25 (39), 33-38.
- EVANS, T. W., SMITHIES, M. (1999).** ABC of dysfunction: Organ dysfunction. *Br Med J*, 318(7198), 1606-1609.
- FAUBERT G.M. (2000).** Immune responses to *Giardia duodenalis*. *Clinical Microbiology Reviews*, American Society for Microbiology, 13 (1), 35-54.
- FAYER, R. (2010).** Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental parasitology*, 124 (1), 90-97.
- FAYER, R., SANTÍN, 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., SANTÍN, 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.
- FENG, Y., XIAO, L. (2011).** Zoonotic potential and molecular epidemiology of giardia species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*, 24 (1): 110-140.
- FRANCÍS, 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.
- 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.
- FORD, B. J. (2005).** The discovery of *Giardia*. *Microscope-Chicago*, 53(4): 161-167.
- FOSTER, D. M., SMITH, G. W. (2009).** Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25 (1), 13-36.
- FUENTE, R., LUZON, M., RUÍZ-SANTA-QUÍTERÍA, J. A., GARCÍA, A., CÍD, D., ORDEN, J. A., GARCÍA, 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.
- FUENTE, R., GARCIA, A., RUÍZ-SANTA-QUÍTERÍA, J. A., LUZÓN, M., CÍD, D., GARCÍA, 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.
- GARCÍA, L. S., SHIMÍZU, 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.

- GARMENDÍA, J., FRANKEL, G., CREPÍN, V. F. (2005).** Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infection and immunity*, 73 (5), 2573-2585.
- GEURDEN, T., GELDHOF, P., LEVECKE, B., MARTENS, C., BERKVEN, D., CASAERT, VERCRUYSSSE, J., CLAEREBOU, E. (2008).** Mixed *Giardia duodenalis* assemblage A and E infections in calves. *International journal for parasitology*, 38 (2), 259-264.
- GEURDEN, T., LEVECKE, B., CACCIO, S.M., VISSER, A.D.E., GROOTE, G., CASAERT, S., CLAEREBOU, E. (2009).** Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* and *Giardia* in non-outbreak related cases of diarrhoea in human patients in Belgium. *Parasitol*, 136 (10): 1161-1168.
- GEURDEN, T., VANDENHOUTE, E., POHLE, H., CASAERT, S., DE WILDE, N., VERCRUYSSSE, J., CLAEREBOU, E. (2010).** The effect of a fenbendazole treatment on cyst excretion and weight gain in calves experimentally infected with *Giardia duodenalis*. *Veterinary parasitology, Vet Parasitol*, 169 (1-2): 18-23
- GEURDEN, T., VERCRUYSSSE, J., CLAEREBOU, E. (2006).** Field testing of a fenbendazole treatment combined with hygienic and management measures against a natural giardia infection in calves. *Vet Parasitol*, 142 (3): 367-371.
- GİRBES, A. R., BEİSHUİZEN, A., VAN SCHIJNDEL, R. J. (2008).** Pharmacological treatment of sepsis. *Fundam Clin Pharmacol.*, 22(4), 355-361.
- GODDEN, S. (2008).** Colostrum management for dairy calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 24 (1), 19-39.
- GOOKİN, J. L., NORDONE, S. K., ARGENZİO, R. A. (2002).** Host responses to *Cryptosporidium* infection. *Journal of veterinary internal medicine*, 16 (1), 12-21.
- GÖBEL, E. (1987).** Diagnose und therapie der akuten Kryptosporidiose beim kalb. *Tierärztl Umsch*, 42, 863-869.
- GÖRGÜN, S. (2011).** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (Manisa) giardiasis tanısı konulan olgularda *Giardia intestinalis* genotiplerinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa.
- YAŞAR, G., ALTUĞ, N., YÜKSEK, N., & ÖZKAN, C. (2006).** Parasites detected in neonatal and young calves with diarrhoea. *Bull Vet Inst Pulawy*, 50, 345-348.
- GRİFFİN, P. M., TAUXE, R. V. (1991).** The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157: H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiologic reviews*, 13 (1), 60-98.
- GRİNBERG, A., MARKOVICS, A., GALİNDEZ, J., LOPEZ-VİLLALOBOS, N., KOSAK, A., & TRANQUİLLO, V. M. (2002).** Controlling the onset of natural. *The Veterinary Record*, 151, 606-608.

- GÜNAYDIN, 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.
- HAMNES, 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.
- HAUSEN, M. A., FREITAS, J. C. M., MONTEIRO-LEAL, L. H. (2006).** The effects of metronidazole and furazolidone during Giardia differentiation into cysts. *Experimental parasitology*, 113 (3), 135-141.
- HAZER, Y. (2007).** Afyonkarahisar bölgesindeki risk gruplarında Cryptosporidium parvum araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar
- HENRICKSEN, S. A., POHLENZ, J. F. L. (1981).** Staining of cryptosporidia by a modified Ziehl–Neelsen technique. *Acta Vet Scand.*, 22: 594.
- HOSSAİN, M. T., SİDDİQUE, M. P., HOSSAİN, F. M. A., ZİNNAH, M. A., HOSSAİN, 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.
- HUETINK, R. E. C., VAN DER GIESSEN, J. W. B., NOORDHUIZEN, J. P. T. M., PLOEGER, H. W. (2001).** Epidemiology of Cryptosporidium spp. and Giardia duodenalis on a dairy farm. *Veterinary parasitology*, 102 (1-2), 53-67.
- HUNT, C.L., IONAS, G., BROWN, T.J. (2000).** Prevalence and strain differentiation of Giardia intestinalis in calves in the Manawatu and Waikato regions of North Island, New Zealand. *Veterinary Parasitology*, 91: 7-13.
- HUNT, J. M. (2010).** Shiga toxin–producing Escherichia coli (STEC). *Clin Lab Med.*, *Clinics in laboratory medicine*, 30 (1), 21-45.
- İÇEN, H., ARSERİM, N. B., İŞİK, N., ÖZKAN, C., & KAYA, A. (2013).** Prevalence of Four Enteropathogens with Immunochromatographic Rapid Test in the Feces of Diarrheic Calves in East and Southeast of Turkey. *Pakistan Veterinary Journal*, 33(4).
- IMRE, K., LOBO, L. M., MATOS, O., POPESCU, C., GENCHİ, C., DĂRĂBUŞ, 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.
- 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.
- 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.
- KARAER, Z., KAR, S. (2010).** Veteriner protozooloji kitabı. Editörler; DUMANLI, N., KARAER, Z. HEXAMİTİDAE: 43-47.
- KARANIS, P., ORIEL, T., KLYTAIMNISTRA, K., JERRY, O., IKUO, I., NOBOROU, I. (2007).** Development and preliminary evaluation of a loop-mediated isothermal amplification procedure for sensitive detection of *Cryptosporidium* oocysts in fecal and water samples. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73: 5660–5662.
- KARANIS, P., SOTIRIADOU, V., KARTASHEV, C., KOURENTI, N., TSVETKOVA, K., STOJANOVA, (2006).** Occurrence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in water supplies of Russia and Bulgaria. *Environmental Research*, 102: 260-71.
- KARİYAWASAM, 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.
- KASPRZAK, W., MAZUR, T., MATYLLA, W. (1980).** Resistance of *Giardia* cysts to physical and chemical agents. *Bulletin of the Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia*, 31 (3/4), 239-249.
- KAYSER, F.H. (2002).** “Genel Bakteriyoloji”. İn: Tıbbi Mikrobiyoloji. Ed: **KAYSER, F.H., BIENZ K.A., ECKERT, J., ZİNKERNAGEL, R.M.** 9. baskı: Nobel Tıp kitabevleri. s. 138-220.
- KEHL, K. S. C., CİCIRELLO, H., HAYENS, P. L. (1995).** Comparison of four different methods for detection of *Cryptosporidium* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(2): 416-418.
- KHELEF, D., SAİB, M. Z., AKAM, A., KAİDİ, R., CHİRİLA, V., COZMA, V., ADJOU, K. T. (2007).** Epidemiology of cryptosporidiosis in cattle in Algeria. *Revue Méd Vét.*, 158:260-264.
- KLEİN, P., KLEİNOVA, T., VOLEK, Z., SİMUNEK, 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.
- KOSTAKİOTİ, M., STATHOPOULOS, C. (2004).** Functional analysis of the Tsh autotransporter from an avian pathogenic *Escherichia coli* strain. *Infection and immunity*, 72 (10), 5548-5554.
- KOUDELA, B., VÍTOVEC, J. (1998).** Experimental giardiasis in goat kids. *Veterinary Parasitology*, 74 (1), 9-18.
- LALLE, M., POZİO, E., CAPELLI, G., BRUSCHI, F., CROTTI, D., CACCIÒ, S. M. (2005).** Genetic heterogeneity at the  $\beta$ -giardin locus among human and animal isolates of *Giardia duodenalis* and identification of potentially zoonotic subgenotypes. *International journal for parasitology*, 35 (2), 207-213.

- 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.
- 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.
- LAURENT, F., MCCOLE, D.F., ECHMANN, L., KAGNOFF, M. F. (1999).** Pathogenesis of *Cryptosporidium parvum* infection, *Microbes and Infection*, 2:141 – 148.
- LEFAY, D., NACIRI, M., POIRIER, P., & CHERMETTE, R. (2000).** Prevalence of *Cryptosporidium* infection in calves in France. *Veterinary Parasitology*, 89(1), 1-9.
- MAMAK, N., ÖZÇELİK, S., DEĞERLİ, S., OĞUZTÜRK, H., AKIN, Z. (2000).** Zara (Sivas) yöresi sığırlarında *Cryptosporidium* infeksiyonunun prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg.*, 24(4):401-404.
- MARK-CAREW, M. P., KHAN, Y., WADE, S. E., SCHAAF, S., MOHAMMED, H. O. (2010).** Incidence of and risks associated with *Giardia* infections in herds on dairy farms in the New York City Watershed. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52 (1), 44.
- MCALLISTER, T. A., OLSON, M. E., FLETCH, A., WETZSTEIN, M., & ENTZ, T. (2005).** Prevalence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in beef cows in southern Ontario and in beef calves in southern British Columbia. *The Canadian veterinary journal*, 46(1), 47.
- 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, S. M. (2008).** Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 24 (1), 139-153.
- 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.
- 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
- MEYER, E. A., JARROLL, E. L. (1980).** *Giardia* and giardiasis. *American Journal of Epidemiology*, 111 (1), 1-12.

- MONÍS, P. T., ANDREWS, R. H., MAYRHOFER, G., EY, P. L. (1999).** Molecular systematics of the parasitic protozoan *Giardia intestinalis*. *Molecular biology and evolution*, 16 (9), 1135-1144.
- MORGAN, U. M., CONSTANTINE, C. C., FORBES, D. A., THOMPSON, R. C. (1997).** Differentiation between human and animal isolates of *Cryptosporidium parvum* using rDNA sequencing and direct PCR analysis. *J Parasitol.*, 83: 825-830.
- MORGAN, U. M., XIANO, L., FAYER, R., ALTAF, A. L., THOMPSONANDREW, R. C. (2006).** Epidemiology and Strain Variation of *Cryptosporidium parvum*. *Cryptosporidiosis and Microsporidiosis*, sy. 116-139.
- MUHÍD, A, ROBERTSON, I., NG, J., YANG, R., AND RYAN, U. (2012).** Prevalence of *Giardia* spp. infection in pre-weaned and weaned calves in relation to management factors. *Veterinary Journal*, 191: 135-137.
- MUHÍD, 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.
- NASÍR, A., AVAÍS, M., KHAN, M. S., KHAN, J. A., HAMEED, S., REÍCHEL, M. P. (2013).** Treating *Cryptosporidium parvum* infection in calves. *The Journal of parasitology*, 99 (4), 715-717.
- NATARO, J. P., KAPER, J. B. (1998).** Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.*, 11 (1), 142-201.
- NATARO, J. P., KAPER, J. B., ROBÍNS-BROWNE, R. O. Y., PRADO, V., VÍAL, P., LEVÍNE, M. M. (1987).** Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *Pediatr Infect Dis J*, 6 (9), 829-831.
- 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'HANDLEY, R. M., COCKWILL, C., JELÍNSKÍ, M., MCALLÍSTER, T. A., OLSON, M. E. (2000).** Effects of repeat fenbendazole treatment in dairy calves with giardiasis on cyst excretion, clinical signs and production. *Veterinary parasitology*, 89 (3), 209-218.
- 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'HANDLEY, R. M., BURET, A. G., MCALLÍSTER, T. A., JELÍNSKÍ, M., OLSON, M. E. (2001).** Giardiasis in dairy calves: effects of fenbendazole treatment on intestinal structure and function. *International journal for parasitology*, 31 (1), 73-79.
- O'HANDLEY, R. M., COCKWILL, C., MCALLÍSTER, T. A., JELÍNSKÍ, M., MORCK, D. W., OLSON, M. E. (1999).** Duration of naturally acquired giardiasis and cryptosporidiosis in dairy



calves and their association with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214 (3), 391-396.

- O'HARA, S.P., CHEN, X. M. (2011).** The cell biology of *Cryptosporidium* infection, *Microbes and Infection*, 13:721 – 730.
- O'DONOGHUE, P. J. (1995).** *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis in man and animals. *Int. J. Parasitol.*, 25: 139-195.
- 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., MCALLISTER, T. A., DESELLIERS, L., MORCK, D. W., CHENG, K. J., BURET, A. G., CERÍ, H. (1995).** Effects of giardiasis on production in a domestic ruminant (lamb) model. *American journal of veterinary research*, 56 (11), 1470-1474.
- 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.
- OLSON, M.E., GUSELLE, N.J., O'HANDLEY, R.M., SWIFT, M.L., MCALLISTER, T.A., JELINSKI, M.D., MORCK, D.W. (1997).** *Giardia* and *Cryptosporidium* in dairy calves in British Columbia. *Canadian Veterinary Journal*, 38: 703-706.
- OMEREVIC, 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
- ONDRÁCKOVÁ, Z., KVÁC, M., SAK, B., KVETONOVÁ, 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.
- ORTEGA, Y.R., ADAM, R.D. (1997).** *Giardia*: overview and update. *Clinical infectious diseases* , 25(3),545-549
- 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.
- ÖZBİLGİN, A. (2006).** Barsak Protozoonları. *Ankem Dergisi*, 20 (2): 166-169.
- ÖZCEL, M. A., ÖZBEL, Y., AK, M. (2007).** *Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları*. Türkiye Parazitoloji Derneği.

- ÖZCEL, M. A., ÜNER, A. G. (1997).** Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no: 14. *Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir.*
- ÖZER, E., ERDOĞMUŞ, S. Z., KÖROĞLU, E. (1990).** Elazığ yöresinde buzağı ve kuzularda bulunan *Cryptosporidium*'un yayılımı üzerinde araştırmalar. *Turk J Vet Anim Sci.*, 14: 439-45.
- ÖZKAN, C. (2017).** Ishalli Buzağlarda Hiperkalemi ve Tedavi Yaklaşımları. Van Buzağı Hastalıkları sempozyumu, 59-69.
- ÖZKUL, I. A., ALÇIĞIR, G., KARAER, K. (1989).** Oğlaklarda cryptosporidiosis. Vi. National Parasitology Congress., 26-29 September, Istanbul.
- ÖZLEM, M. B., EREN, H., KAYA, O. (1997).** Aydın yöresi buzağlarda *Cryptosporidium*'ların varlığının araştırılması. *Bornova Vet Kont Araş Enst Derg.*, 22: 15-22.
- PANCİERA, R. J., THOMASSEN, R. W., GAMER, F. M. (1971).** Cryptosporidial infection in a calf. *Vet. Pathol.*, 8: 479-484.
- PAPADOPOULOS, M. C., DAVİES, D. C., MOSS, R. F., TİGHE, D., BENNETT, E. D. (2000).** Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*, 28 (8), 3019-3024.
- PARAUD, C., CHARTİER, C. (2012).** Cryptosporidiosis in small ruminants. *Small Rum Res.*, 103:93-97.
- PARAUD, C., PORS, I., CHARTİER, C. (2010).** Evaluation of oral tilmicosin efficacy against severe cryptosporidiosis in neonatal kids under field conditions. *Vet Parasitol.*, 170:149-152.
- PARREİRA, 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. )
- PAUL, S., CHANDRA, D., TEWARİ, 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., MİSHRA, A. K., SHİVSHARANAPPA, N., BANERJEE, P. S., PAWAİYA, R. V. S. (2014).** Cryptosporidiosis in goats; a review. *Adv. Anim. Vet. Sci.*, 2 (3S):49
- PENG, M. M., XİAO, 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.
- QUİNN, P.J., CARTER, M.E., MARKEY, B., CARTER, G.R. (1994).** Clinical Veterinary Microbiology, Mosby-Year book Europe Limited, England pp. 327-344.
- RADOSTİTS, 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., MARÍK, P. E. (2006).** Management of sepsis during the early “golden hours”. *J Emerg Med.*, 31 (2), 185-199.
- RALSTON, B.J., MCALLISTER, T.A., OLSON, M.E. (2003).** Prevalence and infection pattern of naturally acquired giardiasis and cryptosporidiosis in range beef calves and their dams. *Vet Parasitol*, 114: 113–122.
- RENDTORFF, R.C. (1954).** The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. Giardia lamblia cysts given in capsules. *American Journal of Hygiene*, 60: 327-338
- 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.
- RÍEUXA, 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.
- RÍGOBELO, E. C., GAMEZ, H. J., MARÍN, J. M., MACEDO, C., AMBROSÍN, 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.
- RÍMHANEN-FÍNNE, 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., KÍRKPATRICK, C.M., PATERSON, D.L, ROBERTS, M.J., KRUGER, P., LÍPMAN, 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.
- 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.
- ROSE, J.B., SLIFKO, T.R. (1999).** Giardia, Cryptosporidium and Cyclospora and their impact on foods. *Journal of Food Protection*, 62: 1059-1070
- ROXSTRÖM-LÍNDQUÍST, K., PALM, D., REÍNER, D., RÍNGQVÍST, E., SVÄRD, S. G. (2006).** Giardia immunity—an update. *Trends in parasitology*, 22(1): 26-31.
- RUEST, N., COUTURE, Y., FAUBERT, G. M., GÍRARD, C. (1997).** Morphological changes in the jejunum of calves naturally infected with Giardia spp. and Cryptosporidium spp. *Veterinary Parasitology*, 69 (3-4), 177-186.
- SAHAL, M., KARAER, Z., YASA, D. S., CÍZMECÍ, 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.

- SAİNİ, 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.
- SANTÍN, M., TROUT, J. M., XIAO, L., ZHOU, L., GREİNER, E., FAYER, R. (2004).** Prevalence and age-related variation of *Cryptosporidium* species and genotypes in dairy calves. *Veterinary parasitology*, 122(2), 103-117.
- SANTİN, M., TROUT, J. (2008).** Livestock, Cyptosporidium and Cryptosporidiosis, Fayer R, Xiao L. 2nd Edition, Ed. CRC Press, New York USA, Sy. 451483.
- SARI, B., AKTAŞ, M. S., ARSLAN, M. Ö. (2008).** Erzurum yöresinde buzağılarda *Cryptosporidium* türlerinin prevalansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32 (2): 116 - 119, 2008
- SCHEUTZ, F., STROCKBİNE, N. A., GENUS, I. (2005).** Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Volume 2 (The Proteobacteria).
- SCHMİDTH, G.D., ROBERTS, L.S. (1989).** Other Flagellate Protozoa. Foundations of Parasitology. *Times Mirror/Mosby College Publ.*, sy. 81-85.
- SCHNORR, K. L., PEARSON, L. D. (1984).** Intestinal absorption of maternal leucocytes by newborn lambs. *Journal of reproductive immunology*, 6 (5), 329-337.
- SCHNYDER, M., KOHLER, L., HEMPHİLL, A., DEPLAZES, P. (2009).** Prophylactic and therapeutic efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal calves. *Veterinary parasitology*, 160(1), 149-154.
- SEFEROĞLU, O. (2014).** Samsun ve Giresun İllerinden Alınan Su Örneklerinde *Giardia intestinalis*' in Moleküler Teknikler Kullanılarak Tespit Edilmesi. *Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.*
- SEVİNC, F., IRMAK, K., SEVİNC, M. (2003).** The prevalence of *Cryptosporidium parvum* infection in the diarrhoeic and non-diarrhoeic calves. *Revue Med Vet.*, 154(5), 357-362.
- SEVİNC, F., ŞİMŞEK, A., USLU, U. (2006).** Massive *Cryptosporidium parvum* infection associated with an outbreak of diarrhoea in neonatal goat kids. *Turk J Vet Anim Sci.*, 29(6), 1317-1320.
- SMERDON, W. J., NİCHOLS, T., CHALMERS, R. M., HEİNE, H., REACHER, M. (2003).** Foot and mouth disease in livestock and reduced cryptosporidiosis in humans, *England and Wales. Emerg Infect Dis.*, 9 (1), 22-28.
- SMİTH, H.V., CACCİO, S.M., COOK, N., NİCHOLS, RAB., TAİT, A. (2007).** *Cryptosporidium* and *Giardia* as foodborne zoonoses. *Vet. Parasitol.*, 149: 29-40.
- SMİTH, G. W. (2009).** Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 55-72.
- SPERANDİO, V., HOVDE, C. J. (2015).** *Enterohemorrhagic Escherichia coli* and other Shiga toxin-producing *E. coli*. American Society for Microbiology (ASM). p.23.
- SPRONG, H., CACCİÒ, S. M., VAN DER GİESSEN, J. W. (2009).** Identification of zoonotic genotypes of *Giardia duodenalis*. *PLoS neglected tropical diseases*, 3 (12), e558.

- 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.
- ST JEAN, G., COUTURE, Y., DUBREUIL, P., FRECHETTE, J. L. (1987).** Diagnosis of *Giardia* infection in 14 calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191 (7), 831-832.
- ŞİMŞEK, A. T., İNCİ, A., YILDIRIM, A., ÇİLOĞLU, A., BİŞKİN, Z., & DÜZLÜ, Ö. (2012).** Nevşehir yöresindeki yeni doğan ishallerli buzağılarda *Cryptosporidiosis*'in Real Time PCR ve Nested PCR yöntemleri ile saptanması, *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 9(2) 79-87.
- TANGTRONGSUP, S., SCORZA, V. (2010).** Update on the diagnosis and management of *Giardia* spp infections in dogs and cats. *Topics in companion animal medicine*, 25 (3), 155-162.
- 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. (2004).** The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Veterinary parasitology*, 126 (1), 15-35.
- 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.
- 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.
- TROUT, J.M., SANTÍN, M., GREINER, E., FAYER, R. (2004).** Prevalence of *Giardia duodenalis* genotypes in pre-weaned dairy calves. *Vet Parasitol*, 124 (3): 179-186.
- TOKGÖZ, B.S., ÖZDEMİR, R., TURUT, N., MİRİOĞLU, M., İNCE, H., MAHANOĞLU, B., YOLDAS, A. , TUZCU, N. (2013).** Adana Bölgesinde Görülen Neonatal Buzağı Enfeksiyonlarının Morbidite ve Mortalitetleri ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *AVKAE Derg.*, 3(1),7-14
- TZİPORİ, S., WARD, H. (2002).** *Cryptosporidiosis*: biology, pathogenesis and disease. *Microbes and Infection*, 4 (10), 1047-1058.
- UEHLINGER, F. D., O'HANDLEY, R. M., GREENWOOD, S. J., GUSELLE, N. J., GABOR, L. J., VAN VELSEN, C. M., STEUART, R.F., BARKEMA, H. W. (2007).** Efficacy of vaccination in preventing giardiasis in calves. *Veterinary parasitology*, 146 (1), 182-188.
- 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.

- UNAT, E.K., YÜCEL, A., AKTAĞ, K., SAMASTI, M. (1995). Unat'ın Tıp Parazitolojisi (5.baskı). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, Yayın no:15, İstanbul, sy. 544-551.
- UYAR, Y., ÖZKAN, T. A. (2009). Amebiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiyazis tanısında antijen tarama yöntemlerinin yeri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 33(2): 140-150.
- VİNCENT, J.L., DEBACKER, D. (2013). "Circulatory shock". *N Eng J Med*, 369, 1726-34.
- VİRİNG, S., OLSSON, S. O., ALENİUS, S., EMANUELSSON, U., JACOBSSON, S. O., LARSSON, B., LİNDE, N., UGGLA, A. (1993). Studies of enteric pathogens and gammaglobulin levels of neonatal calves in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 34 (3), 271-279.
- VİRTALA, A. M., MECHOR, G. D., GRÖHN, Y. T., & ERB, H. N. (1996). Morbidity from nonrespiratory diseases and mortality in dairy heifers during the first three months of life. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(12), 2043-2046.
- VİU, M., QUILEZ, J., SÁNCHEZ-ACEDO, C., DEL CACHO, E., LÓPEZ-BERNAD, F. (2000). Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural *Cryptosporidium parvum* infections in lambs. *Veterinary parasitology*, 90 (3), 163-170.
- WALTNER-TOEWS, D., MARTİN, 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., KOİWA, 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., BİSHOP, H. S., WAHLQUİST, S. P., SULLİVAN, 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.
- WEESE, J.S., VE FULFORD, M.B. (2011). Companion animal zoonoses. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA, 319
- WEİL, 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.
- WELLS, S. J., GARBER, L. P., & HİLL, G. W. (1997). Health status of preweaned dairy heifers in the United States. *Preventive veterinary medicine*, 29(3), 185-199.
- WEYL-FEİNSTEİN, S., MARKOVİCS, A., EİTAM, H., ORLOV, A., YİSHAY, 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.

- WILSON, I. J. (1997).** Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol.*, 63:3746–3751.
- WILSON, W.R., SANDE, M.A. (2001).** Urinary tract infections, enteritis caused by *Escherichia coli* and *Shigella* and *Salmonella* species, current diagnosis and treatment in infectious diseases. *Lange Mc Graw Hill*, sy. 220-30.
- 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.
- XIAO, L., FAYER, R. (2008).** Molecular characterisation of species and genotypes of
- XIAO, L., HERD, R. P. (1994).** Infection patterns of *Cryptosporidium* and *Giardia* in calves. *Veterinary Parasitology*, 55 (3), 257-262.
- 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., WUILLEMÏN, W.A. (2005).** Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *CHEST Journal*, 128 (4), 2864-2875.