T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSOSPORİOZİSLİ KÖPEKLERDE BAĞIRSAK HASARININ BELİRLENMESİNDE BAĞIRSAK-YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN, TREFOİL FAKTÖR 3, BAĞIRSAK DÜZ KAS AKTİNİ VE İNTESTİNAL ALKALEN FOSFATAZ'IN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kubilay YILDIZ

YÜKSEKLİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

KONYA-2021

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSOSPORİOZİSLİ KÖPEKLERDE BAĞIRSAK HASARININ BELİRLENMESİNDE BAĞIRSAK-YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN, TREFOİL FAKTÖR 3, BAĞIRSAK DÜZ KAS AKTİNİ VE İNTESTİNAL ALKALEN FOSFATAZ'IN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kubilay YILDIZ

YÜKSEKLİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SÜBAP) tarafından 20202003 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

ÖNSÖZ

Son yıllarda ülkemizde evlerde beslenen pet hayvan sayısında önemli artış olmuştur. Pandemi ile birlikte evlerde beslenen pet hayvan sayısının daha arttığını görmekteyiz. Hayvan sahiplerinin besledikleri pet hayvanlarını aileden birey olarak görmeleri ve değer vermeleri, ülkemizde veteriner hekim mesleğinin kariyer ve değerinin artmasında önemli katkı sağlayabileceği aşikârdır. Bu yüzden, hayvan sahipleri kendi ailelerine verdikleri değeri, besledikleri hayvanlarına da vererek onların tedavisi için her türlü fedakârlığı göstermektedirler. Kedi ve köpeklerde oransal olarak en fazla görülen hastalık, gastrointestinal sistem hastalığıdır. Köpeklerde görülen en yaygın gastrointestinal enfeksiyonlardan biri de koksidiyozis veya sistoisporiozis olarak ta bilinen isosporiozisdir. Hastalık, 2-6 aylık yaş aralığındaki yavru köpeklerde daha sık görülür. Özellikle sokak, barınak ve köpek üretme çiftliklerinde kötü hijyen koşullar ve aşırı kalabalık ortamda birlikte yaşayan yavru köpeklerde zaman zaman salgınlara yol açarak ciddi tehdit oluşturmaktadır. Bulaşma, sporlanmış *isospora* ookistlerin oral alınımı ile gerçekleşmekte ve safra asit etkisi ile açılan ookistlerden çıkan sporozoitler bağırsaklara yerleyeşerek çoğalmaya başlarlar. Barsak epitelyum hücrelerinde merogonik çoğalan etken epitel hücre yıkımı, villus kaybı ve malabsorbsiyona neden olmaktadır. Enfeksiyon, özellikle genç hayvanları etkilemekte, zayıflama, canlı ağırlık kaybının yanı sıra ölümle sonuçlanabilen hemorajik enterit ve dehidrasyona sebep olmaktadır. Hemorajik enteritisin nedeni, *isospora* türlerinin ciddi boyutta ince ve kalın bağırsaklarda epitel hasarı oluşturmasıdır. Bağırsaklarda oluşan hasarın temel 2 sebebi vardır. Birincisi *isosporia* etkenlerin bağırsak epitelinde oluşturdukları hasardır, ikincisi ise sıvı kaybı sonucu oluşan hipovolemiye bağlı bağırsaklara gelen kan miktarının azalması sonucu işemiye bağlı oluşan hasardır. Özellikle hipovolemiye bağlı bağırsaklara gelen kan miktarı azaldığında mukozal mikrosirkülasyonunun bozulması ve oksijenizasyon yeteri kadar yapılamaması hasarı daha da arttırmanın yanında, patojen bakteri translokasyonuna zemin hazırlayarak mortalite riskini önemli oranda yükselmektedir. Yıllardır farklı ajanların bağırsaklarda oluşturduğu hasarının boyutunun belirlenmesi, invazif bir yöntem olan kolonoskopi eşliğinde bağırsaklardan alınan biyosi örneğinin veya ölen hayvanların bağırsaklarından alınan doku parçasının histopatolojik analizi

yapılmaktadır. Son yıllarda beşeri hekimlikte sindirim sistemini etkileyen enfeksiyonların seyri sırasında bağırsaklarda oluşan hasarın tespitinde bağırsağa özgü hasar biyobelirteçlerden yararlanabileceği ortaya konulmuştur. Bu alanda yeni yeni veteriner hekimlikte çalışmalar başlamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, köpeklerde *isospora* türlerinin neden olduğu enteritlerde oluşan bağırsak hasarının belirlenmesinde diagnostik amaçlı olarak bağırsağa özgü hasar biyobelirteçlerin veteriner hekimliği pratiğinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Sunulan bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SÜBAP) tarafından 20202003 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışmada yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut OK olmak üzere Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU, Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ, Prof. Dr. Mehmet MADEN, Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ, Dr. Öğretim Üyesi Amir NASERİ, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim eleman ve personeline, istatitiksel analizdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Enver YAZAR'a ve biyobelirteç ölçümündeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Burak DİK'e ve tüm destekleri için eşime, aileme, Eker Veteriner Kliniği hekimlerine ve çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR vi
ÖZET viii
SUMMARY ix
1. GİRİŞ 1
1.1. Patofizyoloji 2
1.2. Patogenez 3
1.3. Epidemiyoloji 3
1.4. Klinik Bulgular 4
1.5. Teşhis 4
1.6. Yayılma 5
1.7. Tedavi 5
1.8. Proflaksi ve Kontrol 6
1.9. Korunma 7
1.10. Biyobelirteçler 7
1.10.1. Bağırsakların Fonksiyonu 8
1.10.2. Bağırsak Hasar Biyobelirteçleri 9
1.10.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler 9
1.10.4. Intestinal Trefoil Faktör 11
1.10.5. İntestinal Alkalen Fosfataz 12
1.10.6. Bağırsak Düz Kas Aktini 13
1.11. Hematolojik Bulgular 14
2. GEREÇ ve YÖNTEM 15
2.1. Hayvan Materyali 15
2.2. Gereç 15
2.3. Klinik Muayeneler ve Tanı 16
2.3.1. İsosporiozisli Köpek Seçimi 16
2.3.2. Sağlıklı Köpek Secimi 16
2.4. Kan Örneklerinin Toplanması 19
2.5. Metod 19
2.5.1. Grupların Oluşturulması 19
2.5.2. Tedavi Protokolü 20

2.5.3. Hemogram Analizi 20
2.5.4. Bağırsak Biyobelirteç Analiz 20
2.6. İstatistikse Analiz 21
3. BULGULAR 21
3.1. Klinik Bulgular 21
3.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları 26
3.3. Hemogram Bulguları 29
4. TARTIŞMA 30
4.1. Klinik Bulgular 30
4.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları 32
4.3. Hematolojik Bulgular 37
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 39
6. KAYNAKLAR 40
7. TURNİTİN RAPORU 46

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTG2	Bağırsak düz kas aktin- gama 2
A-FABP	Adipoz- yağ asidi bağlayıcı protein
AP	Alkalen fosfataz
B-FABP	Beyin-yağ asidi bağlayıcı protein
CLDN	Claudin
CLDN 3	Claudin-3
CV	Varyasyon katsayısı
DSS	Dekstran sodyum sülfat
E-FABP	Epidermal-yağ asidi bağlayıcı protein
ELİSA	Enzim bağlayıcı immunosorbent analiz
FABP	Yağ asidi bağlayıcı protein
Gran	Granülosit
Hbg	Hemoglobin
H-FABP	Kalp yağ asidi bağlayıcı protein
Hct	Hemotokrit
İS	İsospora
İAP	İntestinal alkalen fosfataz
İAP-KO	İntestinal alkalen fosfataz-Knockout
İ-FABP	İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
İL-FABP	İleal-yağ asidi bağlayıcı protein
İL-8	İntelökin 8
L- FABP	Karaciğer-yağ asidi bağlayıcı protein
LP	Leptin
LPS	Endotoksin lipopolisakkarit
M-FABP	Miyelin-yağ asidi bağlayıcı protein
MDC	Minimum tespit edilebilir konsantrasyon
NEK	Nekrotik enterokolit
RBC	Eritrosit sayısı
Spp	Tür

TFF	Trefoil faktör
TFF 1	Trefoil faktör 1
TFF 2	Trefoil faktör 2
TFF 3	Trefoil faktör 3
RDS	Respiratorik distres sendrom
WBC	Lökosit sayısı

ÖZET

T. C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İsosporiozisli Köpeklerde Bağırsak Hasarının Belirlenmesinde Bağırsak-Yağ Asidi Bağlayıcı Protein, Trefoil Faktör 3, Bağırsak Düz Kas Aktini ve İntestinal Alkalen Fosfataz'ın Değerlendirilmesi

İbrahim Kubilay YILDIZ

YÜKSEKLİSANS TEZİ / KONYA – 2021

İÇ HASTALIKLAR (VET) ANABİLİM DALI

Bu çalışmanın amacı, isosporiozisli köpeklerde bağırsak epitel hasarının varlığını belirlemede bağırsak hasar biyobelirteçlerinin önemini araştırmaktır.

Bu araştırmanın materyalini, farklı ırk ve cinsiyette 2 ile 6 aylık yaş aralığında 30 adet isosporiozisli (deneme grubu) ve 10 adet sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere 40 köpek oluşturdu. Hastalığın teşhisi, isosporiozisden şüphe edilen köpeklerden alınan dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesi ile *isospora* ookistlerinin görülmesi ile kondu. Tüm köpeklerden vena *sefalika* veya *sefhana*'dan antikoagulantlı ve antikoagulantsız kan örnekleri alındı. Antikoagulantlı kan örneklerinden kan sayımı yapıldı. Serum intestinal-yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP), trefoil faktör 3 (TFF-3), intestinal alkalen fosfataz (İAP) ve gama-bağırsak düz kas aktin (ACTG2) düzeyleri enzime bağlı immunosorbent analiz (ELİSA) test kitleri ile ölçüldü. İsosporiozisli köpeklere trimetoprim-sulfadimidin kombinasyonu (50 mg/kg/gün) ve destekleyici tedavi 6 gün süreyle uygulandı. 30 izosporiozisli köpeğin 28'i iyileşirken, 2'si öldü.

İsosporiozisli köpeklerde halsizlik, depresiflik, ateş, kusma, karın ağrısı, mukoid ve kanlı ishal belirlendi. İsosporiozisli köpeklerde serum İ-FABP, İAP, TFF-3 ve ACTG2 düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre önemli oranda yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca total lökosit sayı (WBC) ve granülosit (Gran) sayısında artış belirlenirken, eritrosit sayısı (RBC), hemotokrit (Hct) ve hemoglobin (Hgb) düzeylerinde azalma tespit edildi.

Sonuç olarak, bu çalışmada İ-FABP, İAP, TFF-3 ve ACTG2 biyobelirteçleri, köpeklerde izosporiozise bağlı oluşan bağırsak epitel hasarını belirlemek için yararlı ve güvenilir biyobelirteçler olduğu ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: Köpek, isosporiozis, bağırsak biyobelirteçi

SUMMARY

REBUPLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Evaluation of Intestinal-Fatty Acid Binding Protein, Trefoil Factor 3, Intestinal Smooth Muscle Actin and Intestinal Alkaline Phosphatase in Determination of Intestinal Damage in Dogs with Isosporiosis

İbrahim Kubilay YILDIZ

Department of Internal Medicine

MASTER / KONYA – 2021

The objective of present study was to investigate the potential use of selected intestinal damage biomarkers to determine the presence of intestinal epithelial damage in dogs with isosporiosis.

The materials of this study were 40 dogs (2-6 months old) of different breeds and genders, including 30 isosporiosis infected dogs (experimental group) and 10 healthy (control group) dogs The disease was diagnosed by microscopic examination of feces samples taken from suspected dogs with the appearance of *isospora* oocytes. Blood samples with and without anticoagulants were taken from all dogs through V. c*ephalica* or *V. Cephana.* Complete blood cell count (CBC) was measured from blood samples with anticoagulant. Serum intestinal-fatty acid-binding protein (I-FABP), trefoil factor 3 (TFF-3), intestinal alkaline phosphatase (IAP), and gamma-enteric smooth muscle actin (ACTG2) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) test kits. At the end of the standard treatment protocol, 28 of 30 dogs with isosporiosis recovered while two dogs died.

Fatigue, depression, fever, vomiting, abdominal pain, and mucoid and bloody diarrhea were detected in dogs with isosporiosis. Serum I-FABP, IAP, TFF-3, and ACTG2 levels were found to be significantly higher in dogs with isosporiosis compared to healthy dogs. Moreover, the total numbers of leukocytes (WBC) and granulocytes (Gran) increased while the levels of erythrocytes (RBC), hematocrit (Hct), and hemoglobin (Hgb) were decreased.

In conclusion, this study showed a significant increase in serum I-FABP, IAP, TFF-3, and ACTG2 levels in dogs with isosporiosis. These biomarkers were found to be useful and reliable to determine the extent of intestinal epithelial damage caused by isosporiosis infection in dogs.

Keywords: Dog, isosporiosis, intestinal biomarkers

1. GİRİŞ

Köpekleri etkileyen en yaygın gastrointestinal enfeksiyonlardan biri de koksidiyozis veya sistoisosporiozis olarak ta bilinen isosporiozis'dir. Günümüzde, en az dört farklı koksidiya cinsinin köpekleri enfekte edebileceği bilinmektedir. Bunlar *isospora (İ) canis*, *İ. ohioensis*, *İ. neorivolta* ve *İ. Burrowsi*'dir (Reinemeyer ve ark 2007). Her ne kadar koksidiya keşfedilen ilk parazitik protozoalardan biri olsa da, 1970'lere kadar kedi ve köpeklerde öneminin çok az bilinmekle birlikte bu yıldan itibaren koksidiozis hem kedi ve köpek sağlığı hem de halk sağlığı açısından önemli bir protozoal enfeksiyon olduğu ortaya kondu (Dubey ve Lindsay 2019a). Son 50 yılda köpeklerin koksidiyozisi üzerinde ciddi çalışmalar yapılmış ve önemli bilgiler öğrenilmiştir (Mitchell ve ark 2007, Dubey 2009)."Koksidiya" terimi önceleri yalnızca *Eimeria* ve I*sospora* soyu için kullanılmakta iken, günümüzde artık *Cryptosporidium* türleri, *Toxoplasma gondii* ve *Eimeriorina* alt takımlarının diğer üyeleri için de kullanılmaktadır (Denizhan ve Karakuş 2019).

Köpeklerin insanlarla olan yakın ilişkisi nedeniyle, tüm dünyadaki insanlar için koksidiozis önemli bir sorun haline gelmiştir. İnsanlar, köpek dışkısı ile kontamine olmuş gıdaları veya bitkisel yiyecekleri tüketerek etkeni alabilir. Yapılan çalışmalar enfeksiyon riski sokak, barınak ve köpek üretme çiftlikleri gibi birlikte yaşayan köpeklerde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Buehl ve ark 2006, Dubey ve Lindsay 2019b). Son konakcının ince ve kalın bağırsak epitel hücrelerinde şizogoni ve gametogoni safhalarını geçiren *isospora* etkenleri sporlanmamış ookist olarak dışkı ile atıldıktan sonra dış ortamda sporogoni safhasını geçirir. Son konak veya paratenik ara konaklar tarafından oral olarak alınan bu enfektif ookistlerin ince bağırsaklarda safra asidi etkisiyle parçalanması sonucu sporozoitler serbest hale geçerek bağırsak villus epitellerine yerleşir ve epitel yıkımına neden olurlar (Dubey ve Lindsay 2019b). Uygun sıcaklık, nem ve oksijen koşulları altında, ookistin diğer köpekleri enfekte edebilecek sporlu bir ookist oluşturmak için 3 ila 5 gün geçmesi gerekir. Enfeksiyon genellikle subklinik seyirli olmasına rağmen, özellikle kötü çevre şartlarında barındırılan, sütten yeni kesilmiş, immunsupresif kedi ve köpek

yavrularında şiddetli klinik hastalık tablosu oluşturabilmektedir (Baydar ve ark 2014).

Klinik bulgular ise, kusma, tenesmus ve iştahsızlık ile birlikte sulu ve hemorajik diyare, değişen derecelerde karın ağrısı, anoreksi, anemi ve kilo kaybıdır. Sığırlarda solunum ve nörolojik bulgular ve hatta ölümcül enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Ölüm oranı yenidoğanlarda yaklaşık % 30-40 civarındadır (dos Santos Reginaldo ve ark 2019).

Son yıllarda *isospora*'lar *Cystoisospora* olarak isimlerdirilmiş, taksonomisi *C. Canis, C. Ohioensis, C. Burrowsi* ve *C. Neorivolta* olarak düzeltilmiştir (Barta ve ark.2005). *İsospora* türlerin ooksit çapları büyük (40µm), orta (25 µm) ve küçük (10-12 µm) boyut olarak sınıflandırılmıştır (Wenyon 1923). Ookistlerin boyutuna göre türlerin mikroskopta ayırımın yapılabilmektedir. *C. canis*, büyük boyutlu ookistlere sahip olmasından dolayı kolayca ayırt edilebilirken, oysa diğer üçü, ookist'lerinin boyutları yaklaşık olarak aynı olduğu için *C. Ohioensis* benzeri olarak gruplandırılmıştır (Dubey ve Lindsay 2019a).

1.1. Patofizyoloji

Kedi ve köpeklerde *isospora* enfeksiyonu, çevreden sporlu ookistlerin alınması veya başka enfekte olmuş omurgalı ara konakçıların enfekte dokularının yenmesi ile başlar. Enfeksiyon, ayrıca köpek veya kedilere sinekler, hamam böceği gibi paratenik ara konaklar tarafından taşınan sporlu ookistlerin alınması sonucu da oluşabilir. Bunun yanında farklı *isospora* türleri için paratenik konakçı farklı olabilir. Örneğin *C. Ohioensis* için paratenik konakçılar fare, koyun, deve, eşek, domuz ve su buffolasu'dur. Köpekler bu hayvanların etini tükettiklerinde ookistleri alarak enfekte olabilirler (Dubey 2009). Enteroepitelyal faz, dışkıdaki ookistlerin alınmasıyla enfekte olan hayvanların ince bağırsaklarında (tüm i*sospora* türleri) gerçekleşir. Çevresel koşullara bağlı olarak, sporlanma 12 saat kadar kısa bir sürede meydana gelebilir. Hastalık klinik olarak en sık genç, zayıf ve bağışıklığı baskılanmış köpek yavrularında daha fazla gözlenir (Lappin 2010).

1.2. Patogenez

Koksidiya kendi aralarında benzer biyolojik özellikler gösterir; dört ayrı endojen evre, tüm *isospora* türleri için ortaktır. Bunlar; ekskistasyon, şizogoni, gametogoni ve sporogonidir. Bağırsak dışı faz, iç kısımda bir sporozoit içeren (bir hipnozoit olarak adlandırılır) monozoik doku kistlerinin oluştuğu kesin ve paratenik konaklarda oluşabilir. *Isospora* tür enfeksiyonları epitel yıkımı ile bağırsak duvarının yangısına neden olurlar (Dubey 2009). Bu parazitin yayılması, çevreyi kirletebilecek enfekte hayvanların dışkısında ookistlerin bulunmasıyla gerçekleşir. Bu şekilde, yiyecek veya su ile alınan ookistler bağırsağa yerleşerek epitel hücrelerine nüfuz eder. Yetersiz gıda, olumsuz iklim koşulları veya kötü yönetim koşullar hastalığın şiddetini artırır. Enfeksiyonun akut fazında bağırsakta yoğun hücresel nekroz oluşumu dikkati çekerken, kronik fazda mukozal atrofi, lamina propria iltihabı, intestinal villus kaybı, peyer plaklarının hiperplazisi ve doku kistleri görülür. Kedi ve köpeklerde gelişen immünosüpresyon, bu yapılar içinde bulunan sporozoitlerin salınımı ile doku kistlerinin yeniden aktifleşmesini kolaylaştırır. Bu durum enterik siklusu yeniden başlatır ve intestinal koksidiyozun nüksüne neden olur (Turgut ve Ok 2001, Dubey ve Lindsay 2019b, dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Bağışıklık ilk enfeksiyondan sonra gelişir, yaşlı hayvanlarda daha iyi oluşur (Lappin 2010).

1.3. Epidemiyoloji

İsosporiozis, genç köpeklerin bir hastalığıdır ve 2 aylıktan sonra köpekler enfekte olmaya başlarlar (Dubey ve Lindsay 2019a). Yavru köpekler, sıçanlar ve fareler gibi paratenik konaklarda bulunan doku kistlerini yemeleri ile enfekte olan kesin konakçılardır (dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Köpekler, *isospora* veya *cystoisospora canis* (en sık teşhis edilen) veya morfolojik olarak farklılaşmamış yapılar olan, *C. ohioensis* ve *C. burrowsi*'den oluşan etken kompleksi ile enfekte olabilir. Her ikisi de klinik hastalığa neden olsa da, *C. canis* en patojenik türdür. Diğer patojen tür de *C. Ohioensis*'dir (dos Santos Reginaldo ve ark 2019). *Cystoisospora* evreleri bağırsak dışı organlarda da gerçekleşebildiği, bu tür bağırsak dışı evrelerin daha çok laktojenik ve konjenital bulaşma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Dubey ve Lindsay 2019b).

Köpeklerin kötü hijyen ve yaşam koşullarında ve aşırı kalabalık yerde barındırılması, petshop ve veteriner kliniklerinde enfekte kafeslerde tutulmaları koksidiyoz salgınlarına yol açabilir (Dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Ağırlığı ve boyutları küçük *isospora* ookistleri; rüzgar, su, kontamine olmuş formitler, kıyafetler, ayakkabılar ve insanların elleri aracılığıyla kolayca köpeklere bulaşabilir (Dubey ve Lindsay 2019b). *Isospora* türlerinin sporlu ookistlerinin çevresel canlı kalım süreleri, rutin olarak kullanılan dezenfektanlara karşı direnç kapasitesi nedeniyle aylarca sürebilir (Dos Santos Reginaldo ve ark 2019, Denizhan ve karakuş 2019).

1.4. Klinik Bulgular

Köpeklerin enterik viral patojenlerinin tanınmasından ve 1960'larda distemper virüsü enfeksiyonuna karşı etkili immünizasyondan önce koksidiyoz, köpeklerin % 50'sini etkileyen yaygın bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, tüm klinik bulguların isosporioze bağlı olup olmadığı kesin değildir. Bu olgularda antikoksidiyal tedaviye pozitif cevabın alınması tanıyı desteklediği yönünde değerlendirilmektedir (Dubey ve Lindsay 2019).

İsosporiosisli köpeklerde sık görülen klinik semptomlar; mukuslu veya kanlı diyare, karın ağrısı, anoreksi, değişken iştah, anemi, kusma, ateş, zayıflama ve gelişim bozukluğudur (Turgut ve Ok 1997, Turgut ve Ok 2001, Dubey ve Lindsay 2019a). Bunun yanında nadiren nörolojik, solunum ve dolaşım bozuklukları gibi semtomlarda gözlenebilir. Ciddi enfeksiyonlarda hayvanlarda ölüm meydana gelebilir (dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Subklinik enfeksiyonu olan yavru köpek ve kedi yavruları, stresli dönemlerde bağışıklık sisteminde düşüşe ve klinik hastalık belirtilerinin gözlemlenmesine sebep olabileceğinden dikkatli olunması gerekir (Lappin 2010).

1.5. Teşhis

Rutin olarak köpeklerde *isospora* enfeksiyonu, yaygın olarak kullanılan fekal flotasyon yöntemi ile ookistlerin tanımlanmasıyla teşhis edilir (Dubey ve Lindsay 2019b). İshal, ookistlerin salgılanmasından önce başlayabildiğinden, birkaç gün

değişik zamanlarda dışkı örneği analiz etmek gerekli olabilir (Lappin 2010). Teşhis, ishal başlangıcı ile ilişkili olan veya olmayan dışkı örneklerinde, *isospora spp*. ookistlerinin tespiti ile konur (Dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Ookistler dışkıda bulunduğunda, gerçekten i*sospora* tipinde olduklarını tespit etmek için kistlerin sporülasyon yapılması önerilir (her bir ookistte iki sporokist). Sporülasyon, örneğin bir petri kabı üzerinde nemli ve oksijen bakımından zengin koşullarda gerçekleşir ve potasyum dikromat ile geliştirilebilir (Saari ve ark 2018). Köpeklerde, yalnızca *C. canis*, ookist boyutuna ve şekline göre kesin olarak tanımlanabilir. 10-14 μm ölçülen oranlanmamış ookistler Hammondia / Toxoplasma / Neospora olarak düşünülmeli ve kesin tanımlama için spesifik PCR analizlerine ihtiyaç duyulabilir. Nadiren, dışkıda epitelyal döküntüler bulunabilir; şizontlar, merozoitler ve kısmen oluşturulmuş ookistler normal tuzlu sularda (saf suda değil) yapılan smearlerde bulunabilir. Diğer koksidiya türlerinin aksine, *Sarcocystis* türlerinin ookist/sporokist'leri sporlanarak atılır. Çiğ et verilmeyen köpeklerde veya köpek yavrularında görülmezler (Turgut ve Ok 2001, Dubey ve Lindsay 2019a).

1.6. Yayılma

Koksidiyozis özellikle yavru köpeklerde daha yaygın gözlenir. Barınak ve çiftlik ortamında yaşayan kalabalık köpek popülasyonları hastalığın yayılımı için çok önemlidir. Yetişkin köpeklerin dışkısı ile ortama atılan *isospora* ookistleri yavru köpeklere enfeksiyonun aktarılmasında önemli rol oynamaktadırlar (Saari ve ark 2018).

1.7. Tedavi

Koksidiyoz, genellikle erişkin köpeklerde tedavi uygulanmadan kendiliğinden geçebilir. Bununla birlikte, tedavi uygulamaları klinik hastalığın iyileşmesini hızlandırmanın yanında çevresel kontaminasyonu ve diğer hayvanlara bulaşma potansiyelini azaltabilir (Lappin 2010). Erken tedavi, bağırsaktaki epitel hasarını en aza indirir (Saari ve ark 2018). Evcil hayvanlarda sulfadimidin, nitrofurazon, amprollium, monensin, halofuginon, spiramisin, toltrazuril ve diklazuril gibi antikoksidiyal ilaçlar tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (Turgut ve Ok 1997, Turgut ve Ok 2001, Dubey ve lindsay 2019a, Ok ve ark 2019, dos

Santos Reginaldo ve ark 2019). Günümüzde, toltrazuril ve ponazuril en sık kullanılan antikoksidal ilaçlardır (Lloyd ve Smith 2001, Dubey 2009, Lappin 2010, Dubey ve Greene 2012). Bu ilaçlarla, hem doğal olarak hem de deneysel olarak enfekte olmuş köpeklerde ookist atılımını azaltmış veya durdurmuştur. Toltrazuril ve ponazuril köpeklerin koksidiyozin tedavisi için diğer ilaçlardan daha üstün olduğu bildirilmiştir (Lappin 2010). Bu ilaçların kullanıldığı köpekler tarafından hiçbir ookist salgılanmadığı ve mücadeleden sonra da hiçbir ookist atılımı olmadığı kanıtlandığı gibi hastalığa karşı bağışıklık kazanıldığı belirlenmiştir (Dubey ve Greene 2012). Toltrazuril'in 10 mg / kg dozu, ookistleri ve klinik bulguları azaltmada etkili ortaya konmuştur (Daugschies ve ark 2000). Toltrazuril, tolerans aralığı oldukça geniştir, 250 mg / kg dozunda bile nispeten toksik olmadığı bildirmişlerdir (Charles ve ark 2007).

Köpeklerin isosporiozisinin tedavisinde antikoksidal ilaç uygulamaların yanında hastalığın klinik iyileşimini hızlandırmak için destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İshalle kaybolan sıvıları restore etmek için sıvı-elektrolit, vitaminler (A, B, C, D ve E), kanlı ishallerde kanamayı durdurmak için K vitamin veya transaminik asit ve sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek için geniş spektrumlu antibiyotik kullanılır (Saari ve ark 2018). Sıvı tedavisi; fonksiyonel böbrek hasarını önlemek, ilaçların gastrointestinal sisteme vereceği zararı en aza indirmek ve tedavi için kullanılan ilaçların etkisini maksimuma çıkarmak için önemlidir (dos Santos Reginaldo ve ark 2019).

1.8. Proflaksi ve Kontrol

Kontrol önlemleri arasında, enfekte olmuş köpekler tarafından yayılan ookistlerle sağlıklı köpeklerin temas etmesini önlemek için barınaklarda köpek popülasyonu azaltmanın yanında en önemlisi yeterli hijyenin sağlanmasıdır. Köpek barınağı, petshop ve veteriner polikliniklerin amonyak içeren çözeltilerle dezenfeksiyonun iyi yapılması gerekir (Turgut ve Ok 2001). Ayrıca, veteriner hekimler ve yardımcı personel arasındaki kişisel hijyen önlemlerinin, hastanın muayenesinden önce ve sonra el yıkama ve eldiven kullanımı zorunlu hale getirilmesinde fayda vardır. Gerekirse daha fazla koruma için özel elbiseleri

giyilebilir. Hayvanların yaşadığı yerlerde ki böceklerin kontrolü de, ookistleri bir ortamdan diğerine aktarabildiğinden, enfekte hayvanların sayısının azaltılmasına da yardımcı olabilir (dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Hastalığa duyarlı olan yavrularda stresi önlemeye yönelik tedbir almanın yanında kaldıkları ortamının iyi temizlik ve hijyen sağlamak, profilaksi için en önemli olmazsa olmazdır (Turgut ve Ok 2001, Saari ve ark 2019).

1.9. Korunma

Ookistlerin yayılmasını en aza indirgemek için kulübelerde genel hijyen önlemleri uygulanmalıdır (Dubey ve Lindsay 2019a). Hastanelerde kullanılan ekipmanların sıcak su (>70 °C) ile temizlenmesi ookistleri öldürmede en etkili çözümdür. Buhar veya %10 amonyak gibi kimyasallarla dezenfeksiyon, temizleme etkinliğini artırabilir, ancak ookistler genel olarak mekanik temizliğe ve yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara karşı çok dirençlidir. Isı ve kuruluk, çevredeki ookistleri öldürmeye ve kontrol etmeye yardımcı olur. Ponazuril uygulaması koksidiyozisin kontrolünde yardımcı olabilir (Lappin 2010).

1.10. Biyobelirteçler

Bir "biyobelirteç", fizyolojik, biyolojik veya patolojik süreçlerin bir işareti olarak değerlendirilen biyolojik bir durumun göstergesi olarak ya da tedaviye alınan cevapların değerlendirilmesini sağlayan moleküllerdir (Schoeman 2013, Ural ve ark 2015). Beşeri ve veteriner hekimliği alanındaki araştırmalar, özellikle insan ve hayvan hastalıklarının tanımlanmasında biyobelirteçlerin önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (Schoeman 2013). Biyobelirteç/Biyomarker terimi, biyolojik süreçlerin ölçülebilir ve objektif göstergeleri olarak tanımlanmaktadır. Biyolojikal belirteç kelimelerinin birleşiminden oluşan bu kelime, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. 1998 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Biyobelirteç Çalışma Grubu (U.S. The National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group) tarafından "objektif olarak ölçülen ve değerlendirilebilen, normal biyolojik ve patolojik olayların veya tedaviye farmakolojik cevapların göstergesi olarak kullanılabilen, özgün bir gösterge" olarak tanımlanmıştır (Strimbu ve Tavel 2010). İdeal bir biyobelirteç, hastalığın durumu

için kesin, hassas ve spesifik gösterge olmalı, dahil olduğu sistemin dışındaki bozukluklardan etkilenmemeli, vücut doku ve sıvılarından uygun, güvenilir miktarda temin edilebilmeli, popülasyondaki miktarı yaygın varyasyon göstermemeli, sonuçları kolay şekilde yorumlanabilmeli, ölçümü pratik ve kolay olmalı, düzeyleri hastalığın evreleri ile uyumlu olmalı ve analizleri pahalı donanımlar gerektirmemelidir (Maden 2015). Biyobelirteçler klinik değerlendirmelerde oldukça geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Biyobelirteç teknolojisindeki gelişmeler, klinik pratikte tanı konması ve tedavinin yönlendirilmesi gibi konular üzerinde son derece etkili olmaktadır. Biyobelirteç bir hastalığın teşhisinde önemli bilgiler verirken, hastalığın seyrini göstermede etkisiz kalabilmektedir (Köse ve Maden 2013).

1.10.1. Bağırsakların Fonksiyonu

Bağırsaklar, sıvı ve besinlerin sindirimi ve emiliminin yanı sıra, canlıyı çevresel tehditlere karşı koruyan vücuttaki en büyük ve en kompleks immünolojik organ özelliğine sahiptir (Hall ve Simpson 2000). Enterokolitis veya koloenteritis, ince bağırsakların yangısı olan enteritis ve kolonun yangısı olan kolitisi içeren, bakteri, virüs, mantar, protozoa, parazit ve diğer nedenlerden kaynaklanan sindirim kanalının yangısıdır (Turgut ve Ok 2001). Enterokolitin yaygın klinik belirtileri, kusma, ağrı, ateş, titreme, genel durum bozukluğu ile ishal şeklindeki defekasyonlardır. Klinik bulgular, enfeksiyöz etkenin kendisi ya da toksinlerinin vücutta yayılmasının yanında ishal ve kusmanın sonucu olarak önemli derecede su, besin ve mineral kayıpları ile ortaya çıkmaktadır (Tams 2003). Bağırsaklar, su ve elektrolitlerin emilimi için oldukça geniş yüzey alanına sahiptirler. Mukoza kıvrımları ve mikrovilluslar, bu yüzeyi artırırlar. Normalde hayvanlarda luminal sıvının %98'i ekstrasellüler sıvıya geçiş yapar. Sıvı emilimindeki küçük miktardaki bir azalma dışkının sıvı içeriğinde artışa yol açıp diyareyle sonuçlanmaktadır. Karbonhidrat ve protein sindiriminin son basamağı, gıdaların ve sıvıların absorpsiyonu villus ucundaki epitelyal hücrelerin luminal yüzeylerinde gerçekleşmektedir. Enterokolitislerde görülen villus hasarı, epitel yüzeyinde azalma, sindirim ve absorpsiyon kapasitesinin önemli derecede azalmasına neden olmaktadır. Enterokolitislerde bağırsak hasarının lokalizasyonunun belirlenmesi, etiyolojik ve

destekleyici tedavinin yanında spesifik tedaviye yol gösterici olabilmektedir (Turgut ve Ok 2001).

1.10.2. Bağırsak Hasar Biyobelirteçleri

Farklı ajanların neden olduğu hastalıklara bağlı bağırsaklarda oluşan hasarın lokalizasyonunun ve derecesinin belirlenmesi ve tedaviye yol gösterici olarak son zamanlarda bağırsak hasar biyobelirteçlerinden faydalanılmaktadır (Tams 2003). Ancak bağırsaklarda oluşan hasarın etiyolojik nedenini ortaya koymada çoğu zaman invaziv histopatolojik yöntemlere gereksinim vardır. Bağırsak biyobelirteçleri organizmada doğal olarak sentezlenen protein yapısında maddelerdir. Bu biyobelirteçlerin bir kısmı, bağırsaklarda oluşan hasarın bir sinyali olarak görev üstlenirken, bir kısmı da bağırsaklarda oluşan hasarın onarımı veya hasar oluşumunu enegellemede koruyucu görevi üstlenirler (Furuhashi ve Hotamisligil 2008, Lu ve ark 2013). Bağırsak hasar biyobelirteçi olarak İ-FABP, karaciğer yağ asidi bağlayıcı proteinler (L-FABP), TFF-3, Claudinler (CLDN), İAP, ACTG2 ve leptin (LP) gibi biyobelirteçlerden faydalanılmaktadır (Ok ve ark 2020).

1.10.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) olarak bilinen hücre içi lipid şaperonlar, hücrelerde lipid tepkilerini koordine eden ve aynı zamanda metabolik ve enflamatuvar yolaklara güçlü bir şekilde bağlanan bir grup moleküldür (Haunerland ve Spener 2004). Yağ asidi bağlayıcı proteinler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü şekilde bağlanan, yüksek afiniteye sahip olan büyük oranda 14–15 kDa ağırlığındaki proteinleridir (Coe ve Bernlohr 1998, Zimmerman ve Veerkamp 2002). Birçok canlı türünde aynı olarak korunmuş olmasına rağmen, etki mekanizması ve biyolojik fonksiyonu hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Hücre kültüründe yapılan çalışmalar, FABP'lerin; yağ asidi üretimi, depolanması ve salınmasının yanı sıra kolesterol ve fosfolipid metabolizmasındaki potansiyel etkisini ortaya koymuştur (Haunerland ve Spener 2004, Chmurzyńska 2006). Hayvanlar ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar, FABP'lerin lipidlerde ilgili süreçlerin ve bununla ilgili metabolik ve

immün cevap yollarının bir merkezi olduğunu göstermiştir (Furuhashi ve Hotamisligil 2008).

Ockner ve ark (1972) tarafından ilk keşfedildiklerinden bu yana insan ve hayvanlarda FABP'ın 9 farklı tipi tanımlanmıştır. Bunlar, karaciğer (L-FABP), intestinal (İ-FABP), kalp (H-PABP), adiposit (A-FABP), epidermal (E-FABP), ileal (İl- FABP), beyin (B-FABP), myelin (M-BABP) ve testis (T-FABP)'dir. FABP'lerin ekspresyonu o dokunun lipid metabolizması kapasitesini yansıttığı düşünülmektedir. Birçok hücre tipinde yağ asidi üretimindeki artış, FABP ekspresyonunda belirgin bir artışa sebep olmaktadır (Veerkamp ve Van Moerkerk 1993). İnce bağırsakta üç tane FABP tipi bulunmaktadır. Bunlar L-FABP, İ-FABP ve İL-FABP'dır. L-FABP çoğunlukla proksimal segmentlerde, İ-FABP ve İL-FABP ise ince bağırsağın distal bölgesi eksprese edilir. Bu proteinlerin, lipid emilimine bireysel katkısını değerlendirmek ve bulundukları bölgelerdeki mekanizmaları belirlemek oldukça zor olabileceği ifade edilmiştir (Storch ve Corsico 2008, Tuğlu ve Uysal 2011).

Bağırsak mukoza hasarı belirleme göstergesi kabul edilen biyobelirteçlerden FABP tiplerinden klinik öneme sahip olan İ-FABP sadece enterositler tarafından sentezlenirken, L-FABP enterositlerin yanında hepatositlerden de salınmaktadır. Çoğunlukla mide, ince ve kalın bağırsaklardan salınan İ-FABP'ın akut iskemik bağırsak hasarı belirlenmesinde kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu ortaya konmuştur (Gollin ve ark 1993). Nekrotizan enterokolitli (NEK) bebeklerde yapılan çalışmalarda İ-FABP ve L-FABP ile birlikte TFF-3 gibi bağırsak bariyer proteinlerinin mukoza hasarına bağlı olarak fazla miktarlarda kan dolaşımına salındığı belirlenmiştir (Ng ve ark 2013). Aynı çalışmada oluşturulan gruplar arasında nekrotizan enterokolitis hastalarında bariyer proteinlerinin kontrol grubunun yanı sıra septisemili hasta grubuna göre de anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu biyobelirteçlerin plazmanın yanında idrardaki konsantrasyonlarının da tanıda kullanılabilir olduğu, bu üç biyobelirteç kombinasyonunun birlikte değerlendirilmesinin NEK'in belirlenmesinde tutarlılığı artırdığı ortaya konulmuştur (Thuijls ve ark 2010). Yangısal bağırsak hastalığına

sahip hastalarda İ-FABP reaminasyon ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Sarıkaya ve ark 2015). Giardiazisli çocuklarda İ-FABP düzeyi, sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Atrezia kolili buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Respiratorik distres sendromu (RDS) olan ve olmayan prematüre buzağılarda İ-FABP ve L-FABP seviyesi her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Yıldız ve ark 2019). Farklı enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu neonatal diyareli buzağılarda İ-FABP ve L-FABP düzeyleri önemli oranda arttığı, bu biyobelirteçlerin bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde diagnostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur (Ok ve ark 2020).

1.10.4. Intestinal Trefoil Faktör

Trefoil faktör, çoğunlukla bağırsakta mukus hücreleri tarafından salgılanan polipeptitlerdir. Memelilerde 3 tip olarak bildirilmiştir. Gastrik peptitlerden olan trefoil faktör (TFF-1) (önceki ismi ile pS2) yüzey ve mukus hücreleri tarafından, trefoil faktör 2 (TFF-2) (önceki ismi ile spazmolitik polipeptit) Brunner'in proksimal duedonum bezleri gibi glandüler mukus hücreleri tarafından, TFF-3 (önceki ismi ile intestinal trefoil faktör) ise ince bağırsaklar ve kolondaki goblet hücrelerinden salınmaktadır (Thim 1994). Trefoil faktörün fonksiyonları, yara onarımı sırasında normal epitelyal hücrelerin aşırı üremesinin engellenmesi, mukus stabilizasyonunu ve stimülasyonundan oluşur. Bununla beraber, trefoil peptidlerin sitoprotektif olduğu ve gastrointestinal hasarlara karşı iyileşmeyi desteklediği bilinmektedir. Nekrotizan enterokolitli hastalarda intestinal mukozal hasar sonucu oluşan yangısal cevap sonrası TFF-3 konsantrasyonunun L-FABP, İ-FABP ile birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (Ng ve ark 2013).

Ülseratif kolitis ve Crohn's hastalığı gibi bağırsak hasarı oluşturan hastalıkların seyri esnasında ince ve kalın barsaklarda mukozal bütünlük bozularak barsaklarda ve midede metaplazik süreç başlar. Bu süreçte TFF peptitlerinin seviyesi hasarlı doku ve çevresinde fazla miktarda artmaktadır (Emami ve ark 2004). Yıldız ve ark (2018) atresia kolili buzağılarda TFF-3 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde

yüksek bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada prematüre buzağılarda TFF-3 seviyesi RDS olan grupta RDS olmayan gruba göre daha yüksek olduğu, her iki grubun da kontrol grubuna göre TFF-3 seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark 2019). Ok ve ark (2020) neonatal ishalli buzağılarda TFF-3 düzeyinin sağlıklı buzağılara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

1.10.5. İntestinal Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (AP), çeşitli moleküllerdeki fosfatın hidrolitik olarak uzaklaştırılmasını katalize eden bir metalloenzimdir (Milan 2006). Memelilerde AP kemik, karaciğer, böbrek, bağırsak, plasental ve germ hücre tipi olarak eksprese edilen dokulara özgü AP'ler olarak sınıflandırılabilen çeşitli izoenzimlerden oluşur (Milan 2006, Yang ve ark 2012). Enterositlerin fırça kenarlarının apikal mikrovillusunda bulunan hem bağırsak lümenine hem de kan dolaşımına salgılanan intestinal alkalen fosfataz, bağırsak mikrobiyota homeostazını korumak için gerekli olan mukozal savunma faktörlerinden biri olarak düşünülmekte ve bağırsaklarda faydalı bakteri üremesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Van Dongen ve ark 1977, Alpers ve ark 1995, Lallès 2010, Malo ve ark 2014). (Martinez-Moya ve ark 2014) İntestinal alkalen fosfataz'ın gastrointestinal sistemdeki başlıca fonksiyonları arasında duedonum yüzeyinde bikarbonat sekresyonu ve pH'nın düzenlenmesi, intestinal uzun zincirli yağ asidlerin absorpsiyonunun düzenlenmesi, lokal intestinal ve sistemik anti-enflamatuvar etkisi olan endotoksin lipopolisakkarit (LPS)'lerin detoksifikasyonu yer alır (Lalles 2014). Ayrıca İntestinal alkalen fosfataz'ın Nuclear Factor Kappa B aktivasyonunu ve nükleusa translokasyonunu inhibe ettiği ve böylece proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu önlediği gösterilmiştir (Fawley ve Gourlay 2016).

Çeşitli çalışmalarda deneysel olarak oluşturulan kolitiste İAP'ın rolünü incelemiştir. İşemi kaynaklı bağırsak bariyer disfonksiyonu olan İAP-knockout (İAP-KO) farelerde bağırsaklarda yoğun inflamasyon oluşmaktadır. Bunun nedeni olarak ta aşırı bakteriyel translokasyon gösterilmektedir (Goldberg 2008). Tuin ve ark (2009) farelerde oral yolla uygulanan aside dirençli İAP tabletlerin dekstran sodyum sülfat (DSS-) ile indüklenen deneysel kolit üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. İAP

tedavisinin DSS kaynaklı yangıyı önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlar, endojen İAP'ın düşük aktivitesinin, deneysel kolitte artan bir bağırsak hasarı şiddeti ile ilişkili olduğunu ve bu zararlı etkinin, ekzojen olarak verilen İAP ile takviye edilerek tersine döndüğünü göstermektedir (Bilski ve ark 2017). Bir başka çalışmada ise Crohn's hastalığı ve ülseratif kolitis bulunan bağırsak hasarına sahip çocuklarda İAP protein seviyesinin sağlıklı çocuklara oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum, yangısel bağırsak hastalığı gibi bağırsak hasarı oluşan durumlarda İAP' ın bağırsak hasarı oluşumunda rolü olduğunu işaret etmektedir (Molnar ve ark 2012). Yıldız ve ark (2018) atresia koli bulunan buzağılarda serum İAP seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. McLachlan ve ark (1993) bağırsak nekrozu şekillenen hastalarda İAP düzeyinin önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir.

1.10.6. Bağırsak Düz Kas Aktini

Bağırsak düz kas aktini (Actin, gamma-enteric smooth muscle, ACTG), insanlarda ACTG2 geni tarafından kodlanan bir proteindir (Miva ve ark 1991). Aktinler, çeşitli hücrelerde motilite tiplerinde ve hücre iskeletinin onarımında yer alan proteinlerdir. Omurgalılarda α, β ve ɣ grubu olmak üzere üç ana aktin izoformu tanımlanmıştır. Alfa aktinler, kas dokularında bulunur ve kontraktil aparatının önemli bir bileşenidir. Beta ve gama aktinleri, hücre tiplerinin çoğunda hücre iskeleti bileşenleri olarak ve hücre içinde hareketliliğinin aracıları olarak birlikte bulunurlar. ACTG2 tarafından kodlanan aktin gamma 2, bağırsaklarda bulunan düz kas aktindir (Lattanzi ve ark 2003).

Erken teşhis ve tedavinin önemli olduğu yüksek mortaliteye sahip akut mezenterik işemi ve nekrotizan enterokolit gibi hastalıkların belirlenmesinde yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahip serum ve üriner belirteçlerin kullanımı hayat kurtarıcıdır. Kullanılan belirteçlerin birçoğu enterositlerden orijin almakta ve bu biyobelirteçlerdeki artış kas katmanına kadar uzanan kısımdan ziyade sadece enterositler hakkında bilgi vermektedir. Ratlarda ve neonatal bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada düz kas aktini proteininin enterokolitli hastalarda şiddetli bağırsak hasarından sonra plazmada önemli düzeyde arttığı ve intestinal kas hasarının saptanmasında yararlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Evennet ve ark

2014). *E. coli* ile enfekte enteritli buzağılarda benzer şekilde serum ACTG2 seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Ok ve ark 2020). RDS'li prematüre buzağılarda serum ACTG2 seviyesinin, hem RDS olmayan hem de sağlıklı buzağılara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu artışın nedenini RDS sonucu bağırsaklarda oluşan hipoksik işemi ile ilişiklendirilmiştir (Yıldız ve ark 2019).

1.11. Hematolojik Bulgular

Lökositozis, vücut savunma mekanizmasının enfeksiyona karşı verdiği hücresel cevap sonucunda oluşmaktadır (Turgut 2000). Genellikle bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlar lökositozise neden olurken, viral enfeksiyonlar lökopeniye neden olmaktadır (Molina ve ark 1994, Turgut 2000). Bununla birlikte protozoal hastalıklarda en yaygın bulgulardan biri de anemidir. Protozoal hastalıklarda anemi, intravasküler veya ekstravasküler hemolizlerin yanı sıra *isopora* enfeksiyonlarda bağırsaklarda oluşan derin mukozal hasarlarda kılcal damar yırtılmalarına bağlı kanamalar sonucunda meydana gelir. Hayvanların koksidiyozisinde hemotolojik değişimler; lökositozis, formül lökosit panelindeki değişim lenfositozis veya nötrofili ile birlikte eritrosit, hemoglobin ve hemotokrit azalması şeklindedir (Turgut ve Ok, 1997, Turgut 2000, Turgut ve Ok 2001, Ghanem ve Abd El-Raof 2005, Nisar ve ark 2009, Anumol ve ark 2012, Sazallı ve ark 2016).

Bu çalışmanın amacı, isosporiozisli köpeklerde bağırsak epitel hasarının varlığını belirlemede bağırsak hasar biyobelirteçlerinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın deneme grubunu; mukuslu veya kanlı ishal şikayeti ile kliniğine muayene ve tedavi amaçlı getirilen ve isosporiozis tanısı konan farklı ırk ve cinsiyette 2 ile 6 aylık yaş aralığında 30 adet köpek oluşturdu (Çizelge1.1). Çalışmanın kontrol grubunu ise aşı yaptırmak amacıyla kliniğe gelen farklı ırk ve cinsiyette 2 ile 6 aylık yaş aralığında 10 adet sağlıklı köpek oluşturdu (Çizelge 1.2). Çalışmaya dehidrasyon derecesi orta ve üzeri olan (%8-10) isosporiozisli köpekler dahil edildi. %8-10 dehidrasyona sahip isosporiozisli köpeklerin seçilmesinin amacı, sıvı kaybı sonucu bağırsaklarda mikrosirkulasyonun yetersiz olmasına ilişkin işemik hasarın artması ile ilgilidir.

İshalli köpeklerde fiziksel olarak orta ve üzeri dehidrasyon derece kriteri;

- Deri elastikiyetinde azalma (> 4 sn)
- Gözün göz çukurluğuna inmesi (> 3 mm)
- Solgun mükoz membran
- Ağızda kuruluk
- Ekstremitelerde soğukluk
- Güçlükle ayakta durma veya sternal pozisyonda yatmadır (Gulersoy ve ark. 2020)

2.2. Gereç

Bu çalışma Keşan Eker Veteriner kliniğinde yapılmıştır. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi (SÜVDAFEK)'den Etik Kurulu onayı (2019/90 sayılı kararı) alındı.

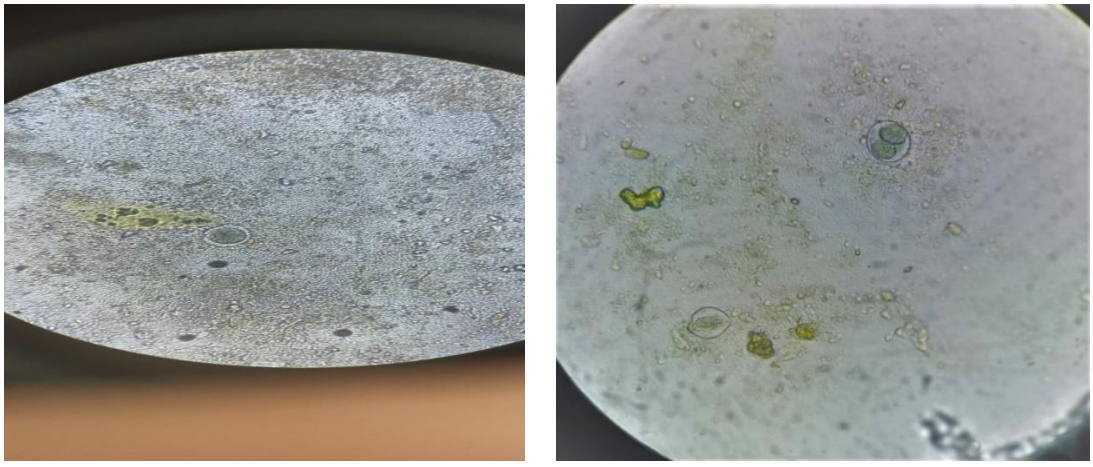
2.3. Klinik Muayeneler ve Tanı

2.3.1. İsosporiozisli Köpek Seçimi

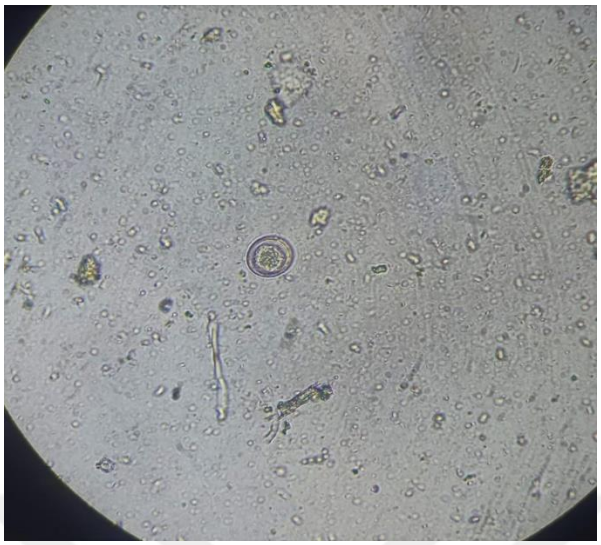
Mukuslu veya kanlı ishal şikayeti ile kliniğe getirilen köpeklerin anemnez, cinsiyet, yaşı ve hastalık süresi olduğu belirlendi. Köpeklerin rutin klinik muayeneleri yapıldı (Çizelge-2.1). Hastalığın tanısı, parazitolojik dışkı muayane yöntemlerinden biri olan Fülleborn flotasyon tekniği kullanılarak köpeklerden alınan dışkı örneğinin mikroskopik muayenesinde *isospora* ookistlerin görülmesi ile kondu (Şekil 2.1. Şekil 2.2). Bununla birlikte köpeklerde mukuslu ve kanlı diyareye neden olan parvoviral, distemper ve giardia enfeksiyonundan ayırt etmek için, hasta köpeklerden alınan dışkı örneklerine hızlı dışkı antijen testi negative sonucu olanlar çalışmaya dahil edildi (CPV/CCV/ Giardia Ag Rapid Test-VetExpert-Lomianki-Polanya, Şekil 2.3).

2.3.2. Sağlıklı Köpek Secimi

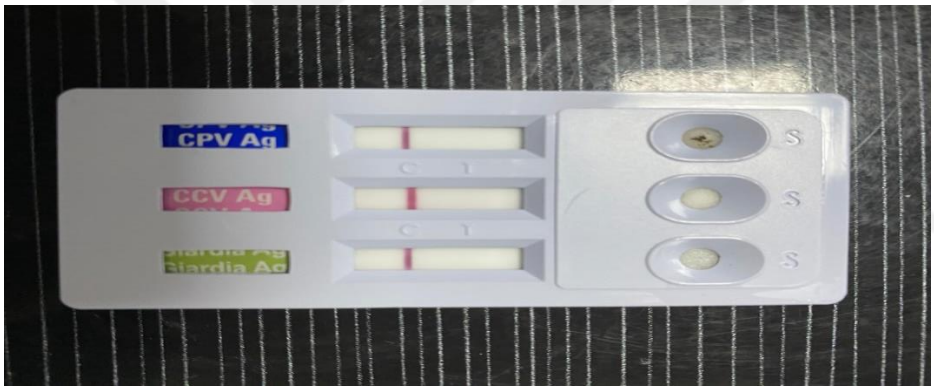
Kontrol grubunu, kliniğe aşı yaptırmak amacıyla gelen ve sahibinden izin alınan farklı ırk ve cinsiyette 2 ila 6 aylık yaş aralığında köpeklerin yapılan rutin klinik, hematolojik ve dışkı muayenesi sonucunda sağlıklı olarak karar verilen köpekler oluşturdu. Bu köpeklerin klinik ve laboratuvar muayene (hemogram) sonuçları normal sınırlarda ve dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesinde *isospora* ookist yönünden negatifti.



Şekil 2.1. İsospora ookistlerin mikroskopik görünümü



Şekil 2.2. *İsospora* ookistin mikroskobik görünümü



Şekil.2.3. Hasta köpeklerin CVP,CCV ve Giardia için dışkı hızlı antijen test negatifliği

Cizelge 2.1. İsosporiozisli köpeklerin ırk, yaş ve iyileşme durumları

Numara	**Irk**	**Yaş (Ay)**	**Tedavi cevap**
1	Melez	5,5 ay	İyileşti
2	Melez	2,5 ay	İyileşti
3	Melez	2 ay	Öldü
4	Melez	3 ay	İyileşti
5	Melez	6 ay	İyileşti
6	Rotweiller	2,5 ay	İyileşti
7	Melez	3 ay	İyileşti
8	Kangal	3 ay	İyileşti
9	Melez	3 ay	İyileşti
10	Melez	2,5 ay	İyileşti
11	Alman Çoban	5 ay	İyileşti
12	Melez	3,5 ay	Öldü
13	Melez	3 ay	İyileşti
14	Melez	3 ay	İyileşti
15	Melez	5 ay	İyileşti
16	Melez	4 ay	İyileşti
17	Melez	3 ay	İyileşti
18	Melez	2 ay	İyileşti
19	Melez	3 ay	İyileşti
20	Melez	4 ay	İyileşti
21	Melez	3 ay	İyileşti
22	Melez	2 ay	İyileşti
23	Melez	3 ay	İyileşti
24	Melez	2,5 ay	İyileşti
25	Melez	3 ay	İyileşti
26	Melez	3 ay	İyileşti
27	Melez	4 ay	İyileşti
28	Melez	3,5 ay	İyileşti
29	Melez	4 ay	İyileşti
30	Melez	5 ay	İyileşti

Çizelge 2.2. Sağlıklı köpeklerin ırk ve yaş

Numara	**Irk**	**Yaş (Ay)**
1	Melez	4 ay
2	Melez	2,5 ay
3	Melez	3 ay
4	Kangal	3 ay
5	Melez	4,5 ay
6	Rotweiller	3 ay
7	Melez	5 ay
8	Melez	4 ay
9	Baxer	3 ay
10	Melez	2 ay

2.4. Kan Örneklerinin Toplanması

İsosporiozis tanısı konan köpeklerden hemogram ve bağırsak biyobelirteç ölçümleri için antikoagulantlı ve antikoagulantsız kan örnekleri vena *sefalika* veya vena *sefahana*'dan tedavi öncesi (0.gün) ve tedavi sonrası (7.gün) alındı. Sağlıklı köpeklerden bir kez antikoagulantlı ve antikoagulantsız kan örnekleri alındı. Hemogram ölçümü için K_3EDTA'lı tüpler, serum için antikoagulantsız jelatinli tüpler kullanıldı. Hemogram ölçümü derhal (5-10 dk içinde) yapıldı. Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra, 5000 rpm'de (20xg) 10 dakika santrfüj edilerek serumları çıkartıldı ve serumlar biyobelirteç analizi yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

2.5. Metod

2.5.1. Grupların Oluşturulması

- Kontrol grubu: 10 sağlıklı köpek
- Deneme grubu: 30 isosporiozisli köpek

2.5.2. Tedavi Protokolü

İsosporiozisli köpeklere standart tedavi uygulandı. Standart tedavi; sıvı-elektrolit tedavi, antikoksidal tedavi ve destekleyici tedaviden oluştu. Sıvı-elektrolit tedavisi olarak laktat ringer (Polifleks lactate ringer®, Polifarma, İstanbul, Turkiye) birlikte %5'lik dekstroz (Polifleks 5% dekstroz®, Polifarma, İstanbul, Türkiye) intravenöz yolla verildi. Antikoksidal olarak trimetroprim sulfadimidin kombinasyonu (Ba-Sülfa®, Bavet, İstanbul, Turkiye) 50 mg/kg dozunda 6 gün süreyla kas içi uygulandı. Destekleyici tedavi olarak B kompleks vitamin (Berovit B 12® Ceva, İstanbul, Türkiye) 3 mg/kg, aminoasit, iz element ve vitamin (Duphalyte® Zoetis, İstanbul, Türkiye) 10 ml/kg dozunda verildi. Karın ağrısını gidermek amacıyla bütilskopolamin bromür ve metamizol sodium kombinasyonu (Buscopan Compositum®, Boehringer Ingelheim, New Zeland) 0.1 ml/kg dozunda kullanıldı. Ayrıca antidiyaretik ve bağırsak florasını normal dönmesi için probiyotik olarak s*accharomyces boulardii* (Reflor®, Biocodex, İstanbul, Türkiye) oral yolla verildi.

2.5.3. Hemogram Analizi

Tüm köpeklerden alınan K_3EDTA'lı venöz kan örneğinden WBC, RBC, Hgb, Hct ve PLT parametreleri MS4e cihazında (CFE 279, Haematology Analyser, Melet Schlosing Laboratories, France.) ölçüldü.

2.5.4. Bağırsak Biyobelirteç Analiz

Tüm köpeklerin serum İ-FABP, TFF-3, İAP ve ACTG2 biyobelirteç konsantrasyonları köpeklere özgü ticari ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre (Bioassay Technology Laboratory, Shangai-China) ölçüldü. İ-FABP (Kat. No: E0304Ca) için bildirilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla ≤ %8 ve ≤ %10, minimum tespit edilebilir konsantrasyon (MDC) 0.12 ng/mL, tespit aralığı ise 0.3 ng/mL-90 ng/mL'idi. TFF-3 (Kat. No: E0436Ca) için bildirilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı sırasıyla ≤%8 ve ≤ %10, minimum tespit edilebilir konsantrasyon 0.022 ng/mL, tespit aralığı ise 0.5-30 ng/mL'idi. İAP

(Kat. No:E0438Ca), için bildirilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı sırasıyla ≤ %8 ve ≤ %10, minimum tespit edilebilir konsantrasyon 0.26 ng/mL, tespit aralığı ise 0.5 ng/mL-150 ng/mL'idi. ACTG2 (Kat. No: E0437Ca) için bildirilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) varyasyon katsayısı sırasıyla ≤ %8 ve ≤ %10, minimum tespit edilebilir konsantrasyon 0.053 ng/mL, tespit aralığı 0.1 ng/mL-40 ng/mL'idi.

2.6. İstatistikse Analiz

Araştırma sonuçları ortalama ± standart hata (mean ± SE) olarak sunuldu. Veriler ANOVA ve posthoc test olarak Tukey testi ile değerlendirildi (SPSS 22.0). $p<0.05$ değeri istatistiki olarak önem sınırı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

İsosporiozisli köpeklerde anoreksi, durgunluk, halsizlik, depresifiklik (Şekil 3.1, Şekil-3.2) vücut ısısında artış (21 vakada, >39.1 °C), mukozalarda solgunluk,

kusma, dehidrasyon (Şekil 3.3, Cizelge 3.1), karın ağrısı, inleme, mukuslu veya kanlı diyare (Şekil 3.4, Şekil 3.5) gözlemlendi. Uygulanan tedavinin 2. gününden itibaren hastaların çoğunda iştahta bir artış, çevreye olan ilgilerinde artma, bazılarında kusma ve diyare sıklıklarında azalma ve belirgin iyileşme görüldü. Tedavinin 5. gününde dışkı tamamen katılaşarak normal kıvamına geldiği ve hastaların klinik olarak iyileştikleri belirlendi. Uygulanan tedavi sonucu 28 köpek tamamen iyileşti ve taburcu edildi. 2 köpek tedaviye cevap vermedi ve öldü. Bu köpeklerden biri 24. saatte (Vaka no: 3), diğeri ise 60. saatte (Vaka no: 12) öldü. Tedavinin 7. gününde iyileşen köpeklerden kan ve dışkı örnekleri alındı. Alınan dışkı örnekleri *isospora* ookist yönünden mikroskobik muayeneleri yapıldı ve ookiste rastlanmadı.



Şekil 3.1. İsosporiozli bir köpekte halsizlik ve depresifliğin klinik tablosu



Şekil 3.2. İsosporiozli bir köpekte halsizlik ve depresifliğin klinik tablosu



Şekil 3.3. İsosporiozisli köpek yavrusunda dehidrasyona bağlı deri elestikiyetinde azalma



Şekil 3.4. İsosporiozisli bir köpekte mukoid ve kanlı dışkı



Şekil 3.5. İsosporiozisli bir köpekte mukoid dışkı

Çizelge 3.1. İsosporiozisli köpeklerin iştah durumu, dehidrasyon derecesi, solunum sayısı ve vucüt ısısı bulguları

Numara	**İştah Durumu**	**Dehidrasyon Derecesi (%)**	**Solunum Sayısı (/dk)**	**Vucüt ısısı (°C)**
1	Yok	9	38	39,3
2	Yok	9	35	38,6
3	Yok	10	28	33,5
4	Zayıf	8	40	39,5
5	Zayıf	8	36	37,8
6	Zayıf	8	38	38,3
7	Yok	9	36	39,1
8	Zayıf	8	30	39,3
9	Yok	9	35	39,2
10	Zayıf	8	36	39,3
11	Yok	8	40	39,6
12	Yok	10	30	40,1
13	Zayıf	8	40	39,9
14	Zayıf	8	38	39,2
15	Zayıf	8	36	38,2
16	Zayıf	8	30	39,1
17	Yok	10	34	39,3
18	Zayıf	8	36	38,7
19	Zayıf	8	34	38,1
20	Zayıf	8	36	38,8
21	Zayıf	8	30	38,5
22	Yok	10	26	40,7
23	Zayıf	7	30	39,3
24	Yok	9	36	39,7
25	Zayıf	8	38	38,1
26	Zayıf	8	40	39,1
27	Zayıf	8	36	38,7
28	Zayıf	8	34	38,5
29	Yok	9	30	40,2
30	Zayıf	8	32	39,2

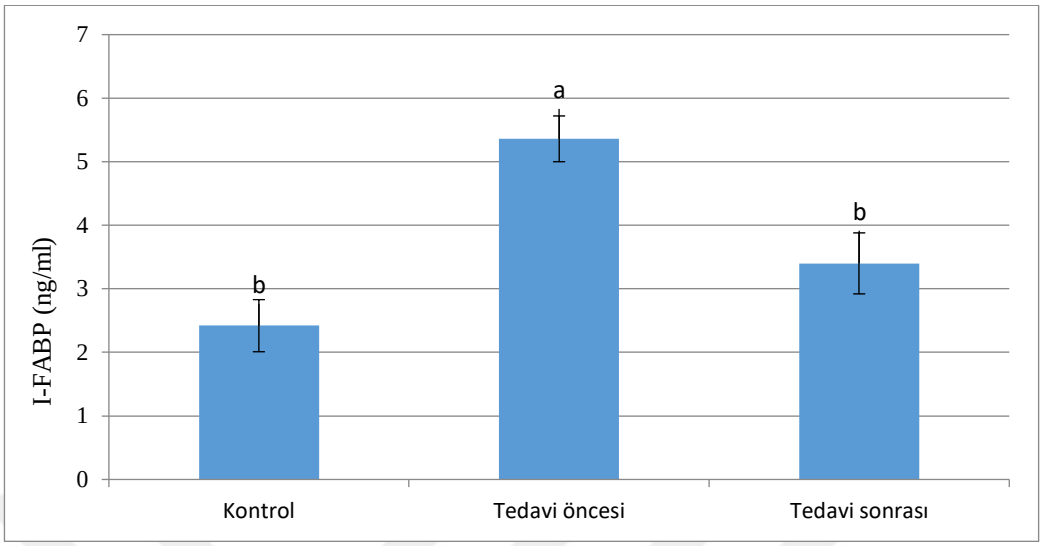
3.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları

İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi serum İ-FABP düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlenirken, tedavi sonrası istatistiksel olarak farklılık belirlenmedi (Çizelge 3. 2, Grafik 3.1). Bununla birlikte tedavi öncesi serum İ-FABP düzeyinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı gözlemlendi. İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi serum İAP düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlenirken, tedavi sonrası farklılık belirlenmedi (Çizelge 3. 2, Grafik 3.2). İsosporiozisli köpeklerinin tedavi öncesi serum TFF-3 düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli artış belirlendi (Çizelge 3. 2, Grafik 3.3). İsosporiozisli köpeklerinin tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası önemli artış belirlendi. Ayrıca tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak önemli artış saptandı (Çizelge 3. 2, Grafik 3.4).

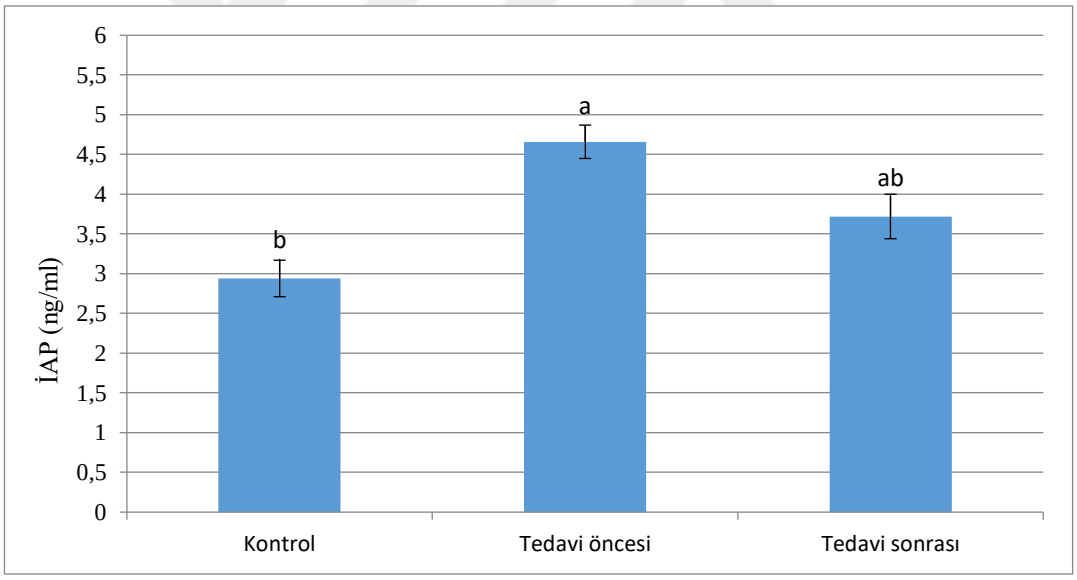
Çizelge 3. 2. Sağlıklı ve isosporiozisli köpeklerde ACTG2, I-FABP, İAP ve TFF-3 düzeyleri ortalamaları, standart hata ve istatiksel önemlilikleri (mean ± SE).

Parametreler	**Kontrol grubu (n:10)**	**Deneme grubu tedavi öncesi (n:30)**	**Deneme grubu tedavi sonrası (n:28)**
İ-FABP (ng/ml)	2.42±0.41b	5.36±0.36a	3.40±0.48b
İAP (ng/ml)	2.94±0.23b	4.66±0.21a	3.72±0.28ab
TFF-3 (ng/ml)	2.02±0.12b	2.73±0.12ab	2.84±0.25a
ACTG2 (ng/ml)	14.95±0.82b	16.12±0.17b	18.62±0.60a

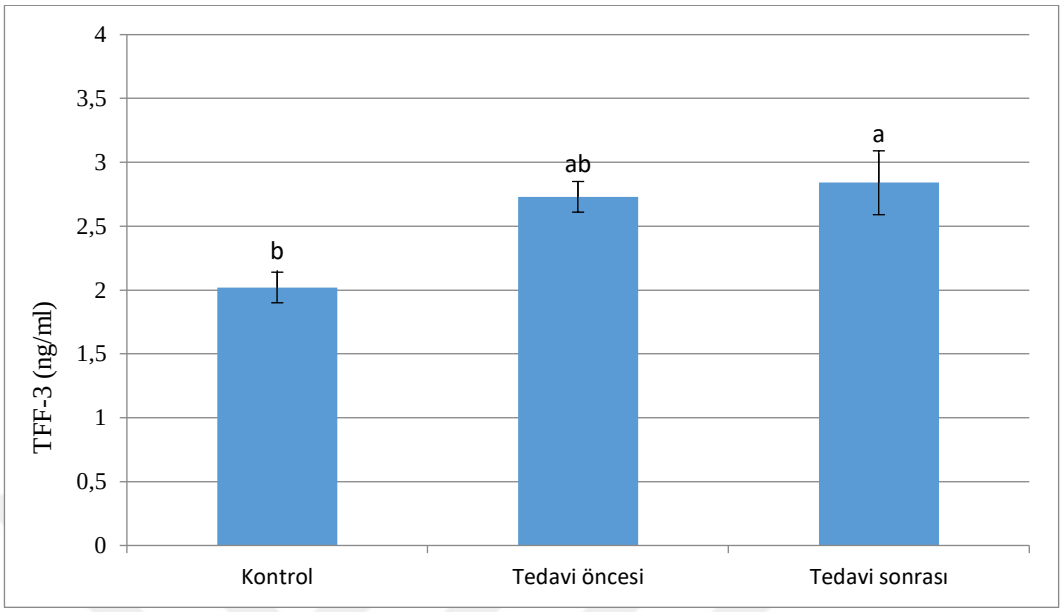
İ-FABP: İntestinal yağ asidi bağlayan proteinler, İAP: İntestinal alkalen fosfataz, TFF-3: Trefoil faktör 3, ACTG2: gama- düz kas aktini



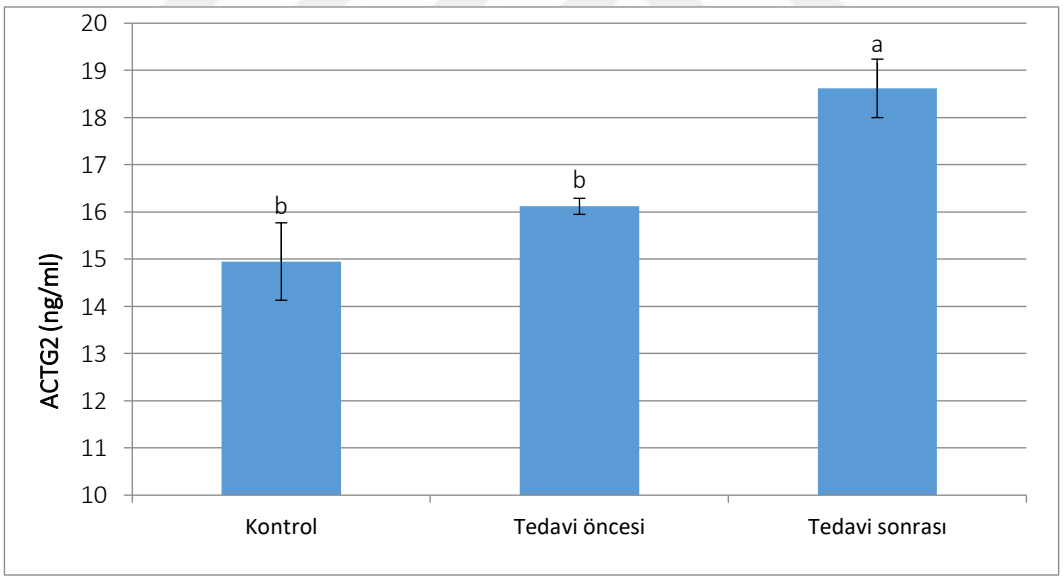
Grafik 3.1. Kontrol ve deneme grubundaki köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası İ-FABP düzeyi (Ortalama±SD



Grafik 3.2. Kontrol ve deneme grubundaki köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası İAP düzeyi (Ortalama±SD)



Grafik 3.3. Kontrol ve deneme grubundaki köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası TFF-3 düzey (Ortalama±SD)



Grafik 3.4. Kontrol ve deneme grubundaki köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası ACTG2 düzeyi (Ortalama±SD)

3.3. Hemogram Bulguları

İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası kan WBC ve granülosit sayısının, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (Çizelge-3.3). Tedavi sonrası bu parametrelerde düşüş gözlendi. İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası kan RBC, Hgb ve Hct düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı belirlendi. Lenfosit ve PLT sayısında ise her hangi bir anlamlı farklılık belirlenmedi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Sağlıklı ve izosporiozisli köpeklerde hemogram parametrelerinin ortalamaları, standart hata ve istatiksel önemlilikleri (mean ± SE).

Parametreler	**Kontrol grubu (n:10)**	**Deneme grubu tedavi öncesi (n:30)**	**Deneme grubu tedavi sonrası (n:28)**
WBC ($x10^3/\mu l$)	8.95±0.52b	15.22±1.27a	13.95±0.98a
Lenf ($x10^3/\mu l$)	5.47±0.47a	6.69±0.73a	6.29±0.57a
Gran ($10^3/\mu l$)	2.78±0.38b	6.83±0.92a	4.93±0.52ab
RBC ($x10^6/\mu l$)	6.69±0.36a	4.73±0.22b	5.29±0.21b
Hgb (g/dl)	13.31±0.79a	8.64±0.41b	10.36±0.46b
Hct (%)	50.10±3.02a	34.25±1.59b	40.76±2.05b
PLT ($x10^3/\mu L$)	107.60±25.12a	167.10±17.01a	141.82±14.10a

WBC: Lökosit sayısı, Lenf : Lenfosit, Gran: Granülosit, RBC: Eritrosit sayısı Hgb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit PLT: Trombosit

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular

Köpeklerde en yaygın gözlenen protozoal hastalıklarından birisi de koksidiyoizis veya cistosporiozis olarakta bilenen isosproiozis'dir. *İsospora* enfeksiyonları, çoğunlukla 2 ile 6 aylık genç köpeklerde akut mukuslu ve kanlı ishale neden olmaktadır. Hastalığın genel klinik bulguları; anoreksi, depresyon, halsizlik, letarji, ateş, karın ağrısı, inleme, kusma, mukuslu veya kanlı diyaredir (Turgut ve Ok 2001, Houk ve ark 2013, Al-Jassim ve ark 2017, Frada ve ark 2020). Hastalarda kusma ve ishal sonucu sıvı-elektrolit kaybına ilişkin hipovolemi gelişir ve tedavi edilmediği takdirde ölüm meydana gelir (Randhawa ve ark 1997, Lappin 2010, Dos Santos Reginaldo ve ark 2019). Sunulan bu çalışmada yukarıdaki araştırıcılar tarafından bildirilen anoreksi, depresyon, letarji, vucüt ısısında (20 vakada >39,5 °C), kusma, karın ağrısı, inleme, mukuslu veya kanlı diyare gibi klinik bulgular isosporiozisli köpeklerde gözlenmiştir. Köpeklerin isosporiozisin en kolay ve kesin tanısı, hasta köpeklerden alınan dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesinde *isospora* ookistlerin görülmesi ile konulur (Barta ve ark 2005, Samarasinghe ve ark 2008, Matsubayashi ve ark 2011, He ve ark 2012, Dubey ve Lindsay 2019a). Sunulan bu çalışmada isosporiozisin teşhisi hasta köpeklerden alınınan dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesine *isospora* ookistlerin görülmesi ile yapılmıştır. Zaten bu teşhis yöntemi en güvenilir teknik olarak kabul edilmektedir. Köpeklerin isosporiozisi; parvoviral enterit, distemper ve giardiozis gibi köpeklerde klinik olarak mukoid ve kanlı ishale yol açan hastalıklardan mutlaka ayırt edilmesi gerekir. Bu amaçla hasta köpeklerden alınan dışkı örneklerine parvoviral enterit, distemper (gençlik hastalığı) ve giardiozis teşhisinde kullanılan hızlı dışkı antijen testi yapıldı ve test sonuç negatifti (Şekil 2.3). Ayırıca giardiozis teşhisi hızlı dışkı antijen testi yanı sıra dışkıda *giardia* ookistlerini belirlemek için mikroskobik muayene yapıldı ve herhangi bir ookiste rastlanmadı. Bu çalışmaya yukarıda sözü edilen hastalıklara yönelik hızlı dışkı antijen testi negatif ve mikroskobik muayenede *isospora* ookisti pozitif olan köpekler dahil edilmesi sağlandı. İsosporiozis, 2-6 aylık yaş aralığı olan genç köpeklerde daha fazla görüldüğü çeşitli araştırıcılar tarafından rapor edilmiştir (Dubey ve Lindsay 2019a, Dos Santos Reginaldo ve ark 2019, Frada ve ark 2020).

Bu çalışmada isosporiozisli köpeklerin yaş aralığının 2 ile 6 aylık olarak saptanması yukarıda sözü edilen araştırıcıların bildirimleri ile uyum göstermiştir. Bunanla birlikte köpeklerde *isospora* enfeksiyonlarının özellikle hijyenin iyi olmadığı, beslenme ve yaşam koşullarının kötü olan sokak veya barınaklarda yaşayan yavru köpeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Al-Jassim ve ark 2017, Dubey ve Lindsay 2019b, Dos Santos Reginaldo 2019, Saari ve ark 2019). Sunulan bu araştırmada *isospora* enfeksiyonun hijyenin iyi olmadığı, beslenme ve yaşam koşullarının kötü olan sokak veya barınak köpeklerinde tespit edilmesi, yukarıda sözü edilen araştırıcıların bildirimleri ile örtüşmüştür. Hastalığın çıkışında yetersiz beslenme, kötü hijyenin ve yaşam koşullarının oldukça etkili olduğunu görülmüştür.

Köpeklerin isosporiozisin tedavisinde antiprotozoal olarak sülfanamidler, amprollium, spiramisin, diklazuril, toltrazuril ve toltrazuril sülfono (ponazuril) kombinasyonu ile birlikte sıvı-elektrolit ve destekleyici tedaviler oldukça etkin olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Bununla birlikte isospriozisin tedavisinde en etkili antiprotozoal ilaçlar toltrazuril ve toltrazuril sülfono (ponazuril) olduğu rapor edilmiştir (Reinemeyer ve ark 2007, Dubey 2009, lappin 2010, Dubey ve Greene 2012). Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklere trimetoprim-sulfadimidin kombinasyonu ile birlikte sıvı-eletrolit ve destekleyici tedavi uygulandı ve oldukça başarılı sonuç alınmıştır. Uygulanan tedavi ile 30 hasta köpeğin 28'i (%93,3) iyileşirken, 2 köpek (%6,6) tedaviye cevap vermedi ve öldü. Ölen köpeklerin kliniğe geç intikal etmesinin yanı sıra, köpeklerde şiddetli dehidrasyon ve sepsis bulguları mevcuttu (Vaka no. 3 ve 12). Tedaviye cevap veren köpeklerin klinik iyileşme seyrinin hızlı olduğu gözlemlendi. Tedavinin 2. gününden itibaren kusma ve ishal sıklığında azalma, çevreye olan ilgilerinde artma ve belirgin iyileşme gözlemlendi. Üçüncü günde köpeklerin iştahları yerine geldiği, su ve gıda tüketmeye başladığı tespit edildi. Tedavinin 5.günde hemen hemen tüm köpekler iyileşti. Tedavi başarı oranımız, yukarıda sözü edilen araştırmacıların sonuçları ile örtüşmektedir.

4.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları

Sunulan bu çalışmada köpeklerin isosporiozisinde bağırsaklarda oluşan hasar ve boyutu bağırsağa özgü hasar biyobelirteçleriyle ortaya konuldu. Ancak köpeklerde bu konudaki veriler oldukça kısıtlı olduğundan literatür veri tartışmalarını insan ve diğer hayvanların değerleri üzerinden yapılmıştır.

Bağırsak mukoza hasarını göstermede klinik önemi olan proteinlerden İ-FABP, TFF-3, ACTG2, İAP, CLDN ve LP gibi biyobelirteçler çoğunlukla enterositler tarafından sentezlenmektedir. Enterositlerde bulunan bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinler, akut iskemik enteritlere bağlı gelişen bağırsak hasarında enterositlerdeki İ-FABP hızlı kana salınırak kan İ-FABP düzeyinin yükselmesine yol açarlar (Gollin ve ark 1993). Nekrotizan enterokolitli bebeklerde İ-FABP, L-FABP ve TFF-3 biyobelirteç düzeylerinin önemli oranda arttığı ortaya konmuştur (Ng ve ark 2013). Thuijls ve ark (2010) nekrotizan enterokolitli hastalarda İ-FABP ve TFF-3'ün serum seviyeleri ölenlerde, hayatta kalanlara göre anlamlı şekilde yüksek tespit etmişler ve bu biyobelirteçlerin NEK'in belirlenmesinde oldukça güveniler biyobelirteç olduğunu rapor etmişlerdir. Öte yandan, Abdel-Haie ve ark (2017) neonatal bebeklerin nekrotizan enterokolitlerinde serum I-FABP seviyesinin önemli oranda arttığını, hastalığın erken tanısı ve prognozunun tahmin edilmesinde için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Coufal ve ark (2020) NEK'li bebeklerde idrar İ-FABP, L-FABP ve TFF-3 düzeylerinde önemli artış belirlemişler, özelllikle sepsis gelişen NEK'li bebeklerde İ-FABP ve L-FABP düzeylerinin daha fazla yükseldiğini belirlemişler, bu biyobelirteçlerin noninvazif teşhis ve NEK'in doğru yönetilmesinde ciddi katkı sağladığını rapor etmişlerdir. Ng ve ark (2020) preterm bebeklerin nekrotik entorokolitisinin erken teşhisinde bağırsak bariyer proteinlerinden İ-FABP'ın faydalı yeni özgün bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Buna karşın, insanların abdominal kompartman sendromuna bağlı karın içi organlarında gelişebilecek komplikasyon riskini belirlemede İ-FABP biyobelirteçinin bir önemi olmadığı rapor edilmiştir (Strang ve ark 2021). Giardiozisli çocuklarda İ-FABP düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Yildiz ve ark (2018) atresia kolili buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli oranda

arttığını, bu artışı buzağıların atresia kolisinde tıkanıklığın ön kısmında biriken içeriğin bağırsak duvarına bası yaparak işemik hasara oluşturmasına bağlamışlar, bağırsak hasarının belirlenmesinde İ-FABP ve L-FABP biyobelirteçlerin güvenilir diagnostik biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir. İnsanlarda deneysel oluşturulan akut intestinal işemik hasarın belirlenmesinde İ-FABP'ın güvenilir bağırsak hasar biyobelirteçi olduğu ortaya konmuştur (Gollin ve ark 1993, Kanda ve ark 1996). Holmes ve ark (2001) akut intestinal yangı ve işemide kan ve idrar İ-FABP düzeyinin önemli oranda yükseldiğini, bu biyobelirteçin işemi ve yangı sonucu bağırsaklarda gelişen hasarın belirlenmesinde erken tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Akut abdomen şikâyeti ile hastaneye gelen insanlarda serum İ-FABP ölçümünün ince bağırsaklarda işemi oluşma riskinin değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olduğu bildirilmiştir (Kanda ve ark 2011) Atların koliklerinin tedavisinde abdominal cerrahiye ihtiyaç duyulup duyulmadığına karar verme ve prognozu belirlemede kan ve periton sıvısı İ-FABP ölçümünden yararlanılabileceği rapor edilmiştir (Nieto ve ark 2005). Domuzlarda deneysel olarak oluşturulan intestinal hasarda plazma İ-FABP düzeyinin önemli oranda arttığı, İ-FABP'ın hem intestinal hasarı belirlemede hem de bağırsak sağlığını takip etmede kullanılabilecek güvenilebilir bir parametre olduğu belirlenmiştir (Niewold ve ark 2004). Farklı enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu neonatal diyareli buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP düzeylerinde önemli artış gösterdiği, bu yüzden bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde bu biyobelirteçlerin oldukça faydalı ve güvenilir olduğu ortaya konmuştur (Ok ve ark 2020). Öte yandan, Gulersoy ve ark (2020) parvoviral enteritli köpeklerde serum İ-FABP düzeyinde sağlıklı köpeklere göre önemli oranda arttığını, İ-FABP'ın bağırsak hasarının belirlenmesi ve mortalitenin tahmininde faydalı ve güvenilir biyobelirteç olduğunu saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi serum İ-FABP düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlenirken, tedavi sonrası anlamlı farklılık belirlenmedi. Bununla birlikte tedavi öncesi serum İ-FABP düzeyinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi (Tablo 1). Birçok araştırıcının bildirdiği (Gollin ve ark 1993, Niewold ve ark 2004, Kanda ve ark 2011, Abdel-Haie ve ark 2017, Yildiz ve

ark 2018, Yildiz ve ark 2019, Cascais-Figueiredo ve ark 2020, Gulersoy ve ark 2020, Ng ve ark 2020, Ok ve ark 2020) gibi çeşitli nedenlere bağlı oluşan enteritlerde serum İ-FABP düzeyinin önemli oranda artttığı ve bağırsak hasarının belirlenmesinde İ-FABP'ın faydalı ve güvenilir bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur. Bağırsak hasarlarında kanda İ-FABP düzeyinin yükselmesinin temel sebebi; *isospora* türlerinin bağırsak enterositlerinin yapısını bozmaları sonucu enterosit içinde bulunan İ-FABP'inin serbest hale geçip dolaşıma katılması ile ilgili olduğu şeklinde yorumlandı (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Tedavi sonrası İ-FABP düzeyinin azalması ise, uygulanan tedavi ile hasar gören epitellerin onarımı ile ilgili olabaliceği yönünde değerlendirildi. Bu görüşümüz Gollin ve ark (1993) ve Thuijls ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. Köpeklerde bağırsak hasarının belirlenmesinde bağırsak hasar biyobelirteç kullanımı ile ilgili ilk çalışma Gülersoy ve ark (2020) tarafından yapılmıştır. Bu araştıcılar köpeklerin parvoviral enteritisinde bağırsaklarda önemli hasar geliştiği ve bu hasarın saptanmasında İ-FABP'ın faydalı diagnostik biyobelirteç olduğu bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada köpeklerin isosporiozisinde bağırsaklarda önemli hasar oluştuğu ve hasarın belirlenmesinde bağırsak hasar biyobelirteçlerinden İ-FABP'ın yararlı diagnostik biyobeliteç olduğu tespitimiz Gülersoy ve ark (2020) tespitleri ile örtüşmüştür.

İntestinal savunma mekanizmasında önemli rol oynayan İAP, enterosit hasarlarında apikal mikrovilluslardan salınarak bakteriyal translokasyonun önlenmesinde (Martinez-Moya ve ark 2012), endoktoksin lipopolisakkaritlerin detoksikasyonunda, intestinal mikrobiyotanın normal hemeostasisinin sürdürülmesinde ve instestinal mukozal bariyer içine bakterilerin translokasyonun inhibe edilmesinde kritk görev üstlenir (Lallès 2010, Lallès 2014). McLachlan ve ark (1993) bağırsak nekrozu oluşan insanlarda İAP düzeyinin önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ok ve ark (2020) farklı etiyolojik ajanlara bağlı neonatal buzağılarda oluşan enteritlerde İAP düzeyinde önemli artış şekillendiğini ortaya koymuşlardır. Yildiz ve ark (2018) atresi kolili buzağılarda İAP seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiğini belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi serum İAP düzeyinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel

olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlenirken, tedavi sonrası anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 1). Bizim sonuçlarımız pek çok araştırcının (McLachlan ve ark 1993, Yildiz ve ark 2018, Ok ve ark 2020) sonuçları ile benzerlik göstermiştir. İsosporiozisli köpeklerde serum İAP düzeyinde artışın sebebi, muhtemelen enterositlerin savunma amaçlı olarak İAP salınımını artırarak mukozal bariyer içine bakteriyel translokasyonu önlemek, organizmaya zarar verebilecek endoktoksin lipopolisakkaritlerin detoksikasyonu sağlamak ve intestinal mikrobiyotanın normal hemeostasisinin sürdürülmeseni sağlamak amaçlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Lallès 2010, Martinez-Moya ve ark 2012, Lallès 2014). Bizim bu görüşümüzü enteral İAP uygulamasının insanların NEK'inde koruyucu etkisi sağladığının ortaya konması (Riggle ve ark 2013) ve sepsisli insan ve farelerde parenteral İAP uygulamasının organ hasarını azalttığı tespiti doğrulamaktadır (Koyama ve ark 2002, Tuin ve ark 2009).

Enterositler, bazı bağırsak biyobelirteçlerini çeşitli nedene bağlı bağırsak mukozal bariyerinde oluşan hasarın onarımı için salgılarlar. Bu onarım biyobelirteçlerinden biri olan TFF-3'ün farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar; doku hasarının onarımı sırasında normal epitelyal hücrelerin mukus üretim stimülasyonu kısıtlıyarak stabil halde kalmasının yanı sıra gastrointestinal hasarların iyileşmesini sağlamaktır (Emami ve ark 2004). TFF-3, bağırsak mukozasını koruma ve gastrointestinal sistem hasarını tamir etmede rol oynayan en önemli peptit olarak kabul edilmektedir (Zhang ve ark 2003). Bu biyobelirteç, intestinal mukozal hasarlarda onarım amaçlı enterositlerden salınımı artarak kan düzeyi yükselir. Nekrotizan enterokolitli hastalarda intestinal mukozal hasar sonucu oluşan yangısal cevap sonrası TFF-3 konsantrasyonunun L-FABP, İ-FABP ile birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (Ng ve ark 2013). Öte yandan, ülseratif kolitisli insanlarda sağlıklılara göre, TFF-3 düzeyinin önemli oranda yüksek bulunmuş olması, TFF-3'ün mukozal hasarın iyileşmesinin değerlendirilmesinde potensiyel biyobelirteç olabileceği fikrini doğurmuştur (Srivastava ve ark 2015). Yildiz ve ark (2018) tarafından yapılan bir çalışmada atresia koli'li buzağılarda serum TFF-3 düzeyinin sağlıklı buzağılara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gulersoy ve ark (2020) parvoviral enteritli köpeklerde TFF-3 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre önemli oranda arttığını, TFF-

3'ün İ-FABP ile birlikte bağırsak hasarının belirlenmesi ve mortalitenin tahmininde faydalı ve güvenilir biyobelirteç olduğunu saptamışlardır. Ok ve ark (2020) buzağılarda farklı etiyolojik ajanlara bağlı oluşan enteritlerde oluşan bağırsak hasarların belirlenmesinde TFF-3'ün İ-FABP, L-FABP ve İAP birlikte diognostik güvenilir ve faydalı biyobelirteçler olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklerinin tedavi öncesi serum TFF-3 düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli artış belirlendi (Tablo 1). Birçok araştırıcı (Emami ve ark 2004, Ng ve ark 2013, Srivastava ve ark 2015, Yildiz ve ark 2018, Gulersoy ve ark 2020, Ok ve ark 2020) farklı nedenlere bağlı oluşan enterit veya enterokolitlerde TFF-3 düzeyinin önemli oranda artış gösterdiği bildirimi bu çalışmada tedavi sonrası TFF-3 düzeyinin önemli artış belirlenmesi ile teyid edilmiş oldu. TFF-3 düzeyindeki artışın muhtemel nedeni, *isospora* türlerinin neden olduğu ince ve kalın bağırsaklarda oluşturdukları hasarları onarmak amaçlı olduğu yönünde yorumlandı. Zira TFF-3 bağırsaklarda oluşan hasarın onarımı ve bağırsak mukozal bariyer bütünlüğünün korunması için enterositlerden salgılanırlar (Emami ve ark 2004). Bağırsak epitel bariyerinin korunmasını TFF-3 ile müsin birlikte yaparlar (Zhang ve ark 2003). Sunulan bu çalışmada tedavi öncesi hafif artış, tedavi sonrası ise TFF-3'ün yüksek seyir göstermesinin sebebi, enterit veya enterokolitlerde bağırsakların mukozal epitel bariyerininin onarımını sağlamak amacıyla olduğu düşünüldü. Bu konudaki görüşümüzü Tran ve ark (1999) rekombinant TFF-3'ün luminal uygulamasının ratlarda yangısal bağırsak hastalığının iyileşmesinde ve yangının azaltılmasında etkili olduğu bildirimi desteklemektedir.

Bağırsak düz kas aktini olarak bilinen ACTG2 sadece enterik kas dokularında bulunur. İşemik veya nekrotik enteritislerde bağırsak düz kaslarında önemli boyutta hasar geliştiğinde düz kaslarda bulunan ACTG2 kana salınırak serum ACTG2 düzeyini yükseltir. Serum ACTG2 seviyesi ne kadar yüksekse bağırsaklarda gelişen hasar boyutunun o denli geniş ve derin olabileceği rapor edilmiştir (Stefanutti ve ark 2008, Derikx ve ark 2007, Pontell ve ark 2011). İnsanların nekrotizan enterokolitisinde ve ratların bağırsaklarda oluşturulan işemik reperfüzyon hasarlarında serum ACTG2 ve İ-FABP düzeylerinin önemli artış gösterdiği ve

bağırsak kas hasarının belirlenmesinde ACTG2'nin faydalı ve güvenilir bir güncel biyobelirteç olabileceğini bildirilmiştir (Evennett ve ark 2014). Ok ve ark (2020) *E. Coli* diyareli buzağılarda serum ACTG2 seviyesinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulmuşlardır. Yildiz ve ark (2019) RDS'li buzağılarda AGTG2 düzeyinin tedavi öncesi, tedavi sonrası göre istatiksel olarak önemli artış şekillendiğini ortaya koymuşlardır. Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklerinin tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli artış belirlendi. Ayrıca tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak önemli artış saptandı (Tablo 1). Çeşitli nedenlerle oluşan enteritlerde *(*Stefanutti ve ark 2008, Deriks ve ark 2007, Pontell ve ark 2011, Evennett ve ark 2014, Yildiz ve ark 2019, Ok ve ark 2020) ACTG2 düzeyinde artış şekillendiği bildirimi, bu çalışmada da isosporiozisli köpeklerde serum ACTG2 düzeyinde önemli artış belirlenmesi ile desteklenmiştir. İsosporiozisli köpeklerde ACTG2 seviyindeki artış *isospora* türlerinin neden olduğu enterokolitiste bağırsakların mukozal bariyerinden kas katmanına kadar yayılan derin hasara neden olduğu yönünde yorumlandı. ACTG2 düzeyinin tedavi sonrası dahi yüksek seyir göstermesinin sebebi, muhtemelen isosporiozisde oluşan hasarın kısa süre içinde onarılamadığı, bu sürecin uzun olabileceği düşüncesindeyiz (Tablo 1). Bizim sonuçlarımız Yildiz ve ark (2019) ve Ok ve ark (2020) tarafından desteklenmektedir. Zira bu araştırıcılar RDS'li prematüre buzağılarda ACTG2 düzeyinin tedavi sonrası yüksek seyir gösterdiğini rapor etmişlerdir.

4.3. Hematolojik Bulgular

Lökositozis, vücut savunma mekanizmasının enfeksiyona karşı verdiği hücresel cevap sonucunda oluşmaktadır (Turgut 2000). Genellikle bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlar lökositozise neden olurken, viral enfeksiyonlar lökopeniye neden olmaktadır (Molina ve ark 1994, Turgut 2000). Hayvanların koksidiyozisinde hemotolojik değişimler; lökositozis, formül lökosit panelindeki değişim lenfositozis veya granülositozis (nötrofili) ile birlikte eritrosit, hemoglobin ve hemotokrit azalması şeklindedir (Turgut ve Ok 1997, Turgut 2000, Turgut ve Ok 2001, Ghanem

ve Abd El-Raof 2005, Nisar ve ark 2009, Anumol ve ark 2012, Sazallı ve ark 2016). Anumol ve ark (2012) kosidiyozisli keçilerde WBC sayında kontrol grubuna göre önemli artış, formül lökosit tablosunda lenfositosiz, RBC, Ht ve PCV seviyelerinde ise azalma belirlemişlerdir. Öte yandan Ghanem ve Abd El-Raof (2005) kosidiyozisli kuzularda WBC sayısında kontrol grubuna göre önemli artış, formül lökosit tablosunda nötrofili, RBC, Ht ve PCV seviyelerinde ise azalma saptamışlardır. Ankilostama, giardia ve isosporalı bir kedide RBC ve Hb seviyesinde azalma saptanırken, WBC sayısında artış, formül lökositte ise lenfositozis ve granülositozis belirlenmişlerdir (Sazallı ve ark 2016). Nisar ve ark (2009) köpeklerin koksidiozisinde Ht ve Hb düzeylerinin önemli oranda azaldığını saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada isosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası kan WBC ve granülosit sayısının, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi. Tedavi sonrası bu parametrelerde düşüş gözlemlendi (Tablo 2). İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası kan RBC, Hg ve Ht düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı tespit edildi (Tablo 2). WBC sayında artışın sebebi, vücut savunma mekanizmasının enfeksiyona karşı verdiği hücresel cevap olarak yorumlanabilir (Molina ve 1994, Turgut 2000). Bununla birlikte Ghanem ve Abd El-Raof (2005) ve Nisar ve ark (2009) koksidiozisde formül lokösit panel değişimininde granülositozis (nötrofili), Anumol ve ark (2012) lenfositozis, Sazallı ve ark (2016) ise granülositozis ve lenfositozis belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada köpeklerin isopsoriozisinde formül lokösit panel değişimininde granülositozis (nötrofili) tespitimiz Ghanem ve Abd El-Raof (2005) ve Nisar ve ark (2009) sonuçları ile uyum göstermiştir (Tablo 2). Birçok araştırıcının (Ghanem ve Abd El-Raof 2005, Nisar ve ark 2009, Anumol ve ark 2012, Sazallı ve ark 2016) farklı hayvanların koksidiozsinde RBC, Ht ve Hg düzeylerinde azalmaya bağlı anemi gelişimi saptanmıştır. İsosporiozisli köpeklerde aneminin gelişiminin nedeni, *isospora* türlerinin bağırsaklarda yoğun epitel ve kılcal damarlarda hasar oluşturarak hemorajik enteritise neden olması ile ilişiklendirilmiştir. Bizim görüşümüz Nisar ve ark (2009) ve Sazallı ve ark (2016) tarafından desteklenmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışma ile isosporiozisli köpeklerde bağırsaklarda gelişen hasar noninvazif bir yeni yöntem olan bağırsak özgü hasar biyobelirteçlerle tespit edildi.
- İsosporiozisli köpeklerde serum İ-FABP, TFF-3, İAP ve ACTG2 biyobelirteçler düzeylerinde önemli artış belirlendi.
- Köpeklerin izosporiozisinde bağırsaklarda değişik derecede oluşan hasarın saptanmasında İ-FABP, TFF-3, İAP ve ACTG2 biyobelirteçlerin faydalı ve güvenilir yeni biyobelirteçler olduğu ortaya kondu.
- Bu biyobelirteçlerin bağırsak hasarın tespitinde diagnostik öneme sahip olduğu saptandı.
- İ-FABP ve İAP hasar biyobelirteç düzeyleri tedavi sonu azaldığı belirlenirken, TFF-3 ve ACTG2 onarım hasar biyobelirteç düzeyleri tedavi sonununda dahi yükselmeye devam ettiği tespit edildi.
- İzosporiozisli köpeklerde hematolojik değişimler; lökosit panelinde WBC sayısında artış, formül lökosit tablosunda granülositozis, eritrosit panelinde RBC, Hg ve Ht düzeylerinde azalma belirlendi.

Bu çalışma ile ilk kez köpeklerin *isospora* türlerin neden olduğu enterik epitel hasar ve boyutu, bağırsağa özgü hasar biyobelirteçleri ile ortaya konmuştur. Çalışma sonucunda elde etmiş olduğumuz veriler, çeşitli ajanlara bağlı oluşan enteritlerde oluşan hasarı belirlemek amacıyla yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca oldukça güncel olan bu konuda daha detaylı yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Haie OM, Behiry E, Abd Almoneam ER, Ahmed ES, Assar E, 2017. Predictive and diagnostic value of serum intestinal fatty acid binding protein in neonatal necroziting enterocolitis (case series). Annals of Medicine and Surgery, 21: 9-13.

Al-Jassim KBN, Mahmmod YS, Salem ZM, Al-Jubury A, 2017. Epidemiological investigation of gastrointestinal parasites in dog populations in Basra province, Southern Iraq. J Parsit Dis. 41 (4): 1006-13.

Alpers DH, Zhang Y, Ahnen DJ, 1995. Synthesis and parallel secretion of rat intestinal alkaline phosphatase and a surfactant-like particle protein. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 268(6), 1205-1214.

Anumol J, Tresamol PV, Vinodkumar K, Saseendranath MR, 2012. Haemato biochemical alteration in goats infected with coccidiosis. Tamilnadu J Vet. Anim Sci, 8 (3)163-65.

Barta JR, Schrencel MD, Carreno R, Rideout BA. 2005. The genus *Atoxaplasma* (Granham 1950) as a junior objective synonym of the genus *isospora* (Schneider 1881) species infecting birds and resurrection of *cystoisospora* (Frenkel 1977) as the correct genus for *isospora* species infecting mammals. J Parasitol, 91, 726-7.

Baydar E, Tümer, KÇ, Özübek, S. 2014. İntestinal koksidiyozisli kedilerde sulfadimidin sodyumun tedavideki etkinliğinin araştırılması. F.Ü. Sağ Bil Vet Fak Derg, 28 (3),123-25.

Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Zahradnik-Bilska J, Brzozowski B, Magierowski M. Brzozowski, T. 2017. The role of intestinal alkaline phosphatase in inflammatory disorders of gastrointestinal tract. Mediators of inflammation, 1-9.

Buehl I. E, Prosl H, Mundt H. C, Tichy A. G, & Joachim A. 2006. Canine isosporosis–epidemiology of field and experimental infections. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, *53*(10), 482-487.

Cascais-Figueiredo T, Austriaco-Teixeira P, Fantinatti M, Silva-Freitas ML, Santos-Oliveira JR, Coelho CH, Singer SM, Da-Cruz AM. Giardiasis Alters Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) and Plasma Cytokines Levels in Children in Brazil. Pathogens. 2020 Jan;9(1):7.

Charles SD, Chopade HM, Ciszewski DK, Arther RG, Settje TI, Rinemeyer CR. 2007. Safety of 5 % ponazuril (toltrazuril sulphone) oral suspension and efficacy against naturlly acquired *Cystoisospora ohioensis*- like infectionin beagle puppies. Prasitol Res, 101, 137-44.

Chmurzyńska A, 2006. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. Journal of applied genetics. 47(1), 39-48.

Coe NR, Bernlohr DA, 1998. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1391(3), 287-306.

Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Frybova B, Sanajdauf J, Rygl M, Kverka M. 2020. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF3 and SAA can diagnose and predict thew disease course in necrotizing enterocolitis at the early stage of disease. J Immunol Res,

Denizhan V, Karakuş A 2019. Van ilindeki sokak köpeklerinde gastrointestinal protozoanların prevalansı. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 12(1), 25-9.

Daugschies A, Mundt HC, Letkova V. 2000. Toltrazuril treatment of cystoisosporosis in dogs under experimental and field conditions. Parsitol Res, 86,797-9.

Derikx J. P, Bijker E. M, Vos G. D, van Bijnen A. A, Heineman E, Buurman W. A, van Waardenburg D. A. 2010. Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome, Critical Care Medicine, 38 (1), 133-7.

dos Santos Reginaldo, G. M, Martins dos Reis, G. F, Baptista Galvao, A. L, Nary Loiola S. H, Gomes J. F, Dourado Coelho W. M, Saraiva Bresciani K. D. 2019. Canine isosporosis: a neonatal clinical approach. Semina-Ciencias Agrarias, *40*(6), 3797-803.

Dubey JP. 2009. The evolution of the knowledge of cat and dog coccidia. Parasitology, *136*(12), 1469-1475.

Dubey JP, Greene CE. 2012. Enteric coccidiosis. In: Greene (Ed.), infectious disases of the dogs and cats, 4th edition. Elsevier, St. Luis, Missouri sayfa 828-39.

Dubey JP, Lindsay, D S. 2019a. Coccidiosis in dogs—100 years of progress. Vet Parasitol. 266, 34-56.

Dubey JP, Lindsay, D S. 2019b. Re-evalution of asynchronous asexula development of *cystoisospora canis* in intestines of dogs. Vet Parasitol. 105 (1), 25-8.

Emami S, Rodrigues S, Rodrigue CM, Le Floch N, Rivat C, Attoub S, Gespach C, 2004. Trefoil factor family (TFF) peptides and cancer progression. Peptides, 25(5), 885-898.

Evennett N, Cerigioni E, Hall NJ, Pierro A, Eaton S, 2014. Smooth muscle actin as a novel serologic marker of severe intestinal damage in rat intestinal ischemia–reperfusion and human necrotising enterocolitis. journal of surgical research, 191(2), 323-330.

Fawley J, & Gourlay D. M. 2016. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease. journal of surgical research, 202(1), 225-234.

Frada M, Machoda J, Coutinho T, Lopes AP, Ginja MMD. 2020. Growth sunted in half a litter of puppies due to intestinal parasitism. Vet. Rec. Case Rep, 8, 1-5.

Furuhashi M, Hotamisligil GS, 2008. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nature reviews Drug discovery, 7(6), 489.

Ghanem MM, Abd El-Raof YM. 2005 Clinical and haemato-biochemical studies on lamb cocidiosis and changes following amprollium and sulphadimthoxine therapy. Benha Vet Med J, 16 (2)286-299.

Goldberg RF, Austen WG, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, Warren HS, 2008. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(9), 3551-3556.

Gollin G, Marks C, Marks WH, 1993. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. Surgery, 113(5), 545-551.

Gülersoy E. Ok M, Yıldız R, Koral E, İder M, Sevinç M, Zhunushova A. 2020. Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. Polish J Vet, 23,2, 211-9.

Hall EV, Simpson KW. Diseases of the small intestine. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat, Volumes 1 and 2. 2000(Ed. 5):1182-238.

Haunerland NH, Spener F, 2004. Fatty acid-binding proteins–insights from genetic manipulations. Progress in lipid research, 43(4), 328-349. 129(2), 550-564.

He P, Li J, Gong P, uang J, Zhang X. 2012. *Cystoisospora* spp. from dogs in China and polygenetic analysis of its18S and TTS1. Vet Parasitol, 190, 254-58.

Holmes J.H, Lieberman J.M, Probert C.B, Marks WH, Hill ME. Paull DL Hall RA. 2001. Elevated intestinal fatty binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: a preliminary analysis. J Surg Res, 100, 192-6.

Houk AE, O'connar T, Pena HFJ, Gennari SM, Zajac AM, Lindsay DS. 2013. Experimentally induced clinical *cystoisospora canis* coccidiosis in dogs with prior natural patent *cystoisospora ohioensis*- like or *C.canis* infections. J Parasitol 99, 892-5.

Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. 1996. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans, Journal of Gastroenterology, 110 (2), 339–43.

Kanda T,Tsukahara A, Ueki K, Sakai Y, Tani T, Nishimura A, Yamazaki T, Tamiya Y, Tada T, Hirota M, Hasegawa J, Funaoka H, Fujii H, Hatakeyama K 2011 Diagnosis of ischemic small

bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study. Journal of Gastroenterology, 46,(4) 492–500.

Koyama I, Matsunaga T, Harada T, Hokari S, Komoda T. 2002. Alkaline phosphatases reduce toxicity of lipopolysaccharides in vivo and in vitro through dephosphorylation. Clinical Biochemistry, 35 (6), 455-61.

Köse S. İ. Maden, M. 2013 Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, (2), 30-37.

Lallès JP, 2014. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. Nutrition reviews, 72(2), 82-94.

Lallès JP. 2010. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. Nutrition reviews. 1;68(6):323-32.

Lappin M. R. 2010. Update on the diagnosis and management of Isospora spp infections in dogs and cats. *Topics in companion animal medicine*.

Lattanzi G, Cenni V, Marmiroli S, Capanni C, Mattioli E, Merlini L, Maraldi NM, 2003. Association of emerin with nuclear and cytoplasmic actin is regulated in differentiating myoblasts. Biochemical and biophysical research communications, 303(3), 764-770.

Lloyd S, Smith J. 2001. Activity of toltrazuril and diclazuril against *Isospora* species in kittens nad puppies. Vet Rec, 148, 509-11.

Lu Z, Ding L, Lu Q, Chen YH, 2013. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. Tissue barriers, 1(3), 249-78.

Maden M. 2015. Veteriner hekimlikte biyobelirteçlerin klinik kullanımları ve biyobelirteç araştırmaları. Turkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics, 1(1), 1-7.

McLachlan R, Coakley J, Murton L, Campbell N. 1993. Plasma intestinal alkaline phosphatase isoenzymes in neonates with bowel necrosis. Journal of Clinical Pathology, 46 (7), 654–9.

Malo MS, Moaven O, Muhammad N, Biswas B, Alam SN, Economopoulos KP, Gul SS, Hamarneh SR, Malo NS, Teshager A, Mohamed MM. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2014 May 15;306(10):826-38.

Martinez-Moya P, Ortega-Gonzalez M, Gonzalez R, Anzola A, Ocon B, Hernandez-Chirlaque C, Lopez-Posadas R, Suarez MD, Zarzuelo A, Martinez-Augustin O, de Medina FS. Exogenous alkaline phosphatase treatment complements endogenous enzyme protection in colonic inflammation and reduces bacterial translocation in rats. Pharmacological research. 2012 1;66(2):144-53.

Matsubayashi M, Carreno RA, Tani H, Yoshuichi R, Kanai T, Kimata I, Uni S, Furuya M, Sasai K. 2011. Phylogenetic identification of *Cystoisospora* spp. from dogs, cats and raccon dogs i Japaon. Vet Parasitol, 176, 270-4.

Mithcel SM, Zajac AM, Charles RB, Lindsay SD. 2007. *Cystoisospora canis* nemeseri 1959 (syn. *Isospora canis*) infection in dogs: cliniical sigs, pathogenesis, and reproducible clinical disease in beagle dogs fed oocysts. J Prasitol, 93, 345-52.

Molina J. M, Rodriguez-Ponce, E, Ferrer, O, Gutierrez, A. C, Hernandez, S. 1994. Biopathological data of goat kids with cryptosporidiosis, The Veterinary Record, 135 (3), 67-8.

Millán JL, 2006. Alkaline phosphatases. Purinergic signalling, 2 (2), 335.

Miwa T, Manabe Y, Kurokawa K, Kamada S, Kanda N, Bruns G, Kakunaga T, 1991. Structure, chromosome location, and expression of the human smooth muscle (enteric type) gamma-actin gene: evolution of six human actin genes. Molecular and cellular biology, 11(6), 3296-3306.

Molnár K, Vannay Á, Szebeni B, Bánk N. F, Sziksz E, Cseh Á, Veres, G. 2012. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. World journal of gastroenterology: 18(25), 3254-9.

Ng EWY, Ng PC, Lam HS, Cheung HM, Chan KY, Wong P, Leung KT, Li K, Poon TCW. 2020. Gut barrier proteins in diagnosing necrotising enterocolitis in preterm infants: abridged secondary publication. Hong Kong Med J, 26 (6), 4-5.

Ng EWY, Poon TC, Lam HS, Cheung HM, Ma TP, Chan KY, Ng PC, 2013. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants. Annals of surgery, 258(6), 1111-1118.

Nieto JE, Aldridge BM, Beldomenico PM, Aleman M, Snyder JR 2005. Characterization of equine intestinal fatty acid binding protein and its use in managing horses with colic. American Journal of Veterinary Research 66, 223–232.

Niewold TA, Meinen M, Van der Meulen J 2004. Plasma intestinal fatty acid binding protein (IFABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. Research in Veterinary Science 77, 89–91

Nisar M, Khan JA, Khan MS, Khan IA. 2009 Prevalnce of coccidiosis in doğs a long with haematogical alterations as a results of chemotherapeutic trial. Pakistan Vet J, 29 (3)138-140.

Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK, 1972. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. Science, 177(4043), 56-58.

Ok M, Yıldız R, Hatipoglu F, Baspınar N, İder M, Üney K, Ertürk A, Durgut M.K, Terzi F. 2020. Use of intestine-related biomarkers for detecting intestinal epithelial damage in neonatal calves with diarrhea. American Journal of Veterinary Research, 81(2):139-46.

Ok M, İder M, Turgud MK, Ertürk M, 2019. Kuzu ve oğlakların akut koksidiyozisinin tedavisinde toltrozuril'in tedavide etkiliğinin değerlendirilmes. Dic Üniv Vet Fak Derg, 12 (1)37-40.

Pontell L, Sharma P, Rivera L. R, Thacker M, Tan Y. H, Brock J. A, Furness J. B. 2011. Damaging effects of ishcemia/reperfusion on intestinal muscle. Cell and Tissue Research, 343 (2), 411-9.

Randhawa SS, Juyal PD, Kalra IS. 1997. Clinical isosporiasis in a racer greyhound dog. Indian Vet J, 74, 413-4.

Reinemeyer CR, Lindsay DS, Mitchell SM, Mundt HC Charles, SD, Arther RG, Settje, T. L. 2007. Development of experimental Cystoisospora canis infection models in beagle puppies and efficacy evaluation of 5% ponazuril (toltrazuril sulfone) oral suspension. Parasitology research, 101(1), 129-136.

Riggle K. M, Rentea R. M, Welak S. R, Pritchard K. A. Jr, Oldham K. T, Gourlay D. M. 2013. ''Intestinal alkaline phosphatase prevents the systemic inflammatory response associated with necrotizing enterocolitis'', Journal of Surgical Research, 180 (1), 21-6.

Samarasinhge B, Johnson J, Ryan U. 2008. Phylogenetic analysis of *Cystoisospora* species at The rRNA TTS1 locus and development of a PCR-RFLP assay. Exp Parasitol, 118, 592-5.

Sarıkaya M, Ergül B, Doğan Z, Filik L, Can M, Arslan L. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a promising test for Crohn's disease: a preliminary study. Clin Lab. 2015 Jan 1;61(1-2):87-91.

Saari S, Näreaho A, Nikander S. 2018. Canine Parasites and Parasitic Diseases. Academic Press. Sayfa 5-34

Sazalli HNH, Kamaruzaman INA, Tarmizi MRM, Okene IA, Shari R, Bamaiyi PH. 2016 Ancylostomiasis, giardiasis and isosporiasis in a domestic short hair catin Kota Bharu, Malaysia. J Advances in Parasitology. 3,3, 75-80.

Schoeman J. P, Goddard A. & Leisewitz A. L. 2013. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *New Zealand veterinary journal*, *61*(4), 217-22.

Srivastava S, Kedia S, Kumar S, Pratap Mouli V, Dhingra R, Sachdev V, Tiwari V, Kurrey L, Pradhan R, Ahuja V 2015. Serum human trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity. Journal of Crohn's and Colitis 9, 575–579.

Stefanutti, G, Pierro, A, Parkinson, E. J, Smith, V. V, Eaton, S. 2008. Moderate hypothermia as a rescue therapy against intestinal ischemia and reperfusion injury in rat. Critical Care Medicine, 36 (5), 1564-72.

Storch J, Corsico B, 2008. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid–binding proteins. Annual review of nutrition, 28.

Strang SG, Habes QML, Hoven BV, Tuinebreijer WE, Verhofstad MHJ, Pickkers P, Van Lieshout EMM, Van Waes OJF. 2021. Intestinal fatty acid binding protein as predictor intra-abdominal pressure-related complication in patients admitted to intensive care unit, a prospective cohort study (I-Fabulous study). Journal Critical Care, 63,211-7.

Strimbu K, Tavel JA, 2010. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS 5(6):463-6.

Tams TR, 2003. Handbook of Small Animal Gastroenterology, Second Edition, USA, Saunders.

Thim L, 1994. Trefoil peptides: a new family of gastrointestinal molecules. Digestion, 55:353–60.

Thuijls G, Derikx JP, de Haan JJ, Grootjans J, de Bruïne A, Masclee AA, Buurman WA, 2010. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. Journal of clinical gastroenterology, 44(1), 14-19.

Tran C.P, Cook G.A, Yeomans N.D.1999. Trefoil peptide TFF2 (sposmolitic polipeptide) potently acceraletes healing and reduces iflammations in a rat models of colitis, Gut, 44,635-42.

Tuğlu B, Uysal S, 2011. Fatty acid binding proteins. Türk Klinik Biyokimya Derg, 9(1), 31-38.

Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G, 2009. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. Gut, 58(3), 379-387.

Turgut K. 2000. Lökosit bozuklukları ve testleri. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhiş (2. Baskı). Editör: Turgut, K. Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ. Konya. Sayfa 79-123.

Turgut K, Ok M, 2001. Diyare ile karakterize hastalıklar. Kedi ve Köpek Gastroenteroloji. Bahçıvanlar Basım San. A.Ş. Konya, Sayfa 283-420.

Turgut K, Ok M, 1997. Diyare ile karakterize hastalıklar. Veteriner Gastroenteroloji. Semptomdan Teşhise. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Bahçıvanlar Basım San. A.Ş, Konya, Sayfa 126 -189.

Ural K. Gültekin M, Balıkçı, C. 2015. Paraziter Hastalıkların Teşhisinde Biyobelirteçler. Turkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics, 1(1), 54-61.

Van Dongen JM, Kooyman J, Visser WJ, Holt SJ, Galjaard H, 1977. The effect of increased crypt cell proliferation on the activity and subcellular localization of esterases and alkaline phosphatase in the rat small intestine. The Histochemical Journal, 9(1), 61-75.

Wenyon CM. 1923. Coccidiosis of cats and dogs and the status the *isospora* of man. Ann Trop Med Parasitol, 17, 231-88.

Veerkamp J. H, & Van Moerkerk H. T. B. 1993. Fatty acid-binding protein and its relation to fatty acid oxidation. In Cellular Fatty Acid-Binding Proteins II (pp. 101-106). Springer, Boston, MA.

Yang YY, Wandler AM, Postlethwait JH, Guillemin K, 2012. Dynamic evolution of the LPS-detoxifying enzyme intestinal alkaline phosphatase in zebrafish and other vertebrates. Frontiers in immunology, 3, 314.

Yıldız R, Ok M, İder M, Aydogdu U, Naseri A, Parlak K, Gulersoy E. 2018. Evaluation of intestinal damage biomarkers in calves with atresia coli. Journal of Veterinary Research, 62(3), 379-84.

Yıldız R, Ok M, İder M, Akar A, Naseri A, Koral E. The changes in biomarkers for necrotising enterocolitis in premature calves with respiratory distress syndrome. Veterinární medicína. 2019 26;64(10):440-7.

Zhang B. H, Yu H. G, Sheng Z. X, Luo H. S, Yu J. P. 2003. The therapeutic effect of recombinant human trefoil factor 3 on hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in immature rat. Regulatory Peptides, 116 (1-3), 53-60.

Zimmerman AW, Veerkamp JH, 2002a. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 59(7), 1096-1116.

7. TURNİTİN RAPORU

İSOSPORİOZİSLİ KÖPEKLERDE BAĞIRSAK HASARININ BELİRLENMESİNDE BAĞIRSAK-YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN, TREFOİL FAKTÖR 3, BAĞIRSAK DÜZ KAS AKTİNİ VE İNTESTİNAL ALKALEN FOSFATAZ'IN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%5	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
2	veteriner.fusabil.org İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	www.vih2019.org İnternet Kaynağı	<%1
7	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<%1

9	Submitted to Fırat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
10	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
11	DİK, Burak, ER, Ayşe and ÇORUM, Orhan. "Doksorubisinin neden olduğu organ hasarlarında Nerium oleander distilatının koruyucu etkinliğinin belirlenmesi", Selçuk Üniv. Veteriner Fakültesi, 2014. Yayın	<%1
12	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
13	test.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	eurasianjvetsci.org İnternet Kaynağı	<%1
16	ER, Cenk and OK, Mahmut. "Levels of Cardiac Biomarkers and Coagulation Profiles in ", Kafkas Üniversitesi, 2015. Yayın	<%1
17	refubium.fu-berlin.de İnternet Kaynağı	<%1
18	www.atsjournals.org İnternet Kaynağı	

		<%1
19	www.hindawi.com İnternet Kaynağı	<%1
20	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
21	documents.mx İnternet Kaynağı	<%1
22	downloads.hindawi.com İnternet Kaynağı	<%1
23	mafiadoc.com İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

Eşleşmeleri çıkar Kapat