T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOKSİDİYOZİSLİ BUZAĞILARDA BAĞIRSAK HASARININ BELİRLENMESİNDE BAZI BAĞIRSAK BİYOBELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat Kaan DURGUT

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

KONYA-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOKSİDİYOZİSLİ BUZAĞILARDA BAĞIRSAK HASARININ BELİRLENMESİNDE BAZI BAĞIRSAK BİYOBELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat Kaan DURGUT

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19102054 numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ÖNSÖZ

Çiftlik hayvan yetiştiriciliğinde bir işletmenin geleceğini buzağılar oluşturur. Buzağılarda hastalıkların önlenmesine yönelik koruyucu hekimlik uygulamaları, tedavi giderleri, hastalık sonrası oluşabilen gelişme geriliği ve ölümler ekonomik kayıpların kaynağını teşkil etmektedir. Neonatal dönemde buzağılarda sıklıkla karşılaşılan en önemli problem ishalle seyreden hastalıklardır. Yetiştiricilik uygulamaları ve işletme şartlarının günümüzde daha iyi olması, sürü yönetim programlarının yaygınlaşması, koruyucu hekimlik uygulamalarının öneminin anlaşılmasına rağmen, neonatal buzağılarda ishalle seyreden hastalıklar hala ciddi bir yetiştiricilik problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Buzağılarda ishale neden olan enfeksiyöz etkenler; bakteriler (*E.coli* serotipleri, *Salmonella* spp., *Clostridia* spp., *Campylobacter jejuni* ve *Yersinia enterocoliticada* ve *Clostridium perfringens* tipleri), virüsler (*Rotavirus, Coronavirus, Bovine Viral Diyare Virüsü, Reovirus, Adenovirus*), protozoalar (*Cryptosporidium* spp, *Giardia* ve *Eimeria* spp.), parazitler (*Toxocara vitulorum*) ve mantarlardır (*Candida* spp.). Koksidiyozis, *Eimeria* türlerinin oluşturduğu özellikle genç hayvanlarda hemorajik enteritle seyreden enfeksiyöz özelliğe sahip protozoal bir hastalıktır. Hastalık en çok 1 ile 3 aylık buzağılarda görülür. İşletmelerdeki yetersiz bakım ve hijyen uygulamaları, besleme hataları, buzağı nakilleri ve sütten kesim gibi buzağılarda stres oluşturan durumlar hastalığın oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. Hastalığın bulaşması sporlanmış *Eimeria* ookistlerinin ağız yoluyla alınması ve bağırsaklara taşınması ile oluşur. Hastalığın şiddeti ve hasarın boyutu etkenin türü ve patojenitesi, enfeksiyonun şiddeti, immun cevap ve eşlik eden enfeksiyonların varlığı ile ilişkilidir. Koksidiyoziste etkenin gelişim döngüsünün büyük bir kısmı bağırsaklarda hücresel düzeyde gerçekleştiğinden bağırsak mukozasında ciddi hasara sebep olur. Bağırsak hasarı gelişiminin sebebi; protozoanın çoğalması sırasında konağın bağırsak epiteline doğrudan verdiği hasar, etkene karşı oluşturulan yangısal cevap ve sıvı kaybıyla oluşan hipovolemi sonucu bağırsaklara gelen kan akımının azalması ve mukozal mikrosirkülasyon yetersizliğidir. Mukozal mikrosirkülasyonun yetersizliği ve oksijenizasyonun azalması bakteriyel translokasyonun da artmasına neden olarak mortalitenin yükselmesine neden olmaktadır. Koksidiyoziste gelişen bağırsak hasarı diğer enfeksiyöz ishallerden farklı olarak bağırsağın daha derin katmanı olan submukozada gelişmektedir. Bağırsakta gelişen hasar boyutu geleneksel olarak

invaziv bir yöntem olan kolonoskopi ile biyopsi alınması ya da postmortem alınan örneklerin histopatolojik yöntemler ile incelenmesi ile belirlenebilmektedir. Son yıllarda invaziv yöntemlere olan ihtiyacın azaltılması amacıyla biyobelirteçlerin kullanımına yönelik birçok farklı hastalıkta çalışmalar yapılmaktadır. Beşeri hekimlikte gastrointestinal sistem hastalıklarında bağırsakta gelişen hasarın varlığı ve düzeyinin belirlenmesinde bağırsağa özgü biyobelirteçlerin kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu konudaki veteriner hekimliği çalışmalarının sayısı da günden güne artmaya başlamıştır. Bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda gelişen bağırsak hasarının belirlenmesinde diyagnostik amaçla bağırsağa özgü biyobelirteçlerin kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Sunulan bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SÜBAP) tarafından 19102054 proje numarası ile desteklenmiştir.

Araştırmanın tasarlanmasından yazım sürecine kadar görüş ve katkılarını esirgemeyen, meslek hayatım süresince kullanacağım çok değerli bilgi ve tecrübelerini bana aktaran danışman hocam Prof. Dr. Mahmut OK başta olmak üzere Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU, Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ, Prof. Dr. Mehmet MADEN ve Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ ve Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ' e, doktora eğitimim boyunca her konuda kapılarını çalabildiğim yardımını ve bilgisini esirgemeyen, çalışmanın istatistiksel analizleri konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Amir NASERİ ve Arş. Gör. Dr. Merve İDER' e, klinikte mesai arkadaşım olan ve tez çalışmamda iş yükümü üstlenerek bana yardımcı olan Arş. Gör. Alper ERTÜRK, Arş. Gör. Süleyman Serhat İYİGÜN ve değerli lisansüstü öğrencilerine, araştırmanın ELISA ölçümlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Rahmi CANBAR'a, hayatım boyunca her konuda bana yol gösteren, varlarını yoklarını ortaya koyan Kıymetli Ailem'e, zor zamanlarımda yanımda olup bana motivasyon veren güç ve yaşam kaynağım eşim Hilmiye ve kızım Gökçe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR……..…vi
ÖZET……..…...…...viii
SUMMARY……..…....ix
1. GİRİŞ……..…....1
1.1. Koksidiyozis…….....…2
1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji…….....…2
1.3. Paraziter Yaşam Döngüsü ve Bulaşma……..….....…4
1.4. Patogenez……...….....…6
1.5. Klinik Bulgular……..….....…7
1.6. Teşhis……..…8
1.7. Tedavi…….....…9
1.8. Kontrol ve Korunma……..….....…10
1.9. Bağırsak İle İlgili Biyobelirteçler…….....…11
1.9.1. Biyobelirteçler ve Klinik Kullanımları……..…11
1.9.2. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler…….....…12
1.9.3. Trefoil Faktör…….....14
1.9.4. İntestinal Alkalin Fosfataz…….....…15
1.9.5. Claudin-3…….….....17
1.9.6. Bağırsak Düz Kas Aktini…….....19
1.9.7. İnterlökin-8……....…20
1.10. Koksidiyoziste Kan Gazları Değişiklikleri……..……...…20
1.11. Koksidiyoziste Hemogram Değişiklikleri……...…...21
2. GEREÇ ve YÖNTEM…….…....23
2.1. Hayvan Materyali..……..…..23
2.2. Gereç……..……...…..23
2.3. Deneme ve Kontrol Grubunun Oluşturulması……...23
2.3.1. Koksidiyozisli Buzağı Seçimi……...…23
2.3.2. Sağlıklı Buzağı Seçimi…….....24
2.3.3. Kan Numunelerinin Alınması……25
2.3.4. Dışkı Numunelerinin Alınması……...25
2.4. Metot…….……...…26

2.4.1. Grupların Oluşturulması……..…….....26
2.4.2. Hemogram Analizi……..….....26
2.4.3. Kan Gazı Analizi……..…..…26
2.4.4. Dışkı Muayene Prosedürü……..…..…..26
2.4.5. Bağırsak Biyobelirteç Ölçümü……..…….....27
2.4.6. Tedavi Protokolü……..…..…27
2.4.7. İstatistiksel Analiz……....…..28

3. BULGULAR……..…….…...29
3.1. Klinik Bulgular……...……..29
3.2. Kan Gazları Bulguları……...…....35
3.3. Hemogram Bulguları……..…..36
3.4. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları.……..…....37
3.5. Korelasyon Analizi Bulguları……...……39
4. TARTIŞMA……...……40
4.1. Klinik Bulgular……..…..…..40
4.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları……...……..…..….42
4.3. Kan Gazları Bulguları……..….....51
4.4. Hemogram Bulguları……..…..….53

5. SONUÇ ve ÖNERİLER……..…..……56
6. KAYNAKLAR……..……..…...57

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
≤	Küçük eşittir
≥	Büyük eşittir
°C	Santigrat Derece
ACTG2	Bağırsak Düz Kas Aktini
AP	Alkalin Fosfataz
CLD-3	Claudin 3
Cl	Klor
DSS	Dekstran sodyum sülfat
FABP	Yağ asidi bağlayıcı protein
GRA	Granülosit
HCO_3	Bikarbonat
HCT	Hematokrit
HG	Hemoglobin
İAP	İntestinal alkalin fosfataz
İBD	Yangısal bağırsak hastalığı
İAP-KNOCKOUT	İntestinal alkalin fosfataz knockout
İCa	İyonize kalsiyum
İ-FABP	İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
İL-FABP	İleal yağ asidi bağlayıcı protein
İL	İnterlökin
İL-8	İnterlökin-8
JAM	Junctional adhezyon molekülleri
L-FABP	Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein
LYM	Lenfosit
LP	Leptin
K	Potasyum
MCHC	Ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi

MON	Monosit
NEK	Nekrotizan enterokolitis
PLT	Trombosit
pO_2	Parsiyel oksijen basıncı
pCO_2	Parsiyel karbondioksit basıncı
RBC	Eritrosit
RDS	Respiratorik distres sendrom
sO_2	Oksijen saturasyonu
Na	Sodyum
TFF-1	Trefoil faktör-1
TFF-2	Trefoil faktör-2
TFF-3	Trefoil faktör-3
WBC	Total lökosit

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Koksidiyozisli Buzağılarda Bağırsak Hasarının Belirlenmesinde Bazı Bağırsak Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi

Murat Kaan DURGUT
Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı
DOKTORA TEZİ / KONYA-2022

Bu çalışmanın amacı, koksidiyozisli buzağılarda bağırsak epitel hasarının varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde bağırsağa özgü hasar biyobelirteçlerinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

Araştırmanın materyalini farklı ırk ve cinsiyette 21-60 günlük yaş aralığındaki 30 adet koksidiyozisli (deneme grubu) ve 10 adet sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 40 buzağı oluşturdu. Hastalığın teşhisi şüpheli buzağılardan alınan dışkının mikroskobik muayenesi sonucu *Eimeria* ookistlerinin görülmesi ve klinik bulgular eşliğinde konuldu. Tüm buzağılardan 0. ve 72. saatlerde antikoagülantlı ve antikoagülantsız kan örnekleri alındı. Antikoagülantlı kan örneklerinden kan gazları ve hemogram ölçümleri yapıldı. Serum örneklerinden intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP), trefoil faktör-3 (TFF-3), intestinal alkalin fosfataz (İAP), claudin-3 (CLD-3), bağırsak düz kas aktini (ACTG2) ve interlökin-8 (İL-8) biyobelirteçleri sığıra spesifik enzime bağlı immunosorbent analiz (ELISA) test kitleri ile ölçüldü. Koksidiyozisli buzağılara toltrazuril (15 mg/kg tek doz) ve destekleyici tedavi uygulandı. Tedavi uygulanan koksidiyozisli buzağıların tamamı iyileşti.

Koksidiyozisli buzağılarda emme refleksinde yetersizlik, dehidrasyon, tenesmus, kanlı ve mukoid ishal belirlendi. Koksidiyozisli buzağılarda tedavi öncesi (0. Saat) serum İ-FABP ve CLD-3 düzeyleri sağlıklı buzağılara göre önemli oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Koksidiyozisli buzağılarda tedavi sonrası (72. saat) serum TFF-3 ve ACTG2 düzeylerinin sağlıklı buzağılara göre anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0,05$). Koksidizyozisli buzağıların tedavi sonrası (72. saat) serum İL-8 düzeyinin tedavi öncesine göre (0.saat) önemli azaldığı saptandı ($p<0,05$). Koksidizyozisli buzağıların 0.saatte kan pH'sı, parsiyel oksijen basıncı (pO_2), oksijen saturasyonu (sO_2), bikarbonat (HCO_3) ve sodyum (Na) düzeylerinde sağlıklı buzağılara göre azalma belirken, Laktat (Lac) düzeyinde ise artış tespit edildi ($p<0,05$). Bununla beraber Koksidiyozisli buzağıların 0. saatte total lökosit sayısı (WBC), granülosit sayısı (Gra), monosit sayısı (Mon), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit (HCT) ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) düzeylerinde sağlıklı buzağılara göre artış tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç olarak, sunulan bu çalışmada İ-FABP, TFF-3, CLD-3, ACTG2 ve İL-8 biyobelirteçlerinin koksidiyozisli buzağılarda bağırsak epitel hasarının varlığının ve boyutunun belirlenmesinde yararlı ve güvenilir biyobelirteçler olduğu ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, Koksidiyozis, Bağırsak Hasar Biyobelirteçi

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNİVERITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Evaluation of some intestinal biomarkers in the determination of intestinal damage in calves with coccidiosis

Murat Kaan DURGUT
Department of Veterinary Internal Medicine

PhD THESIS/ KONYA-2022

The aim of this study was to evaluate the avability of intestine-specific injury biomarkers in determining the presence and severity of intestinal epithelial damage in calves with coccidiosis.

The material of the study consisted of 40 calves of different races and sexes, aged between 21-60 days, 30 with coccidiosis (experimental group) and 10 healthy (control group). The diagnosis of the disease was made in the presence of clinical findings and Eimeria oocysts as a result of microscopic examination of feces taken from suspicious calves. Anticoagulant and non-anticoagulant blood samples were taken from all calves at 0 and 72 hours. Blood gases and hemogram measurements were made from the blood samples with anticoagulant. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), trefoil factor-3 (TFF-3), intestinal alkaline phosphatase (IAP), claudin-3 (CLD-3), intestinal smooth muscle actin (ACTG2) and interleukin-8 from serum samples (IL-8) biomarkers were measured with bovine-specific enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) test kits. Toltrazuril (15 mg/kg single dose) and supportive treatment were administered to calves with coccidiosis. All of the treated calves with coccidiosis recovered.

Insufficient sucking reflex, dehydration, tenesmus, bloody and mucoid diarrhea were determined in calves with coccidiosis. Pre-treatment (0. hour) serum I-FABP and CLD-3 levels in calves with coccidiosis were found to be significantly higher than in healthy calves ($p<0.05$). It was determined that serum TFF-3 and ACTG2 levels increased significantly in calves with coccidiosis after treatment (72nd hour) compared to healthy calves ($p<0.05$). It was determined that the serum IL-8 level of calves with coccidiosis after the treatment (72nd hour) decreased significantly compared to the pre-treatment (0.hour) ($p<0.05$). While blood pH, partial oxygen pressure (pO2), oxygen saturation (sO2), bicarbonate (HCO3) and sodium (Na) levels were decreased in calves with coccidiosis compared to healthy calves, an increase was detected in lactate (Lac) levels ($p<0.05$). On the other hand, calves with coccidiosis have an increase in total leukocyte count (WBC), granulocyte count (Gra), monocyte count (Mon), mean erythrocyte volume (MCV), hematocrit (HCT) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) levels at 0 hours compared to healthy calves. detected ($p<0.05$).

In conclusion, in the present study, it was revealed that biomarkers I-FABP, TFF-3, CLD-3, ACTG2 and IL-8 are useful and reliable biomarkers in determining the presence and extent of intestinal epithelial damage in calves with coccidiosis.

Key Words: Calves, Coccidiosis, Intestinal Damage Biomarkers

1. GİRİŞ

Neonatal dönemde görülen buzağı ishalleri hayvancılık işletmelerinin en önemli problemlerinden biridir. Hastalıkların önlenmesine yönelik koruyucu hekimlik uygulamaları, tedavi giderleri, hastalık sonrası oluşabilen gelişme geriliği ve ölümler ekonomik kayıpların kaynağını teşkil etmektedir. Neonatal ishallerin etiyolojisinde bakteriyel, viral, protozoal ve non-enfeksiyöz sebepler yer alır. Bununla birlikte miks enfeksiyonlarla da karşılaşılmaktadır. Pasif immun yetersizlik ve kötü çevresel faktörler ishalle seyreden hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Argenzio 1985, Radostits ve ark 2007, Ok ve ark 2009, Şen ve ark 2009). Sığır yetiştiriciliği uygulamalarının ve çiftlik şartlarının iyileştirilmesi, sürü yönetimi programı ve hayvan beslemedeki ilerlemeler hastalıkların önlenmesine büyük katkı sağlasa da neonatal buzağı ishallerinin oluşumunda birçok faktörün etkili olması nedeniyle günümüzde de ekonomik bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir (Cho ve Yoon 2014). Ülkemizdeki buzağı ölümleri ve bununla ilişkili ekonomik kayıplar hakkında resmi veriler kısıtlıdır (Demir ve ark 2019).

Neonatal buzağı ishallerine neden olan enfeksiyöz etkenler; bakteriler (*E.coli* serotipleri, *Salmonella* spp., *Clostridia* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocoliticada* ve *Clostridium perfringens* tipleri), virüsler (*Rotavirus*, *Coronavirus*, *Bovine Viral Diyare Virüsü*, *Reovirus*, *Adenovirus)*, protozoalar (*Cryptosporidium* spp. *Giardia* ssp.ve *Eimeria* spp.), parazitler (*Toxocara vitulorum*) ve mantarlar (C*andida* spp.) olarak sıralanabilir (Booth ve Naylor 1987, Güzelbekteş ve ark 2007, Ok ve ark 2009, Altuğ ve ark 2013).

Koksidiyozis *Eimeria* türlerinin oluşturduğu protozoal bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla 1 ile 3 aylık buzağılarda ortaya çıkmaktadır (Turgut ve Ok 1997, Işık ve Ekici 2017). Ülkemizde yapılan çalışmalarda koksidiyozis prevalansı Konya bölgesinde %8.33, Afyon bölgesinde ise % 20.04 olarak rapor edilmiştir (Işık ve Ekici 2017, Cicek ve ark 2007).

1.1. Koksidiyozis

Koksidiyozis, *Eimeria* türü protozoonların neden olduğu sindirim sistemine yerleşen ve enteritise neden olan bir hastalıktır (Levine 1985). Hastalık çiftlik ve kanatlı işletmelerinde ciddi boyutta ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (Soulsby 1986, Ok ve ark 2019). Bulaşma sporlanmış *Eimeria* ookistlerinin oral yolla alımı ile gerçekleşmektedir. Oral yolla alınan ookistlerden çıkan sporozoitler bağırsaklara yerleşerek epitel hücrelerinde çoğalır ve önemli oranda epitel hücre yıkımı, villus kaybı ve malabsorbsiyona neden olurlar (Levine 1985). Enfeksiyon özellikle genç hayvanları etkilemekte, zayıflama ve canlı ağırlık kaybının yanında ölümle sonuçlanabilen hemorajik enterite sebep olmaktadır (Soulsby 1986, Arslan ve Sarı 2010). Sığır işletmelerindeki kötü bakım ve ahır hijyeni, yetersiz beslenme, nakil, buzağılarda sütten kesme gibi stres oluşturan faktörler, koksidiyozisin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır (Jolley ve Bardsley 2006).

1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Emireiidae ailesi taksonomik olarak *Eimeriorina* takımı, *Coccidiasina* alt sınıfı, *Sporozoasida* sınıfı, *Apicomplexa* aleminde yer alır. İlk keşfin mikroskobun icadı ile benzer zamanlarda Leeuwenhoek tarafından yapıldığı düşünülmektedir (Levine 1973). *Eimeriidae* ailesi ve *Eimeria* türü ismini Profesör Theodor EIMER'den almıştır. Yetiştiricilik açısından ekonomik önemi ilk kez 1900'lü yılların başlarında tavuklarda *E.tenella* kaynaklı kanlı diyare salgını ile anlaşılmaya başlamıştır (Tyzzer 1929, Chapman 2003, Chapman ve ark 2013). *Coccidium* ve *Eimeria* terimleri günümüzde sinonim olarak kullanılmaktadır (Dubey 2019).

Eimeria türleri, ruminantlarda oldukça fazla sayıda tanımlanmıştır. Geçmişte literatürlerde koyun ve keçilerde hastalık oluşturan *Eimeria* türlerinin ortak olduğunun ileri sürülmesi, sonrasında tür isimlendirmelerinde değişikliklere gidilmesine neden olmuştur. Günümüzde her hayvan türüne özgü farklı *Eimeria* türlerinin bulunduğu bilinmektedir. Sığırlarda birden fazla etken türü hastalığa sebep olmakla birlikte *E. bovis, E. zuernii, E. ellipsoidalis, E. alabamensis ve E. auburnensis'*in patojen türler olduğu kabul edilmektedir (Şekil 1.2.1). Sığırlarda görülen en patojen türler ise *E. bovis* ve *E. zuernii*' dir (Soulsby 1986, Arslan ve Sarı 2010, Bangoura ve Bardsley 2020).

Patojenite	Sığır	Koyun	Keçi
+++	*E.bovis* *E. zuernii*	*E. ovinoidalis*	*E. ninakohlyakimovae* *E. caprina*
++	*E. alabamensis*	*E. ahsata* *E. ovina* *E. crandallis* *E. gilruthi*	
+	*E. auburnensis* *E. ellipsoidalis*	*E. faurei*	*E. alijevi* *E. arloingi* *E. apsheronica*
-	*E. brasiliensis* *E. bukidnonensis* *E. canadensis* *E. cylindirica* *E. illinoisensis* *E. pellita* *E. subspherica* *E. wyomingensis*	*E. granulosa* *E. intricata* *E. marsica* *E. pallida* *E. parva* *E. punctata* *E. weybridgensis*	*E. caprovina* *E. christenseni* *E. hirci* *E. jolchijevi* *E. kocharli*

Şekil 1.2.1 Ruminantlarda görülen *Eimeria* türlerinin patojenite özellikleri (Bangoura ve Bardsley 2020). Tabloda görülen +++ yüksek, ++ orta, + düşük patojeniteyi gösterirken – apatojen türleri göstermektedir.

Koksidiyozisin prevalansı Dünyada ve ülkemizde oldukça yüksek seyretmektedir ve genellikle birkaç farklı *Eimeria* türü tarafından oluşturulmaktadır. Hastalığın prevalansının yüksek olmasının nedeni, *Eimeria* ookistlerinin her yerde bulunabilmesi ile ilgilidir (Norton 1986, Ernst ve ark 1987). Ülkemizde hastalığın prevalansı konusunda yapılan çalışmalar kısıtlı olup Işık ve Ekici (2017) tarafından Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada ishalli buzağılarda koksidiyozis prevalansı %8,33, Çicek ve ark (2007) tarafından Afyon bölgesinde yapılan çalışmada ise %20,04 olarak belirlenmiştir. *Eimeria* türlerinin yüksek oranda konağa spesifik olmasına ve farklı tür çiftlik hayvanları arasında bulaşma olmamasına rağmen, yaban hayvanları ile çiftlik hayvanları arasında bulaşma görülebileceği ileri sürülmektedir. Hastalığın bulaşmasında esas faktör, hastalığı taşıyan aynı tür genç hayvanların bir arada bulunmasıdır (Bangoura ve Bardsley 2020).

Koksidiyozis bireysel enfeksiyondan ziyade mutlaka sürü hastalığı olarak değerlendirilmelidir. Bir hayvanda hastalık görülmesi, aynı ortamı paylaşan sürüde hastalığın farklı dönemlerine sahip hayvanlar olabileceğini gösterir. Hastalıkta oluşan bağışıklık klinik koksidiyoza karşı koruyucudur, ancak bu bağışıklık yeniden enfeksiyonda parazit replikasyonunu tamamen engelleyemez. Erişkin hayvanlar enfeksiyona karşı gelişen kısmi bağışıklık nedeniyle reenfeksiyon sonrasında daha az

ookist saçarlar. Koksidiyoza karşı bağışıklık kazanan hayvanlar yaşamları boyunca yeniden enfekte olabilir ve ookist atılımı gösterebilirler (Daugschies ve Najdrowski 2005).

Genç hayvanlardaki immunitenin düşük olması, protozoanın konakta hızla çoğalarak fazla sayıda ookist atılımına neden olabilir. Bu nedenle, genç hayvanlar yaşlılara göre çevreyi daha fazla kontamine ederler. İlk defa enfekte olan hayvanlar bir gram dışkı ile bir milyondan fazla ookist saçabilirler. Aynı zamanda doğal yolla emzirilen buzağıların enfeksiyonu annelerinden alabileceği de unutulmamalıdır (Daugschies ve Najdrowski 2005, Bangoura ve Daugschies 2007). Bulaşmanın esas kaynağı olan *Eimeria* ookistlerinin çevre şartlarına karşı oldukça dirençli olması hastalığın bulaşıcılığını artırmaktadır (Bangoura ve Bardsley 2020).

Koksidiyoziste bağışıklık primer enfeksiyondan sonra oluşmaktadır. Oluşan bu immunite enfeksiyonu oluşturan *Eimeria* türüne özgüdür. Bu nedenle, başka bir *Eimeria* türü ile sonradan oluşacak enfeksiyonlarda çapraz koruma sağlanamaz. Genç hayvanlar daha önce koksidiyozis geçirse bile tam bir bağışıklık oluşmadığından yeniden enfeksiyona açıktır. Edinilmiş immunite büyük ölçüde T helper cell 1 (Th1) hücresel bağışıklık tepkisine dayanmaktadır. Hastalığı geçirenlerde humoral yanıt sonucu spesifik antikor oluşumu da gözlenir. Ancak bu antikorların hastalıktan korunmaya etkisi oldukça azdır (Rose ve Wakelin 1990).

1.3. Paraziter Yaşam Döngüsü ve Bulaşma

Eimeria türlerinin yaşam döngüsü 3 fazdan oluşur. Bunlardan ilk iki faz olan aseksüel ve seksüel replikasyon internal fazı oluşturur. Bu fazları çevresel sporogoni (sporülasyon) takip eder. Internal gelişim safhası türe bağlı olarak 1 ile 3 hafta arasında değişir. Enfektif aşama olan sporlanmış ookistin alımı ile başlayan paraziter döngünün tamamlanması için tek bir konak yeterlidir. Hastalığın oluşması için sporlanmış ookistlerin yem, su, süt veya ortamdaki kontamine malzemelerin yalanması ve bağırsaklara taşınması gerekir. Dış ortama dayanıklı olan ookistler ağız yolu ile alındıktan sonra pepsin, safra asidi, tripsin, vücut sıcaklığı ve bağırsak içeriği pH' ının etkisi ile açılır ve sporozoitler serbest kalır (Chapman 1978, Kowalik ve Zahner 1999). Dış ortamda ookistler optimal koşullarda 2 – 3 gün süren sporulasyon aşamasından sonra enfektif hale gelir. Her sporlu ookist, toplam 8 enfektif sporozoit içerir. Her bir sporozoit bir enterositi işgal eder ve hücrede parazitofor vakuol içinde kalır. Parazit,

konak hücresinden parazitofor vakuol duvarı yoluyla beslenebilir (Saliba ve Kirk 2001). Parazitofor vakuol içinde, parazit replikasyonu, şizogoni veya merogoni olarak da bilinen birkaç aseksüel replikasyon döngüsü ile başlar. Şizogoni, değişen sayıda küçük parazit hücresinin oluşumunu sağlayan bir fisyondur. Çoğu *Eimeria* türü birbirini takip eden 2 şizogoni döngüsüne sahip olmakla birlikte birkaçında 3 merogoni aşaması görülür (Hammond ve ark 1963, Bangoura ve Daugschies 2018). Her şizogoni sırasında, her bir konak hücrede yüzlerce yeni merozoit oluşur. Bir şizogoni döngüsünün tamamlanmasından sonra merozoitler, konak hücreyi parçalayarak terk eder ve her biri yeni bir enterositi enfekte edebilir. Merogoni aşamasından sonra parazit seksüel replikasyon olan gametogoni aşamasına geçer. Bu aşamada erkek hücresi olan mikrogamont veya dişi hücre olan makrogamont oluşur. Sonrasında mikrogamont, makrogamont'u dölleyebilme yeteneğine sahip olan birçok mikrogameti serbest bırakır. Mikrogametin makrogameti döllemesi ile oluşan zigotlar epitelden ayrılan ve dışkıyla atılan oositler haline gelir. Ookistler konak hücreden ayrılır ve dışkılama yoluyla dışarı atılır (Dubey 2019).

Enfeksiyondan fekal ookist atılımının başlangıcına kadar geçen süre (prepatent dönem) *Eimeria* türlerine göre büyük ölçüde değişir. Aynı durum enfeksiyon konak tarafından temizlenene kadar ookist atılımı süresi (patent süresi) için de geçerlidir (Bangoura ve Daugschies 2018). Buzağılar ookistleri doğrudan fekal-oral veya dışkı ile kontamine yem, su veya yüzeyleri yalayarak alırlar. Nemli, ılıman ve serin çevre şartları, sıcak ve kuru şartlara kıyasla ookistlerin sporülasyonu için daha uygundur. Ookistin ultraviyole ışığa doğrudan maruz kalması, hastalık oluşturma yeteneğini kaybetmesine sebep olur. Bu nedenle hastalık genelde kış aylarında görülür. Türlere göre değişmekle beraber oksijenli ortamda 12° C ile 32°C sıcaklık aralığına sahip çevre şartları ookistin sporülasyonu için idealdir. Ookistler yaklaşık -8 derecede 2 ay boyunca donmaya karşı koyabilirlerken – 39°C ise ookistler için genellikle öldürücüdür. Ookistler bu uygun olmayan şartlarda bile hayvanların kılları üzerinde sporlanmaya devam edebilir. Bu durum sıcaklığın çok düşük seyrettiği kış aylarında hastalığın görülmeye devam etmesini açıklamaktadır (Levine 1973, Constable ve ark 2017).

1.4. Patogenez

Koksidiyoziste, protozoanın gelişim safhalarının büyük bölümünün hücre içerisinde gerçekleşmesi, bağırsak mukozasında önemli derecede hasar gelişimine neden olur. Bağırsak hasarı ve klinik tabloyu etkileyen; enfeksiyonun şiddeti, *Eimeria* türü, replikasyon potansiyeli, yangısal immun cevap, diğer hastalıkların varlığı ve stres gibi birçok faktör mevcuttur. Hastalığın seyri etkenin türünün yanısıra konağa ve çiftliklere göre bireysel olarak değişkenlik gösterebilir (Bangoura ve Bardsley 2020). Patojen *Eimeria* türlerinin yol açtığı enfeksiyonda bağırsak lezyonlarının patogenezinde iki ana unsur rol oynar. Bunlardan ilki protozoanın çoğalma aşamasında konak hücre mukozal tahribatından kaynaklanan doğrudan hasardır. Özellikle *E. bovis* enfeksiyonunda lenfatik damarlar ve hatta mezenterik lenf düğümleri de dahil olmak üzere daha derin submukozal tabakalarda hasar meydana gelir (Hammond ve ark 1946, Lindsay ve ark 1990). Bağırsak hasarı oluşumunun ikinci sebebi ise etkene karşı oluşan şiddetli yangısal cevabın mukozal hasarın derinleşmesine katkı sağlamasıdır (Gregory 1990). Protozoaların bağırsak duvarında yapmış oldukları bu hasarın restore edilmesi uzun süreç alır (Gregory 1990). Bağırsak hasarına katkı sağlayan başka bir sebep ise sıvı kaybı sonucu oluşan hipovolemiye bağlı bağırsaklara gelen kan miktarının azalmasıdır. Bağırsaklara gelen kan miktarı azaldığında gastrointestinal sistemin mukozal mikrosirkülasyonunun bozulması sonucu mukozal bariyerlerde oksijenizasyon yeterince sağlanamaz. Bu durum intestinal mukozal hasarın daha da şiddetlenmesine katkı sağlar (Yıldız ve ark 2018, Ok ve ark. 2020).

Bazı *Eimeria* türlerinin daha fazla patojen olması, bağırsaklarda şiddetli yangı, hasar ve klinik hastalığa sebep olurken, bazı türlerin ise daha az patojen olup yangı, hasar ve klinik hastalık tablosu oluşturmamasının nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Bangoura ve Bardsley 2020). Örneğin *E. bovis*'in bağırsak duvarının daha derin katmanlarına invazyon ve yüksek replikasyon yeteneğinin patojeniteyi artıran faktör olabileceği düşünülmektedir (Hammond ve ark 1946). Ayrıca, türe özgü virülans faktörlerinin koksidiyoz patogenezinde rol oynadığı varsayılmaktadır. Virülans faktörleri, roptry proteinleri ve katepsinler gibi proteinlerdir. Bu proteinler konak hücre metabolizmasının modülasyonu, konak hücre istilası ve hücrelerde yeniden şekillendirme konusunda oldukça etkili olup, koksidiyoziste etkisi konusunda yeterince bilgi mevcut değildir (Weilhammer ve Rasley 2011, Bangoura ve Bardsley 2020).

E. bovis ve *E. zuernii* oldukça patojenik türlerdir ve sığırlarda belirgin bağırsak lezyonlarına neden olurlar. Sığırlarda şiddetli koksidiyoz, distal ince bağırsakta, kalın bağırsağın tamamında geniş epitel yıkımı ile kendini gösterirken bu bölümlerde hemorajik ve difteritik enterite yol açar. Yangılanan bağırsak segmentlerinin histopatolojik incelenmesinde ülserasyonla birlikte villus yapılarında kısalma gözlendiği belirlenmiştir (Friend ve Stockdale 1980). Birinci nesil şizontların esas olarak ileumda subepitelyal parazit gelişimi nedeniyle derin doku yıkımına neden olduğu, ikinci nesil şizontların ise geniş epitel yıkımına ve uzun bir rejenerasyon dönemine yol açtığı, geç şizogoni ve gametogoninin bir sonucu olarak hemorajik ve fibrinoid tiflitis ve kolitis geliştiği ortaya konmuştur (Friend ve Stockdale 1980). Kolon ve sekumun kas katmanlarına kadar ödemli olması, konjesyon ve ülserasyonun önemli göstergesi olarak kabul edilir. Bu durum kolon ve sekum duvarlarında gözle görülür bir kalınlaşma ile sonuçlanır. Bu bölgelerin mukozal yüzeyinde sıklıkla fibrin iplikleri ve fibröz psödomembranlar görülür. Süperfisyal epitel kaybı sonrasında kalan mukozada görülebilen peteşiyel kanamalar kaplan postuna benzetilebilen bir desen oluşturur (Dubey 2019).

1.5. Klinik Bulgular

Koksidiyozisin ilk belirtileri ani başlayan kötü kokulu, mukuslu veya hemorajik ishal şeklindeki dışkılamadır. Dışkı koyu renkte, ilk etapta dışkıda lekelenme tarzında veya pıhtılar şeklinde kan görünebilmekte, ilerleyen aşamada dışkının tamamı büyük ölçüde taze kırmızı kandan oluşabilmektedir. Şiddetli vakalarda dışkıda barsak mukoza parçaları görülebilmektedir (Dubey 2019). Perineum ve kuyruk bölgesi genellikle kanla bulaşıktır. Tenesmus hastalıkta karakteristik bir bulgudur ve şiddetli olgularda prolapsus rekti şekillenebilir. Hemorajik diyareye bağlı olarak çeşitli derecelerde anemi şekillenebilir. Bunun yanında diyarenin ana klinik bulguları olan dehidrasyon, emme refleksinin kaybı gibi klinik bulgular oluşabilmektedir. Gözlerin orbita çukurluğuna çökmesi, deri elastikiyetinde azalma ve kapillar dolum zamanının artışı dehidrasyonlu buzağılarda sıklıkla görülür (Turgut ve Ok 1997, Constable ve ark 2017, Ok ve ark 2019). *E. zuernii* ve *E.bovis* şiddetli hemorajik diyareye sebep olurken, *E. alabamensis*'te sadece sulu ishal şekillenir. Diğer *Eimeria* türleri klinik koksidiyozise genellikle yol açmaz (Bangoura ve Bardsley 2020). Hastalığın mortalitesi doğrudan enfeksiyonun şiddeti ve hayvanın immun durumu ile ilişkili olup %20'leri bulabilmektedir (Fox 1985). Hastalık veteriner

hekimler tarafından genellikle ishal ile ilişkilendirilse de hastalığın nadir bir formu olan nervöz koksidiyoz ile de karşılaşılabilir. Hastalığın bu formunda etkilenen buzağılarda opistotonus, nistagmus ve epileptik tipte nöbetler görülebilirken mortalitesi de oldukça yüksektir (%75) (Reppert ve Kemp 1972, Öcal 2016).

1.6. Teşhis

Koksidiyozisin sahada teşhisi çoğunlukla klinik gözlemlere dayanır. Kesin teşhis, dışkı örneklerinden hazırlanan preparatın mikroskobik muayenesinde *Eimeria* ookistlerinin görülmesi ile konulur. Ookist yoğunluğu fazla olduğu durumlarda direk mikroskopi ile teşhis konulabilse de tercih edilen yöntem sensitiviteyi önemli ölçüde artıran Fülleborn flotasyon metodudur. Bu metot tecrübeli parazitoloji uzmanlarınca ookist varlığının tespitinin yanında etkenin türünün belirlenmesini de sağlar. Böylece mevcut ookistin patojenik olup olmadığı, aynı zamanda hemorajik enterit tablosunun koksidiyoz sonucu oluşup oluşmadığının anlaşılmasına katkı sağlayabilir (Bangoura ve Bardsley 2020). Ayrıca flotasyon metodu ile ookist tespit edilen dışkı numunelerinden, bir gram dışkıdaki ookist sayısının belirlenmesi amacı ile McMaster sayım tekniği uygulanabilmektedir (Çakmak ve Vatansever 2001). Ookistlerin dışkıda görülmesi teşhis için yeterlidir, ancak diyarenin fazla sayıda ookist atılımından 1 -2 gün öncesinden oluşabileceği ve ookist atılımının düşük seviyelere yeniden inebileceği, tek bir dışkı örneğinde ookist bulmanın her zaman mümkün olmadığı ve çoklu dışkı örnekleri ile çalışılması gerektiği unutulmamalıdır. Genel bir kural olarak, bir grup genç hayvanda patojen *Eimeria* türlerinin bulunması, sürü sağlığı için potansiyel bir tehdit olarak kabul edilir. Sürüyü izleme amacıyla, havuzda toplanan dışkı örnekleri kullanılabilir (Constable ve ark 2017, Dubey 2019, Bangoura ve Bardsley 2020). Hastalığın teşhisinde serolojik testler, PCR gibi moleküler biyoloji teknikleri mevcut olmakla birlikte pahalı olması nedeniyle bilimsel araştırmalar dışında rutin kullanımı mevcut değildir (Fiege ve ark 1992).

1.7. Tedavi

Koksidiyozis görülen işletmelerde klinik olarak etkilenen hayvanlar çevreyi daha fazla kontamine etmeden derhal izole edilmeli ve gerekli durumlarda medikal tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda çiftliklerde bir arada tutulan hayvanların popülasyon yoğunluğu azaltılmalıdır. Dışkı kontaminasyonunu önlemek için tüm yem ve su kaynakları yerden yükseltilmelidir. Yeni vakaların çıkışını önlemek ve koksidiyozisin salgın halinde seyretmesini engellemek için çevre, yemlik ve suluk gibi materyallerin toplu olarak dezenfeksiyonu yapılmalıdır (Turgut ve Ok 1997, Daugschies ve Najdrowski 2005, Constable ve ark 2017, Bangoura ve Bardsley 2020).

Koksidiyozis tedavisinde yaygın kullanılan antiprotozoal ilaçlar amprollium, monoensin, lasalocid, sulfamezathine, furazolidon ve toltrazuril'dir (Hammond ve ark 1960, McDougald 1978, Waggoner ve ark 1994, Mundt ve ark 2005, Ghanem ve ark 2008, Jonsson ve ark 2011, Philippe ve ark 2014). Bu ilaçlar, dışkıdaki ookist sayısını belirgin ölçüde azaltmakta ve semptomlarda iyileşmeyi sağlamaktadır. Sığırlarda toltrazuril'in tek doz oral kullanımda hastalığın tedavisi ve önlenmesinde etkili ve efektif olduğu rapor edilmiştir (Mundt ve ark 2005). Hem ookist sayısını düşürme özelliği hem de rasyona eklendiğinde büyüme-gelişmeye yardımcı olan ve besi performansını artırdığı için eski yıllarda tercih edilen iyonofor grubu ilaçların hayvan sağlığı ve insan sağlığına verebileceği zararlar göz önüne alınmış, başta Avrupa ülkeleri ve ülkemizde ruminantlarda kullanımı yasaklanmıştır (Şahin ve Nursoy 2017).

Koksidiyoziste gelişen ishal kaynaklı sıvı kaybı, buzağılarda oral sıvı tüketimini genellikle tetikler ve çoğu zaman diğer neonatal enfeksiyonlara göre daha az sıklıkta şiddetli dehidrasyona neden olur (Constable ve ark 2021). Koksidiyozisli dehidre hayvanlarda dehidrasyonun şiddetine göre uygun oral veya intravenöz sıvı-elektrolit tedavileri gereklidir. Hiponatremi koksidiyozisli buzağılarda kalın bağırsaklardan sodyum ve klor emiliminin azalması sonucu ortaya çıkabilen tipik bir laboratuvar bulgudur ve bununla birlikte neonatal diyareye yol açan diğer enfeksiyonlardan farklı olarak koksidiyozisli buzağılarda kan pH ve bikarbonat konsantrasyonlarında azalma genellikle minimum düzeydedir (Bangoura ve ark 2007). Neonatal enteritli buzağılarda kullanılmak üzere formüle edilmiş oral elektrolit solüsyonlarının yetersiz sodyum ve fazla miktarda alkalize edici ajan içermesi nedeniyle koksidiyozis tedavisinde kullanımı uygun değildir (Constable ve ark 2021).

Bu nedenle koksidiyozisli buzağılarda sıvı tedavisi muhtemel hiponatremi ve hafif asidemiye göre planlanmalıdır (Constable ve ark 2021). Koksidiyoziste bağırsaklarda ookist atılımı ile oluşan hemorajiye yönelik traneksamik asit ve K vitaminleri gibi preparatlar uygulanabilir (Turgut ve Ok 1997). Bir antifibrinolitik ajan olan traneksamik asitin beşerî hekimlikte gastrointestinal kanamalarda yaygın kullanımı mevcut olsa da bu konuda bilimsel çalışmalar kısıtlıdır (Lee ve ark 2021). Hasarlı bağırsak epitel hücrelerinin rejenerasyonunu hızlandırmak için A vitamini uygulamalarının faydalı olduğu bildirilmiştir (Turgut ve Ok 1997).

1.8. Kontrol ve Korunma

Koksidiyozisin kontrolünde sürü yönetimi, etkin temizlik ve dezenfeksiyon uygulamaları temel basamaklardır. Bireysel koruyucu ilaç tedavileri işletmelerde en sık uygulanan koruma tedbiridir. Hastalıktan korunmanın başarıya ulaşması risk altındaki hayvanlarda klinik hastalığa yatkınlığı azaltmak için başta stresin minimize edilmesi gibi önlemler ile mümkün olabilir. Hastalığı geçirenlerde oluşan ve erişkin hayvanlarda mevcut olan bağışıklık koruyucu özellik gösterdiğinden aşılamanın sığır koksidiyozunda korunma için en iyi potansiyel araç olabileceği bildirilmesine rağmen (Dubey 2019), aşılama ile ilgili literatür verilerin kısıtlı oluşu ve henüz ticari aşıların mevcut olmaması bir handikaptır (Jolley ve Bardsley 2006, Dubey 2019).

Enfeksiyonun kontrolünde, duyarlı genç buzağıların temiz bir ortamda bulunması ve ookist saçan hayvanların işletmede ayrı yerde tutulmasının en önemli basamağı oluşturduğu akılda tutulmalıdır. Çevresel ookistlerin kısa sürede sporlanabildiği göz önüne alındığında, özellikle süt ve besi çiftliklerinde düzenli olarak altlık değişimi ve zeminin yıkanması önem arz eder (Mitchell ve ark 2012). İşletmelerde ayrı yerlerde tutulan hayvan grupları arasında mekanik olarak ookist geçişi enfeksiyon riski oluşturur. Sürüler veya bir sürü içindeki hayvan grupları arasında bulaşma riskini en aza indirmek için, çiftlikte kullanılan ekipmanlar yer değiştirilmeden önce dezenfekte edilmeli, personellerin kullandığı çizme ve kıyafetler değiştirilmelidir (Dubey 2019).

Hayvancılık işletmelerinde doğru bakım ve beslenme, grup büyüklüklerinin belirli sayıda tutulması ve aynı ortamda kalabalıklaşmanın önlenmesi, yaygın patojenlere karşı aşılama ve buzağılarda düzenli sağlık taraması, birçok hastalıktan korunmada önemli olduğu gibi koksidiyozis için de önemlidir (Mitchell ve ark 2012,

Dubey 2019). Buzağıların kaliteli kolostrumu uygun miktarda ve doğru zamanda almasının sağlanması, koksidiyozisten korunmada doğrudan etkili olmasa da sekonder enfeksiyonların önlenmesinde önem arz eder (Fiege ve ark 1992).

Koksidiyoziste enfeksiyonun saçılımına neden olan ookistlerin ortamdan uzaklaştırılması ve inaktive edilmesi, hastalığın önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Kimyasallar ile dezenfeksiyon, *Eimeria* ookistlerinin etkisiz hale getirilmesinde tam olarak etkili bir yöntem değildir ve çoğunun ekotoksik olması nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Daugschies ve ark 2013). Dezenfeksiyon için sıklıkla kullanılan formaldehit'in sporlu sığır *Eimeria* ookistlerini etkin bir şekilde inaktive etmediği bildirilmiştir (Blandino ve Gomez 1985). Bununla birlikte kimyasal dezenfeksiyon düzgün bir şekilde uygulansa bile, yüzeylerde bulunan çatlak veya gözenekli yapılar dezenfeksiyon etkinliğini azaltabilir (Dubey 2019). Meradaki sığırlar için dezenfeksiyon seçenekleri ise daha sınırlı olmakla beraber meraların güneş ışığını doğrudan alması ultraviyole ışınlarının etkisi ile ookistlerin doğal yoldan etkisiz hale gelmesini sağlamaktadır (Marquardt ve ark 1960).

1.9.Bağırsak ile ilişkili Biyobelirteçler

1.9.1. Biyobelirteçler ve Klinik Kullanımları

Biyobelirteçler (biomarkers), canlıdaki biyolojik süreçlerin izlenmesi ve değerlendirilmesinde objektif göstergeler olarak tanımlanmaktadır. Biological ve marker kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşan bu terim, 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 proseslerin veya tedaviye farmakolojik cevapların göstergesi olarak kullanılabilen, özgün bir gösterge" olarak tanımlanmıştır (Strimbu ve Tavel 2010, Köse ve Maden 2013). Biyobelirteçler, hastalığın oluşumunu, ilerlemesini veya tedavinin klinik sonuçlarını ölçmek için kullanılan, hastalığın varlığını ve şiddetini gösterebilen parametrelerdir (Ok ve ark 2020, İder ve ark 2021, İder ve ark 2022)

Son yıllarda beşerî hekimlikte çeşitli hastalıklar sonucu ortaya çıkan bağırsak hasarlarının belirlenmesinde bağırsağa özgü biyobelirteçlerin kullanımı ile ilgili araştırmalara yoğunlaşmalar mevcuttur. Bağırsak ile ilişkili bu biyobelirteçlerin bir

kısmı bağırsaklarda gelişen hasarın yalnızca sinyali görevini üstlenirken, bazıları ise hasarlı kısmın onarımı veya hasar oluşumunun engellenmesinde görevlidir (Furushashi ve Hotamisligil 2008, Lu ve ark 2013, Benkoe ve ark 2014). Veteriner hekimliği alanında da bağırsağa özgü hasar biyobelirteçler ile ilgili yakın dönemde birçok çalışma yapılmış, bu amaçla İ-FABP, L-FABP, TFF-3, CLD-3, İAP, İL-8, ACTG2 ve LP gibi biyobelirteçler çalışılmış, bu çalışmalar ışığında bağırsak ile ilişkili biyobelirteçlerin gelecekte birçok hastalıkta çalışılabileceği, yaygın kullanımı ile referans aralıkları oluşturularak biyopsi gibi invaziv metodlara olan ihtiyacı azaltabileceği ileri sürülmüştür (Yıldız ve ark 2018, Ok ve ark 2020, Gülersoy ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022).

1.9.2. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

Yağ asidi metabolizması hücresel fonksiyonun birçok yönünü etkileyen karmaşık ve oldukça dinamik bir süreçtir. Yağ asitleri, hücreler için hem bir enerji kaynağı hem de metabolik regülasyon sinyali görevini üstlenirler. Gen ekspresyonunu, yangısal ve metabolik tepkileri düzenlemek için enzimatik ve transkripsiyonel ağlar aracılığıyla hareket ederler (Saltiel ve Kahn 2001, Hotamisligil 2006). Ayrıca, yağ asitleri ve özellikle linoleik ve araşidonik asitler, pro- ve anti-enflamatuar mediatörler olarak fonksiyon görebilen, eikosanoidler adı verilen çeşitli ve büyük biyo-aktif lipid mediatörlerine metabolize edilebilirler (Funk 2001, Serhan 2007).

Yağ asiti bağlayıcı proteinler (FABP), doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü şekilde bağlanan, yüksek affiniteye sahip olan büyük oranda 14–15 kDa ağırlığındaki proteinlerdir (Coe ve Bernlohr 1998). Bu maddeler, hücrelerde lipit tepkilerini koordine eder ve aynı zamanda metabolik ve yangısel yolaklara güçlü bir şekilde bağlanırlar (Haunerland ve Spener 2004). Hayvanlar ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar FABP'lerin lipidlerle ilişkili süreçlerin, metabolik ve immun cevap yollarının bir merkezi olduğunu göstermiştir (Haunerland ve Spener 2004, Chmurzyńska 2006, Furuhashi ve Hotamisligil 2008).

Yağ asiti bağlayıcı proteinler ilk keşfedildikleri 1972 yılından bu tarafa, karaciğer (L-), intestinal (I-), kalp (H-), adiposit (A-), epidermal (E-), ileal (IL-), beyin (B-), myelin (M-) ve testis (T-) FABP olmak üzere 9 farklı FABP olarak tanımlanmıştır (Ockner ve ark 1972). Bununla birlikte, yağ asidi bağlayıcı proteinlerin

birçok dokuda farklı izoformlarının aynı anda bulunması, bu proteinlerin bir doku veya hücre tipi için tam anlamıyla spesifik olmadığını göstermektedir (Furuhashi ve Hotamisligil 2008). Yağ asiti bağlayıcı proteinlerin salınımının o dokunun lipit metabolizması kapasitesini yansıttığı, birçok hücre tipinde yağ asidi üretimindeki artışın FABP salınımı belirgin bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Veerkamp ve Van Moerkerk 1993). İnce bağırsaklarda karaciğer yağ asit bağlayıcı protein (L-FABP), intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP) ve ileal yağ asidi bağlayıcı protein (IL-FABP) olmak üzere farklı üç tip yağ asidi bağlayıcı protein bulunur. L-FABP çoğunlukla proksimal segmentlerden salınırken, İ-FABP ve IL-FABP ince bağırsağın distal bölgesinden salınır. Bu proteinlerin, lipid emilimine katkı sağlayıp sağlamadığı tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (Storch 2009, Tuğlu ve Uysal 2011).

Bağırsak hasar belirteci olarak kullanılan İ-FABP yalnızca enterositler tarafından sentezlenir ve salınır. L-FABP enterositlerin yanısıra hepatositlerden de sentezlenmekte ve salınmaktadır. Mide, ince bağırsak ve kalın bağırsaklardan salınan intestinal yağ asit bağlayıcı proteinlerin akut iskemik bağırsak hasarının saptanmasında kullanılabilir biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir (Gollin ve ark 1993). Bağırsak ile ilişkili hastalıklarda İ-FABP ve L-FABP plazma seviyelerinin birlikte artış gösterdiği, hepatoselüler hasar bulunan hastalarda ise sadece L-FABP'in arttığı belirlenmiştir (Pelsers ve ark 2003). Nekrozan enterokolitli (NEK) bebeklerde yapılan çalışmalarda İ-FABP'ın mukoza hasarına bağlı olarak fazla miktarlarda kan dolaşımına salındığı tespit edilmiştir (Ng ve ark 2013, Huo ve ark 2021). Yangısal bağırsak hastalığına (İBD) sahip insanlarda yapılan çalışmada, İ-FABP'ın remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Sarıkaya ve ark 2015). Giardia ile enfekte çocuklarda İ-FABP konsantrasyonunun sağlıklı olanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Atresia koli olan buzağılarda (Yıldız ve ark 2018) ve respiratorik distres sendromu (RDS) olan ve olmayan prematüre buzağılarda (Yıldız ve ark 2019) serum İ-FABP ve L-FABP konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Parvoviral enteritisli köpeklerde serum İ-FABP konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Gülersoy ve ark 2020). Farklı enfeksiyöz etkenlerin (*E.coli, rotavirus, coronavirus, Cryptosporidium spp.*) neden olduğu neonatal ishalli buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP'in düzeylerinin önemli oranda arttığı ve bu biyobelirteçlerin bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde kullanılabilir

diagnostik biyobelirteçler olduğu ortaya konulmuştur (Ok ve ark 2020). Yıldız ve Ok (2022) isosporiozisli köpeklerde serum İ-FABP düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

1.9.3. Trefoil Faktör

Trefoil faktör, bağırsakta mukus hücreleri tarafından salgılanan bir grup polipeptidtir. Memelilerde Trefoil faktör 1 (TFF-1), Trefoil faktör 2 (TFF-2) ve TFF-3 olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Gastrik peptid olan TFF-1 midedeki mukus üreten hücreler tarafından salınır. TFF-2 Brunner'in proksimal duedonum bezleri gibi glandüler mukuz hücrelerinden salınır. TFF-3 (önceki isimlendirmeye göre intestinal trefoil faktör) ince bağırsaklardan ve kolonda bulunan goblet hücrelerinden salınır (Thim 1994). Trefoil faktörün bağırsaklarda mukozal hasar sırasında epitel hücrelerinin aşırı üremesinin baskılanması, mukus stabilizasyonu ve stimülasyonu gibi farklı fonksiyonları vardır. Aynı zamanda sitoprotektif etkisi olduğu ve gastrointestinal sistem hasarlarında iyileşmeyi desteklediği bilinmektedir (Emami ve ark 2004). Bağırsak epitel bariyer fonksiyonunun korunmasında TFF-3' ün rolünün olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Wang ve ark 2019, Yang ve ark 2021).

Yara iyileşmesi ile ilgili deneysel çalışmalarda TFF peptidlerinin bağırsak ve solunum epitel hücrelerinde hücre göçünü indüklediği, TFF-2'nin luminal uygulamasının ratlarda yangısal bağırsak hastalığının iyileşmesinde ve yangının azaltılmasında etkili olduğu saptanmıştır (Tran ve ark 1999, Emami ve ark 2004). İmmatür ratlarda TFF-3'ün yetersiz salınımının NEK gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (Lin ve ark 1999). İnsan hücre kültürü çalışmalarında Anti TFF-3 antikoru verilmesi sonucu bağırsak epitel hücrelerinde hasar oluştuğu, rekombinant TFF-3 verilmesi ile vasküler endotelyal hücrelerin hipoksi sonucu oluşan bariyer yıkımlanmasından kısmen korunduğu bildirilmiştir (Furuta ve ark 2001). Nekrotizan enterokolitli hastalarda intestinal mukozal hasar sonucu oluşan yangısal cevap sonrası TFF-3 konsantrasyonunun L-FABP, İ-FABP ile birlikte artış gösterdiği rapor edilmiştir (Ng ve ark 2013).

Ülseratif kolitis ve Crohn's hastalığı gibi bağırsak hasarı oluşturan hastalıkların seyri esnasında ince ve kalın bağırsaklarda mukozal bütünlük bozulmakta bağırsaklarda ve midede metaplazik süreç başlamaktadır. Bu süreçte TFF peptitlerinin seviyesinin hasarlı doku ve çevresinde arttığı rapor edilmiştir (Emami ve ark 2004).

Ülseratif kolitiste TFF-3 uygulamasının bağırsak mukozal iyileşmesine önemli katkı sağladığı ortaya konmuştur (Nakov ve ark 2019). Gastrik ve kolorektal kanserlerde TFF-3'ün diagnostik ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Taniguchi ve ark 2018, Espinoza ve ark 2021). Atresia kolili buzağılarda (Yıldız ve ark 2018) ve respiratorik distress sendromlu prematüre buzağılarda (Yıldız ve ark 2019) serum TFF-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Farklı enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu neonatal ishalli buzağılarda TFF-3'ün kontrol grubuna göre önemli şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Ok ve ark 2020). Yıldız ve Ok (2022) isosporiozisli köpeklerde serum TFF-3 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre tedavi sonrası önemli artış gösterdiğini belirlemişlerdir.

1.9.4. İntestinal Alkalin Fosfataz

Alkalin fosfataz (AP), çeşitli moleküllerdeki fosfatın hidrolitik olarak uzaklaştırılmasını katalize eden bir enzim ailesidir. Memelilerdeki AP ailesi, kemik, karaciğer, böbrek, bağırsak, plasental ve germ hücre tipi olarak eksprese edilen dokulara özgü AP'lerden oluşur (Millan 2006, Yang ve ark 2012). Enterositlerin fırçamsı kenarlarının apikal mikrovillisinde bulunan hem bağırsak lümenine hem de kan dolaşımına salgılanan intestinal alkalin fosfataz (İAP), bağırsak mikrobiyota homeostazını korumak için gerekli olan mukozal savunma faktörlerinden biri olarak düşünülmekte ve bağırsaklarda kommensal bakteri üremesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Van Dongen ve ark 1977, Alpers ve ark 1995, Lalles 2010, Malo ve ark 2014). İntestinal alkalin fosfataz, gastrointestinal kanalda, duodenumda ve jejunumda yüksek miktarda, ileum ve kolonda çok daha az oranda salınım göstermektedir (Malo ve ark 2014). İntestinal alkalin fosfatazın gastrointestinal sistemdeki başlıca fonksiyonları arasında duedonum yüzeyinde bikarbonat sekresyonu, bağırsak lümen pH'sının düzenlenmesi, intestinal uzun zincirli yağ asitlerinin absorbsiyonunun sağlanması, lokal intestinal ve sistemik anti-enflamatuvar etkisi olan endotoksin lipopolisakkaritlerin (LPS) detoksifikasyonu yer alır (Lalles 2010, Lalles 2014). Ayrıca intestinal alkalin fosfatazın proinflamatuar sitokinlerin salınımını önlediği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Fawley ve Gourlay 2016, Bilski ve ark 2017).

Lipopolisakkarit, gram-negatif bakterilerin dış zarının ana bileşenidir ve bu bakteriler memeli bağırsak mikrobiyotasının önemli bir bölümünü oluşturur (Yang ve

ark 2012). Lipopolisakkaritin toksik özelliği olan lipid A biyolojik aktivitesi için gerekli olan fosfat grubuna sahiptir (Rietschel ve ark 1994). İntestinal alkalin fosfataz, bağırsak bakterilerinin mukozal toleransının (bakteriyel antijenlere karşı cevap oluşturmama) desteklenmesinde lipid A fosfatının defosforilasyon ile uzaklaştırılması yönüyle hayati rol oynar (Bentala ve ark 2002, Tuin ve ark 2009, Riggle ve ark 2013).

Deneysel olarak oluşturulan kolitislerde İAP'nin rolü incelenmiş, iskemi kaynaklı bağırsak bariyer disfonksiyonu olan İAP-knockout (İAP'den yoksun) farelerde, intestinal yangının şiddetli olmasının nedeninin, bozulan bağırsak mukozal bariyerinde bakteriyel translokasyonun daha fazla olması ile ilgili olduğu ortaya konuşmuştur (Goldberg ve ark 2008). Oral yolla uygulanan aside dirençli İAP tabletlerin, dekstran sodyum sülfat- (DSS-) ile indüklenen deneysel kolit üzerindeki etkileri incelenmiş, İAP tedavisinin bağırsaklarda oluşturulan DSS kaynaklı yangıyı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Tuin ve ark 2009, Hwang ve ark 2018). Ekzojen İAP'nin çeşitli hastalıklarda bağırsaklarda oluşan sistemik yangıya karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiş, ayrıca intrarektal İAP uygulamasının farklı kolit modellerinde bakteriyel translokasyonu önlediği saptamıştır (Martinez-Moya ve ark 2012). İntestinal alkalin fosfatazdan yoksun farelerde yapılan çalışmada yaşlanma ile ilişkili bağırsak permabilite artışının normal farelere oranla daha fazla olduğu, oral İAP'nin bağırsak permabilite artışını azalttığı ve yaşam süresini uzattığı belirlenmiştir (Kühn ve ark 2020). Bağırsak nekrozu şekillenen insanlarda İAP düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Mclachan ve ark 1993). Molnar ve ark (2012) Crohn's hastalığı ve ülseratif kolitli hastalarda serum İAP seviyesinin anlamlı şekilde düşük olduğu, düşük İAP seviyesinin bu hastalıklarda bağırsak mukozal hasarı oluşumunu önemli oranda tetikleyebileceğini rapor etmişlerdir. Crohn's hastalarında yangılı bağırsaktan biyopsi ile alınan doku örneklerinden İAP konsantrasyonu ölçülmüş, İAP seviyesi düşük hastalarda prognozun kötü olduğu ortaya konulmuştur (Park ve ark 2018). Atresia koli bulunan buzağılarda serum İAP seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Yıldız ve ark 2018). Neonatal enteritli buzağılarda yapılan çalışmada serum İAP konsantrasyonunun kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ok ve ark 2020). İsosporiozisli köpeklerde serum İAP düzeyinin sağlıklı köpeklere göre önemli artış gösterdiğini ortaya konmuştur (Yıldız ve Ok 2022).

1.9.5. Claudin - 3

İntestinal epitel yapı, iç ve dış çevre arasındaki en büyük ve en önemli bariyeri oluşturmaktadır. Güçlü bariyer oluşumunu, cadherinler, claudinler, ocludin ve junctional adhezyon molekülleri (JAM) proteinleri sağlarlar. Bu proteinler, komşu hücreleri bir araya getirerek hücresel iskelet oluşturmanın yanı sıra, bağırsak mukozal birleşme kavşakları ve sıkı bağlantı yapılarının oluşumunda da önemli katkı sağlar (Laukoetter ve ark 2006). Junctional proteinlerin bağırsaklardan salınımı intestinal kompartman (ince veya kalın bağırsak), villus/kript lokalizasyonu ve hücre membran spesifitesine (apikal, lateral veya basolateral) bağlıdır. Claudinler, 4 hidrofobik transmembran alanına, 2 hücre dışı döngüye, N ve C terminal sitoplazmik bölgelere sahip 20 ile 27 kDa'lık integral membran proteinlerdir (Turksen ve Troy 2004). Bağırsak sıkı bağlantı yerleri bağırsak geçirgenliği açısından oldukça önemli olup, farklı fizyolojik ve patolojik koşullar altında bu durum değişebilmektedir (Laukoetter ve ark 2006, Lal-Nag ve Morin 2009).

Claudin-2, ince bağırsağın hem villus hem de kript hücrelerinde salgılandığı, claudin-3, -4, -7 ve -8, baskın olarak gastrointestinal kanalın distal kısımlarında (kolon, sigmoid ve rektum) salgılandığı, claudin-12 ise tüm gastrointestinal kanal boyunca yaygın bir şekilde salgılandığı belirlenmiştir (Oshima ve ark 2008). Claudin-4 ve -7, hem hücre yüzeyinin hem de Tight junction 'ların lateral membranında tespit edilmiştir (Lameris ve ark 2013).

Claudin salınımı postnatal gelişim sırasında değişim göstermekle birlikte yaşamın ilk 3 haftası içerisinde yeni doğanların bağırsak bariyer fonksiyonu olgunlaşmasında önemli görev üstlenir. Farelerde yapılan bir çalışmada kommensal bakteriyel kolonizasyonun claudin-3 salınımını uyararak intestinal bariyer fonksiyonun olgunlaşmasına önemli katkı sağladığı ortaya konmuştur (Patel ve ark 2012).

Claudin geninden yoksun (Claudin deficent) farelerde yapılan çalışmalar bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde claudinin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Claudin-7, fare bağırsaklarında bazolateral yüzeyde claudin-1 ve integrin- α2 ile bir protein kompleksi oluşturmaktadır. Farelerde claudin-7'nin eksikliğinde ölüme yol açabilen mukozal ülserasyonlar, epitelyal hücre sıyrılmaları ile yangısal bağırsak hastalığını andıran şiddetli intestinal hasarlar oluşmaktadır (Ding ve

ark 2012). Claudin-8'in bağırsak lümenine karşı Na^+ sızıntısını koruyan paraselüler Na^+ geçirgenliğini düzenlemede rol oynadığı bildirilmiştir (Amasheh ve ark 2009). Claudin-15 yoksun farelerin normal olarak doğduğu ve büyüdüğü ancak ince bağırsağın üst bölümünün, uzunluk ve çap olarak normalden yaklaşık 2 kat daha büyük olduğu tespit edilmiştir (Tamura ve ark 2008). Claudin 2 ve 15 eksikliğinin ise sodyumun paraselüler akışının azalması, glikoz, aminoasit ve yağların emiliminin azalması sonucu farelerde ölüme yol açtığı görülmüştür (Tamura ve ark 2011). Claudinlerin fonksiyonlarının henüz yeni keşfedilmeye başlanmış olduğu ve yakın gelecekte claudin spesifik genlerin silinmesiyle oluşan modellerle beraber yeni özelliklerinin keşfedilebileceği düşünülmektedir (Lu ve ark 2013).

Yangısal bağırsak hastalığında claudinler birçok çalışmaya konu olmuştur. Yangısal bağırsak hastalığında önemli düzeyde epitelyal bariyer fonksiyon bozukluğu oluşumu sonucu ciddi boyutlarda ekstraselüler sıvı bağırsak lümenine kaçış yaparak ishale neden olur. Çalışmalar, İBD hastalarında claudin-1 protein salınımının önemli ölçüde azaldığını ve bu azalmanın İBD semptomları süresince devam ettiğini göstermiştir (Ivanov ve ark 2004). Yangısal bağırsak hastalıklı insanlarda claudin 3 salınımının da ciddi boyutta azaldığı bildirilmiştir (Zeissig ve ark 2007). Sedef hastalarında claudin 3 seviyelerinin arttığı, bu durumun intestinal bariyer disfonksiyonu ve bağırsak hasarı oluşumuna işaret ettiği bildirilmiştir (Sikora ve ark 2019, Ahmed ve ark 2021). Neonatal enteritli buzağılarda yapılan çalışmada claudin-3'ün kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (Ok ve ark 2020). Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda claudin-3 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark 2019). Claudin-1, -3, -4 ve -5 salınımının akut kolitiste azaldığı bildirilmiştir (Mennigen ve ark 2009). İdrarda claudin-3 konsantrasyonunun intestinal tight junction kaybı için erken dönemde non invaziv bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya koyulmuştur (Thuijls ve ark 2010). Çölyak hastalarında bağırsaklarda oluşan permabilite artışıyla birlikte claudin-2 ve -3 salınımının anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir (Nagy Szakal ve ark 2010).

1.9.6. Bağırsak Düz Kas Aktini

Bağırsak düz kas aktini (Actin, gamma-enteric smooth muscle, ACTG), insanlarda ACTG2 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Aktinler, çeşitli hücrelerde motilite tiplerinde ve hücre iskeletinin onarımında yer alan proteinlerdir. Omurgalılarda α, β ve γ grubu olmak üzere üç ana aktin izoformu bildirilmiştir. Kas dokusunda bulunan α aktinler kontraktil aparatının önemli bir bileşenidir. β ve γ aktinleri, hücre tiplerinin çoğunda hücre iskeleti bileşenleri olarak hücre içinde hareketliliğin sağlanmasına aracılık ederler (Lattanzi ve ark 2003).

Bağırsak biyobelirteçlerin çoğunluğu enterositlerden orijin almakta ve genelllikle bağırsak mukozal bariyer hasarının belirlenmesinde diagnostik öneme sahiptirler. Bağırsak düz kas aktini daha çok bağırsakların kas katmanındaki hasarların saptamasında kullanılan biyobelirteç olması özelliğinden dolayı diğer biyobelirteçlerden farklılık arz eder. Bağırsak düz kas aktini ilgili çalışmalar beşerî ve veteriner hekimlikte oldukça sınırlıdır. Ratlarda ve neonatal bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada enterokolitli hastalarda şiddetli bağırsak hasarından plazmada ACTG2 düzeyinin arttığı ve bu biyobelirteçin bağırsak kas hasarının tespitinde yararlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Evennett ve ark 2014). Ok ve ark (2020) *E. coli* enfeksiyonuna bağlı buzağılarda oluşan enteritlerde serum ACTG2 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda ACTG2 seviyesinin hem kontrol grubuna hem de RDS olmayan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu artışın nedeninin RDS sonucu bağırsaklarda oluşan hipoksik iskemi ile ilgili olabileceği rapor edilmiştir (Yıldız ve ark 2019). İsosporiozisli köpeklerin tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinde, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli artış belirlenmiş ve ACTG2 düzeyinin tedavi sonrası dahi yüksek seyir göstermesinin sebebi *isospora* etkenlerinin bağırsaklarda oluşturdukları hasarın kısa süre içinde onarılamadığı, bu sürecin uzun olabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (Yıldız ve Ok 2022).

1.9.7. İnterlökin-8

İnterlökin-8 kemokin ailesinin bir üyesidir. Nötrofiller için önemli bir kemotaktik ve aktive edici peptidtir (Baggiolini ve ark 1989). İnterlökin-8 nötrofillerin harekete geçmesini ve dokulara geçişini sağlar (Neu 2005). İnterlökinlerin, hasarlı bağırsak epitel hücrelerinden ve aktif hale gelmiş nötrofillerden salınarak NEK'in patogenezinde rol oynadığı belirlenmiştir (Neu 2005). Bu sitokinlerden bazıları, interlökinler (İL) 1, 6, 8 ve 12 olarak tanımlanmıştır. Bu sitokinler lokal ve sistemik olarak artarlar. Özellikle doku ve bağırsak mukoza hasarlarında önemli düzeyde artarlar. İL-8 kuvvetli kemoatraktif mediyatör olup nötrofillerin kemotaksisi ve aktivasyonuna neden olur (Neu 2005). İL-8, fagositler, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve çeşitli epitelyal hücreler gibi farklı hücre tipleri tarafından üretilebilir. İL-8 geninin ekspresyonu lipopolisakkarit, İL-1, tümör nekroz faktör α ve forbol esterleri gibi hücre içi cAMP seviyesini arttıran maddeler ile artmaktadır (Mukaida ve ark 1989). Bağırsak hücrelerinde normal şartlarda da İL-8 sentezi olduğu bildirilmiştir (Eckmann ve ark 1993). Crohn's hastalığı ve ülseratif kolitli' hastalarda yapılan bir çalışmada İL-8 konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Daig ve ark 1996). Nekrotizan enterokolitiste İL-8'in spesifik bir biyobelirteç olabileceği ortaya konulmuştur (Benkoe ve ark 2014). NEK'li bebeklerde İL-8'in operasyon endikasyonunu belirlemede kullanılabilir bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Seo ve ark 2021). Farklı ajanlara bağlı neonatal ishalli buzağılarda İL-8 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (Ok ve ark 2020).

1.10. Koksidiyozis'te Kan Gazları Değişiklikleri

Neonatal buzağılarda çeşitli etkenlere bağlı gelişen ishal ciddi sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olur (Constable ve ark 2017). Hasta hayvanlarda ishal tablosunun şiddeti ve süresi dehidrasyon derecesini etkiler. Dehidrasyon ile birlikte ekstraselüler bikarbonat, sodyum, potasyum ve klor kaybı şekillenir. Metabolik asidozis, dehidre buzağılarda bağırsaklardan bikarbonat kaybının yanı sıra laktat ve aşırı organik asit birikimi, böbreklerden H^+ atılımının azalmasından kaynaklanır (Şen ve ark 2009, Constable ve ark 2017) Metabolik asidozisin derecesi saha şartlarında klinik bulgular ile değerlendirilebilir (Wilson ve Green 1985). Ancak asit baz dengesizliğinin tam olarak ortaya konulmasında altın standart kan gazları analizidir (Coşkun ve ark 2010). Kan gazları analizi asit-baz durumunun yanı sıra sıvı tedavisinin planlanmasında önem

arz eden sodyum, potasyum ve klor gibi elektrolit konsantrasyonlarının belirlenmesinde de önemli fayda sağlar (Coşkun ve ark 2010).

Canlılarda metabolizma faaliyetlerinin sağlıklı olarak sürdürülmesi için kan pH'sının optimum aralıkta (7.35-7.45) tutulması gerekir. Bu denge çeşitli tampon mekanizmaların varlığı ile sağlanır (Turgut 2000). İshalli buzağılarda sıklıkla karşılaşılan tablo HCO_3^- kaybı ile karakterize metabolik asidozistir (pH <7.35) (Constable ve ark 2005, Grove-white 2007, Şen ve ark 2009, Şen ve ark 2021). Hipovolemiye bağlı gelişen doku hipoksisi laktik asit üretimine neden olur. Aynı zamanda yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle böbreklerden asit sekresyonunun azalmasıyla asidite artar (Constable 1999). Koksidiyozisli hayvanlarda şiddetli dehidrasyon diğer neonatal ishal enfeksiyonlarındaki kadar sık görülmemektedir. Benzer şekilde koksidiyozisli hayvanlarda diğer ishalle seyreden neonatal enfeksiyonlara göre bikarbonat kaybının minimal düzeyde kaldığı bildirilmiştir (Bangoura ve ark 2007). İshalli buzağılarda görülen hiponatreminin koksidiyozisli buzağılarda diğer enfeksiyonlara göre daha şiddetli olabileceği bildirilmiştir (Constable ve ark 2021).

1.11. Koksidiyozis'te Hemogram Değişiklikleri

Hemogram analizleri birçok hastalık durumunda klinisyenlerin ilk başvurduğu laboratuvar analizlerdir. İçerisinde her hayvan türüne ait tanımlamalar bulunan veteriner otoanalizör sistemler günümüzde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hemogram analizleri klinisyenlere lökosit, eritrosit ve trombosit sayılarının yanında morfolojileri hakkında da bilgiler verir (Turgut ve Ok 2000).

Koksidiyozisli hayvanlarda hemogramda başlıca değişiklik nötrofilik lökositozistir (Bangoura ve Daugschies 2007, Eglenti ve ark 2020, Elitok 2020, Yıldız ve Ok 2022). Erken aşamada tespit edilen vakalarda lökopeni şekillenebileceği bildirilmiştir (Adams ve ark 1992, Klowles ve ark 2000). Parazitin bağırsak hücrelerine invazyonuna karşı oluşan hücresel cevap sonucu nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısının azalabileceği bildirilmiştir (Rakhshandehroo ve ark 2013). Koksidiyozisli buzağılarda hematokrit değerin azaldığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (Knowles ve ark 2000, Bangoura ve Daugschies 2007, Heller ve Chiwerge 2018). Bu durumun aksine şiddetli enfekte hayvanlarda gelişen hemokonsantrasyon ile ilişkili olarak hematokrit değer ve hemoglobin konsantrasyonunun artabileceği rapor

edilmiştir (Bangoura ve Daugschies 2007, Eglenti ve ark 2020). Ortalama eritrosit hacmi (MCV)' nin şiddetli vakalarda artış gösterdiği bildirilmiştir (Bangoura ve Daugschies 2007).

Bu çalışma, çeşitli türlerde yapılan araştırmalarda bağırsak hasarının belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçler arasından seçilen İ-FABP, İAP, TFF3, ACTG2, İL-8 ve Claudin-3'un buzağılarda koksidiyozis etkenlerinin oluşturduğu bağırsak hasarının belirlenmesinde yararlanabileceği hipotezi ile tasarlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, koksidiyozisli buzağılarda bağırsak epitel hasarının varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde bağırsağa özgü hasar biyobelirteçlerinin kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın deneme grubundaki hayvan materyalini, kanlı ishal şikâyeti ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Büyük Hayvan kliniğine getirilen ve Konya çevresindeki özel çiftliklerde bulunan farklı ırk (19 Holstein, 11 Simental) ve cinsiyette (17 dişi, 13 erkek), 21-60 günlük yaş aralığında 30 buzağı oluşturdu. Kontrol grubundaki hayvan materyalini ise Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Hümeyra Özgen Araştırma ve Uygulama Çiftliği'ne ait aynı ırkta **(**Holstein) ve farklı cinsiyette (4 erkek, 6 dişi)**,** 21-60 günlük yaş aralığındaki 10 buzağı oluşturdu.

2.2. Gereç

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Büyük Hayvan kliniğinde yürütüldü. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi (SÜVDAMEK)'den Etik Kurulu onayı (2019/85 sayılı karar) alındı.

2.3. Deneme ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

2.3.1. Koksidiyozisli Buzağıların Seçimi

Çalışmaya alınan tüm buzağıların ırk, yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Buzağıların rutin klinik muayeneleri yapıldı. Ikınma ve kanlı dışkılama şikayeti ile gelen buzağılardan dışkı örnekleri alınarak parazitoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalığın tanısı, Fülleborn flotasyon metodu kullanılarak buzağılardan alınan dışkı örneklerinin mikroskobik incelemesi sonucu *Eimeria* spp. ookistlerin görülmesi ile konuldu (Şekil 2.1). Koksidiyozis teşhisi konulan orta ve üzeri dehidrasyona sahip olan buzağılar çalışmaya dahil edildi.

İshalli buzağılarda fiziksel olarak orta ve üzeri dehidrasyon derecesi kriterleri;

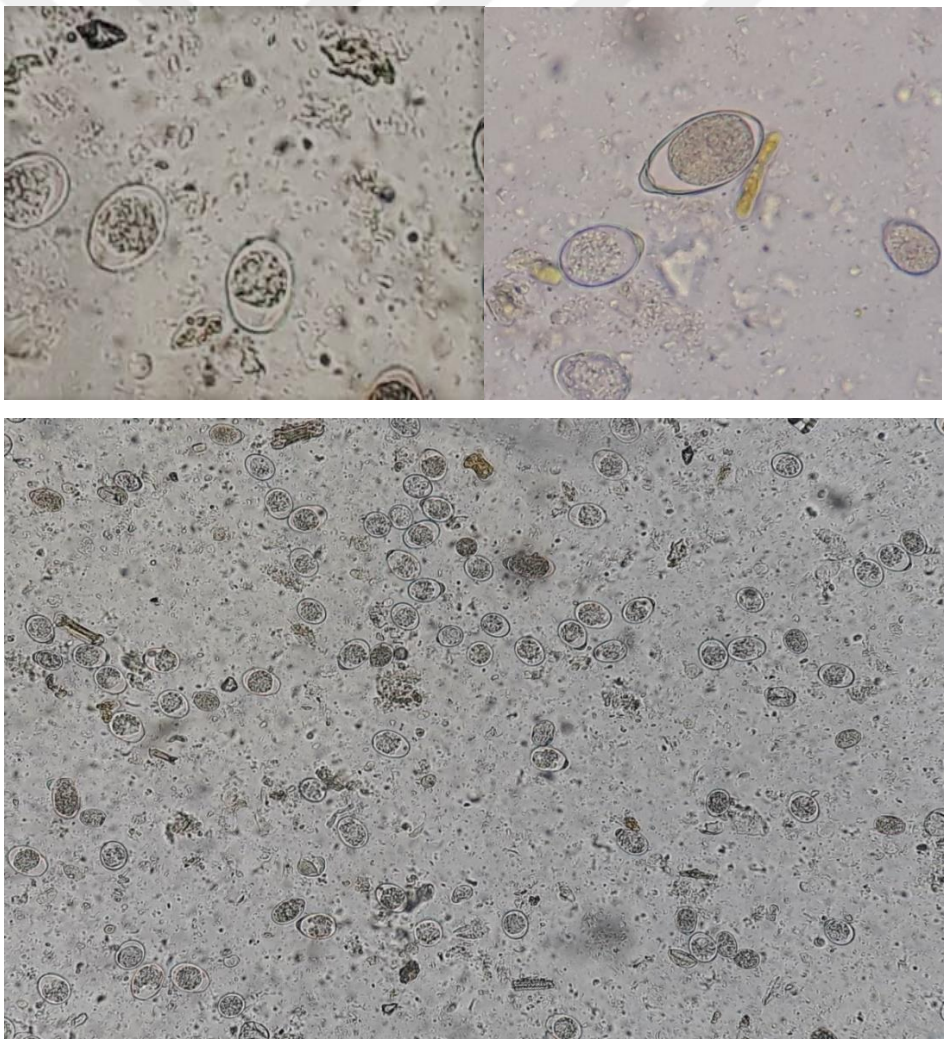
- Deri elastikiyetinde azalma (> 4 sn üzeri),
- Güzün orbita çukurluğuna inmesi (> 3 mm üzeri),
- Solgun mükoz membranların varlığı
- Ağız ve mermede kuruluk,
- Ekstremitelerde soğukluk,

- Güçlükle ayakta durma veya sternal pozisyonda yatma (Şen ve ark 2009).

Orta ve üzeri dehidre koksidiyozisli buzağıların çalışmaya alınmasının nedeni, sıvı kaybına bağlı bağırsaklarda mikrosirkulasyonun yetersizliği sonucu oluşan iskeminin bağırsak hasarını daha da artırmasıyla ilgilidir. Etiyolojisine bakılmaksızın ishal geçmişi olan veya başta antienflamatuvar ilaçlar olmak üzere medikal tedavi görmüş buzağılar biyobelirteç seviyeleri etkilenebileceğinden çalışmaya dahil edilmedi.

2.3.2. Sağlıklı Buzağıların Seçimi

Rutin klinik muayene ve laboratuvar muayene (hemogram ve kan gaz analizi) sonuçları normal olan ve alınan dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesi *Eimeria* spp. ookisti yönünden negatif olan buzağılar sağlıklı olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.



Şekil 2.1. Koksidiyozisli buzağıdan alınan dışkının mikroskobik muayenesinde *Eimeria* spp. ookistleri (Durgut, MK, orijinal).

2.3.3. Kan Numunelerinin Alınması

Tüm buzağılardan antikoagülantlı ve antikoagülantsız kan örnekleri *vena jugularis'*ten tedavi öncesi (0.saat) ve tedavi sonrası (72. saat) alındı. Kan gazları için 2.5 mL heparinli enjektör, hemogram analizi için K_3-EDTA'lı 5 mL'lik tüp kullanıldı. Biyobelirteç ölçümleri için 8 mL vakumlu tüp kullanıldı. Venöz kan gazları ve hemogram analizleri kan alımından 15 dakika ile 1 saat zaman aralığında yapıldı. Konya çevresi özel çiftliklerden alınan kan örnekleri soğuk zincire dikkat edilerek taşındı. Biyobelirteç ölçümleri için vakumlu tüplere alınan kan pıhtılaştıktan sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar çıkartıldı ve serumlar analiz edilinceye kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı.

2.3.4. Dışkı Numunelerinin Alınması

Dışkı örnekleri tedavi öncesi (0.saat) ve tedavi sonrası (72. saat) dışkı numune kaplarına rektal tuşe ile alındı (Şekil 2.2). Alınan dışkı numuneleri *Eimeria* spp. ookist muayenesi için 1 saatlik zaman diliminde parazitoloji laboratuvarına getirildi.



Şekil 2.2.Çiftlik şartlarında dışkı örneklerinin rektal tuşe ile alınması (Durgut MK, orijinal).

2.4. Metot

2.4.1. Grupların Oluşturulması

- Kontrol grubu: 10 sağlıklı buzağı
- Deneme grubu: 30 koksidiyozisli buzağı

2.4.2. Hemogram Analizi

Tüm buzağılardan 0. ve 72. saatlerde alınan K_3EDTA'lı venöz kan örneğinden tam kan sayımı (WBC, LYM, MON, GRA, RBC, MCV, HTC, MCH, MCHC, RDW, HB ve PLT) MS4e cihazında (CFE 279, Haematology Analyser. Melet Schlosing Laboratories. France) yapıldı.

2.4.3. Kan Gazı Analizi

Tüm buzağılardan 0. ve 72. saatlerde alınan heparinli venöz kan örneğinden kan gazı parametreleri (pH, pCO_2, pO_2, sO_2, K, Na, Ca, Glu, Lac ve HCO_3) kan gazı cihazında (ABL 90 FLEX, blood Gas/Electrolyte Analyser, Radiometer Medical ApS, DENMARK) ölçüldü.

2.4.4. Dışkı Muayene Prosedürü

Alınan dışkı örneklerinin 0. ve 72. saatlerde incelenmesinde Fülleborn Flotasyon metodu kullanıldı. Bu amaçla 3-5 gram (ceviz büyüklüğünde) dışkı örneği dışkı numune kabına aktarıldı. Üzerine az miktarda tuzlu su eklenerek süspansiyon formuna gelmesi sağlandı. Elde edilen süspansiyonun üzerine kabın yarısı kadar doymuş tuzlu su çözeltisi eklendi. Bu çözelti başka bir kaba süzüldü. Sıvı seviyesi kabın sonuna kadar tuzlu su ile tamamlandı. Her bir örnek için çözeltinin üzerine 3 adet lamel yavaşça bırakıldı. Lamel 15 dakika sonra iki tarafından bir pens ile dikkatlice alındı ve altındaki damla düşmeden lam üzerine konulup mikroskop altında *Eimeria* spp. yönünden incelendi (Şekil 2.1).

2.4.5. Bağırsak Biyobelirteç Ölçümü

Tüm buzağılardan 0. ve 72. saatlerde alınan kan örneklerinden serum İ-FABP, TFF-3, İAP, Claudin-3, ACTG2 ve IL-8 biyobelirteç konsantrasyonları bovine spesifik ELISA test kitleri (Shanghai Korain Biotech Co, Ltd) kulanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda Adsorbanslar microplate reader cihazında (ELx800 Absorbance MicraplateMicroplate Reader, United States) ölçüldü. İ-FABP (Kat. No: E0066Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 0,28 ng/mL, tespit aralığı 0,5 ng/mL-150 ng/mL, TFF-3 (Kat. No: E0369Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 0,017 ng/mL, tespit aralığı 0,05 ng/mL-15 ng/mL, İAP (Kat. No: E0371Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 0,28 ng/mL, tespit aralığı 0,5 ng/mL-150 ng/mL, CLD-3 (Kat. No: E0370Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 3,62 ng/L tespit aralığı 7 ng/L- 2500 ng/L, ACTG2 (Kat. No: E0363Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 0,028 ng/mL, tespit aralığı 0,05 ng/mL-30 ng/mL, İL-8 (Kat. No: E0002Bo) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla <%8 ve <%10, MDC ise 2,39 ng/L tespit aralığı 5 ng/L-1000 ng/L idi.

2.4.6. Tedavi Protokolü

Hasta buzağılara standart koksidiyoz tedavisi uygulandı. Standart tedavi; sıvı-elektrolit tedavi, antikoksiyal tedavi ve destekleyici tedaviden oluştu. Antikoksidiyal tedavi olarak toltrazuril (Coc-Cide® Alke, İstanbul) 15 mg/kg dozunda bir kez oral yolla uygulandı (Şekil 2.3). Sıvı-elektrolit tedavide verilecek sıvı miktarı dehidrasyon derecesine göre hesaplanarak (Canlı ağırlık x % Dehidrasyon) planlandı. Kan gazları analizi sonucu asidemisi olmayan vakalarda (24 vaka) izotonik %0,9 NaCl verildi. Metabolik asidoz bulunan vakalarda (6 vaka) kan gazlarında hesaplanan baz açığına göre (canlı ağırlık x 0.6 x Baz açığı) izotonik (%1,3'lük) $NaHCO_3$ (Carbotek®, Teknovet, İstanbul) verildi. Bu tedavilere ek olarak 0.5g/kg dozunda %5'lik dekstroz (Dekstrosol®, Vilsan, İstanbul) serumu ihtiyaca göre hesaplanarak verildi. Hemorajik enteritise yönelik traneksamik asit (Transamin®, Actavis, İstanbul) 20 mg/kg dozunda parenteral uygulandı. Destekleyici tedavi olarak 3 mL C vitamini (Vita-C

Vetoquinol®, Novakim, Kocaeli) günde 1 kez, A, D ve E vitamini (Ademin®, Ceva, İstanbul) 1 kez parenteral yolla verildi.



Şekil 2.3. Koksidizyozisli bir buzağıya oral toltrazuril uygulaması (Durgut MK, orijinal)

2.4.7. İstatistiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı kullanıldı. Tüm verilerin parametrik veya non parametrik olduğunu belirtmek için one samle Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Parametrik olan verilerin Student t-testi ve variyans analizi için One way ANOVA, Tukey testi ile mean±SD, parametrik olmayanlar ise Kruskal-Wallis testi median (min/max) şeklinde değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonun tespiti için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Testlerin anlamlılık düzeyi $p<0,05$ ve $p<0,01$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen deneme grubu buzağılarda birkaç gün devam eden kötü kokulu, hafiften şiddetliye doğru değişebilen kanlı ishal tablosu, perineum ve kuyruk bölgesinde kanla bulaşık dışkı görüntüsü mevcuttu (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.6). Buzağıların tamamında orta ve üstü şiddette dehidrasyon, kapillar tekrar dolum zamanında artış (>2 saniye) görüldü (Şekil 3.4, Şekil 3.5). Vakaların 22'sinde emme refleksinde farklı derecelerde azalma ve iştahsızlık var iken, 6'sında iştah normaldi. Koksidiyozisli 11 vakada belirgin tenesmus gözlemlendi (Şekil 3.3). Vakaların tamamında vücut sıcaklığı normal referans aralıkları içerisindeydi (Çizelge 3.1). Tedavi öncesinde ve sonrasında mukozalarda anemi tablosu yoktu. Tedavinin 24. saatinden sonra kanlı ishal tablosunun ciddi oranda azaldığı, emme refleksinin ve iştahın arttığı, 48. saatten sonra ise dışkı kıvamının katılaşmaya başladığı belirlendi. Tedavi sonrası 72. saatte alınan dışkı örneklerinde *Eimeria* ookisti atılımı ciddi oranda azaldı ve 24 vakada dışkıda *Eimeria* spp. ookistine rastlanmadı. Koksidiyozisli buzağıların tamamı uygulanan tedaviye cevap verdi ve iyileşip taburcu edildi.



Şekil 3.1. Koksidiyozisli bir buzağıda perineum ve kuyruk bölgesinde kanla bulaşık dışkı görüntüsü (Durgut MK, orijinal)



Şekil 3.2. Koksidiyozisli bir buzağıda perineum ve kuyruk bölgesinde kanla bulaşık dışkı görüntüsü (Durgut MK, orijinal).



Şekil 3.3. Koksidiyozis'li bir buzağıda tenesmus görünümü (Durgut MK, orijinal)



Şekil 3.4. Koksidiyozis'li bir buzağıda depresif klinik görünüm ve saha şartlarında sıvı tedavisi uygulaması. (Durgut MK, orijinal)



Şekil 3.5. Koksidiyozis'li bir buzağıda intravenöz sıvı tedavisi uygulaması. (Durgut MK, orijinal)



Şekil 3.6. Koksidiyozis'li bir buzağıda kanlı ve mukoid dışkı görüntüsü. (Durgut MK, orijinal)

Çizelge 3.1. Koksidiyozisli buzağıların iştah durumu, dehidrasyon derecesi, solunum sayısı ve vücut sıcaklıkları

Numara	İştah Durumu	Dehidrasyon Derecesi (%)	Solunum Sayısı (/dk)	Vücut Sıcaklıkları (^{o}C)
1	Normal	8	32	38.7
2	Yok	10	40	39.1
3	Normal	8	38	38.7
4	Zayıf	8	36	38.8
5	Zayıf	9	30	38.4
6	Normal	8	38	39.0
7	Yok	10	40	39.3
8	Normal	8	28	38.2
9	Zayıf	8	32	38.3
10	Zayıf	8	32	39.0
11	Normal	8	34	39.4
12	Zayıf	8	30	39.5
13	Zayıf	8	34	39.1
14	Zayıf	8	38	38.4
15	Yok	10	38	38.6
16	Zayıf	8	26	38.8
17	Normal	8	30	39.2
18	Zayıf	8	34	38.5
19	Zayıf	8	36	38.1
20	Zayıf	9	38	38.6
21	Yok	10	40	39.5
22	Zayıf	9	36	39.4
23	Zayıf	8	34	38.7
24	Zayıf	8	28	38.8
25	Zayıf	8	30	38.4
26	Zayıf	8	32	38.6
27	Zayıf	8	34	38.7
28	Normal	8	36	38.8
29	Yok	10	40	39.4
30	Zayıf	8	30	39.0

3.2. Kan Gazları Bulguları

Koksidiyozisli ve sağlıklı buzağılara ait venöz kan gazı sonuçları Çizelge 3.2'de sunulmuştur. Koksidiyozisli buzağıların 0. saatteki kan pH'sı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda düşükken ($p<0,05$), 72. saatte istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). pO_2 ve sO_2 düzeylerinin deneme grubunda 0. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında (72. Saat) sO_2'nin 0. saate göre anlamlı oranda yükseldiği görüldü ($p<0,05$). Koksidiyozisli buzağıların 0. ve 72. saatlerdeki Na düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük bulundu ($p<0,05$). HCO_3 seviyesi deneme grubu buzağılarda 0. ve 72. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma belirlenirken, 72. saatte kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Laktat seviyesi koksidiyozisli buzağılarda 0. saatteki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek belirlenirken ($p<0,05$), 72. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Deneme grubundaki buzağılarda 0. ve 72. saatlerinde pCO_2, Cl, K, İCa ve glikoz konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Koksidiyozis'li ve sağlıklı buzağılara ait venöz kan gazı bulguları.

Parametre	Kontrol grubu (n:10)	Deneme grubu 0. Saat (n:30)	Deneme grubu 72. Saat (n:30)
pH	**7.37±0,02^a**	**7.32±0,07^b**	**7.38±0.03^a**
pCO_2 (mmHg)	46,01±3,34	44,41±6,21	43,43±6,29
pO_2 (mmHg)	**43,32±15,6^a**	**33,83±7,96^b**	**38,64±8,41^{ab}**
sO_2 (%)	**73,42±16,48^a**	**59,95±16,55^b**	**71,76±10,52^a**
K (mmol/L)	4,32±0,36	4,64±0,64	4,26±0,56
Na (mmol/L)	**149,90±3,69^a**	**131,56±9,66^b**	**135,93±9,37^b**
İCa(mmol/L) (Median/Min-Max)	0,95(0,80-1,10)	1,00(0,70-1,20)	1,00(0,70-1,20)
Cl (mmol/L)	105,60±3,74	103,36±7,24	101,23±5,67
Glikoz (mg/dL)	76,90±7,26	79,70±15,74	77,20±12,29
HCO_3 (mmol/L)	**26,37±1,26^a**	**21,7267±4,01^b**	**25,63±1,91^a**
Laktat (mmol/L)	**1,18±0,67^a**	**2,49±1,51^b**	**1,52±0,82^a**

PCO_2 (kısmi karbondioksit basıncı), pO_2 (kısmi oksijen basıncı), sO_2 (Oksijen saturasyonu), K (potasyum), Na (Sodyum), İCa (iyonize kalsiyum), Cl (Klor), HCO_3 (Bikarbonat). Aynı satırdaki farklı harfler (a, b, c) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

3.3. Hemogram Bulguları

Koksidiyozisli ve sağlıklı buzağılara ait hemogram bulguları Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Koksidiyozisli buzağılarda WBC sayısında 0. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda artış belirlenirken ($p<0,05$), 72. saatte ise istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Monosit (MON) ve Granülosit (GRA) sayısında 0. ve 72. saatlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu ($p<0,05$). Koksidiyozisli buzağılarda RBC sayısında 0. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık belirlenmezken ($p>0,05$), tedavi sonrası (72. saatte) tedavi öncesine (0. saate) göre anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) 0. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksekti ($p<0,05$). Deneme grubundaki buzağıların HCT 0. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunurken ($p<0,05$), 72. saatte ise istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Koksidiyozisli buzağıların lenfosit (LYN), hemoglobin (Hb) ve trombosit (PLT) parametrelerinde 0.ve 72. saatlerde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Koksidiyozisli ve sağlıklı buzağılara ait hemogram bulguları

Parametre	Kontrol grubu (n:10)	Deneme grubu 0. Saat (n:30)	Deneme grubu 72. Saat (n:30)
WBC (m/mm^3)	**11,42±3,03^{a}**	**17,59±9,28^{b}**	**13,99±5,20^{ab}**
LYM(m/mm^3) (Median/Min-Max)	7,27(3,69-14,90)	7,66(2,82-42,48)	6,84(2,89-19,63)
MON (m/mm^3) (Median/Min-Max)	**0,51(0,15-0,96)^{a}**	**0,78(0,52-1,15)^{b}**	**0,77(0,42-9,00)^{b}**
GRA (m/mm^3) (Median/Min-Max)	**2,84(0,90-6,67)^{a}**	**6,58(2,55-13,45)^{b}**	**5,00(2,25-9,25)^{b}**
RBC(m/mm^3)	**9,75±0,86^{ab}**	**10,78±2,18^{a}**	**9,00±1,63^{b}**
MCV (fl)	**31,83±2,91^{a}**	**35,05±2,59^{b}**	**34,04±2,51^{a}**
HCT (%)	**33,04±4,18^{a}**	**38,60±7,36^{b}**	**36,36±5,25^{ab}**
MCHC (g/dL)	**31,47±0,99^{a}**	**32,66±1,12^{b}**	**33,11±1,44^{a}**
HG (g/dL)	10,35±1,08	10,94±2,26	10,82±1,39
PLT (m/mm^3)	344,80±183,66	391,53±145,26	423,16±105,47

WBC (total lökosit), LYM (lenfosit), MON (monosit), RBC (eritrosit), MCV (ortalama eritrosit hacmi), HCT (hematokrit), MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), HG (hemoglobin), PLT (trombosit). Aynı satırdaki farklı harfler (a, b, c) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

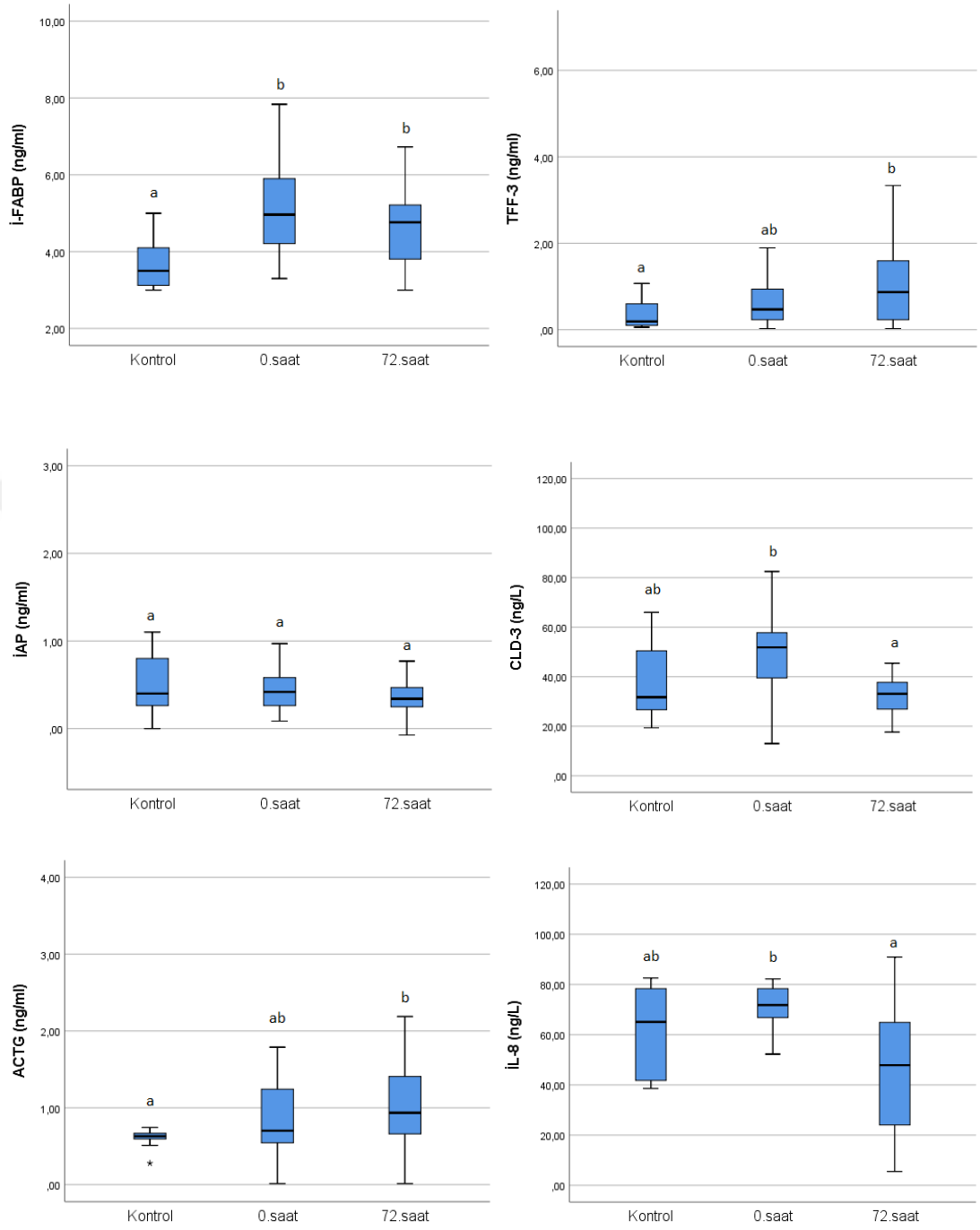
3.4. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları

Koksidiyozisli ve sağlıklı buzağılara ait bağırsak ile ilişkili biyobelirteç bulguları Çizelge 3.4 ve Grafik 3.1'de sunulmuştur. Koksidiyozisli buzağıların 0. ve 72. saatlerde serum İ-FABP konsantrasyonun kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek iken ($p<0,05$), tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyonlar arasında (0. ve 72. saatler) istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası (72. saat) serum TFF-3 düzeyi koksidiyozisli buzağılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekken, tedavi öncesinde (0.saat) kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Koksidiyozisli buzağıların serum İAP seviyesinde tedavi öncesi (0.saat) ve sonrası (72. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Koksidiyozisli buzağıların Serum Claudin-3 konsantrasyonu tedavi öncesi (0. saatte) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek tespit edilirken ($p<0,05$), tedavi sonrası (72. saatte) ise istatistiksel farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). Koksidiyozisli buzağıların serum ACTG2 seviyesinde kontrol grubuna göre 72. saatte istatistiksel açıdan anlamlı oranda artış belirlenirken ($p<0,05$), tedavi öncesinde (0.saat) kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Koksidiyozisli buzağıların serum İL-8 konsantrasyonlarında tedavi sonrası (72.saat) tedavi öncesine (0. saat) göre istatistiksel olarak önemli azalma görülürken ($p<0,05$), tedavi öncesi (0. saatte) ve sonrası (72. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4 Koksidiyozisli ve sağlıklı buzağılara ait bağırsak ile ilişkili biyobelirteç bulguları.

Parametre	Kontrol grubu (n:10)	Deneme grubu 0. Saat (n:30)	Deneme grubu 72. Saat (n:30)
İ-FABP (ng/mL)	**3,50 (3,00-5,00)^{a}**	**4,96(3,30-7,84)^{b}**	**4,76 (3,00-9,65)^{b}**
TFF-3 (ng/mL)	**0,19 (0,06-1,07)^{a}**	**0,46 (0,03-4,53)^{ab}**	**0,86 (0,03-6,52)^{b}**
İAP (ng/mL)	0,40 (0,00-1,10)	0,45 (0,09-1,27)	0,34 (0,07 – 2,62)
CLD-3 (ng/L)	**31,73 (19,39-118,15)^{a}**	**51,84 (11,09-82,48)^{b}**	**33,09 (10,24-70,18)^{a}**
ACTG2 (ng/mL)	**0,63 (0,28-0,74)^{a}**	**0,70 (0,01-3,07)^{ab}**	**0,93 (0,01-2,19)^{b}**
İL-8 (ng/L)	**65,09 (38,57-82,61)^{ab}**	**71,82(16,00-116,77)^{b}**	**47,84 (5,52-9,65)^{a}**

İ-FABP (İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein), TFF-3 (İntestinal trefoil faktör-3), İAP (İntestinal alkalin fosfataz), CLD-3 (Claudin-3), ACTG2 (Bağırsak düz kas aktin gama 2), İL-8 (İnterlökin-8). Aynı satırdaki farklı harfler (a, b, c) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



Grafik 3.1. Deneme ve kontrol grubu buzağılarına ait serum İ-FABP (İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein), TFF-3 (İntestinal trefoil faktör-3), İAP (İntestinal alkalin fosfataz), CLD-3 (Claudin-3), ACTG2 (Bağırsak düz kas aktin gama 2), İL-8 (İnterlökin-8) konsantrasyonları.

3.5. Korelasyon Analizi Bulguları

Çalışmaya dahil edilen buzağıların serum biyobelirteç konsantrasyonları ile kan gazları ve hemogram parametreleri arasındaki korelasyonlar Çizelge 3.5'te sunulmuştur. Serum İ-FABP konsantrasyonu ile İAP ($p<0,05$), CLD-3 ($p<0,01$), ACTG2 ($p<0,01$) konsantrasyonları arasında pozitif, serum TFF-3 konsantrasyonları ile İL-8 konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Serum İAP konsantrasyonları ile CLD-3 ve İL-8 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon ($p<0,05$) belirlendi. Serum CLD-3 konsantrasyonu ile ACTG2 ($p<0,01$) ve İL-8 ($p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çizelge 3.5. Biyobelirteç konsantrasyonları ile kan gazları ve hemogram bulguları arasındaki korelasyon sonuçları. (Spearman korelasyon analizi) (* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

	İFAB	TFF-3	İAP	CLD-3	ACTG	İL8	pO2	sO2	Laktat	HCO3	WBC	RBC
İFAB	**1,000**	0,112	.304*	.463**	.423**	0,060	-0,002	0,038	.306**	-0,133	0,133	0,120
TFF-3		**1,000**	0,119	-0,038	-0,037	-.301*	-0,055	0,030	-0,198	0,035	-.279*	-0,179
İAP			**1,000**	.263*	0,147	.254*	.312**	.296*	0,086	-0,075	-0,108	-0,023
CLD-3				**1,000**	.425**	.279*	0,072	0,013	0,230	-0,178	0,219	0,176
ACTG					**1,000**	-0,189	.245*	0,130	0,148	0,151	-0,006	-0,075
İL8						**1,000**	-0,166	-0,194	0,091	-310**	.384**	.282*
pO_2							**1,000**	.806**	-0,200	0,045	-0,128	-0,187
sO_2								**1,000**	-.245*	0,088	-0,195	-0,106
Laktat									**1,000**	-360**	0,173	0,108
HCO_3										**1,000**	-0,221	-0,179
WBC											**1,000**	.325**
RBC												**1,000**

İ-FABP (İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein), TFF-3 (İntestinal trefoil faktör-3), İAP (İntestinal alkalin fosfataz), CLD-3 (Claudin-3), ACTG2 (Bağırsak düz kas aktin gama 2), İL-8 (İnterlökin-8), Parsiyel Oksijen Basıncı (pO_2), Oksijen satürasyonu (sO_2), HCO_3 (Bikarbonat), WBC (Total lökosit sayısı), RBC (Eritrosit sayısı).

Serum İ-FABP konsantrasyonları ile laktat konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Serum İL-8 konsantrasyonları ile WBC ve RBC arasında pozitif, HCO_3 arasında negatif korelasyon belirlendi. Serum İAP konsantrasyonları ile pO_2 ve sO_2 ile pozitif korelasyon gösterdi. Serum TFF-3 konsantrasyonları ile WBC arasında negatif korelasyon tespit edildi. Serum ACTG konsantrasyonu ile pO2 arasında pozitif korelasyon belirlendi.

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular

Koksidiyozis, özellikle buzağı ve genç sığırları etkileyen *Eimeria* türü protozoonların neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Hastalığa 1-3 aylık buzağılar daha duyarlıdır. Hastalığın ilk klinik bulgusu, buzağılarda ani başlayan kötü kokulu, sulu mukuslu ve kanla bulaşık dışkılamadır. Klinik bulguların görüldüğü günden itibaren bağırsaklarda kanama şiddetlenmekte ve çoğu vakada dışkı büyük miktarda taze kan içermektedir (Dubey 2019). İshalin şiddetine bağlı olarak buzağılarda çeşitli derecelerde dehidrasyon oluşabilir. Emme refleksinde azalma, gözlerin orbita çukurluğuna çökmesi, deri elastikiyetinde azalma ve kapillar dolum zamanının uzaması dehidre buzağılarda sıklıkla görülen klinik bulgulardır (Turgut ve Ok 1997, Constable ve ark 2017, Ok ve ark 2019). Kanlı ishal ve tenesmus koksidiyozisli buzağılarda yaygın gözlenebilen bir bulgulardır ve şiddetli olgularda prolapsus rekti şekillenebilir (Dubey 2019). Sunulan bu çalışmada pek çok araştırıcılar (Turgut ve Ok 1997, Constable ve ark 2017, Dubey 2019, Ok ve ark 2019) tarafından bildirilen klinik bulgulardan kötü kokulu, kanla bulaşık veya kanlı dışkılama, emme refleksinde azalma, çeşitli derecelerde dehidrasyon ve bazılarında tenesmus (11 vaka) çalışmamızdaki koksidiyozisli buzağılarda gözlendi. Buzağılarda çeşitli etiyolojik ajanlara bağlı oluşan ishallerde en önemli klinik bulgulardan biri de sıvı-eletrolit kaybına bağlı meydana gelen dehidrasyondur (Constable ve ark 2017, Ok ve ark 2019, Ok ve ark 2020). Sunulan bu çalışmada yukarda sözü edilen araştırıcıların (Turgut ve Ok 1997, Constable ve ark 2017, Ok ve ark 2019, Ok ve ark 2020) bildirimleri ile uyumlu olarak koksidiyozisli buzağıların tamamında dehidrasyon şekillendiği belirlenmekle birlikte bikarbonat kaybının minimum düzeyde olması Bangoura ve ark (2007) sonuçları ile örtüşmüştür. Heath ve ark (1997) koksidiyozisli hayvanlarda akut dönemde vücut sıcaklığında artışın olduğu bildirirken, Elitok (2020) ise vücut sıcaklığının normal aralıklarda olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda vücut sıcaklığının normal referans aralığında tespit edilmesi, Elitok (2020) bildirimi ile paralellik göstermiştir. Zaten ishalin başlaması ile vücut ısınının normal sınırlara dönmesi beklenen durumdur. Koksidiyozisin en kolay ve kesin tanısı, hasta buzağılardan alınan dışkı örneklerinin mikroskobik muayenesinde *Eimeria* ookistlerinin görülmesi ile konulur (Dubey 2019, Bangoura ve Bardsley 2020). Ookist atılımının yoğun olduğu şiddetli vakalarda direkt mikroskobik muayene ile teşhis

konulabilirken, az sayıda ookist atılımında en güvenilir tanı yöntemi Fülleborn flotasyon metodudur (Dubey 2019, Bangoura ve Bardsley 2020). Sunulan bu çalışmada koksidiyozisin teşhisi, hasta buzağılardan alınan dışkı örneklerinin Fülleborn flotasyon metodu ile hazırlanan preparatların mikroskobik muayenesinde *Eimeria* ookistlerinin görülmesi ile konulması, Dubey (2019) ve Bangoura ve Bardsley (2020) bildirimleri uyum göstermiştir. Ayrıca çoğu hasta buzağıda dışkının direk mikroskobik muayenesinde *Eimeria* ookistlerinin tespit edilmesi, yukarıda sözü edilen araştırıcıların rapor ettiği gibi dışkı ookist atılımının yoğun olmasından kaynaklandığı yönünde yorumlanabilir. Koksidozisli buzağılarda tedavi sonrası 72. saatte alınan dışkı örneklerinde *Eimeria* ookisti atılımının ciddi oranda azaldığı, 24 vakada ise dışkıda *Eimeria* ookistine rastlanmaması uygulanan tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Koksidiyozis, işletme veya ahırların temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarının yetersiz olduğu ve hastalığa karşı duyarlı genç hayvanların erişkinler veya enfekte hayvanlar ile bir arada tutulduğu işletmelerde daha sık görülmektedir (Mitchell ve ark 2012, Dubey 2019, Bangoura ve Bardsley 2020). Sunulan bu çalışmada koksidiyozis olgularının büyük kısmının hijyen ve dezenfeksiyon uygulamalarının yeteri kadar yapılmadığı, erişkin ve genç hayvanların bir arada tutulduğu aile tipi işletmelerden kliniğimize getirilen buzağılarda belirlenmesi, yukarda sözü edilen araştırıcıların (Dubey 2019, Mitchell ve ark 2012, Bangoura ve Bardsley 2020) bildirdikleri gibi hastalığın oluşumunda buzağıların kaldıkları yerin temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarının yetersiz olmasının yanı sıra hastalığa karşı duyarlı genç hayvanların erişkinler veya enfekte hayvanlar ile bir arada tutulmasının ne denli etkili olduğunu göstermiştir. Çeşitli araştırıcılar tarafından koksidiyozisin 1 ile 3 aylık yaş aralığında olan buzağılarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Bangoura ve Daugschies 2007, Philippe ve ark 2014, Işık ve Ekici 2017, Tavassoli ve ark 2018). Bu çalışmada koksidiyozisli buzağıların yaş aralığı 1 ile 2 aylık olmaları yukarda sözü edilen araştırıcıların bildirimleri ile paralellik göstermiştir.

Koksidiyoziste tedavinin temelini antikoksidiyal ilaçlar ve destekleyici tedavi oluşturur. Triazin grubu bir antikoksidiyal olan toltrazuril'in oral kullanımının hastalığın tedavisi ve önlenmesinde etkili ve efektif olduğu çeşitli araştırıcılar tarafından bildirilmiştir (Bohrmann 1991, Epe ve ark 2005, Mundt ve ark 2005, Öcal 2007, Daugschies ve ark 2007, Mundt ve ark 2009, Ok ve ark 2019). Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılara toltrazuril ile birlikte destekleyici tedavi

uygulanmış ve yukarıda sözü edilen araştırıcıların bildirimleri ile uyumlu olarak hastalarda klinik olarak hızlı bir iyileşme ile birlikte ookist salınımın azaltılmasında da etkili olduğu görülmüştür. Koksidiyoziste mortalite enfeksiyonun şiddeti ve immun sistem ile doğrudan ilişkili olmakla birlikte tedavi edilmeyenlerde %10-15 düzeyinde olduğu (Fox 1985), patojen türler olan *E. bovis* ve *E. zuernii* ile enfekte olanlarda ise %20'leri bulabileceği bildirilmiştir (Foster 1949). Çalışmamıza dahil edilen koksidiyozisli 30 buzağının tamamı uygulanan tedavi sonucunda iyileşti ve hiçbirinde ölüm gözlenmedi. Buzağılarda ölüm görülmemesinin nedeni, vakaların hastalığın başlangıç aşamasında kliniğimize getirilmesi ve tedaviye hızlı şekilde başlanması, antikoksidiyal olarak etki gücü yüksek olan toltrozurilin uygulanması, ishale bağlı gelişen dehidrasyonun intravenöz sıvılar ile restore edilmesi ve destekleyici tedavinin önemli katkısının olduğunu düşünüyoruz.

4.2. Bağırsak Biyobelirteç Bulguları

Son yıllarda insan ve hayvanlarda farklı etiyolojik ajanların yol açtığı bağırsak hasarı ve boyutunun belirlenmesinde bağırsağa özgü hasar biyobelirteçlerin kullanılabilirliğine yönelik çalışma sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Sunulan bu çalışmada ilk kez koksidizyozisli buzağılarda *Eimeria* türlerinin bağırsak mukozal bariyerinde yapmış oldukları hasar ve boyutu, non-invaziv yöntem olan bağırsağa özgü hasar biyobelirteçleriyle ortaya konulmuştur. Elde etmiş olduğumuz verilere göre bağırsak hasarlarının saptanmasında yukarıda sözü edilen biyobelirteçlerin kullanılabileceği, biyopsi gibi bağırsak hasarının tanısında sıklıkla baş vurulan invaziv yönteme bir alternatif olabileceği düşüncesine varılmıştır.

Bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinler, yalnızca enterositler tarafından sentezlenen protein yapısında moleküllerdir (Coe ve Bernlohr 1998). Akut iskemik enteritis sonucu oluşan bağırsak hasarında İ-FABP düzeyinin önemli oranda artış gösterdiği belirlenmiştir (Gollin ve ark 1993). Akut mezenterik iskemi gelişen insanlarda İ-FABP'ın teşhiste kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (Guzel ve ark 2014, Zenger ve ark 2021). Çeşitli araştırıcılar tarafından nekrotizan enterokolitis'li bebeklerde İ-FABP düzeyinin anlamlı şekilde yükseldiği rapor edilmiştir (Ng ve ark 2013, Shaaban ve ark 2021, Huo ve ark 2021). Bununla birlikte yüksek İ-FABP ve TFF-3 düzeyinin NEKli bebeklerde mortalitenin bir göstergesi olabileceği tespit edilmiştir (Thuijls ve ark 2010). Nekrotizan enterokolitisin erken

tanısında özellikle İ-FABP'ın önemli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Shaaban ve ark 2021). İ-FABP, L-FABP ve TFF-3 idrar konsantrasyonlarının da NEK'li bebeklerde tanıda kullanılabilir olduğu, aynı zamanda sepsis ile komplike olanlarda bu biyobelirteç konsantrasyonlarındaki artışın daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Coufal ve ark 2020). Domuzlarda mezenteriyel arter ligasyonu ile deneysel olarak oluşturulmuş intestinal iskemi ve reperfüzyonun plazma İ-FABP konsantrasyonunda önemli artışa neden olduğu, bu biyobelirteçin intestinal hasarın belirlenmesi ve klinik olarak izlenilebilmesi konusunda kullanılabilir olduğu rapor edilmiştir (Niewold ve ark 2004). Atresia kolili buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP konsantrasyonlarının sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiş, bu artışın sebebinin buzağılarda atresia koli nedeniyle bağırsaklardan içerik geçişinin engellenmesi ve bağırsağın ön kısımda içerik birikimi kaynaklı bağırsak duvarı kompresyonuna bağlı iskemik hasar gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Buna karşın insanlarda abdominal kompartman sendromunda oluşan abdominal basınç artışı ile ilişkili komplikasyon gelişimi ihtimalinin belirlenmesinde İ-FABP'ın önemli bir gösterge olmadığı bildirilmiştir (Strang ve ark 2021). İnsanlarda yapılan diğer bir çalışmada akut abdomen tanısı konulan hastalarda bağırsak iskemi gelişme ihtimalinin ortaya konulmasında İ-FABP'ın kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir (Kanda ve ark 2011). Kardiyopulmoner bypass yapılan insanlarda operasyonu takiben gelişebilen iskemik bağırsak hasarının belirlenmesinde İ-FABP'ın yararlı bir biyobelirteç olduğunu ve aynı zamanda biyobelirteç düzeyinin yoğun bakımda kalış süresi ve diğer gastrointestinal komplikasyonların gelişimi ile de korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (Holmes 2001). Giardialı çocuklarda serum İ-FABP seviyesinin sağlıklı olanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Oldenburger ve ark (2018) insanların Çölyak hastalığının tanısında İ-FABP ölçümünün, sıklıkla başvurulan invaziv metot olan biyopsiye alternatif olabileceğini rapor etmişlerdir. Yangısal bağırsak hastalığına sahip insanlarda İ-FABP seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Sarıkaya ve ark 2015). Kolikli atlarda plazma ve periton sıvısından ölçülen İ-FABP konsantrasyonlarının hayatta kalım ve abdominal cerrahi müdahaleye gereklilik konusunda kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (Nieto ve ark 2005). *E.coli, rotavirus, coronavirus* ve *Cryptosporidium* spp. ile enfekte ishalli buzağılarda yapılan çalışmada, serum İ-FABP ve L-FABP konsantrasyonlarının anlamlı şekilde arttığı ve bu biyobelirteçlerin bağırsak epiteliyal hasarının ortaya

konulmasında önemli ve güvenilir olduğu rapor edilmiştir (Ok ve ark 2020). Gülersoy ve ark (2020) parvoviral enteritli köpeklerde serum İ-FABP seviyesinin sağlıklı köpeklere göre anlamlı oranda yüksek olduğu, İ-FABP'ın sadece bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde değil, aynı zamanda hastalarda mortalitenin öngörülmesinde de faydalı bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Parvoviral enteritli köpeklerde yapılan başka bir çalışmada, İ-FABP seviyesinin hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve hastalığın prognozun tahmininde kullanılabilecek bir belirteç olduğunu ifade etmişlerdir (Ay ve ark 2022). Yıldız ve Ok (2022) isosporalı köpeklerde serum İ-FABP düzeyinin, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu, tedavi sonrasında İ-FABP düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda tedavi öncesi (0. saat) ve sonrası (72. saat) serum İ-FABP seviyesi sağlıklı buzağılara göre istatistiksel olarak önemli oranda arttığı belirlendi. Ayrıca tedavi sonrası (72. saat) serum İ-FABP düzeyinde tedavi öncesine (0.saat) göre istatistiksel bir fark belirlenmedi (Çizelge 3.4). Bununla birlikte İ-FABP konsantrasyonu ile ACTG2 ($p<0,01$), CLD-3 ($p<0,01$), İAP ($p<0,05$), İL-8 ($p<0,05$) ve laktat ($p<0,01$) konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Bir çok araştırıcı (Gollin ve ark 1993, Ng ve ark 2013, Yildiz ve ark 2018, Yildiz ve ark 2019, Cascais-Figueiredo ve ark 2020, Gülersoy ve ark 2020, Ok ve ark 2020, Huo ve ark 2021, Shaaban ve ark 2021, Yıldız ve Ok 2022) tarafından bildirilen farklı etiyolojik sebeplere bağlı gelişen enteritislerde serum İ-FABP konsantrasyonunun önemli derecede arttığı ve bağırsak hasarının tespit edilmesinde İ-FABP'ın kullanılabilir ve güvenilir belirteç olduğu sunulan bu çalışmada da ortaya konulmuştur. İ-FABP biyobelirtecinin bağırsak hasarının belirlenmesinde kullanılabilirliği ve güvenirliğini, bağırsak hasarın tespitinde kullanılan ACTG2, CLND-3, İAP, İL-8 ve laktat belirteçleri ile oluşturduğu pozitif korelasyonun daha da güçlendirdiği söylenebilir. Laktat düzeyindeki artış bağırsak mikrosirkülasyonun bozulduğunu gösterir ki bu durum bağırsak hasarına zemin hazırlar. Koksidiyozisli buzağılarda serum İ-FABP konsantrasyonun yükselmesinin sebebinin, *Eimeria* türlerinin bağırsaklardaki yaşam döngüsü sırasında enterositlerde yapmış olduğu hasar sonucu serbest forma dönüşüp dolaşıma katılması ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Tedavi sonrası (72. saat) serum İ-FABP düzeyinin yüksek seyrinin devam etmesi muhtemelen koksidiyoziste gelişen bağırsak hasarının kısa sürede onarılamadığı ve hasarın devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır. Parvoviral enteritli

köpeklerde (Gülersoy ve ark 2020, Ay ve ark 2022), isosporiozisli köpeklerde (Yıldız ve Ok 2022) ve neonatal ishalli buzağılarda (Ok ve ark 2020) tedavi sonrası İ-FABP konsantrasyonun yüksek seyir göstermesinin bu süreçte bağırsak hasarının hala devam ettiği yönünde yorumlamaları bu görüşümüzü desteklemektedir. Bu çalışmada İ-FABP'ın koksidiyozisli buzağılarda bağırsak hasarının belirlenmesinde oldukça faydalı ve güvenilir bir diyagnostik biyobelirteç olduğu görülmüştür.

Bağırsak epitel bariyerinin korunmasında TFF-3'ün önemli bir peptit olduğu çeşitli araştırıcılar tarafından rapor edilmiştir (Wang ve ark 2019, Yang ve ark 2021). TFF-3'ün deneysel çalışmalarda bağırsak epitel hücre göçünü tetiklediği ve yangının azaltılmasında etkili olduğu ortaya konmuştur (Tran ve ark 1999, Emami ve ark 2004). Nekrotizan enterokolitisli bebeklerde serum TFF-3 konsantrasyonunun İ-FABP ve L-FABP ile birlikte artış gösterdiği, bu durumun NEK'li hastalarda gelişen intestinal mukozal hasar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ng ve ark 2013). İnsanların ülseratif kolitis hastalığında yapılan çalışmada TFF-3 seviyesi sağlıklılara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu durum epitel hasar onarımı ile ilişkilendirilmiştir (Srivastava ve ark 2015). Gulersoy ve ark (2020) TFF-3 konsantrasyonunun parvoviral enteritisli köpeklerde, sağlıklı köpeklere göre daha yüksek seyrettiği ve aynı zamanda İ-FABP ile bir arada değerlendirilmesinin bağırsak hasarı ve mortalite tahmininde kullanılabilir olduğunu belirlemişlerdir. Atresia koli'li buzağılarda TFF-3 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Ok ve ark. (2020) neonatal buzağılarda farklı enfeksiyöz etkenlere bağlı oluşan enteritlerde serum TFF-3 seviyesinin önemli oranda yükseldiğini, TFF3 ile İ-FABP, L-FABP ve İAP birlikte intestinal epitel hasarın belirlenmesinde yararlı ve güvenilir biyobelirteçler olduklarını saptamışlardır (Ok ve ark 2020). İsosporiosisli köpeklerde serum TFF-3 konsantrasyonunda tedavi öncesi kontrol grubuna göre herhangi bir istatistiksel farklılık olmadığı, tedavi sonrasında yüksek seyrettiği bildirilmiştir (Yıldız ve Ok 2022). Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda serum TFF-3 seviyesinin tedavi öncesi (0.saat) kontrol grubuna göre istatistiksel bir önemlilik göstermediği, tedavi sonrası (72. saat) anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 3.4). Ayrıca TFF 3'ün İL-8 ve WBC (Çizelge 3.5) arasında negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Tedavi öncesi artışın olmamasının muhtemel nedeni, TFF-3'ün onarım biyobelirteci olması hasebiyle diğer hasar biyobelirteçleri gibi goblet hücrelerinden bir anda salınımının olmaması ile ilgili olabilir. Tedavi sonrası serum TFF-3 düzeyindeki

artışın nedeni, *Eimeria* ookistlerin bağırsaklarda oluşturduğu epitel hasar onarımını sağlanması amacıyla goblet hücrelerinden yoğun salınımı ilgili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Zira Yıldız ve Ok (2022) isosporiozisli köpeklerde serum TFF-3 düzeyinde tedavi öncesi kontrol grubuna göre istatistiksel bir artışın olmadığını, tedavi sonrası önemli artışın nedenini bu belirtecin bağırsak hasarının onarımında rol oynamasından kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim sonucumuzu Yıldız ve Ok (2022) sonucu desteklemektedir. Öte yandan Eder ve ark (2017) Chron's hastalıklı insanlarda serum TFF-3 seviyesinde sağlıklılara göre anlamlı bir fark bulunmamasını, çalışmaya dahil edilen popülasyonun kısıtlı sayıda olması ile ilişkilendirmiş olmaları, belki de bizim denek popülasyon sayısının azlığı da bu duruma katkı sağlamış olabilir. TFF 3'ün İL-8 ve WBC ile negatif korelasyonun olmasının nedeni TFF-3'ün onarım, İL-8 ile WBC'nin yangısal cevap ile ilişkili olmasından kaynaklanabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

İntestinal alkalen fosfataz, enterositlerin apikal mikrovilluslarından bağırsak lümenine salınır ve buradan da kan dolaşımına katılır. İAP en çok duedonum ve jejenumdan salınırken, ileum ve kolondan çok daha az oranda salınmaktadır (Malo ve ark 2014). İntestinal alkalin fosfatazın bağırsak homeostazisi üzerine önemli görevlerinin keşfedilmesi ile birlikte birçok araştırıcı farklı hastalıklarda serum İAP düzeylerindeki değişiklikleri incelemişlerdir (Goldberg ve ark 2008, Martinez-Moya ve ark 2012, Molnar ve ark 2012, Yıldız ve ark 2018, Kühn ve ark 2020, Ok ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022). Deneysel kolitis oluşturulan İAP geninden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda intestinal yangının normal farelere göre daha şiddetli olduğu ortaya konmuştur (Goldberg ve ark 2008, Kühn ve ark 2020). Nekrotizan enterokolitis hastalığında İAP'ın önemli derecede yükseldiğini ve NEK'in erken tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Kampanatkosol ve ark 2014). Yapılan deneysel çalışmalar, İAP'ın bağırsak mukoza hasarından korunmada önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (Kühn ve ark 2020). Deneysel çalışmaların yanı sıra insanlarda bağırsak nekrozu şekillenen hastalarda İAP'nin sağlıklılara göre önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (Mclachan ve ark 1993). Park ve ark. (2018) Crohn's hastalarında biyopsi örneklerinden mukozal İAP konsantrasyonu ölçmüşler, İAP seviyesi düşük hastalarda prognozun kötü olduğunu ortaya koymuşlardır. Chron's hastalığı ve ülseratif kolitisli insanlarda yapılan bir diğer çalışmada mukozal hasarın artmasının İAP seviyesinin düşük olması ile ilişkilendirmişlerdir (Molnar ve ark 2012). Atresia kolili buzağılarda

İAP seviyesi sağlıklılara göre önemli şekilde yükseldiği bildirilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Ok ve ark (2020) neonatal ishalli buzağılarda yaptıkları çalışmada İAP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir. Yıldız ve Ok (2022) isosporiozisli köpeklerde yaptıkları çalışmada, serum İAP konsantrasyonunun sağlıklılara göre anlamlı şekilde yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda serum İAP konsantrasyonunda tedavi öncesi (0. saat) ve sonrası (72.saat) kontrol grubuna göre istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi (Çizelge 3.4). Ayrıca İAP ile İ-FABP ($p<0,05$), İL-8 ($p<0,05$), pO_2 ($p<0,01$) ve sO_2 ($p<0,05$) seviyeleri arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Birçok araştırıcı çeşitli nedenlere bağlı oluşan enteritlerde serum İAP düzeyinin önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir (Goldberg ve ark 2008, Martinez-Moya ve ark 2012, Molnar ve ark 2012, Kampanatkosol ve ark 2014, Yıldız ve ark 2018, Kühn ve ark 2020, Ok ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022). Ancak İAP duedonum ve jejenumdan yüksek miktarda salınırken, ileum ve kolonda çok daha az oranda salınmaktadır (Malo ve ark 2014). *Eimeria* etkenleri daha çok sekum ve kolonda hasara neden olmaktadır (Friend ve Stockdale 1980). Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağıların serum İAP seviyesinde artışın görülmemesinin muhtemel sebebi, *Eimeria* ookistleri bağırsak hasarını çoğunlukla jejunum, sekum ve kolonda oluşturmasından dolayı olabileceğini düşünüyoruz, çünkü bağırsağın bu bölümünde İAP salınım kapasitesi düşüktür. Bunun yanında, bağırsaklardan daha fazla İAP salınımı, çoğunlukla bakteriyel translokasyonu önleme (Lalles 2010, Martinez-Moya ve ark 2012, Lalles 2014) ve bakteriyel endotoksinlerin oluşturduğu enterokolitlerde yangıyı azaltmak amacıyla yapılmaktadır (Tuin ve ark 2009). Koksidiyozisde bakteriyel endotoksemi gelişiminin çok az olması sebebiyle İAP salınımı tetiklenmesi kısıtlı olur, bu durumda yeterince İAP salınımı yapılmamasına da katkıda bulunabilir. Birçok araştırmada (Goldberg ve ark 2008, Martinez-Moya ve ark 2012, Molnar ve ark 2012, Kühn ve ark 2020, Ok ve ark 2020) saptanan yüksek serum İAP düzeylerinin, çoğunlukla ince bağırsak yangılarında tespit edilmesi, bizim görüşümüzü desteklemektedir. Bununla birlikte İAP ile İ-FABP, İL-8, pO_2 ve sO_2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiş olması, kan pO_2 ve sO_2 azaldığında bağırsaklarda mikrosirkülasyonun bozulduğunu, buna ilişkin bağırsak mukozal bariyer hasarı oluştuğunu ve buna ilişkin yangısal cevap biyobelirteclerinin (İAP, İL-8) salınımını tetiklemeden ziyade, bariyer hasar biyobelirteci olan İ-FABP salınımını tetiklediğinin görülmüş olması, bizim görüşümüzü teyit etmektedir.

Claudinlerin çeşitli hastalıklardaki rolü ve hastalıklara göre serum konsantrasyonlarındaki değişimleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (Ivanov ve ark 2004, Mennigen ve ark 2009, Zeissig ve ark 2007, Sikora ve ark 2019, Yıldız ve ark 2019, Ok ve ark 2020, Ahmed ve ark 2021). Sedef hastalarında CLD-3 seviyesinin sağlıklılara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Sikora ve ark 2019, Ahmed ve ark 2021). Çölyak hastalarında CLD-2 ve CLD-3 düzeyinde önemli şekilde artış şekillendiği belirlenmiştir (Nagy Szakal ve ark 2010). Buna karşın, Yıldız ve ark (2019) respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda CLD-3 konsantrasyonunun sağlıklılara göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir. İdrarda CLD-3 tespit edilmesinin erken dönem tight junction kaybına işaret edebileceği rapor edilmiştir (Thuijls ve ark 2010). Yangısal bağırsak hastalığına sahip insanlarda CLD-1 salınımının sağlıklılara göre anlamlı oranda azaldığını, klinik semptomların devam ettiği sürece bu biyobelirtecin düşük seyrettiği ortaya konulmuştur (Ivanov ve ark 2014). Zeissig ve ark (2007) CLD-3 konsantrasyonunun Crohn's hastalıklı insanlarda daha düşük olduğunu ve bu durumun bağırsak bariyer disfonksiyonuna işaret ettiğini bildirmişlerdir. Neonatal buzağılarda farklı enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu enteritlerde CLD-3 seviyesinin sağlıklılara göre düşük seyrettiği bildirilmiştir (Ok ve ark 2020). İnsanlarda akut kolitiste CLD -1, -3, -4 ve -5 salınımının sağlıklılara göre anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir (Mennigen ve ark 2009). Sunulan bu çalışmada serum CLD-3 düzeyi tedavi öncesi (0.saat) kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek tespit edilirken, tedavi sonrası (72.saat) istatistiksel bir farklılık görülmedi (Çizelge 3.4). Bununla birlikte CLD-3 ile İ-FABP ($p<0,01$), İL-8 ($p<0,05$), ACTG2 ($p<0,01$) ve İAP ($p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Tedavi öncesi artışın muhtemel sebebi, bağırsak hasarların ilk döneminde bağırsak sıkı bağlantı yerlerini güçlendirmek için koruyucu olarak CLD-3 salınımında artışla ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Bizim bu görüşümüzü birçok araştırmacının (Nagy Szakal ve ark 2010 Sikora ve ark 2019, Ahmed ve ark 2021) görüşü desteklemektedir. Ayrıca CLD-3 ile İ-FABP ($p<0,01$), İL-8 ($p<0,05$), ACTG2 ($p<0,01$) ve İAP ($p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon olması (Çizelge 3.5), bu biyobelirteçlerin farklı nedenlere bağlı bağırsaklarda oluşan patolojik duruma vücudun vermiş olduğu yangısal cevap, hasar ve onarım arasında önemli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Bağırsağın kas katmanında bulunan aktinler, bağırsak kas tabaka hasarının onarımında görev üstlenen enterik kas dokusuna özgü bir proteinlerdir (Lattanzi ve ark 2003). Yukarıda sözü edilen biyobelirteçler, çoğunlukla bağırsağın mukozal bariyer (yüzeysel) hasarının belirlenmesinde kullanılırken, ACTG2 biyobelirteci bağırsağın derin kas katmanında oluşan hasarın tespitinde kullanılır (Stefanutti ve ark 2008, Pontell ve ark 2011, Ok ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan iskemik bağırsak hasarı ve neonatal bebeklerin nekrotizan enterokolitisinde ACTG2 ve İ-FABP seviyelerinin önemli oranda arttığı, bu iki biyobelirtecin bağırsak hasarının belirlenmesinde kullanılabilir biyobelirteçler olduğu bildirmiştir (Evennet ve ark 2014). Ok ve ark (2020) *E. coli'*nin neden olduğu ishalli buzağılarda serum ACTG2 düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı buzağılara göre önemli artış şekillendiğini tespit etmişlerdir. Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda serum ACTG2 seviyesinin sağlıklılara göre yüksek olduğu rapor edilmiştir (Yıldız ve ark 2019). İsosporiozisli köpeklerde yapılan çalışmada tedavi öncesi serum ACTG2 düzeyinde sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli artış belirlenmiştir (Yıldız ve Ok 2022). Sunulan bu çalışmada koksidizyozisli buzağıların serum ACTG2 konsantrasyonunda tedavi öncesi (0.saat) kontrol grubu göre ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, tedavi sonrasında (72. saat) kontrol grubuna göre önemli artış tespit edildi (Çizelge 3.4). Ayrıca koksidiyozisli buzağılarda ACTG2 biyobelirteci ile İ-FABP ($p<0,01$), CLD-3 ($p<0,01$) ve pCO2 ($p<0,05$) konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Çizelge 3.5). Birçok araştırıcının bildirimlerinde (Stefanutti ve ark 2008, Pontell ve ark 2011, Evennet ve ark 2014, Yıldız ve ark 2019, Ok ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022) yer alan çeşitli bağırsak hastalıklarında serum ACTG2 düzeyinde belirlenen artış, bu çalışmada tedavi sonrasında saptanmıştır. Tedavi öncesi (0.saat) serum ACTG2 düzeyinde artışın olmamasının sebebi, bu biyobelirteç bağırsak mukozal bariyer hasar biyobelirteci (İ-FABP) gibi hafif hasarlarda salınmayıp, derin kas katmanı hasarında salınmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Tedavi sonrası serum ACTG2 düzeyinde gözlenen artışın muhtemel sebebi, *Eimeria* türlerinin buzağılarda oluşturduğu enterokolitte bağırsak kas katmanını da içine alacak şekilde derin bir bağırsak hasarı oluşması, kas katmanının onarımının daha uzun bir süreç alması ve onarım için daha fazla ACTG2 salınımına gereksinim duyulması ile açıklanabilir. Zira Gregory (1990) protozoaların bağırsak duvarında yapmış oldukları hasarın restore edilmesinin uzun

bir süreç aldığını rapor etmiştir. Yıldız ve Ok (2022) bağırsaklarda benzer hasar oluşturma patogenezise sahip olan köpeklerin isosporiozisinde tedavi sonrası serum ACTG2 konsantrasyonunun yüksek oluşunu, kas katmanının onarımının daha uzun bir süreç alması ve onarım için daha fazla ACTG2 salınımına gereksinim duyulması şekilde yorumlamış olmaları, bizim sonuçlarımızı desteklemiştir. Ayrıca RDS'li prematüre buzağılarda (Yıldız ve ark 2019) ve *E. coli* neden olduğu enteritli buzağılarda (Ok ve ark 2020) tedavi sonrası görülen yüksek seyir bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir. Bununla birlikte koksidiyozisli buzağılarda ACTG2 biyobelirteci ile İ-FABP ($p<0,01$), CLD-3 ($p<0,01$) ve pCO2 ($p<0,05$) konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon belirlemiş olmamız (Çizelge 3.5) bağırsak kas tabaka hasarının belirlenmesinde bu bu biyobelirtecin kullanılabilirliğini ve güvenilirliğini daha da güçlendirmiştir.

Nötrofiller için önemli kemotaktik ve aktive edici olan kemokin ailesine ait bir peptit olan interlökin-8'in temel görevi nötrofilleri harekete geçirerek dokulara geçişini sağlamaktır (Baggiolini ve ark 1989, Neu 2005). Bağırsak hasarlarında İL-8 salınımında artış görülürken, sağlıklı bağırsak hücrelerinde de İL-8 sentezi gerçekleşir (Eckmann ve ark 1993). Crohn's hastalığı ve ülseratif kolitli insanlarda İL-8 konsantrasyonunun önemli oranda arttığı rapor edilmiştir (Daig ve ark 1996). Nekrotizan enterokolitli insanlarda İL-8 konsantrasyonunun arttığı ve İL-8'in hastalığın teşhisinde spesifik bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Benkoe ve ark 2014). Nekrotizan enterokolitli bebeklerde İL-8 konsantrasyonunun anlamlı şekilde arttığı, bu biyobelirtecin operasyon endikasyonunu belirlemede kullanılabileceği rapor edilmiştir (Seo ve ark 2021). Ok ve ark (2020) farklı enfeksiyöz etkenlere bağlı neonatal ishalli buzağılarda İL-8 serum düzeyinin sağlıklı buzağılara göre önemli şekilde arttığını ve özellikle bu biyobelirtecin enfeksiyöz orijinli bağırsak hasarının saptanmasında güvenilir ve faydalı diagnostik özelliğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda serum İL-8 düzeyinde tedavi öncesi (0.saat) ve sonrası (72. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Bununla birlikte tedavi sonrasında (72. saat) serum İL-8 seviyesinde tedavi öncesine (0. saat) göre istatistiksel olarak bir azalma görüldü (Çizelge 3.4). Koksidiyozisli buzağıların serum İL-8 ile İAP ($p<0,05$) arasında pozitif, TFF-3 ($p<0,05$) ile negatif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Bağırsak hasarı oluşan farklı hastalıklarda çeşitli araştırıcılar (Daig ve ark 1996, Benkoe ve ark 2014, Ok ve

ark 2020, Seo ve ark 2021) tarafından tespit edilen serum İL-8 seviyesinde artışın, bu çalışmada görülmemesinin muhtemel sebebi, bakteri ve virüs gibi protozoal etkenlerin nötrofilleri yeterince aktive ederek, şiddetli yangısal cevap olarak fazla miktarda İL-8 salınımını gerçekleştirmemesi ile ilgili olabilir. Koksidiyozisli buzağıların serum İL-8 ile İAP ($p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptanması, iki biyobelirtecin bağırsağın üst kısmından (duodenum ve jejunum) oluşan hasarda yangısal cevap ile ilişkili olarak salınmasından kaynaklanabilir (Goldberg 2008). Bu tezimizi serum İL-8 konsantrasyonları ile WBC arasında pozitif korelasyonun tespit edilmesi desteklemektedir (Çizelge 3.5). Koksidiyoziste bağırsağını alt kısmında (sekum ve kolon) hasar oluşmasının yanında bağırsaklarda yangının şiddetinin de az olmasından dolayı İL-8 ve İAP salınımı kısıtlanmış olabilir. Zira Ok ve ark (2020) neonatal buzağılarda bakteri ve virusların neden oldukları enteritislerde İL-8 düzeyindeki artış daha fazla iken, kriptospordium türlerinin neden olduğu enteritislerde daha az olmasının, protozoanların nötrofil uyarımını bakteri ve virüs göre daha az tetiklediğinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Sunulan bu çalışmada İL-8 seviyesinde tedavi sonrası (72. saat) gerçekleşen bu azalma, koksidiyozise yönelik yapılan tedavi ile birlikte *Eimeria* etkeninin oluşturduğu hasara karşı yangısal cevabın azalması ve bağırsak mukoza hasarında iyileşmenin başlaması ile ilgili olabileceği şeklinde yorumlandı.

4.3. Kan Gazı Bulguları

Neonatal buzağılarda ishalle birlikte bağırsaklardan bikarbonat kaybı, laktat artışı, organik asit üretimi ve böbreklerden hidrojen iyonu atılımının azalması sonucu metabolik asidozis gelişir (Constable ve ark 2005, Grove-white 2007, Şen ve ark 2009, Ok ve ark 2020, Şen ve ark 2021). Oluşan metabolik asidozisin perfüzyon yetersizliği nedeniyle doku hipoksisine yol açtığı, kalp kontraksiyon gücünde azalma şekillendiği ve hipovolemi geliştiği böylece dokulara yeterli miktarda kan ve oksijen taşınamadığı ve laktat seviyesinin arttığı rapor edilmiştir (Berchtold 1999, Kasari 1999). Metabolik asidozisin ortadan kaldırılmasında birçok tampon mekanizma rol alır (Şen ve ark 2021). Asideminin tamponlanmasında pCO_2'yi azaltmak amacı ile respiratorik kompensazyon mekanizması devreye girer, ancak pH'daki azalma kısa süreli ve etkisi ise kısıtlıdır (De morais 1992). Uzun vadede asideminin ortadan kaldırılmasının renal bikarbonat tutulumu ve asit atılımının artırılması ile gerçekleşebilir (Rose 1984). Neonatal buzağılarda ishalle seyreden hastalıklarda sıklıkla karşılaşılan bikarbonat

kaybına bağlı metabolik asidozis koksidiyozisli buzağılarda da görülürken, bu hayvanlarda bikarbonat kaybının minimal düzeyde olduğu rapor edilmiştir (Bangoura ve ark 2007). İshalli buzağılarda ekstraselüler sıvıdan sodyum, potasyum ve klor gibi elektrolit kayıpları görülebilirken (Şen ve ark 2021), koksidiyozisli buzağılarda hiponatreminin diğer neonatal ishalle seyreden enfeksiyonlara göre daha şiddetli olabileceği ortaya konulmuştur (Constable ve ark 2021). Sunulan bu çalışmada venöz kan pH'sında tedavi öncesinde (0. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma belirlendi. Bununla beraber tedavi sonrasında (72. saat) kontrol grubu ile istatistiksel bir farklılık olmadığı görüldü (Çizelge 3.2). Tedavi öncesi (0. saat) kan HCO_3 seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşükken, tedavi sonrası (72. saat) ise istatistiksel farklılığın olmadığı belirlendi (Çizelge 3.2). Sonuçta koksidiyozisli buzağılarda tedavi öncesinde ishalle ilişkili hafif metabolik asidozis geliştiği belirlendi. Bulgularımız çeşitli araştırıcıların bildirimleri (Constable ve ark 2005, Bangoura ve ark 2007, Grove-white 2007, Şen ve ark 2009, Ok ve ark 2020, Şen ve ark 2021) ile uyum göstermiştir. Tedavi öncesi (0. saat) kan pO_2 ve sO_2 seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli azalma görülürken, pCO_2'de bir farklılık tespit edilmedi (Çizelge 3.2). Bununla birlikte pO_2 ile İAP ($p<0,01$) ve ACTG ($p<0,05$), sO_2 ile İAP ($p<0,05$) arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Gelişen metabolik asidozisin koksidiyozisli buzağılarda ishal nedeniyle şekillenen bikarbonat kaybı ile ilişkili olduğu, pO_2 ve sO_2 seviyelerinde azalmanın ise metabolik asidozis sonucu hipovolemi ve yetersiz perfüzyonun bir göstergesi olabileceği yönünde değerlendirildi. Yetersiz doku perfüzyonunun pO_2 ile İAP ($p<0,01$) ve ACTG ($p<0,05$), sO_2 ile İAP ($p<0,05$) arasında pozitif korelasyon belirlenmiş olması doğrulamaktadır. Rose ve ark (1984) metabolik asidozisin kompenzasyonunda pO_2 seviyelerinde ciddi azalma görülene kadar akciğer tampon sisteminin uyarılmadığını rapor etmişlerdir. pCO_2 seviyesinde istatistiksel bir fark tespit edilmemesinin nedeni Rose ve ark (1984)'nın bildirimleri ile uyumlu olarak hafif metabolik asidozis ile birlikte çok şiddetli olmayan hipokseminin bulunmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sunulan bu çalışmada tedavi öncesi (0. saat) kan laktat seviyesi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken, tedavi sonrasında (72. saat) ise tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldığı tespit edildi (Çizelge 3.2). Buna ilaveten laktat ile İ-FABP belirteci arasında pozitif korelasyon belirlendi (Çizelge 3.5). Koksidiyozisli buzağılarda laktat seviyesinin yükselmesi benzer şekilde çeşitli araştırıcıların neonatal ishalli

buzağılardaki bildirimleri ile (Naylor 1987, Berchtold 1999, Kasari 1999, Omole ve ark 2001) uyumludur. Koksidiyozisli buzağılarda laktat seviyesinin tedavi öncesinde yüksek oluşu, bu buzağılarda gelişen dehidrasyon ve hipovolemi ile birlikte dokulara giden kan ve oksijen miktarının azalması ve bağırsaklarda mikroorganizmaların (protozoal) oluşturduğu laktat ile ilgili olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Zira laktat konsantrasyonunun doku oksijen yetersizliğinin bir göstergesi olduğu ve diyareli buzağılarda hipovolemi kaynaklı kandaki seviyesinin yükselebileceği çeşitli araştırıcılar tarafından ortaya konulmuştur (Naylor 1987, Berchtold 1999, Kasari 1999, Omole ve ark 2001). Tedavi sonrasında (72. saat) tedavi öncesine (0. Saat) göre laktat seviyesindeki anlamlı azalmanın dehidrasyon ve hipovoleminin ortadan kaldırılması ile doku perfüzyonunun yeniden sağlandığının bir göstergesi olduğu yönünde yorumlanabilir. Bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda kan Na^+ konsantrasyonunun tedavi öncesinde (0. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, tedavi sonrasında (72. saat) ise rakamsal artış olmasına rağmen anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Çizelge 3.2). Constable ve ark (2021)'in bildirimleri ile uyumlu olarak sodyum seviyesinin tedavi öncesinde düşük seyir göstermesinin nedeni, ishale bağlı dışkı ile Na^+ atılımının bir sonucudur. Bahsedilen araştırıcılar koksidiyozisli buzağılarda ishal nedeniyle ekstraselüler Na^+ kaybının diğer neonatal ishalle seyreden hastalıklardan daha şiddetli olabileceğini bildirmişlerdir. Koksidiyozisli buzağılarda sodyum seviyesinin düşük olması, *Eimeria* etkeninin vücutta sodyum emiliminin büyük kısmının yapıldığı kolona yerleşmesi ve kalın bağırsak ishaline neden olmasından kaynaklandığı yönünde yorumlanabilir. Bu düşüncemiz Constable ve ark (2021) ve Bertin ve ark (2013)'nın bildirimleri ile desteklenmiştir.

4.4. Hemogram Bulguları

Lökositozis birçok patolojik durumda gelişebilen bir hücresel savunma cevabıdır. Bakteriyel ve paraziter hastalıklarda sıklıkla lökositozis gelişirken, viral kaynaklı enfeksiyonlarda lökopeni şekillenir (Turgut 2000). Koksidiyozisli hayvanlarda başlıca hematolojik bulgunun lökositozis olduğu bildirilmiştir (Bangoura ve Daugschies 2007, Elitok 2020, Eglenti ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022). Lökositozis, *Eimeria* etkeninin bağırsakta enterositlere invazyonu sonucu gelişen hücresel cevap ile ilişkilidir (Rakhshandehroo ve ark 2013). Koksidiyoziste gelişen lökositozis genellikle nötrofilik granülositozis veya lenfositozisten kaynaklanır (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). Bununla birlikte koksidiyozisin erken aşamasında lökopeni şekillenebileceği rapor edilmiştir (Adams ve ark 1992, Knowles ve ark 2000). Koksidiyozis ile enfekte keçilerde yapılan bir çalışmada total lökosit sayısında sağlıklı olanlara göre yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Anumol ve ark 2012). Benzer şekilde koksidiyozisli kuzuların kontrol grubuna göre daha yüksek WBC'ye sahip olduğu bildirilmiştir (Ghanem ve Abd El-Raof 2005). Yıldız ve Ok (2022) İsosporiasis'li köpeklerde WBC'nin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu, tedavi sonrasında ise düşüş şekillendiğini saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada koksidiyozisli buzağılarda WBC, monosit ve granülosit sayısının tedavi öncesinde (0. saat) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi (Çizelge 3.3). Tedavi sonrasında (72. Saat) ise WBC'nin azaldığı ve kontrol grubu ile istatistiksel bir farklılık olmadığı belirlendi (Çizelge 3.3). Çalışmamızda koksidiyozisli buzağılarda WBC'nin yüksek tespit edilmesi birçok araştırıcıların bildirimleri ile uyumludur (Ghanem ve Abd El-Raof 2005, Bangoura ve Daugschies 2007, Anumol ve ark 2012, Sazallı ve ark 2016, Nisar ve ark 2009, Elitok 2020, Eglenti ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022). Total lökosit sayısında tedavi öncesindeki yüksek seyrin *Eimeria* etkenine karşı bağırsaklarda gelişen hücresel yanıttan kaynaklandığı, tedavi sonrasında WBC'de görülen azalmanın ise yangısal cevabın azalması ve iyileşmenin başlaması ile ilişkili olduğu yönünde değerlendirilmiştir.

Koksidiyozisli hayvanlarda eritrosit panelindeki değişiklikler epitel hasarı ve hemorajik enteritis sonucu oluşan anemi ile ilişkili RBC, Hg ve HCT parametrelerinde azalma şeklindedir (Knowles ve ark 2000, Ghanem ve Abd El-Raof 2005, Bangoura ve Daugschies, 2007, Nisar ve ark 2009, Anumol ve ark 2012, Heller ve Chiwerge 2018, Yıldız ve Ok 2022). Bununla birlikte buzağılarda şiddetli enfeksiyonlarda dehidrasyon sonucu gelişen hemokonsantrasyon nedeniyle hematokrit değer ve hemoglobin konsantrasyonlarının artabileceği bildirilmiştir (Eglenti ve ark 2020, Bangoura ve Daugschies 2007). Koksidiyozisli buzağılarda MCV'de artış şekillenebileceği rapor edilmiştir (Bangoura ve Daugschies 2007). Sunulan bu çalışmada tedavi öncesinde (0. Saat) RBC düzeyi kontrol grubuna göre rakamsal olarak yüksek olmasına rağmen, istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir (Çizelge 3.3). Tedavi öncesi (0. Saat) HCT ve MCHC düzeylerinde kontrol grubuna göre önemli bir

artış görülmüştür (Çizelge 3.3). Tedavi sonrasında HCT ve MCHC düzeylerinde kontrol grubu ile istatistiksel bir fark olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 3.3). Bu bulgularımız Eglenti ve ark (2020) ve Bangoura ve Daugschies (2007) ile uyumludur. RBC sayısında tedavi öncesinde artış ve tedavi sonrasında azalma şeklinde HCT ve MCHC düzeyleri ile benzer bir seyir gösterse de istatistiksel farklılık sadece tedavi sonrasında tedavi öncesine göre düşüş şeklinde gerçekleşmiştir. Tedavi öncesinde HCT ve MCHC düzeylerindeki yükselmenin koksidiyozisli buzağılarda ishal kaynaklı dehidrasyon sonucu hemokonsantrasyon şekillendiği, tedavi sonrasındaki düşüşün ise sıvı tedavisi ile birlikte hemokonsantrasyonun ortadan kalkması ile ilişkili olabileceği yönünde yorumlandı. Tedavi öncesi MCV düzeyinde Bangoura ve Daugschies (2007) ile uyumlu olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edildi (Çizelge 3.3). Ortalama eritrosit hacmindeki artışın hemorajik enteritis nedeniyle gelişen eritrosit kaybına cevap olarak kemik iliğinden kan dolaşımına salınan retikülositlerden kaynaklandığı şeklinde yorumlandı (Turgut 2000).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Sunulan bu çalışma ile ilk kez koksidiyozisli buzağılarda bağırsaklarda gelişen epitel hasarı non invaziv bir metod olan bağırsağa özgü biyobelirteçler ile belirlendi.
- Koksidiyozisli buzağılarda bağırsağa özgü biyobelirteçlerden İ-FABP, CLD-3, serum seviyelerinin tedavi başlangıcında (0.saat), TFF-3 ve ACTG2 serum konsantrasyonlarının ise tedavi sonrasında (72.saat) kontrol grubuna göre önemli oranda artış gösterdiği saptandı.
- İ-FABP, ACTG2 ve TFF-3 serum konsantrasyonlarının tedavi sonrasında da yüksek seyretmeye devam ettiği ve bu durumun bağırsakta gelişen hasar onarımı ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirildi.
- Bu biyobelirteçlerin bağırsaklarda oluşan hasarın varlığı ve boyutunun belirlenmesinde diyagnostik ve prognostik öneme sahip olduğu ortaya konuldu.
- Koksidiyozisli buzağılarda başlıca hematolojik değişikliklerin WBC sayısı, HCT, MCHC ve MCV düzeylerinin artışı şeklinde olduğu saptandı.
- Koksidiyozisli buzağılarda hafif asidemi ile birlikte laktat seviyesinde yükselme, pO_2 ve sO_2 düzeylerinde azalma görülmesinin bağırsağa özgü biyobelirteçler ile korele olarak yetersiz perfüzyonun bir göstergesi olduğu ve bu durumun bağırsak hasarına katkısı bulunabileceği değerlendirildi.
- Buzağılarda koksidiyozis hastalığında ilk defa çalışılan biyobelirteçlerden elde edilen verilerin geleneksel parametrelerle güçlü korelasyona sahip olduğunun ortaya konulmasının bağırsağa özgü biyobelirteçlerin kullanılabilirliğini ve güvenilirliğini gösterebileceği, özellikle veteriner hekimliği alanında henüz yeni sayılabilecek bağırsak ile ilişkili bu biyobelirteçlerin yaygın kullanımı için çeşitli bağırsak hastalıklarında yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varıldı.

6. KAYNAKLAR

Adams R, Garry FB, Aldridge BM, Holland MD, Odde KG, 1992. Haematologic values in newborn beef calves. American Journal of Veterinary Research, 53, 944-50.

Ahmed YN, Al-Shamma GA, Hassen AS, 2021. Evaluation of Serum Level of Claudin-3 and Its Association with Disease Severity in Patients with Psoriasis in Iraqi patients. Journal of University of Shanghai for Science and Technology, 23(9).

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), 1205-14.

Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y, 2013. Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromatografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi. YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi, 24(3), 123-28.

Amasheh S, Milatz S, Krug SM, Bergs M, Amasheh M, Schulzke JD, Fromm M, 2009. Na+ absorption defends from paracellular back-leakage by claudin-8 upregulation. Biochemical and biophysical research communications, 378(1), 45-50.

Anumol J, Tresamol PV, Vinodkumar K, Saseendranath MR, 2012. Haemato biochemical alterations in goats infected with coccidiosis.

Argenzio RA, 1985. Pathophysiology of neonatal calf diarrhea. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 1(3), 461-9.

Arslan MÖ, Sarı B, 2010. Eimeriidae (Memelilerde Coccidiosis). Veteriner Protozooloji, Medisan Yayınevi, Ankara.

Ay CD, Tuna GE, Asici GS, Ulutas B, Voyvoda H, 2022. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and Calprotectin Concentrations to Assess Clinical Severity and Prognosis of Canine Parvovirus Enteritis. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 14, 28.

Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL, 1989. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. The Journal of clinical investigation, 84(4), 1045-9.

Bangoura B, Daugschies A, Fuerll M, 2007. Influence of experimental Eimeria zuernii infection on clinical blood chemistry in calves. Vet Parasitol, 46–53.

Bangoura B, Daugschies A. Eimeria, 2018. In: Florin-Christensen M, Schnittger L, editors.Parasitic protozoa of farm animals and pets. Cham (Switzerland) Springer Nature, p. 55–101.

Bangoura B, Daugschies A, 2007. Parasitological and clinical parameters of experimental Eimeria zuernii infection in calves and influence on weight gain and haemogram. Parasitol Res, 100(6):1331–40.

Bangoura B, Bardsley KD, 2020. Ruminant coccidiosis. Veterinary Clinics: Food Animal Practice, 36(1), 187-203.

Benkoe TM, Mechtler TP, Weninger M, Pones M, Rebhandl W, Kasper DC, 2014. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. Journal of pediatric surgery, 49(10), 1446-51.

Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, Poelstra K, 2002. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. Shock, 18(6), 561-6.

Berchtold J, 1999. Intravenous fluid therapy of calves. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 15(3),505-531.

Bertin FR, Reising A, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD, 2013. Clinical and clinicopathological factors associated with survival in 44 horses with equine neorickettsiosis (Potomac horse Fever). Journal of veterinary internal medicine, 27(6), 1528-34.

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.

Blandino T, Gomez E, 1985. Evaluación del formaldehído sobre oocistos de Eimeria zurnii en condiciones simuladas de producción. Rvta Cub Cienc Vet, 16, 67–72.

Bohrmann R, 1991. Treatment with toltrazuril in a natural outbreak of coccidiosis in calves. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr, 98, 343–5.

Booth AJ, Naylor JM, 1987. Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicabonate. JAVMA, 191, 62-8

Cakmak A, Vatansever Z, 2001. Coccidiosis'de tanı. In: S. Dincer (Ed.): Coccidiosis. Turkiye Parazitoloji Dernegi Yayinlari, No: 17. Meta Basim, Izmir, Turkey, 127-32.

Cascais-Figueiredo T, Austriaco-Teixeira P, Fantinatti M, Silva-Freitas ML, Santos-Oliveira JR, Coelho CH, Singer SM, Da-Cruz AM, 2020. Giardiasis alters intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and plasma cytokines levels in children in Brazil. Pathogens, 9(1), 7.

Chapman HD, 1978. Studies on the excystation of different species of Eimeria in vitro. Z Parasitenkd, 56(2), 115–21.

Chapman HD, 2003. Origins of coccidiosis research in the fowl—The first fifty years. Avian Diseases, 47, 1–20.

Chapman HD, Barta JR, Blake D, Gruber A, Jenkins M, Smith NC, Suo X, Tomley FM, 2013. A selective review of advances in coccidiosis research. Advances in Parasitology, 83, 93–171.

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

Cho, Y.I. and Yoon, K.J., 2014. An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. Journal of veterinary science, 15(1), pp.1-17.

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.

Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W, Radostits OM, 2017. Diseases of the alimentary tract–ruminant. Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. St. Louis: Elsevier, 436-621.

Constable PD, Stämpfli HR, Navetat H, Berchtold J, Schelcher F, 2005. Use of a quantitative strong ion approach to determine the mechanism for acid –base abnormalities in sick calves with or without diarrhea. Journal of Veterinary Internal Medicine, 19(4), 581-589

Constable PD, 1999. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 15(3), 447-71.

Constable PD, Trefz FM, Sen I, Berchtold J, Nouri M, Smith G, Grünberg W, 2021. Intravenous and oral fluid therapy in neonatal calves with diarrhea or sepsis and in adult cattle. Frontiers in veterinary science, 1228.

Coskun A, Sen I, Guzelbektes H, Ok M, Turgut K, Canikli S, 2010. Comparison of the effects of intravenous administration of isotonic and hypertonic sodium bicarbonate solutions on venous acid-base status in dehydrated calves with strong ion acidosis. Journal of the American Veterinary Medical Association, 236(10), 1098-103.

Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Frybova B, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M, 2020. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA can diagnose and predict the disease course in necrotizing enterocolitis at the early stage of disease. Journal of immunology research, 3.

Çiçek H, Sevimli F, Kozan E, Köse M, Eser M, Doğan N, 2007. Prevalence of coccidia in beef cattle in Western Turkey. Parasitol research 101, 1239-43.

Daig R, Andus T, Aschenbrenner E, Falk W, Schölmerich J, Gross V, 1996. Increased interleukin 8 expression in the colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. Gut, 38(2), 216-222.

Daugschies A, Najdrowski M, 2005. Eimeriosis in cattle: current understanding. Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health, 52(10), 417–27.

Daugschies A, Agneessens J, Goossens L, Mengel H, Veys P, 2007. The effect of a metaphylactic treatment with diclazuril (Vecoxan®) on the oocyst excretion and growth performance of calves exposed to a natural Eimeria infection. Veterinary Parasitology, 149(3-4), 199-206.

Daugschies A, Bangoura B, Lendner M, 2013. Inactivation of exogenous endoparasite stages by chemical disinfectants: Current state and perspectives. Parasitology Research, 112, 917–932.

De Morais HA, 1992. Mixed acid-base disorders. In "Fluid Therapy in Small Animal practice. philadelphia: Saunders, 276-96.

Demir PA, Aydın E, Ayvazoğlu C, 2019. Estimation of the Economic Losses Related to Calf Mortalities Kars Province, in Turkey. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 25(3), 10.

Ding L, Lu Z, Foreman O, Tatum R, Lu Q, Renegar R, Chen YH, 2012. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7–deficient mice. Gastroenterology, 142(2), 305-315.

Dubey JP, 2019. Coccidiosis in Livestock, Poultry, Companion Animals, and Humans.

Eckmann L, Jung HC, Schürer-Maly C, Panja A, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF, 1993. Differential cytokine expression by human intestinal epithelial cell lines: regulated expression of interleukin 8. Gastroenterology, 105(6), 1689-1697.

Eder P, Stawczyk-Eder K, Korybalska K, Czepulis N, Luczak J, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Linke K, Witowski J, 2017. Trefoil factor-3 is not a useful marker of mucosal healing in Crohn's disease treated with anti-TNF-α antibodies. World Journal of Gastroenterology, 23(1), 135.

Eğlenti N, Kozat S, Denizhan V, 2020. Investigation of immunoglobulin (IgE, IgA, IgG, IgM) concentrations in calves naturally infected with coccidiosis. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, 4(1), 1-7.

Elitok B, 2020. Epidemiology of coccidiosis and effects of the infection on some clinical and hematological examination findings in calves. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, 4(1), 21-25.

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.

Epe C, von Samson-Himmelstjerna G, Wirtherle N, von der Heyden V, Welz C, Beening J, Radeloff I, Hellmann K, Schnieder T, Krieger K, 2005. Efficacy of toltrazuril as a metaphylactic and therapeutic treatment of coccidiosis in first-year grazing calves. Parasitology Research, 97 (1), 127–133.

Ernst JV, Stewart TB, Witlock DR, 1987. Quantitative determination of coccidian oocysts in beef calves from the coastal plain area of Georgia (U.S.A.). Veterinary Parasitology, 23(1–2), 1–10

Espinoza I, Agarwal S, Reddy A, Shenoy V, Subramony C, Sakiyama M, Fair L, Poosarla T, Zhou X, Shannon Orr W, Lahr C, 2021. Expression of trefoil factor 3 is decreased in colorectal cancer. Oncology reports, 45(1), 254-64.

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), 323-30.

Fawley J, Gourlay DM, 2016. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease. Journal of Surgical Research, 202(1), 225-234.

Fiege N, Klatte D, Kollmann D, Zahner H, Burger HJ, 1992. Eimeria bovis in cattle: Colostral transfer of antibodies and immune response to experimental infections. Parasitology Research, 78, 32–8.

Foster AO, 1949. The economic losses due to coccidiosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 52, 434–42.

Fox JE, 1985. Coccidiosis in cattle. A review of coccidiosis: Its etiology, diagnosis and control. Modern Veterinary Practice, 66, 113–116.

Friend SC, Stockdale PH, 1980. Experimental Eimeria bovis infection in calves: a histopathological study. Canadian journal of comparative medicine ,44(2), 129–40.

Funk CD, 2001. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science, 294(5548), 1871-5.

Furuhashi M, Hotamisligil GS, 2008. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nature reviews Drug discovery,7(6), 489-503.

Furuta GT, Turner JR, Taylor CT, Hershberg RM, Comerford K, Narravula S, 2001. Hypoxia-inducible factor 1-dependent induction of intestinal trefoil factor protects barrier function during hypoxia. Journal of Experimental Medicine, 193, 1027 –34.

Ghanem MM, Radwaan ME, Moustafa AMM, Ebeid MH, 2008. Comparative therapeutic effect of toltrazuril, sulphadimidine and amprolium on Eimeria bovis and Eimeria zuernii given at different times following infection in buffalo calves (Bubalus bubalis). Preventive veterinary medicine, 84(1-2), 161-70.

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), 3551-6.

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), 545-51.

Gregory MW, 1990. Pathology of coccidial infections. Coccidiosis of man and domestic animals. Boca Raton (FL): CRC Press, 240.

Grove-white D, 2007. Practical intravenous fluidtherapy in the diarrhoeic calf. In practice, 29, 404-8.

Gulersoy E, Ok M, Yildiz R, Koral E, Ider M, Sevinc M, Zhunushova A, 2020. Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. Polish Journal of Veterinary Sciences, 211-9.

Guzelbektes H, Coskun A, Sen I, 2007. The relationship of dehydration degree with base excess and anion gap in dehydrated calves with diarrhoea. Bull Vet Inst Pulawy, 51, 73-80.

Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, İkizceli İ, Akdur O, 2014. The value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. Surgery today,44(11), 2072-6.

Hammond DM, Andersen FL, Miner ML 1963. The occurrence of a second asexual generation in the life cycle of Eimeria bovis in calves. Journal of Parasitology, 49, 428–34.

Hammond DM, Bowman GW, Davis LR, Simms BT, 1946. The endogenous phase of the life cycle of Eimeria bovis. The Journal of Parasitology, 32(4), 409-27.

Hammond DM, Ferguson DL, Miner ML, 1960. Results of experiments with nitrofurazone and sulfamethazine for controlling coccidiosis in calves. Cornell Veterinarian, 50, 351-62.

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

Heath HL, Blagburn BL, Elsasser TH, Pugh DG, Sanders LG, Sartin EA, Steele B, Sartin JL, 1997. Hormonal modulation of the physiologic responses of calves infected with Eimeria bovis. American Journal of Veterinary Research, 58, 891–896.

Heller MC, Chiwerge M, 2018. Diagnosis and treatment of infectious enteritis in neonatal and juvenile ruminants.Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 34, 101-117.

Holmes IV JH, Lieberman JM, Probert CB, Marks WH, Hill ME, Paull DL, Guyton SW, Sacchettini J, Hall RA, 2001. Elevated intestinal fatty acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: a preliminary analysis. Journal of Surgical Research,100(2), 192-6.

Hotamisligil GS, 2006. Inflammation and metabolic disorders. Nature, 444(7121), 860.

Huo R, Liu H, Chen J, Sheng H, Miao L, 2021. Serum HMGB1 level is correlated with serum I-FABP level in neonatal patients with necrotizing enterocolitis. BMC pediatrics, 21(1), 1-7.

Hwang SW, Kim JH, Lee C, Im JP, Kim JS, 2018. Intestinal alkaline phosphatase ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 4-dependent pathway. European journal of pharmacology, 5;820, 156-66.

Ider M, Naseri A, Ok M, Gulersoy E, Bas TM, Uney K, Parlak TM, Abdelaziz A, 2022. Serum sRAGE and sE-selectin levels are useful biomarkers of lung injury and prediction of mortality in calves with perinatal asphyxia. Theriogenology.

Ider M, Naseri A, Ok M, Uney K, Erturk A, Durgut MK, Parlak TM, Ismailoglu N, Kapar MM, 2021. Biomarkers in premature calves with and without respiratory distress syndrome. Journal of Veterinary Internal Medicine, 35(5), 2524-33.

Işık N, Ekici ÖD, 2017. Prevalence of Eimeria spp. in diarrhoeic calves. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 33(3), 158-162.

Ivanov AI, Nusrat A, Parkos CA, 2004. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. In Novartis Found Symp Vol. 263, 115-124.

Jolley WR, Bardsley KD, 2006. Ruminant coccidiosis. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 22, 613-621.

Jonsson NN, Piper EK, Gray CP, Deniz A, Constantinoiu CC, 2011. Efficacy of toltrazuril 5% suspension against Eimeria bovis and Eimeria zuernii in calves and observations on the associated immunopathology. Parasitology research,109(1), 113-28.

Kampanatkosol R, Thomson T, Habeeb O, Glynn L, DeChristopher PJ, Yong S, Jeske W, Maheshwari, A, Muraskas J, 2014. The relationship between reticulated platelets, intestinal alkaline phosphatase, and necrotizing enterocolitis. Journal of pediatric surgery, 49(2), 273-6.

Kanda T, Tsukahara A, Ueki K, Sakai Y, Tani T, Nishimura A, Yamazaki T, Tamiya Y, Tada T, Hirota M, Hasegawa J, 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.

Kasari TR, 1999. Metabolic acidosis in calves. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 15(3), 473-86.

Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD, 2000. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. Veterinary Record, 147, 593-598

Kowalik S, Zahner H, 1999 Eimeria separata: method for the excystation of sporozoites. Parasitology Research, 85(6), 496–9.

Köse Sİ, Maden M, 2013. Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, (2), 30-7.

Kühn F, Adiliaghdam F, Cavallaro PM, Hamarneh SR, Tsurumi A, Hoda RS, Munoz AR, Dhole Y, Ramirez JM, Liu E, Vasan R, 2020. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging. JCI insight, 26, 5(6).

Lallès JP, 2010. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. Nutrition reviews, 68(6), 323-332.

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

Lal-Nag M, Morin PJ, 2009. The claudins. Genome biology, 10(8), 1-7.

Lameris AL, Huybers S, Kaukinen K, Mäkelä TH, Bindels RJ, Hoenderop JG, Nevalainen PI, 2013. Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. Scandinavian journal of gastroenterology, 48(1), 58-69

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.

Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A, 2006. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. Current opinion in gastroenterology, 22(2), 85-89.

Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC, 2021. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. The American Journal of Emergency Medicine, 45, 269-79.

Levine N, 1973. Protozoan parasites of animals and man. 2nd edition. Minneapolis (MN): Burgess Publishing Company, 164–86.

Levine ND, 1985. Veterinary Protozoology. Ames: Iowa State Univ Press.

Lin J, Holzman IR, Jiang P, Babyatsky MW, 1999. Expression of intestinal trefoil factor in developing rat intestine. Biology of the Neonate, 76, 92–7.

Lindsay DS, Dubey JP, Fayer R, 1990. Extraintestinal stages of Eimeria bovis in calvesand attempts to induce relapse of clinical disease. Veterinary Parasitology, 36(1–2), 1–9.

Lu Z, Ding L, Lu Q, Chen YH, 2013. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. Tissue barriers, 1(3), 24978.

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

Marquardt WC, Senger CM, Seghetti L, 1960. The effect of physical and chemical agents on the oocyst of Eimeria zurnii (protozoa, coccidia). The Journal of Protozoology, 7(2), 186–9.

Martínez-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, 2012. Exogenous alkaline phosphatase treatment complements endogenous enzyme protection in colonic inflammation and reduces bacterial translocation in rats. Pharmacological research, 66(2), 144-53.

McDougald LR, 1978. Monensin for the prevention of coccidiosis in calves. American Journal of Veterinary Research, 39(11), 1748-9.

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), 654-659.

Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M, 2009. Probiotic mixture VSL# 3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. American journal of physiology-Gastrointestinal and liver physiology, 296(5), 1140-9

Millán JL, 2006. Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology. John Wiley & Sons.

Mitchell ESE, Smith RP, Ellis-Iversen J, 2012. Husbandry risk factors associated with subclinical coccidiosis in young cattle. Veterinary Journal, 193, 119–123.

Molnár K, Vannay Á, Szebeni B, Bánki NF, 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.

Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K, 1989. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. The Journal of Immunology, 143(4), 1366-71.

Mundt HC, Bangoura B, Mengel H, Keidel J, Daugschies A, 2005. Control of clinical coccidiosis of calves due to Eimeria bovis and Eimeria zuernii with toltrazuril under field conditions. Parasitology research, 97(1), 134-42.

Mundt HC, Dittmar K, Daugschies A, Grzonka E, Bangoura B, 2009. Study of the comparative efficacy of toltrazuril and diclazuril against ovine coccidiosis in housed lambs. Parasitology research, 105(1), 141–50.

Nagy Szakál D, Győrffy H, Arató A, Cseh Á, Molnár K, Papp M, Dezsőfi A, Veres G, 2010. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. Virchows Archiv, 456(3), 245-50.

Nakov R, Velikova T, Nakov V, Gerova V, Tankova L, 2019. Trefoil Factor 3 is Highly Predictive of Complete Mucosal Healing Independently and in Combination with C-Reactive Protein in Patients with Ulcerative Colitis. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases, 28(2).

Neu J, 2005. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta paediatrica, 94, 100-105.

Ng EW, Poon TC, Lam HS, Cheung HM, Ma TP, Chan KY, Wong RP, Leung KT, Lam MM, Li K, 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), 1111-8.

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, 1;66(2), 223-32.

Niewold TA, Meinen M, Van der Meulen J, 2004. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. Research in veterinary science, 1;77(1), 89-91.

Nisar M, Khan JA, Khan MS, Khan IA, 2009 Prevalnce of coccidiosis in dogs a long with haematogical alterations as a results of chemotherapeutic trial. Pakistan Veterinary Journal, 29, 138-40.

Norton CC, 1986. Coccidia of the domestic goat Capra hircus, with notes on Eimeria ovinoidalis and E. bakuensis (syn. E. ovina) from the sheep Ovis aries. Parasitology, 92(Pt 2), 279–89.

Ocal N, 2016. Nervöz Koksidiyozis. Turkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics, 2(1), 63-67.

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, Güler L, Turgut K, Ok Ü, Şen I, Gündüz IK, Birdane MF, Güzelbekteş H, 2009. The studies on the aetiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of Escherichia coli strains by multiplex PCR. Zoonoses and Public Health,56(2), 94-101.

Ok M, Yildiz R, Hatipoglu F, Baspinar N, Ider M, Üney K, Ertürk A, Durgut MK, 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.

Oldenburger IB, Wolters VM, Kardol-Hoefnagel T, Houwen RH, Otten HG, 2018. Serum intestinal fatty acid–binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease. Apmis, 126(3), 186-90.

Omole OO, Nappert G, Naylor JM, Zello GA, 2001. Both L-and D-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves. The Journal of nutrition, 131(8), 2128-31.

Oshima T, Miwa H, Joh T, 2008. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. Journal of gastroenterology and hepatology, 23, 146-150.

Park SY, Kim JY, Lee SM, Chung JO, Seo JH, Kim S, Kim DH, Park CH, Ju JK, Joo YE, Lee JH, 2018. Lower expression of endogenous intestinal alkaline phosphatase may predict worse prognosis in patients with Crohn's disease. BMC gastroenterology, 18(1), 1-6.

Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW, 2012. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. The American journal of pathology, 180(2), 626-35.

Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF, 2003. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. Clinical biochemistry, 36(7), 529-35.

Philippe P, Alzieu JP, Taylor MA, Dorchies P, 2014. Comparative efficacy of diclazuril (Vecoxan®) and toltrazuril (Baycox bovis®) against natural infections of Eimeria bovis and Eimeria zuernii in French calves. Veterinary parasitology, 206(3-4), 129-37.

Pontell L, Sharma P, Rivera LR, Thacker M, Tan YH, Brock JA, Furness JB, 2011. Damaging effects of ishcemia/reperfusion on intestinal muscle. Cell and Tissue Research, 343 (2), 411-9.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, 2007. Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses. London, England: WB Saunders Company.

Rakhshandehroo E, Nazifi S, Razavi SM, Ghane M, Alavi AM, 2013. Caprine coccidiosis: the effects of induced infection on certain blood parameters. Veterinarski Arhiv, 83, 623-31.

Reppert JF, Kemp R, 1972. Nervous coccidiosis. Iowa State University Veterinarian, 34(1), 3.

Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, Di Padova F, 1994. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. The FASEB Journal, 8(2), 217-225.

Riggle KM, Rentea RM, Welak SR, Pritchard Jr KA, Oldham KT, Gourlay DM, 2013. Intestinal alkaline phosphatase prevents the systemic inflammatory response associated with necrotizing enterocolitis. journal of surgical research, 180(1), 21-26.

Rose BD, 1984."Clinical physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders,"2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Rose ME, Wakelin D, 1990. Immunity to coccidiosis. In: Long PL, editor. Coccidiosis of man and domestic animals. Boca Raton (FL): CRC Press, 191.

Sahin E, Nursoy H, 2017. Ruminantlarda İyonofor ve Mayaların Kullanımları ve Etkileri. Turkiye Klinikleri Journal of Animal Nutrition and Nutritional Diseases-Special Topics, 3, 181-9.

Saliba KJ, Kirk K, 2001. Nutrient acquisition by intracellular apicomplexan parasites: staying in for dinner. International Journal for Parasitology, 31(12), 1321–30.

Saltiel AR, Kahn CR, 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 414(6865), 799.

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

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, 75-80.

Sen I, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD, 2009. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. Journal of the American Veterinary Medical Association, 234(7), 926-34.

Seo YM, Lin YK, Im SA, Sung IK, Youn YA, Hospital SS, College CM, 2021. Interleukin 8 may predict surgical necrotizing enterocolitis in infants born less than 1500 g. Cytokine,137, 155343.

Serhan CN, 2007. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. Annu. Rev. Immunol, 25, 101-137.

Shaaban AI, Alfqy OA, Shaaban HM, A-Maqsoud YH, Assar EH, 2021. Potential role of serum intestinal fatty acid-binding protein as a marker for early prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 26(6), 393.

Sikora M, Chrabąszcz M, Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Olszewska M, Rudnicka L, 2019. Claudin-3–a new intestinal integrity marker in patients with psoriasis: association with disease severity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 33(10), 1907-12.

Soulsby EJL, 1986. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. 7th ed, Bailliere, Tindall.

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(7), 575-9.

Stefanutti G, Pierro A, Parkinson EJ, Smith VV, 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 QL, Van der Hoven B, Tuinebreijer WE, Verhofstad MH, Pickkers P, Van Lieshout EM,Van Waes OJ, 2021. Intestinal fatty acid binding protein as a predictor for intra-abdominal pressure-related complications in patients admitted to the intensive care unit; a prospective cohort study (I-Fabulous study). Journal of Critical Care, 63, 211-7.

Strimbu K, Tavel JA, 2010. What are biomarkers?. Current Opinion in HIV and AIDS, 5(6), 463.

Szakál DN, Győrffy H, Arató A, Cseh Á, Molnár K, Papp M, Veres G, 2010. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. Virchows Archiv, 456(3), 245-250.

Şen İ, Turgut K, Naseri A, 2021. Asid-baz bozuklukları ve ishalli buzağılarda metabolik asidozis. Şen İ, editör. Çiftlik Hayvanlarında Sıvı ve Elektrolit Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 1-5.

Tamura A, Hayashi H, Imasato M, Yamazaki Y, Hagiwara A, Wada M, Tsukita S, 2011. Loss of claudin-15, but not claudin-2, causes Na+ deficiency and glucose malabsorption in mouse small intestine. Gastroenterology, 140(3), 913-23.

Tamura A, Kitano Y, Hata M, Katsuno T, Moriwaki K, Sasaki H, Tsukita S, 2008. Megaintestine in claudin-15–deficient mice. Gastroenterology, 134(2), 523-34.

Taniguchi Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mikami J, Miyazaki Y, Tanaka K, Makino T, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Doki Y, 2018. Prognostic value of trefoil factor 3 expression in patients with gastric cancer. World journal of surgery, 42(12), 3997-4004.

Tavassoli M, Dalir-Naghadeh B, Valipour S, Maghsoudlo M, 2018. Prevalence of gastrointestinal parasites in water buffalo (Bubalus bubalis) calves raised with cattle in smallholder farming system in the Northwest of Iran. Acta Veterinary Eurasia, 44, 6-11.

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), 14-9.

Tran CP, Cook GA, Yeomans ND, Thim L, Giraud AS, 1999. Trefoil peptide TFF2 (spasmolytic polypeptide) potently accelerates healing and reduces inflammation in a rat model of colitis. Gut, 44(5), 636-42.

Tuğlu B, Uysal S, 2011. Fatty acid binding proteins. Türk Klinik Biyokimya Derg, 9(1), 31-8.

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), 379-87.

Turgut K, Ok M, 1997. Veteriner Gastroenteroloji. Semptomdan Teşhise. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Bahçıvanlar Basım San. A.Ş, 362-80.

Turgut K, 2000. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhiş (2. Baskı). Editör: Turgut, K. Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ. Konya. 79-367.

Turksen K, Troy TC, 2004. Barriers built on claudins. Journal of cell science, 117(12), 2435-47.

Tyzzer EE, 1929. Coccidiosis in gallinaceous birds. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 10, 269–383.

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.

Veerkamp JH, Van Moerkerk HTB, 1993. Fatty acid-binding protein and its relation to fatty acid oxidation. In Cellular Fatty Acid-Binding Proteins II, 101-106.

Waggoner JK, Cecava MJ, Kazacos KR, 1994. Efficacy of lasalocid and decoquinate against coccidiosis in naturally infected dairy calves. Journal of Dairy Science, 77(1), 349-53.

Wang Y, Liang K, Kong W, 2019. Intestinal trefoil factor 3 alleviates the intestinal barrier function through reducing the expression of TLR4 in rats with nonalcoholic steatohepatitis. Archives of medical research, 50(1), 2-9.

Weilhammer DR, Rasley A, 2011. Genetic approaches for understanding virulence in Toxoplasma gondii. Briefings in functional genomics, 10(6), 365-73.

Wilson EA, Green RA, 1985. Clinical analysis of mixed acid- base disturbances. Comp. Cont. Ed. pract. Vet.

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.

Yang J, Syed F, Xia Y, Sanyal AJ, Shah VH, Chalasani N, Zheng X, Yu Q, Lou Y, Li W, 2021. Blood Biomarkers of Intestinal Epithelium Damage Regenerating Islet-derived Protein 3α and Trefoil Factor 3 Are Persistently Elevated in Patients with Alcoholic Hepatitis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 45(4), 720-31.

Yıldız İB, Ok M, 2022. Evoluation of selected intestinal damage biomarkers to determine intestinal damage in dogs with isosporosis. Magyar Allotorvosok Lapja, 144, 101-13.

Yildiz R, Ok M, Ider 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.

Yildiz RA, Ok M, Ider M, Akar A, Naseri A, Koral ER, 2019. The changes in biomarkers for necrotising enterocolitis in premature calves with respiratory distress syndrome. Veterinární medicína, 26;64(10), 440-7.

Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Schulzke JD, 2007. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. Gut, 56(1), 61-72.

Zenger S, Demir Piroğlu I, Çevik A, Özcabı Y, Fakıoğlu D, Senol M, Altıntaş MM, Bildik N, Yücel T, 2021. The importance of serum intestinal fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery,1;27(3), 278-83.