T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ DOĞAN BUZAĞI İSHALLERİNDE YANGI MEDİATÖRLERİNİN *(*TNF-*α*, İNTERLEÜKİN *1,6)* VE ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Yusuf BAZYEL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(VETERİNER PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK

VAN-2022

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ DOĞAN BUZAĞI İSHALLERİNDE YANGI MEDİATÖRLERİNİN *(*TNF-*α*, İNTERLEÜKİN *1,6)* VE ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Yusuf BAZYEL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(VETERİNER PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK

VAN-2022

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2021-8070 numaralı proje olarak desteklenmiştir

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalında Veteriner Hekim Yusuf BAZYEL tarafından hazırlanan "Yeni Doğan Buzağı İshallerinde Yangı Mediatörlerinin (TNF-α, interlökin 1, 6) Ve Antioksidan Seviyelerinin Araştırılması.*"* adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/01/2022

Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cumali ÖZKAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Emre Ekin ERKILIÇ
Kafkas Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum ***"Yeni doğan buzağı ishallerinde yangı mediatörlerinin (TNF-α, interlökin 1,6) ve antioksidan seviyelerinin araştırılması"*** başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yusuf BAZYEL

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Tüm akademik çalışmalarım sırasında ilgisini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, değerli bilim insanı danışmanım Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yılduray BAŞBUĞAN a, manevi desteğini esirgemeyen, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖZBEK ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürü borç bilir, bana her konuda desteğini sunan aileme ve dostlarıma ayrıca kuzenim Faysal DOĞRU ya teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Bazyel Y. Yeni doğan buzağı ishallerinde yangı mediatörlerinin *(*TNF-*α,* İnterleükin *1 ,6)* ve antioksidan seviyelerinin araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalık Anabilim Dalı, Yüksek lisans Tezi, Van, 2022. Bu çalışmanın amacı yeni doğan buzağı ishallerinde yangı mediatörlerinin *(TNF-α, İnterleükin 1, 6)* ve antioksidan seviyelerinin araştırılması. Bu amaçla 10 yeni doğan ishalli buzağıda Tedaviye öncesi (0.gün), tedaviden sonrası (7. ve 21. günler) de laboratuvar muayeneler için kan örnekleri alındı. Yapılan çalışmalar sonucu tedavi sonrası 7. gün ve 21. gün TOS ve TAS seviyesi 0 güne göre anlamlı olarak artış görülmüştür ($p<0.05$). IL-1 ve IL-6 seviyeleri, tedavi öncesi (0. gün), tedavi sonrası 7. ve 21. günlere göre istatistiki ($p<0.05$) olarak yüksek olduğu belirlendi. TNF-α seviyeleri, tedavi sonrası 7. ve 21. günler ile tedavi öncesine göre (0. gün) istatistiki ($p>0.05$) olarak yüksek olduğu istatistiki fark belirlenmedi. RBC, 0. gün ile 7 gün arasında anlamlı ($p<0,05$) bir artış tespit edildi. 21. güne göre ise herhangi bir istatistik fark belirlenmedi. HTC değerleri 0. gün ile 7. ($p<0,001$) ve 21 ($p<0,05$) günler arasında, HGB değerleri 0. gün ile 7. gün ($p<0,001$) arasında istatistiki fark belirlendi. Diğer parametrelerde herhangi bir istatistiki fark ($P>0,05$) belirlenmedi. Sonuç olarak yeni doğan ishalli buzağılarda tedavi öncesi (0.gün) TAS ve TOS değerleri tedavi sonrası (7, 21.gün) göre istatistiki olarak düşük olduğu, IL-1, IL-6 seviyelerinde belirgin tedavi sonrasında azaldığı, TNF-α seviyesinde ise tedavi öncesinde yüksek iken düştüğü görüldü. Bu sonuçlara göre neonatal buzağı ishallerinde bu parametrelerin önem arz edebileceği,

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Hematoloji, Buzağı, Mediatör, Yangı.

ABSTRACT

Bazyel Y. Investigation of fire mediators (TNF-α, Interleukin 1,6) and antioxidant levels in newborn calf diarrhea. Van Yüzüncü Yıl University Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Internal Medicine, Master's Thesis, Van, 2022. The aim of this study is to investigate the inflammatory mediators (TNF-α, Interleukin 1, 6) and antioxidant levels in newborn calf diarrhea. For this purpose, blood samples were taken from 10 newborn calves with diarrhea before the treatment (day 0), and after the treatment (days 7 and 21) for laboratory examinations. As a result of the studies, TOS and TAS levels increased significantly on the 7th and 21st days after treatment compared to day 0 ($p<0.05$). IL-1 and IL-6 levels were found to be statistically higher ($p<0.05$) compared to pre-treatment (day 0), post-treatment 7th and 21st days. TNF-α levels were statistically higher ($p>0.05$) on the 7th and 21st days after treatment and before treatment (day 0). A significant ($p<0.05$) increase in RBC was detected between day 0 and day 7. No statistical difference was determined according to the 21st day. A statistical difference was determined between the HTC values on day 0 and 7 ($p<0.001$) and 21 ($p<0.05$), and the HGB values between day 0 and day 7 ($p<0.001$). No statistical difference ($P>0.05$) was found in other parameters.

As a result, TAS and TOS values before treatment (day 0) in newborn calves with diarrhea were statistically lower than after treatment (days 7, 21), IL-1, IL-6 levels were significantly decreased after treatment, and TNF-α levels were significantly lower. It was observed that while it was high before the treatment, it decreased. According to these results, these parameters may be important in neonatal calf diarrhea,

Keywords: Antioxidant, Hematology, Calf, Mediator, Inflammation.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY…… I

ETİK BEYAN…… II

TEŞEKKÜR…….. III

ÖZET…….. IV

ABSTRACT……..... V

İÇİNDEKİLER…… VI

SİMGELER VE KISALTMALAR……. VII

TABLOLAR LİSTESİ…… IX

1 GİRİŞ……. 1

2 GENEL BİLGİLER…… 3

2.1. Neonetal Dönem…… 3

2.2. İahal…….. 3

2.3. Buzağı ishallerinin Nedenleri…… 3

2.3.1. Enfeksiyöz nedenler…… 3

2.3.2. Enfeksiyöz olmayan nedenler…….. 7

2.4. İshalli Buzağılarda Klinik Semptomlar…… 8

2.5. İshalin Patofizyolojisi ……..... 8

2.5.1. Pasif mekanizma ile sıvı kaybı…… 9

2.5.2. Aktif mekanizma ile sıvı kaybı…… 10

2.6. Buzağı İshallerinde Tedavi…… 10

2.7. Korunma…… 11

2.8. Sitokinler……... 12

2.8.1. TNF- **α……** 13

2.8.2. İnterleükin-1…… 14

2.8.3. İnterleükin-6…… 14

2.9. Oksidatif Stres ve Antioksidatifler…….. 16

2.9.1 Serbest radikal kaynakları…….. 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM……... 19

3.1. Gereç…… 19

3.1.1 Hayvan materyali……..... 19

3.2. Yöntem……..... 19

3.2.1. Çalışmada kulanılan cihazlar……... 20

3.2.2. Labaratuar muayaneler…… 20

3.3.3. İstatistik analiz……. 20

4. BULGULAR……. 21
4.1. Klinik Bulgular……. 21
4.2. Hematolojik Bulgular…… 21
4.3. Biyokimyasal Bulgular……. 22
5. TARTIŞMA SONUÇ……. 25
6. KAYNAKLAR…… 28
7. ÖZGEÇMİŞ……. 33
8. EKLER……. 34

SİMGELER VE KISALTMALAR

µg **:** Mikrogram

ALT **:** Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAZ : Bazofil

BUN **:** Kan üre nitrojen

CRP C reaktif Protein

C° : Santigrat derece

cm **:** Santimetre

dk **:** Dakika

dL : Desilitre

ELISA **:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EOZ : Eozinofil

GPx **:**Glutatyon Peroksidaz

Glo : Globülin

HCT : Hematokrit değer

HGB : Hemoglobin

IFAT **:** İndirekt Floresan Antikor Testi

Ig **:** İmmünoglobulin

K.Da : Kilo Dalton

KRE : Kreatinin

IL-1 : İnterleükin -1

IL-2 : İnterleükin-2

IL-4 : İnterleükin-4

IL-6 İnterleükin-6

IL-8 : İnterleükin-8

IL-10 : İnterleükin -10

LYM : Lenfosit

MCHC : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

mg : Miligram

ml : Mililitre

MON : Monosit

NEU : Nötrofil

OIE : Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PLT : Platelet sayısı

RBC : Eritrosit sayısı

SOD **:** superoksit dismutaz

SC : Deri altı

SNT : Serum Nötralizasyon Testi

TNF-α : Timur nekroz faktür alfa

THR : Trombosit sayısı

WBC : Total lökosit sayısı

TABLOLAR

Tablo.1.	Antioksidanlar	17
Tablo.2.	Klinik bulgular	21
Tablo.3.	0. 7. 21. günlerdeki hematolojik bulgular	21
Tablo.4.	0. 7. Ve 21. günlerdeki biyokimyasal bulgular	24

ŞEKİLLER

Şekil-1.	TOS değerleri	22
Şekil-2.	TAS değerleri	22
Şekil-3.	IL-1 değerleri	23
Şekil-4.	IL-6 değerleri	23
Şekil-5.	TNF-α değerleri	23

1. GİRİŞ

Neonatal dönem, doğumdan 28 güne kadar olan zaman dilimidir. Yeni doğanlarda oluşan hastalıkların ve ölümlerin en yaygın yaşandığı dönemdir. Bu zaman diliminde buzağılarda oluşan hastalıklar, Türkiye' de ve Dünya' da önemli maddi kayıplara sebep olmaktadır. Oluşan bu kayıplar neonatal buzağı ölümlerinin yanıda hastalığın giderilmesi için yapılan tedavi giderleri, öretimdeki aksaklıklar eldeki hayvan miktarında azalma ve hayvan refahı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. (Sayber, 2021 ve Fisher, 2017).

Doğum yapısal ve fizyolojik olarak birçok değişikliği barındırmaktadır. Bunlar kalp, solunum, metabolik ve ısı değişiklikleridir. Doğumla birlikte intrauterin ortamdan dış ortamdaki çevre şartlarına uyum sağlaması ve bu süreçte yavruya daha özen gösterilmesi gerekir. Neonatal dönem, buzağıların dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı fizyolojik olarak değişim ve gelişim gösterdiği dönemi ifade eder. Bu dönemde meydana gelen kayıplar hem işletme hem de ülkenin hayvancılık ekonomisi için çok önemlidir (Yüksek, 2017). Buzağılarda ilk 15 gün, septisemi ve ishallerin en sık görüldüğü ve ölümlerin en çok olduğu dönemdir (Topal, 2020). İshal, yeni doğan buzağıların en ciddi sorunlardan biridir. Yeni doğan buzağı ishalleri, kemoterapötik ilerlemelere rağmen, yüksek oranda seyrettiği ve önemli ekonomik kayıplara neden olduğu söylenmektedir (Özkan, 2004, Yüksek, 2013). Çünkü Bu dönemde görülen ishal tabloları buzağıların vücut sıvılarının vücutta yetecek kadar olmasına rağmen, vücuttaki bu sıvıyı regüle edecek mekanizmaları ve kompenzasyon yeteneğinin az olması nedeniyle sıvı-elektrolit kayıplarının diğer dönemlere oranla daha hızlı geliştiği için önem arzeder. (Atçalı ve Yıldız, 2020). Neonatal buzağılarda ishal temel olarak nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz nedenlerle oluşmaktadır. Nonenfeksiyöz nedenler; bakım-besleme koşullarındaki olumsuzluklar, ani hava değişimleri, transport, stres, zehirlenmeler, alerjik nedenler, iz element noksanlıkları ya dapeptidaz enzim noksanlıkları gibi çeşitli kalıtsal hastalıklar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyöz nedenler ise; başlıca bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerden ileri gelmekte ve sıklıkla birlikte görülebilmektedir. Birden fazla etkenin ishal oluşumuna katılabilmesi nedeniyle buzağılarda ishalin patogenezisi oldukça komplekstir (Gültekin, 2017).

Pek çok olguda her iki neden de ishalin oluşumuna birlikte katılabilmektedir; bakteri, virüs, protozoa, çevresel stres ve besleme hataları gibi birden çok sebepten kaynaklan bir hastalık (Karademir, 2001, Merhan, 2016). Hastalığın ölümcül sonuçlarından kaçınmak için hassas buzağıların mümkün olduğu kadar erken tespit edilmesi çok önemlidir (Fisher, 2016). Buzağı İshallerinde tedavi için yapılan harcamalar ve iş gücü ciddi kayıpların oluşmasına neden olmaktadır. Bu kayıpların asgari düzeye indirilmesi hastalık daha meydana gelmeden tedbirler almak ve en kısa sürede uygulamak ile mümkündür. Buzağı İshallerde genellikle olumsuz çevresel faktörleri, zayıf bağışıklık ve enfeksiyöz nedenler işletmelerin verimliliğinin düşmesine neden olur (Akyüz, 2017).

Elektrolit, sıvı ve besin açığı giderildiği sürece ishal olmuş buzağılar süt ile beslenebilir ve hayatta kalırlar. Eğer elektrolit, sıvı ve besin kaybı artarak devam eder ve önlem alınmasa sıvı kaybı sonucu sistemik etkiler ve asidozis şekillenir. Genellikle buzağı ishallerinde metabolik asidozla orantılı olarak potasyum miktarı yüksek bulunurken vücutta total potasyum açığı oluşur. Plazma potasyum iyonlarının yükselmesi ve hücre içi potasyum miktarının azalması sonucu hücre membranlarının potansiyeli bozulur ve bu durum özellikle miyokardı etkileyerek ölüm meydana gelir (Şentürk, 2001). Yapılan bir çalışmada sütten kesilmeden önceki ölümlerin %75'inin ishal sonucu oluştuğu ve çok enfekte sürülerde bu oranın %100'e çıkabildiği ifade edilmektedir (Atçalı ve Yıldız, 2020).

Yenidoğan buzağılarda meydana gelen ishale bağlı olarak oluşan yangı etkilerini belirlemek için yangı mediatörlerinden, TNF-α, İnterleukin 1 (IL-1) ve İnterleukin 6 (IL-6)' nın seviyelerinin tespit edilmesiyle vücutta meydana gelen yangının şiddetinin belirlenmesi ve prognoz açısından önemidir. Ayrıca yangıya bağlı olarak oluşan oksidatif stresin seviyesini de Antioksidantların bakılması yapılan literatür taramalarında kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; buzağılarda ishale bağlı olarak oluşan yangı etkilerini belirlemek için yangı mediatörlerinden TNF-α, İnterleukin 1 (IL-1) ve İnterleukin 6 (IL-6)' nın seviyeleri ve yangıya bağlı olarak oluşan oksidatif stresin seviyesini de tespit edilmesi antioksidantların bakılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Neonatal Dönem

Doğumdan 4. haftaya kadar geçen dönem olarak tanımlanır. Bu dönem hem yapısal hem de fizyolojik olarak birçok değişiklik içermektedir. Bunlar kalp, solunum, metabolik ve ısı değişiklikleridir. Doğumla birlikte intrauterin ortamdan dış ortamdaki çevre şartlarına uyum sağlaması ve bu süreçte yavruya daha özen gösterilmesi gerekir. Neonatal dönemde meydana gelen kayıplar hem işletme hemde ülkenin hayvancılık ekonomisi için önem arz eder (Yüksek, 2017).

2.2. İshal

Evcil hayvanlarda enfeksiyöz nedenler ve nonenfeksiyöz nedenler sonucu oluşan dışkılamanın gereğinden fazla miktarda ve gerekenden daha sulu kıvamda olmasına ishal denir. Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de buzağı ölümlerinin en büyük sebeplerinden bir tanesidir. En yaygın olarak doğumdan itibaren 3-4 hafta ya kadar sıklıkla görülmektedir (Özkan, 2004).

2.3. Buzağı İshallerinin Nedenleri

2.3.1. Enfeksiyoz nedenler

İshalin etiyolojisinde enfeksiyöz nedenlerden; bakteriyel (*Eschericha coli, Clostridium spp., Salmonella spp.* ve *Campylobacter spp*.), paraziter (*Nematod, Cryptosporidium spp*. ve *Coccidia spp*.) ve viruslar (*Rotavirus, IBR, VD-MD virusu, Parvovirus, Calicivirus, Coronavirus*) rol oynar (Gökçe, 2010).

Bakteriler

Neonatal buzağı ishallerinin tümünde *Enterotoxigenic E.coli, Campilobacterler* sebeplerin başında gelir. Bu etkenlerin neden olduğu hastalıklar büyümenin yavaşlaması

ve sürü içindeki bulaşmanın çok yüksek düzeylere de seyir etmesi nedeniyle hem ülke hem de işletmelerde büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadırlar (Alkan, 2004).

Escherichia Coli: Escherichia coli kalın bağırsak florasında bulunan önemli fakültatif anaerob bakterilerden biridir (Gelen, 2014). *E. coli*'nin hayvan türlerine göre değişik serotipleri olup ve bu serotiplerin de farklı patojenik özelliklerde olduğu bilinmektedir (Gülhan, 2003). Hayvanların bağırsaklarında hastalık yapan *E. coli* suşlarının adlandırılması; ishal oluşturan (diyarejenik) *E. coli* (*DEC*)'olarak isimlendirilir. İntestinal patotipler: enterotoksijenik *E. coli (ETEC*), enteropatojenik *E. coli (EPEC*), *Vero*- veya *Shiga*-toksin üreten *E. coli (VTEC* veya *STEC*), enterohemorajik *E. coli (EHEC*), enteroagregatif *E. coli (EAEC*), enteroinvaziv *E. coli (EIEC*) diffuzaderent *E. coli (DAEC)* (Omeroviç 2017).

Yenidoğan buzağılarda septisemi hastalıklarına en çok katılan mikroorganizma *E. Coli* dir ve hayvana en çok zarar veren *K99 suşu* olduğu bilinmektedir. Üç günlük yaştan küçük buzağılardan izole edilen en yaygın patojeni olmaya devam etmektedir (Romanowski, 2017). Bulaşma, genellikle dışkı ile kontamine olmuş yem ve materyallerin, yenilmesi ile meydana gelir, ayrıca omfalojen, aerojen yolla ile hayvanları enfekte edebilmektedir. (Karademir, 2001).

Salmonella: Salmonella türlerinin sebep olduğu hastalığa *salmonellozis* denilmekte ve halk sağlığı yönünden büyük önem arz etmektedir (Tan, 2012). *Enterobacteriaceae* familyasında bulunan *Salmonella spp.* fakültatif intrasellüler patojen bir bakteri olup, makrofajlara, dendritik ve epitelyal hücrelere invaze olabilmekte ve *bütün Salmonella spp*. patojen olarak kabul edilmektedir. *Salmonella* türleri; tifo (enterik), paratifo hastalıkları ile bakteriyemi, septisemi benzeri hastalıklara neden olması neticesinde büyük oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmasının yanında , *Salmonella spp* ile kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerin alınması sonucu hafif yada şiddetli gıda zehirlenmelerin de olduğu bilinmektedir. *Salmonella* hayvanlarda hastalık oluşturmadan bağırsak florasının bireyi olarak kabul edilmektedir ve bunlar *Salmonella* taşıyıcısıdırlar (Yıldırım, 2016).

Clostidium Perfinges: Clostridium bakterileri sığırların normal bağırsak florasında bulunur. Organizmanın bağırsakta bulunması, hastalıklara neden olmak için yeterli değildir. Ürettiği toksinler hayvanlarda hastalık yapar. Clostriadial toksinler, 4 büyük toksin, yani alfa (CPA), beta (CPB), epsilon (ETX) (Rood, 1998), üretimine göre 5 toksinotipe (A, B, C, D ve E) sınıflandırılır. Cl. perfringens, ölümcül toksinler de dâhil olmak üzere 15 toksine kadar üretebilir (Yimer, 2015).

Campylobacter: Campylobacter cinsine ait bir bakterinin ilk açıklaması 19. yüzyılın sonunda Theodore Escherich'e atfedilir. Campylobacter, hayvanların patojen ve komensal organizması olarak uzun zamandır bilinir ve dünyadaki insanlardaki bakteri gastroenteritinin en yaygın nedenlerinden biridir. , birçok batı sanayileşmiş ülkede bakteriyel gastrointestinal hastalığın en yaygın nedenidir. Campylobacter'in hiçbir belirtiye neden olmadığı diğer birçok hayvanın aksine Campylobacter türleri, özellikle *C. jejuni* buzağılarda ishale neden olabilir. Buzağılarda enteritise katkıda bulunma potansiyel Campylobacter riskine ilaveten, buzağılar Campylobacter spp. için bir rezervuar görevi görebilir. Doğrudan temas yoluyla veya gıda ve suya dışkı kontaminasyonu yoluyla insan enfeksiyonu kaynağı olabilir. Campylobacter türleri, özellikle de buzağıların bağırsak yolunda bulunur. Büyük buzağı çiftliklerinde ilk üç ay boyunca buzağılarda *C. jejuni*'nin yaygınlığı Danimarka'da yapılan bir araştırmada, 24 sığır sürüsüne 20'si bulaştırılmış ve genç hayvanlar, yaşlı hayvanlara göre daha yüksek bir prevalansa sahiptir. (Yimer, 2015).

Parazitler

Criptosporodialar: *Cryptosporidiidae* familyasından, *Cryptosporidium* cinsinden protozoa'dır Sürüngenlerin, kuşların ve memelilerin sindirim sisteminde ve hindilerin solunum yollarında bulunurlar. Kriptosporidia, kobaylarda ve domuzlarda subklinik enterik enfeksiyonlara neden olur ve insanlarda, tüylü hayvanlarda ve buzağılarda akut ishale neden olduğu veya katkıda bulunduğu şüphesi vardır. Son raporlar kriptosporidinin Diyare ile ilişkili en yaygın bulaşıcı ajanlardan biridir. (Moon, 1981). Değişik ülkelerde yapılan çalışmada c*riptosporidium* türlerinin yenidoğan buzağı ishallerinin önemli sebebi olduğu ortaya konmuştur ve yeni doğan buzağı ishallerinde *Criyptosporidium* türlerinin %23 ile %52.6 oranında olduğu bilinmektedir (Çitil, 2004*).*

Cryptosporidium parvum buzağı, kuzu ve oğlakların neonatal diyare sendromunda primer etiyolojik ajan olarak tespit edilmiştir (Sevinç, 2004). Hastalığın bulaşması dışkıyla çevreye atılan, dış şartlara dayanıklı ookistlerin ağız yolu ile alınması sonucu olur. Ookistler dezenfektanlara karşı oldukça dirençlidir. Ayrıca aerojen yolla da bulaşma olduğu bildirilmiştir. Hayvanlarda durgunluk iştahsızlık kas titremeleri, abdominal ağrı ve sulu ve kanlı dışkı olabilir (Turgut, 1997).

Eimeria cinsine bağlı türlerin meydana getirdiği hastalığa *Coccidiozis* denir. Her yaştaki sığırlarda görülmekle birlikte özellikle neonatal dönemdeki buzağılarda daha şiddetli enfeksiyonlara ve klinik semptomlara neden olmaktadır. Dünyada neonatal buzağılarda ilk aydan itibaren meydana gelen ishallerde *Eimeria spp*. %21,9 ile %89,8 ve ülkemizde ise bu oran %59-90,8 arasında belirlenmiştir (Çitil, 2004). *Eimeria* enfeksiyonu özellikle büyük süt işletmelerinin en çok etkilendiği ve işletmede kayba sebep olan bir hastalıktır. Özellikle işletmedeki danalar enfeksiyona daha predispozedir. Buzağıların sütten kesilme döneminde enfeksiyona yakalanma riski daha yüksektir. Enfeksiyonun yaygınlığı sütten kesim sonrası buzağıların toplu halde meraya bırakılmalarını takiben artmaktadır. Tüm bunların yanında coccidiosis hayvanların toplu olarak bulunduğu işletmelerde daha şiddetli bulunur (Aktaş, 2008).

Viruslar

Viruslar, hücre organellerine ve bir hücre yapısına sahip olmayan; basit yapılı, zorunlu hücre içi organizmalardır. Genetik materyal olarak *RNA* veya *DNA,* dan yalnızca birini taşırlar (Diker, 2005). Viruslar kendi kendilerine protein sentezi gerçekleştiremezler. Hata bazıları nükleik asit replikasyonu dahi gerçekleştiremez. Bu yüzden nükleik asitlerinin replikasyonu ve yapısal proteinlerinin sentezi için konakçı hücrelerinin replikasyon ve sentez mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Replikasyonları sırasında konak hücrelerinin biyokimyasal mekanizmalarından faydalandıkları için hücrenin protein sentezi fonksiyonunu bozarak hücrenin hasarlanmasına ve ölümüne sebep olurlar (Dal Pozzo ve ark. , 2014).

Bovine Rotavirus: *Bovine Roravirus (BRV)* enfeksiyonu buzağının bağışıklık düzeyi, yaşı, hayvana bulaşan virüs sayısı ve virusun türüne göre değişir. Genç ve ağız

sütünü yeterince almamış buzağıda hastalık daha çabuk ve daha şiddetli olur. *BRV* enfeksiyonların da semptomlar; İshal çok sulu, mukuslu ve kanlıdır. Enfeksiyonun ilk evresinde yüksek ateş, sonra normalleşen vücut ısısı ile karakterizedir. Hayvan ağırlığında azalma, tüylerde düzensizlik ve keçeleşme görülür. Sıvı kaybı ve sıvı elektrolit dengesizliği sonucu hayvanda hipovolemik şok ve ölüm ile karakterizedir. Hastalığın teşhişi dışkıda virüs, virüs suşlarının veya virusa ait antijenlerin görülmesi konulur. Bu virüslerin hücre kültürlerinde üremeleri zor olduğu için hücre kültürü teşhisinde nadir kullanılır. *BRV* hastalığının tanısında en çok kulanılan yüntem *ELISA*, ters pasif hemaglutinasyon ve polyacrylamide gel electrophoresis (*PAGE*) olduğu söylenmiştir (Alkan, 1988).

Bovine Coronovirusu: Coronoviruslar 5-21 günlük buzağılarda ince bağırsak ve kolonda, yüksek mortolite ile seyreden akut ishalle karakterize yangıya yol açar. Enfenksiyonun bulaşması fekal-oral yolla olur. Asite dayanıklı olan virüse ince bağırsak ve kolon epitel hücreleri çok duyarlıdır. Bunların ince bağırsak villuslarında meydana getirdiği hasarlar, *rotavirusların* oluşturduğundan çok daha fazladır. Hasta hayvanlarda bitkinlik, iştahsızlık sarı renkte inatçı ishal görülür. İshal birkaç gün devam ederek sıvı kaybı ve dolaşım yetmezliğine yol sebep olur. Mortalite %50 ye kadar çıkabilir. Hastalığı atlatanlarda, enfeksiyona karşı bağışıklık şekillenir (Turgut ve Ok, 1997).

2.3.2. Enfeksiyöz olmayan nedenler

Yeni doğan buzağılarda görülen ishal vakalarında anne ve yavruya ait besleme yetersizliği, çevre şartlarındaki hijyenik tedbirlerin elverişsiz olması kolostrumun yeterince ya da hiç verilmemesi, bakım ve A, D ve E vitamini noksanlıkları buzağıları hastalığa karşı predispoze eden faktörlerdir. Belirtilen bu olumsuz faktörler ne yazık ki ülkemiz hayvancılığı için belli başlı sorunlardır (Kocabatmaz, 1988). Buzağı ishallerinde enfeksiyöz olmayan nedenler aşağıda verilmiştir, ani hava değişimleri, bir yerden bir yere nakil, stres, bağışıklıktaki eksiklikler, beslenmeye bağlı hastalıklar, zehirlenme durumları, alerjenler ve iz element eksiklikleri.

Hayvanlar için barınağın önemini arz eden detaylardan biri de, yapılan istatistikler neticesinde, iyi koşullar altında barınan buzağıları ölüm oranlarının % 8,5

kadar düştüğü ve kötü barınak koşulları altında olan buzağılarda bu oranın % 67, ye kadar yükselmiş (Kozat, 2007). Farklı yaş grubunda bulunan hayvanların ayrı ayrı barınaklarda yetiştirilmeleri birçok bakımdan önemlidir. Yaşlı hayvanlarda gizli kalan birçok hastalık ve parazitlerin genç hayvanlara geçmesi birlikte barındırmada kolaylıkla gerçekleşir. Ayrıca yaşlı hayvanların barınaklarının sıcaklık ve rutubeti buzağıların sağlığı bakımından uygun değildir. Kışın ahır kapılarının ve pencerelerinin açılması soğuk hava ve cereyana maruz kalma buzağıları olumsuz yönde etkiler. Çevre hayvanda stres yaparak alınan bir enfeksiyona karşı hayvanın savunma yeteneğini etkiler. Bu şekilde yapılan barınma koşullarında hastalıkların görülme oranında artışlar şekillenecektir (Tüzemen, 2013).

2.4. İshalli Buzağılarda Klinik Semptomlar

Klinik semptomlar bağırsakta meydana gelen bozukluğun niteliğine, hastalık oluşturan etkene, ishalin şideti ve süresine, hayvanın yaşına ve oluşan doğal bağışıklığa göre farklılık gösterir. İshalli hayvanın aşırı miktarda sıvı ve elektrolit kaybetmesi sonucu dehidrasyon ve asidozis şekillenmektedir. Bu durumda hayvan süratle ağırlık kaybı, deri elastikiyetinin kaybı, enaftalmus meydana gelir, kandaki sıvı miktar ve kanın hacmi azalır, idrar debisi azalır, kan hacminin azalması sonucu hücre içi ve dışı sıvılardaki elektrolit miktarı bozulur. Kasların normal gergin1iği kaybeder ve gevşerler, hayvan ayakta durmakta güçlük çeker, kalp kasındaki elektrolitlein miktarının bozulması sonucu hayvan komaya girer ve ölüm kaçınılmaz olur (Kocabatmaz, 1988).

2.5. İshalin patofizyolojisi

Buzağılarda ishal karakteristik sıvı elektrotik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler;

1. Dehidrasyon ve hemokonsantrasyon,

2 Asidemi,

3. Hipoglisemi,

4. Hiperkalemi

5. Azotemi ile birlikte genellikle normokloremi ve normonatremidir.

Çoğu türlerde ishal metabolik asidozise yol açar. Bazı ishallerde hiperkalemi karekteristik bir bulgudur. Hiperkaleminin nedeni; 1 asidemiyi kompanze etmek için H^+ hücre içine geçerken K^+ extraselüler sıvıya geçmesi ve 2 renal perfüzyon azalması azotemi ve potasyomun renal eksresyonundaki azalmasıdır. (Akyüz 2017).

2.5.1 Pasif mekanizma ile sıvı kaybı

Permeabilite değişikliği: Bağırsak mukoza permeabilitesinin azalması, villus kaybı ve vilusların hasara uğraması mukozalarda permeabilite değişikliğine neden olarak geçirgenliğinin azalmasına yol açmaktadır. Permeabilitedeki bir azalma, malabsorbsiyonla sonuçlanır. Viral ve paraziter hastalıklarda ince ve kalın bağırsak villuslarında atrofi gelişir ve buna ilişkin sıvı-elektrolit malabsorbsiyonu meydana gelir. Malabsorbsiyon sonucu sıvı ve besinler emilemez, bağırsağın osmolitesi artar ve sonuçta diyare şekillenir. Ayrıca bağırsakların mukozal hücre membranlarındaki değişiklikler sonrasında permeabilite artışı olur. Hücre membran permeabilitenin artışı enfeksiyonlar sonra meydana gelir. Ayrıca, uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımı sonrasında hücre membranlarında permeabilite artışı şekillenir (Turgut ve Ok, 1997).

Osmotik etki: Bağırsak lümeninde emilemeyen tuzlar veya osmotik aktif maddelerin üretimi sonucu, osmotik basınç artarak refleks yoluyla barsak motilitesi artar ve sıvı kaybına neden olur. Bununla birlikte, karbonhidrat ve proteinler gibi besin maddeleri, bağırsakların proksimal kısmında enzimatik yıkıma uğrayarak çok sayıda osmotik aktif madde açığa çıkarırlar. Açığa çıkan osmotik aktif maddeler, bağırsaklarda osmotik basıncı yükselterek, refleks yoluyla bağırsaklarda hareket artmasına neden olurlar ve böylece ishal meydana gelir. (Turgut ve Ok, 1997).

Bağırsak Motilite Bozukluğu: Son yıllarda ishalin bağırsak yapısının değişmesinin bir sonucu olmayıp, bağırsak içeriğinin osmolitesinin artmasıyla, refleks yoluyla peristalsizmın artması sonucunda şekillendiği ortaya konmuştur. Aynı zamanda,

bağırsak mukozasından salınan vazoaktif maddeler vasıtasıyla bağırsak peristalsizmin artacağı ileri sürülmektedir. Bu durum *Duping sendromu* olarak ta bilinmektedir (Turgut ve Ok, 1997).

2.5.2. Aktif mekanizma ile sıvı kaybı

Gastrointestinal hormonlar çeşitli bakteriyal toksinler ve diğer etkenler bağırsak mukozasındaki enzimleri uyararak aktif sıvı kaybına neden olur. İnce bağırsaklarda elektrolitlerin geçişi, endokrinolojik, nörolojik ve hemodinamik faktörler tarafından kontrol edilir. Hormonlar ve fonksiyon uyarıcılar, bağırsak iyon taşınmasını ve rezorpsiyonunu artırarak veya azaltarak, sekresyonu kontrol altında tutarlar. Glikokortikoidler, minerokortikoidler, prolaktin ve iyon taşınmasını uyarırken, gastrinsekretin, gastro-inhibitorikpolipeptitler, kolesistokinin ve prostoglandinler vazoaktif intestinal sekresyonu artırarak ishale yol açarlar (Turgut ve Ok, 1997).

2.6. Buzağı İshallerinde Tedavi

Genç buzağılarda ishalin önlenmesi ve kontrol stratejileri, hastalık komplekslerinin doğru bir şekilde anlaşılmasına dayanmaktadır (Romanowskı, 2017). Buzağılarda ishal oluştuktan sonra yapılan tedavilerden sonra meydana gelen ölümlere bakıldığında oluşan hipovolemiyi düzeltmek elektrolit ve asit-baz dengesizliğini ortadan kaldırmak ve rutin enerji ihtiyacını gidermek mecburidir. (Yağcı, 2018). Neonatal buzağı ishallerinde tedaviye başlamadan önce prognozun gidişatının olumlu seyredebilmesi için bazı kan parametrelerinin (Hematokrit Değer, Üre ve P) seviyelerinin bilinmesi gerekmektedir. Ortaya çıkan kan parametrelerinin sonuçlarına göre ishal düzeyi belirlenip buna göre tedavi protokolü izlenmeli (Kocabatmaz, 1988). Elde edilen hastalık belirtileri ve veriler göz ününde bulundurulduğunda eksiksiz bir sıvs tedavisinde ekstrasellüler dehidrasyonu, büylece dolaşımdaki kan hacmini, metabolik asidozu, elektrolit balansın sağlanması ve enerji gereksinimlerinin giderilmesi hedeflenmektedir (Güzelbektaş, 2007). Diyare tedavisinde hedefler rehidrasyon ve metabolik asidozun düzeltilmesidir (Koch 2008). İlerlememiş ishallerde sıvı kaybı ve asit-baz dengesi oral olarak verilen ilaçlarla oldukça etkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Şiddetli durumlarda sıvı açığı ve asidoz oluşmuş buzağılarda en etkili

tedavi damar yoluyla verilen sıvılarla sağlanır. (Şentürk, 2001). Rehidrasyon çözeltileri 35-60 ml/kg (ağır durumlarda 70-100 ml/kg olacak şekilde) oranında ve günlük verilen miktar bülünerek verilmelidir. Bu çözeltiler, fizyolojik tuzlu su, ringer çözeltisi. Şiddetli asidozisli durumlarda bu solüsyonlar tek başına yeterli değil ilave olarak 400-600 ml % 8,4 lük $NAHCO_3$ dakikada 120 damla olacak şekilde verilir. Parenteral yolla vitamin, iz element ve mineral preparatları ile tedavi desteklenmelidir (Gül, 2012).

2.7. Korunma

Buzağı ishallerinden korunmak için doğumdan önce dezenfekte edilmiş, özel doğum bokslarında yaptırılmalıdır. Yeni doğan buzağıların göbek kordonu 15-20 cm alttan bağlanmalı ve tentürtiyot bulunan bir kaba batırılarak dezenfekte edilmelidir. Annesini emdikten sonra, buzağıyı önceden dezenfekte edilmiş, temiz altlık serilmiş özel buzağı bokslarına alınmalıdır. Bu bokslar iyi havalandırılmalı, ısısı 16-18''°C ve rutubetsiz olmalıdır. Kolostrum zamanında ve yeterince verilmelidir. Buzağılar mümkünse suni emzirme yöntemleri ile beslenmelidir. Buzağılarda içirilecek sütün fazla bekletilmeden taze verilmesi, ısısının vücut ısısında olması gerekir. Buzağılar tecrit bokslarında en az iki hafta kaldıktan sonra aynı yaştaki buzağılarla bir arada bulundurulmalıdır. Buzağılar doğar doğmaz, koruyucu amaçla buzağı septisemi serumu, gamaglobin preparatı veya kolostrum serumu, subkutan enjekte edilmelidir (Turgut ve Ok, 1997).

Yeni doğan buzağılara oral inokülasyon (Scourvax-II; Norden Laboratories) için canlı zayıflatılmış rotavirüs-koronavirüs aşı ile diyare kontrolü denenmiş ancak kör saha denemelerinde etkili olduğu ispatlanmamıştır. Damızlık aşılama yoluyla, buzağı tarafından emilen spesifik antikor titrelerini kolostrum ve sütte yükseltmek için kontrol denenebilir. Bu yaklaşım, gebe ineklerin (Calf Guard; Norden Laboratories) canlı zayıflatılmış rotavirüs-koronavirüs aşılamasının süt antikor titrelerini önemli ölçüde yükseltmediği halde, hem bakterinler hem de ET99'dan K99 ile başarıyla kullanılmıştır. İnaktive adjuvanlı rotavirüs aşısının kullanılması, kolostrum ve süt antikor üretimini büyük ölçüde arttırmaktadır (Davıd, 1982).

2.8 Sitokinler

Sitokinler, immunolojik ve immun yanıtın gelişimi esnasında hücreler arasında hücre dışı sinyaller olarak etki eden moleküler ağırlıkları 30 kilodalton (kDa)'dan daha az olan, bağışıklık, inflamasyon ve hematopoez oluşumunu sağlayan ve bunları düzenleyen proteinlerdir. Bunların üretimini gerçekleştiren hücrelerde hemen salgılanırlar ancak depo edilmezler. Sitokinler bir immun yanıtı ortaya çıkarır ve bu immun yanıtı düzenler ve aslında immun sistem hücreleri üzerinde pleiotropik etkiye sahip tüm hücre çeşitleri aracılığıyla üretilebilmelerinin yanı sıra yangı yanıtını da düzenlemektedirler (Önel 2021). Sitokinler, sitokin ağı denilen protein sisteminin sinyal iletiminin bir parçası olarak görev alırlar. Bu ağda hücre tarafından gönderilen sinyale aynı sitokin farklı cevap verebildiği karışık etkileri olan moleküllerdir. Sitokinlerin, sinyallere verdiği cevaplar hem koruyucu hem de zarar verebilecek etkilere sahiptir. Bir sitokin başka bir sitokinin üretimini artırabilir veya azaltabilir aynı zamanda diğer sitokinlerin etkisini de değiştirebilir. Sitokinler bu şekil de bir kaskat başlatabilir (Yula 2016).

Sitokinlerin temel görevleri: T hücreleri, B hücreleri ve kan yapımına katılan hücrelerin gelişmesi ve farklılaşmasında, inflamasyonda rol alan hücreleri aktive edip reaksiyon bölgesine sevkini sağlayarak yangının oluşması veya yangının giderilmesinde etkili bir role sahipler. Bazı stokinler lokal etki gösterirken bazıları da genel etki göstermektedir (Akdoğan 2018, Dalkılıç, 2012). Sitokinler de hormonlar gibi düşük oranlarda etki edebilen birer glikoproteindir. Sinyal yolu ile bir ya da daha faza oranda spesfik hücre yüzey moleküllerine bağlanma yoluyla etki gösterirler. Stokinlerin hücre işleyişi üzerine hem parakrin hem de otokrin etkileri vardır (Özüren, 1994). Etki şekillerine göre sitokinleri 4 gruba ayırmak mümkündür.

1) Doğal bağışıklığa aracılık eden sitokinler

- TIP 1 İnterferonlar (INF)
- Tümör Nekroz faktör (TNF)
- İnterleükin 1 (IL-1)
- İnterleukin 6 (IL-6)

- Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu büyüme differansiyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına olanak sağlayan sitokinler.

- İnterleukin 2 (IL-2)
- İnterleukin 4(IL-4)
- Transforming büyüme faktürü β (TGB-β)

3) Bağışıklık aracılığı ile enflasyonu düzenleyen sitokinler.

- İnterferon ¥ (IFN-¥)
- İnterleukin 10 (IL-10)
- Lenfotoksin (LT)
- İnterleulin 5 (IL-5)
- İnterleukin 12(IL-12)

4) Lökosit büyüme farklılaşmasına aracılık eden sitokinler

- İnterleukin 3(IL-3)
- İnterleukin 7(IL-7)
- İnterleukin 9 (IL-9)
- İnterleukin 11 (IL-11) (Göner ve ark. 1997).

2.8.1. TNF-α:

Tümör Nekroz Faktör alfa sistemik inflamasyonda yer alan bir hücre sinyal proteinidir. Aynı zamanda akut faz reaksiyonunu sağlayan bir sitokimdir. Lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller, kupferhücreleri, düz kas, bazofil ve keratinosit benzeri hücrelerden üretilmektedir ve nöronlar olmak özere birden fazla hücre tarafından salgılanır ancak ençok makrofajlar tarafından öretilir. TNF'nin birincil rolü bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesidir. Bir endojen pirojen olan TNF; ateşi, apoptotik hücre ölümünü, kaşeksiyi, inflamasyonu tetikleyebilir, tümörijenezi ve viral replikasyonu (virüs çoğalmasını) baskılayabilir ve IL-1 ile IL-6 üreten hücreler tarafından sepsis meydana gelebilir. Tümör Nekroz faktör-α bağışıklık dengesizliği sonucu oluşan yangılarda düşük miktarlarda bölgesel etki gösteren güçlü parakrin ve otokrin sitokinlerdir (Kuralay, 2006).

TNF'nin görevlerinden bazıları:

1. Lökositler için vasküler endotelial hücre adezyonunun indüksiyonu

2.Fagositlerin stimülasyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin üretilmesi, anti inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta) uyarması, ayrıca doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1 ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini arttırması (Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir)

3. Lökositlerin aktif edilmesi

4. MHC-Class I molekül indüksiyonu

5. Gram negatif sepsiste septik şoka yol açması

6. Geniş zaman dilimi boyunca uygulanması vücutta kütle kaybı

7. Endoteliyal hücreler ve astrositler üzerinde ICAM-1 ekspresyonu artışı (Ocak, 2011).

2.8.2. İnterleukin-1

İnterleukin-1'in birleşimi IL-1a ve IL-1b olarak iki ayrı proteinden oluşmaktadır. İkinci kromozom üzerinde iki ayrı gen tarafından oluşturulan IL-1a ve IL-1b nın antijenik yapıları farklı olsada biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır. Monositler hem IL-1a hemde IL-1b yapmalarına karşın en çok IL-1b yaparlar. Buna karşılık keratinositler daha çok IL-1a yaparlar (Baykal, 1998). IL-1 de TNF-α nın etkisine benzer biyolojik etkileri vardır. Az miktarda salgılanmaları lokal etki meydana getirirken, daha yüksek miktarlarda bulunması sistemik etki oluşturur. IL-1 TNF-α ile beraber ateşin oluşmasına sebebiyet verir aynı zaman da akut faz proteinlerin üretilmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda metabolik aktivitenin azalmasına neden olur. IL-1 kolojen doku üzerine etkisi de bilinmektedir. Bu etkisi osteoklastik doku aktivitesinin artmasına aynı zamanda fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar (Göner ve ark, 1997).

2.8.3. İnterleukin-6 (IL-6)

İnterleukin-6 1986 yılında keşfedilen, son zamanlarda önemi giderek artan bir stokindir. Hem doğal hem de kazanılmış immum sistemlerine ve sistemik etkileri

açısından yangılı hastalıkların gidişatında etkili bir rol almaktadır. Bundan dolayı cazip bir teşhis yöntemi olarak kullanılmaktadır (Çelik 2014). Monosit B hücreleri, keratinositler ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (Özüren, 1994). İki potansiyel neoglikasilasyon bölgeye sahip 212 amino asitli bir proteindir (Droogmans ve ark, 1992, Hirano ve ark, 2014). IL-6; molekül ağırlığı 20 kilo dalton olan, dörtlü alfa heliks yapıya sahip bir polipeptit şeklindedir. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfat bağlarıyla sağlanır (Çelik, 2014). İnterlökin-6 etkisi iki farklı yolla gerçekleşir.

İnterleukin-6 resptörlerinin zara bağlı formu (klasik yol); IL6 reseptörlerinden bir çözünür kullanılır (Trans sinyalleme yolu). IL-6 zara bağlı formu (IL-6R) esas olarak hepatositler lökositler ve megakaryositlerdir. IL-6'nın trans sinyalleme yolu IL-6'nın çözünür bir formu olarak etki eder. IL-6 molekülü reseptörlerine bağlandıktan hemen sonra sinyal iletmesi membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü çok önemlidir. Hücrenin merkezine sinyal ulaştırması tek gp130 eksprese eden hücrelerden olur. Bu hücre merkezine olan sinyal gen aktivasyonu ve kapsamlı bir biyolojik aktivitenin oluşmasından sorumludur. En etkili sistemik etkisi C- reaktif protein (CRP) en önemli etkisis akut faz proteinlere olan etkisidir. IL-6 hepatositlerin stimulasyonunu sağlayarak akut faz proteinlerinin sentezlenmesine etki eder (Dalkılıç 2012). IL-6 proenflamatuar bir sitokindir IL-6 geni tarafından kodlanır. Değişik hücreler interleukin sentezleyebilir; örneğin endotel, makrofaj ve tümör hücreleri. Makrofaj ve T hücreleri IL-6'nın asıl kaynağı olup bağışıklık yanıtının oluşmasında rol almaktadırlar (Çelik 2014). IL-6'nın, genel etkisine bakıldığında klasik IL-6 yolunun anti-inflamatuar süreçlere yol açtığını buna karşılık Trans sinyal IL-6 yolunun Pro-inflamatuar süreçlere yol açtığı gözlenmektedir (Grivennikov ve ark, 2009; Scheler ve ark, 2011, Droogmans ve ark. 1992).

İnterleukin-6; nötrofillerin yaşamı ve aktifleşmesinde önemli bir role sahiptir. Nötrofilleri dolaşıma aktarır, kemik iliğinden sinovyal dokuya nötrofillerin geçişinde yardımcı olur. IL-6, TNF α ve IL-1 ile daha büyük bir etki göstererek sinovyal hücreler üzerindeki vasküler endotelyal growth faktor (VEGF) seviyesinin artmasına ve böylece yeni damarlaşmanın oluşmasına (anjiogenesis) ve endotel hücre proliferasyonu ile

birlikte romatid artriteki (RA) pannus oluşumunda sorumludur. RA da VEGF seviyelerindeki yükselme hastalığın seyri ile denklik göstermektedir (Dalkılıç E. 2012).

2.9. Oksidatif Stres ve Antioksidatifler:

Antioksidanlar düşük konsantrasyonlarda okside edilebilen maddelerin oksitlenmesini engelleyen veya oksidasyonu engelleyen maddelerdir (Çaylak 2011). Oksidatif stres, antioksidanların üretimi ve aktif oksijen metabolitleri (Rom) arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (Rose ve ark, 2017). Canlı organizmaya alınan besin maddeleri yıkılıp enerjiye dönüşümü oksijen kullanılarak yapılmaktadır, bu esnada reaktif moleküllerde oluşmaktadır, oluşan bu reaktif moleküller serbest radikal olarak adlandırılır. Metabolizma sonucu çok reaktif olan ara örünler meydana gelir ve bunlara serbest radikal kaynağı denir. Serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur ve bu ara ürünlere reaktif oksijen türevleri denir. Bu moleküller lipit protein ve DNA gibi canlı yapı taşı olan bu hücre bileşenlerinin yapısına zarar verir (Narin, 2012).

Reaktif oksijen türevleri hasta olmayan bireylerde metabolizma sonucunda meydana gelen canlının antioksidatif savunma mekanizması ile etkisizleştirilir. Büyük oranda oksijen türevi serbest radikallerin oluşması ve antioksidatif cevaptaki eksiklikler, yani oksidatif stres; canlı sistemindeki normal gidişat üzerinde negatif etki göstermektedir. Bundan dolayı hücrelerin yapısında ve işleyişinde hasarlar meydana getirmektedir. Canlı vücudunda meydana gelen reaktif oksijen türlerinin etkin bir şekilde ortadan kaldırılmasında görev yapan antioksidan savunma sisteminde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimatik antioksidan olarak etki ederken serum, albümin ve bilirubin benzeri yapılar ise moleküler antioksidanlar gurubunda yer almaktadır. Belirtilen bu döngünün gerçekleşmesi esnasında meydana gelen bazı reaksiyonlar neticesinde membran tahribini belirten biyolojik göstergelerden oluşmaktadır. Bu oksidanların seviyesi ile aynı zamanda lipid peroksidasyonun göstergesi ile ilgili bilgilere de ulaşılabilmektedir (Meral, 2017).

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar	**Nonenzimatik Antioksidanlar**	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α-lipoik asit
Glutatyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Bilirubin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	**İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR**	
α-Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	
β-karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analoğu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

Tablo 1. Antioksidanların sınıflandırılması.

2.9.1. Serbest radikal kaynaklar

Organizmada serbest radikaller hem endojen hemde ekzojen olarak meydana getirilir. **Endojen kaynaklar**

1.) Yangı olaylarında sitokinler serbest kalır sonuç olarak nötrofiller ve makrofajlar tarafında serbest radikaller üretilir.
2.) Mitokondride aerobik solunum esnasında elektron transport mekanizmasınca katalize edilen oksijenler serbest radikallerin yan örünüdür.
3.) Serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz benzeri olaylar sonucu öretilebilir.
4.) Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması aynı zamanda serbest radikallerin oluşmasını sağlar.
5.) Otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarınca oluturulabilir.

6.) Beynen ve bedenen oluşan stres ve aşırı yorgunluk sonucu oluşan stres yan örün olarak serbest radikaller meydana gelebilir

7.) İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksi- radikaller üretebilir.

Eksojen kaynaklar

1.) UV, X-rays, ve mikrodalga ışınları,

2.) Pişirme sırasında organik maddelerin yakılması,

3.) Volkan patlamaları çevre kirliliği sonucu

4.) Kimyasal yolla havanın kirlenmesi.

5.) Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,

6.) Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler,

7.) Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,

Serbest radikaller vücutta düşük yoğunlukta bulunduklarında yararlı etkiler oluşurken (enfeksiyona karşı savunma kanser hücrelerinin öldürülmesi, büyüme faktürü sinyallerin aktive edilmesi). Yüksek oranlarda bulunması zararlı etkilere sebep olur. (lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik oluşturur). Serbest radikaller yapılarında serbest elektron bulunması sonucu diğer maddelerle kolay reaksiyon oluştururlar (Karabulut, 2016).

Yenidoğan buzağılarda meydana gelen ishale bağlı olarak oluşan yangı etkilerini belirlemek için yangı mediatörlerinden TNF-α, IL-1 ve IL-6'nın seviyelerinin tespit edilmesiyle vücutta meydana gelen yangının şiddetinin belirlenmesi ve prognoz açısından önemidir. Ayrıca yangıya bağlı olarak oluşan antioksidatif stresin seviyesini de antioksidantların bakılması yapılan literatür taramalarında kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenlerden dolayı bu çalışma amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereç

3. 1. 1. Hayvan materyali

Bu çalışma; Van ve yöresinde bulunan yeni doğan ishalli buzağılar üzerinde yürütüldü. İşletmelerde yapılan klinik muayenede ishalli olduğu tespit edilen 10 adet buzağının tedavi öncesi, tedavi sonrası 7. ve 21. günlerde kan örnekleri alındı. Alınan kan serumlarından hematolojik muayeneler ve IL-1, IL-6, TNF-α, TAS ve TOS değerlerine bakıldı. Yetiştiricilere "Hayvan Sahibi Onam Formu "okutulup imzalatıldı. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Van YUHADYEK) 07.03.2019 tarih ve 2019/02 sayılı izni çerçevesinde yapıldı.

3.2. Yöntem

Bu çalışmada: neonatal ishalli buzağılarda yangı mediatürlerinden TNF-α, IL-1, IL-6 ve antioksidan seviyelerinin ishalin başlangıcından, tedavi sonrası 7. gün ve 21. günlerdeki seviyelerinin belirlendi. Çalışmaya dahil edilen buzağıların fiziksel muayeneleri yapıldıktan sonra kan örnekleri usulüne uygun alındı. Dehidrasyon ve metabolik asidoz başlamış buzağılara 60 ml/kg ve içine 300 mg/kg oranında sodyum bikarbonat katılarak izotonik serum fizyolojik damar içi veridi. 2. ve 3. gün hayvanlar kontrol edilerek tekrar edildi. 3 gün boyunca oral yolla oksitetrasiklin, İV Yolla, fluniksine meglumine 1mg/kg (24 saat ara ile) uygulandı. 7. ve 21. günlerde laboratuvar muayaneleri yapılması için tekrar kan örnekleri usulüne uygun olarak alındı.

Tüm hayvanların klinik muayeneleri yapıldı ve elde edilen veriler kayıt altına alındı. Tedavi öncesi (0.gün) tedavi sonrası (7. ve 21.günler) usulüne uygun olarak *V. jugularis*ten hematolojik parametreler için antikoagulantlı (EDTA'lı) ve biyokimyasal analizler için de antikoagulantsız tüplere kan örnekleri alındı. Alınan antikoagulantlı kan örnekleriden hemen hematolojik parametrelerin ölçümleri yapıldı. Antikoagulantsız kan örneklerinin ise kan pıhtılaştıktan sonra santrifüj cihazında (Rotofix 32® Hettich) santrifüj edilerek (3000 devir/10 dk) serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar biyokimyasal analizler için ependorf tüplerine aktarıldı ve analizler yapılıncaya kadar derin dondurucuda (-20°C) saklandı.

3.2.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. ELİSA okuyucu (ELISA reader®-DAS)

2. Santrifüj Cihazı (Rotofix 32® Hettich)3. Veteriner hematoloji cihazı ($MS_4^®$)

4. Derin Dondurucu (Uğur®)

5. Multikanal pipet (Eppendorf)

3.2.2. Laboratuvar muayeneleri

a) Hematolojik analizler

Hematolojik muayeneler için alınan kan örneklerinde; eritrosit (RBC) sayıları, hematokrit değer (HCT), hemoglobin (HGB) konsantrasyonu, total lökosit (WBC) sayısı, lenfosit (LYM), monosit (MON), nötrofil (NEU), eozinofil (EOZ) ve bazofil (BAZ) yüzdelerine Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan veteriner hematoloji cihazı ($MS_4^®$) cihazında ölçüldü.

b) Biyokimyasal analizler

Tümör Nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterleükin-1 (IL-1), İnterleükin-6 (IL-6), Total antioksidan değeri (TAS) ve Total oksidan değerleri (TOS) Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan ELİSA okuyucu (ELISA reader®-DAS) cihazı ile ölçüldü.

3.2.3. İstatistik analiz

Analiz sonuçları; ortalama ve standart sapmaları hazır program (SPSS ver 20) kulanılarak yapıldı. Günler arası istatistikler Paired-samples T testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya alınan buzağıların klinik muayenesinde (Vücut ısısı, nabız, solunum sayısı ve dehidrasyon durumu) elde edilen veriler belirtilmiştir

Tablo 2. Klinik muayene bulgular.

K	0. gün	7. gün	21.gün
Vücut ısısı	35.7	37.9	38.5
Nabız	98	105	107
Solunum sayısı	14	14	15
Dehidrasyon	Orta düzeyde	Yok	Yok

4.2. Biyokimyasal Bulgular

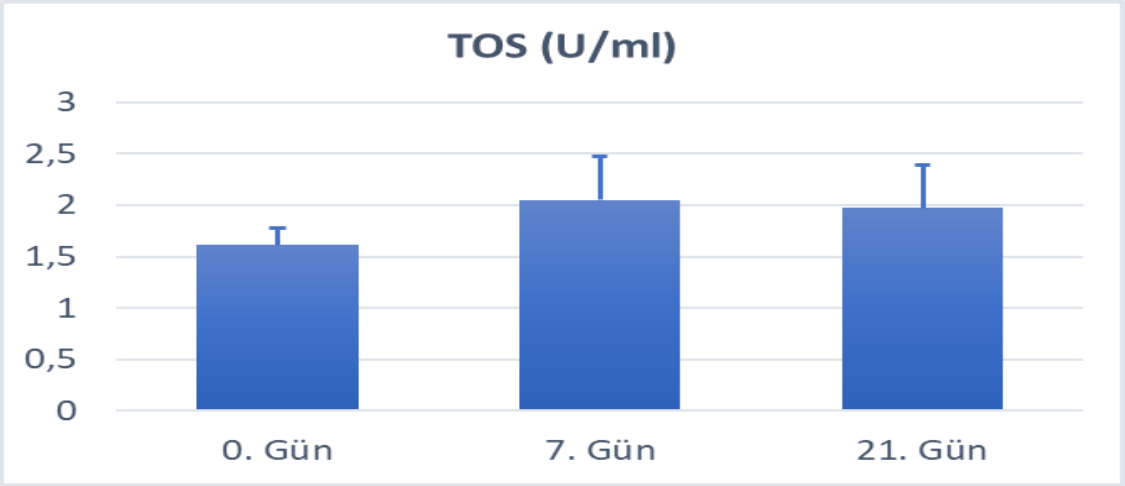
Neonatal ishalli buzağıların 0,7 ve 21. günlerindeki biyokimyasal bulgular tablo 4 te verilmiştir.

Tablo 3. Neonatal ishalli buzağıların 0,7 ve 21.günlerindeki biyokimyasal değerleri

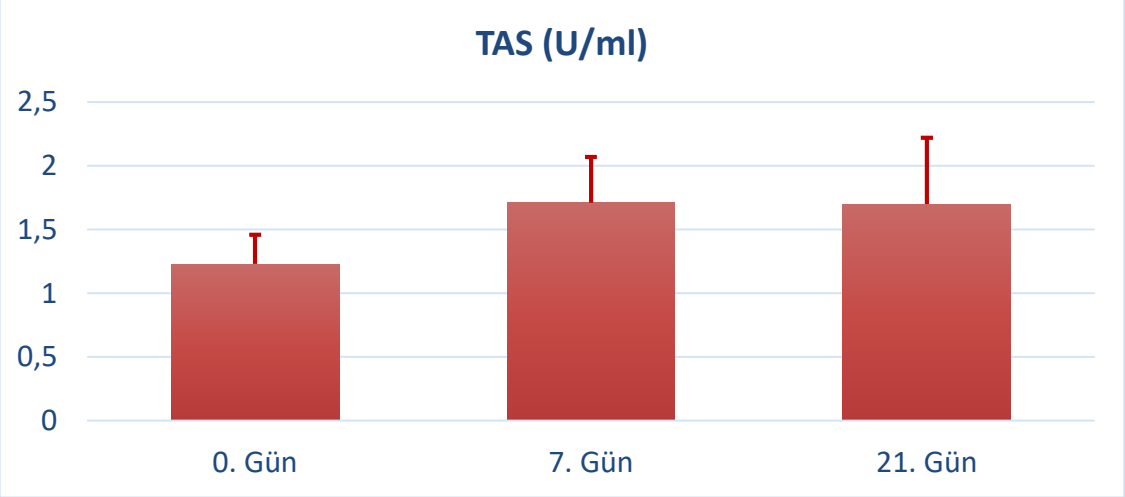
Parametreler	Tedavi Öncesi 0. gün Ort±std (n=10)	Tedavi Sonrası 7.gün Ort±std (n=10)	Tedavi Sonrası 21. gün Ort±std(n=10)
TOS (U/ml)	1.61±0.17 [a]	2.05±0.42[b]	1.97±0.42 [b]
TAS (U/ml)	1.23±0.23 [a]	1.71±0.36 [b]	1.70±0.52 [b]
IL-1 (pg/ml)	151.84±32.71[a]	62.71±27.34[b]	61.19±28.89 [b]
IL-6 (ng/L)	397.93±132.65 [a]	277.86±87.43[b]	226.99±63.76 [b]
TNF-α (ng/L)	142.29±42.86	128.23±32.53	110.01±42.13

Aynı satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir ($p<0.05$)

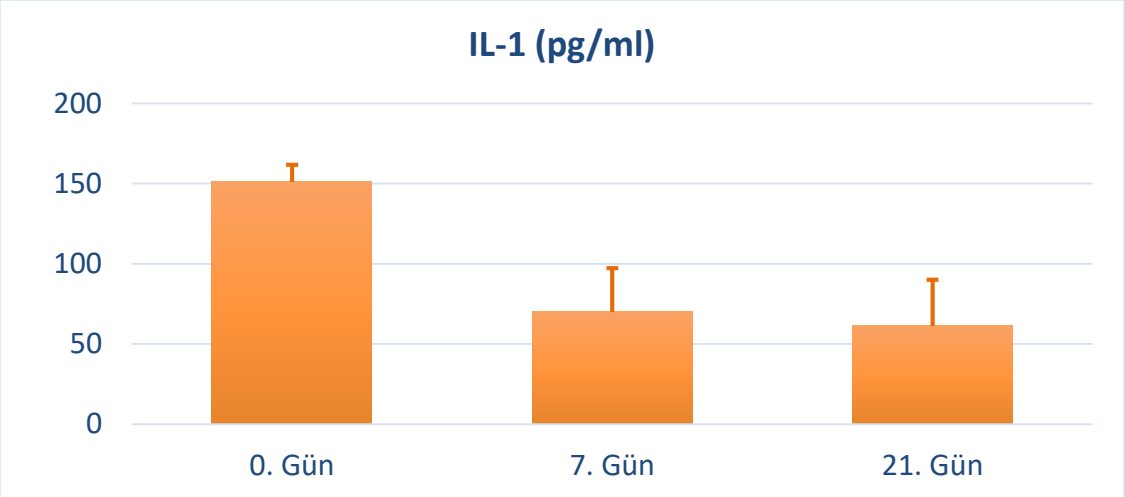
Tedavi sonrası 7. gün ve 21. gün TOS ve TAS seviyesi 0 güne göre anlamlı olarak artış görülmüştür ($p<0.05$). IL-1 ve IL-6 seviyeleri, tedavi öncesi (0. gün), tedavi sonrası 7. ve 21. günlere göre istatistiki ($p<0.05$) olarak yüksek olduğu belirlendi. TNF-α seviyeleri, tedavi sonrası 7. ve 21. günler ile tedavi öncesine göre (0. gün) istatistiki ($p>0.05$) olarak yüksek olduğu istatistiki fark belirlenmedi.



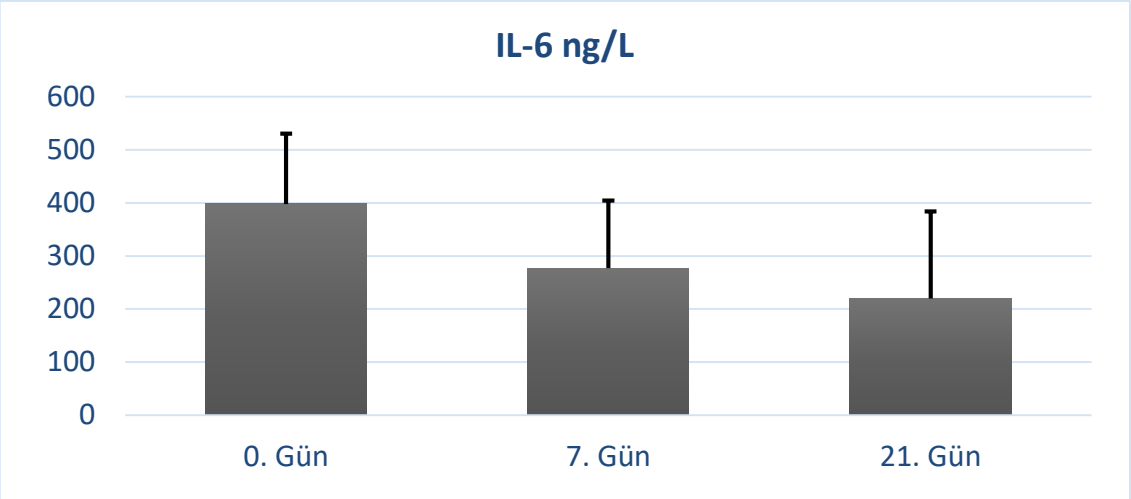
Şekil 1:. TOS değerleri.



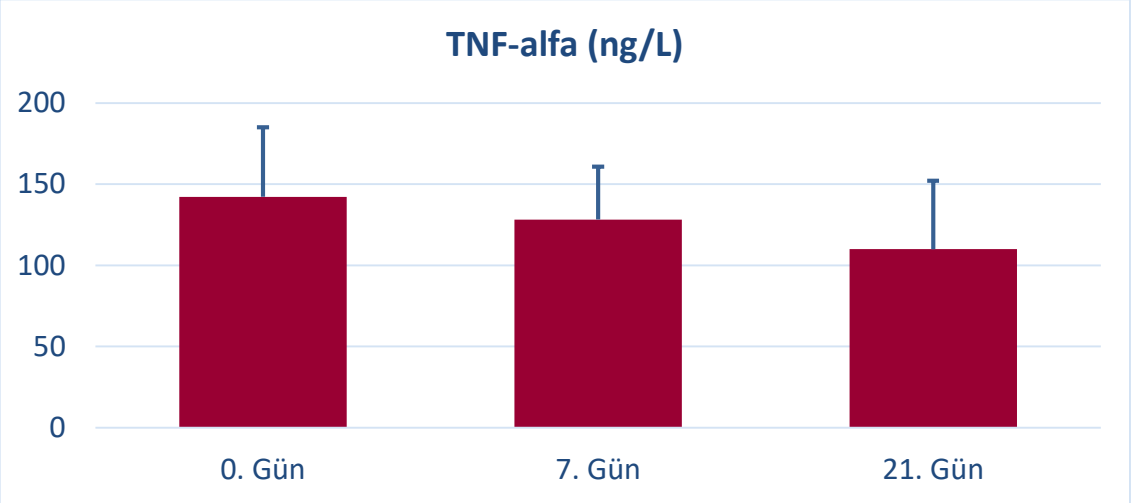
Şekil 2: TAS değerleri.



Şekil 3: IL-1 Değerleri



Şekil 4: IL-6 değerleri.



Şekil 5: TNF-α değerleri.

4.3 Hematolojik Bulgular

Neonatal ishalli buzağıların 0, 7, ve 21 günlerindeki hematoloji sonuçları tablo 3 te verilmiştir.

Tablo 4. Neonatal ishalli buzağıların 0, 7, ve 21 günlerindeki hematolojik değerleri.

Parametreler	**Tedavi Öncesi 0. Gün Ort±std (n=10)**	**Tedavi Sonrası 7.gün Ort±std (n=10)**	**Tedavi Sonrası 21. gün Ort±std(n=10)**
WBC (m/mm³)	13.20±6.88	11.27±4.23	10.05±2.18
LYM (%)	38.87±6.28[a]	42.42±10.21	44.01±9.55[b]
MON (%)	5.77±1.80	7.43±3.82	7.26±1.15
NEU (%)	48.75±12.97	44.26±11.56	43.04±10.88
EOZ (%)	6.31±2.09	5.38±1.15	5.24±6.24
BAZ (%)	0.30±0.26	0.51±0.23	0.45±0.22
RBC (m/mm³)	9.34±0.47[a]	7.08±0.52[b*]	8.08±0.44
HCT (%)	36.82±0.99[a]	25.45±1.08[b**]	28.22±0.98[b*]
HGB (g/dL)	16.03±1.08[a]	9.47±0.48[b**]	12.18±1.09

Aynı satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir *($p<0.05$), **($p<0,001$)

RBC, 0. gün ile 7 gün arasında anlamlı ($p<0,05$) bir artış tespit edildi. 21. güne göre ise herhangi bir istatistik fark belirlenmedi. HTC değerleri 0. gün ile 7. ($p<0,001$) ve 21 ($p<0,05$) günler arasında, HGB değerleri 0. gün ile 7. gün ($p<0,001$) arasında istatistiki fark belirlendi. Diğer parametrelerde herhangi bir istatistiki fark ($P>0,05$) belirlenmedi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Neonatal buzağıların çevre şartlarına ve hastalıklara karşı bağışıklık sistemleri ve savunma mekanizmaları tam olarak gelişmemiştir, bu nedenle hastalıklara karşı oldukça hassas ve savunmasızlar. Yeni doğan buzağı ishalleri hayvancılık işletmelerinde ölüm ve hastalığın en önemli sebebidir. Buzağı ishallerinde tedavi için yapılan maddi harcamalar, işçilik maliyeti artmasına sebep olduğundan et ve süt hayvanı üreticiliğinde ciddi ekonomik ve performans kaybına yol açmaktadır. Neonatal buzağı ishallerinin en aza indirilebilmesi için daha yavru doğmadan anne karnında iken gereken önlemlerin alınması gerekmektedir. Bunun için annenin kuru döneme alınması gebelik boyunca bakım ve beslenmesi doğacak yavrunun sağlıklı olmasıyla doğru orantılıdır (Göncü, 2013; Şen, 2013)

Doğumdan sonra yavruya yeterince ağız sütünün verilmesi, barınak şartları, düzgün beslenmesi aynı şekilde yavrunun sağlıklı olması ve hastalıklara daha dirençli olması doğru orantılıdır. Kolostrumun zamanında ve yeterince verilmesi buzağının bağışıklık sisteminde önemli bir role sahiptir. Daha önce yapılan bir çalışmada ağız sütünün yapısı hızla değiştiği, içerdiği immunoglobin miktarının ilk 24 saatte daha yüksek sonraki zaman dilimlerinde gittikçe azaldığı söylenmektedir. (Göncü, 2013).

Sitokinler, bağışıklık sisteminin hücrelerini aktive ederek ve düzenleyerek yangı reaksiyonlarında hayati rol oynayan hücreler tarafından salgılanan proteinler ya da peptitlerdir. Sitokinler, bir çok enfeksiyöz hastalıkta immünolojik olayda öretilerek salınırlar. Bağışıklık sistemi hastalık etkeni ile savaşırken, sitokinler, T hücresi ve makrofajları uyararak enfenksiyonun oluştuğu bölgeye gitmelerini sağlar. Ayrıca bu sitokinler hücreleri uyararak daha fazla miktarda sitokin öretilmesini ve oluşan bu sitokinlerin enfeksiyon bülgesine gitmelerini sağlarlar. IL-1, IL-6 ve TNF- α proinflamatur süreçlerde rol alan sitokinlerdir (Umar ve ark., 2015).

IL-1 ailesini IL-1 α ve IL-1 β oluşturur. Ayrı genlerin ürünleri olup aynı hücre yüzey reseptörleri yolu ile etki ederler ve fizyolojik immünolojik, inflamatuar metabolik ve hematopoietik özelliklere sahip geniş bir etki spektrumları vardır (Gürmen, 1994). IL-1β, normal koşullarda ısı ve beslenmenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamasına rağmen, birçok bulaşıcı hastalıkta artan üretimi iştahın baskılanmasına, sıcaklık yükselmesine ve yangıya neden olur (Kasimanickam ve ark., 2013). Bu

çalışmada yapılan IL-1 ölçümler tedavi öncesi 151.84±32.71 pg/mL tedavi sonrası 7. gün 62.71±27.34 pg/mL ve tedavi sonrası 21. gün 61.19±28.89 pg/mL olarak ölçüldü. Bu değerler araştırıcıların **(**Beheshtipour, 2020) benzerlik gösterdi. Mevcut araştırmanın aksine, sığırlarda viral diyare üzerine yapılan birçok çalışmada IL-1 seviyelerinde sistemik ve lokalize bir düşüş rapor edilmiştir **(**Beheshtipour, 2020). Bu çalışmada IL-1'nin serum konsantrasyonlarındaki artış, bakterilerden kaynaklanıyor olabilir (Tablo 3).

İnterlökin-6 (IL-6); son zamanlarda değeri artan bir sitokindir. Hem doğal hem de sonradan edinilmiş bağışıklık sistemlerine etkisi aynı zamanda sistemik etkinlikleri inflamatuar hastalıkların gidişatında büyük önem arz etmektedir. (Dalkılıç, 2012). İnflamatuar bir hastalığın erken evresinde IL-6 nın serum titresi yüksek ve inflamasyondan 12-24 saat sonra hızla düştüğü görülmüştür (Okabe ve ark., 1996; Valente ve ark., 2004). IL-6 eksikliği, IL-10 üretiminin aşağı regülasyonu ve proinflamatuar proteinlerin artan üretimi nedeniyle alevlenen bir iltihaplanma ile bağlantılıdır. IL-6'nın inflamasyonun düzenlenmesi ve immün yanıt üzerindeki önemli etkisi, bu sitokini tıpta tanısal, prognostik ve terapötik sorular için ilginç bir hedef haline getirir. Daha önce yapılan çalışmalarda; İnfeksiyöz olmayan neonatal ishalli buzağılarda IL-6 seviyesinin artığı görülmüştür (Fisher, 2016). Bu çalışmada IL-6 tedavi öncesi 397.93±132.65 ng/L tedavi sonrası 7. gün 277.86±87.43 ng/L ve 21.gün 226.99±63.76 ng/L olarak tespit edildi önce yapılan çalışmayı desteklemektedir. Bu değerler araştırıcıların (Beheshtipour, 2020; Fisher, 2016) benzerlik göstermektedir (Tablo 3).

TNF-α immünoinflamatuar olaylarda az miktarda bulunduğunda bölgesel etki gösterdikleri esnada kuvvetli parakrin ve otokrin dengeleyici olarak bilinmektedir. IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ürünlenmesi Lökositler için vasküler endotelial hücre adezyonunun indüksiyonu, fagositlerin stimülasyonu ve, antiinflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta) uyarması, ayrıca doğal sitokin inhibitörleri olan TNF reseptörlerinin üretimini arttırması (böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir). TNF-α'nın septiseminin başlangıç aşamasında sirkülasyonda yüksek konsantrasyonlarda bulunarak karaciğerde akut faz yanıtının oluşmasında etkin olduğu, sepsisin geç döneminde ise diğer mediatörlerin (c-reaktif protein vb) rol aldığı belirtilmiştir (Keıth 2007). TNF-α düzeyleri septisemli buzağılarda tedaviden önce yüksek tedaviden sonra büyük oranda düşük olduğu (Eroğlu, 2020) ve 186 ng/ml ile 229 ng/ml arasında değiştiği söylenmiştir (Gökçe ve ark., 2015). Yapılan bu çalışmada TNF-α seviyeleri tedavi öncesi

142,29±42,86 ng/L tedavi sonrası 7. gün 128,23±32,53 ng/L ve 21. günde 110,01±42,13 ng/L olarak ölçülmüş, daha önce yapılan çalışmaları (Eroğlu, 2020; Gökçe ve ark., 2015) destekler niteliktedir (Tablo 3).

Yeni doğanlarda, doğumla birlikte oksidatif strese maruz kaldıkları ve bundan korunmada da kolostrumla birlikte alınan antioksidanların etkili olduğuna yönelik çalışmalar yapılmıştır (Lykkesfeld,, 2007). Hastalıklarda oksidatif stresin belirlenmesinde total oksidan kapasite (TOS) yaygınlıkla kullanılmaktadır (Erdoğan ve ark, 2008; Atakişi ve ark., 2010). Antiosidan durumun belirlenmesi için glutasyon peroksidaz (GSHpx), süperoksid dismutaze (SOD), katalaz gibi ölçümler kullanılmakla birlikte sahada total antioksidan kapasite (TAS) aktif olarak kullanılmaktadır (Petersen ve ark., 2004; Erdoğan ve ark., 2008; Atakişi ve ark., 2010). Daha önce yapılan çalışmalarda neonatal septisemik ishalli buzağılarda TAS değerleri 1,51-1,63 U/ml arasında TOS değerleri 5,09-7,25 U/ml değişiklik olduğu bildirilmiştir (Gökçe ve ark., 2015) Bu çalışmada TAS seviyeleri tedavi öncesi (0.gün) 1,23±0,23, tedavi sonrası (7. gün) 1.71±0.36 ve tedavi sonrası (21. gün) 1.70±0.52. TOS seviyesi tedaviden önce (0. gün) 1.61±0.17 tedaviden sonra (7. gün) 2.05±0.42 ve tedaviden sonra (21.gün) 1.97±0.42 olarak ölçüldü, ve daha önce yapılan çalışmalara (Gökçe ve ark., 2015) benzerlik göstermektedir (Tablo 3).

Hematolojik parametreler arasında; TÖ hematolojik verilerden TS WBC düzeyinde azalma olasına rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilemedi. Ancak RBC, HCT ve HG düzeylerinde de azalma ($p<0,01$) tespit edildi. Bu durum tedaviye yanıt 7. ve 21. günde meydana gelen normalleşme sürecinin bir göstergesi olarak düşünülmektedir (Tablo 4).

Sonuç olarak yeni doğan ishalli buzağılarda tedavi öncesi (0.gün) TAS ve TOS değerleri tedavi sonrası (7, 21.gün) göre istatistiki olarak düşük olduğu, IL-1, IL-6 seviyelerinde belirgin tedavi sonrasında azaldığı, TNF-α seviyesinde ise tedavi öncesinde yüksek iken düştüğü görüldü. Bu sonuçlara göre neonatal buzağı ishallerinde bu parametrelerin önem arz edebileceği, Bu sonuçlara göre neonatal buzağı ishallerinde bu parametrelerin önem arz edebileceği, çok fazla hayvan ile çalışmaların yapılması gerektiği ve bundan sonra yapılacak çalışmalara referans olacaktır.

KAYNAKLAR

Akdoğan M, Yüntem M, Sitokinler. OTSBD. 2018; 3, (1): 36-45.

Aktaş M, Sinan Sarı B, Arslan M. Erzurum ve çevresin de sütçü işletmelerdeki buzağılarda eimeria türlerinin yaygınlığı. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2008; 14(1): 25-9.

Akyüz E, Naseri A, Erkılıç E. Ekin, Makav M, Uzlu E, Kırmızıgül A. ve ark. Neonatal buzağı ishalleri ve Sepsis. KAUFBED. 2017; 10 (2), 181-91.

Alkan F, Burgucu İ, Can K, Çalışkan C. Yeni doğan buzağı ishallerine karşı ticari aşı ile aşılanan sığırlardan doğan yavrularda pasif bağışıklık düzeyi. AÜ. Vet. Fak. Derg. 1988; 45: 29-7.

Alkan F. Buzağı ishallerinde rotavirus ve corona virusların rolü. AÜ. Vet. Fak. Derg. 2004; 5(1), 47-53.

Atakışı E, Bozukluhan K, Atakisi O, Gökce H. I. Total oxidant and antioxidant capacities and nitric oxide levels in cattle with traumatic reticuloperitonitis. Vet Rec, 2010; 167: 908-9

Atçalı T, Yıldız R. Neonatal buzağı ishallerinde farklı etiyolojik faktörlerin hemogram parametreleri üzerine etkisi. MAKU. J.Health Sci Inst. 2020; 8(3): 119-127.

Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M, İnterlökinler. T Klin J Med Sci 1998 (18):77-84.

Beheshtipour J, Raeeszadeh M. Evaluation of Interleukin-10 and pro-inflammatory cytokine profile in calves naturally infected with neonatal calf diarrhea syndrome Archives of Razi Institute. 2018; 75(2): 213-8.

Çaylak E, Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ve antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi: 2011: 9 (1): 73-83.

Çelik C, Uterin myomlarda IL-1 ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri 2014; Nkubap. Proje No: 00.20.AR.12.02

Çitil M, Arslan M. NeonAtal buzağı ishallerinde criptosporodium ve eimera enfeksiyonunun önemi. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2004; 10 (1): 59.

Dal.Pozzo F, Thiry E. Antiviral chemotherapy in veterinary medicine: current applications and perspectives. Revue scientifique et technique. 2014. 33(3): 791-801.

Dalkılıç E, Alkış N, Gül C. İnterleukin-6 inflamasyonda başrol oyuncularından Uludağ Üniv. Tıp Fak. Derg. 2012; 38 (2): 157-160.

David R, Snodgrass D.R, Laszlo K. Nagy, Davıd S. Iris C. Passive ımmunity in calf diarrhea: vaccination with K99 antigen of nterotoxigenic escherichia coli and rotavirus. ınfection and mmunity. National Library of Medicina. 1982; 37(2): 586-59.

Diker K. S. İmmunoloji. Ankara Medisan Yayın Evi. 2005; 2. Baskı no. 37

Droogmans L, Cludts I, Cleuter Y, Kettmann R, Burny A. Nucleotide sequence of bovine interleukin-6 cDNA. DNA Seq 1992. 2:411–3.

Erdogan H.M, Karapehlivan M, Citil M, Atakisi O, Uzlu E, Unver A. Serum sialic acid and oxidative stress parameters changes in cattle with leptospirosis. 2008. 32, 333-339.

Eroğlu M.S, Kırbaş A. Sistemik inflamatuar yanıt sendromu ve sepsis. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg. 2020; 34 (1): 61 – 7.

Fisher S, Bauerfeind R, Neumann S. Serum interleukin-6 as a prognostic marker in neonatal calf diarrhea. J. Dairy Sci. 2016; 99: 8.

Fisher S. Cytokınes and immunoglobolin genetıcs in neonatal calf diarrhea [Doktora tezi] Faculty of Veterinary Medicine Justus, Liebig University Giessen: Germany; 2017.

Gelen F.N. Diyareli olgulardan elde edilen dışkı örneklerinden E. Coli 0157: H7 araştırılması. [Yüksek lisans tezi] Atatürk Üniversitesi. 2014.

Gökçe E. Atakişi O. Erdoğan H.M. Kırmızıgül A.H. Kolostrumun kalitesi ve pasif immunitenin büyüme performansı ve kuzu sağlığı üzerine etkilerinin araştırılması, Tübitak, 2010, 108 O 847

Gökçe E. Neonatal hasta ve septisemik buzağılarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin diagnostik ve prognostik öneminin araştırılması 2015, Program Kodu: 1002 ProjeNo: 111O47

Gültekin M, Voyvoda H, Ural. K, Erdoğan H. Akut ishalli neonatal buzağılarda plazma sitrulin konsantrasyonunun değerlendirilmesi Program Kodu: 3001 Proje No: 116O014 2017

Göncü S, Mevliyaoğulları E, Koluman N. Siyah alaca inek ve düvelerde kolostrum kalitesi ve buzağıların bağışıklık düzeyleri. Ç.Ü.Z.F. Dergisi. 2013; 28 (1): 31–38.

Gül Y, Aksoy G, Kurtdede A. Dodurka T. Akgül Y. Keleş İ. Ve ark. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları 2012. 3. Baskı 112-22

Gülhan T. Sağlıklı görünen hayvanların dışkılarından izole edilen escherichia coli suşlarının biyokimyasal, enterotoksijenik ve verotoksijenik özelliklerinin belirlenmesi. YYÜ. Vet. Fak. Derg. 2003; 14 (1): 102-9.

Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya ABD. 1997. 17.

Güzelbekteş H, Coskun H, Sen I. Relationshıp between the degree of dehydration and the balance of acıd-based changes ın dehydrated calves wıth dıarrhoea. Bull Vet Inst Pulawy 2007, 51(1): 83-7

Grivekinnov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yi Yu G, Scheller J.IL-6 and stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Fre MPC Article, 2009; 15(2): 103-13.

Hirano, T. Revisiting the 1986 molecular cloning of interleukin 6 Frontiers ımmonology 2014. 5 456.

Karabulut H, Gölay M. Ş. Antioksidanlar. MAKU, Vet. Fak. Fizyoloji AD. 2016. Makale Kodu: 5000185894

Karademir B, Şendil Ç. E. colinin neden olduğu ishalli buzağılarda klinik, hematolojik, biyokimyasal bulgular ve sağıltım uygulamalarının etkinliği Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2001; 7(2): 175-83.

Kasimanickam R, Kasimanickam V, Olsen J.R, Jeffress E.J, Moore D.A, Kastelic J.P. Associations among serum pro-and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators,

body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11(1):1–3.

Keıth R, Powell K.R. Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome., Philadelphia; 2007. 176, 94.

Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamoğlu M. İshalli neonatal buzağıların prognozu ve tedavisi Selçuk Üniv. Vet. Fak. Derg. 1988; 4(1): 197- 212.

Koch A, Koske M. Clinical efficacy of intravenous hypertonic saline solution or hypertonic bicarbonate solution in the treatment of inappetent calves with neonatal diarrhea. J Vet Intern Med. 2008; 22(1): 202–211.

Kozat S, Denizhan V. Van ilinin Özalp ve Saray ilçelerinde hayvanlarda görülen iç hastalıkların mevsimsel dağılımı. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 2007; 18(2):13-6.

Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg. 2006;16(3):143-52.

Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals, Vet. J. 2007; 17(3): 502–11.

Meral Ö, Ercan N, Fidancı U. R. Septisemili buzağılarda lipid peroksidasyon düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri Ankara Üniv. Vet Fak Derg, 2017; 64: 161-4.

Moon H. W, Bemrick W. J. Fecal transmission of calf cryptosporidia between calves and Pigs Vet. Pathol. 1981; 18(2): 248-55.

Narin B. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar 2012. Oksante AR-GE labaratuvarı http://www.oksante.com.tr/

Ocak NŞ. Endometrial endotel hücrelerinde İn vivo bip ekspresyon u ve bip in İnflamatuar sitokinler TNF-α ve interleukin-1 (IL-1) beta tarafından in vitro düzenlenmesi Histolojİ ve embriyoloji anabilim dalı [Yüksek lisans tezi] İzmir-2011.

Okabe J, Tajima S, Yamato O, Inaba M, Hagiwara S, Maede Y. Hemoglobin types, erythrocyte membrane skeleton and plasma iron concentration in calves with poikilocytosis. J. Vet. Med. 1996; 58:629–34.

Omeroviç M, Müştak H. Kaan, Kaya B. Escherichia coli patotiplerinin virülens faktörleri Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2017; 28 (1): 1-6.

Önel M, Yıldırım A. U. Sitokinler ve kanatlılarda sitokinlerin aşı adjuvantı olarak kulanımı. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni. 2021. 12 (1): 21-32.

Özkan C, Akgül Y. Neonatal ishalli buzağılarda hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular YYU. Vet. Fak. Derg. 2004; 15(1-2):123-9.

Özören K, Tülek N, Düzgün N. Romatit artrit ve sitokinler interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) ve interferon gama (IFN-y). Ankara Tıp Mecmuası. 1994; 47: 495-4

Petersen H, Nielsen J.P, Heegaard M.H. Application of acut phase protein measurement in veterinary clinical chemistry. Vet Res.2004; 35: 163-87.

Romanowski R, Culbert R, Alkemade S, Medellin-Pena MJ, Bugarski D, Milovanovic A ve ark. Mycobacterıum cell wall fraction ımmunostımulant (AMPLIMUNE™)

efficacy in the reduction of the severity of ETEC induced diarrhea in neonatal calves. Acta Veterinaria Beograd 2017; 67(2):222-37.

Rosa F, Busato S, Avaroma F, Linville K, Johan S. ve ark. Transcriptional changes detected in fecal RNA of neonatal dairy calves undergoing a mild diarrhea are associated with inflammatory biomarkers 2017 https://doi.org/10.1371/journal. pone.0191599

Sayber G, Kabu M. Effects of two different immunomodulators on calf diarrhea in neonatal calves. Kocatepe Vet J. 2021;14(1):193-200.

Sevinç F. Ruminantlarda Criptosporodzis. Vet. Bil. Derg. 2004; 20(4): 79·8

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose John S, IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: ımportance for the pro-ınflammatory activities of IL-6. Int. Biol. Sci, 2012; 8(9): 1237-47.

Svensson C, Liberg P, Hultgren J. Evaluating the efficacy of serum haptoglobin concentration as indicator of respiratory-tract disease in dairy calves. Vet. J. 2007; 174 (2): 288-94.

Şen İ, Bektaş G, Yıldız R, Neonatal buzağı ishalleri: patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci. 2013. 4(1):71-8.

Şentürk S. Buzağı ishallerinde sıvı tedavisi. J. Fac. Vet. Med; 2001. 20: 161-7

Tan E, Salmonella cinsi bakterilerin tespitinde rappaport vassiliadis zenginleştirici besiyerinin üç farklı formülünün karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem. Derg. 2012. 42(4):127-31.

Topal O, Batmaz H. Buzağılarda farklı pasif transfer durumlarının sütten kesim öncesi ishal durumları ile vücut ağırlıkları arasındaki ilişki. Vet Med. 2020; 39(2):93-100

Turgut K, Ok M. Veteriner gastroenteroloji semptom dan teşhise Bahçıvanlar Basım San. AŞ. Konya 1997; 362-82.

Tüzemen N, Yanar M. Buzağı yetiştirme teknikleri. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ders Yayınları; 2013. No: 232

Umar S, Arif M, Shah M, Munir M, Yaqoob M, Ahmed S. ve ark. Application of avian cytokines as immuno-modulating agents. Worlds Poult Sci. J; 2015. 71, 643-54.

Valente E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J. Matern. Fetal Neonatal Med; 2004. 16 (2):13–6.

Yağcı B, Parlatır Y. Neonatal ishalli buzağılarda sıvı-elektrolit denge bozuklukları ve sağaltımı. Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg; 2018. 58 (Özel Sayı):50-5.

Yıldırım T, Sırıken B, Yavuz C. Sığır kıyma ve köftelerinde Salmonella spp. varlığı. Vet Hekim Der Derg; 2016. 87(1):11-23.

Yimer M, Gezhagne M. A review on major bacterial causes of calf diarrhea and its diagnostic method. J. Vet. Med. Anim. Halth; 2015. 7(5): 173-85.

Yula E. İmmünoloji Sitokinler Ve İmmünoregülasyon. https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm 10.02.2022.

Yüksek N, Gökçe E. Neonatal dönem hastalıkları. Yarsan, E. editör. Koyun ve keçi hekimliği. Ankara: Güneş tıp kitapevleri; 2017.

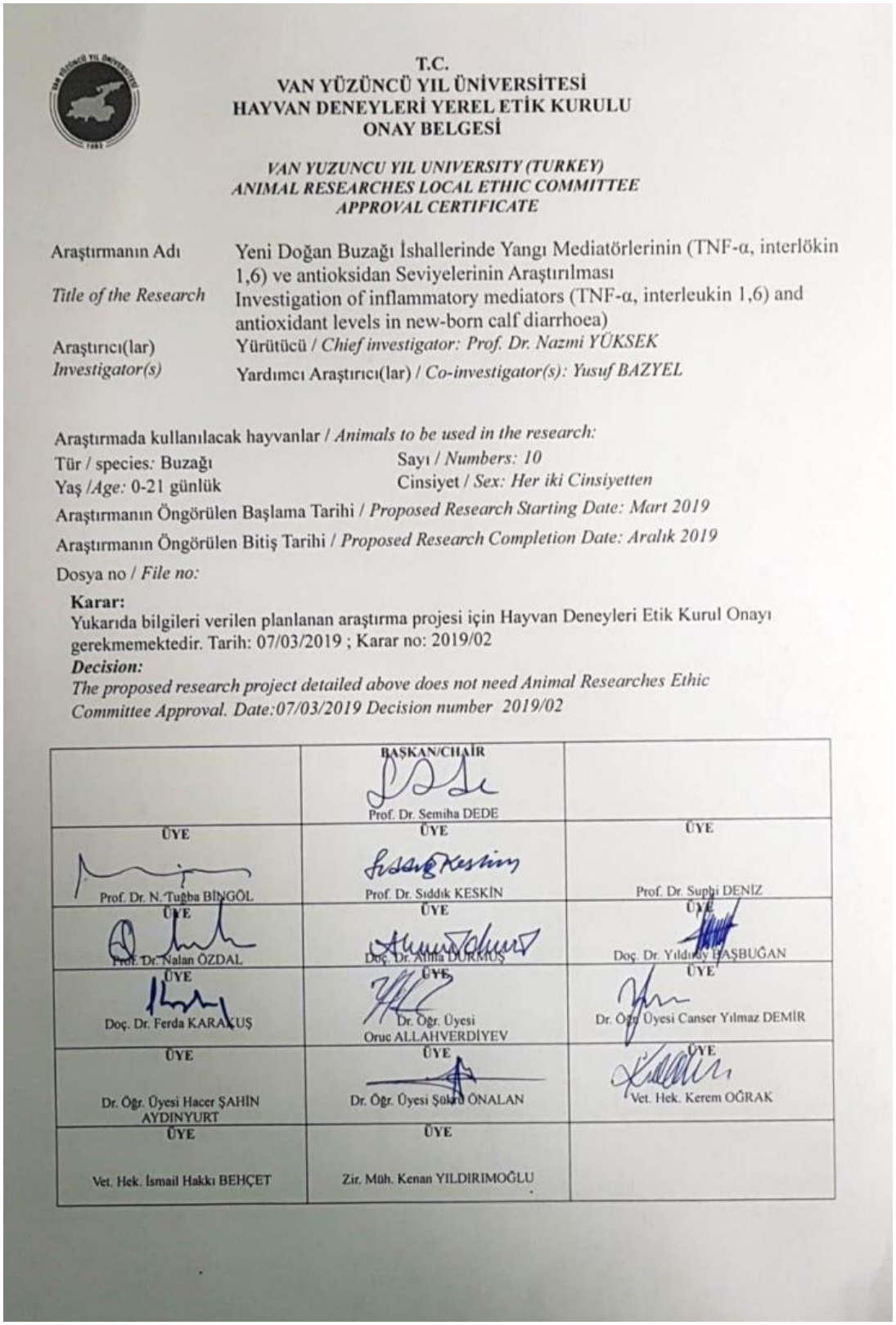
Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Altuğ N, Başbuğ Y, Kaya A. ve ark.Neonatal Buzağı İshallerinin İmmunokromotografik Test Kitleri İle Hızlı Etiyolojik Teşhisi YYU Vet. Fak. Derg. 2013; 24 (3): 123 – 8.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Muş Malazgirt te doğdum. Babam çiftçi annem ev hanımı 10 kerdeşiz. Erence ilköğretim okulu (1996-2001), Malazgirt pansiyonlu orta okulu (P.İ.O.2001-2004) Ağrı Hamur lisesi (2004-2007), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesini (2008-2014) bitirdim 2008 yılında evlendim 1 erkek 3 kız çocuk babasıyım. (2019) Vatani görevimi tamamladım. 2011 yıllında öğrencilğimde 2011 yılında İnfaz koruma memuru olarak menuriyet hayatıma başladım Üniversite öğrenimimi bitirdikten sonra Bu görevimden istifa ederek kendi liniğimi açtım halen klinisyenlik yapmaktayım. Doğayı hayvanlarla ilgilenmeyi, müzik dilemeyi severim.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ONAY BELGESİ

VAN YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı *Title of the Research*	Yeni Doğan Buzağı İshallerinde Yangı Mediatörlerinin (TNF-α, interlökin 1,6) ve antioksidan Seviyelerinin Araştırılması Investigation of inflammatory mediators (TNF-α, interleukin 1,6) and antioxidant levels in new-born calf diarrhoea)
Araştırıcı(lar) *Investigator(s)*	Yürütücü / *Chief investigator: Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK* Yardımcı Araştırıcı(lar) / *Co-investigator(s): Yusuf BAZYEL*

Araştırmada kullanılacak hayvanlar / *Animals to be used in the research:*
Tür / species: Buzağı — Sayı / *Numbers: 10*
Yaş /*Age:* 0-21 günlük — Cinsiyet / *Sex: Her iki Cinsiyetten*
Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / *Proposed Research Starting Date: Mart 2019*
Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / *Proposed Research Completion Date: Aralık 2019*
Dosya no / *File no:*

Karar:
Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı gerekmemektedir. Tarih: 07/03/2019 ; Karar no: 2019/02
Decision:
The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Ethic Committee Approval. Date:07/03/2019 Decision number 2019/02

	BAŞKAN/CHAİR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE Prof. Dr. Sıddık KESKİN	ÜYE Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE Doç. Dr. Yıldıray BAŞBUĞAN
ÜYE Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR
ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	ÜYE Vet. Hek. Kerem OĞRAK
ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

EK 2. Tez Orijinallik Raporu

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

G19 –TEZ ORİJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	**YENİ DOĞAN BUZAĞI İSHALLERİNDE YANGI MEDİATÖRLERİNİN (TNF-α, İNTERLEÜKİN 1,6) VE ANTİOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları

Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
9	**2**	**30**	**1**	**44**

İntihal taraması yapılan program	Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
Turnitin	07 /02 / 2022	**%15**

***Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:**

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyiinceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihaliçermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Yusuf BAZYEL

Öğrencinin Adı Soyadı	Yusuf BAZYEL
Anabilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veteriner Programı)
Öğrenci No	19930001057
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI	ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR **Prof. Dr. Nazmi YÜKSEK**	UYGUNDUR Doç.Dr.Hakan ALP Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.