Fatma Zehra GÜNEY

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

CRYPTOSPORİDİOSİS'Lİ BUZAĞILARDA BUPARVAQUONE'UN KLİNİK VE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FATMA ZEHRA GÜNEY

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CRYPTOSPORİDİOSİS'Lİ BUZAĞILARDA BUPARVAQUONE'UN KLİNİK VE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Zehra GÜNEY

ORCID:

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof.Dr. Sezgin ŞENTÜRK

BURSA-2023

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum *"Cryptosporidiosis'li buzağılarda buparvaquone'un klinik ve kan parametreleri üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi"* adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Fatma Zehra GÜNEY

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Fatma Zehra GÜNEY

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Tez Konusu: Cryptosporidiosis'li buzağılarda buparvaquone'un klinik ve kan parametreleri üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	❑	❑	
Dış Kapak Sayfası	❑	❑	
İç Kapak Sayfası	❑	❑	
Kabul Onay Sayfası	❑	❑	
Sayfa Düzeni	❑	❑	
İçindekiler Sayfası	❑	❑	
Yazı Karakteri	❑	❑	
Satır Aralıkları	❑	❑	
Başlıklar	❑	❑	
Sayfa Numaraları	❑	❑	
Eklerin Yerleştirilmesi	❑	❑	
Tabloların Yerleştirilmesi	❑	❑	
Kaynaklar	❑	❑	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak
İç Kapak
ETİK BEYANI……..**II**
KABUL ONAYI……..……**III**
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU……..……....**IV**
İÇİNDEKİLER……...**V**
TÜRKÇE ÖZET……....**VI**
İNGİLİZCE ÖZET……..**VII**
1. GİRİŞ………**1**
2. GENEL BİLGİLER……..…**4**
2.1. Buzağılarda Neonatal Dönem ve Önemi……..…5
2.1.1. Neonatal Dönemin Önemli Gastrointestinal Hastalıkları……..…7
2.1.1.1. Esherichia coli'ye İshalleri……....8
2.1.1.2. Rotavirüs İshalleri……10
2.1.1.3. Coronavirüs İsahalleri……..11
2.2. Cryptosporidiosis……12
2.2.1. Tarihçe…….....13
2.2.2. Yapısı……...14
2.2.3. Türleri……..15
2.2.4. Tanı, Bulaşma ve Klinik Belirtiler……..17
2.2.5. Tedavi Yaklaşımları…….…...…....21
3. GEREÇ VE YÖNTEM……..**25**
3.1. Hayvan Materyali Seçimi……...25
3.2. Grupların Oluşturulması……...…..25
3.2.1. Belirlenen Gruplara Tedavilerin Uygulanması…….....26
3.3. Buzağıların Günlük Klinik Muayeneleri……...…26
3.3.1. Klinik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi……....27
3.4. Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi……29
3.4.1. Buzağılardan Kan Numunelerinin Toplanması……29
3.4.2. Buzağılardan Dışkı Numunelerinin Toplanması……..29
3.4.3 Fekal Numunelerde Ookist Sayımı……...……....30
3.5. Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi…….....31
4. BULGULAR……**32**
4.1. Buzağıların Klinik Muayene Sonuçları…….……32
4.2. Ookist Sayılarının Değerlendirilmesi…….……36
4.3. Hemogram ve Biyokimyasal Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi……37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ……**45**
6. KAYNAKLAR……..……...**55**
7. SİMGELER VE KISALTMALAR……..……..7**8**
8. EKLER……..……..**80**
EK-1……..**82**
9. TEŞEKKÜR……...……...……...**83**
10. ÖZGEÇMİŞ……..……**84**

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, yeni doğan buzağılarda (<20 günlük yaş) sıklıkla görülen, cryptosporidiosisin tedavisinde: *Cryptosporidium parvum* ile enfekte buzağılarda buparvaquone'un klinik ve kan parametreleri üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca theileriosis ve babesiosis'in tedavilerinde başarılı şekilde kullanılan yan etkileri oldukça minimal olan antiprotozoer bir ilaç olan buparvaquone'un *C. parvum* enfeksiyonlarının tedavi ve proflakside kullanılabilirliğinin araştırılması, *C. parvum* enfeksiyonlarında klinik iyileşme, hematolojik ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki değişimler ve dışkıda bulunan *C. parvum* ookist sayıları üzerindeki değişimlerin izlenmesi çalışmanın amaçları olarak belirlenmiştir.

Araştırmada Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvansal Üretim ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan yalnız cryptosporidiosis pozitif ishalli 20 Holstein buzağı iki eşit gruba ayrıldı. Gruplardan birine buparvaquone 2,5 mg/kg intramuskuler tek doz uygulanırken diğerine paromomisin 100 mg/kg 7 gün süreyle günde 1 kez per os verildi. 0, 3, 7. günlerde dışkı ve kan örnekleri alındı, klinik muayeneleri yapıldı. Ookist sayısı, mental durum ve emme refleksi paromomisin grubuna göre buparvaquone grubunda ($p<0,05$) 0-3. gün ve 0-7. günlerde anlamlı bulunurken; rektal ısı, respirasyon ve pulzasyon frekansları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak, cryptosporidiosis tedavisinde buparvaquone'un ookist atımı üzerine daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Buparvaquone'un yenidoğan buzağı ishallerinde sahada uygulanan ilaçlara bir alternatif olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: cryptosporidiosis, buparvaquone, buzağı, ishal, paromomisin

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of the efficacy of buparvaquone on clinical and blood parameters in calves with cryptosporidiosis

In this study, it was aimed to evaluate the efficacy of buparvaquone on clinical and blood parameters in the treatment of cryptosporidiosis, which is frequently seen in newborn calves (<20 days of age): in calves infected with *Cryptosporidium parvum*. Investigating the use of buparvacon, an antiprotozoan drug with very minimal side effects, which has been successfully used in the treatment of theileriosis and babesiosis, in the treatment and prophylaxis of *C. parvum* infections, clinical improvement in *C. parvum* infections, changes in hematological and some biochemical parameters, and *C. parvum* in stool. Examination of the changes on the oocyst numbers were determined as the aims of the study.

In the study, 20 Holstein calves with cryptosporidiosis positive diarrhea only, located in Bursa Uludağ University Animal Production and Research Center, were divided into two equal groups. Buparvaquone 2,5 mg/kg intramuscular single dose was administered to one of the groups, while paromomycin 100 mg/kg was administered to the other group once a day for 7 days. Stool and blood samples were taken on days 0, 3, 7, and clinical examinations were performed. There were sigficantly difference between the buparvaquone group and the paromomycin group based on oocyst, mental status and sucking reflex in 0-3 and 0-7 days ($p<0.05$). On the other hand, There were no significant difference between both of them with regards to rectal temperature, respiration and pulsation frequencies.

As a result, it was observed that buparvaquone gave better results on oocyst excretion in the treatment of cryptosporidiosis. It was concluded that buparvaquone could be an alternative to field-applied drugs in neonatal calf diarrhea.

Keywords: cryptosporidiosis, buparvaquone, calves, diarrhea, paromomycin

GİRİŞ

Cryptosporidium spp.; insan, evcil ve vahşi hayvanlarda, gastrointestinal klinik bulgulara neden olan zoonotik bir protozoondur (Ayan ve ark., 2020). *C. parvum* bağırsaklarda enterositlerin apikal kısmına yapışıp mikrovillus kaybına neden olarak villöz atrofiye yol açmaktadır (Gonzalez-Astudillo, Sheley, Uzal, & Navarro, 2021). Özellikle kronik *C.parvum*'a bağlı ishallerin kronikleşmesi ile büyüme geriliği arasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (Witto ve ark., 2021).

Dünya genelinde yaygın olan neonatal buzağı ölümlerinin önemli bir kısmı ishale bağlı olarak şekillenmektedir (Conrady, Brunauer, & Roch, 2021). Yapılan araştırmalarda neonatal buzağı ölümlerinin en sık nedeninin ishal olduğu belirtilmiştir (Compton ve ark., 2017). Ülkemizde ishalli buzağı ölümleri içinde *Cryptosporidium* spp.'e bağlı olan buzağı ölüm oranının %7,2- 63,3 arasında olduğu belirtilmiştir (Tokgöz ve ark., 2013). Düve ölümlerinde hayvan başına düşen ekonomik kaybın 139 sterlin (2023 Ocak kur karşılığı yaklaşık 3.109,7497 TL) olduğu belirtilmiştir (Boulton, Rushton, & Wathes,, 2017). Bu ekonomik kayıp başlıca tedavi masrafları, buzağının ölümü, ölümle birlikte genetik aktarımın sekteye uğraması ve kronik ishal vakalarında buzağı iyileşse dahi ilerleyen yaşlardaki performans düşüklüğünden kaynaklanmaktadır (Tokgöz ve ark., 2013). Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından açıklanan verilere göre ülkemizde yılda 6 milyon buzağının doğduğu ve 900 bininin öldüğü bildirilmektedir (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2018). Dönemin Tarım ve Orman Bakanı, Türkiye'deki buzağı ölüm oranının yüzde 15 olduğu 2018 yılında buzağı ölüm oranını yüzde 15' ten 5'e düşürmeyi hedeflediklerini, bu kazanımdan elde edilecek 500 bin buzağı ile Türkiye'deki büyükbaş hayvan varlığına katkı sağlanacağını vurgulamıştır (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2018). Cryptosporidiosis'in günümüze dek tedavisi için pek çok ajan denenmesine rağmen etkili bir tedavisinin ve aşısının bulunamamış olması alternatif stratejilerin geliştirilmesi yönündeki çalışmaları kaçınılmaz kılmaktadır (Innes, Chalmers, Wells, & Pawlowic, 2020).

Buparvaquone, sığırlarda ve koyunlarda theilerosis, babesiosis gibi önemli enfeksiyonlarda kullanılan antiprotozoer bir ilaçtır. Theileria şizontlarının ve babesia piroplazma formlarının invaze ettiği lenfosit ve eritrosit hücrelerinin parçalanmasını sağladığı belirtilmiş ve etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış

olsa da protozoonun mitokondrial elektron transportunu inhibe ederek gelişmesi ve çoğalması için gerekli primidin sentezini engellediği bildirilmektedir (Hacılarlıoğlu, 2013). Buparvaquone'un etki mekanizmasının araştırıldığı deney hayvanlarında transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile *Echinococcus multilocularis* hücrelerinin mitokondrilerindeki oksidatif fosforilasyon üzerindeki etkisinin ölçüldüğü bir çalışmada, buparvaquone ile tedavinin parazit mitokondriyi erken bozduğunu (Rufener ve ark., 2018), dolayısı ile yapısal benzerlikleri nedeniyle, buparvaquone'un da *Toxoplasma gondii* ve Malarya tedavisinde kullanılan atovaquone'a benzer şekilde etki gösterdiği düşünülmektedir (Mehlhorn, 2008). Antiprotozoal etkili hidroksi naftokinon grubu içinde yer alan atovaquone'un etki mekanizması tam kesinlik kazanmamış olsa da parazitin mitokondriyal iç zar üzerinde bulunan sitokrom b geni üzerine etkiyerek, mitokondrial elektron transportunu inhibe ettiği ve mitokondrial membranın kollabe olmasına neden olduğu belirtilmiştir (Gebru, Hailu, Kremsner, Kun, & Grobusch, 2006; Sherman, 1998). Buparvaquone, diğer hidroksinaftokinonlara kıyasla amastigotlara (hücre içi parazit formu) karşı 100 kat artan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Croft, Hogg, Gutteridge, Hudson, & Randall, 1992; Monteiro ve ark., 2022; Vexenat, Croft, Furtado Campos, & Miles, 1998). Buparvaquone'un suda çözünürlüğü çok zayıf (<1 mg L^{-1}) olduğundan gastrik ve intersitisyel sıvılarda düşük çözünürlüğü nedeni ile oral kullanımı tercih edilmez. Düşük su çözünürlüğüne ek olarak, ilacın cyp hepatik enzim metabolizmasının da ilacın zayıf biyoyararlanımına ve sınırlı in vivo etkinliğine işaret ettiği belirtilmiştir (Monteiro ve ark, 2022; Smith ve ark., 2018). Buparvaquone 2,5 mg/kg doz oranında uygulanan intramuskuler tek doz enjeksiyonun theileriosis tedavisinde etkili olduğu ortaya konmuştur (Nampoothiri, 2021). Buparvaquone'un *C. parvum* enfeksiyonlarında kullanılabilirliği açısından literatürde henüz kapsamlı çalışmalar bulunmamakla birlikte, Alidadi ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada etkenin ookist yoğunluğu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Buna göre buparvaquone'un yalnızca ookist saçılımını önemli düzeyde azalttığı belirtilmekle birlikte klinik iyileşme ve hematolojik bulgular üzerine olan etkisi henüz araştırılmamıştır (Alidadi ve ark., 2008).

Araştırmacılar bu ilacın uzun periyotlarda kullanımının *C. parvum* enfeksiyonların tedavisi ve profilaksisinde araştırılması gerektiğini belirtmektedir (Alidadi ve ark.,

2008). Buparvaquone'un ticari bir preperatı olan Butalex'in (MSD, Almanya) prospektüsünde, theileriosis için tek doz 2,5 mg/kg intramusküler uygulama önerilmekte ancak şiddetli enfeksiyon durumlarında ikinci tekrar dozun uygulanabileceği belirtilmektedir. Butalex'in güvenilirliği, metabolizması ve kalıntıları üzerine yapılan kapsamlı araştırmalarda ilacın oldukça güvenli olduğu bildirilmekte ilacın kalıntı süreleri, süt için iki gün ve et için 42 gün olduğu belirtilmektedir (Mc hardy, Pitman-Moore, & Hill, 1990). Paromomisin, temelde aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir ve hayvanlarda *C. parvum* enfeksiyonunun profilaksi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Paromomisinin, buzağılarda profilaktif kullanımda ookist saçılımını belirgin şekilde azalttığı ve klinik iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (Aydoğdu, Tevfik, Coşkun, Başbuğ, & Ataş 2018).

Bu çalışmada, buparvaquone'un klinik ve kan parametreleri üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmanın hedefleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1-Theileriosis ve babesiosis'in tedavilerinde başarılı şekilde kullanılan ve yan etkileri oldukça minimal olan antiprotozoer bir ilaç olan buparvaquone'un *C. parvum* enfeksiyonlarının tedavisinde ve proflaksisinde kullanılabilirliğinin araştırılması,

2-Buparvaquone'un *C. parvum* enfeksiyonlarında klinik iyileşme, hematolojik ve bazı biyokimyasalar parametreler üzerindeki değişimler ve enfeksiyonun sağaltım periyodunda dışkıdaki *C. parvum* ookist sayıları üzerindeki değişimlerin irdelenmesi,

3-Buparvaquone ile tedavi yönteminden olumlu sonuçlar alınması neticesinde, cryptosporidiosis'in hem proflaksisinde hem de tedavisinde uygulama kolaylığı ve etkinliği olan, potansiyel bir yöntem olarak değerlendirilmesi çalışmanın hedefleridir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya nüfusunun büyük bir kısmının proteinli gıda ihtiyacının karşılanmasında hayvancılık endüstrisi önemli bir rol oynar (Said, 2022). Tüm dünyada ve ülkemizde artan nüfusa bağlı olarak hayvansal ihtiyaçların karşılanması için üretimin arttırılması çabaları entansif işletmelerin açılmasına kapı aralamıştır (Hernandez, Llonch, & Turner, 2022). Entansif işletme sayılarındaki artış beraberinde hayvansal üretimin yani sığır sayısının artmasını getirmiştir (Ogino ve ark., 2016) . Bu artışla beraber yeterli sürü yönetiminin sağlanamaması artan işçi sayısı ve iş gücü gibi olumsuzlukları da beraberinde getirmiştir. Tarım ve Orman Bakanlığı 2019, büyükbaş hayvan varlığının 18,2 milyon baş ile Cumhuriyet tarihimizdeki en yüksek sayıya ulaştığını bildirmiştir. Süt üretimimiz 23 milyon tona ve kırmızı et üretimimiz 1,2 milyon tona ulaşmıştır (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Bakan Pakdemirli: Son 19 yılda, 2021). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı sayfasında yayınlanan Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'na ait hayvansal üretim istatistikleri Aralık 2020 verilerine göre büyükbaş hayvan sayısını 18.158.000 (sığır sayısı %1,6 artarak 17.965.482 baş, manda sayısı %4,5 artarak 192.489) baş olarak açıklanmıştır. Ağustos 2022' de sığır sayısının 17.692.955 baş, manda sayısının 182.717 baş, toplam büyükbaş hayvan sayısının 17.875.672, koyun sayısının 46.122.627 baş, keçi sayısının 12.324.928 baş, toplam 58.447.555 baş küçükbaş olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2022).

Hayvancılık sektöründeki gelişmelere rağmen neonatal buzağı kayıpları en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir (Kozat, Özkan, & Okman 2021). Sağlıklı buzağılar yetiştirmek süt işletmelerinin sürekliliğini sağlamada önemli ön koşullardan biridir (Hultgren, & Svensson, 2009). Bu nedenle işletmelerdeki ekonomik kaybın başlıca nedenlerinden olan buzağı ishalleri ve bu ishallere bağlı ölümler yetiştiricilikteki sürü yönetimi ve hayvan refahı düzeyini göstermektedir (Mee, Berry, & Cromie, 2008; Sato, 1997; Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, 2001; Sevinç, Şimşek, & Uslu, 2005; Şentürk, 2017; Şentürk, 2019; Uetake, 2013). Yapılan çalışmalarda günümüzde hala yaygın olan buzağı kayıplarıyla ilişkili temel nedenin neonatal buzağı ishalleri olduğu, bu durumun bazı çiftlikler için %75 (Şentürk, 2019) %90-%100 oranlarına ulaştığı görülmektedir (Shekhar, Ranjan, Singh, & Kumar, 2017). Ülkemizde buzağı ishallerine bağlı tedavi

masrafları ve ölümlerle ilişkili ekonomik kayıpların diğer nedenlerle ilişkili giderlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kozat ve ark., 2021). Neonatal buzağı ishalleri genellikle ilk 1-10 günlük yaş aralığında daha sıklıkla görülmektedir (Zeybek, & Civelek, 2014). Bir süt buzağısının yetiştirilmesi sürecinde işletmedeki maliyetle sabit değişken giderler (süt, süt ikame yemi, pastörizasyon ve konsantre işlemleri, barınma şekli, ölüm oranları) arasında doğru orantı bulunmaktadır (Stockler, 2021). Özellikle süt buzağılarının ileri dönem performansları ve uzun ömürlü olmaları için, yaşamlarının ilk ayları oldukça önemlidir. Bakım, beslenme çevre ve sağlık yönetimi, stres ve hastalıkların en aza indirilmesine olanak sağlanmalıdır (Brown ve ark, 2021).

2.1. Buzağılarda Neonatal Dönem ve Önemi

Dünya Sağlık Örgütü'nün neonatal tanımı olan doğumdan sonraki ilk 4 haftalık zaman dilimi (WHO, 2006) veteriner hekimlik açısından da genel kabul görmektedir (Agnol ve ark., 2021; Raboisson ve ark., 2013). Dünyada ve ülkemizde büyüyen entansif işletmelerdeki neonatal buzağı kayıplarının ABD'de %7, ülkemiz devlet işletmelerinde %10, özel işletmelerinde %50'leri bulduğu belirtilmiştir. Yeni doğan buzağı ölümleri ile işletmelerin gerilediği ve ekonomilerinin ciddi zarara uğradığı bildirilmiştir (Akyüz ve ark., 2017). Neonatal ölümleri etkileyen pek çok faktörden (Gomez, & Weese, 2017) bazıları cinsiyet, doğum mevsimi, çevresel sıcaklık (Hyde ve ark., 2020; Santman-Berends, Schukken & van Schaik, 2019), diyare, pneumoni ve sepsis olarak bilinmektedir (Akyüz ve ark., 2017; Şentürk 2019). Neonatal dönem ishallerinde kolostrum yönetimi, bakım ve hijyen, barınma koşulları, stres periyotları ve ilaç kullanımına odaklanıldığı belirtilmiştir (Blanchard, 2012; Meganck, Hoflack, Piepers, & Opsomer 2015).

Hayvanın doğumunu takiben ilk 30 günde buzağı ishallerinin en yaygın nedenleri; *Escherichia coli* K99 (ETEC); sığır rotavirüsü (BRV), sığır koronavirüsü (BCoV) ve *Cryptosporidium* spp. gibi enteropatojenler olmaktadır (Şentürk, 2019; Brunauer, Roch, & Conrady, 2021). Buzağılarda neonatal dönemde etkili faktörler şöyle sıralanabilir; pasif transfer yetmezliği (PTY), bakım besleme koşulları, aşılama.

Buzağı ile anne arasındaki (syneptiheliochorial) plasental bağlantı yapısı nedeni ile agammaglobulinemik (Akköse ve ark., 2022; Hecker ve ark., 2022; Immler, Büttner, Gärtner, Wehrend, & Donat, 2022) ya da hipogammaglobulinemik olarak doğan buzağıların neonatal dönemde gözlenen enfektif hastalıklardan korunması,

doğumu takiben ilk iki saat içinde yeterli miktarda ve iyi kalitede (> 50 g/L IgG) kolostrumun alınması ve absorbsiyonuna bağlıdır (Johnston, 2022; Maree, 2008; Şentürk, 2017). Neonatal bir buzağının ileriye dönük sağlıklı, verimli ve hastalıklara karşı bağışıklığı için ilk 24 saat içerisinde vücut ağırlığının %10'u kadar yüksek kalitede kolostrum tüketmesi gerekli görülmüştür. Bu hesaplamaya göre ortalama 40-45 kg doğan bir buzağının en az 4 litre kolostrum tüketmesi gerekmektedir (Aydoğdu, Şen, & Güzelbekteş, 2019; Rafiei, Ghoorchi, Toghdory, Moazeni, & Khalili, 2019; Şentürk 2019;). Süte göre kolostrum daha az laktoz ve daha fazla yağ, protein, peptit içerir ve nitrojen, kül, vitaminler (A, B12, E), mineraller, amino asitler, esansiyel yağlar, hormonlar, büyüme faktörleri, immunoglobulinler (A, D, E, G, M), sitokinler, laktoferrin, transferrin, laktoperoksidaz, lizozim, enzimler, lökositler, oligopolisakkaritler, glukokonjugatlar, orotik asid ve nükleotidler bakımından zengindir (Bagwe, Tharappel, Kaur, G., & Buttar, 2015; Blum, & Hammon, 2000; McGrath, Fox, McSweeney, & Kelly 2016; Playford, & Weiser, 2021; Puppel ve ark., 2019; Uruakpa, Ismond, & Akobundu, 2002). Özellikle immünoglobulin G (IgG) konsantrasyonu yüksek olan kolostrumu alan buzağıların kendi immun sistemleri gelişene kadar bağışıklığını sağlayan bu geçici koruma durumu, pasif transfer olarak adlandırılır (Stelwagen ve ark., 2009; Tsioulpas, Grandison, & Lewis, 2007). Doğumun ardından ilk 24 saatte hem immunglobulin konsantrasyonu hem de bağırsak geçirgenliği hızla azaldığından yeterli miktarda kolostrum alımı ile buzağı metabolizması uyarılır bu da beslenme durumunu etkiler, gastrointestinal sistem gelişimini stimule eder (McGrath ve ark., 2016). Doğumdan 12-24 saat sonra buzağı serum IgG seviyesinin <1000 mg/dl altında olması (Murphy, Hagey, & Chigerwe, 2015; Şentürk, 2017) ya da yaşamın ilk haftasında yeterli kolostral antikorları absorbe edememesi ve IgG konsantrasyonunun (<10 g/L) altında olması pasif transfer yetmezliği (PTY) olarak kabul edilir (Denholm, Haggerty, Mason, & Ellis, 2022; Hogan ve ark, 2015).

Günümüzde yenidoğan buzağı enfeksiyonlarına sebep olan patojenlere karşı mücadelede yeterli pasif transferin en önemli kısmını oluşturan antikor seviyesidir. Bu seviyeyi artırmak için anneye gebelik döneminde uygulanan bakteriyel ve viral aşılar mevcuttur. Bunlar *E. coli*-rota-coronavirus aşıları, clostridial aşılar, BVDV-BRSV-PI3 aşılarıdır (Karakuş, 2021; Şentürk, 2019). Günümüzde işletmelerde yaygın olan bir

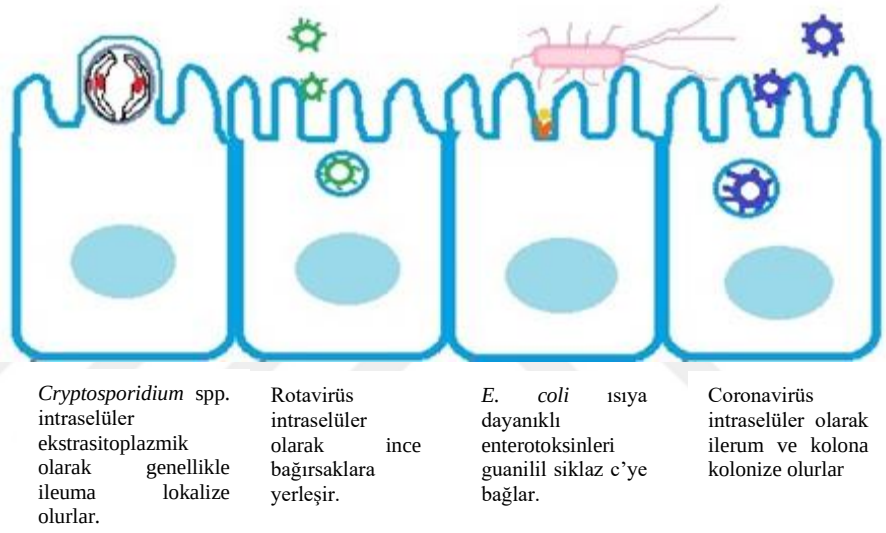
diğer uygulama da doğumdan sonra bir günlük yaştaki buzağılara hiperimmun serum (bunların içeriği genellikle; *E. coli, Clostridium perfringens* tip C ß toksin, *Salmonella typhimurium, Salmonella dublin, Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica, Trueperella pyogenes* antikorları ile 5 ml/sc koruyucu doz) uygulamalarıdır (Karakuş, 2021; Şentürk, 2019). Benzer şekilde yenidoğan buzağılarda cryptosporidiosis enfeksiyona karşı yüksek titrede antikor içeren hiperimmün kolostrumunu indüklemek amacıyla yapılan bir çalışmada, annenin cryptosporidium antijenleriyle aşılanması sonucunda aşının buzağıların ookist saçımını engellemediği fakat azalttığı belirtilmiştir (Wyatt, 2000).

2.1.1 Neonatal Dönemin Önemli Gastraintestinal Hastalıkları

Yenidoğan buzağı ishalleri, neonatal buzağı ölümlerinin en temel nedenlerinden biridir. Pnömoni ise üç haftalık yaştan itibaren sütten kesilmeye kadar başlıca buzağı kayıp nedenlerindendir. Bu oran %60,5 ile ishal iken %15 ile solunum yolu enfeksiyonları olarak belirtilmiştir (USDA, 2007). Buzağılarda sütten kesme dönemi öncesi pnömoni salgınlarının önlenmesi ve kontrol altına alınması için geliştirilmesi gereken yeni stratejiler hala araştırma konusudur (Smith, 2021). Caffarena ve ark., (2021) meracılığa dayalı süt işletmelerinde yenidoğan buzağı ishallerinin morbidite ve mortalitesinin nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, *Salmonella enterica*'nın mortaliteyi artırdığını bu nedenle çiftliklerdeki salmonellosis, cryptosporidiosis ve rotavirüs enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasının ve iyileştirilmiş kolostrum yönetiminin ölüm oranlarını düşüreceği belirtilmiştir. Neonatal ishallerin süt emen buzağılardaki ölüm oranlarını ABD Ulusal Hayvan Sağlığı İzleme Sistemi (NAHMS) %57 olarak açıklarken (USDA, 2007; Yanar, 2022) Kore'de açıklanan neonatal buzağı ölüm oranlarının da benzer şekilde yakın oranlarda olduğu (%53,4) bildirilmiştir (Cho, & Yoon, 2014).

İshallerin gelişimi çoğu zaman miks şekilde birden çok enteropatojen (virüsler, bakteriler, protozoonlar) nedeniyle gelişmekte (Gomez, & Weese, 2017) ise de tek bir primer patojene bağlı olarak da gözlenebilmektedir. Dünya çapında yapılan araştırmalarda miks enfeksiyonların başında BRV-Crypto (%6,69) yer alırken ardından BRV-BCoV (%2,84) daha sonra BRV-ETEC (%1,64) tahmini prevalansları belirlenmiştir (Brunauer ve ark., 2021).

Çiftliğin coğrafi konumu, sürü yönetimi uygulamaları, sürünün büyüklüğü ve enfeksiyona neden olan her bir patojenin (sığır rota virüs [BRV], sığır corona virüsü [BCoV], sığır viral diyare virüsü [BVDV], *Salmonella enterica, Escherichia coli, Clostridium perfringens, Cryptosporidium parvum*) hastalığın insidansını etkilemektedir (Cho, & Yoon, 2014; Şentürk, 2019). Bu etkenlerden dünya genelinde ve ülkemizde yaygın olan etkenler; rota virüs ve cryptosporidiosis (Meganck ve ark., 2015), BcoV, *E.coli*'dir (Şentürk, 2019; Brunauer ve ark., 2021).



Şema 1. Gastrointestinal enfeksiyon etkenlerinden *Cryptosporidium* spp., rotavirüs, *E. coli &* coronavirüs lokalizasyon bölgelerinin şematik gösterimi, Delling, & Daugschies, (2022)'den modifiye edilmiştir

2.1.1.1. Esherichia coli

İnsan ve hayvanların gastro-intestinal sisteminde yaygın olarak yaşayan ve ana patojenlerden olduğu bilinen *Escherichia coli* (*E.coli)*, ilk olarak 1885 yılında bir çocukta Theodor Escherich tarafından tanımlanmıştır (Escherich, 1989). Zamanla bakterinin bazı suşlarının içinde yaşadığı organizmaya zarar vermediği tespit edilmiştir (Welch, 2006).

E. coli'nin patojenik suşları colibasillosis'e neden olan gram negatif bir bakteri olduğu ve doğumu takiben birkaç saat içinde gastrointestinal sisteme kolonize olduğu (Kaper, Nataro, & Mobley 2004), doğada yaygın olarak toprak, su yüzeyi, insan ve hayvan dışkısında bulunduğu, kuşlar dahil insan ve hayvanlarda özellikle de neonatal

buzağılarda yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (Bashahun, & Amina, 2017). Gastro intestinal kanalın fakültatif bir üyesi olan *E. coli*, buzağılarda septisemi veya bağırsak enfeksiyonuna sebep olarak ishal meydana getirmektedir. İshalli buzağılardan alınan numunelerde yapılan identifikasyon çalışmalarında pek çok *E. coli* serotipinin patojen olmadığı, patojenitelerini belirleyen 3 temel antijenik yapı (somotik, kapsüler, flagella) olduğu bilinmektedir (Şentürk, 2019). Patojen *E. coli* suşları 6 gruba ayrılmaktadır; enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroinvaziv *E. coli* (EAEC), enteroagresif *E. coli* ve enterohemorajik *E. coli* (EHEC) (Nataro, & Kaper, 1998; Radostits, Gay, Hinchcliff, & Constable, 2007; Croxen ve ark., 2013; Cho, & Yoon, 2014; Şentürk, 2019). Neonatal buzağılarda yaygın olan ETEC (Şentürk, 2019), patojenitesinde etkili olan fimbriyal antijen K99 ve Heat stabel (ısıya dayanıklı) toksini sayesinde enterositlere yerleşerek septisemiye veya bağırsak enfeksiyonuna (su, sodyum, klor) sekresyonunu arttırarak ishale neden olmaktadır (Cho, & Yoon, 2014, Şentürk, 2019). Nekrotoksijenik *E. coli*, EPEC, STEC ishal olmayan buzağılardan izole edilmiş olan fırsatçı patojenlerdir (Tarabees, Younis, & El-Khetaby, 2021) . ETEC, genellikle yeni doğan 3-4 günlük yaştan küçük buzağılarda (<2 günlük yaş) ishal sebeplerindendir.

Enfekte olan buzağılar depresiftir, yeme-içme ve süt emme olmadığından hayvanlar susuz kalarak (septik şok nedeniyle) hızla ölmektedir (Şentürk, 2019; Tarabees ve ark., 2021). Bol miktarlarda sulu tipik ETEC ishal görüntülerindendir. Buzağılar temel olarak iki yaş grubunda: 1-3 günlük yaş ile 3-8 haftalık yaş daha hassas oldukları bildirilmiştir (Bashahun, & Amina, 2017). Grup halinde bir arada tutulan buzağılarda enfeksiyonun fekal-oral yolla, temasla, preklinik bakteriyemik aşamada dışkıyla saçılan organizma atıklarıyla, fekal-aerosol yolla, burundan buruna direkt temasla, nazofaringeal mukoza yoluyla (inhalasyon) idrar ve respiratorik aerosollerle ve menenjite neden olan beyin çevresi dokuların etkilenmesiyle meydana geldiği belirtilmektedir (Bashahun, & Amina, 2017; Gruenberg, 2014).

Enfekte buzağılar bakteriyi dışkılarıyla (patojenik *E. coli*) saçtıkları için çevredeki altlıklar, biberonlar, kovalar vb. gibi diğer materyallerin kontaminasyonu sonucu sağlıklı buzağılar etkene maruz kalmaktadır (Bashahun, & Amina, 2017). *E. coli* enfeksiyonu, bağırsak umblikal vena aracılığıyla septisemik suşlara bağlı olarak

endotoksin salınımı nedeniyle şoka ve subklinik bakteriyemiye, septisemiye ve hızlı ölümlere yol açar (Tarabees ve ark., 2021). Daha az öldürücü suşlarıyla enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak menenjit, poliartrit, nefrit, üveit, omfalit gibi problemler gözlenebilmektedir (Başhahun, & Amina, 2017; Şentürk, 2019).

2.1.1.2. Rotavirüs

İlk olarak 1972'de akut ishalli bir çocuğun duodenal biyopsi örneğinin elektron mikroskopta incelenmesi sonucu Avustralya'da tanımlanmış ve duovirüs olarak adlandırılmıştır. Daha sonra virüs karakteristik inceleme sonucu tam bir tekerlek, yuvarlak şeklindeki morfolojisinden dolayı Latince tekerlek anlamına gelen rotavirüs olarak isimlendirilmiştir (Geletu, Usmael, & Bari, 2021; Paredes ve ark., 1993). Reoviridae ailesinden (Cho, & Yoon, 2014) zarfsız çift sarmallı 11 segment içeren (Geletu ve ark., 2021) RNA virüsü (Gomez, & Weese, 2017) olan rota virüsün ara kapsid proteinlerinin genetik benzerlik ve antijenik yapılarına göre 7 serogrup (A-G) rotavirüs tanımlanmıştır. Üç katmanlı bir protein kapsid içerir; çapı yaklaşık 65-75 nm'dir (Torres-Medina, Schlafer, & Mebus, 1985; Swiatek ve ark., 2010). Buzağılarda bu virüs ilk olarak Mebus ve ark. (1969) tarafından tanımlanmıştır (McNulty, 1978). Evcil hayvanlarda ve neonatal buzağılarda viral ishalin temel nedeni A Grubu rotavirüslerdir (Foster, & Smith, 2009; Geletu ve ark., 2021). Bazı saha vakalarında B ve C serogrupları tanımlansa da çoğunlukla BRV A serogrubuna (%95) aittir (Geletu ve ark., 2021). A grubunun pek çok memeli türünde ve kuşlarda, B grubunun insanlar, sığırlar, keçiler, domuzlar, sıçanlar ve koyunlarda, C grubunun insanlar, sığırlar, köpekler, keçiler, yavru gelincikler ve domuzlarda, D grubunun tavuk ve hindilerde, E grubunun domuzlarda, F grubunun tavuklarda, G grubunun tavuklarda ve H grubunun insanlar ve domuzlarda enfeksiyona neden olduğu belirtilmiştir (Ghosh, & Kobayashi, 2014). Sığır rota virüsü (BRV) 3 haftalık yaştan küçük buzağılarda ishale neden olur, klinik belirtiler spesifik hastalığa özgü değildir (Mawly, Grinberg, Prattley, Moffat, & French 2015). Bununla beraber, rotavirüs ishallerine karşı üç aylık yaştan büyük buzağıların hastalığa duyarlılıklarının olmadığı bildirilmiştir (Gomez, & Weese, 2017). Genel olarak, soluk sarı renkli, çoğunlukla kan içermeyen, bol miktarda mukus içeren ishal 4 ile 8 gün arasında sürmektedir ve buzağılarda genellikle depresyon, farklı derecelerde dehidrasyon, hareket etmede isteksizlik ve iştahsızlık görülmektedir (Bashahun, & Amina, 2017, Foster, & Smith, 2009, Gomez, & Weese,

2017, Şentürk, 2019). Spesifik bir tedavisi bulunmayan BRV enfeksiyonları için klinik belirtileri azaltmak ve olası komplikasyonları önlemek amacıyla bakım sağlamaya yönelik destekleyici uygulamalar yapılmaktadır. Bunlar; ishal ve kusmadan kaynaklanan kayıpların yerine konması için sıvı uygulamaları, varsa asidozun sıvı-elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesidir (Geletu ve ark., 2021). Destekleyici tedavi uygulandığında çoğunlukla prognozu iyidir, kısa sürede iyileşme görülmektedir (Gomez, & Weese, 2017).

Sığır rota virüsü, dünya genelinde süt ve besi sığırcılığında yaygın olarak; neonatal buzağılarda yüksek morbidite (%75-100) ve mortalite ile sonuçlanan ishallere bağlı ekonomik kayıpların başlıca nedenleri arasında yer alır (Badaracco ve ark., 2012; Papp ve ark., 2014; Pourasgari ve ark., 2016; Singh ve ark., 2020). Dağılım ve yaygınlık oranları %7 ile %94 arasında değişmektedir (Argenzio ve ark., 1990; Chinsangaram, Schore, Guterbock, Weaver, & Osburn 1995; Pourasgari ve ark., 2016 Swiatek ve ark., 2010). Kuzularda rotavirüslerin epidemiyolojisi halen büyük ölçüde bilinmemektedir (Papp ve ark., 2014). Rotavirüs enfeksiyonu 21 günlük yaştan küçük buzağılarda daha sık gözlenmesine rağmen, klinik tablo ile ilişkili olarak daha büyük buzağılarda da gözlenebilir (Delling, & Daugschies, 2022). 1-2 günlük kuluçka süresi başka bir etken ile koenfeksiyon halinde uzar (Blanchard, 2012; Foster, & Smith, 2009; Şentürk, 2019). Enfekte hayvanda sulu-macun kıvamlı dışkı ile karakterize ishal, dehidrasyon, halsizlik, bitkinlik, iştahsızlık gibi klinik bulgulara neden olur (Chen, Knutson, Ciarlet, Sturos, & Marthaler, 2018). Enfekte hayvan dışkıları ile saçılım devam eder (García ve ark., 2000; Lanz Uhde ve ark., 2008). Dünya genelinde neonatal buzağılarda her iki enfeksiyonun da yaygınlığı düşünüldüğünde miks enfeksiyon oluşturmaları kaçınılmazdır ve bu oran %2-85 skalasında değişen aralıkta bildirilmiştir (Al Mawly ve ark., 2015; Izzo ve ark., 2011; Lanz Uhde ve ark., 2008).

2.1.1.3.Coronavirüs

Coronavirüs, Betacoronavirüsün bir üyesi olan tek sarmallı RNA virüsü olarak geniş çapta pek çok konakçıyı enfekte etmektedir (Cho, & Yoon, 2014, Gomez, & Weese, 2017; Lotfollahzadeh ve ark., 2020). Hayvanlarda coronavirüs 3 antijenik gruba ayrılır; hemaglutinin-esteraz olmayan BCoV, hemagglutinin-esteraza sahip olan BCoV, bulaşıcı bronşite neden olan avian virüsleri içermektedir (Gomez, & Weese, 2017). Virüs sığırlarda 3 farklı klinik yansımayla seyretmektedir; 1 ile 2 haftalık

yaştaki buzağılarda ishal, yetişkin sığırlarda hemorajik ishal ile seyreden kış dizanterisi, sığır solunum yolu hastalığı kompleksi ile hem genç buzağılarda hem de yetişkin sığırlarda solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır (Cho ve ark., 2001; Cho, & Yoon, 2014; Liu ve ark., 2006; Şentürk, 2019). Enfeksiyon ince bağırsakta başlar ve genellikle tüm ince bağırsağa yayılarak kolona ulaşır. Mikroskobik olarak etkilenen ince bağırsak villuslarında ve kolonik kriptlerde atrofi, lamina propriyada nekroz meydana gelmekte, hemaglutinin-esteraz proteini ve S proteini sayesinde bağırsak epitel hücrelerine yapışarak olgun villus epitel hücreler virüsün birincil hedefi olmaktadır (Cho, & Yoon, 2014; Schultze, Gross, Brossmer, & Herrler 1991). Etken 19-24 saatlik kısa bir inkübasyon periyodu sonrasında genellikle 4-30 günlük yaştaki buzağılarda klinik yansıma görülmesine rağmen (Şentürk, 2019) 7-10 günlük yaştaki buzağılarda enfeksiyonun görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (Boileau, & Kapil, 2010; Foster, & Smith, 2009). Etkilenen hayvanlardaki klinik belirtiler, hacimli, mukuslu, koyu yeşil veya açık kahverengi ishal, şiddetli depresyon, değişen derecelerde dehidrasyon, kolitis, kuru öksürük, seröz gözyaşı akıntısı ve nazal akıntı, üst solunum yolu yansımaları görülmektedir (Boileau, & Kapil, 2010; Gomez, & Weese, 2017; Şentürk, 2019).

2.1.1.4. Cryptosporidiosis

Cryptosporidiosis, neonatal buzağılarda bir apikompleksan parazit olan, dünya çapında (Checkley ve ark., 2015; Tzipori, & Widmer 2000) pek çok ülkede ishalli neonatal buzağılarda yaygın olarak teşhis edilen (Wang, Zhao, Gong, & Zhang, 2017) *Cryptosporidium* spp.'nin neden olduğu enfeksiyondur. Özellikle neonatal hayvanlarda ciddi ishal ve ölüm oranlarının artmasına neden olması ile cryptosporidiosis, ekonomik verimlilik ve hayvan refahında karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir (Sweeny, Ryan, Robertson, & Jacobson, 2012; Cheng, Yang, Tan, & He, 2021). Zoonotik protozoon olan *Cryptosporidium* spp.; gastrointestinal klinik bulgulara neden olan insan, evcil ve vahşi hayvanlar da dahil oldukça geniş bir konakçı spektumuna sahiptir (Arsenopoulos, Theodoridis, & Papadopoulos, 2017; Ayan, Kilinc, Yuksek, & Basbugan, 2020; Chalmers, & Katzer, 2013; Thomson ve ark., 2017). *Cryptosporidium* spp. apikompleksa şubesinde eimeria, sarcocystis, toxoplasma, cyclospora, isospora ile birlikte coccidia sınıfında bulunmaktadır. Etken neonatal buzağılarda ve henüz sütten kesilmemiş 6 haftalık yaştaki buzağılarda enterik

hastalık tablosu oluşturmaktadır (Thomson ve ark., 2017). Fekal-oral olarak (Pumipuntu, & Piratae, 2018); kontamine yem, su ve enfekte buzağılarla temas yolları ile bulaşan etken bu özelliğiyle önemli çevre sorunlarını da beraberinde getirmektedir (Wells ve ark., 2015; Wells ve ark., 2019; Xiao, 2010). Parazitin ookist formunu hem mikro hem makro açıdan yok etmek zordur, kalın dış çeperi sayesinde çevresel koşullara karşı son derece dirençlidir (Sateesh ve ark., 2022). *Cryptosporidium parvum* neonatal buzağılardan ve immun yetmezliği olan insanlardan en sık izole edilen gastrointestinal patojendir (Mac Kenzie ve ark, 1995). Ayrıca, diğer patojenlerle miks enfeksiyon durumunda *Cryptosporidium* enfeksiyonu daha şiddetli hale gelebilir (Caffarena ve ark., 2021). Neonatal ishalli buzağılar üzerinde yapılan çalışmalar, etkilenen hayvanlarda başka enteropatojenik ajanlarla beraber aynı konakçıda bulunabileceğini göstermiştir (Izzo ve ark., 2011; Singh ve ark., 2020). Sateesh ve ark, (2022) tarafından 205 cryptosporidiosisli buzağı ile yürütülen çalışmada hastalığın prevalansında cinsiyete göre herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir.

2.2.1. Tarihçe

Cryptosporidium spp. ilk kez 1885'te Clarke tarafından mide epitel dokuda bulunan spor hücreleri olarak tanımlanmıştır. Ernest Edward Tyzzer 1907'de fare mide epitel hücrelerindeki protozoonları eski Yunancada 'saklı kist' anlamına gelen crytosporidium ismini cins olarak tanımlamıştır (Thomson ve ark., 2017; Tyzzer, 1907). Aynı zamanda parazitin yaşam döngüsü aşamalarını tanımlayan ilk kişidir (Fayer, 2004). 1910 yılında evcil farelerin mide bez hücrelerinde *C. muris* varlığını tespit etmiş parazitin ookist yapısını bildirmiş (Tyzzer, 1910) ve bulaşmasını açıklarken 1912 yılında fare ince bağırsaklarında gelişen ve *C. muris*'ten daha küçük olduğunu bildirdiği ookistlere sahip yeni türü *C. parvum* olarak belirtmiştir (Fayer, 2004). Daha sonraki yıllarda memeli, kanatlı, balık, reptil, amfibilerde çok sayıda tür tanımlanmıştır (Fayer, 2010). 1955 yılında yeni bir tür olan *C. meleagridis,* hindilerde bildirilmiştir (Slavin, 1955) ve 1971'de cryptosporidium'un ilk kez sığır ishali ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Panciera, Thomassen, & Garner, 1971).

İnsanlarda ilk cryptosporidiosis vakalarının 1976 yılında görüldüğü bildirilmiştir, ilk olarak yayımlanan crytpsporidiosis salgını, 1987 yılında Georgia eyaletinde yaklaşık 13 bin kişinin enfekte olmasıyla sonuçlanan Carrollton'da meydana gelmiştir. Salgın kaynağının ookistlerle kontamine olan bir belediye su sistemine ait olduğu

tespit edilmiştir. Bundan altı yıl sonra meydana gelen 1993 yılındaki Milwauke/Wisconsin salgını da cryptosporidiosis enfeksiyonunun zoonotik yönüne dikkati çekmiştir (Fayer, 2010; Sears, & Kirkpatrick 2001). Ana semptomu hafif ya da şiddetli ishal olan ve 1976'da ilk kez bağışıklığı baskılanmış insanlarda ortaya çıkmasıyla büyük ilgi uyandıran cryptosporidiosis, insanlar ve hayvanlar için hastalığın immunsupresif hastalarda ölümle sonuçlanabileceği belirtilmiştir (Abubakar, Aliyu, Arumugam, Hunter, & Usman, 2007; Meisel, Perera, Meligro, & Rubin,1976; Nime, Burek, Page, Holscher, & Yardley, 1976). Bundan birkaç yıl sonra Amerika'da farklı şehirlerden altı hastanede 21 erkek hastanın eş zamanlı olarak AIDS ve cryptosporidiosise sahip olduğunun ortaya çıkmasıyla hastalığın önemi daha da artmıştır (Goldfarb, Tanowitz, & Grossman 1982). Brownstein ve ark., (1977) cryptosporidiosisin sürüngenlerdeki ilk tam raporunu sunmuştur (Brownstein ve ark., 1977). Daha sonra geniş yelpazede kuşlar, memeliler, sürüngenler için cryptosporidiosis raporları ortaya çıkmıştır. Önceleri etkenin tür tanımlamasında ookist boyutu ve şekli ile konakçı duyarlılığı dikkate alınırken 1990'larda moleküler çalışmalar ile izolatların tanımlanmasına yönelik tekniklerle açıklanmaya başlanmıştır. 1980'lerin sonundan itibaren cryptosporidiosis'in içme suyu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Günümüzde cryptosporidiosis'in bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmasında 1993'teki dünyanın en büyük su salgını olarak kayıtlara geçen Milwaukee, Wisconsin'daki içme suyu ile ilişkili cryptosporidiosis salgını önem kazanmıştır (Mac Kenzie ve ark., 1995).

2.2.2 Yapısı

Cryptosporidium spp. diğer Coccidia ailesindeki parazitlerle karşılaştırıldığında, yaşam siklusunda birçok benzerlik (seksüel ve aseksüel formlarının olması) göstermekle birlikte, bazı özellikleri ile Coccidia'lardan ayrılmaktadır (Divers, & Peek, 2008). Bu kapsamda cryptosporidium ookistlerinin sporlanmış formu dışkı ile atılmakta ve hayvanda otoenfeksiyona yol açabilmektedir (De Graaf, Vanopdenbosch, Ortega-Mora, Abbassi, & Peeters, 1999; Hamnes ve ark., 2006; Tzipori, & Ward, 2002; O'Handley, & Olson, 2006). *Cryptosporidium* spp. ve diğer Coccidia parazitlerin konakçı spesifiteleri ve boyutları da farklılık göstermektedir. *C. parvum* daha az konakçı spesifiktir. Boyut olarak *Cryptosporidium* spp. çok daha küçük olup, dışkıda flotasyon yöntemi ile kolayca belirlenememektedir (Divers, Peek, & Rebhun

2008; Tzipori, & Ward, 2002). Cryptosporidiosis, hücre içi parazitofor vakuol oluşturarak hücre zarını bozan fakat sitoplazmaya etkilemeyen hücre içi zorunlu parazitlerden biridir (Griffiths, Balakrishnan, Widmer, & Tzipori 1998; Hemphill, Müller, & Müller, 2019; Ludington, & Ward, 2015). İntraselüler ekstrasitoplazmik yerleşim gösteren (Şema-1) parazit iki merogoni döngüsü arasında eşeysiz üreme göstermektedir (Delling, & Daugschies, 2022). *Cryptosporidium* iki merogoni döngüsü yoluyla aseksüel olarak ve sonrasında gamogoni yoluyla cinsel olarak çoğalır (English, Guerin, Tandel, & Striepen, 2022; Fayer, & Ungar, 1986). Kalın duvarlı ookistler çevreye atıldıktan sonra oral yolla alınarak enfeksiyonu indüklerken ince duvarlı ookistler konakçının bağırsağında enterositlere yerleşerek oto-enfeksiyona yol açar (Lendner, Etzold, & Daugschies 2011). Oral olarak alınan ookistlerin eksitasyonları sonrası *C. parvum* sporozoitleri esas olarak ileumun bağırsak epitel hücrelerini enfekte eder (Hemphill ve ark., 2019); bununla birlikte, abomazumdan kolona kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini enfekte edebilirlecekleri bildirilmiştir (Foster, & Smith, 2009).

2.2.3 Türleri

Dünya çapında bugüne kadar cryptosporidiosisin tanımlanan tür ve genotipleri hakkında yapılan araştırmalarda yaklaşık olarak 20'den fazla tür ve 40'ın üstünde genotip tanımlanmıştır (Feng ve ark., 2018; Hemphill ve ark., 2019; Ryan, Zahedi, Feng, & Xiao 2021; Thomson ve ark., 2017; Zhu, Yin, & Cuny, 2021). Eskiden bir koksidia olarak sınıflandırılan apikompleksan parazit (Rivera-Fernández ve ark., 2022), Gregarinomorphea sınıfı içinde Cryptogregaria alt sınıfına transfer edilmiştir (Cavalier-Smith, 2014; Ryan, Zahedi, & Paparini 2016).

Konaklar ve yayılımda özellikle *C. parvum* dünya çapında yaygın hastalık etkenidir (Hemphill ve ark., 2019; İnci ve ark., 2008). Sığırlarda; *Cryptosporidium parvum, C. andersoni, C. ryanae ve C. bovis* tespit edilmekle birlikte *C. parvum* neonatal buzağılarda ishal enfeksiyonlarından esas olarak sorumlu olan baskın türdür (Fayer ve ark., 2006; Holzhausen, Lendner, Göhring, Steinhöfel, & Daugschies, 2019; Lendner ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2020). Diğer taraftan, *C. bovis* ve *C. ryanae*, bir yaşına kadar sütten kesilmiş buzağıları ve sığırları enfekte ederken *C. andersoni*'nin yetişkin sığırları enfekte ettiği gözlenmiştir (Zhao ve ark., 2013). *C. parvum*'un buzağılarda yaşamlarının özellikle ilk haftalarında yaygın olarak bulunan

enteropatojen olduğu bildirilmiştir (De Graaf ve ark., 1999; De La Fuente ve ark., 1999; Tao ve ark., 2020).

C. parvum evcil memelilerin yanı sıra yabani memelilerde de sıklıkla görülmektedir (Ryan, & Power,2012). *Cryptosporidium parvum* (beyaz kuyruklu geyik, kırmızı geyik, mule geyiği, primatlar), *C. wrairi* (yaban domuzu), *C. felis* (primatlar), *C. muris* (kobay, rat, çöl faresi)'dir (İnci, İça, Yıldırım, & Düzlü, 2008). *Cryptosporidium* spp. sindirim sisteminde özellikle ileumu tutsa da sekonder olarak duedonum gibi intestinal pasajın diğer kısımlarında, ayrıca immun supresif bireylerde mide, karaciğer, pankreatik kanal ve respiratorik kanalda da bulunabileceği bildirilmiştir (İnci ve ark., 2008). *C.parvum, C. bovis, C. ryanae* ve *C. andersoni* sığırlarda düzenli olarak tespit edilen dört türdür, bu türlerin yaygınlığı yaşa bağlı olarak değişebilmektedir (Santín ve ark., 2004; Zhao ve ark., 2020). Abomazumu enfekte eden *Cryptosporidium andersoni*, genç ve yetişkin sığırlarda tespit edilebilir ve başka bir klinik belirti göstermeksizin sadece süt üretimi üzerinde olumsuz bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir (Fayer, Santín, Trout, & Greiner 2006). *Cryptosporidium bovis* ve *C. ryanae* başlıca sütten kesilmiş buzağılarda klinik bulgu olmadan görülebilir (Fan, Wang, Koehler, Hu, & Gasser, 2017; Santín ve ark., 2004; Zhao ve ark., 2020). *C. bovis, C. ryanae ve C. andersoni* sütten kesilmiş buzağılarda da tanımlansa da (Rieux , Chartier, Pors, & Paraud, 2013; Silverlås, Näslund, Björkman, & Mattsson, 2010).

Su ve gıda kaynaklı ishale neden olan parazitin (Checkley ve ark., 2015) (Tzipori, & Widmer, 2000) temel semptomu ishaldir. Hafif orta ya da şiddetli olabilen ishal hayvanlar için olduğu kadar insanlar için de ölümcül olabilir (Zhu ve ark., 2021).

Temel olarak insanlara bulaşan *C. parvum* ve antropojenik *C. hominis* iken bağışıklığı zayıflamış ya da baskılanmış bireyler diğer türler (*C. canis, C. felis, C. meleagridis* ve *C. xiaoi*) tarafından da enfekte edilebilir (Adamu ve ark., 2014; O'Connor, Shaffie, Kang, & Ward 2011; Pumipuntu, & Piratae, 2018; Ryan, Fayer, & Xiao, 2014; Zhu ve ark., 2021). Cryptosporidiosis'li çocukların iyileşmesinden sonra büyüme geriliği ve bilişsel eksikliklerin meydana gelmesi hastalığın uzun vadede etkileri olarak bildirilmiştir (Khalil ve ark., 2018; Kotloff ve ark., 2013). Yetişkin sığırlarda en yaygın cryptosporidium enfeksiyonlarına *C. bovis, C. parvum, C. ryanae* ve *C. muris* neden olurken diğer türlerin nadiren gözlendiği bildirilmiştir (Gong ve

ark., 2017). Günümüzde genom dizi analizleri ortaya konulan türler *C. parvum* ve *C. hominis'* tir. Bununla birlikte yaygınlıkları nedeniyle *C. xiaovi, C. bovis, C. ubiquitum* türleri de son yıllarda çalışma konusu olmaktadır (Castro-Hermida, González-Losada, & Ares-Mazás, 2002; O'Handley, & Olson, 2006).

Cryptosporidiosis buzağı, oğlak ve kuzularda mortaliteye neden olması, enfeksiyonu geçiren hayvanların büyümesinde gecikmeye yol açması, etkili bir tedavisinin olmamasına bağlı olarak artan ilaç maliyeti, veteriner hekim ihtiyacı ve artan personel emeği gibi etkenlere bağlı olarak ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Aydoğdu ve ark., 2018; Evci, & Şentürk, 2021).

2.2.4 Tanı, Bulaşma ve Klinik Belirtiler

Cryptosporidium spp. tanısı geleneksel olarak dışkı örneklerinin alındığı boyanmış lamların ışık, faz-kontrast ve elektron mikroskoplarında muayenesi neticesinde konmaktadır (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022; Destura ve ark., 2015). Lamlar genellikle modifiye Ziehl–Neelsen, Kinyoun asit-fast ya da carbol fuchsin ile boyanmakta ve bu yöntemin sahada kullanımı basit, kolay ve hızlı, pratik ve ekonomik oluşu nedeniyle tercih edilmektedir (Prakoeswa, Rumondor, & Prakoeswa, 2022; Silverlås, Bosaeus-Reineck, Näslund, & Björkman, 2013).

İmmünolojik tanı yöntemleri antijen ya da antikor tespitine dayanan tanı yöntemleridir. Genellikle seroepidemiyolojik araştırmalarda kullanılan bu yöntemde antijen tespiti mevcut enfeksiyonu gösterirken antikor tespiti eskiden geçirilmiş bir enfeksiyona işaret edebilir (Khurana, & Chaudhary, 2018).

Enfeksiyona bağlı oluşan Immunoglobulin G (IgG), Immunoglobulin M (IgM) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi ile tespit edilebilir. Serum ve dışkı örneklerindeki antikor tespiti için kullanılan bu testler dolaylı tanı yöntemlerinden kabul edilmektedir (Khurana, & Chaudhary, 2018). Uygulanan bu testin sensivitesi %66-100, spesifitesi %93-100 olarak bulunmuştur (De, 2013). ELISA testinin 10^3-10^4 ookist/ml saptayabilme kapasitesi ile mikroskopik muayeneden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunduğu tespit edilmiştir (Ghoshal, Jain, Dey, & Ranjan, 2018). Hızlı ve kolay uygulanabilmesi, hassas ve spesifik olarak antijen ya da antikor saptayabilmesi olumlu özellikleri olarak gösterilirken özellikle zoonotik salgın vakalarını incelemek ve bulaşma dinamiklerini tespit etmek için

cryptosporidium tür ve alt türlerin tespitinin yapılamaması ise olumsuz yönü olarak bildirilmiştir (Ahmed, & Karanis, 2018).

Mikroskoba dayalı tanıya göre daha hassas ve spesifik olduğu (Giadinis, Symeoudakis, Papadopoulos, Lafi, & Karatzias, 2012), kitlerin sonuçlarının örnek saklama ve sıcaklık gibi faktörlerden etkilenmediği (Kuhnert-Paul, Bangoura, Dittmar, Daugschies, & Schmäschke 2012) bildirilen ookist antijenlerinin tespitine dayalı enzim immunoassay (EIA)'in de yaygın olarak kullanılan testlerden olduğu belirtilmiştir (Tomazic, Garro, & Schnittger, 2018).

Yöntemlerden bir diğeri olan immunokromotografik analizlerin (ICT), enfekte buzağıların konsantre olmayan dışkılarında *Cryptosporidium* spp. antijenlerini saptadığı (Cho, & Yoon, 2014), fakat spesifitesinin yüksek (%98-100) ancak duyarlılığının düşük (%75-88) olması nedeniyle yanlış pozitif ve negatif sonuçlar verebileceği bildirilmiştir (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022).

Ookist duvarlarının fluorescein isothiocyanate ile konjuge anti-cryptosporidium mAb'lerle ya da Auramine O ile boyanmasını içeren immunofluorescence assay (IFA) yöntemi, insan ve hayvan dışkı örneklerinde hassas ve kolay tespit sağlamaktadır ve hassasiyetinin yüksek olduğu, çapraz reaksiyonlara yol açmadığı belirtilmiştir (Chalmers, & Katzer, 2013; Jex, Smith, Monis, Campbell, & Gasser, 2008; Ryan ve ark., 2016).

Ookistleri yüksek hassasiyetle tespit etmede kullanılan hücre sıralama yöntemi olan Flow sitometrinin, dışkı örneklerindeki *C. parvum* yükünü ölçmek için hızlı, basit ve ekonomik bir yöntem olduğu belirtilse de teknik uzmanlık gerektirmesi nedeniyle pahalı ve asemptomatik taşıyıcı konaklarda duyarlılığının belirsiz olduğu bildirilmiştir (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022; Ahmed, & Karanis, 2018; Sonzogni-Desautels ve ark., 2018).

Moleküler tanı yöntemlerinden olan PCR bazlı tanı, otomatik tekrarlanabilen bir teknik olmakla birlikte (Adeyemo, Singh, Reddy, & Stenström, 2018), yüksek duyarlılığının ve spesifitesinin avantajlı olduğu ancak bu duyarlılığın dışkı materyalinden tespitinin deoksiribonükleik asidin (DNA) kalitesi ve saflığından etkilendiği (Checkley ve ark., 2015), asemptomatik veya subklinik enfeksiyon geçiren cryptosporidiosis ile enfekte buzağıların moleküler tespitinin de zor olduğu vurgulanmıştır (Wang ve ark., 2021; Xiao, & Feng, 2017).

Enfeksiyon genellikle sporlanmış enfektif formdaki ookistlerin yutulması, solunması ve bu ookistlere kollateral temas yoluyla bulaşmaktadır (Ebiyo, & Haile, 2022; Pane, & Putignani, 2022). Bulaştaki en önemli kaynakları: dışkı ile direkt temas, dışkıyla kontamine olmuş havuz sularının yutulması veya kontamine olan yiyecek ve içeceklerin sindirimi ile bu ookistlerin alınması oluşturmaktadır (Barkan, 2012; Delafosse ve ark., 2015; Gharpure ve ark., 2019; Pane, & Putignani, 2022). Parazit ookistlerinin çevre şartlarına uyumunu sağlayan sert dış kabukları uzun süre hayatta kalmasına, geniş bir yelpazede sıcaklıklara dayanmasına neden olmakta (22°C-60°C) ve bu özellikleri sayesinde çevreden uzaklaştırılmaları da zorlaşmaktadır (Robertson ve ark., 1992). Çiftliklerde yaygın olarak kullanılan dezenfektanların çoğuna direnç gelişmiş olabileceği belirtilmektetir (Casemore, 1990; Lima, & Stamford, 2003; Pumipuntu, & Piratae, 2018). Cryptosporidiosisin yeni doğan buzağılar için enfeksiyonun bulaşması için gerekli yaklaşık 17 ookistin yeterli olabileceği ve bunun oldukça düşük bir limit olduğu bildirilmiştir (Zambriski ve ark., 2013). Alt limitin düşük olması çiftliklerde parazite maruz kalmayı kolaylaştırırken hastalığı kontrol altına almayı da zorlaştırır (Zambriski ve ark., 2013).

Yenidoğan buzağılarda ishalin majör nedenlerinden biri olarak kabul gören cryptosporidiosis'in patojenitesi konağın yaşına ve immun durumuna, bakım koşullarına, cryptosporidium türüne, alınan ookist sayısına ve mevsime göre değişirken bazen kanlı ishal ve ishale bağlı emilim bozuklukları (Naciri, Paul Lefay, Mancassola, Poirier, & Chermette 1999), enfekte hayvanlarda gözlenen klinik belirtiler asemptomatik seyirden kollaps ve ölümlere kadar gidebilen geniş bir yelpazede seyredebilmektedir (Feng ve ark., 2018; Khan ve ark., 2022; Monteiro ve ark., 2022; Santín, 2013; Santín, 2020; Şentürk, 2019). Enfeksiyonun buzağılarda genellikle akut sulu ishal, depresyon, halsizlik, iştahsızlık (Li ve ark., 2019); küçükbaş hayvanlarda ishal ve kilo kaybı, depresyon (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022; Evci, & Şentürk, 2021), dehidrasyonlara bağlı olarak ölümler ile karakterize olduğu gözlemlenmektedir (Evci, & Şentürk, 2021; Santín, 2020). Cryptosporidiosis ile enfekte hayvanlarda ishal gözlensin veya gözlenmesin yaşıtlarına göre daha düşük büyüme oranı izlendiği bildirilmiştir (Jacobson ve ark., 2018; Şentürk, 2019; Zahedi ve ark., 2020).

Cryptosporidium spp. ile enfekte insanlarda benzer şekilde mide ağrısı,bulantı, kusma, ateş, dehidrasyon gibi diğer semptomlarla birlikte seyreden uzun süreli sulu ishal atakları gözlenmektedir (Pumipuntu, & Piratae, 2018; Zhang ve ark., 2022a). Buzağılarda olduğu gibi insanlarda da sağlıklı bireylerde kendi kendini sınırlarken immun sistemi baskılanmış hasta bireylerde ve bağışıklığı yeterince gelişmemiş cocuklarda sürekli tekrarlanan ve kronikleşen ishale neden olabilmekte bu durum ciddi vakalarda ölümle neticelenebilmektedir (Mor, & Tzipori, 2008; Zhang ve ark., 2022a).

Bunlara ek olarak enfeksiyonu geçiren çocuklarda hastalık asemptomatik bir seyir göstermiş olsa dahi hastalığın uzun vadede ortaya çıkabilen zayıf fiziksel kondüsyon, yaşıtlarına göre büyüme geriliği, zayıf bilişsel gelişim gibi olumsuz etkilerle sıkı bir ilişki içinde olduğu düşünülmektedir (Checkley ve ark., 1997; Khalil ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2022a).

2.2.5. Tedavi Yaklaşımları

Enfeksiyonun tedavisi için bugüne kadar binlerce terapötik ajan (Shahiduzzaman, & Daugschies, 2012) 200'den fazla aktif madde denenmiş olmasına rağmen tam bir parazitik tedavi sağlanamamıştır (Kara ve ark., 2022; Santín, 2020). Bununla birlikte, etkili olmayan tedaviler, diğer etkenlere karşı antibiyotiklerin gelişi güzel kulanımı, buzağının yaşı, immun yetmezlik, bakım ve yetiştirme sistemleri, hastalığın iyileşmesi üzerine doğrudan bir etkiye sahiptir (Da Silva ve ark., 2022). Cryptosporidiosis'in prognozu, yüksek kalite kolostrum almış pasif transferi iyi olan bağışıklığı yeterli neonatal buzağılarda ve hastalık diğer gastrointestinal enfeksiyonlarla mix seyretmediğinde kendi kendini sınırlandırmasına karşın bağışıklığı baskılanmış buzağılarda ciddi kayıplara zemin hazırladığı bildirilmiştir (Da Silva ve ark., 2022; Huang ve ark., 2015; Thomson ve ark., 2017). Bağışıklığı baskılanmış buzağılarda enfeksiyonu kontrol altına almak, bakımın iyileştirilmesi, mevcut dehidrasyon durumuna bağlı olarak sıvı elektrolit dengenin sağlanması, beslenmeyi artırma, ortam ısısının düzenlenmesi ile hasta hayvanların sıcak tutulması, bireysel buzağı bakım kulubelerinin temiz ve altlarının kuru tutulması, temiz ve taze suyun sürekli olarak önlerinde bulunması gibi destekleyici unsurlarla mümkün olabilmektedir. (Teixeira, Vieira, Lopes, Esperança, & Bresciani, 2019; Thomson ve ark., 2017).

Cryptosporidiosis'un tedavisi çoğu zaman bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara göre daha zordur (Delling, & Daugschies, 2022). Tedavideki hedef, enfekte hayvanın ookist saçımını azaltmaktır. Tedavide ruhsatlı ve etkili bir kemoterapötik ajan bulunmamakla birlikte sıklıkla başvurulan ajanların başında halofuginon laktat gelmektedir ancak halofuginon laktat, buzağılarda daha çok profilaktik olarak doğumdan sonraki 24-48 saat içinde ilk doz verilmek kaydıyla 7 gün süreyle kullanılmaktadır, 24 saatten uzun süre ishal belirtisi gösteren hayvanlarda fazla etkili olmadığı bildirilmiştir (Rialch ve ark., 2022).

Cryptosporidiosis tedavisi için insanlarda, paramomisin, nitazoksanid, azitromisin, klaritromisin, spiramisin, rifabutin, rifaksimin, asetilspiramisin, clofazimine gibi pek çok ajan antiparaziter olarak kullanılmış ancak bunlardan paromomisin, spiramisin, azitromisin'in kısmi etki gösterdiği (Bamaiyi, & Redhuan, 2016; Das, Anum, Salam, & Bhutta, 2013; Dhal, Panda, Yun, & Mahapatra, 2022; Sinkala, Katubulushi, Sianongo, Obwaller, & Kelly, 2011), nitazoksanid'in ise bağışıklık sistemi iyi olan hastalarda onaylanmış etkili bir ilaçken AIDS'li hastalarda etkisiz olduğu belirtilmiştir (Huang ve ark., 2015; Yacoub ve ark., 2014).

Buzağılarda cryptosporidiosis tedavisinde; halofuginone laktat, paromomisin, sulphaquinoxaline, spiramisin, tylosin, azitromisin, klindamisin gibi ilaçların olumlu sonuçları bildirilmiştir. Avrupada tek lisanslı kullanımı olan halofuginon, ülkemizde de en sık kullanılan ajanlar arasındadır (Aydogdu ve ark., 2018; Şentürk, 2019; Thomson ve ark., 2017). Bu etkenlerden ülkemizde en sık kullanılan ikisi, halofuginone lactate ve paromomisin olduğu belirtilmektedir (Aydogdu ve ark., 2018). Halofuginone lactate'ın 0,06-0,1 mg/kg dozda 7 gün oral kullanımının koruma ve tedavide etkili olduğu, fakat antifibrotik antienflamatuvar gibi olumlu etkilerinin yanı sıra toksik etkileri nedeni ile doz aşımına dikkat edilmesi ve buzağılara emzirme sonrasında verilmesine dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Şentürk, 2019; Yu ve ark., 2022).

Gram pozitif ve gram negatif aktiviteye sahip bir aminoglikozid olan paromomisin 100 mg/kg 7 gün süreyle per os kullanımı ile cryptosporidiosisle enfekte buzağılarda olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir (Aydogdu ve ark., 2018) Şentürk, 2019). İlk olarak 1940'lı yıllarda geliştirilen aminoglikozidler, streptomyces ve micromonospora gibi mikroorganizmalardan elde edilen doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir (Azırak, 2023). Aminoglikozidler genellikle yaygın ve ciddi yan etkileri ototoksisite, nöropati ve nefrotoksisite ile bilinirler (Azırak, 2023; Block, & Blanchard, 2022). Paromomisin oral yolla alındığında gastrointestinal sistemden emilimi son derece sınırlı olduğundan toksik etkisi gözlenmemekte bununla birlikte paromomisin'in bağırsaklardan emilimi çok şiddetli mukozal hasarın meydana geldiği durumlarda artabileceği öngörülmektedir (Aydogdu ve ark., 2018; Checkley ve ark., 2015; Fayer, & Ellis, 1993; Mancassola, Reperant, Naciri, & Chartier, 1995; Viu, Quílez, Sánchez-Acedo, Del Cacho, & López-Bernad, 2000)

Cryptosporidium spp. tedavisi ya da enfeksiyondan koruma amacıyla pek çok bitki ekstraktı da değerlendirilmiştir (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022). Cryptosporidiosis profilaksi ve tedavisinde; sarımsak (Abdel Megeed ve ark., 2015), kekik (Kara ve ark., 2022), doğal fermentasyon ürünü olan mayalar (*Saccharomyces cerevisiae*) (Vélez ve ark., 2019), kurkumin (Asadpour, Namazi, Razavi, & Nazifi, 2018), çörek otu (Nasir ve ark., 2013), tarçın ve soğan (Abu El Ezz, Khalil, & Shaapan 2011), moringa oleifera (yaban turbu ağacı) (Aboelsoued, Toaleb, Abdel Megeed, Hassan, & Ibrahim 2019), zencefil-ginseng ve adaçayı (Aboelsoued, & Abdel Megeed, 2022; Ahmed, Shohael, & Paek, 2022) , nar kabuğu (Aboelsoued ve ark., 2019), propolis (Asfaram, Fakhar, Keighobadi, & Akhtari, 2021; Soufy ve ark., 2017) gibi pek çok etkenin cryptosporidiosis üzerine etkinliği araştırılmıştır.

Buzağılarda cryptosporidiosisin tedavisinde yapılan pek çok çalışmaya rağmen bugüne kadar henüz aşısı bulunamamıştır, bununla birlikte aşı çalışmaları artarak devam etmektedir (Chen, Qin, Huang, & Zhang, 2022; Grinberg ve ark., 2002; Innes ve ark., 2011; Maier ve ark., 2022; Ryan, & Hijjawi, 2015; Shaw, Innes, Morrison, Katzer, & Wells, 2020; Trotz-Williams, Jarvie, Peregrine, Duffield, & Leslie, 2011;). Burton ve ark., 2011, sunulan çalışmada *C. parvum* ookist yüzey proteini olan rCP15/60 ile aşılanan gebe ineklerde, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir antikor yanıt sağlandığı ve bu yanıtın, kolostral antikor seviyesi ile güçlü bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur. Gebe ineklerin *C. parvum* proteininin (p23) rekombinant formuyla bağışıklanmasıyla üretilen hiperimmün sığır kolostrumuyla beslenen yenidoğan buzağılarda da ishalin gözlenmediği ve neredeyse hiç ookist saçılımı olmadığı belirtilmiştir (Askari ve ark., 2016). Koruyucu hiperimmun kolostrumun oluşturulması için uygun bir antijenin kullanılması ile bu hastalıktan tam bir koruma sağlanacağı bildirilmiştir (Wyatt, 2000). Bunlarla birlikte pek çok araştırma yapılmış olsa da daha etkili olabilecek aşı arayışları devam etmektedir (Ludington, & Ward, 2015).

Cryptosporidiosis enfeksiyonunu kontol altına almak için en ideal yaklaşım sıkı hijyen önlemlerini takip etmektir, bu hem entansif işletmelerde hem de küçük ölçekli aile işletmelerinde son derece önemlidir. Saçılımı hızlı olan ookistlerin sınırlandırılması için alınabilecek önlemler şu şekilde sıralanabilir; Hayvan barınma alanlarında beton zemin kullanılması, bu zemindeki betonun buharla temizlenmesi,

buzağı altlıklarının kalın tutulması (Delafosse ve ark., 2015), bireysel buzağı kulübelerindeki dışkı ile kontamine altlıkların sık sık değiştirilmesi (Thomson ve ark., 2017), buzağılarda doğumdan sonraki ilk birkaç saatte yeterli kolostrum alındığından emin olunması (Meganck, Hoflack, & Opsomer 2014; Şentürk, 2019), etkili olduğu bildirilen hidrojen peroksit içeren dezenfektanlar (Thomson ve ark., 2017) ile buzağı kulubelerinin ve beslenme ekipmanlarının, doğum localarının ve toprağın dezenfekte edilmesi gibi politikaların takip edilmesi enfeksiyondan korunmada yararlı olmaktadır (Tomazic, Garro, & Schnittger, 2018). Buzağı bölmelerinin sönmüş kireçle dezenfeksiyonunun ishalin başlamasını geciktirdiği ve buzağılarda vücut kondisyonunu iyileştirdiği ancak ishal insidansı ve süresi üzerine bir etkisinin olmadığı, yoğun buzağı ishali görülen sürülerde *Cryptosporidium* spp. ile ilişkili ishalleri kontrol etmede diğer önlemlerle birlikte uygulanması önerilmiştir (Björkman, von Brömssen, Troell, & Svensson, 2018). Enfeksiyonun ana kaynaklarından biri ookistlerle kontamine sular olduğundan cryptosporidium ookistlerinin çevreye yayılmasını azaltmak için su arıtma prosedürlerinin uygulanması kritik önem arz etmektedir (Ghazy, Abdel-Shafy, & Shaapan, 2016).

3. GEREÇ ve YÖNTEMİ

3.1. Hayvan Materyali Şeçimi

Çalışmanın hayvan materyali olan buzağılar, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvansal Üretim Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan, çiftliğin normal prosedürlerine göre aynı bakım ve besleme koşullarına sahip, cryptosporidiosis ile doğal enfekte 10 adet erkek ve 10 adet dişi olmak üzere toplam 20 adet Holstein ırkı buzağı oluşturmuştur. Çalışmada yer alan buzağılar 6-8 günlük yaş grubundan seçilmiştir, buzağılar bireysel bakım kulübelerinde bakılmıştır. Günde iki kez 2,5 litre sabah 08:00 ve akşam 18:00 olmak üzere süt ile beslenmişlerdir. Çiftlikteki tüm gebe ineklere doğumlarına bir ay kala (Rotavirüs, Coronavirüs, E. *Coli*) aşısı (Rotavec Corona-MSD®) yapılmıştır. Bu aşılar düvelere çift doz uygulanmıştır. Tüm buzağıların doğumlarını takiben 1-2 saat içerisinde en az 2,5 litre olacak şekilde kolostrum, günlük yaklaşık 6 litre kolostrum almaları sağlanmıştır. Yine tüm buzağılara ilk 24 saat içinde *E. coli* hiperimmun serumu (VBR Colisera-Atafen®) uygulamaları yapılmıştır. Çalışmadaki buzağılara cryptosporidiosis ile mücadelede profilaksi amacıyla herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır. Çalışmada farklı bir sisteme ait enfeksiyon (coronavirus, rotavirus ve diğer bakteriyel etkenlere bağlı oluşan ishaller, respiratorik sisteme bağlı enfeksiyonlar vb.) belirtisi gösteren buzağılar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Grupların Oluşturulması

Çalışmanın materyali neonatal dönem ishal belirtisi gösteren buzağılardan oluşturuldu. Her iki grupta da çalışmaya alınan buzağıların aynı yaş ortalaması ve bakım koşullarında olması sağlandı. Buzağılar gruplara dahil edilmeden buzağıların direkt rektumundan palpasyon ile veya spontan dışkılamaları esnasında alınan dışkı örneklerinin sığır spesifik hızlı ELISA tanı kitleri (Bovid-5, Bionote, Güney Kore) ile etkenin belirlenmesi sonrasında yalnızca cryptosporidiosis pozitif olanlar çalışma gruplarına dahil edildi ve ishalin gözlendiği ilk gün 0. gün olarak kayıt altına alındı.

Çalışma materyalini oluşturan buzağılar buparvaquone (n=10) ve paromomisin grubu (n=10) olacak şekilde iki gruba ayrıldı ve gruplar oluşturulurken bütün buzağıların yaşlarının homojenliği sağlandı.

Buzağıların cryptosporidiosisle enfekte olduğuna ve çalışmaya dahil edilmesine karar verilirken dışkı muayenesinde (1g dışkıdaki) ookist sayısının en az $1,2x10^5$ *Cryptosporidium* spp. ookisti bulunması bilgileri referans olarak alındı (Hoogenboezem, Ketelaars, Medema, Rijs, & Schijven, 2001; Xiao, & Herd, 1994). Bunun için alınan dışkı örnekleri B.U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'nda incelendikten sonra ookist sayımı yapılarak cryptosporidiosis pozitif olan buzağılar tespit edildi.

3.2.1. Belirlenen Gruplara Tedavilerin Uygulanması

Materyal seçim kriterlerine göre belirlenen benzer yaş, dışkı ve dehidrasyon derecesine sahip olmak üzere 2 gruba ayrılan cryptosporidiosisli buzağılara çalışma grubundaki (grup B) 10 adet buzağıya buparvaquone (Butalex-MSD® Almanya) 2,5 mg/kg/im sağ boyun kaslarına tek doz olarak uygulanmıştır. Diğer 10 adet buzağıya paromomisin (grup P) (Gabbrocol-CEVA® İtalya) 100 mg/kg dozda günde 1 kez 7 gün süreyle oral olarak verilmiştir. Her buzağı için ayrı, önceden dezenfekte edilmiş temiz biberonlar kullanılarak paromomisin içirilmiştir.

3.3. Buzağıların Günlük Klinik Muayeneleri

Buzağıların klinik muayeneleri, dışkı ve kan örneklerinin toplanması, ilaç uygulamaları bir örnekliğin sağlanması için hergün aynı saatte (sabah 08.00-09.00 arası) yapılmıştır. Hızlı test kiti ile bakılan yalnızca cryptosporidiosis pozitif ishalli buzağıların ishalin ilk günü (0. gün) tedavi sonrası 3. ve 7. gün rutin klinik muayeneleri yapılmıştır. Şekil 1 ve Şekil 2'de tedavi sonrası uygulanan hızlı test kit sonuçlarına her iki gruptan birer örnek sunulmuştur.



Şekil 1. Küpe numarası 27-98 olan (buparvaquone uygulanan gruptaki) buzağının tedavi sonrası 7. gün *Cryptosporidium parvum* negatif test sonucu



Şekil 2. Küpe numarası 29-04 olan (paromomisin uygulanan gruptaki) bir buzağının tedavi sonrası 7. gün *Cryptosporidium parvum* pozitif test sonucu

Günlük klinik muayenelerinde, emme refleksi, mental durum, beden ısıları, kalp ve solunum frekansları, dışkı skorları alınıp bireysel buzağı takip formlarına kaydedilmiştir.

3.3.1. Klinik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Buzağı sağlık gözlem formu, Wisconsin-Madison Üniversitesi'nin standardize ettiği buzağı sağlık skorlandırmasından geliştirilerek hazırlanmıştır (Medrano-Galarza ve ark., 2018). Bu form içeriğinde; buzağıların vücut sıcaklığı (˚C), respirasyon sayısı (dk), kalp frekansı (dk), emme refleksi skoru (1-3 arası), dışkı skoru (1-3 arası), mental durum (1-3) kayıtları barındırmaktadır. Wisconsin-Madison buzağı sağlık skorlama sisteminde belirtilen emme refleksi, mental durum skorlamaları Tablo 1' de sunulmuştur.

Mental durumun belirlenmesinde şu kriterler göz önüne alındı (Şentürk, 1999); Klinik olarak normal 0, hafif depresif – emme refleksi zayıf 1, orta derece depresyon buzağı ayakta fakat emme refleksi çok zayıf 2, şiddetli depresyon ve buzağı yatar durumda emme refleksi yok 3. Buzağıların emme refleksleri skor 0: yok, skor 1: zayıf, skor 2: orta, skor 3: normal/güçlü olarak değerlendirilmiştir (Şentürk, 1999).

Tablo 1. Wisconsin-Madison buzağı sağlığı skorlama sistemine göre emme refleksi ve mental durum skorlaması (Şentürk, 1999; Medrano-Galarza ve ark., 2018).

Parametre	Puanlama			
	0	1	2	3
Emme refleksi	Yok	Zayıf	Orta	Güçlü
Mental durum	Normal	Alert	Depresif	Komatöz

Dışkı skoru; skor 0: normal; skor 1: yarı şekilli veya macunsu; skor 2: gevşek dışkı; skor 3: sulu dışkı (Wood ve ark., 2019) şeklinde değerlendirildi. Sabah sütlerini içen buzağıların dışkı skor örnekleri Şekil 3'te, bireysel buzağı kulubelerinde gözlemlenen dışkı örnekleri Şeki 4'de sunulmuştur.



Şekil 3. Sabah sütünü alan buzağıların (sol 27-33, sağ 27-30) beslenme sonrası ilk dışkılama örnekleri skor 3.



Şekil 4. Cryptosporidiosisle enfekte buzağı boxlarında gözlemlenen çeşitli dışkı örnekleri. Soldan sağa sırasıyla skor 2, 2, 3.

Buzağıların dışkı klinik görünüm skorlamaları 3'lü skorlandırma sistemine göre yapılmıştır (McGuirk, 2008; Medrano-Galarza ve ark., 2018; Wood ve ark., 2019) Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Buzağılarda dışkı skorlandırma tablosu

Skor	Dışkı Yapısı
0	Normal
1	Normale yakın, macunsu, puding kıvamı
2	Az şekilli, gevşek dışkı, yoğurt kıvamında
3	Sulu kıvamda, kokulu

3.4. Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

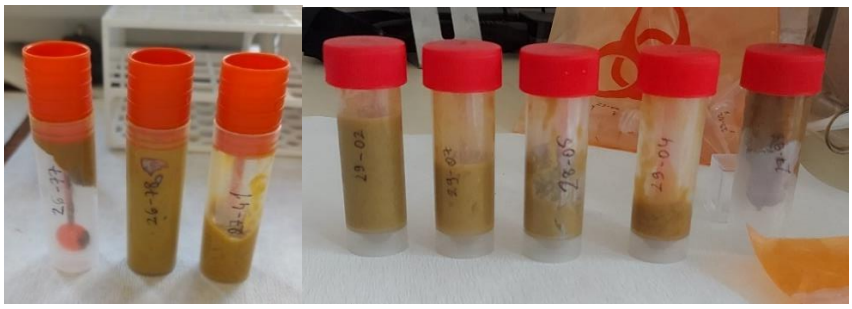
3.4.1. Buzağılardan Kan Numunelerinin Toplanması

Buzağıların sol vena jugularislerinden 0, 3 ve 7. günlerde asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak vacutainer iğnelerle 1 adet EDTA'lı ve 1 adet antikoagülansız kuru tüplere 5'er ml kan alınmıştır. Daha sonra antikoagülansız kanların vakit kaybetmeden santrifüj cihazında (NF200, Nüve, Türkiye) 3000 rpm devirde 5 dakika tutulması sonucunda elde edilen serumlar 3 ayrı ephendorf tüpüne (2 ml, Biosigma, İtalya) aktarılmıştır, tüpler laboratuvar analizleri yapılana kadar Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı-2'deki derin dondurucuda -20 °C'de saklanmıştır. Analizler Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Merkez Laboratuvarı-1'de yapılmıştır. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden hemogram analizleri yapılmıştır (Abaxis Vetscan HM5, veterinary hematology analyzer, Hungary). Serum örneklerinden ise AST (Aspartat Aminotransferaz), GGT (Gama Glutamil Transferaz), TP (Total Protein), ALB (Albumin), üre, CRE (Kreatinin) gibi biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir (Mindray perfect plus, WD-86100002T, Shenzhen, P.R. China).

3.4.2. Buzağılardan Dışkı Numunelerinin Toplanması

Dışkı numuneleri, tedavi öncesinde ishalin ilk görüldüğü gün olan 0. gün, tedavinin 3. gününde ve 7. gününde toplanmıştır. Önce sahada derhal hızlı test kitleri ile bakılmış cryptosporidiosis pozitif çıkan vakalar mikroskobik inceleme için soğuk zincirde (Igloo YA1178 dijital oto buzdolabında) laboratuvara taşınmıştır. Günlük dışkı örneklerinin toplanması ookist sayılarındaki doğal enfeksiyonun saptanması açısından sabah 08:00 ile 09:00 arası rektal tuşe ile taze dışkı numuneleri 10-30

gramlık miktarlar halinde dışkı numune kaplarına (Polipropilen Steril Numune Kabı, Fırat, Türkiye) alınarak dışkı skorlandırmaları yapılmıştır (Şekil 5).

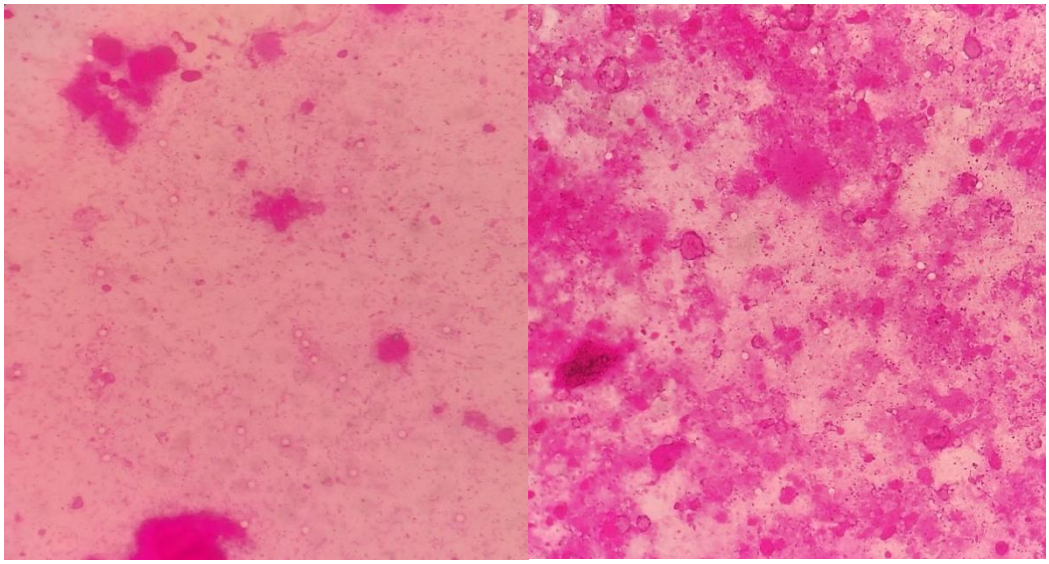


Şekil 5. Numune kaplarına alınan buzağı dışkı örnekleri

Dışkı numuneleri toplama esnasında herhangi bir kontaminasyona yol açmamak için her buzağı için ayrı tek kullanımlık non-steril eldiven kullanılmıştır. Alınan dışkı numunelerinin ookist sayımları Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.4.3. Fekal Numunelerde Ookist Sayımı

İshalin görüldüğü ilk gün (0. gün) alınan dışkı örneği (Anigen Bovid-5 Buzağı İshal Ag Test Kiti, BioNote, Güney Kore, [*Escherichia coli K99*, *Cryptosporidium parvum*, *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Giardia* spp], immunokromatografik yöntem ile kalitatif analiz; sensisitivite ve spesifite oranları %98 ve %99) hızlı ELISA kiti ile bakılarak *Cryptosporidium parvum* pozitif olanlar tespit edildi. *Cryptosporidium* ookisti pozitif bulunan buzağıların dışkı muayenesinde ookist sayısının 1 gr dışkıda en az $1{,}2x10^5$ *Cryptosporidium* spp. ookisti bulunması esas alındı, kriterlere uyan buzağılar gruplara dahil edildi (Hoogenboezem ve ark., 2001; Xiao, & Herd, 1994). Dışkı numuneleri karbol fuksin ile boyanarak hazırlanan frotiler ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse E100, Japan) 40'lık objektifte ookist sayımı yapıldı (Kuczynska, & Shelton, 1999). Lama çekilen dışkı fortisinin mikroskopta 40'lık büyütmede ookistlerin pembe zemin üstünde inci taneleri şeklindeki görüntüsü Şekil 6'da sunulmuştur. Dışkı ookist sayımları, herhangi bir hataya yol açmamak için ookist yapısal muayenesi ve sayımı dışkı numuneleri alınır alınmaz yapıldı. İlk sayım tedavi öncesinde (0.gün) yapılırken sonraki sayımlar tedavinin 3 ve 7. gününde yapıldı.



Şekil 6: 27-30 küpe numaralı buzağıya ait 0. gün (solda) ve 27-41 küpe numaralı buzağıya ait 3. gün *Cryptosporidium parvum* pozitif dışkı örneğinin mikroskop muayenesinde 40'lık objektifte ookistlerin görüntüsü (sağda).

3.5. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS v22 ve MedCalc V19 programları ile uygulandı. Bulgulardan elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde verilerin normalite testlerinde Shapiro-Wilk yöntemi ile uygulandı. Verilerin betimleyici istatiksel sonuçları normal dağılan veriler için mean ± SE olarak verilirken normal dağılımı olmayan veriler için median (min-max) olarak verildi. Grup içi tekrarlı ölçümlerde "One Way Repeated Measures ANOVA" testi uygulandı. Tekrarlı ölçümlerde farklı günler arasındaki istatistiki farkın belirlenmesi için Post-Hoc test olarak Tukey ya da Holm-Sidak yöntemi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için ise non-parametrik test Freidman metodu uygulandı. Verilerin gruplar arası farklarının ortaya konması amacıyla normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney-U testleri uygulandı.

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 2021-01/04 karar numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Buparvaquone (n=10) ve paromomisin (n=10) grubunu oluşturan Holstein-friesian ırkı buzağıların (n=20) cinsiyet dağılımları, 0. gündeki (ishalin ilk görüldüğü gün) yaşları ve bu yaşların yüzde oranları Tablo 3'te sunulmuştur. Her iki grupta da buzağıların 0. günde saptanan ortalama yaşları 7,5 (6 – 8) gün (mean, min-max) olarak bulunarak kaydedildi. İki gruptaki buzağıların 0. gün yaşları arasında herhangi bir istatistiki fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 3. Buparvaquone grubu buzağılarda (n=10) ve paromomisin grubu buzağılarda (n=10) ishalin ilk tespit edildiği 0. gündeki ortalama yaşları, cinsiyetlerinin yüzdesel oranları.

Değişkenler	Ortalamalar (mean ± SE/min-max ve %)
Buparvaquone grubu cinsiyet	
Dişi	5 (%50)
Erkek	5 (%50)
Paromomisin grubu cinsiyet	
Dişi	5 (%50)
Erkek	5 (%50)
Çalışmadaki toplam ishalli buzağı yaşı ortalaması	7,4 (6-8) gün
Buparvaquone grubu yaş ortalaması	7,5 (6-8) gün
Paromomisin grubu yaş ortalaması	8 (6-8) gün

4.1. Buzağıların Klinik Muayene Sonuçları

Çalışmada bulunan tüm buzağılara ishalin tespit edildiği ilk gün olan 0. gün (tedavi öncesi) ve tedavi süresinde 3. gün ve 7. gün klinik muayeneleri yapıldı. Günlük muayeneler sırasında emme refleksi, mental durumları, dışkı skorları, rektal beden ısısı, kalp ve solunum frekansları ve ookist sayıları değerlendirildi. Emme refleksinde 0. gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 3. gün (p=0,006), 7. günlerde (p=0,002) buparvaquone grubunun paromomisin grubuna göre daha iyi olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (Tablo 4). Mental durum her iki grup için de grup içi günler bazında gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bulunmasa da 0.-3. ve 0.-7. günlerde istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Dışkı skoru, emme refleksi ve mental durum skorlandırmasının 0., 3. ve 7. gün değerleri, günler ve gruplar arasındaki istatistiki farklar (Wisconsin-Madison Buzağı Sağlığı Skorlandırma Sistemi, Şentürk, 1999 ve dışkı skorlandırması için Wood ve ark, 2019)

	Dışkı skoru			**Mental durum**			**Emme refleksi**		
Gruplar	**0.gün**	**3.gün**	**7.gün**	**0.gün**	**3.gün**	**7.gün**	**0.gün**	**3.gün**	**7.gün**
Buparvaquone	1,70 [a](1-3)	0,7 [b](0-1)	0,3 [b](0-1)	1,50(1-2)	1(1-1)	1,40(1-1)	2[c](1-3)	3[d](3-3)	3[d](3-3)
Paromomisin	1,30(1-3)	1,30 ±0,36	0,8(0-3)	1,20(1-2)	1,60(1-2)	1,40(1-2)	2,3(1-3)	2(1-3)	2(1-3)
p değeri	0,278	0,268	0,501	0,185	0,005	0,034	0,349	0,006	0,002

0.gün 3.gün ve 7.gün arasındaki tekrarlı ölçümlerin istatistiki farkları a, b, c, d olarak sunulmuştur. Herhangi bir harf içermeyen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
a-b: $p<0,005$, c-d: $p<0,05$.

Dışkı skorlaması buparvaquone grubunda 0. gün ve 3. gün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmesine rağmen ($p<0,001$), gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buparvaquone grubu dışkı skorları günler arası tekrarlı ölçümlerde 0. gün- 3. gün ve 0.-7. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Paromomisin grubunda fark görülmediği için tekrarlı ölçüm analizleri yapılmamıştır.

Ayrıca buparvaquone grubundaki buzağılarda emme refleksi grup içi 0.-3. gün ve 0.-7. gün arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$).

Materyali oluşturan buparvaquone ve paromomisin gruplarındaki buzağıların 0.gün 3.gün ve 7.gün rektal vücut sıcaklığı (˚C), respirasyon (dk) ve kalp frekansı (dk) Referans aralıkları: T: 39,0 – 40,2 ˚C, R: 30 – 60 /dk, P: 100 – 140 /dk (Smith, 2020) ortalamaları ve grup içi/gruplar arası farklar Tablo 5'te sunulmuştur. Her iki grubun beden ısıları değerlendirildiğinde belirtilen muayene günlerinde normal limitler arasında olduğu belirlenmiş gerek grup içinde gerekse gruplar arasında istatistiksel önem bulunmamıştır (Tablo 5). Kalp ve solunum frekansı grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında normal sınırlarda olduğu ve istatistiksel önemli olmadığı saptanmıştır (Tablo 5). Mental durumlarına bakıldığında benzer şekilde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplardaki buzağıların rektal beden ısısı, kalp ve solunum frekansı 0., 3. ve 7. günlerdeki T (˚C), R (dk) ve P (dk) değerleri ve bu günler arasındaki istatistiki farklar.

	T (°C)			R(/m)			P(/m)		
Gruplar	**0. gün**	**3. gün**	**7. gün**	**0. gün**	**3. gün**	**7. gün**	**0. gün**	**3. gün**	**7. gün**
Buparvaquone	38,58±0,06	38,76±0,07	38,62±0,11	28±1,578	26,80±1,2	26±1,22	112,80±4,98	114,80±3,58	119,20±5,65
Paromomisin	38,49±0,09	38,60±0,13	38,65±0,09	27,20±1,86	28,80±4,07	36,80±6,07	117,20±5,40	122,40±9,60	121,20±4,95
p değeri	0,450	0,471	0,841	0,747	0,556	0,150	0,557	0,789	0,793

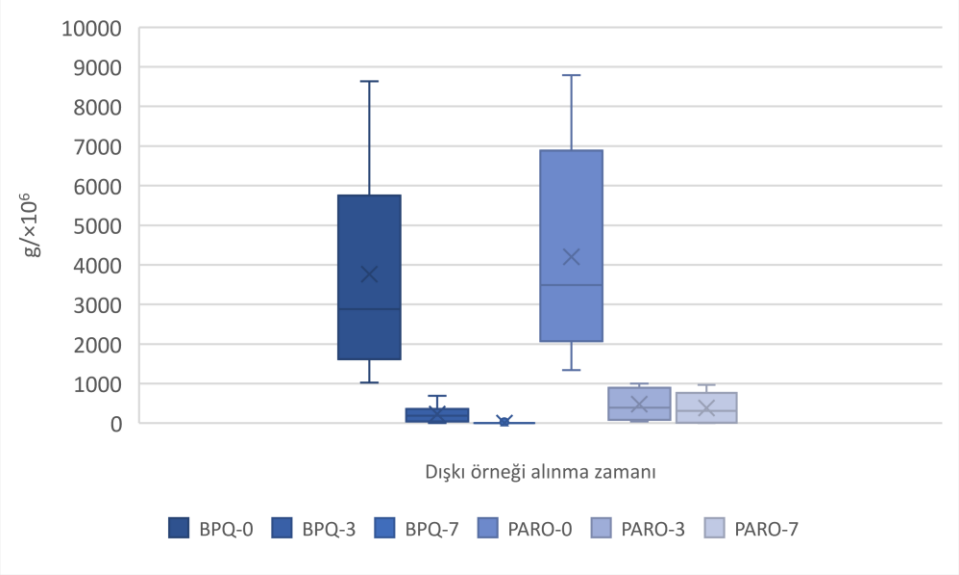
Grup içi ve gruplar arası günlerdeki karşılaştırılan ölçümlerde hiçbir parametre için istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.2 Ookist Sayılarının Değerlendirilmesi

Dışkıda ookist sayısının her iki grupta da azaldığı belirlenmiştir fakat Tablo 6'da görüldüğü gibi buvarvaquone uygulanan buzağılarda ookist sayısı önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. günlerde ise gruplar arası fark görülmemesine rağmen buparvaquone grubunun ookist sayısının paromomisin grubuna göre 3. gün azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca tedavi sonrası 3. ve 7. gün değerlendirildiğinde ookist sayısının azalmaya devam ettiği saptanmış ve 7. günde iki grup arasındaki ookist sayısı karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6). Gruplar arası ookist sayısının günler bazında değişimini gösteren kutu grafiği (boxplot) Grafik 1'de sunulmuştur.

Tablo 6. Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0., 3. ve 7. gün ortalama ookist sayıları ve gruplar arası karşılatırılması

	$\times 10^6$/gr dışkıda ookist sayısı		
	0.gün	**3.gün**	**7.gün**
Buparvaquone Grubu	3765 (1020 – 8640)	232 ± 70,83	2 (0 – 20)
Paramomycin Grubu	4204 ± 835,72	482 ± 121,13	386 ± 122,96
p değeri	0,57	0,09	< 0,001



Grafik 1. Buparvaquone (BPQ) ve paromomisin (Paro) gruplarının dışkı alım zamanına göre (0-3 ve 7. gün) ortalama ookist (g/$\times 10^6$) sayıları

Buparvaquone için her üç ölçüm gününün varyans analizinde (tekrarlı ölçümlerde) istatistiksel fark bulundu. Buna göre ardından yapılan post-hoc testlerine göre her üç grubun ikili kıyaslamasından elde edilen istatistiksel farklar buparvaquone grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası gerek 0.-3. gün ($p=0,003$) gerekse 0.-7. gün ($p=0,002$) ve 3.-7. gün ($p=0,01$) post-hoc testlerinde ookist sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Paromomisin grubu ookist sayısı grup içi değerlendirildiğinde tedavi öncesi 0. gün ile 3. ve 7. gün karşılaştırıldığında ookist sayısının giderek azaldığı görülmüştür. Bununla beraber 7. günde ookist atılımının azalması devam etmekle birlikte 3.-7. gün arasında istatistiksel bir önem bulunmamaktadır ($p=0,45$).

4.3. Hemogram ve Biyokimyasal Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Her iki gruptaki tüm buzağıların (n=20) tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde rutin hemogram tahlilleri yapılmıştır. Yapılan bu tahlillerde WBC (Beya Kan Hücresi), LYM (Lenfosit), NEU (Nötfofil), RBC (Kırmızı Kan Hücresi), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematokrit), PLT (Platelet) gibi değerlere bakılmıştır. Sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir.

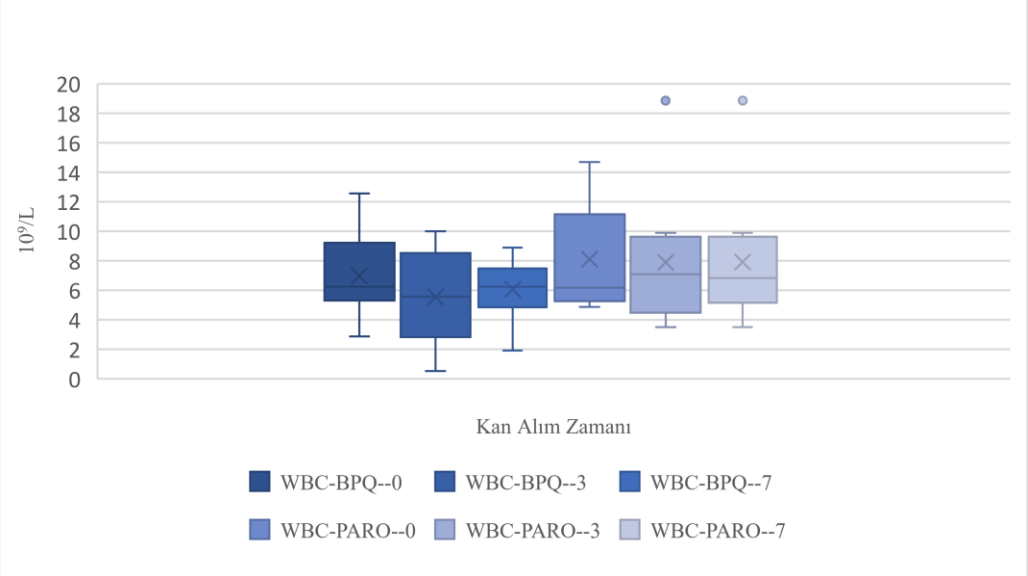
Tablo 7. Buparvaquone (B) ve paromomisin (P) gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama WBC, LYM, NEU, RBC değerleri, gruplar arası istatistiki farklar.

	WBC			**LYM**			**NEU**			**RBC**		
	0.gün	3.gün	7.gün	0.gün	3.gün	7.gün	0.gün	3.gün	7.gün	0.gün	3.gün	7.gün
B grubu	6,98±[a] 0,88	5,54±[b] 2,15	6,06± 2,07	1,98 0,84-5,10	1,65±[a**] 0,34	2,63±[b**] 0,47	4,21±[e] 0,45	2,87±[f***] 0,58	2,25±[g***] 0,32	7,67± 0,47	7,67± 0,37	7,64± 0,49
P grubu	8,09 4,86-14,69	7,88 3,49-18,84	7,90 3,49-18,84	2,12± 0,21	1,97± 0,68	2,16± 0,26	4,89 1,88-10,89	4,99 1,40-14,66	4,55 1,10-14,66	7,99± 0,40	8,36± 0,47	8,28± 0,34
p değeri	0,791	0,188	0,427	0,121	0,447	0,398	0,623	0,241	0,345	0,623	0,273	0,296

Grup içi istatistiki farklılıklar için; farklı harfler istatisiki farkı ifade eder**.** Herhangi bir harf içermeyen ölçümler arasında istatistiki fark bulunmamaktadır.

***, p<0.01 **p<0.05, ***p<0.001**

Hemogram sonuçlarına bakıldığında WBC, LYM, NEU ve RBC değerlerinde iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Grup içi değerlendirmelerde ise buparvaquone uygulanan grupta WBC değerlerinde tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 3. gün karşılaştırıldığında istatistiksel düzeyde anlamlı bir azalma belirlenmiştir (p=0,006). Ayrıca her iki grubun günlere göre kategorize edilmiş ortalama konsantrasyon kıyaslamaları Grafik 2'de boxplot grafiği olarak sunuldu.



Grafik 2. Buparvaquone (BPQ) ve paromomisin (Paro) gruplarının kan alım zamanına göre (0-3 ve 7. gün) ortalama WBC (10^9/L) değerleri

LYM değerlerinde tedavi sonrası 3. ve 7. gün arasında yine istatistiki önemi olan bir artış belirlenmiştir (p=0,015)(Tablo 7). Buparvaquone uygulanan gruptaki nötrofil değerlerine bakıldığında 0.- 3. günler arası kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmiştir (p=0,002)(Tablo 7). Yine aynı şekilde 0.- 7. günler arasındaki değerlendirmede artış istatistiksel olarak önem arzetmektedir (p<0,001). Hemoblobin, hematokrit ve platelet değerlerine bakıldığında gruplar arası gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 8. Buparvaquone (B) ve paromomisin (P) gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama HGB, HCT, PLT değerleri, gruplar arası istatistiki farklar sunulmuştur.

	HGB			HCT			PLT		
	0.gün	3.gün	7.gün	0.gün	3.gün	7.gün	0.gün	3.gün	7.gün
Buparvaquone (B)	9,26±[a]0,67	8,82±[b]0,55	8,44±[bc]0,64	27,46±[a]2,16	25,77±[b]1,74	25,03±[bc]1,91	873,10±[a]117,30	648,10±[b]62,53	666,80±[b]76,48
Paromomisin (P)	9,66±0,49	9,74±0,56	9,43±0,40	28,36±1,53	28,75±1,69	28,24±1,29	849,20±99,24	679,60±84,92	734,10±57,40
p değeri	0,636	0,263	0,206	0,739	0,236	0,182	0,878	0,769	0,491

Grup içi istatistiksel farklar a, b, c harfleri ile gösterilmiştir. a-b: $p<0,05$, a-c: $p=0,001$. Herhangi bir harf içermeyen ölçümler arasında istatistiki fark bulunmamaktadır.

Grup içi değerlendirmelerde ise buparvaquone uygulanan grupta HGB değerinde 0.- 3. gün ($p<0,05$) ve 0.- 7. gün arasındaki azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$)(Tablo 8). 3.-7. gün arasındaki HGB değerindeki azalma devam etse de istatistiksel önem bulunmamıştır (Tablo 8). Paromomisin uygulanan grupta HGB değerinde günler bazında yapılan karşılaştırmalarda 0.- 3. gün arasında ve 3.- 7. gün arasında azalma görülse de bu farklar arasında istatistiksel bir önem bulunmamaktadır.

Buparvaquone uygulanan grupta yapılan grup içi karşılaştırmalarda HCT değerinde azalmalar 0., 3. ve 7. günde devam etmesine rağmen 0.- 3. gün ($p<0,05$) ve 0.- 7. gün arasındaki azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanırken ($p<0,01$) 3.- 7. gün arasındaki HCT değerindeki azalma devam etse de istatistiksel önem bulunmamıştır (Tablo 8). Paromomisin uygulanan grupta HCT değerinde günler bazında yapılan karşılaştırmalarda 0.- 3. gün arasında artma 3.- 7. gün arasında azalma görülse de bu farklar arasında istatistiksel bir önem bulunmamaktadır.

PLT değerlerine bakıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 0. ve 3. gün karşılaştırmasında ortalama değerlerdeki azalma istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p: 0,03$). Paromomisin uygulanan grupta PLT değerinde günler bazında yapılan karşılaştırmalarda 0.- 3. gün arasında azalma 3.- 7. gün arasında artma görülse de bu farklar arasında istatistiksel bir önem bulunmamaktadır (Tablo 8).

Her iki grupta da tedavi öncesi 0.gün ve tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde olmak üzere karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için AST, GGT, üre, Cre, TP ve ALB seviyelerine bakılmıştır. Grupların biyokimyasal değerlendirmelerinde elde edilen sonuçlarda AST, GGT, üre, Cre, TP, ALB grup içi ve gruplar arası istatistiki bir önem bulunmamıştır.

.

Paromomisin grubunda ALB konsantrasyonu değerlendirildiğinde ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası 7. günde önemli düzeyde arttığı belirlenmiştir. Benzer şekilde tedavi sonrası 3. ve 7. günü arasında artış istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 9).

Çalışmada değerlendirilen TP, ALB, Cre düzeylerine bakıldığında buparvaquone uygulanan buzağıların bulunduğu gruba ait TP konsantrasyonunun tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde istatistiksel düzeyde azaldığı görülmektedir. Bununla beraber ALB seviyesinde belirli bir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuçlara bakıldığında buparvaquone uygulanan hayvanların bulunduğu grupta AST düzeyinde 0.-7. günler arasında istatistiksel düzeyde anlamlı artış belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 10). Gruplar arası AST düzeyindeki değişiklikler numune alım günlerine göre düzenlenerek Grafik 3'te sunulmuştur. GGT düzeyinde ise tedavi öncesi 0. ve 3. gün ve tedavi sonrası 3. ve 7. günlerdeki azalmalar dikkat çekmektedir ($p\leq0,001$). Buparvaquone uygulanan gruptaki Cre konsantrasyonuna bakıldığında ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası 7. günde azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Paromomisin grubunda 0.-3.-7. günlerdeki TP konsantrasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel önem bulunmamakla beraber TP düzeyinin tedavi öncesine göre azaldığı 3. ve 7. günlerde azalmaya devam ettiği görülmüştür. Üre konsantrasyonuna bakıldığında gruplar arası tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel önemi olmayan azalmalar belirlenmiştir (Tablo 10)(Grafik 4).

Tablo 9. Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama total protein (TP), albumin (ALB), creatinin (CRE) değerleri, gruplar arası istatistiki farklar

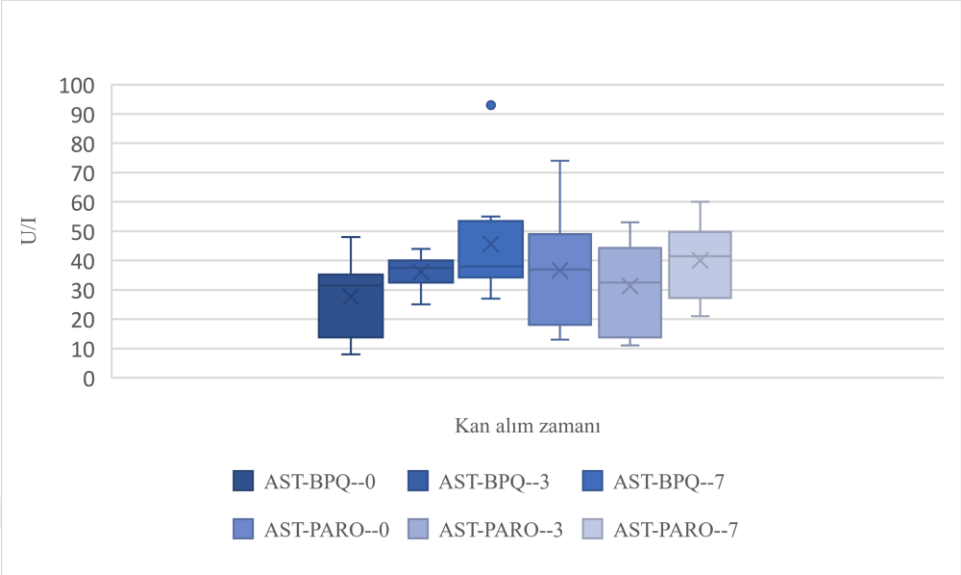
	TP			ALB			CRE		
	0. gün	3. gün	7.gün	0. gün	3. gün	7. gün	0. gün	3.gün	7. gün
Buparvaquone	6,71±^{a*}0,32	6,32±^{b*}0,33	6,29±0,35	2,56±0,59	2,57±0,48	2,58±0,42	0,29±^{a*}0,02	0,26±0,01	0,23±^{b*}0,01
Paromomisin	6,47±0,35	6,25±0,40	5,93±0,35	2,51±^{a**}0,74	2,57±0,54	2,75±^{b**}0,39	0,28±0,01	0,28±0,00	0,26±0,00

$^{*}p < 0,05$ $^{**}p < 0,005$

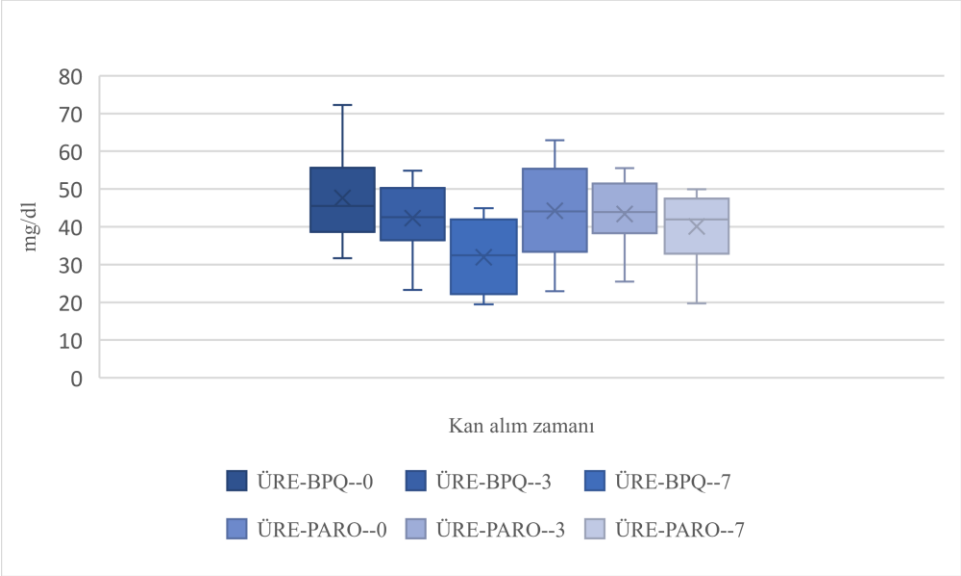
Tablo 10. Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama AST, GGT, Üre değerleri, gruplar arası istatistiki farklar

	AST			GGT			Üre		
	0. gün	3. gün	7.gün	0. gün	3. gün	7. gün	0. gün	3. gün	7. gün
Buparvaquone	27,70±^{a*}3,96	36,10±1,84	45,60^{b*}27-93	268,30±^{a**}42,48	169,90±^{b**}22,82	109,90±^{c**}13,71	47,60±^{a*}3,97	42,32±^{b*}3,03	31,91±^{c*}3,08
Paromomisin	36,60±5,98	31,30±4,99	40±4,03	297,50±^{a*}40,06	216,80±^{b*}33,87	160,70±^{c*}27,79	44,27±4,16	43,37±2,87	40,08±2,95

Farklı harflar istatistiki farkı ifade eder. *p<0,05, **p≤0,001



Grafik 3. Buparvaquone (BPQ) ve paromomycin (Paro) gruplarının kan alım zamanına göre (0-3 ve 7. gün) ortalama AST (U/I) değerleri



Grafik 4. Buparvaquone (BPQ) ve paromomisin (Paro) gruplarının kan alım zamanına göre (0-3 ve 7. gün) ortalama üre (mg/dl) değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Cryptosporidiosis, çiftlik hayvanlarında özellikle neonatal buzağılarda yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkili oldukça yaygın bir enfeksiyondur (Hu ve ark., 2022; Ryan ve ark., 2014). Hastalık özellikle yeni doğan ve immun sistemi baskılanmış insan ve hayvanlarda gittikçe artan bir küresel problem haline gelmektedir (Checkley ve ark., 2015). Yapılan çalışmada cryptosporidiosis'li buzağılarda buparvaquone'un etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Cryptosproridiosis enfeksiyonu genellikle 7-21 günlük yaştaki buzağılarda görülmesine rağmen en sık görüldüğü yaş aralığı 4-15 gündür, birkaç gün devam eden sulu, mukuslu ve macunumsu kıvamda, hafif-orta şiddette ishal ile karakterize olmaktadır. İshal genellikle sarı, sarımsı kahverengi ve bazen lenfositik kolitise bağlı olarak kanlı olduğu bildirilmektedir (Blanchard, 2012; Delling, & Daugschies, 2022; Hunt ve ark., 2002; Radostits ve ark., 2007; Sevinç ve ark., 2005; Şentürk, 2019; Zhang ve ark., 2022b). Sunulan araştırmada da çalışma kapsamına alınan buzağılarda klinik yansımalar benzerlik göstermekteydi.

Şiddetli immunsupresif ve/veya ikincil bir enteropatojenle miks seyreden enfeksiyonların klinik belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı, depresyon, letarji hali, çevreye ilgisizlik, iştahta azalma, dehidrasyon ve güçsüzlük ve hatta şiddetli dehidrasyon ve hipovolemik şokla ilişkili şiddetli olgular (Arsenopoulos ve ark., 2017; Şentürk, 2019; Thomson ve ark., 2017) sunulan çalışmamıza ait buzağılarda görülmemiştir. Bunun olası nedeni çalışma kapsamındaki buzağılarda sadece cryptosporidiosis ile enfekte buzağıların alınması ve şiddetli sıvı- elektrolit kaybına maruz kalmadan müdahale edilmesi ile ilşkili olabilir.

Gerek buparvaquone gerekse paromomisin uygulanan gruplarda bulunan buzağıların dışkı skoru tedavi öncesinde karşılaştırıldığında istatistiksel bir önem bulunmamakla birlikte buparvaquone verilen gruptaki buzağıların dışkı skorunun tedavi öncesine göre daha iyi olduğu bulundu (başlangıçta paromomisin grubuna göre daha kötü skor). Bununla birlikte buparvaquone uygulanan gruptaki buzağılarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde önemli azalmalar belirlendi.

Paromomisin grubunda ise sadece tedavi sonrası 7. günde dışkı skorunun azaldığı tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gruplar arası karşılaştırıldığında buparvaquone grubu dışkı skoru paromomisin grubuna göre daha önemli düzeyde azaldığı görülse de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel bir önem olmamakla birlikte buparvaquone uygulanan buzağılarda dışkı skorunu daha erken dönemde pozitif yönde düzelmesi, buparvaquone ile aynı kategoride sınıflandırılan halofuginonuna benzer immunomodülatör ve anti inflamatuar etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Leiba, 2006; Şentürk, 2019).

Buzağı ishallerinde emme refleksinin olması bir buzağının prognozunun iyi olduğunun en önemli klinik yansımalarından biridir. Emme refleksinin buparvaquone uygulanan gruptaki buzağılarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ve 7. gün yapılan klinik muayenelerde istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p<0,001$). Paromomisin grubunda ise tedavi öncesine göre sadece tedavi sonrası 7. günde dışkı skorunun azaldığı saptanmıştır. Genel olarak neonatal buzağı ishallerinde emme refleksinde meydana gelen azalma, ishale bağlı olarak şekillenen sıvı-elektrolit kaybı, dehidrasyon, depresyon ve metabolik asidoz ile ilişkilidir (Nappert, Zello, & Naylor, 1997; Naylor, Petrie, Rodriguez, & Skilnick, 1990; Şentürk, 2001). Gruplar karşılaştırıldığında paromomisin uygulanan gruba göre buparvaquone uygulanan grubunun tedavi sonrası emme refleksi ölçümlerinde daha anlamlı artışlar gözlenmiştir. Gruplar arası bu farkın meydana gelmesi muhtemelen buparvaquone'un *Cryptosporidium parvum* üzerine etkilerinden özellikle ookist saçılımını azaltmasıyla beraber dışkı skorundaki pozitif ilerleme glikoz ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasına daha hızlı bir şekilde neden olduğu düşünülmektedir.

Mental durumun değerlendirilmesinde, ishalli buzağılarda meydana gelen mental depresyonun en önemli nedenlerinden biri emme refleksinde azalma olduğu gibi metabolik asidoz, dehidrasyon, hipoglisemi, sıvı-elektrolit dengesizliği ile yakından ilişkilidir (Blood, & Radostits, 1989; Hall, Jones ve Morgan 1992; Şentürk, 2001; Şentürk, 2019). Çalışmada her iki gruptaki buzağılarda da mental durum genellikle birbirine yakın değerlerdeydi. Buparvaquone uygulanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında grup içi değerlendirmede önemli fark görülmemekle birlikte mental durumun giderek ilerlediği görüldü.

Bununla birlikte paromomisin uygulanan gruptaki buzağıların tedavi öncesine göre tedavi sonrası mental durumun giderek bozulduğu tespit edilse de bu durumun istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmadığı görüldü. Gruplar arası bakıldığında buparvaquone uygulanan gruptaki buzağıların mental durumu 3. ve 7. gün paromomisin grubuna göre istatistiksel düzeyde daha anlamlı bir düzelme olduğu saptandı. Gruplar arası değerlendirmede mental durumun buparvaquone uygulanan cryptosporidiosis'li buzağılarda daha fazla pozitif yönde ilerlemesi, ishal skorunda belirtildiği gibi buparvaquone'un aynı kategoride yer alan halofuginon'un antienflamatuar ve immun-modülatör etkilerine benzer bir etki oluşturması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Leiba, 2006).

Kalp frekansı ve solunum sayısında grup içi ve gruplar arası ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrasında önemli bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu yansımanın çalışmada seçilen buzağılarda sepsis, endotoksemi, hipovolemik şok veya şiddetli dehidrasyon bulgularını kapsamamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Chamorro, & Walz, 2022; Walker ve ark., 1998).

Enfektif ookistlerin yaşamasını, çoğalmasını, enfektivitesini ve çevreye yayılımını önlemek cryptosporidiosisle mücadelede temel amaçlardan en önemlisini oluşturur (Abeywardena, Jex, & Gasser 2015). Ookist saçım oranı ile enfeksiyonun sürüde varlığını devam ettirmesi, buzağının aldığı ookist sayısıyla enfeksiyonun şiddetinin doğru orantılı olması gibi nedenlerden dolayı dışkıda atılan ookist miktarını sınırlandırmaya yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir (De Waele, Speybroeck, Berkvens, Mulcahy, & Murphy, 2010; Dhal ve ark., 2022; Lendner ve ark., 2015; Schaefer ve ark., 2016; Temizel, Senturk, Girisgin, Senlik, & Demir, 2011; Thomson ve ark, 2017). Sunulan çalışmamızdaki hedef de buna yöneliktir. Gruplar arası ookist saçımı karşılaştırıldığında tedavi öncesi 0. günde her iki grupta istatistiksel fark bulunmadığı görülmektedir (Tablo 6).

Başlangıçta iki gruptaki ookist sayılarının birbirine yakın değerlerde olması, çalışmadaki buzağıların aynı bakım, besleme ve barınma koşullarına sahip olmalarıyla açıklanabilir. Paromomisin uygulanan gruptaki buzağılarda ookist saçılımına bakıldığında tedavi sonrasında sadece 0 ile 3. gün ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken buparvaquone uygulanan buzağılarda 0. ve 3. gün, 0. ve 7. gün, 3. ve 7. günlerde ookist saçılımındaki azalmaların tamamının istatistiksel

olarak anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 6). Buparvaquone uygulanan gruptaki 10 buzağıdan 9'unda 7. gün ookist sayısının tamamen sıfırlandığı görüldü. Gruplar arası bakıldığında buparvaquone uygulanan buzağılardaki ookist saçımı paromomisin uygulanan buzağılardaki ookist saçımına göre önemli düzeyde azaldığı, 7. günde ise buparvaquone uygulanan buzağılardaki ookist saçımının istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Buparvaquone'un ookist saçımını daha hızlı bir şekilde azaltmasının nedeni, Da Costa-Silva, Galisteo, Lindoso, Barbosa, & Tempone, (2017) yılında yaptığı çalışmada belirttiği üzere buparvaquone'un TNF α, monosit kemoattractant I, IL10, IL6 gibi sitokinleri regüle ederek etkenleri nitrik asitten bağımsız bir şekilde ortadan kaldırmasıyla benzer bir yapıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Cryptosporidiosis ile enfekte buzağılarda rutin lökogramda ikincil bir enfeksiyon şekillenmeksizin önemli bir değişiklik meydana gelmemektedir. Bununla beraber özellikle hematokrit değerlerinde dehidrasyonun derecesine bağlı olarak önemli artışlar bulunabilir. Hemogram sonuçlarına bakıldığında WBC, LYM, NEU, RBC, HGB, HCT, PLT ölçümlerinde gruplar arası tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde istatistiksel olarak önem bulunmamıştır. Buparvaquone uygulanan gruptaki WBC değeri 0-3. günlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. LYM değerlerine bakıldığında 3. ve 7. günlerdeki artış istatistiksel olarak önemlidir. 0.-3. ve 0.-7. Günler arasındaki NEU değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken RBC sayısında gruplar arası ve grup içi ölçümlerde istatistiksel önem bulunmamıştır. Buparvaquone uygulanan grupta HGB ve HCT ölçümlerinde 0-3. ve 0-7. gün ve PLT değerlerinde 0-3. gün görülen azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Sunulan çalışmada HCT, HGB değerleri tedavi öncesi her iki grupta da normal referans değerler arasında bulunmakla beraber buparvaquone buzağılarda HCT değerde tedavi öncesine göre anlamlı düşüşlerin bulunması gastrointestinal sıvı kaybının azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Cryptosporidiosis'li buzağılarda kanda eritropeni, lökopeni ve düşük hemoglobin gözlenebileceği bildirilmiştir ve bu durumun kanda oksijen seviyesinin azalması ile hematopoietik organlardaki yıkıma götüren değişikliklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Mullakaev, Zalaylov, Kirillov, Konstantinova, & Bulatova, 2020).

Buparvaquone grubundaki buzağılarda dışkı skorunun daha hızlı düzelme göstermiş olması da bu durumu desteklemektedir.

Enflamatuar kemokinler, çeşitli efektör lökositleri enflamatuar bölgelere çekmek için kritik öneme sahiptirler, nötrofiller, monositler / makrofajlar, dendritik hücreler (DC) ve doğal öldürücü (NK) hücreleri işe katarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (Esche, Stellato, & Beck, 2005). DC'ler tarafından salınan başlıca inflamatuar sitokinler arasında IL1, TNFa, İnterferonlar, IL4, IL5, IL6, IL13, IL17 ve kemokinler bulunur (Esche ve ark., 2005; Kopp, & Medzhitov, 2003). Bu moleküllerin birçoğu otokrin ve parakrin etkilere sahip olabilir ve bitişik hücreler tarafından kemokin salınımını artırabilir (Kopp, & Medzhitov, 2003).

Yaşamlarının ilk 3 günündeki buzağılarda trombosit sayısı 400×10^9 /L civarındadır. Onuncu günde hızlı bir artış göstererek 900×10^9/L ye ulaşabilir. Norveç'te yapılan bir çalışmada 2 haftalık buzağılarda trombosit sayısının 987×10^9/L olduğu gözlenmiştir. 3. haftadan sonra ise 518×10^9/L olduğu belirtilmiştir (Klinkon, & Jezek, 2012). Sunulan çalışmada her iki gruptaki tedavi öncesi trombosit ortalamaları buparvaquone grubunda (873), paromomisin grubunda (849) birbirine yakın değerlerdeydi ve her iki gruptaki buzağıların yaş ortalaması yaklaşık 7 gündür. Trombosit sayılarıyla ilgili her iki grupta da Temizel ve ark., (2011) cryptosporidiosis'li oğlaklar üzerinde yaptıkları çalışmada sunulan hemogram değerlerindeki değişikliklere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Trombositozis IL1, IL6, IL10 gibi yangısal mediatörlerin artan üretimi sonucunda sekonder olarak meydana gelebilir (Turgut, 2000). Cryptosporidiosisten etkilenen hayvanlarda, enfekte epitel hücrelerinden salgılanan sitokinler TNF α, IL1, IL6, IL8 gibi, periferde trombosit artışını stimule edebilir (Martin, Schwinzer, Schellekens, & Resch, 1989; Çölkesen, 2015). Sunulan çalışmada her iki grupta da tedavi öncesi trombosit konsantrasyonlarının normal referans değerlerin üzerinde olması bununla ilişkili olabilir. Tedavi sonrası özellikle buparvaquone uygulanan buzağılarda trombosit sayılarının normal referans değerlere düşmeye başlaması, buparvaquone'un antienflamatuar etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Leiba, 2006).

Total lökosit değerlendirilmesinde, tedavi öncesi her iki grupta da normal referans değerler arasında olduğu görülmüştür. Sadece buparvaquone uygulanan

grupta tedavi sonrası 3. günde ve 7. günde normal referans aralıkta olmakla beraber önemli azalmaların olduğu görülmüştür. Neamet-Allah, (2016) tarafından yapılan çalışmada belirtilen buparvaquone ile tedavi sonrası WBC, LYM, NEU düzeylerinde tedavi öncesine göre azalmaların olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Bu değişiklikler muhtemelen buparvaquone' un ookistler üzerine olan etkinliğinden ve yangısal mediatörleri baskılamasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Serum biyokimyasal analizlerde de gruplar arası tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde AST, GGT, TP, ALB, Üre, Cre konsantrasyonlarındaki ortalamalarda istatistiksel olarak önem bulunmamıştır. Grup içi günler karşılaştırıldığında; Buparvaquone uygulanan grupta 0-7. gün AST değerlerindeki artış, üre değerindeki 0-7. ve 3-7. günlerdeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AST enzimi farklı dokularda bulunan ve yumuşak doku hasarının hassas bir göstergesi olarak karaciğerde, kalp ve iskelet kaslarında yüksek aktiviteye sahiptir (Klinkon, & Jezek, 2012). Ayrıca AST sitoplazmada ve mitokondride bulunur, bu nedenle aktivitesi esas olarak hücre nekrozu ve hücre zarının hasar görmesi ile daha az miktarda artar (Kraft, & Dürr, 1999). Dolayısıyla kas hasarının teşhisi için AST aktivitesi CK ile kombinasyon halinde ölçülür (Amaral ve ark., 2017; Tennant, Kaneko, Harvey, & Bruss, 1997). En yüksek aktivitesi karaciğerde olan AST'nin karaciğer hasarı ile serumdaki aktivitesinin artması doğru orantılıdır. Klinkon ve Jezek, (2012)'in çalışmalarında buzağıların ilk kolostrum alımından sonra, serumdaki AST aktivitesi, alımdan önce 23 U/L'den 3 saatte 38 U/L'ye yükseldiği, bu büyük olasılıkla kolostrumun absorpsiyonundan (Kurz, & Willett, 1991) veya buzağıların bağırsaklarındaki enzimlerin aktivasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Ancak Hammon, & Blum, (1998) kolostrum yerine sadece süt ikame yemi alan buzağılarda doğumdan sonraki ikinci günde AST aktivitesinin arttığını belirlemişlerdir ve bu artışta diğer faktörlerin de etkili olduğu görüşündedirler. AST'nin aktivitesi birinci haftadan sonra azaldığı ve yaşamın 42. gününden 84. gününe kadar yavaş yavaş arttığı belirtilmiştir (Egli, & Blum, 1998). Mohri, Sharifi, & Eidi, (2007) tarafından yapılan çalışmada 14. günden 84. güne kadar AST aktivitesinin arttığını gözlemlemişlerdir. Sunulan çalışmada tedavi öncesi tüm buzağılarda AST aktivasyonunun yukarıda belirtildiği gibi normal referans aralığında olduğu görülmüştür. Buparvaquone'un

karaciğer üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tavşanlara buparvaquone infüzyonuna yanıt olarak böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçleri değerlendirilmiş, kontrol grubuna göre buparvaquone verilen hayvanlara bakıldığında tüm dokularda ilaç kalıntılarının varlığı tespit edilmiştir. En yüksek düzeyde karaciğer, böbrek ve kas dokusunda olduğu, 42. gün incelenen dokularda tamamen kalıntılar kaybolurken karaciğerde varlığını sürdürdüğü bildirilmiştir. Tavşan karaciğerinin buparvaquone uygulamasından ancak 42 gün sonra insan tüketimi için güvenli olabileceği belirtilmiştir (Morsy, Shams, Abdelaziz, & Nahla, 2021). Tedavi sonrası buparvaquone uygulanan buzağılarda 0-7 gündeki AST değerlendirilmesinde normal referans değerler aralığında bulunmakla beraber önemli bir artış bulunmuştur. Bu artış muhtemelen buparvaquone'un kas içi uygulamasını takiben kısmi bir kas hasarı veya buparvaquone'nun karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinden kaynaklanmasından olabilir (Morsy ve ark., 2021).

GGT, erken dönem pasif transferin bir göstergesidir. Kolostrum almayan yeni doğan bir buzağıda serum GGT aktivasyonu 10-31 IU/L arasındadır. Yeterli miktarda kolostrum alımını takiben GGT enzim aktivasyonu 5000 IU/L ye kadar çıkabilir. Dolayısıyla yaşamın ilk haftası GGT konsantrasyonu yeterli kolostrum alan buzağılarda oldukça yüksekken zamana bağlı olarak düşmeye başlar. Kaçar, (2020) tarafından yapılan araştırmada buzağıların 3. günde GGT aktivasyonlarının düştüğü belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen buzağıların 6-8 günlük yaş aralığında olmalarına rağmen GGT aktivitelerinin yüksek olması buzağıların doğum sonrası yeterli kolostrum aldıklarına işaret edebilir. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi takip eden günlerde GGT aktivitesi düşmeye başlamıştır (Egli, & Blum, 1998; Knowles ve ark., 2000). 0. gündeki GGT değerleri her iki grupta da yüksek olmakla beraber GGT konsantrasyonundaki azalmalar her iki grupta da grup içi günler arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buparvaquone uygulanan grupta tüm günler arası kıyaslamalarda anlamlı iken paromomisin uygulanan grupta 0-3. ve 0-7. günler arası fark anlamlı bulunmuştur. Farklı türlerde yapılan diğer çalışmalarda da ilk günden sonra GGT'deki düşüş belirtilmiştir (Kaçar, 2020; Maden, Altunok, Birdane, Aslan, & Nizamlioglu, 2003; Parish, Tyler, Besser, Gay, & Krytenberg, 1997; Yalcin, Temizel, Yalcin, & Carkungoz, 2010). Her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi

sonrası 3. ve 7. gün GGT konsantrasyonundaki azalmaları kolostrumla alınan maternal antikorların zamana bağlı azalmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Üre oluşumu amonyağın hepatik metabolizmasıyla ilişkilidir ve kandaki amonyağın büyük bir kısmı bağırsaklarda üretilerek emilimi sağlanır ve portal dolaşıma dahil edilir. Portal dolaşımda karaciğer amonyağı üreye çevirir ve bu hali ile vücuttan uzaklaştırılması sağlanır (Turgut, 2000; Şentürk, 2017). Üre kreatinin konsantrasyonu ishalli buzağılarda dehidrasyonla ilişkili olarak artış gösterebilir, ayrıca meydana gelen glomeruler filtrasyon devam eden şiddetli ishalli buzağılarda doğrudan renal yetmezliklere neden olabilir. Sunulan çalışmada tedavi öncesi her iki grupta da üre konsantrasyonunun bir haftalık yaştaki buzağılarda belirtilen üre konsantrasyon değerlerine göre yüksek olduğu kabul edilebilir (Jezek, 2007). Tedavi sonrası gruplar arası istatistiksel önem olmamakla beraber buparvaquone uygulanan buzağıların olduğu grupta dışkı skoru ve sıklığının pozitif yönde ilerlemesine bağlı olarak kısmi dehidrasyon bulgularının ortadan kalkması, 3. ve 7. günlerde Üre konsantrasyonunun önemli düzeyde düşmesine neden olduğu düşünülebilir.

Biyokimyasal değerlerde yapılan analizlerde ALB 7. gün gruplar arası önem dışında hem grup içi hem gruplar arası istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. TP konsantrasyonu neonatal buzağılarda genellikle yetişkin sığırlara göre düşük olabilir (Kraft, & Dürr, 1999). Doğumdan sonra kolostrum almayan buzağılarda TP konsantrasyonu oldukça düşük seviyelerde bulunabilir. Kolostrum alımını takiben hızla yükselmesine rağmen yetişkinlere göre hala düşük seviyededir. Sunulan çalışmada TP konsantrasyonu tedavi öncesi her iki grupta da normal referans değerler arasında olduğu belirlenmiştir. Gerek grup içi gerek gruplararası önem olmamakla beraber buparvaquone uygulanan grupta tedavi öncesinde TP konsantrasyonunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir tedavi sonrası her iki grupta da dışkı skorunun düzelmesinin sonucu olarak dehidrasyon bulgularının ortadan kalkması sonucunda TP konsantrasyonundaki azalmalar dikkati çekmiştir. ALB konsantrasyonunda da benzer değişiklikler gözlenmiştir.

İnsan ve hayvanlardaki başlıca paraziter hastalıklardan büyük ölçüde sorumlu olan *Cryptosporidium*, *Plasmodium*, *Babesia*, *Toxoplasma* ve *Theileria* gibi diğer parazitleri de içeren filum Apicomplexa'ya aittir. Bu parazitlerin (Morrison, 2009; Seeber, & Steinfelder, 2016) sporozoitleri sığırların B hücrelerini

ve monositlerini istila eder (Spooner, Innes, Glass, & Brown, 1989) lenfo-proliferasyona yol açar (Araveti, Vijay, Kar, Varunan, & Srivastava, 2022; Irvin, 1985).

Buparvaquone ile tedavinin başlangıçta hücre proliferasyonunu önce geciktirdiği ve daha sonra inhibe ettiği gösterilmiştir (Araveti ve ark., 2022; Kinnaird ve ark., 2013). Buparvaquone gibi hidroksinaftokinon grubunda yer alan sıtma için onaylı bir ilaç olan atavaquone'un mitokondriyal elektron taşınmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (Ortiz ve ark., 2016; Pradhan, Schwartz, Patil, Grabbe, & Goldust, 2022; Rahman ve ark., 2021; Rufener ve ark., 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, mitokonri hedefli atavaquon'un in vitro mitokondriyal birikimi ve anti tümör aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Huang ve ark., 2022). Yapılan bir araştırmada buparvaquone'un Leismania ile enfekte makrofajlarda benzer şekilde tümör nekroz faktörü, monosit kemoattractant protein I, interlökin-10 (IL-10) ve IL-6 gibi sitokinleri regüle ederek parazitleri nitrik asitten bağımsız bir şekilde ortadan kaldırdığı ortaya konmuştur (Da Costa-Silva ve ark., 2017). Etki mekanizmaları tam açıklığa kavuşmamış olan bu ilaç grubuna ait olan buparvaquone'un bağırsaklarda meydana gelen yangı proseslerini baskılamasıyla sıvı-elektrolit denge kayıplarını azaltmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Fakat bu konu hakkında yeterli çalışma mevcut değildir, konu ile ilgili yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; sunulan bu çalışma ile ülkemizde cryptosporidiosisli buzağılarda ilk kez kullanılan buparvaquone'un ookist saçılımı üzerine etkisi, klinik parametrelere yansıması, hemogram ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır. Buparvaquone'un kullanıldığı gruptaki buzağılarda ookist saçılımının paromomisin'in kullanıldığı gruptaki buzağılara göre belirgin olarak azaldığı, emme refleksi ve mental durumun da benzer şekilde hızla düzeldiği belirlenmiştir. Ayrıca buparvaquone kullanılan gruptaki buzağılarda hemogram ve biyokimyasal parametre değerlerinde normal referans sınırlar içinde kalması ve anlamlı değişikliğin gözlenmemiş olması buparvaquone'un renal ve hepatik etki yönünden güvenilirliği konusundaki şüpheleri ortadan kaldırdan bir fikir oluşturmaktadır.

Elde edilen veriler ışığında, buparvaquone'un sığır işletmelerinde buzağılarda gözlenen *Cryptosporidium* spp. salgınlarında özellikle koruma ve ookist saçılımı üzerine- geleneksel olarak uygulanan ilaçlara alternatif olarak etkili bir şekide

kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Bununla birlikte, çalışmanın verilerinin, bu konu ile ilgili ilerideki daha kapsamlı yapılacak olan araştırmalara bilimsel anlamda temel oluşturacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abdel Megeed, K. N., Hammam, A. M., Morsy, G. H., Khalil, F. A. M., Seliem, M. M. E., & Aboelsoued, D. (2015). Control of cryptosporidiosis in buffalo calves using garlic (Allium sativum) and nitazoxanide with special reference to some biochemical parameters. *Global Veterinaria*, *14*(5), 646–655. https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2015.14.05.94137

Abeywardena, H., Jex, A. R., & Gasser, R. B. (2015). A Perspective on cryptosporidium and giardia, with an emphasis on bovines and recent epidemiological findings. In *Advances in Parasitology* (Vol. 88). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/bs.apar.2015.02.001

Aboelsoued, D., Toaleb, N. I., Abdel Megeed, K. N., Hassan, S. E., & Ibrahim, S. (2019). Cellular immune response and scanning electron microscopy in the evaluation of Moringa leaves aqueous extract effect on Cryptosporidium parvum in buffalo intestinal tissue explants. *Journal of Parasitic Diseases*, *43*(3), 393–401. https://doi.org/10.1007/s12639-019-01103-9

Aboelsoued, D., & Abdel Megeed, K. N. (2022). Diagnosis and control of cryptosporidiosis in farm animals. *Journal of Parasitic Diseases*, *46*(4), 1133–1146. https://doi.org/10.1007/s12639-022-01513-2

Abubakar, I., Aliyu, S. H., Arumugam, C., Hunter, P. R., & Usman, N. K. (2007). Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 1. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004932.pub2

Abu El Ezz, N. M. T., Khalil, F. A. M., & Shaapan, R. M. (2011). Therapeutic effect of onion (Allium cepa) and cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) oils on cryptosporidiosis in experimentally infected mice. *Global Vet*, *7*(2), 179-183.

Adamu, H., Petros, B., Zhang, G., Kassa, H., Amer, S., Ye, J., … & Xiao, L. (2014). Distribution and Clinical Manifestations of Cryptosporidium Species and Subtypes in HIV/AIDS Patients in Ethiopia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *8*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002831

Adeyemo, F. E., Singh, G., Reddy, P., & Stenström, T. A. (2018). Methods for the detection of Cryptosporidium and Giardia: From microscopy to nucleic acid based tools in clinical and environmental regimes. *Acta Tropica*, *184*(April 2017), 15–28. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.01.011

Agnol, A. M. D., Lorenzetti, E., Leme, R. A., Ladeia, W. A., Mainardi, R. M., Bernardi, A., …& Alfieri, A. A. (2021). Severe outbreak of bovine neonatal diarrhea in a dairy calf rearing unit with multifactorial etiology. *Brazilian Journal of Microbiology*, *0123456789*. https://doi.org/10.1007/s42770-021-00565-5

Ahmed, S. A., & Karanis, P. (2018). Comparison of current methods used to detect Cryptosporidium oocysts in stools. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *221*(5), 743–763. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.04.006

Akköse, M., Buczinski, S., Özbeyaz, C., Kurban, M., Cengiz, M., Polat, Y., & Aslan, O. (2022). Diagnostic accuracy of refractometry methods for estimating passive

immunity status in neonatal beef calves. *Veterinary Clinical Pathology*. https://doi.org/10.1111/vcp.13171

Akyüz, E., Naseri, A., Erkılıç, E. E., Makav, M., Uzlu, E., Kırmızıgül, A. H., & Gökçe, G. (2017). Neonatal Calf Diarrhea and Sepsis. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *10*(2), 181–191.

Alidadi, N., Dezfouli, M. R. M., Rahbari, S., Ali, A. M., Nouri, M., Bahonar, A., … & Bulurchia, M. (2008). Effect of buparvaquone on Cryptosporidium parvum oocysts shedding in calf. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, *3*(4), 275-277.

Al Mawly, J., Grinberg, A., Prattley, D., Moffat, J., Marshall, J., & French, N. (2015). Risk factors for neonatal calf diarrhoea and enteropathogen shedding in New Zealand dairy farms. *Veterinary Journal*, *203*(2), 155–160. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.010

Amaral, P. C., Zimermann, C., Santos, L. R., Noro, M., Prá, M. D., Pilotto, F., ... & Dickel, E. L. (2017). Evaluation of physiological parameters of broilers with dorsal cranial myopathy. *Brazilian Journal of Poultry Science*, *19*, 69-74.

Argenzio, R. A., Liacos, J. A., Levy, M. L., Meuten, D. J., Lecce, J. G., & Powell, D. W. (1990). Villous atrophy, crypt hyperplasia, cellular infiltration, and impaired glucose-NA absorption in enteric cryptosporidiosis of pigs. *Gastroenterology*, *98*(5 PART 1), 1129–1140. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90325-U

Arsenopoulos, K., Theodoridis, A., & Papadopoulos, E. (2017). Effect of colostrum quantity and quality on neonatal calf diarrhoea due to *Cryptosporidium* spp. infection. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *53*(April), 50–55. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2017.07.005

Araveti, P. B., Vijay, M., Kar, P. P., Varunan, S., & Srivastava, A. (2022). MMV560185 from pathogen box induces extrinsic pathway of apoptosis in Theileria annulata infected bovine leucocytes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *18*(December 2021), 20–31. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.12.003

Asadpour, M., Namazi, F., Razavi, S. M., & Nazifi, S. (2018). Curcumin: A promising treatment for Cryptosporidium parvum infection in immunosuppressed BALB/c mice. *Experimental Parasitology*, *195*(July), 59–65. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.10.008

Asfaram, S., Fakhar, M., Keighobadi, M., & Akhtari, J. (2021). Promising Anti-Protozoan Activities of Propolis (Bee Glue) as Natural Product: A Review. *Acta Parasitologica*, *66*(1), 1–12. https://doi.org/10.1007/s11686-020-00254-7

Askari, N., Shayan, P., Mokhber-Dezfouli, M. R., Ebrahimzadeh, E., Lotfollahzadeh, S., Rostami, A., … & Ragh, M. J. (2016). Evaluation of recombinant P23 protein as a vaccine for passive immunization of newborn calves against Cryptosporidium parvum. *Parasite Immunology*, *38*(5), 282–289. https://doi.org/10.1111/pim.12317

Ayan, A., Kilinc, O. O., Khan, J. M., Yilmaz, A. B., Karakus, A. S., Bia, M. M., … & Lee, D. (2020). Molecular Characterization of Tetratrichomonas Gallinarum in Domestic Turkeys (Meleagris Gallopavo) in Van Province, Turkey. *International Journal of Ecosystems and Ecology Science (IJEES)*, *10*(2), 285–292. https://doi.org/10.31407/ijees10.207

Aydoğdu, U., Tevfik, A. Z., Coşkun, A., Başbuğ, O., & Ataş, A. D. (2018). *Deneysel Kriptosporidiozis Oluşturulan Kuzularda Kitosan Oligosakkaritin Tedavideki Etkinliğinin Belirlenmesi* Program Kodu : 3001 Proje No : 116O587

Aydoğdu, U., Şen, İ., & Güzelbekteş, H. (2019). Buzağılarda Pasif Transfer Yetmezliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, *9*(2), 104–111

Azırak, S. (2023). Prevention of nephrotoxicity induced by amikacin: The role of misoprostol, A prostaglandin E1 analogue. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, *164*, 106682.

Badaracco, A., Garaicoechea, L., Rodríguez, D., Uriarte, E. L., Odeón, A., Bilbao, G., …., & Parreño, V. (2012). Bovine rotavirus strains circulating in beef and dairy herds in Argentina from 2004 to 2010. *Veterinary Microbiology*, *158*(3–4), 394–399. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.011

Bamaiyi, P. H., & Redhuan, N. E. M. (2016). Prevalence and risk factors for cryptosporidiosis: Aglobal, emerging, neglected zoonosis. *Asian Biomedicine*, *10*(4), 309–325. https://doi.org/10.5372/1905-7415.1004.493

Bagwe, S., Tharappel, L. J. P., Kaur, G., & Buttar, H. S. (2015). Bovine colostrum: An emerging nutraceutical. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, *12*(3), 175–185. https://doi.org/10.1515/jcim-2014-0039

Barkan, K. J. (2012). *Analysis of Variable Effects on Presence of Cryptosporidium Oocysts and Giardia Cysts in Effluent Water from Wastewater Treatment Utilities in Florida from 1998 to 2010*. University of South Florida.

Bashahun, G. M., & Amina, A. (2017). Colibacillosis in calves: A review of literature. *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*, *2*(3), 62–71. https://doi.org/10.31248/jasvm2017.041

Björkman, C., von Brömssen, C., Troell, K., & Svensson, C. (2018). Disinfection with hydrated lime may help manage cryptosporidiosis in calves. *Veterinary Parasitology*, *264*(June), 58–63. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.11.004

Blanchard, P. C. (2012). Diagnostics of Dairy and Beef Cattle Diarrhea. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, *28*(3), 443–464. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.07.002

Block, M., & Blanchard, D. L. (2022). Aminoglycosides. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541105/

Blood, D. C., Radostits, O. M., & Henderson, J. A. (1989). Veterinary Medicine: A textbook of the Diseases of Cattle. *Sheep, Pigs, Goats and Horses*, *7*.

Blum, J. W., & Hammon, H. (2000). Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. *Livestock Production Science*, *66*(2), 151–159. https://doi.org/10.1016/S0301-6226(00)00222-0

Boileau, M. J., & Kapil, S. (2010). Bovine Coronavirus Associated Syndromes. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, *26*(1), 123–146. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.10.003

Boulton, A. C., Rushton, J., & Wathes, D. C. (2017). An empirical analysis of the cost of rearing dairy heifers from birth to first calving and the time taken to repay these costs. *Animal*, *11*(8), 1372–1380. https://doi.org/10.1017/S1751731117000064

Brown, A. J., Scoley, G., O'Connell, N., Robertson, J., Browne, A., & Morrison, S. (2021). Pre-Weaned Calf Rearing on Northern Irish Dairy Farms: Part 1. A Description of Calf Management and Housing Design. *Animals*, *11*(7), 1954.

https://doi.org/10.3390/ani11071954
Brownstein, D. G., Strandberg, J. D., Montali, R. J., Bush, M., & Fortner, J. (1977). Cryptosporidium in Snakes with Hypertrophic Gastritis. *Veterinary Pathology*, *14*(6), 606–617. https://doi.org/10.1177/030098587701400607
Brunauer, M., Roch, F. F., & Conrady, B. (2021). Prevalence of worldwide neonatal calf diarrhoea caused by bovine rotavirus in combination with bovine coronavirus, escherichia coli k99 and *Cryptosporidium* spp.: A meta-analysis. *Animals*, *11*(4), 1–23. https://doi.org/10.3390/ani11041014
Burton, A. J., Nydam, D. V., Jones, G., Zambriski, J. A., Linden, T. C., Cox, G, … & Bowman, D. D. (2011). Antibody responses following administration of a Cryptosporidium parvum rCP15/60 vaccine to pregnant cattle. *Veterinary Parasitology*, *175*(1–2), 178–181. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.09.013
Caffarena, R., Casaux, M. L., Schild, C. O., Fraga, M., Castells, M., Colina, … & Giannitti, F. (2021). Causes of neonatal calf diarrhea and mortality in pasture-based dairy herds in Uruguay: a farm-matched case-control study. *Brazilian Journal of Microbiology*, *52*(2), 977–988. https://doi.org/10.1007/s42770-021-00440-3
Casemore, D. P. (1990). Epidemiological aspects of human cryptosporidiosis. *Epidemiology and Infection*, *104*(1), 1–28. https://doi.org/10.1017/S0950268800054480
Castro-Hermida, J. A., González-Losada, Y. A., & Ares-Mazás, E. (2002). Prevalence of and risk factors involved in the spread of neonatal bovine cryptosporidiosis in Galicia (NW Spain). *Veterinary Parasitology*, *106*(1), 1–10. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(02)00036-5
Cavalier-Smith, T. (2014). Gregarine site-heterogeneous 18S rDNA trees, revision of gregarine higher classification, and the evolutionary diversification of Sporozoa. *European Journal of Protistology*, *50*(5), 472–495. https://doi.org/10.1016/j.ejop.2014.07.002
Chalmers, R. M., & Katzer, F. (2013). Looking for Cryptosporidium: The application of advances in detection and diagnosis. *Trends in Parasitology*, *29*(5), 237–251. https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.03.001
Chamorro, M. F., & Walz, P. H. (2022). (Ed.). Second Edition. Fluid Therapy. *Farm Animal Anesthesia: Cattle, Small Ruminants, Camelids, and Pigs*, 247-262. https://doi.org/10.1002/9781119672661.ch11
Checkley, W., Gilman, R. H., Epstein, L. D., Suarez, M., Diaz, J. F., Cabrera, L., … & Sterling, C. R. (1997). Asymptomatic and symptomatic cryptosporidiosis: Their acute effect on weight gain in Peruvian children. *American Journal of Epidemiology*, *145*(2), 156–163. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009086
Checkley, W., White, A. C., Jaganath, D., Arrowood, M. J., Chalmers, R. M., Chen, X. M., … Houpt, E. R. (2015). A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *The Lancet Infectious Diseases*, *15*(1), 85–94. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70772-8
Chen, F., Knutson, T. P., Ciarlet, M., Sturos, M., & Marthaler, D. G. (2018). Complete genome characterization of a rotavirus B (RVB) strain identified in alpine goat kids with enteritis reveals inter-species transmission with RVB bovine strains. *Journal of General Virology*, *99*(4), 457–463. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001022

Chen, Y., Qin, H., Huang, J., Li, J., & Zhang, L. (2022). The global prevalence of Cryptosporidium in sheep: A systematic review and meta-Analysis. *Parasitology*. https://doi.org/10.1017/S0031182022001196

Cheng, Y., Yang, C., Tan, Z. L., & He, Z. X. (2021). Changes of Intestinal Oxidative Stress, Inflammation, and Gene Expression in Neonatal Diarrhoea Kids. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*(February), 1–13. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.598691

Chinsangaram, J., Schore, C. E., Guterbock, W., Weaver, L. D., & Osburn, B. I. (1995). Prevalence of group A and group B rotaviruses in the feces of neonatal dairy calves from California. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *18*(2), 93–103. https://doi.org/10.1016/0147-9571(95)98850-H

Cho, K. O., Hasoksuz, M., Nielsen, P. R., Chang, K. O., Lathrop, S., & J, and Saif, S. L. (2001). Cross-protection studies between respiratory and calf diarrhea and winter dysentery coronavirus strains in calves and RT-PCR and nested PCR for their detection. *Archives of Virology*, *146*(12), 2401–2419. https://doi.org/10.1007/s007050170011

Cho, Y. I., & Yoon, K. J. (2014). An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of Veterinary Science*, *15*(1), 1–17. https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.1

Compton, C. W. R., Heuer, C., Thomsen, P. T., Carpenter, T. E., Phyn, C. V. C., & McDougall, S. (2017). Invited review: A systematic literature review and meta-analysis of mortality and culling in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, *100*(1), 1–16. https://doi.org/10.3168/jds.2016-11302

Conrady, B., Brunauer, M., & Roch, F. F. (2021). *Cryptosporidium* spp. Infections in combination with other enteric pathogens in the global calf population. *Animals*, *11*(6). https://doi.org/10.3390/ani11061786

Croxen, M. A., Law, R. J., Scholz, R., Keeney, K. M., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews*, *26*(4), 822–880. https://doi.org/10.1128/CMR.00022-13

Croft, S. L., Hogg, J., Gutteridge, W. E., Hudson, A. T., & Randall, A. W. (1992). The activity of hydroxynaphthoquinones against leishmania donovani. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *30*(6), 827–832. https://doi.org/10.1093/jac/30.6.827

Çölkesen, F., (2015). Pankreas kanserli hastalarda hematolojik parametrelerin (mean platelet volume, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, eozinofil ve lenfosit sayısı) prognoz-tedavi takibinde kullanılabilirliklerinin araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi.

Da Costa-Silva, T. A., Galisteo, A. J., Lindoso, J. A. L., Barbosa, L. R. S., & Tempone, A. G. (2017). Nanoliposomal Buparvaquone Immunomodulates Leishmania infantum-Infected Macrophages and Is Highly Effective in a Murine Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(4), 1–15. https://doi.org/10.1128/AAC.02297-16

Da Silva, S. E. L., Balduino, S. C., Ribeiro, K. T. X., Menezes, R. C., Freitas, M. L. M., & Marra, M. L. N. (2022). Clinical and epidemiological aspects of Bovine Cryptosporidiosis and contributions to health-disease process in population. *South Florida Journal of Health*, *3*(2), 132–142.

https://doi.org/10.46981/sfjhv3n2-008
Das, J. K., Anum, A., Salam, R. A., & Bhutta, Z. A. (2013). Antibiotics for the treatment of cholera, Shigella and Cryptosporidium in children. (Special Issue: The Lives Saved Tool in 2013: New capabilities and applications.). *BMC Public Health*, *13*(Suppl. 3), 1–9. http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cagh&AN=20133339764 http://oxfordsfx.hosted.exlibrisgroup.com/oxford?sid=OVID:caghdb&id=pmid:&id=doi:&issn=14712458&isbn=&volume=13&issue=Suppl.+3&spage=S10&pages=S10&date=2013&title=BM
De, A. (2013). Current laboratory diagnosis of opportunistic enteric parasites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Tropical Parasitology*, *3*(1), 7. https://doi.org/10.4103/2229-5070.113888
De Graaf, D. C., Vanopdenbosch, E., Ortega-Mora, L. M., Abbassi, H., & Peeters, J. E. (1999). A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *International Journal for Parasitology*, *29*(8), 1269–1287. https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00076-4
Delafosse, A., Chartier, C., Dupuy, M. C., Dumoulin, M., Pors, I., & Paraud, C. (2015). Cryptosporidium parvum infection and associated risk factors in dairy calves in western France. *Preventive Veterinary Medicine*, *118*(4), 406–412. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.005
De Waele, V., Speybroeck, N., Berkvens, D., Mulcahy, G., & Murphy, T. M. (2010). Control of cryptosporidiosis in neonatal calves: Use of halofuginone lactate in two different calf rearing systems. *Preventive Veterinary Medicine*, *96*(3–4), 143–151. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.06.017
De La Fuente, R., Luzón, M., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., García, A., Cid, D., Orden, J. A., … & Gómez-Bautista, M. (1999). Cryptosporidium and concurrent infections with other major enterophatogens in 1 to 30-day-old diarrheic dairy calves in central Spain. *Veterinary Parasitology*, *80*(3), 179–185. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(98)00218-0
Delling, C., & Daugschies, A. (2022). Literature Review: Coinfection in Young Ruminant Livestock—*Cryptosporidium* spp. and Its Companions. *Pathogens*, *11*(1), 21–25. https://doi.org/10.3390/pathogens11010103
Denholm, K., Haggerty, A., Mason, C., & Ellis, K. (2022). Comparison of testing for failure of passive transfer in calf serum using four different testing methods. *Veterinary Journal*, *281*(March), 105812. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105812
Dessì, G., Tamponi, C., Varcasia, A., Sanna, G., Pipia, A. P., Carta, S., … & Scala, A. (2020). Cryptosporidium infections in sheep farms from Italy. *Parasitology Research*, *119*(12), 4211–4218. https://doi.org/10.1007/s00436-020-06947-2
Destura, R. V., Cena, R. B., Galarion, M. J. H., Pangilinan, C. M., Arevalo, G. M., Alba, R. O. C., ... & Sevilleja, J. E. A. D. (2015). Advancing Cryptosporidium Diagnostics from Bench to Bedside. *Current Tropical Medicine Reports*, *2*(3), 150–160. https://doi.org/10.1007/s40475-015-0055-x
Dhal, A. K., Panda, C., Yun, S. I. L., & Mahapatra, R. K. (2022). An update on Cryptosporidium biology and therapeutic avenues. *Journal of Parasitic Diseases*, *46*(3), 923–939. https://doi.org/10.1007/s12639-022-01510-5
Divers, T. J., Peek, S.F., 2008. Rebhun's Diseases of Dairy cattle. 2nd Edition, pp:

217- 219. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4160-3137-6.
Ebiyo, A., & Haile, G. (2022). Prevalence and Factors Associated with Cryptosporidium Infection in Calves in and around Nekemte Town, East Wollega Zone of Ethiopia. *Veterinary Medicine International*, *2022*. https://doi.org/10.1155/2022/1468242
Egli, C. P., & Blum, J. W. (1998). Clinical, Haematological, Metabolic and Endocrine Traits during the First Three Months of Life of Suckling Simmentaler Calves Held in a Cow-Calf Operation. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, *45*(2), 99–118. https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1998.tb00806.x
Esche, C., Stellato, C., & Beck, L. A. (2005). Chemokines: Key players in innate and adaptive immunity. *Journal of Investigative Dermatology*, *125*(4), 615–628. https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23841.x
Escherich, T. H. (1989). The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. *Reviews of Infectious Diseases*, *11*(2), 352–356. https://doi.org/10.1093/clinids/11.2.352
English, E. D., Guerin, A., Tandel, J., & Striepen, B. (2022). Live imaging of the Cryptosporidium parvum life cycle reveals direct development of male and female gametes from type I meronts. *PLoS Biology*, *20*(4), 1–22. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001604
Evci, F. Z, & Şentürk, S., (2021). Küçük ruminantlarda sıvı tedavisi. Şen İ, (ed). Çiftlik hayvanlarında sıvı ve elektrolit tedavisi. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; p.39-44.
Fan, Y., Wang, T., Koehler, A. V., Hu, M., & Gasser, R. B. (2017). Molecular investigation of Cryptosporidium and Giardia in pre- and post-weaned calves in Hubei Province, China. *Parasites and Vectors*, *10*(1), 3–9. https://doi.org/10.1186/s13071-017-2463-3
Fayer, R. (2004). Cryptosporidium: A water-borne zoonotic parasite. *Veterinary Parasitology*, *126*(1-2 SPEC.ISS.), 37–56. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.09.004
Fayer, R. Santín, M., Trout, J. M., & Greiner, E. (2006). Prevalence of species and genotypes of Cryptosporidium found in 1-2-year-old dairy cattle in the eastern United States. *Veterinary Parasitology*, *135*(2), 105–112. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.08.003
Fayer, R. (2010). Taxonomy and species delimitation in Cryptosporidium. *Experimental Parasitology*, *124*(1), 90–97. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.005
Fayer, R., & Ellis, W. (1993). Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves. *The Journal of parasitology*, *79*(5), 771-774.
Feng, Y., Ryan, U. M., & Xiao, L. (2018). Genetic Diversity and Population Structure of Cryptosporidium. *Trends in Parasitology*, *34*(11), 997–1011. https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.009
Foster, D. M., & Smith, G. W. (2009). Pathophysiology of Diarrhea in Calves. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, *25*(1), 13–36. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.013
García, A., Ruiz-Santa-Quiteria, J. A., Orden, J. A., Cid, D., Sanz, R., Gómez-Bautista, M., & De La Fuente, R. (2000). Rotavirus and concurrent infections with other enteropathogens in neonatal diarrheic dairy calves in Spain. *Comparative*

Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, *23*(3), 175–183. https://doi.org/10.1016/S0147-9571(99)00071-5

Gebru, T., Hailu, A., Kremsner, P. G., Kun, J. F. J., & Grobusch, M. P. (2006). Molecular surveillance of mutations in the cytochrome b gene of Plasmodium falciparum in Gabon and Ethiopia. *Malaria Journal*, *5*, 1–5. https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-112

Geletu, U. S., Usmael, M. A., & Bari, F. D. (2021). Rotavirus in Calves and Its Zoonotic Importance. *Veterinary Medicine International*, *2021*. https://doi.org/10.1155/2021/6639701

Gharpure, R., Perez, A., Miller, A. D., Wikswo, M. E., Silver, R., & Hlavsa, M. C. (2019). Cryptosporidiosis outbreaks — United States, 2009–2017. *American Journal of Transplantation*, *19*(9), 2650–2654. https://doi.org/10.1111/ajt.15557

Ghazy, A. A., Abdel-Shafy, S., & Shaapan, R. M. (2016). Cryptosporidiosis in animals and man: 3. *Prevention and control. Asian J. Epidemiol*, *9*, 1-9.

Ghosh, S., & Kobayashi, N. (2014). Exotic rotaviruses in animals and rotaviruses in exotic animals. *VirusDisease*, *25*(2), 158–172. https://doi.org/10.1007/s13337-014-0194-z

Ghoshal, U., Jain, V., Dey, A., & Ranjan, P. (2018). Evaluation of enzyme linked immunosorbent assay for stool antigen detection for the diagnosis of cryptosporidiosis among HIV negative immunocompromised patients in a tertiary care hospital of northern India. *Journal of Infection and Public Health*, *11*(1), 115–119. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.06.007

Giadinis, N. D., Symeoudakis, S., Papadopoulos, E., Lafi, S. Q., & Karatzias, H. (2012). Comparison of two techniques for diagnosis of cryptosporidiosis in diarrhoeic goat kids and lambs in Cyprus. *Tropical Animal Health and Production*, *44*(7), 1561–1565. https://doi.org/10.1007/s11250-012-0106-4

Goldfarb, J., Tanowitz, H., & Grossman, R. (1982). Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *31*, 589-592.

Gomez, D. E., & Weese, J. S. (2017). Viral enteritis in calves. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, *58*(12), 1267–1274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203935%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5680732

Gong, C., Cao, X. F., Deng, L., Li, W., Huang, X. M., Lan, J. C., … & Peng, G. N. (2017). Epidemiology of Cryptosporidium infection in cattle in China: A review. *Parasite*, *24*(5). https://doi.org/10.1051/parasite/2017001

Gonzalez-Astudillo, V., Sheley, M. F., Uzal, F. A., & Navarro, M. A. (2021). Pathology of cryptosporidiosis in raccoons: case series and retrospective analysis, 1990–2019. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. https://doi.org/10.1177/10406387211011949

Griffiths, J. K., Balakrishnan, R., Widmer, G., & Tzipori, S. (1998). Paromomycin and geneticin inhibit intracellular Cryptosporidium parvum without trafficking through the host cell cytoplasm: Implications for drug delivery. *Infection and Immunity*, *66*(8), 3874–3883. https://doi.org/10.1128/iai.66.8.3874-3883.1998

Grinberg, A., Lopez-Villalobos, N., Markovics, A., Kosak, A., Galindez, J., & Tranquillo, V. M. (2002). Controlling the onset of natural cryptosporidiosis in calves with paromomycin sulphate. *Veterinary Record*, *151*(20), 606–608. https://doi.org/10.1136/vr.151.20.606

Hacılarlıoğlu, S., (2013). *Theileria annulata sitokrom b geninde mutasyonların belirlenerek buparvaquone direnciyle ilişkisinin araştırılması ve Aydın çevresindeki enfekte sığırlarda direncin yaygınlığının saptanması*. [Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Tez No: 376813 Ulusal tez merkezi.

Hall, G. A., Jones, P. W., & Morgan, J. H. (1992). Calf diarhoea, chapter 12, in "Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle" Editors, AH Andrews, RW Blowey, H Boyd, RG Eddy.

Hammon, H. M., & Blum, J. W. (1998). Metabolic and endocrine traits of neonatal calves are influenced by feeding colostrum for different durations or only milk replacer. *Journal of Nutrition*, *128*(3), 624–632. https://doi.org/10.1093/jn/128.3.624

Hamnes, I. S., Gjerde, B., & Robertson, L. (2006). Prevalence of Giardia and Cryptosporidium in dairy calves in three areas of Norway. *Veterinary Parasitology*, *140*(3–4), 204–216. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.03.024

Hecker, O. C., Schröter, I., Rienhoff, A., Thönnissen, A., Meininghaus, E., Burkert, S., … Boelhauve, M. (2022). The Combined Effect of IgG and Fe Supply and Feeding Management on Growth Rates of Calves on Eight Commercial Dairy Farms in Germany. *Animals*, *12*(7), 1–13. https://doi.org/10.3390/ani12070850

Hemphill, A., Müller, N., & Müller, J. (2019). Comparative pathobiology of the intestinal protozoan parasites giardia lamblia, entamoeba histolytica, and cryptosporidium parvum. *Pathogens*, *8*(3). https://doi.org/10.3390/pathogens8030116

Hernandez, E., Llonch, P., & Turner, P. V. (2022). Applied Animal Ethics in Industrial Food Animal Production: Exploring the Role of the Veterinarian. *Animals*, *12*(6), 1–27. https://doi.org/10.3390/ani12060678

Hogan, I., Doherty, M., Fagan, J., Kennedy, E., Conneely, M., Brady, P., … Lorenz, I. (2015). Comparison of rapid laboratory tests for failure of passive transfer in the bovine. *Irish Veterinary Journal*, *68*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s13620-015-0047-0

Holzhausen, I., Lendner, M., Göhring, F., Steinhöfel, I., & Daugschies, A. (2019). Distribution of Cryptosporidium parvum gp60 subtypes in calf herds of Saxony, Germany. *Parasitology Research*, *118*(5), 1549–1558. https://doi.org/10.1007/s00436-019-06266-1

Hoogenboezem, W., Ketelaars, H. A. M., Medema, G. J., Rijs, G. B. J., & Schijven, J. F. (2001). *Cryptosporidium en Giardia: voorkomen in rioolwater, mest en oppervlaktewater met zwem- en drinkwaterfunctie*.

Hu, S., Wan, M., Huang, W., Wang, W., Liang, R., Su, D., … Guo, Y. (2022). Age and episode-associated occurrence of Cryptosporidium species and subtypes in a birth-cohort of dairy calves. *Transboundary and Emerging Diseases*, *March*. https://doi.org/10.1111/tbed.14507

Huang, M. Z., Li, J., Guan, L., Li, D. Q., Nie, X. M., Gui, R., & Chen, X. (2015). Therapeutic effects of acetylspiramycin and garlicin on cryptosporidiosis among drug users. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *5*(3), 185–190. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2015.09.002

Huang, M., Xiong, D., Pan, J., Zhang, Q., Wang, Y., Myers, C. R.,….You, M. (2022). Prevention of Tumor Growth and Dissemination by In Situ Vaccination with

Mitochondria-Targeted Atovaquone. *Advanced Science*, *9*(12), 1–22. https://doi.org/10.1002/advs.202101267

Hultgren, J., & Svensson, C. (2009). Heifer rearing conditions affect length of productive life in Swedish dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, *89*(3–4), 255–264. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.02.012

Hunt, E., Fu, Q., Armstrong, M. U., Rennix, D. K., Webster, D. W., Galanko, J. A., … Rhoads, J. M. (2002). *Cryptosporidial Enteritis in Calves*. *51*(3), 370–376.

Hyde, R. M., Green, M. J., Sherwin, V. E., Hudson, C., Gibbons, J., Forshaw, T., … Down, P. M. (2020). Quantitative analysis of calf mortality in Great Britain. *Journal of Dairy Science*, *103*(3), 2615–2623. https://doi.org/10.3168/jds.2019-17383

Immler, M., Büttner, K., Gärtner, T., Wehrend, A., & Donat, K. (2022). Maternal Impact on Serum Immunoglobulin and Total Protein Concentration in Dairy Calves. *Animals*, *12*(6), 1–14. https://doi.org/10.3390/ani12060755

Innes, E. A., Bartley, P. M., Rocchi, M., Benavidas-Silvan, J., Burrells, A., Hotchkiss, E., ... Katzer, F. (2011). Developing vaccines to control protozoan parasites in ruminants: dead or alive? *Veterinary Parasitology*, *180*(1-2), 155-163.

Innes, E. A., Chalmers, R. M., Wells, B., & Pawlowic, M. C. (2020). A One Health Approach to Tackle Cryptosporidiosis. *Trends in Parasitology*, *36*(3), 290–303. https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.016

Irvin, A. D. (1985). Immunity in theileriosis. *Parasitology Today*, *1*(5), 124–128. https://doi.org/10.1016/0169-4758(85)90056-0

Izzo, M. M., Kirkland, P. D., Mohler, V. L., Perkins, N. R., Gunn, A. A., & House, J. K. (2011). Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Australian Veterinary Journal*, *89*(5), 167–173. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00692.x

İnci, A., İça, A., Yildirim, A., & Düzlü, Ö. (2008). *Memelilerin (Yabani) Önemli Paraziter Hastalıkları- I : Protozoon Enfeksiyonları*. *5*(1), 51–60.

Jacobson, C., Al-Habsi, K., Ryan, U., Williams, A., Anderson, F., Yang, R., … Miller, D. (2018). Cryptosporidium infection is associated with reduced growth and diarrhoea in goats beyond weaning. *Veterinary Parasitology*, *260*, 30–37. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.005

Jex, A. R., Smith, H. V., Monis, P. T., Campbell, B. E., & Gasser, R. B. (2008). Cryptosporidium - Biotechnological advances in the detection, diagnosis and analysis of genetic variation. *Biotechnology Advances*, *26*(4), 304–317. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.02.003

Ježek, J. (2007). The dynamics of serum immunoglobulin concentrations and hematological and biochemical parameters in the period to the age of 24 weeks in differently reared calves, Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Ljubljana, Slovenija, p. 172.

Johnston, K. R. (2022). *Feeding Different Iodine Sources to Dairy Cows: Effects on Colostrum Production and Growth and Health of Their Calves* (Doctoral dissertation, University of New Hampshire).

Kaçar, Y. (2020). *Cryptosporidiosis' li buzağılarda inek kolostrumunun tedavideki etkinliğinin ve kan serumundaki proteomik yapı üzerine etkisinin değerlendirilmesi*. Yayınlanmamış doktora tezi. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Kara, E., Yasa Duru, S., Gökpinar, S., Duru, Ö., Sevin, S., Şenel, Y., & Kaya, U.

(2022). Investigation of the prophylactic and therapeutic effectiveness of oral thyme extract in rats experimentally infected with cryptosporidium parvum. *Veterinary Research Communications*. https://doi.org/10.1007/s11259-022-10025-6

Karakuş, A., Ö., (2021). *Enfektif ishalli ve sağlıklı neonatal buzağılarda serum amyloid A, serum calprotectin ve ve fekal calprotectin arasındaki ilişkilerin ve inflamatuvar marker olarak diagnostik önemlerinin belirlenmesi.* Yayınlanmamış doktora tezi. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). Pathogenic Escherichia coli. *Nature Reviews Microbiology*, *2*(2), 123–140. https://doi.org/10.1038/nrmicro818

Kaupke, A., Michalski, M. M., & Rzeżutka, A. (2017). Diversity of Cryptosporidium species occurring in sheep and goat breeds reared in Poland. *Parasitology Research*, *116*(3), 871–879. https://doi.org/10.1007/s00436-016-5360-3

Khalil, I. A., Troeger, C., Rao, P. C., Blacker, B. F., Brown, A., Brewer, T. G., …Mokdad, A. H. (2018). Morbidity, mortality, and long-term consequences associated with diarrhoea from Cryptosporidium infection in children younger than 5 years: a meta-analyses study. *The Lancet Global Health*, *6*(7), e758–e768. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30283-3

Khan, N. U., Usman, T., Sarwar, M. S., Ali, H., Gohar, A., Asif, M., … Wanapat, M. (2022). The prevalence, risk factors analysis and evaluation of two diagnostic techniques for the detection of Cryptosporidium infection in diarrheic sheep from Pakistan. *PLoS ONE*, *17*(7 July), 2–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269859

Khurana, S., & Chaudhary, P. (2018). Laboratory diagnosis of cryptosporidiosis. *Tropical parasitology*, *8*(1), 2. https://doi.org/10.4103/tp.TP_34_17

Kinnaird, J. H., Weir, W., Durrani, Z., Pillai, S. S., Baird, M., & Shiels, B. R. (2013). A Bovine Lymphosarcoma Cell Line Infected with Theileria annulata Exhibits an Irreversible Reconfiguration of Host Cell Gene Expression. *PLoS ONE*, *8*(6). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066833

Klinkon, M., & Ježek, J. (2012). Values of blood variables in calves. *A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine*, *1*.A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine-Google Kitaplar

Knowles, T. G., Edwards, J. E., Bazeley, K. J., Brown, S. N., Butterworth, A., & Warriss, P. D. (2000). Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record*, *147*(21), 593–598. https://doi.org/10.1136/vr.147.21.593

Koinari, M., Lymbery, A. J., & Ryan, U. M. (2014). Cryptosporidium species in sheep and goats from Papua New Guinea. *Experimental Parasitology*, *141*(1), 134–137. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.03.021

Kotloff, K. L., Nataro, J. P., Blackwelder, W. C., Nasrin, D., Farag, T. H., Panchalingam, S., … Levine, M., M., (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective, case-control study. *The Lancet*, *382*(9888), 209–222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2

Kopp, E., & Medzhitov, R. (2003). Recognition of microbial infection by Toll-like

receptors. *Current Opinion in Immunology*, *15*(4), 396–401. https://doi.org/10.1016/S0952-7915(03)00080-3

Kozat, S., Özkan, C., & Okman, E. N. (2021). Yenidoğan İshalli Buzağılarda Homosistein Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, *27*(3), 271–277. https://doi.org/10.9775/kvfd.2020.24894

Kraft W., & Dürr U. M. (1999). Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Stuttgart, New York: Schattauer

Kuczynska, E., & Shelton, D. R. (1999). Method for detection and enumeration of Cryptosporidium parvum oocysts in feces, manures, and soils. *Applied and Environmental Microbiology*, *65*(7), 2820–2826. https://doi.org/10.1128/aem.65.7.2820-2826.1999

Kuhnert-Paul, Y., Bangoura, B., Dittmar, K., Daugschies, A., & Schmäschke, R. (2012). Cryptosporidiosis: Comparison of three diagnostic methods and effects of storage temperature on detectability of cryptosporidia in cattle faeces. *Parasitology Research*, *111*(1), 165–171. https://doi.org/10.1007/s00436-011-2813-6

Kurz, M. M., & Willett, L. B. (1991). Carbohydrate, Enzyme, and Hematology Dynamics in Newborn Calves. *Journal of Dairy Science*, *74*(7), 2109–2118. https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78383-5

Lanz Uhde, F., Kaufmann, T., Sager, H., Albini, S., Zanoni, R., Schelung, E., & Meylan, M. (2008). Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *Veterinary Record*, *163*(12), 362–366. https://doi.org/10.1136/vr.163.12.362

Leiba, M. (2006). Halofuginone inhibits NF- B and p38 MAPK in activated T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, *80*(2), 399–406. https://doi.org/10.1189/jlb.0705409

Lendner, M., Etzold, M., & Daugschies, A. (2011). Cryptosporidiosis--an update. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*, *124*(11-12), 473-484.

Lendner, M., Böttcher, D., Delling, C., Ojo, K. K., Van Voorhis, W. C., & Daugschies, A. (2015). A novel CDPK1 inhibitor—a potential treatment for cryptosporidiosis in calves? *Parasitology Research*, *114*(1), 335–336. https://doi.org/10.1007/s00436-014-4228-7

Li, N., Wang, R., Cai, M., Jiang, W., Feng, Y., & Xiao, L. (2019). Outbreak of cryptosporidiosis due to Cryptosporidium parvum subtype IIdA19G1 in neonatal calves on a dairy farm in China. *International Journal for Parasitology*, *49*(7), 569–577. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.02.006

Lima, E. D. C., & Stamford, T. L. M. (2003). *Cryptosporidium* spp . no ambiente aquático : aspectos relevantes da disseminação e diagnóstico Cryptosporidium spp . in aquatic environment : the principal aspects of dissemination and diagnostic methods. *Ciência Saude Coletiva*, *8*(3), 791–800.

Liu, L., Hägglund, S., Hakhverdyan, M., Alenius, S., Larson, L. E., & Belák, S. (2006). Erratum: Molecular epidemiology of bovine coronavirus on the basis of comparative analyses of the S gene (Journal of Clinical Microbiology (2006) 44, 3 (957-960)). *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(5), 1924. https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1924.2006

Lotfollahzadeh, S., Madadgar, O., Reza Mohebbi, M., Reza Mokhber Dezfouli, M., & George Watson, D. (2020). Bovine coronavirus in neonatal calf diarrhoea in Iran.

Veterinary Medicine and Science, *6*(4), 686–694. https://doi.org/10.1002/vms3.277

Ludington, J. G., & Ward, H. D. (2015). Systemic and Mucosal Immune Responses to Cryptosporidium—Vaccine Development. *Current Tropical Medicine Reports*, *2*(3), 171–180. https://doi.org/10.1007/s40475-015-0054-y

Mac Kenzie, W. R., Schell, W. L., Blair, K. A., Addiss, D. G., Peterson, D. E., Hoxie, N. J., … Davis, J. P. (1995). Massive outbreak of waterborne cryptosporidium infection in milwaukee, wisconsin: Recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clinical Infectious Diseases*, *21*(1), 57–62. https://doi.org/10.1093/clinids/21.1.57

Maden, M., Altunok, V., Birdane, F. M., Aslan, V., & Nizamlioglu, M. (2003). Blood and colostrum/milk serum γ-glutamyltransferase activity as a predictor of passive transfer status in lambs. *Journal of Veterinary Medicine, Series B,50*(3), 128-131. https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00629.x

Maier, G. U., Breitenbuecher, J., Gomez, J. P., Samah, F., Fausak, E., & Van Noord, M. (2022). Vaccination for the Prevention of Neonatal Calf Diarrhea in Cow-Calf Operations: A Scoping Review. *Veterinary and Animal Science*, *15*(February), 100238. https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100238

Mancassola, R., Reperant, J. M., Naciri, M., & Chartier, C. (1995). Chemoprophylaxis of Cryptosporidium parvum infection with paromomycin in kids and immunological study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *39*(1), 75–78. https://doi.org/10.1128/aac.39.1.75

Maree, D. A. (2008). *Development of different technical, economic and financial benchmarks as management tool for intensive milk producers on the Highveld of South Africa* (Doctoral dissertation, University of Pretoria). Erişim adresi: https://repository.up.ac.za/handle/2263/24069

Martin, M., Schwinzer, R., Schellekens, H., & Resch, K. (1989). Glomerular mesangial cells in local inflammation. Induction of the expression of MHC class II antigens by IFN-gamma. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *142*(6), 1887–1894. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2493501. https://doi.org/10.4049/jimmunol.142.6.1887

Mawly, J. Al, Grinberg, A., Prattley, D., Moffat, J., & French, N. (2015). Prevalence of endemic enteropathogens of calves in New Zealand dairy farms Prevalence of endemic enteropathogens of calves in New Zealand dairy farms. *New Zealand Veterinary Journal*, *0*(0), 1–6. https://doi.org/10.1080/00480169.2014.966168

McGrath, B. A., Fox, P. F., McSweeney, P. L. H., & Kelly, A. L. (2016). Composition and properties of bovine colostrum: a review. *Dairy Science and Technology*, *96*(2), 133–158. https://doi.org/10.1007/s13594-015-0258-x

McGuirk, S. M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *24*(1), 139-153. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.10.003

McHardy, N., Pitman-Moore, C., & Hill, B. (1990, September). Butalex (buparvaquone): A new therapeutic for theileriosis. In *Proceedings of a Workshop Held at Ilrad Nairobi (Nairobi, Kenya)* (pp. 59-66).

McNulty, M. S. (1978). Review Rotaviruses. *J. Gen. Virol.*, *40*, 1–18.

Mebus, C. A., Underdahl, N. R., Rhodes, M. B. & Twiehaus, M. J. (1969). Calf diarrhoea (scours): reproduced with a virus from a field outbreak. University of Nebraska Agricultural Experiment Station Research Bulletin, No. 233.

Medrano-Galarza, C., LeBlanc, S. J., Jones-Bitton, A., DeVries, T. J., Rushen, J., Marie de Passillé, A., … Haley, D. B. (2018). Associations between management practices and within-pen prevalence of calf diarrhea and respiratory disease on dairy farms using automated milk feeders. *Journal of Dairy Science*, 101(3), 2293–2308. https://doi.org/10.3168/jds.2017-13733

Mee, J. F., Berry, D. P., & Cromie, A. R. (2008). Prevalence of, and risk factors associated with, perinatal calf mortality in pasture-based Holstein-Friesian cows. *Animal*, *2*(4), 613–620. https://doi.org/10.1017/S1751731108001699

Meisel, J. L., Perera, D. R., Meligro, C., & Rubin, C. E. (1976). Overwhelming Watery Diarrhea Associated with a Cryptosporidium in an Immunosuppressed Patient. *Gastroenterology*, *70*(6), 1156–1160. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80331-9

Meganck, V., Hoflack, G., & Opsomer, G. (2014). Advances in prevention and therapy of neonatal dairy calf diarrhoea: A systematical review with emphasis on colostrum management and fluid therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *56*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s13028-014-0075-x

Meganck, V., Hoflack, G., Piepers, S., & Opsomer, G. (2015). Evaluation of a protocol to reduce the incidence of neonatal calf diarrhoea on dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*, *118*(1), 64–70. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.11.007

Mehlhorn, H., (Ed.). (2008). Encyclopedia of Parasitology, 3rd Edition. Newyork: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008; 389-392.

Mohri, M., Sharifi, K., & Eidi, S. (2007). Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. *Research in Veterinary Science*, *83*(1), 30–39. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.10.017

Monteiro, L. M., Löbenberg, R., Barbosa, E. J., de Araujo, G. L. B., Sato, P. K., Kanashiro, E., … Bou-Chacra, N. A. (2022). Oral administration of buparvaquone nanostructured lipid carrier enables in vivo activity against Leishmania infantum. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *169*. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106097

Mor, S. M., & Tzipori, S. (2008). Cryptosporidiosis in children in sub-Saharan Africa: A lingering challenge. *Clinical Infectious Diseases*, *47*(7), 915–921. https://doi.org/10.1086/591539

Morrison, D. A. (2009). Evolution of the Apicomplexa: where are we now? *Trends in Parasitology*, *25*(8), 375–382. https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.05.010

Morsy, S. A., Shams, E. A., Abdelaziz, S., A., & Nahla, S. E, (2021). Determination of Buparvaquone Residues in Rabbit Tissues Using Hplc and its Effect on Different Liver and Kidney Functions. *Journal of Animal Health and Production*, *9*(s1), 76–79. https://doi.org/10.17582/journal.jahp/2021/9.s1.76.79

Mullakaev, O., Zalaylov, I., Kirillov, E., Konstantinova, I., & Bulatova, E. (2020). Morphological parameters of blood of calves with cryptosporidiosis after applying different treatment regimens. In *BIO Web of Conferences* (Vol. 17, p. 00031). EDP Sciences. https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700031

Murphy, J. M., Hagey, J. V., & Chigerwe, M. (2015, September). Comparison of serum IgG half lives in dairy calves fed colostrum, colostrum replacer, or administered with intravenous plasma. In *American Association of Bovine Practitioners Proceedings of the Annual Conference* (pp. 263-264).

https://doi.org/10.21423/aabppro20153633
Naciri, M., Paul Lefay, M., Mancassola, R., Poirier, P., & Chermette, R. (1999). Role of Cryptosporidium parvum as a pathogen in neonatal diarrhoea complex in suckling and dairy calves in France. *Veterinary Parasitology*, *85*(4), 245–257. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00111-9
Nampoothiri, D. V. M. (2021). Theileriosis in cattle: Treatment and management. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, *6*(1), 01–03. https://doi.org/10.22271/veterinary.2021.v6.i1a.314
Nappert, G., Zello, G. A., & Naylor, J. M. (1997). Oral rehydration therapy for diarrheic calves. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*.
Nasir, A., Avais, M., Khan, M. S., Khan, J. A., Hameed, S., & Reichel, M. P. (2013). Treating cryptosporidium parvum infection in Calves. *Journal of Parasitology*, *99*(4), 715–717. https://doi.org/10.1645/12-42.1
Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic escherichia coli. *Clinical microbiology reviews*, *11*(1), 142-201.
Naylor, J. M., Petrie, L., Rodriguez, M. I., & Skilnick, P. (1990). A comparison of three oral electrolyte solutions in the treatment of diarrheic calves. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, *31*(11), 753–760. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17423689%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1480882
Neamat Allah A., F., (2016). Haemato-biochemical alteration in water buffaloes clinically infected with bovine theileriosis before and after treatment by buparvaquone. Bull. Uni. Agric. Sci. Vet. Med. UASVM. 73(1): 76-82. https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:11671
Nime, F. A., Burek, J. D., Page, D. L., Holscher, M. A., & Yardley, J. H. (1976). Acute Enterocolitis in a Human Being Infected with the Protozoan Cryptosporidium. *Gastroenterology*, *70*(4), 592–598. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80503-3
O'Connor, R. M., Shaffie, R., Kang, G., & Ward, H. D. (2011). Cryptosporidiosis in patients with HIV/AIDS. *Aids*, *25*(5), 549–560. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283437e88
O'Handley, R. M., & Olson, M. E. (2006). Giardiasis and Cryptosporidiosis in Ruminants. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, *22*(3), 623–643. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2006.07.002
Ogino, A., Sommart, K., Subepang, S., Mitsumori, M., Hayashi, K., Yamashita, T., & Tanaka, Y. (2016). Environmental impacts of extensive and intensive beef production systems in Thailand evaluated by life cycle assessment. *Journal of Cleaner Production*, *112*, 22–31. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.08.110
Ortiz, D., Forquer, I., Boitz, J., Soysa, R., Elya, C., Fulwiler, A., … Landfear, S. M. (2016). Targeting the cytochrome bc1 complex of Leishmania parasites for discovery of novel drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(8), 4972–4982. https://doi.org/10.1128/AAC.00850-16
Panciera, R. J., Thomassen, R. W., & Garner, F. M. (1971). Cryptosporidial Infection in a Calf. *Veterinary Pathology*, *8*(5–6), 479–484. https://doi.org/10.1177/030098587100800 5-00610
Pane, S., & Putignani, L. (2022). Cryptosporidium: Still Open Scenarios. *Pathogens*, *11*(5). https://doi.org/10.3390/pathogens11050515

Papp, H., Malik, Y. S., Farkas, S. L., Jakab, F., Martella, V., & Bányai, K. (2014). Rotavirus strains in neglected animal species including lambs, goats and camelids. *VirusDisease*, *25*(2), 215–222. https://doi.org/10.1007/s13337-014-0203-2

Parish, S. M., Tyler, J. W., Besser, T. E., Gay, C. C., & Krytenberg, D. (1997). Prediction of serum IgG1 concentration in Holstein calves using serum gamma glutamyltransferase activity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,*11*(6), 344-347. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00478.x

Paredes, A. M., Brown, D. T., Rothnagelt, R., Chiu, W. A. H., Schoepp, R. J., Johnston, R. E., & Prasadt, B. V. V. (1993). *Three-dimensional structure of a membrane-containing virus*. *90*(October), 9095–9099.

Playford, R. J., & Weiser, M. J. (2021). Bovine colostrum: Its constituents and uses. *Nutrients*, *13*(1), 1–24. https://doi.org/10.3390/nu13010265

Pourasgari, F., Kaplon, J., Karimi-Naghlani, S., Fremy, C., Otarod, V., Ambert-Balay, K., … Pothier, P. (2016). The molecular epidemiology of bovine rotaviruses circulating in Iran: a two-year study. *Archives of Virology*, *161*(12), 3483–3494. https://doi.org/10.1007/s00705-016-3051-0

Pradhan, S., Schwartz, R. A., Patil, A., Grabbe, S., & Goldust, M. (2022). Treatment options for leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, *47*(3), 516–521. https://doi.org/10.1111/ced.14919

Prakoeswa, F. R. S., Rumondor, B. B., & Prakoeswa, C. R. S. (2022). Acid-Fast Staining Revisited, a Dated but Versatile Means of Diagnosis. *The Open Microbiology Journal*, *16*(1), 1–5. https://doi.org/10.2174/18742858-v16-e2206081

Pumipuntu, N., & Piratae, S. (2018). Cryptosporidiosis: A zoonotic disease concern. *Veterinary World*, *11*(5), 681–686. https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.681-686

Puppel, K., Gołębiewski, M., Grodkowski, G., Slósarz, J., Kunowska-Slósarz, M., Solarczyk, P., … Przysucha, T. (2019). Composition and factors affecting quality of bovine colostrum: A review. *Animals*, *9*(12). https://doi.org/10.3390/ani9121070

Quílez, J., Torres, E., Chalmers, R. M., Hadfield, S. J., Del Cacho, E., & Sánchez-Acedo, C. (2008). Cryptosporidium genotypes and subtypes in lambs and goat kids in Spain. *Applied and Environmental Microbiology*, *74*(19), 6026–6031. https://doi.org/10.1128/AEM.00606-08

Raboisson, D., Delor, F., Cahuzac, E., Gendre, C., Sans, P., & Allaire, G. (2013). Perinatal, neonatal, and rearing period mortality of dairy calves and replacement heifers in France. *Journal of Dairy Science*, *96*(5), 2913–2924. https://doi.org/10.3168/jds.2012-6010

Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Veterinary medicine*, *10*, 2045-2050.

Rafiei, M., Ghoorchi, T., Toghdory, A., Moazeni, M., & Khalili, M. (2019). Effect of feeding heat-treated and unheated colostrum on immunoglobulin G absorption, health and performance of neonatal Holstein dairy calves. *Acta Scientiarum - Animal Sciences*, *41*(1), 1–10. https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v41i1.45533

Rahman, S., Panicker, V. P., Narayanan, A., Pillai, U. N., Unny, M., Krishna, G., &

Simon, N. P. (2022). Multiple point mutations in cytochrome b gene of Babesia gibsoni–A possible cause for buparvaquone resistance. *Veterinary Parasitology*, *312*, 109823.

Rialch, A., Katoch, S., Thakur, R., Jairath, G., Gopinath, D., Sharma, R., ... Singh, P. (2022). *Bovine Cryptosporidiosis : an overview*. *9*(07), 323–328.

Rieux, A., Chartier, C., Pors, I., & Paraud, C. (2013). Dynamics of excretion and molecular characterization of Cryptosporidium isolates in pre-weaned French beef calves. *Veterinary Parasitology*, *195*(1–2), 169–172. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.043

Rivera-Fernández, N., Anacleto-Santos, J., Casarrubias-Tabarez, B., López-Pérez, T. de J., Rojas-Lemus, M., López-Valdez, N., & Fortoul, T. I. (2022). Bioactive Peptides against Human Apicomplexan Parasites. *Antibiotics*, *11*(11), 1658. https://doi.org/10.3390/antibiotics11111658

Rufener, R., Dick, L., D'Ascoli, L., Ritler, D., Hizem, A., Wells, T. N. C., … Lundström-Stadelmann, B. (2018). Repurposing of an old drug: In vitro and in vivo efficacies of buparvaquone against Echinococcus multilocularis. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *8*(3), 440–450. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.10.011

Ryan, U., Fayer, R., & Xiao, L. (2014). Cryptosporidium species in humans and animals: Current understanding and research needs. *Parasitology*, *141*(13), 1667–1685. https://doi.org/10.1017/S0031182014001085

Ryan, U., Paparini, A., Monis, P., & Hijjawi, N. (2016). It's official – Cryptosporidium is a gregarine: What are the implications for the water industry? *Water Research*, *105*, 305–313. https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.09.013

Ryan, U., & Power, M. (2012). Cryptosporidium species in Australian wildlife and domestic animals. *Parasitology*, *139*(13), 1673-1688.

Ryan, U., Zahedi, A., & Paparini, A. (2016). Cryptosporidium in humans and animals—a one health approach to prophylaxis. *Parasite Immunology*, *38*(9), 535–547. https://doi.org/10.1111/pim.12350

Ryan, U., & Hijjawi, N. (2015). New developments in Cryptosporidium research. *International Journal for Parasitology*, *45*(6), 367–373. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.01.009

Ryan, U., Zahedi, A., Feng, Y., & Xiao, L. (2021). An update on zoonotic cryptosporidium species and genotypes in humans. *Animals*, *11*(11), 1–22. https://doi.org/10.3390/ani11113307

Said, M. I. (2022). The Role of the Livestock Farming Industry in Supporting the Global Agricultural Industry. In *Agricultural Development in Asia - Potential Use of Nano-Materials and Nano-Technology: Vol. i* (p. 13). IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.97868

Santín, Mónica, Trout, J. M., Xiao, L., Zhou, L., Greiner, E., & Fayer, R. (2004). Prevalence and age-related variation of Cryptosporidium species and genotypes in dairy calves. *Veterinary Parasitology*, *122*(2), 103–117. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.03.020

Santín, M. (2013). Clinical and subclinical infections with Cryptosporidium in animals. *New Zealand Veterinary Journal*, *61*(1), 1–10. https://doi.org/10.1080/00480169.2012.731681

Santín, M. (2020). *Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072019300520*.

Santman-Berends, I. M. G. A., Schukken, Y. H., & van Schaik, G. (2019). Quantifying calf mortality on dairy farms: Challenges and solutions. *Journal of Dairy Science*, *102*(7), 6404–6417. https://doi.org/10.3168/jds.2019-16381

Sateesh AG, Patil NA, Vivek R Kasaralikar, Dilipkumar D, B., & Awati, R. B. and Shrikant, K., (2022). Study on prevalence and risk factors of bovine cryptosporidiosis. *The Pharma Innovation Journal*, *11*(7), 2038–2042.

Sato, S. (1997). Shitsugi Koudou to Kachiku no Fukushi [unnaturel behavior and domestic animal welfare]. In: Mimura, K. (ed.), *Kachiku Koudougaku*. pp. 98-121. Yokendo Ltd., Tokyo

Schultze, B., Gross, H. J., Brossmer, R., & Herrler, G. (1991). The S protein of bovine coronavirus is a hemagglutinin recognizing 9-O-acetylated sialic acid as a receptor determinant. *Journal of Virology*, *65*(11), 6232–6237. https://doi.org/10.1128/jvi.65.11.6232-6237.1991

Schaefer, D. A., Betzer, D. P., Smith, K. D., Millman, Z. G., Michalski, H. C., Menchaca, S. E., … Riggs, M. W. (2016). Novel bumped kinase inhibitors are safe and effective therapeutics in the calf clinical model for cryptosporidiosis. *Journal of Infectious Diseases*, *214*(12), 1856–1864. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw488

Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, (2001). *The welfare of cattle kept for beef production.* European Commission. Brussels.

Sears, C. L., & Kirkpatrick, B. D. (2001). Cryptosporidiosis and isosporiosis. In. *Principles and Practice of Clinical Parasitology*, 139-164.

Seeber, F., & Steinfelder, S. (2016). Recent advances in understanding apicomplexan parasites. *F1000Research*, *5*(0), 1–14. https://doi.org/10.12688/f1000research.7924.1

Sevinç, F., Şimşek, A., & Uslu, U. (2005). Massive Cryptosporidium parvum infection associated with an outbreak of diarrhoea in neonatal goat kids. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, *29*(6), 1317–1320.

Shahiduzzaman, M., & Daugschies, A. (2012). Therapy and prevention of cryptosporidiosis in animals. *Veterinary Parasitology*, *188*(3–4), 203–214. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.052

Shaw, H. J., Innes, E. A., Morrison, L. J., Katzer, F., & Wells, B. (2020). Long-term production effects of clinical cryptosporidiosis in neonatal calves. *International Journal for Parasitology*, *50*(5), 371–376. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.03.002

Shekhar, S., Ranjan, R., Singh, C. V., & Kumar, P. (2017). Prevalence, Clinicohaemato-Biochemical Alterations in Colibacillosis in Neonatal Calves. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, *6*(8), 3192–3198. https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.609.393

Sherman, I. W. (1998). A brief history of malaria and discovery of the parasite's life cycle. *Malaria: parasite biology, pathogenesis, and protection*, *1*, 3.

Singh, S., Singh, R., Singh, K. P., Singh, V., Malik, Y. P. S., Kamdi, B., … Kashyap, G. (2020). Immunohistochemical and molecular detection of natural cases of bovine rotavirus and coronavirus infection causing enteritis in dairy calves. *Microbial Pathogenesis*, *138*(October 2019), 103814. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103814

Sinkala, E., Katubulushi, M., Sianongo, S., Obwaller, A., & Kelly, P. (2011). In a trial of the use of miltefosine to treat HIV-related cryptosporidiosis in Zambian adults,

extreme metabolic disturbances contribute to high mortality. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, *105*(2), 129–134. https://doi.org/10.1179/136485911X12899838683160

Silverlås, C., Näslund, K., Björkman, C., & Mattsson, J. G. (2010). Molecular characterisation of Cryptosporidium isolates from Swedish dairy cattle in relation to age, diarrhoea and region. *Veterinary Parasitology*, *169*(3–4), 289–295. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.003

Silverlås, C., Bosaeus-Reineck, H., Näslund, K., & Björkman, C. (2013). Is there a need for improved Cryptosporidium diagnostics in Swedish calves? *International Journal for Parasitology*, *43*(2), 155–161. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.10.009

Slavin, D. (1955). Cryptosporidium meleagridis (sp. nov.). *Journal of comparative pathology and therapeutics*, *65*, 262-IN23.

Smith, L., Serrano, D. R., Mauger, M., Bolás-Fernández, F., Dea-Ayuela, M. A., & Lalatsa, A. (2018). Orally Bioavailable and Effective Buparvaquone Lipid-Based Nanomedicines for Visceral Leishmaniasis. *Molecular Pharmaceutics*, *15*(7), 2570–2583. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00097

Smith, B. P. (2020). Large Animal Internal Medicine (6 th) St Elsevier Louis Missouri Company.

Smith, D. R. (2021). Management to Decrease Neonatal Calf Loss in Beef Herds. In *Bovine Reproduction* (pp. 897–908). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781119602484.ch72

Sonzogni-Desautels, K., Di Lenardo, T. Z., Renteria, A. E., Gascon, M. A., Geary, T. G., & Ndao, M. (2018). A protocol to count Cryptosporidium oocysts by flow cytometry without antibody staining. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *13*(3), 1–16. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007259

Soufy, H., El-Beih, N. M., Nasr, S. M., Abd El-Aziz, T. H., Khalil, F. A. M., Ahmed, Y. F., & Abou Zeina, H. A. A. (2017). Effect of Egyptian propolis on cryptosporidiosis in immunosuppressed rats with special emphasis on oocysts shedding, leukogram, protein profile and ileum histopathology. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *10*(3), 253–262. https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.004

Spooner, R. L., Innes, E. A., Glass, E. J., & Brown, C. G. (1989). Theileria annulata and T. parva infect and transform different bovine mononuclear cells. *Immunology*, *66*(2), 284–288. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2784413%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1385101

Stelwagen, K., Carpenter, E., Haigh, B., Hodgkinson, A., & Wheeler, T. T. (2009). Immune components of bovine colostrum and milk. *Journal of Animal Science*, *87*(13 Suppl), 3–9. https://doi.org/10.2527/jas.2008-1377

Stockler, R. M. (2021). Management to Decrease Neonatal Calf Loss in Dairy Herds. *Bovine Reproduction*, 909–915. https://doi.org/10.1002/9781119602484.ch73

Sweeny, J. P. A., Ryan, U. M., Robertson, I. D., & Jacobson, C. (2012). Prevalence and on-farm risk factors for diarrhoea in meat lamb flocks in Western Australia. *Veterinary Journal*, *192*(3), 503–510. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.042

Swiatek, D. L., Palombo, E. A., Lee, A., Coventry, M. J., Britz, M. L., & Kirkwood, C. D. (2010). Detection and analysis of bovine rotavirus strains circulating in Australian calves during 2004 and 2005. *Veterinary Microbiology*, *140*(1–2), 56–

62. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.020
Şentürk, S. (2001). Buzağı ishallerinde sıvı tedavisi. *J Fac Vet Med, 20*, 161-167.
Şentürk, S., Çatık, S., Temizel, E. M., & Özyiğit, O. (2016). Outbreak of bovine papular stomatitis with concurrent cryptosporidiosis in a dairy herd in Turkey. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, *19*(1), 78–83. https://doi.org/10.15547/bjvm.922
Şentürk, S. (2017). Sığırlar için Pratik Laboratuvar Genişletilmiş 2. basım, Dora Basım-Yayın Dağıtım Ltd.Şti. Bursa, s: 2-8, 274
Şentürk, S. (2019). Olgu Tartışmalı Buzağıların İç Hastalıkları Genişletilmiş 4. Baskı, Stüdyo Star Ajans Tic. San. Ltd. Şti, Bursa, s:72-76, 166, 172-229.
Tao, W. F., Ni, H. B., Du, H. F., Jiang, J., Li, J., Qiu, H. Y., … Zhang, X. X. (2020). Molecular detection of Cryptosporidium and Enterocytozoon bieneusi in dairy calves and sika deer in four provinces in Northern China. *Parasitology Research*, *119*(1), 105–114. https://doi.org/10.1007/s00436-019-06498-1
Tarabees, R., Younis, G., & El-Khetaby, H. (2021). Serotypes, Virulence Factors and Antibiograms of Escherichia coli Isolated from Diarrhetic Calves in Egypt: A review. *Journal of Current Veterinary Research*, *3*(1), 10-22. https://doi.org/ 10.21608/JCVR.2021.160184
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, (2018). ‘’Ödemiş’te buzağı ölümleri konulu toplantı gerçekleşti’’. Yayın tarihi 02.01.2018. Erişim adresi: https://izmir.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/GormeEngellilerDetay.aspx?OgeId=479&Liste=Haber
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, (2021). Bakan Pakdemirli: Son 19 yılda hayvancılığa toplam 73 milyar lira destek ödedik. https//:www.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/Detay.aspx?TermStoreId=368e785b-af33-487d-a98d-c11d5495130b&TermSetId=2d27772a-6e08-4899-8453-5694a9eb6e6e&TermId=fb841593-eb13-4a7b-90e6-762d1dc46795&UrlSuffix=4952/Bakan-Pakdemirli-Son-19-Yilda-Hayvanciliga-Toplam-73-Milyar-Lira-Destek-Odedik
T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, (2022). Yayım tarihi: 10 Ağustos 2022. Sayı:45594. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-Uretim-Istatistikleri-Haziran-2022-45594&dil=1
Teixeira, W. F. P., Vieira, D. da S., Lopes, W. D. Z., Esperança, M. F., & Bresciani, K. D. S. (2019). Criptosporidiose bovina: aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. *Pubvet*, *13*(7), 1–7. https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n7a369.1-7
Temizel, E. M., Senturk, S., Girisgin, O., Senlik, B., & Demir, G. (2011). Efficacy of tylosine against clinical cryptosporidiosis in goat kids. *Pakistan Veterinary Journal*, *31*(4), 351–353.
Tennant, B. C., Center, S. A., Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (1997). Clinical biochemistry of domestic animals pp: 327-352
Thomson, S., Hamilton, C. A., Hope, J. C., Katzer, F., Mabbott, N. A., Morrison, L. J., & Innes, E. A. (2017). Bovine cryptosporidiosis: impact, host-parasite interaction and control strategies. *Veterinary Research*, *48*(1), 42. https://doi.org/10.1186/s13567-017-0447-0
Tokgöz, B. S., Özdemir, R., Turut, N., Mirioğlu, M., İnce, H., Mahanoğlu, B., … Tuzcu, N. (2013). Adana bölgesinde görülen neonatal buzağı enfeksiyonlarının morbidite ve mortaliteleri ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Adana Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *3*(1), 7–14.

Tomazic, M. L., Garro, C., & Schnittger, L. (2018). Cryptosporidium. In *Parasitic Protozoa of Farm Animals and Pets* (pp. 11-54). Springer, Cham.

Torres-Medina, A., Schlafer, D. H., & Mebus, C. A. (1985). Rotaviral and coronaviral diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, *1*(3), 471–493. https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31297-4

Trotz-Williams, L. A., Jarvie, B. D., Peregrine, A. S., Duffield, T. F., & Leslie, K. E. (2011). Papers: Efficacy of halofuginone lactate in the prevention of cryptosporidiosis in dairy calves. *Veterinary Record*, *168*(19), 509. https://doi.org/10.1136/vr.d1492

Tsioulpas, A., Grandison, A. S., & Lewis, M. J. (2007). Changes in physical properties of bovine milk from the colostrum period to early lactation. *Journal of Dairy Science*, *90*(11), 5012–5017. https://doi.org/10.3168/jds.2007-0192

Turgut, K. (2000). Karaciğer hastalıkları testleri. *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis, Bahçıvanlar Yayınevi, Konya, Türkiye*, 202-257.

Tyzzer, E. E. (1910). An extracellular Coccidium, Cryptosporidium Muris (Gen. Et Sp. Nov.), of the gastric Glands of the Common Mouse. *The Journal of Medical Research*, *23*(3), 487-510.3.

Tyzzer, E. E. (1907): protozoan found in the peptic glands of the common mouse. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 5, 12-13. 13)

Tzipori, S., & Ward, H. (2002). Cryptosporidiosis: Biology, pathogenesis and disease. *Microbes and Infection*, *4*(10), 1047–1058. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01629-5

Tzipori, S., & Widmer, G. (2000). The biology of Cryptosporidium. *Contributions to Microbiology*, *6*, 1–32.

Tzipori, S., & Widmer, G. (2000). The biology of Cryptosporidium. *Contributions to microbiology*, *6*, 1-32.

Uetake, K. (2013). Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. *Animal Science Journal*, *84*(2), 101–105. https://doi.org/10.1111/asj.12019

Uruakpa, F. O., Ismond, M. A. H., & Akobundu, E. N. T. (2002). Colostrum and its benefits: A review. *Nutrition Research*, *22*(6), 755–767. https://doi.org/10.1016/S0271-5317(02)00373-1

USDA, 2007. Part II: Changes in the U.S. Dairy Cattle industry, 1991-2007.

Vélez, J., Lange, M. K., Zieger, P., Yoon, I., Failing, K., & Bauer, C. (2019). Long-term use of yeast fermentation products in comparison to halofuginone for the control of cryptosporidiosis in neonatal calves. *Veterinary Parasitology*, *269*(February), 57–64. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.04.008

Vexenat, J. A., Croft, S. L., Furtado Campos, J. H., & Miles, M. A. (1998). Failure of buparvaquone (Butalex) in the treatment of canine visceral leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, *77*(1), 71–73. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)01150-8

Viu, M., Quílez, J., Sánchez-Acedo, C., Del Cacho, E., & López-Bernad, F. (2000). Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural Cryptosporidium parvum infections in lambs. *Veterinary Parasitology*, *90*(3), 163–170. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00241-7

Walker, P. G., Constable, P. D., Morin, D. E., Drackley, J. K., Foreman, J. H., & Thurmon, J. C. (1998). A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *62*(3), 205–213.

http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28373985
Wang, R., Zhao, G., Gong, Y., & Zhang, L. (2017). Advances and perspectives on the epidemiology of bovine Cryptosporidium in China in the past 30 years. *Frontiers in Microbiology*, *8*(SEP), 2013–2018. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01823
Wang, Y., Zhang, B., Li, J., Yu, S., Zhang, N., Liu, S., … Zhao, Q. (2021). Development of a Quantitative Real-Time PCR Assay for Detection of *Cryptosporidium* spp. Infection and Threatening Caused by Cryptosporidium parvum Subtype IIdA19G1 in Diarrhea Calves from Northeastern China. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *21*(3), 179–190. https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2674
Welch, R. A. (2006). The genus escherichia. Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., editors. The Prokaryotes, vol. 6. New York: Springer-Verlag. p. 60–71 [Chapter 3.3.3]
Wells, B., Paton, C., Bacchetti, R., Shaw, H., Stewart, W., Plowman, J., … Innes, E. A. (2019). Cryptosporidium prevalence in calves and geese co-grazing on four livestock farms surrounding two reservoirs supplying public water to mainland orkney, Scotland. *Microorganisms*, *7*(11). https://doi.org/10.3390/microorganisms7110513
Wells, B., Shaw, H., Hotchkiss, E., Gilray, J., Ayton, R., Green, J., … Innes, E. (2015). Prevalence, species identification and genotyping Cryptosporidium from livestock and deer in a catchment in the Cairngorms with a history of a contaminated public water supply. *Parasites and Vectors*, *8*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s13071-015-0684-x
Witto, S. G., Kankya, C., Akurut, G., Mugasa, C. M., Kazibwe, A., & Ochwo, S. (2021). The prevalence and genetic characterisation of Cryptosporidium isolates from cattle in Kiruhura district, South Western Uganda. *Journal of Parasitic Diseases*. https://doi.org/10.1007/s12639-021-01361-6
Wood, D. R., Blome, R. M., Keunen, A. J., Keunen, B. W., Crenshaw, J. D., Campbell, J. M., & Renaud, D. L. (2019). Effects of porcine plasma or combined sodium butyrate and Bacillus subtilis on growth and health of grain-fed veal calves. *Journal of dairy science*, *102*(8), 7183-7188. https://doi.org/10.3168/jds.2019-16672
Wyatt, C. R. (2000). Cryptosporidium parvum and mucosal immunity in neonatal cattle. *Animal Health Research Reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases*, *1*(1), 25–34. https://doi.org/10.1017/S1466252300000037
Xiao, L. (2010). Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: An update. *Experimental Parasitology*, *124*(1), 80–89. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.018
Xiao, L., & Herd, R. P. (1994). Infection patterns of Cryptosporidium and Giardia in calves. *Veterinary Parasitology*, *55*(3), 257–262. https://doi.org/10.1016/0304-4017(93)00645-F
Xiao, L., & Feng, Y. (2017). Molecular epidemiologic tools for waterborne pathogens *Cryptosporidium* spp. and Giardia duodenalis. *Food and Waterborne Parasitology*, *8–9*(September), 14–32. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2017.09.002
Yalcin, E., Temizel, E. M., Yalcin, A., & Carkungoz, E. (2010). Relationship with gamma glutamyl transferase activity and glutaraldehyde coagulation test of serum

immunoglobulin G concentration in newborn goat kids. *Small Ruminant Research*, *93*(1), 61-63. https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.03.017

Yanar, K. E. (2022). Yenidoğan Buzağı İshallerinin Nedenleri, Tedavileri ve Korunma Yöntemleri. *Palandöken Journal of Animal Science, Technology and Economics*, *1*(1), 54–59. https://dergipark.org.tr/en/pub/paste/issue/71334/1149006

Yacoub, A. T., Jones, L., Coppola, D., Smith, K., Sandin, R. L., Vincent, A. L., & Greene, J. N. (2014). Nitazoxanide for cryptosporidiosis after hematopoietic stem cell transplantation: A case series and review of literature. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, *22*(5), 257–259. https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000166

Yu, N., Zhang, X., Zhong, H., Mu, J., Li, X., Liu, T., ... Guo, S. (2022). Stromal Homeostasis-Restoring Nanomedicine Enhances Pancreatic Cancer Chemotherapy. *Nano Letters*. https://doi.org/ https://doi.org/ 10.1021/acs.nanolett.2c03663

Zahedi, A., Ryan, U., Rawlings, V., Greay, T., Hancock, S., Bruce, M., & Jacobson, C. (2020). Cryptosporidium and Giardia in dam water on sheep farms – An important source of transmission? *Veterinary Parasitology*, *288*(September), 109281. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109281

Zambriski, J. A., Nydam, D. V., Wilcox, Z. J., Bowman, D. D., Mohammed, H. O., & Liotta, J. L. (2013). Cryptosporidium parvum: Determination of ID50 and the dose-response relationship in experimentally challenged dairy calves. *Veterinary Parasitology*, *197*(1–2), 104–112. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.04.022

Zeybek, S., & Civelek, T. (2014). The Time Dependent Effects of Intravenous Administration of I sotonic Sodium Bicarbonate On Venous Acid - Base Status a nd Renal Function In Neonatal Calves w ith Acute Diarrhea. *Kocatepe Veterinary Journal*, *7*(1), 39–46. https://doi.org/10.5578/kvj.7375

Zhang, C. X., Love, M. S., McNamara, C. W., Chi, V., Woods, A. K., Joseph, S., … Arnold, S. L. M. (2022a). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clofazimine for Treatment of Cryptosporidiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *66*(1). https://doi.org/10.1128/AAC.01560-21

Zhang, K., Wu, Y., Jing, B., Xu, C., Chen, Y., Yu, F., … Zhang, L. (2022b). Seasonal monitoring of Cryptosporidium species and their genetic diversity in neonatal calves on two large-scale farms in Xinjiang, China. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, *69*(2), 1–8. https://doi.org/10.1111/jeu.12878

Zhao, G. H., Ren, W. X., Gao, M., Bian, Q. Q., Hu, B., Cong, M. M., … Zhang, L. X. (2013). Genotyping Cryptosporidium andersoni in Cattle in Shaanxi Province, Northwestern China. *PLoS ONE*, *8*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060112

Zhao, A., Zhang, K., Xu, C., Wang, T., Qi, M., & Li, J. (2020). Longitudinal identification of Enterocytozoon bieneusi in dairy calves on a farm in Southern Xinjiang, China. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *73*, 3839–3844. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101550

Zhu, G., Yin, J., & Cuny, G. D. (2021). Current status and challenges in drug discovery against the globally important zoonotic cryptosporidiosis. *Animal Diseases*, *1*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s44149-021-00002-y

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALB Albumin

AST Aspartate amino transferase

BCoV Bovine corona virus

BPQ Buparvaquone

BRSV Bovine respiratory syncytial virus

BRV Bovine rotavirus

BUN Blood urea nitrogen

CRE Creatinin

ELISA Enzyme linked immunosorbent assay

EHEC Enterohaemorrhagic *E. coli*

EIA Enzim immunoassay

ETEC Enterotoxigenic *E. coli*

EAEC Enteroaggregative *Escherichia coli*

GGT Gamma glutamyl transferase

HCT Hematokrit

HGB Hemoglobin

ICT İmmunokromotografik test

IFA Immunofluorescence assay

IgG Immunglobulin G

IgM Immunglobulin M

IL-8 Interlökin-8

IL-6 Interlökin-6

IL-10 Interlökin-10

LYM Lenfosit

mAb Monoclonal antibody

NEU Nötrofil

PCR Polimerase chain reaction

PLT Platelet

PTY Pasif transfer yetmezliği

RBC Red Blood Cell

spp. Species

STEC Shiga toxin-producing *E. coli*

TP Total protein

U/L Ünite/litre

WBC White blood cells

8. EKLER

TABLOLAR **Sayfa**

Tablo 1 Wisconsin-Madison buzağı sağlığı skorlama sistemine göre emme refleksi ve mental durum skorlaması……..28

Tablo 2 Buzağılarda 3'lü dışkı skorlandırma……..29

Tablo 3 Buzağıların cinsiyet ve yaş ortalamalarının yüzdesel oranları……...33

Tablo 4 Dışkı skoru, emme refleksi ve mental durum skorlandırmasının 0., 3. ve 7. gün değerleri, günler ve gruplar arasındaki istatistiki farklar……..35

Tablo 5 Gruplardaki buzağıların Rektal beden ısısı, Kalp ve Solunum frekansı 0., 3. ve 7. günlerdeki T (˚C), R (dk) ve P (dk) değerleri ve bu günler arasındaki istatistiki farklar……37

Tablo 6 Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0., 3. ve 7. gün ortalama ookist sayıları ve gruplar arası karşılatırılması……38

Tablo 7 Buparvaquone (B) ve paromomisin (P) gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama WBC, LYM, NEU, RBC değerleri, gruplar arası istatistiki farklar……40

Tablo 8 Buparvaquone (B) ve paromomisin (P) gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama HGB, HCT, PLT değerleri, gruplar arası istatistiki farklar…….42

Tablo 9 Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0.-3. ve 7. Günlerde ortalama total protein (TP), albumin (ALB), creatinin (CRE) değerleri, gruplar arası istatistiki farklar…….45

Tablo 10 Buparvaquone ve paromomisin gruplarının 0.-3. ve 7. günlerde ortalama AST, GGT, Üre değerleri, gruplar arası istatistiki farklar…..45

ŞEKİLLER

Şekil 1 Küpe numarası 27-98 olan (buparvaquone uygulanan gruptaki) buzağının tedavi sonrası 7. gün *Cryptosporidium parvum* negatif test sonucu……...…27

Şekil 2 Küpe numarası 29-04 olan (paromomisin uygulanan gruptaki) bir buzağının tedavi sonrası 7. gün *Cryptosporidium parvum* pozitif test sonucu……27

Şekil 3 Sabah sütünü alan buzağıların (sol 27-33, sağ 27-30) beslenme sonrası ilk dışkılama örnekleri……28

Şekil 4 Cryptosporidiosisle enfekte buzağı boxlarında gözlemlenen çeşitli dışkı örnekleri……...29

Şekil 5 Numune kaplarına alınan buzağı dışkı örnekleri…….....30

Şekil 6 *Cryptosporidium parvum* pozitif dışkı örneğinin mikroskop muayenesinde 40'lık objektifte ookistlerin görüntüsü…….31

GRAFİKLER

Grafik 1 Gruplarının dışkı alım zamanına göre ortalama ookist sayıları……38

Grafik 2 Gruplarının kan alım zamanına göre ortalama WBC (10^9/L) değerleri……....41

Grafik 3 Gruplarının kan alım zamanına göre ortalama AST (U/I) değerleri…..46

Grafik 4 Gruplarının kan alım zamanına göre ortalama üre (mg/dl) değerleri…46

ŞEMALAR

Şema 1 Gastrointestinal enfeksiyon etkenlerinden *Cryptosporidium* spp., rotavirüs, *E. Coli* & coronavirüs lokalizasyon bölgelerinin şematik gösterimi,……..8

EK. 1

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	*Cryptosporidiosis'li buzağılarda Buparvaquone'un klinik ve kan parametreleri üzerine etkinliğinin belirlenmesi*
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doktora Öğrencisi Fatma Zehra EVCİ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Fatma Zehra EVCİ'nin Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Ocak 2021 – Haziran 2022
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	20 Adet Dişi – Erkek Sığır

	Belge Adı	Tarihi
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	**08.01.2021**

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No : 2021 - 01 / 04** **Tarih : 19.01.2021**
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırıcıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	☐ E ■ H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ■ H			
Asiye Işıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	☐ E ■ H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	☐ E ■ H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	☐ E ■ H			

9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimden mezuniyetime kadar her aşamada bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösteren, bu tezin hayata geçirilmesinde en büyük pay sahibi olan, çalışmalarımda daima yanımda olduğunu hissettiren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

Yazar, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde 2012 yılında başladığı lisans eğitimini 2018 yılında tamamlamıştır. 2019-2023 yıllları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktora eğitimini tamamlamıştır. Çiftlik hayvanları ile ilgili çeşitli akademik araştırmalarda bulunmuştur.