



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENTERİTLİ BUZAĞILARDA GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Öğr. Gör. Türker ATCALI

DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Ramazan YILDIZ

BURDUR-2020

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENTERİTLİ BUZAĞILARDA GASTROİNTESTİNAL
MOTİLİTE BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Öğr. Gör. Türker ATCALI

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Ramazan YILDIZ

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0526-DR-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2020

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Ramazan YILDIZ’a, bu süreç boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak tez çalışmamın bütün aşamalarında bana yardımcı olan Prof. Dr. Nuri MAMAK ve Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ’a, bu günlere gelmemde katkı yapan bütün hocalarıma, yaşamım boyunca benimle olduğunu hissettiren ve hedeflerimin son noktasına kadar gitmem için bana maddi manevi desteklerini esirgemeyerek sağlığından olma pahasına nice zorluk çeken sevgili aileme özellikle annem Hülya ATCALI’ya, her zaman ve her konuda yanımda olduğundan emin olduğum ablam Tuğçe ATCALI’ya, yoğun çalışmalarım esnasında bana sabır gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Sevtap ATCALI’ya ve biricik kızım Azra ATCALI’ya teşekkürü bir borç bilirim.



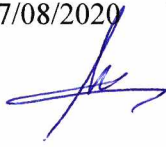
ETİK BEYAN

“Enteritli Buzağlarda Gastrointestinal Motilite Belirteçlerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Ramazan YILDIZ danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Türker ATCALI

Tarih:27/08/2020

İmza:



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
TÜRKÇE ÖZET	xiv
İNGLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neonatal Dönem ve Buzağı İshalleri	3
2.1.1. Etiyoloji	4
2.1.2. Patogenez	6
2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	8
2.1.3.1. Dehidrasyon	10
2.1.3.2. Elektrolit Değişiklikler	12
2.1.3.3. Biyokimyasal ve Hematolojik Değişiklikler	14
2.1.3.4. Metabolik Asidoz	16
2.2. Rotavirus İshalleri	22
2.3. Coronavirus İshalleri	24
2.4. Escherichia coli İshalleri	26
2.4.1. Koliseptik Form	27
2.4.2. Enterotoksemik Form	27
2.4.3. Enterik Form	29
2.5. Cryptosporidiosis	29
2.6. Clostridium perfringens	32
2.7. Sığırlarda Gastrointestinal Motilite	36
2.8. Ghrelin	40
2.8.1. Ghrelinin Yapısı	40
2.8.2. Ghrelinin Sentez Yerleri	41

2.8.3. Ghrelinin Etkileri	43
2.8.3.1. Ghrelinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	44
2.8.3.2. Ghrelinin N. vagus Üzerine Etkileri	45
2.8.3.3. Ghrelinin Gıda Alımı Üzerine Etkileri	46
2.8.3.4. Ghrelinin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri	48
2.8.3.5. Ghrelinin Antiinflatuvar Etkisi	48
2.9. Motilin	50
2.9.1. Motilin Reseptörleri	50
2.9.2. Motilin Salgısının Düzenlenmesi	52
2.9.3. Motilin ve Göç Edici Motor Kompleks (MMC)	53
2.9.4. Motilinin Etkileri	55
2.9.5. Motilin Agonistleri ve Antagonistleri	57
2.10. Ghrelin ve Motilin Çalışmaları	59
3. GEREÇ ve YÖNTEM	62
3.1. Gereç	62
3.1.1. Hayvan Materyali	62
3.1.2. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması	63
3.1.3. Klinik Muayeneler ve Skolama	63
3.2. Yöntem	65
3.2.1. Hematolojik Analizler	65
3.2.2. Biyokimyasal Analizler	65
3.2.3. Kan Gazı Analizleri	65
3.2.4. Dışkı Analizleri	65
3.2.5. Hormon Analizleri	66
3.2.6. İstatistiksel Analizler	66
4. BULGULAR	67
4.1. Klinik Bulgular	67
4.2. Dışkı Analiz Bulguları	71
4.3. Hematolojik Bulgular	72
4.4. Biyokimyasal Bulgular	74
4.5. Kan Gazı Analiz Bulguları	77
4.6. Ghrelin ve Motilin Bulguları	79

5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	102
KAYNAKLAR	104
ÖZGEÇMİŞ	134



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Buzağı diyare sendromunun multifaktöriyel nedenleri	5
Şekil 2.2. Neonatal ishalli buzağılarda patogenezi	8
Şekil 2.3. İshalin neden olduğu sekonder bozukluklar	9
Şekil 2.4. Ghrelin düzeyine etki eden faktörler	43
Şekil 2.5. Ghrelininin endokrin etkileri	47
Şekil 4.1. Farklı derecede dehidre neonatal enteritli buzağının klinik görünümü	69
Şekil 4.2. Deney grubu buzağının dışkıında tespit edilen etkenlerin sayı ve yüzdeleri	72
Şekil 4.3. Neonatal enteritli bazı buzağının fekal immunokromatografik test sonuçlarının pozitif görünümü	72
Şekil 4.4. Gastrointestinal motilite belirteçlerinden ghrelin ve motilin ELİSA ölçümleri	81
Şekil 4.5. Deney grubu buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin klinik skor parametreleriyle korelasyonları	85
Şekil 4.6. Deney grubu buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin kan gazı analiz bulgularıyla korelasyonları	86
Şekil 4.7. Deney grubu buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin hemogram bulgularıyla korelasyonları	87
Şekil 4.8. Deney grubu buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin biyokimyasal bulgularla korelasyonları	88
Şekil 4.9. Kontrol ve deney grubu buzağının ghrelin düzeylerinin grafiksel gösterimi	89
Şekil 4.10. Kontrol ve deney grubu buzağının motilin düzeylerinin grafiksel gösterimi	89

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Neonatal buzağlarda enfeksiyöz ishal etkenlerinin görüldüğü yaş aralıkları	6
Tablo 2.2. Motilinin bazı türlerde biyolojik etkileri	55
Tablo 3.1. Neonatal buzağları değerlendirmede kullanılan skor tablosu	64
Tablo 4.1. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları	67
Tablo 4.2. Kontrol ve deney grubu buzağların klinik bulgularının karşılaştırılması	68
Tablo 4.3. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların klinik bulgularının karşılaştırılması	68
Tablo 4.4. Kontrol ve deney grubu buzağların klinik skor bulgularının karşılaştırılması	70
Tablo 4.5. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların klinik skor bulgularının karşılaştırılması	71
Tablo 4.6. Kontrol ve deney grubu buzağların hemogram bulgularının karşılaştırılması	73
Tablo 4.7. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların hemogram bulgularının karşılaştırılması	74
Tablo 4.8. Kontrol ve deney grubu buzağların biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması	75
Tablo 4.9. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması	76
Tablo 4.10. Kontrol ve deney grubu buzağların kan gazı bulgularının karşılaştırılması	77
Tablo 4.11. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların kan gazı bulgularının karşılaştırılması	78
Tablo 4.12. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.13. Kontrol ve deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.14. Kontrol grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması	81

Tablo 4.15. Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması	82
Tablo 4.16. Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin yaşa göre karşılaştırması	82
Tablo 4.17. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin enfeksiyöz etkenlere göre karşılaştırması	83



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACh	Asetil Kolin
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AGRP	Agouti ilişkili peptid
ALB	Albümin
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BCoV	Bovine Coronavirus
BD	Baz eksikliği
BE	Baz fazlalığı
BEecf	Ekstraselüler sıvı baz fazlalığı
BMI	Vücut kitle endeksi
BRSV	Bovine respiratorik hastalık kompleksi
BRV	Bovine Rotavirus
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CCK	Kolesistokinin
cDNA	Komplamenter DNA
CFA	Kolonizasyon faktör antijenleri
cGMP	Siklik guanosin monofosfat
Cl	Klor
CT	Kolera toksin
Da	Dalton
DVN	Dorsal vagal motor çekirdek
ENS	Enterik nervöz sistem
ETEC	Enterotoksijenik E. coli
Fe	Demir
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GGT	Gama glutamil transferaz
GH	Büyüme Hormonu
GHS-R	Büyüme hormon setretagog reseptör
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GIP	Gastrik inhibe edici peptid

GPCR	G proteinine bağlı reseptör
GPR	G protein reseptör
GTP	Guanozin trifosfat
Hb	Hemoglobin
HCO₃⁻	Bikarbonat
Hct	Hematokrit
IBR	İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis
IBS	İrritabl bağırsak sendromu
ICC	İntersitisyel kaja hücreleri
IgG	İmmunglobulin G
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	İnterlökin
IMC	İnterdigestif motor kompleks
K	Potasyum
kDa	Kilo dalton
LDH	Laktat dehidrojenaz
LES	Alt özofagus sfinkteri
LH	Luteinleştirici hormon
LPS	Lipopolisakkarit
LT	Labil toksin
M-1-3-5	Muskarinik reseptör 1-3-5
Mg	Magnezyum
MMC	Göç edici motor kompleks
MLNR	Motilin reseptörü
MTL	Motilin
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NO	Nitrik oksit
NPY	Nöropeptid Y
NSP4	Nonstrüktüral protein-4
P/D1	Porsche desing-1
PG	Prostaglandin
PP	Pankreatik polipeptid
PRL	Prolaktin

PYY	Peptid YY hormonu
SA	Sialik asit
ST	Stabil toksin
tCO₂	Total karbondioksit
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TP	Total protein
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
VD-MD	Viral diyare mukozal hastalık
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
VP4	Viral protein-4
5-HT3	5-hidroksitriptamin 3
WBC	Total lökosit

ÖZET

Enteritli Buzağlarda Gastrointestinal Motilite Belirteçlerinin Araştırılması

Bu çalışmada; enteritli buzağlarda ghrelin ve motilin düzeylerinin ortaya konması ve klinik skor parametreleri, enfeksiyöz etkenler, asideminin şiddeti, laktat ve elektrolit düzeyleriyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Sığır yetiştiriciliği için neonatal hastalıklar ciddi bir problem teşkil etmekte bu hastalıkların başında da buzağı ishalleri gelmektedir. Sığırlarda gastrointestinal sistem motilitesinin düzenlenmesi henüz tam olarak açıklanamamış ancak, kimyasal kontrolde ghrelin ve motilin gibi bazı hormonların rol oynadığı bildirilmiştir. Buzağı ishallerinde ise gastrointestinal motilitede görevli hormonların değişimleri ve bunların diğer patolojik değişiklikler ile ilişkisi hakkında çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu nedenle, enteritli buzağlarda ghrelin ve motilin hormonlarının değişimlerini inceleyen bu çalışma tasarlandı. Bu araştırmanın materyalini, 1-20 gün yaş aralığında 50 enteritli (ishal skor tablosuna uyan ve hızlı fekal immunokromatografik test uygulanan), 20 sağlıklı olmak üzere toplam 70 buzağı (31 simental, 39 holstein) oluşturdu. Buzağların klinik muayene ve skorlamaları yapılarak asidemi düzeylerine göre gruplandırıldı. Kan örnekleri, son beslenmesinden 2 saat süre geçen hayvanların tedavisi yapılmadan önce juguler venden alındı. Toplanan kan örneklerine, hemogram, kan gazı ve serum biyokimya ölçümleri ayrıca, bovine spesifik ticari ELİSA kitleri kullanılarak ghrelin ve motilin hormon analizleri yapıldı. Enteritli buzağı grupları ile kontrol grubu buzağların ghrelin ve motilin hormon düzeyleri karşılaştırıldığında; Şiddetli metabolik asidoza sahip enteritli buzağların ghrelin düzeylerinin, hem kontrol grubuna ($p<0,05$) hem de metabolik asidoz bulunmayan buzağlara kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğu ($p<0,01$) belirlendi. Şiddetli metabolik asidoza sahip enteritli buzağların motilin düzeylerinin, diğer enteritli gruplara göre önemli ölçüde düşük olduğu ($p<0,05$) saptandı. Tüm enteritli buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ancak, bu yüksekliklerin istatistiksel yönden anlam ifade etmediği bulundu.

Sonuç olarak; buzařılarda ishale baēlı řekillenen klinik bulgular ve sıvı-elektrolit bozuklukların kōtūye gittikēe ghrelin ve motilin hormonlarındaki deēiřimlerin önemli düzeyde etkilendiēi gōrōldū. İřhalli buzařılarda ghrelin ve motilinin gastrointestinal motilitenin dūzenlenmesinde etkili hormonlar olabileceēi ortaya konuldu. ēevresel deēiřkenlerin kontrol edilebildiēi deneysel ēalıřmalara ihtiyaē olduēu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Buzaēı, Enterit, Motilite, Ghrelin, Motilin.



ABSTRACT

Investigation of Gastrointestinal Motility Markers in Calves with Enteritis

In this study, it was aimed to determine the levels of ghrelin and motilin in calves with enteritis and the relationship with clinical score parameters, infectious agents, severity of acidemia, lactate and electrolyte levels. Diarrhea of calves which is the most serious problem of neonatal diseases poses a serious problem for cattle breeding. The regulation of gastrointestinal motility in cattle has not been fully explained yet, but some hormones such as ghrelin and motilin have been reported to play a role in chemical control of the motility. In calf diarrhea, there are no studies about the changes of hormones involved in gastrointestinal motility and their relationship with other pathological changes. Therefore, this study investigating the changes of ghrelin and motilin hormones in calves with enteritis was designed. The material of this study consisted of 70 calves (31 simmental, 39 holsteins), 20 healthy, 50 with enteritis (conforming to the diarrhea score table and applying rapid fecal immunochromatographic test) between the ages of 1-20 days. Calves were grouped according to their acidemia levels by clinical examination and scoring. Blood samples were taken from the jugular vein before the treatment of the animals 2 hours after the last feeding. Blood samples were used to establish hemogram, blood gas, biochemistry parameters and ghrelin and motilin levels, using bovine specific ELISA. When ghrelin and motilin hormone levels were compared between in control and experimental groups; it was determined that the ghrelin levels of severe metabolic acidosis group were significantly higher ($p < 0.01$) than the control group ($p < 0.05$) and calves without metabolic acidosis group. Motilin levels of severe metabolic acidosis group was found to be significantly lower ($p < 0.05$) compared to other groups with enteritis. It was found that ghrelin and motilin levels of all calves with enteritis were higher than the control group, but that difference was not statistically significant.

In conclusion, it was observed that the clinical findings due to diarrhea and the worsening of fluid-electrolyte disorders in calves significantly affected the level of ghrelin and motilin. It has been demonstrated that ghrelin and motilin can be effective hormones in the regulation of gastrointestinal motility in calves with diarrhea. It was determined that there is a need for experimental studies in which environmental variables can be controlled.

Key Words: Calf, Enteritis, Motility, Ghrelin, Motilin.



1. GİRİŞ

Buzağılarda neonatal dönem, doğumdan sonraki ilk 3-4 haftalık süreyi ifade etmek için kullanılan bir ifadedir (Armengol ve Fraile, 2016; Ravary, 2009). Neonatal buzağı ishalleri yaygın şekilde doğum sonrası 2 ile 10 günlük zaman aralığında ortaya çıkan (Altuğ ve ark., 2013; Constable ve ark., 2017) büyüme geriliği, zaman kaybı ve tedavi masraflarının yanı sıra şiddetli enfekte sürülerde ölüm oranının %100'e çıkabilmesiyle büyük ekonomik kayıplara yol açan önemli bir sorundur (Hodges ve Gill, 2010).

Karmaşık bir etiyolojiye sahip olan yenidoğan buzağı ishalleri, (Allen ve White, 1995; Bendali ve ark., 1999) genel olarak enfeksiyöz ajanlar ve nonenfeksiyöz faktörlerden (konakçı faktörü, yönetimsel, besinsel ve çevresel faktörler vb.) kaynaklanır (Blanchard, 2012). Özellikle bu dönem ishallerinin en önemli nedenini gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral ve protozoer enfeksiyonları oluşturur (Morris ve ark., 2011). Akut diyare; dışkının hacmi, su içeriği, dışkılama sıklığında artış ve barsak hareketlerinde değişimle karakterize patolojik bir olgudur (Ok ve ark., 2009). Buzağılarda neonatal ishal kaynaklı gelişen metabolik değişiklikler sebep ne olursa olsun; (Öcal ve ark., 2006) dehidrasyon, elektrolit denge bozuklukları, renal ve kardiyovasküler sistem bozuklukları, metabolik asidoz, hiperkalemi ve negatif enerji balansının görülmesidir (Constable ve ark., 2005; Roussel, 1993). Bunun yanında buzağı ishalleri, gastrointestinal motilitede bozukluklara yol açan etmenlerden biridir (Hall ve ark., 1992).

Gastrointestinal motilitenin kontrolü, kompleks yapıdaki nöromusküler ve hormonal yollarla ilişkilidir (Koenig ve Cote, 2006). Hareket mekanizmalarına ve ana hedef reseptörlerine göre motilite düzenleyicileri; kolinerjik, adrenerjik, antidopaminerjik, serotoninergikler, motilin agonistleri, opioid reseptör blokörleri ve lidokaindir (Steiner, 2003).

Motilin (MTL) ve ghrelin motiliteyi stimüle eden gastrointestinal hormonlardır (Poitras ve Tomasetto, 2009). Bunlardan ghrelin; temel şekilde midenin fundus bölgesinden salgılanan 28 amino asitten oluşan lipopeptid karakterde bir hormondur (Korbonist ve ark., 2004). Motilin ise 22 amino asitlik duode-jejunal bölgeden salınan peptid karakterde bir hormondur (Poitras ve Tomasetto, 2009). Motilin, mide motilitesini uyarıcı ve mide boşalmasını hızlandırıcı terapötik potansiyele sahip bir ajan gibi görev yapar. Ghrelin ile motilin hormonları üst gastrointestinal bölgeden salınmaları ve gastrointestinal bölgede prokinetik etkileri olması nedeniyle aralarında büyük benzerlikler mevcuttur (Ohno ve ark., 2010).

Ruminantlarda gastrointestinal sistem hipomotilitesi, ekonomiyi ve verimi etkileyen önemli abdominal bozukluklar arasındadır (Hall ve Washabau, 1999). Sığırlarda bağırsak vaziyet değişiklikleri, cerrahi operasyonlar, endotoksemi, sekum dilatasyonu ve torsiyonu, hiperinsulinemi, hipokalsemi, hiperglisemi ve alkalemi gibi faktörler gastrointestinal kanalda hipomotiliteye neden olur (Constable ve ark., 2006; Roussel ve ark., 1994; Wittek ve Constable, 2005). Ek olarak, buzağılarda elektrolit, asit-baz ve metabolik anormalliklerle septiseminin abomazal hipomotiliteye yol açtığı belirtilmiştir (Engin ve Sevinç, 2016). Yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde ishalleri buzağılarda abomasal yavaşlamanın sebeplerinin teorik bilgiye dayandığı görülmektedir. İshalleri buzağılarda abomasumdan hiperkontraktıl bağırsağa doğru besin akışının muhtemelen intestinal hormonlar yoluyla düzenlendiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, buzağılarda abomazal geçiş hızının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü ishalleri buzağılarda beslenme sonrası duodenuma sıvı, glikoz ve sodyum geçiş hızı rehidrasyonun sağlanması için büyük öneme sahiptir, ancak ishalleri ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak uzayan abomasal geçiş süresi gastrik pH'nın asidifikasyonunu engelleyerek genel durumu daha da kötüye götürmektedir (Smith ve ark., 2012).

Bu çalışmada; enteritli buzağılarda ghrelin ve motilin düzeylerinin ortaya konması ve klinik skor parametreleri, enfeksiyöz etkenler, asidemini şiddeti, laktat ve elektrolit düzeyleriyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Dönem ve Buzağı İshalleri

Buzağılarda neonatal dönem, doğumdan sonraki ilk 3 hafta hatta genel olarak kabul edilen ilk 4 haftalık süreyi ifade etmek için kullanılan bir tanımdır (Armengol ve Fraile, 2016; Ravary, 2009). Diğer çiftlik hayvanlarında olduğu gibi sığırlarda da hayatın ilk günleri en kritik dönemdir (Hedegaard ve Hedegaard, 2016; Holloway ve ark., 2002; Sangild, 2003).

Neonatal dönemde buzağının sağlığını etkileyen önemli faktörlerin başında pasif transfer durumu gelmektedir çünkü ruminantların plasentaları epitelyokorial yapıdadır. Anne karnında immunglobulinlerin geçişi minimal düzeyde olduğundan buzağılar agamaglobulinemik/hipogamaglobulinemik doğarlar (McGuirk ve Collins, 2004; Quigley ve ark., 2002; Thornhill ve ark., 2015; Waldner ve ark., 2013). Bu yönüyle buzağının savunma sistemlerinin yeterli düzeyde oluşabilmesi için uygun miktarda kaliteli kolostrum almaları gereklidir (MacFarlane ve ark., 2015). Aksi halde görülen pasif transfer yetmezliğinde ve çevre şartlarının uygun olmadığı durumlarda neonatal hastalıklara yakalanma riski çok yüksektir (Jozica ve ark., 2010; Leslie, 2012).

Embriyonal dönemde fötüs sterildir. Doğumla birlikte değişkenlik gösteren çevre faktörlerinin (sıcaklık vb.) ve birçok mikroorganizmanın olduğu bambaşka bir ortamda kendisini bulur. Neonatal buzağılarda vücut ısısını düzenleyen mekanizmalar henüz iyi gelişmemiştir. Fagositozik aktivite, lokal inflamasyon reaksiyonlarıyla spesifik olmayan bazı bağışıklık mekanizmaları tam anlamıyla aktif değildir. Mukozal permabilite yüksek olduğundan mikroorganizmalar vücuda kolayca girer. Kan serumu elektrolit dengeleri labildir ve kanlarında latent üre yükü vardır. Bu fizyolojik faktörler nedeniyle neonatal buzağılar canlı/cansız çevre şartlarına, yetersiz teknolojiyle yetiştirme ve bakım şartlarına karşı oldukça duyarlıdırlar (Gül, 2012).

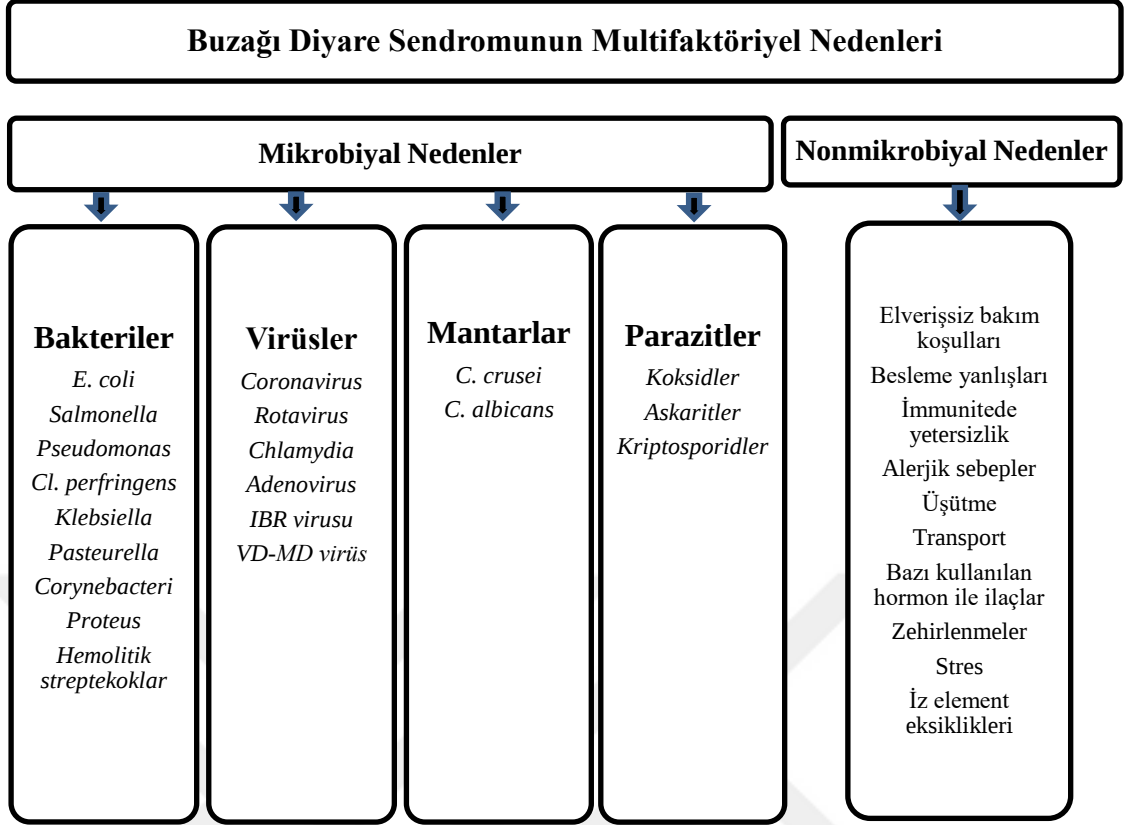
Buzağı yetiştiriciliği için neonatal hastalıklar ciddi bir problem teşkil etmektedir. Bu hastalıkların başında da buzağı ishalleri gelir (Constable ve ark., 2017). Neonatal dönem buzağı ishalleri; doğum sonrası ilk 3-4 haftada, daha çok da 2 ile 10 günlük zamanda karşılaşılan, (Lorenz ve ark., 2011) yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan, hastalık dolayısıyla buzağılarda gelişme geriliği, ölümler görülebilen ayrıca sağaltımı ve korunması için yapılan çalışmalar nedeniyle de ülkemizin yanı sıra dünyada ciddi ekonomik kayıplara yol açan önemli bir problemdir (House ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda, sütten kesilme döneminden önceki buzağı ölümlerinin %75'inin ishal kaynaklı olduğu, (Bartels ve ark., 2010; Uhde ve ark., 2008) hatta şiddetli enfekte sürülerde ölüm oranının %100'e çıkabildiği belirtilmiştir (Hodges ve Gill, 2010; Morris ve ark., 2011). Ülkemizde yılda ortalama 6 milyon buzağının doğduğu ve kaybın en az %15 olduğu düşünülürse (900 bin), bir buzağının da ortalama 3500 TL olduğu varsayılırsa, ülkemizde yıllık kayıp yaklaşık 3.15 milyar lira civarında olmaktadır (Şahal ve ark., 2018). Bu nedenle buzağılarda ishale yol açan etmenlerin hızla belirlenmesinin ve uygun tedavi stratejilerinin seçilmesinin neonatal dönemde gerçekleşecek bu kayıpları hafifleteceği bildirilmektedir (Kalınbacak, 2003).

2.1.1. Etiyoloji

Neonatal buzağı ishalleri; karmaşık bir etiyolojiye sahip olan (Aslan, 1994; Bendali ve ark., 1999) enfeksiyöz ajanlar ve nonenfeksiyöz faktörlerden (konakçı faktörü, yönetimsel, besinsel ve çevresel faktörler vb.) kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalıktır (Blanchard, 2012), (Şekil 2.1).

Buzağı ishallerinin etiyolojisinde özellikle barınak ortamının elverişsiz olması, toplu yetiştiricilik yapılan barınaklarda kullanılan araç gereçlerin temizliğiyle dezenfeksiyonunun kötü yapılması, neonatal buzağılara kolostrumun zamanında verilmemesi ve göbek kordonu dezenfeksiyonunun yapılmaması gibi faktörler oldukça etkilidir (Lorenz ve ark., 2011).



Şekil 2.1. Buzağı diyare sendromunun multifaktöriyel nedenleri (Gül, 2012).

Neonatal dönem ishallerinin en önemli nedeni gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral ve protozoer enfeksiyonlarıdır (Morris ve ark., 2011). Bunların da başında genellikle; bakteriyel (*E. coli*, *Cl. perfringens*, *Camphylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Chlamydia spp.*), viral (*Coronavirus*, *Rotavirus*, *Bovine Viral Diyare Virus*, *Adenovirus*) ve parazitler (*Cryptosporidium spp.*, *Giardia spp.*, *Coccidia spp.*, *Neoascaris vitulorum*) etkenler rol oynamaktadır (Özalp, 2019). Olguların bazılarında tek bir etken yer alırken bazı olgularda ise birden fazla etken rol oynayabilmektedir (Blanchard, 2012). Neonatal buzağılarda enterite yol açan başlıca enfeksiyöz etkenler ve karşılaşılan yaş aralıkları Tablo 2.1’de belirtilmiştir (Constable ve ark., 2017).

Tablo 2.1. Neonatal buzağlarda enfeksiyöz ishal etkenlerinin görüldüğü yaş aralıkları (Constable ve ark., 2017).

Enteropatojen	Buzağının yaşı (gün)
<i>Enterotoksijenik E. coli</i>	<3
<i>Enteropatojenik E. coli</i>	20-30
<i>Rotavirus</i>	5-15
<i>Coronavirus</i>	5-21
<i>Cryptosporidium spp.</i>	5-35
<i>Salmonella spp.</i>	5-42
<i>C. perfringens</i> tip B, C	5-15
<i>Eimeria spp.</i>	>30
<i>Giardia spp.</i>	10-30
<i>Diğer viruslar (Bredavirus, Parvovirus, BVD)</i>	14-30

2.1.2. Patogenez

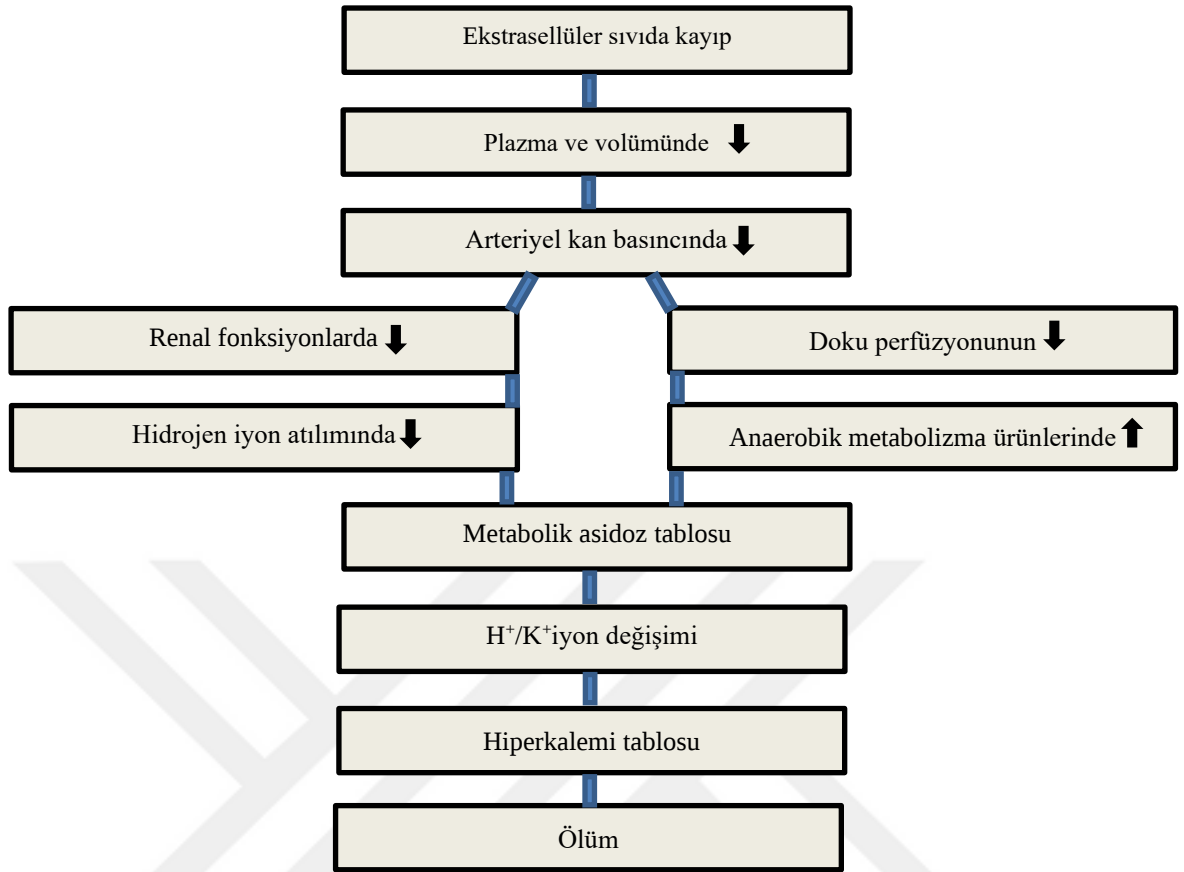
Fazla miktarda sık ve sulu dışkılamayla karakterize bir semptom olan ishal, bağırsaklardan vücuda zararlı etkenleri uzaklaştıran savunma mekanizmalarından biridir (Constable, 2004). İshalin meydana gelmesinde oldukça fazla sayıda neden sıralansa da patogenezinde birkaç mekanizma rol alır (Künyeli, 2016).

Bunlardan birincisi, bağırsaklarda meydana gelen hipermotilitedir. Na, K, Cl, Mg ve su miktarı arasındaki fizyolojik denge bu durumda önemli rol oynamaktadır (Yağcı ve Parlatır, 2018). Bu tip ishale barsak geçişi hızlandığından atılan dışkı miktarı normalin 40 katına kadar, dışkıyla atılan sodyum, potasyum ve bikarbonat miktarı normalin 4 katına kadar, klor ve magnezyum miktarı da normalin 40 katına kadar artış gösterebilmektedir (Gül, 2012).

Suyun net rezorbsiyonu azaldığından barsak içeriği oldukça suludur. Burada barsak motilitesinin primer bozukluğundan ziyade barsaklardaki içeriğin osmolaritesinin artması ve reflekse bağlı peristaltik artışı söz konusudur. Bunun yanında barsaklardan salınan vazoaktif maddeler, abomasal sekresyon azalması, boşalma süresinin uzaması, (Gül, 2012) heyecan ve stres gibi faktörler de peristaltik artışına neden olabilmektedir (Batmaz, 2012).

İkinci olarak, sindirim sisteminde meydana gelen hipersekresyon bağırsak içeriğinin geri emilimini engeller. Buna bağlı tamponlama mekanizması sonucu lümende sıvı birikir ve ishal gelişir. Bu tablo özellikle bağırsak salgılarının artışında ve akut yangısal durumlarda görülür (Yağcı ve Parlatır, 2018). *Enterotoksijenik E. coli*, *Salmonella* ve *Campylobacter* türleri bu tip sekretorik ishale neden olan etkenler arasındadır (Başoğlu ve ark., 2004). Burada bakteriyel toksinler, viral toksinler ve prostaglandin gibi yangı mediyatörleri adenilat siklaz ve guanilat siklazı aktive edip cAMP (siklik adenosin monofosfat) ve cGMP (siklik guanozin monofosfat) düzeylerini yükselterek, ayrıca sindirim kanalından su ve elektrolit sekresyonunu artırarak ishale neden olur (Hodges ve Gill, 2010).

Üçüncüsü ise bağırsak mukozasında oluşan morfolojik değişiklikler (*Rotavirus*, *Coronavirus*, *Cryptosporidium* v.b.) sonucu mukozanın enzimatik aktivitesinin azalarak, maldigesyon, malabsorbsiyon ve malrezorbsiyon gelişimidir (Yağcı ve Parlatır, 2018). Özellikle lökinaminopeptidaz ve galaktopeptidaz aktivitelerindeki azalmalar, peptid ve disakkaritlerin parçalanmasını aksatırken, alkalın fosfataz ve pürivat dehidrogenaz enzim aktivitesindeki azalmalar barsak epitelinde bozulmalara neden olmaktadır. Buradaki maldigesyon ve malabsorbsiyon sonucu oluşan ishaller genel olarak osmotik diyare karakterinde olmaktadır (Gül, 2012), (Şekil 2.2).



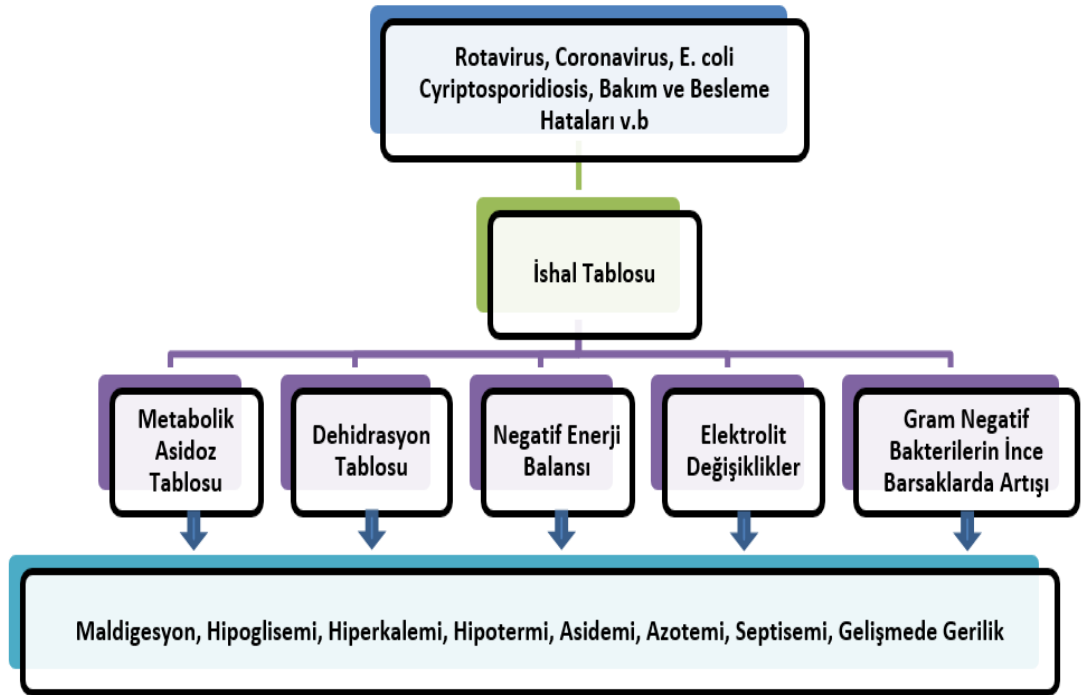
Şekil 2.2. Neonatal ishalli buzağılarda patogenez (Constable, 2003).

2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Neonatal buzağı ishallerinde klinik bulgular, neden olan etkenin virulansına, diğer etkenlerle kombine olup olmasına ayrıca buzağının immun direncine ve yaşına göre değişiklik arz edebilir. İshalli buzağılar çevreye ilgisizdir, emme refleksi yoktur ya da zayıftır (Şahal ve ark., 2018). Başlangıçta nabızda ve solunum sayısında yükselme görülürken ilerleyen dönemlerde vücut ısısında düşüş olduğu belirtilmektedir (Booth ve Naylor, 1987). Ayrıca; göz küresinin orbitaya çökmesi, depresyon, taşikardi, zayıf nabız, deri elastikiyetinde azalma, kapillar dolum zamanının uzaması, soluk mukoz membranlar, soğuk ekstremiteler, şok ve kollaps ishalli buzağılarda görülen en belirgin klinik semptomlardır (Constable, 2000).

Buzağılarda, ishale birlikte solunum sisteminin etkilendiği durumlarda ilk klinik bulgular; solunum frekansı ve vücut ısısında yükselme, gözyaşı akıntısı, iştahta azalma, mukuslu, sarı renkte veya irinli olabilen burun akıntısı ve öksürüktür. Hastalarda dispneanın şiddetine göre baş ve boyun ileri uzatılmış bacaklar açık pozisyonudadır, ağız ve burun delikleri ileri düzeyde açılmıştır, mukozalar siyanotik olabilir. Komplikasyonun şekillendiği ve nükseden olgularda; iştahsızlık, ayağa kalkamama, pis kokulu burun akıntısı, zayıflama, eklem ve tendolarda şişlik meydana gelebilir (Doll, 2006).

Neonatal buzağılarda ishal dolayısıyla şekillenen metabolik değişiklikler genel olarak benzerdir (Öcal ve ark., 2006). Bunlar; dehidrasyon, elektrolit, renal ve kardiyovasküler sistem bozuklukları, metabolik asidoz, hiperkalemi ile negatif enerji balansının görülmesini kapsar (Roussel ve Kasari, 1990). Bunlardan ishal tablolarında gelişen dehidrasyon, metabolik asidoz ve renal disfonksiyonlar yaşamı tehdit eden ana unsurlardır (Güzelbekteş ve ark., 2007), (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İshalin neden olduğu sekonder bozukluklar (Yurtseven, 2019).

2.1.3.1. Dehidrasyon

Dehidrasyon, basit anlamda vücut sıvılarında azalmayla birlikte genellikle hipovolemi ile seyreden bir semptom olarak tanımlanabilir (Fürl1, 2002). İshalli buzağılarda dehidrasyona intraselüler sıvı miktarında küçük düzeyde artış ile ekstraselüler sıvı volümünde büyük oranda azalma eşlik etmektedir (Smith, 2009). Neonatal buzağılarda ishalle oluşan sıvı kaybına bağlı olarak farklı derecede dehidrasyon gelişmesi sonucu kanda hemokonsantrasyon şekillenir. Bu durum, plazma hacminde azalmaya ve arteriyel kan basıncında düşmeye neden olur. Azalan arteriyel basınç sonucu ise kardiyak problemler şekillenir (Şen ve ark., 2013b).

Buzağılarda görülen ishal tablolarında, dışkılamayla gerçekleşen sıvı kaybı sonucu renal perfüzyon azalır ve böbrek fonksiyonları bozulur. Buradaki bozulmanın ana sebebi glomeruler filtrasyon hızındaki ve dehidrasyon sonucu oluşan arteriyel kan basıncındaki azalmadır (Başer ve Civelek, 2013). Filtrasyonun sınırlanması üre ve kreatinin retensiyona ve artışına sebep olmaktadır (Hartmann ve Reder, 1995). Serum üre ve kreatin düzeylerindeki artış ishal tablosunun şiddetine göre değişmektedir. Bunlardan üre düzeyinin, orta şiddette ishalde 3 kat, şiddetli ishal tablolarında 9 kat, kreatinin düzeyininse ölüm öncesi 4 kat yükselebildiği ifade edilmektedir. Serum üre düzeyinin buzağılardaki fizyolojik üst sınırının 40 mg/dl'dir (Dirksen ve ark., 1990). İshal tablosunun şiddetine bağlı olarak 42,34-229,4 mg/dl arasında bulunabilmektedir (Hartmann ve Reder, 1995). Orta derece dehidrasyondaki buzağılarda serum kreatinin düzeylerinin 2,1 mg/dl'ye (Constable ve ark., 1996), şiddetli derece dehidrasyondaki buzağılardaysa 5,3 mg/dl'ye kadar arttığı belirtilmiştir (Walker ve ark., 1998).

Serum üre konsantrasyonunun dehidrasyonla doğru orantılı olarak yükseldiği bu yönüyle dehidrasyonun tespitinde önemli indikatör olduğu ifade edilmektedir (Deshpande ve ark., 1993). Kreatininle mukayese edildiğinde üre düzeyinde görülen güçlü yükselmenin prerenal yetmezlikte karakteristik bir bulgu olduğu (Groutides ve Mitchell, 1990), ayrıca prerenal yetmezliğin yanında açlığa bağlı protein katabolizmasındaki artışın da üre seviyesindeki yükselişi şiddetlendirdiği belirtilmektedir (Kaske, 1994).

İshalli buzağılarda gerçekleştirilen çalışmalarda; kanın asit-baz düzeyi, böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri arasında, (Şahal ve ark., 1994) üre, kreatinin ve K^+ düzeyleri arasında (Karademir ve Şendil, 2001) benzer şekilde pH değeriyle üre, kreatinin ve K^+ düzeyleri arasındaki negatif korelasyon görüldüğü bildirilmiştir (Başer ve Civelek, 2013). Zayıflama ve süt alımında şekillenen azalma, ortaya çıkan dehidrasyonu daha da artırır (Kasari ve Naylor, 1984). Dehidrasyonda, hücre içi sıvıda meydana gelen değişikliklerin yanında, (Smith, 2009) ekstraselüler sıvıda görülecek %15 civarındaki kayıp klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olurken %30'a yaklaşan kayıplarda ölüm meydana gelmektedir (Hall ve ark., 1992).

Şiddetli ishal vakalarında sıvı düzeyindeki kayıp, başlangıçtaki 24 saatte canlı ağırlığın %13'üne varabilir (Roussel, 1993). Bu yüzden vücut ağırlığındaki değişimin dehidrasyon hakkında doğru sonuç verdiği ifade edilmiştir. İshal öncesi ve sonrasında buzağıkların vücut ağırlıklarının ölçüldüğü çalışmalarda, canlı ağırlıktaki %1-5'lik azalmanın hafif düzeyde, %6-8'lik azalmanın orta düzeyde, %9-11'lik azalmanın da şiddetli düzeyde dehidrasyonun göstergesi olduğu, (Constable, 2004) canlı ağırlığın %12-14'ünü kaybeden buzağıkların ise öldüğü bildirilmiştir (Smith, 2009; Şen ve ark., 2013b).

Dehidrasyon derecesiyle klinik bulgular değerlendirildiğinde, %5'in altındaki dehidrasyonda; hayvanda bariz bulgular gözlenmediği, %5-7 arası dehidrasyonda; deri elastikiyetinin kaybolmaya başladığı, %8-10 arası dehidrasyonda; deri elastikiyetinin kaybolduğu, gözlerin orbitaya çöktüğü ve mukozal kanlanma zamanının uzadığı, %10-12 arası dehidrasyonda; klinik bulguların gittikçe belirginleştiği, %13-15 arası dehidrasyonda ise; koma ile ölümün görüldüğü bildirilmiştir (Grove ve White, 1993).

2.1.3.2. Elektrolit Değişiklikler

Erken evredeki buzağı ishallerinde organizmada meydana gelen su kaybı ve elektrolit balans bozuklukları öncelikli olarak sekretorik olmakla beraber daha az oranda ozmolar dengenin kaybolmasından kaynaklanır (Maach ve ark., 1992). İshalle birlikte dışkıyla Na^+ , Cl^- ve K^+ iyonlarının kaybı şekillenmekte bu iyonların toplam vücut sıvılarındaki düzeyi azalmaktadır (Constable, 2013). Buzağılarda ishal tablosunun şiddetine bağlı genelde hiponatremi, ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/L}$) hiperkalemi ve normokloremi/hipokloremi görüldüğü, (Müller ve ark., 2012) bunlardan hipokloreminin nedeninin, süt alımının azalması ve intestinal kayıp olduğu ifade edilmektedir (Constable ve ark., 2017).

Kaybolan sodyum miktarı kompanze edilemezse vücut sıvıları önemli ölçüde azalır, sonuçta şekillenen şiddetli dehidrasyon hipovolemik şoka neden olur (Başer ve Civelek, 2013). Bunun yanında ölmeye yakın dönemdeki buzağının renal fonksiyonlarındaki yetmezliğe bağlı hipernatremi oluşabileceği de belirtilmiştir (Deshpande ve ark., 1993; Hall ve ark., 1992).

İshalli buzağının serum K^+ konsantrasyonu normal ile artış arası değişim gösterdiğinden, (Grünberg ve ark., 2011) serum potasyum düzeyi vücut depolarını tam anlamıyla yansıtmamaktadır (Trefz ve ark., 2012a). Total vücut potasyum miktarının azalmasının yanında ishale bağlı gelişen şiddetli metabolik asidoz olgularının görüldüğü hayvanlarda hiperkalemi gelişmektedir (Grove ve Michell, 2001). Serum potasyum seviyesinin $>5,8 \text{ mmol/L}$ olması hiperkalemi olarak ifade edilir (Constable ve ark., 2005). Serum potasyum seviyesi 8 mmol/L ve üzeri olan ishalli buzağılarda genellikle aritmi, halsizlik ve hassasiyet gözlenir (Başoğlu ve Aydoğdu, 2013). İshal tablolarında şekillenen hiperkalemiyi metabolik asidozla ($\text{pH} \downarrow \rightarrow \text{K}^+ \uparrow$) ilişkilendiren araştırmacıların yanında dehidrasyonla daha yakın ilişkili olduğunu belirten araştırmacılar da bulunmaktadır (Şen ve ark., 2013b).

İshal durumunda bikarbonat kaybı (HCO_3^-) sonucu baz açığı gelişir. Buradaki asit yükün %60'ının tamponlanması intraselüler olur. Tamponlama esnasında, hidrojen intraselüler alana girerken potasyum ekstraselüler alana çıkar. Vücuttaki elektrolit düzeyindeki değişimler sonucunda metabolik asidoz görülürken, (Hall ve ark., 1992) total vücut potasyum seviyesinde önemli kayıp olmasına rağmen plazmada paradoksik hiperkalemi şekillenir (Bostedt ve ark., 2000). İshalli buzağılarda bradikardinin bulunması (<90 atım/dakika) hiperkalemi, hipotermi veya hipoglisemiği gösterebilir (Yağcı ve Parlatır, 2018). Bunun yanında hipoterminin hiperkalemi için bir risk faktörü olduğu, (Baptiste ve ark., 2000; Şen ve ark., 2013) ancak bradikardinin her zaman hiperkalemiği göstermeyebileceği ifade edilmiştir (Constable, 1999). Buzağılarda ishal sonucu görülen metabolik asidoz, hiperkalemi, hipovolemi ve hipotermiden kaynaklı plazma aldosteron düzeyinde artış şekillendiği bildirilmiştir. Artan aldosteron düzeyi böbreklerden sodyum ve suyun tutulmasını gerçekleştirirken, potasyum ve hidrojen iyonlarının idrarla atılımını artırır (Gökçe ve ark., 2006).

Kalp atımlarının sayısı ve gücünü katekolaminler artırır. Kandaki pH ≤ 7.1 olduğu durumlarda kalpteki miyokart hücrelerinin katekolaminlere karşı cevabında azalma görülür. Hücre içerisine giren hidrojen iyonları miyokard hücrelerinde bulunan tropinlere bağlanmada kalsiyumla yarışır ve ventriküllerdeki kasılmaları baskılar. Sarkoplazmik retikulumdan normalde salınan kalsiyum tropinlere bağlanmakta ve kasların mekanik kasılmasına neden olmaktadır. İntraselüler hidrojen yoğunluğu yükselince daha az miktarda kalsiyum tropinlere ulaşmakta ve kalbin kasılma gücünde azalma şekillenmektedir (Başoğlu ve ark., 1992).

İshal durumunda kalsiyum düzeyi genellikle düşük, magnezyum konsantrasyonu ise değişkendir (White, 2007). Neonatal buzağılarda doğal koşullarda meydana gelen şiddetli ishalin ardından demir yetmezliği de görüldüğü, (Yoshimi, 2006), enteritli buzağıların serumlarındaki düşük fosfor ve demir değerlerinin şekillenen anoreksi ile malabsorbsiyondan ileri gelebileceği bildirilmiştir (Kraft ve Dürr, 1999). Buna karşın ishallerli buzağıların serum örneklerinde P düzeyinin yüksek olduğunu bildiren araştırmalar da mevcuttur (Karademir ve Şendil, 2001).

2.1.3.3. Biyokimyasal ve Hematolojik Değişiklikler

İshal tablolarında plazma volümünde azalma, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokrit değerinde (Hct, günlük %5) ve plazma protein konsantrasyonunda yükselme (günlük %1,1) meydana gelebilmektedir (Constable ve ark., 2001; Kaske ve Kunz, 2003). Bunun yanında hematokrit değerinde viral ve bakteriyel kökenli ishallerde artış gelişebileceği, paraziter kaynaklı ishallerdeyse anemi şekillenmesine bağlı hematokrit değerinin normal sınırlarda kalabileceği ifade edilmiştir (Elmasoğlu, 2008).

İshalli buzağılarda hematokrit değer ve dehidrasyon şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğu, dehidrasyon şiddetinin hematokrit değerinden belirlenebileceği bildirilmiştir (Constable ve ark., 1998). Hafif ishalli buzağılarda hematokrit değerinin %42-48 ve orta şiddetlilerde %48-52 şiddetli ishallilerde de ise %52'nin üzerinde olabileceği belirtmektedir (Slanina, 1988). Hemoglobinin (Hb) düzeyinin sağlıklı buzağılarda ishallilere göre yüksek bulunduğu ve bunun hemokonsantrasyona bağlı geliştiği, ancak ishal gelişmeden önce hayvanda anemi bulunuyorsa ya da ishal hemorajik karakterdeyse hemoglobinin düzeyinde artış görülmeyeceği ifade edilmektedir (Şahal ve ark., 1993).

Doğum sonrası neonatal buzağılarda gama glutamil transferaz (GGT) aktivitesi ve plazma/serum total protein (TP) düzeyleri düşüktür ancak, hayvanın zamanında ve yeteri miktarda kolostrum alınmasıyla bu değerler immunglobulin G (IgG) ile korele şekilde yükselir (Aydoğdu ve ark., 2018). İshalli buzağılardaysa serum total proteinindeki artış ve albümin (Alb) düzeyinde azalma görülür. Total proteindeki artışın hiperfibrinojenemiden, (Kaneko ve ark., 1997) serum SA (Sialik asit) düzeyindeki yükselmeden, yangısal süreçteki doku tahribatı neticesindeki savunma reaksiyonlarına bağlı globulindeki artıştan ve karaciğerdeki sialoprotein sentezindeki hızlanmadan oluşabileceği belirtilmektedir (Uzlu ve ark., 2010).

Total protein ve albümin düzeylerinde beklenen artış görülmemesi, ishal öncesi hayvanda farklı sebeplerden kaynaklanan hipoproteinemi/hipoalbuminemi ya da görülen ishalin aşırı protein kaybına yol açmasına dayandırılmaktadır. Bunun yanında söz konusu değerlerde görülen düşüklükse maldigesyon ya da malabsorpsiyona bağlı görülen sekonder açlık ile açıklanmaktadır (Jain, 1986).

GGT'nin sağlıklı sığırlar için bildirilen referans değerleri 6.1-17.4 U/L, (Boonprong ve ark., 2007) 11.4-16.7 U/L, (Dubreuil ve Lapierre, 1997) 11-24 IU/L'dir (Turgut ve ark., 2000). Buna karşın genç buzağılarda daha yüksek değerler normal kabul edilir, çünkü GGT buzağılara verilen kolostrumda büyük miktarda bulunan bir enzimdir (Bostedt ve ark., 1983). Birçok organın yanı sıra meme bezlerinde bulunan duktal hücrelerden de üretilir (Weaver, 2000). Buzağılarda, doğumdan sonraki ilk 3 gün GGT aktivitesinin erişkinlere göre 200 kattan daha fazla olabildiği, bu aktivitenin ilk haftanın sonuna kadar 3-4 kat azaldığı ve 6-13 haftalık yaşa kadar yetişkinlerdeki referans aralığına düştüğü bildirilmektedir (Giambelluca ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda; ishalleri buzağılarda ALT ile AST seviyelerinde artış görüldüğü (Sing ve Sodhi, 1992), akut ishalleri neonatal buzağılarda GGT, ALT ve AST enzim seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek olduğu ve bu durumun toksemi sonucu oluşan karaciğer hasarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Karademir ve Şendil, 2001). Buzağılar için normal kan glikoz değerleri 80-120 mg/dL arasında değişir (Soares ve ark., 2017). İshalleri buzağılarda görülen ciddi komplikasyonlardan biri hipoglisemi olup, (Trefz ve ark., 2017) hipogliseminin buzağının enerji rezervlerinin tükenmesi, süt alımının azalması ya da hiç olmaması, bağırsak harabiyetine bağlı süttten yararlanımın düşmesi, septisemi veya sepsis varlığıyla alakalı olabileceği ifade edilmektedir. Bu anlamda gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, buzağılarda endotoksemi veya septisemi ile hipoglisemi arasında korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur (Ballou ve ark., 2011). Buna karşın ishalleri buzağılarda kan glikoz düzeylerinin sağlıklı buzağılardaki referans değerler arasında bulunduğunu bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (Kasari ve Naylor, 1985). Hipoglisemi sonucunda kortikosteroid salınımının arttığı, plazma kortizol ve hidro kortizol seviyelerinin yükseldiği de bildirilmektedir (McGuirk, 2008).

Sistemik/lokal enfeksiyonlarla karakterize olan ishal tabloları total lökosit sayısı ve lökosit farklılaşmasında değişim yapabilir. Bilhassa etiyolojik faktörlerin etkisinde şekillenen ishal tablosu bu değişimleri hematolojik verilere yansıtabilmektedir (Taylor, 2000). Bu yüzden ishallerde lökosit sayısında gözlenen değişim bir örnek değildir. Viral kaynaklı bazı ishallerde total lökositin azaldığı, buna karşın stresle ilişkili olarak (Seifi ve ark., 2006), enterite bağlı yangı sonucu ve ishal tablosunun şiddetine göre total lökosit sayısının belirgin düzeyde artabileceği ifade edilmiştir (Şahal ve ark., 1994; Şentürk, 2001).

Granülosit sayısının ishallerde enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak yükseldiği (Güneş ve ark., 2004; Vermunt, 1994), total lökosit ve granülosit düzeylerindeki artışın organizmanın enfeksiyöz ajanlara karşı savunma mekanizmasının yanı sıra dehidrasyona bağlı hemokonsantrasyondan da kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Asati ve ark., 2008; Brar, 2015).

2.1.3.4. Metabolik Asidoz

İshallerde sıvı-elektrolit kaybı sonucu metabolik asidoz, azotemi ve elektrolit düzeylerindeki değişiklikleri kapsayan birçok anormallik gözlenir (Şen ve Constable, 2013a). Bunlardan metabolik asidoz, ishallerde sık görülen ciddi bir komplikasyon olup, (Trefz ve ark., 2017) genelde barsaklardan bikarbonat kaybı, metabolik asitlerin yeterince atılamaması, (sıvı volümünün azalması sonucu glomerular filtrasyonun azalmasına bağlı) (Batmaz, 2012), hiponatremi, laktoz ve glikozun fermentasyonu sonucu oluşan laktat (D) ve volatil yağ asitleri tarafından oluşur (Şen ve ark., 2013b). Asidoz mekanizmasında bulunan laktik asit temel olarak D ve L laktik asit şeklinde 2 tipte bulunur (Ewaschuk ve ark., 2005).

L-laktik asit, hayvanlarda egzersizle normal metabolizma esnasında fermentasyon ürünü olarak laktat dehidrojenaz enzimi (LDH) aracılığıyla pürivik asitten oluşur. L-laktik asitin bir kısmı enerji oluşumunda (karbondioksit ve suya yıkımlanarak) bir kısmı da glikojenez metabolizmasında (glikojen üretimi için) kullanılır (Constable ve ark., 2017).

L-laktik asidoz, dehidrasyon tablosunun yol açtığı dokularda perfüzyon azalması sonucunda hücrelerde şekillenen anaerobik glikolizden, düşen L-laktat klirensinden, memeli hücrelerinin çoğunlukla L-laktik asit formunu üretmesinden ve D-laktik asit dehidrojenaz enziminin memelilerde bulunmamasından gelişir. D-laktik asidozun oluşum mekanizmasında ise buzağılarda L laktata göre D-laktatın metabolizmasıyla ekskresyonunun daha yavaş şekillenmesi rol almaktadır (Karakuş ve ark., 2018).

Buzağılarda bazı gastrointestinal enfeksiyonlar, barsak villuslarında atrofilere dolayısıyla da malabzorpsiyon ve maldigesyona yol açar. Emilemeyen karbonhidratlar kolonda bakteriyel flora tarafından fermentasyona uğratılarak düşük düzeyde D ve L laktat oluşumuna yol açar. Bu maddeler sonrasında metabolize edilerek kısa zincire sahip yağ asitlerine çevrilir. Şekillenen asitler (organik) de barsaklarda pH'yı azaltarak D ve L laktat oluşturan asidorezistan özellikteki mikroorganizmaların artışına sebep olur. Sonuçta pH gittikçe azalarak bu iki tablonun birbirlerini daha da şiddetlendirmesine yol açar. Mikroorganizmaların bazıları D/L laktik asit rakeaz enzimine sahiptir ve bu iki tip laktatı birbirlerine dönüştürebilirler. Yapılan çalışmalarda, metabolik asidoza sahip enteritli buzağılarda oluşan organik asitlerden %64'ünün D-laktattan kaynaklandığı ifade edilmektedir (Karakuş ve ark., 2018).

D-laktik asit, kan beyin bariyerini geçebilen yapıda ve nörotoksik özelliktedir (Şentürk, 2012). Metabolik asidozda bilhassa plazma D-laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda, zamanla santral sinir sisteminin deprese olarak emme refleksinde azalma, ataksi, yatma sonrasında da koma ve ölüm görüldüğü bildirilmektedir (Constable ve ark., 2017). Lorenz (2004), ishal ve metabolik asidoz bulunan hayvanlarda D-laktik asit konsantrasyonunun ne kadar yüksek olursa klinik durumunun o kadar kötü olacağını belirtmiştir.

Buzaşılarda toplam laktat için 6-22 mg/dL; L-laktat için 11.8 mg/dL'ye kadar; ve D-laktat için 3.9 mg/dL ye kadar değerler normal kabul edilmektedir. Bunun yanında ishalli buzaşılarda 16 mg/dL, şiddetli vakalarda da 40 mg/dL ye kadar yüksek L-laktat konsantrasyonları belirlenmiştir (Soares ve ark., 2017). Sağlıklı buzaşılarda normal kan D/L-laktat seviyelerinin yetişkin ruminantların kan laktat konsantrasyonlarıyla benzer şekilde 0.5-2 mmol/L olduğu ifade edilmektedir (Bednarski ve Kupczynski, 2015; Omole ve ark., 2001).

Yenidoğan ishalli 300 buzaşıda yapılan bir çalışmada, buzaşıların %55'inde 3 mmol/L'nin üzerinde D-laktat düzeyi tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, şiddetli metabolik asidozlu (baz açığı>25 mmol/L) buzaşılarda D-laktat konsantrasyonlarının sürekli artarken, daha düşük şiddette metabolik asidozlu (10-25 mmol/L arasında baz açığı olan) buzaşıların 0 ile 17.8 mmol/L arasında değişen D-laktat konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Berchtold, 2009).

Ölen buzaşılarda laktat konsantrasyonlarının, yaşayanlara göre önemli miktarda yüksek olması, kandaki laktat düzeylerinin prognostik anlamda ve mortalite için indikatör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Pang ve Boysen, 2007). Bu kapsamda yapılan çalışmalarda, solunum sistemi hastası sığırlarda 4 mmol/L üzerinde olan plazma laktat seviyelerinin 24 saatlik dönemde mortalite belirlemede güvenilir bir prognostik indikatör olduğunu ortaya koymuştur (Coghe ve ark., 2000). Laktat düzeyi 4.35 mmol/L ve üzerindeki enteritli buzaşıların %81.3 sensitivite ve %71.4 spesifitede mortalite riski taşıdığı (Aydoğdu ve ark., 2019a) bulunmuştur. Ek olarak ≥ 10 mmol/L üzerinde olan laktat düzeylerinin ölümcül olduğu ifade edilmiştir (Iberti ve ark., 1990).

Metabolik asidoz tablosunun şiddetinin ishali buzağının yaşına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu kapsamda doğum sonrası ilk haftada olan ishali buzağların büyük yaştaki buzağlarla kıyaslandığında daha düşük asidoza sahip olduğu, bu tablonun kendini daha yüksek kan pH'sı ve L-laktat konsantrasyonu ile daha düşük D-laktat seviyesi şeklinde gösterdiği bildirilmiştir. Sekiz günden küçük ishali buzağlarda L-laktik asidozun (Naylor, 1987; Trefz ve ark., 2012b) daha belirgin, 8 gün ve üzeri yaştaki buzağların L-laktat düzeylerinin yalnızca ölümden kısa süre önce arttığı bulunmuştur (Hartmann ve ark., 1984). Bunun yanında D-laktik asidozun (Plazmada D-laktat seviyesi >3 mmol/L) genellikle 8 gün ve daha büyük yaştaki ishali buzağlarda görüldüğü ifade edilmiştir (Ewaschuk, 2004).

Metabolik asidoz kan pH'sı, bikarbonat ve baz düzeylerinde düşüş, kompenzasyona göre de pCO_2 düzeyinde normallik ya da azalmayla karakterize olan, (Dibartola, 1992) ishali buzağlarda sık görülen ciddi bir komplikasyondur (Trefz ve ark., 2017). PH tanım olarak kandaki hidrojen iyonlarının negatif logaritmik ifadesidir (Tosun ve Tutluoğlu, 2000). Memeli hayvanlarda kan pH'sı 6,80'den az ve 7,80'den fazla olduğunda yaşam devam edemez (Hartmann, 1994). Canlılarda metabolik olayların normal seyir gösterebilmesi için organizmadaki en önemli tampon sistemini meydana getiren kan pH'sı 7.35-7.45 düzeylerinde olmalıdır (Bilal, 2007).

Kan pH'sı değişimleri vücuttaki tampon sistemleri ve fizyolojik kompenzasyon sistemlerince kontrol altına alınır. Kompartmanlar arasında iyon değişimleriyle biyolojik tamponlama gerçekleşir. Hücre proteinleri ve hemoglobinin tarafından hücre içinde, bikarbonat, organik-inorganik fosfatlar, plazma proteinleriyle de hücre dışında kimyasal tamponlama sağlanır. Ayrıca akciğer ve böbrek fazla olan asit ya da bazı atıp kan pH'sını fizyolojik olarak sabit tutmaya çalışır. Metabolik asidozu belirlemek ve derecelendirmek için en mühim standart kan gazlarının ölçülmesidir (baz açığı, pH). Kan gazları ölçüm cihazı olmadığı durumlarda plazmada ya da serumda total karbondioksitin (tCO_2) ölçülmesi baz açığını değerlendirmek için kullanılabilir (Bilal, 2007).

Kan gazları analizi metabolik sistemdeki bozukluklar sonucu meydana gelen kandaki fazla asit veya bazı göstermektedir. Tam oksijenize olmuş kanın, 37°'de, 40 mmHg pCO₂'de pH'sını 7.40 düzeyine getirebilmek için gereken asit miktarı baz fazlalığı olarak (BE), gerekli olan baz miktarıysa negatif baz fazlalığı ya da baz eksikliği (BD) olarak ifade edilir (Turgut, 2000).

BE_{ecf} (ekstraselüler sıvıdaki baz fazlalığı) için normal değerlerin sıfıra yakın olduğu, negatif değerlerin metabolik asidozu gösterdiği, büyük hayvanlarda normal baz fazlalığı aralığının bazı kaynaklarda 0-6 mmol/L (Radostits ve ark., 2007) bazılarında 3-7 mmol/L olduğu belirtilmektedir (Do Rego ve ark., 2008; Nagy ve ark., 2006). Bunun yanında sütle beslenen buzağların geleneksel olarak beslenen buzağılardan daha yüksek BE_{ecf} değerlerine sahip olduğu bilinmektedir (Giambelluca ve ark., 2016). BE_{ecf} değeri -10 mmol/L'den daha düşük olduğu durumlarda metabolik asidoz şiddetli olarak kabul edilir (Bellino ve ark., 2012).

Bazı araştırmacılar, kanda pH 7.31-7.49, bikarbonat 22-30mEq/L, pCO₂ 46-56 mmHg (Adams ve ark., 1991; Soares ve ark., 2017), pCO₂ 30-40 mmHg (Turgut, 2000), tCO₂ 22-30 mmHg (Bilal, 2003) düzeylerini normal aralık olarak belirtir. Bazı araştırmacılar da venöz pH düzeylerinin 7,35-7,45 aralığında normal olduğunu pH'nın 7,35'den düşük seviyede olmasının da metabolik asidozu gösterdiğini ifade etmiştir (White, 2007). Kasari (1999), yenidoğan buzağların kan pH'sının 7.28, bikarbonat düzeyininse 20 mmol/L'den düşük bulunmasını metabolik asidozla bağdaştırmış, bu değerdeki azalmaların metabolik asidozu ifade ettiği belirtilmiştir (Constable ve ark., 2005).

Hafif-orta şiddetli metabolik asidozda pH'nın >7,2, BE'nin ≤-10 düzeylerinde bulunduğu, şiddetli metabolik asidozda pH'nın <7,20, BE'nin>-10 mEq/L veya tCO₂'in <15 mEq/L düzeylerinde olduğu (Bellino ve ark., 2012; Berchtold, 2009) ifade edilmektedir. Bunun yanında hafif-orta şiddette metabolik asidoza sahip ishelli buzağılardaki venöz kan pH değerinin 7,24-7,27, plazma bikarbonat düzeyinin 16-18 mmol/L ve baz eksikliği düzeyinin -7,84/-11,1 arasında olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (Aydoğdu ve ark., 2018).

İshal sonucu ölen buzağların genelde düşük venöz kan pH'sına (6,50 ile 7,05) sahip olduğu, (Şen ve ark., 2013b) pH'nın 6,85'den aşağı bulunduğunda ölüm riski geliştiği ifade edilmektedir (Groutides ve Michell, 1990). Laboratuvarındaki rutin analizlerinin gerçekleştirilemediği saha koşullarında metabolik asidozun derecesi çoğunlukla klinik belirtilere bakılarak değerlendirilmektedir (Kasari, 1999). Asidozun şiddetiyle depresyon, sternal/lateral yatış durumu, ayakta durabilme çabası, emme refleksi, enoftalmi, ağız içi soğukluk ve komanın yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Al ve Balıkcı, 2012).

Klinik bulgular ile baz eksikliği arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ayakta güçlü durabilen, emme refleksinin kuvvetli olduğu ve ağız boşluğu sıcak durumdaki 8 gün veya daha küçük yaşta olan buzağların baz eksikliği değerinin 0 mmol/L, büyük yaşta olan buzağlarınsa -5 mmol/L olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında ayakta duran, emme refleksinin zayıf olduğu ve ağız boşluğu soğuk durumdaki 8 gün veya daha küçük yaşta ishalleri buzağların baz eksikliği değerlerinin -5 mmol/L, büyük yaştaki buzağlarınsa -10 mmol/L olduğu ifade edilmiştir (Geishauser ve Thünker, 1997; Naylor, 1987). Farklı bir çalışmada, güçsüz ancak ayakta emin şekilde duran baz eksikliği değeri -10 mmol/L'e kadar olan buzağlar hafif metabolik asidozlu olarak ifade edilmiştir. Bunun yanında güçsüz, çevreye ilgisi olmayan, dışardan yardımla ayağa kalkabilen ya da sallantılı şekilde ayakta duran, baz eksikliği değeri de -10 ile -20 mmol/L arası buzağlar orta şiddette metabolik asidozlu olarak belirtilmiştir (Lorenz, 2009; Smith ve Berchtold, 2014).

Neonatal dönem ishallerinin en önemli nedeni gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral ve protozooer enfeksiyonlarıdır (Morris ve ark., 2011). Bu dönem buzağı ishallerinde sıklıkla karşılaşılan bazı etkenleri daha geniş açıklayacak olursak;

2.2. Rotavirus İshalleri

Rotaviruslar, *reoviridae* familyasında, zarsız, kübik, büyüklükleri 60-80 nm, çift iplikçikli RNA yapısında ısıya, (70°de dahi aktivitesini devam ettirebilmektedir) eter ve kloroforma karşı dayanıklı virüslerdir (Atlı ve ark., 2018). *Rotavirusların* A, B, C, D, E, F ve G isimlerinde 7 ayrı grubu bulunmaktadır. A, B ve C grubu *rotaviruslar* hayvanlar ve insanlarda sürekli bulunurken, D, E ve F grubu *rotaviruslar* yalnızca hayvanlarda görülür (Paul ve Lyoo, 1993).

Evcil hayvanlardaki *rotavirus* enfeksiyonlarının başlıca etkeni grup A *rotaviruslarıdır* (Steele ve ark., 2004). A grubu *rotaviruslar* da kendi içerisinde G ve P tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlardan G-6 ve G-10 alt tiplerinin de buzağı ishallerinde en yüksek prevelansa sahip olduğu bildirilmiştir (Martella ve ark., 2007).

Rotavirusların yüksek pH'lı ortamlarda, dış kapsitindeki hemagglütinasyon yeteneğinde bulunan VP4 (viral protein-4) yapısı bozulur (Atlı ve ark., 2018). Buzağılar tarafından alınan süt ile gastrointestinal sistemde olan geniş pH aralığı, bağırsak epitel hücrelerini enfekte eden *rotavirusların* hayatta kalmasını için çok uygun bir ortam sağlamaktadır Bu durum süten kesilmeyen buzağının ishale neden daha hassas olduğunu açıklamaktadır (Dhama ve ark., 2009).

Rotavirus enfeksiyonları genellikle 2-21 günlük buzağılarda (Bilal, 2007) mevsimsel olarak da özellikle sonbahar ve kış aylarında ishallere sebep olmaktadır (Şahna ve Alkan., 2003). Hastalık erişkin hayvanlarda asemptomatik seyreder ve bu hayvanlar portör görevi görür (Snodgrass ve Vells, 1978). *Rotavirus* enfeksiyonlarının bulaşmasında subklinik enfekte yetişkin annelerin doğuma yakın dönemde özellikle de doğum yaptıkları gün hormonal etkiler veya hormonların immun sisteme etkilerinden dolayı virüs saçılımında artış gözlenmektedir (Alkan ve ark., 1999). Buzağılar enfekte olduktan sonra 5-7 gün boyunca dışkıyla virüsü saçarak çevreyi kontamine edip diğer yaş grubundaki buzağının enfekte olmasına neden olurlar (Özalp, 2019).

Rotaviruslar ince bağırsakların villuslarındaki epitel hücrelerin sitoplazmasında replike olur. Daha çok ince bağırsağın kaudal kısmını etkiler. *Rotavirus* enfeksiyonlarında hasarlı hücrelerden vazoaktif bileşenlerin ortaya çıkmasıyla enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve viral enterotoksinlerin (örneğin; NSP4) salgılanması maldigestif/malabsorbtif tipte ishale yol açar (Özalp, 2019). *Rotaviruslar* burada özellikle olgun, fonksiyonel, absorpsiyon yeteneğine sahip, villöz epitel hücrelerinde (Kapikian ve Chanock, 1990) villöz atrofiye, kript hücrelerinde proliferasyon sonucunda emilim azalmasına ve sekresyon artışına sebep olur (Atlı ve ark., 2018; Bilal, 2007).

Rotavirus enfeksiyonlarında etkenin oral yolla alınmasından 16-24 saat sonra klinik tablolar görülmeye başlar (Burgu ve ark., 1995). Etkilenen buzağılarda perakut bir ishale neden olur (Steele ve ark., 2004). Klinik olarak buzağılarda sulu sarı renkte ishal, kilo kaybı, iştahsızlık, depresyon, dehidrasyon ve metabolizma bozuklukları görülür (Constable ve ark., 2017). İshalin şiddetli ve komplike olmadığı olgularda 1-2 günlük seyirden sonra düzelme söz konusudur (Batmaz, 2016; Haskel, 2008). Enfeksiyon kısa sürmesine rağmen villusların onarımı zaman alır (Şentürk, 2012) meydana gelen histopatolojik değişiklikler 3-8 haftada düzelir (Doymaz, 2000).

Rotavirus tablolarında mortalite düşük olmasına rağmen, gerekli tedbirler alınmazsa bu oran %50'ye varabilir (Sanchez ve ark., 1993). Özellikle kolostrumdan mahrum kalmış buzağılarda enfeksiyon şiddetli bir ishale neden olur. Kötü bakım şartları ve miks enfeksiyonlar mortaliteyi artırır (Murphy ve ark., 1999).

2.3. *Coronavirus* İshalleri

Coronaviruslar Nadoviridae grubunda *Coronaviridae* familyası içerisinde yer alan 80-120 nm büyüklüğünde pleomorfik, tek iplikçiklikli, pozitif polariteli, helikal simetrik, segmentsiz ve genomik olarak RNA yapısında virüslerdir (Atlı ve ark., 2018; Belouzard ve ark., 2012). *Coronavirus* enfeksiyonları daha çok oral fekal yolla (Turgut ve Ok, 1997) (genel olarak enfekte dışkıyla kontamine yem ve su alımına bağlı olarak) bulaşmakta ayrıca aerosol (Hasoksuz ve ark., 2005) ve horizontal bulaşma da gösterebilmektedir (Heckert ve ark., 1990). *Coronavirus* etken saçılımı, gebeliğin geç dönemlerindeki stres, hormonal değişiklikler ve bunların bağışıklık sistemindeki etkilerine bağlı şekilde artmaktadır (Kodituwakku ve Harbour, 1990). Bilhassa neonatal buzağılara etkeni bulaştırmada sürüde bulunan subklinik enfekte erişkinler önemli rol oynar. Bunun yanında sağlıklı görünen buzağuların nazal swap örneklerinden, dışkılarından da *Coronavirus* izolasyonları bildirilmiştir. Bu hayvanların etkeni düşük titrede yaydıkları ve sürüde klinik tabloların meydana gelmesinde ayrıca rol aldıkları belirtilmiştir (Tsunemitsu ve ark., 1991).

Coronavirus enfeksiyonlarının şiddeti; buzağının yaşı, bağışıklık düzeyi, enfekte eden virüs miktarı ve virüsün suşuna bağlı olarak değişebilir. Genç ve kolostrum almayan buzağılarda ishal daha erken günlerde ve daha şiddetli oluşur (Wellemans ve Opdenbosch, 1981). *Coronavirus* tablolarında mortalitenin %50'ye kadar ulaşabildiği belirtilmiştir (Turgut ve Ok, 1997). Buna karşın çevre şartlarına daha dayanıksız olmalarından ötürü *rotavirüs*lara göre daha az görüldüğü ve morbidite oranının %20 dolaylarında olduğu bildirilmektedir (Batmaz, 2016). *Coronavirus* enfeksiyonları, sığırlarda üç farklı klinik sendrom şeklinde bulunabilir bunlar;

- 1- 1-2 haftalık yaştaki neonatal buzağılarda ishal,
- 2- Yetişkin sığırlarda hemorajik ishal ile kış dizanterisi,
- 3- Hem genç hemde yetişkin sığırlarda bovine respiratorik hastalık kompleksini (BRSV) kapsayan solunum sistemi hastalıklarıdır (Magi ve ark., 2006).

Hastalığın inkübasyon süresi 19-24 saat gibi kısa olup, *rotavirüs*lerden farklı olarak ince barsaklar dışında kalın barsakları da etkiler (Şen ve Constable, 2013a). Bunun yanında *Coronavirus* ishalleri *rotavirüs*ların yaptığından daha şiddetli bağırsak hasarına ve klinik bulgulara yol açar (Grunert, 1993). Özellikle buzağuların ince barsak ve kolonlarında yüksek motiliteyle seyreden akut diyare ile karakterize yangı şekillendirebilmektedir (Turgut ve Ok, 1997).

Coronavirüs replikasyonu epitel hücrelerin yüzeyinde şekillenir (Clark, 1993). Viral enfeksiyon ince bağırsakta başlar, genellikle tüm ince bağırsak ve kolon boyunca yayılır. Mikroskopik olarak, etkilenen ince bağırsak ve kolonik kriptlerin villusunda atrofi ve lamina propriada nekroz görülür (Özalp, 2019). *Coronavirüs*ler enfekte ettikleri doku hücrelerinin füzyonuna ve zamanla lizisine sebep olmaktadır (Fields ve ark., 1995). Barsakta epitel hücre yıkımı çok şiddetlidir ve sindirim kapasitelerinde azalma şekillenir. Barsak içerisinde sindirilmemiş laktozun birikmesi, mikrobiyal aktivasyonda yükselmeye, osmotik bozukluğa, sindirim/emilimin azalmasına, su-elektrolit kaybı ile birlikte (Clark, 1993) malabsorptif ishale neden olmaktadır (Turgut ve Ok, 1997).

Coronavirüs enfeksiyonlarında ishalin görüntüsü büyük hacimli koyu sarı, bazen yeşil renkte olup (Şentürk, 2012) 2-3 gün seyrederken şiddetli sıvı kaybına ve dolaşım yetmezliğine neden olur. Genellikle vücut ısı normal aralıktadır (Turgut ve Ok, 1997). Şiddetli enfeksiyonlarda görülen ishal dehidrasyona, metabolik asidoza ve hipoglisemiye neden olur. Son dönemde akut kalp yetmezliği ve şoka bağlı ölüm şekillenir (Clark, 1993). Bir haftadan uzun süren ishal durumlarında ise kolonda oluşan D-laktik asidin emilimine bağlı olarak hareketlerde azalma, depresyon, ataksi ve yerde yatma gibi merkezi sinir sistemi bulguları gözlenebilir (Şen ve Constable, 2013a). Bunun yanında *Coronavirüs* enfeksiyonlarının *Clostridium*, *Salmonella*, *E. coli*, *Cryptosporidium* gibi diğer enterit yapan mikroorganizmalarla komplike olması ölüm oranının yükselmesine sebep olur (Al, 2012).

2.4. *Escherichia coli* İshalleri

Escherichia coli, memelilerin bağırsak florasında var olan Gram negatif, çomak şekilli, aerobik ve fakültatif anaerobik üreyebilme yeteneğine sahip bir bakteridir. Memeliler için patojen ve apatojen suşları mevcuttur (Blanco ve ark., 2006; Debroy ve Maddox, 2001). Apatojen suşlar genellikle hastalığa sebep olmaz ancak patojen suşlar önemli enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (Cho ve ark., 2007). *Escherichia coli*'ler virulansına göre temel olarak *Enterotoksijenik*, *Enteroinvaziv*, *Enteropatojenik*, *Enteroagresif*, *Enterohaemorajik* ve *Shiga* toksini üreten olmak üzere 6 patogrupta sınıflandırılmaktadır (Kaper ve ark., 2004).

Buzağılarda *E. coli*'nin serotiplerinden K99, O35, O15:K14, O101, O78:K80, O8:K41, O119:K14 ve enteropatojenik *E. coli* (ETEC antijenlerinden F4, F5, F6 ve F41, bilhassa buzağılarda F5 ve F41 en yaygın karşılaşılan patojen antijenlerdir) tespit edilen patojen tiplerdir (Cho ve ark., 2007). Colienteritisin önemli suşlarından F41 ve F17 (Oswald ve ark., 1991) ülkemizde de önemli ishal etkenleri olarak saptanmıştır (Ok ve ark., 2009).

Buzağılarda *E. coli* ishale neden olan bakteriyel etkenlerden en önemlisidir (Constable ve ark., 2017). Sebep olduğu neonatal ishal genellikle mukus içeren sulu sarı, yeşil veya gri renklidir kimi zaman kanlı şekilde de görülebilir. Tedavi edilmediğinde dehidrasyonun şiddeti gittikçe artar, buna bağlı şekillenen elektrolit kaybı sonucu ölüme neden olabilir (Bicknell ve Noon, 1993). Patojen etkenin kaynağı çoğunlukla çevre kontaminasyonudur. Hastalık özellikle göbek bölgesiyle uterustan ya da kontamine kolostrumun buzağılara verilmesiyle meydana gelebilir (Fecteau ve ark., 2009). Bunun yanında enfekte hayvanlar da enfeksiyonun kaynağıdır. *E. coli* enfeksiyonlarında hazırlayıcı nedenler arasında doğum sonrası ilk saatlerde buzağının kolostrum almaması veya az alması, kolostrumun düşük kalitede olması, kuruya geç ayırma, kuru dönemde anne bakımının kötü yapılması, barınak temizliğine, meme hijyenine dikkat edilmemesi, A vitamini eksikliği ve mastitisli sütle besleme olduğu bildirilmiştir (Constable ve ark., 2017).

E. coli 'nin epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda (Parma ve ark., 2000) bakterinin farklı çevre koşullarında neredeyse her ortamda uzun süre hayatta kalabildiği bulunmuştur. Özellikle O157 serotipinin daha dayanıklı olduğu, 50 gün dışkıda, 130 gün toprakta canlı kalabildiği, bu süre zarfında enfektivitesinin değişmediği bildirilmektedir (Blanco ve ark., 1997). *E. coli* enfeksiyonlarında morbidite düzeyinin %30-70, mortaliteninse doğumdan sonraki ilk üç günde %50-60 olduğu, 8. günden sonra bu oranın %5-10 seviyelerine kadar düştüğü belirtilmiştir. Enfeksiyonun inkubasyon süreci 1-3 gün kadardır (Constable ve ark., 2017).

Yapılan çalışmalarda buzağı ishallerinin %13'ünün nedenin *E. coli* (verotoksijenik veya enterotoksijenik) olduğu, (Blowey, 1993) neonatal dönemde bu oranın %11,9 olduğu ifade edilmiştir (Fuente ve ark., 1998). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise ishalleri buzağılarda *E. coli* enfeksiyonları çok daha geniş bir aralıkta (%10 ile %92 arası) bulunmuş, (Çabalar ve ark., 2001) enfeksiyonun doğumu takiben 2-10 günlük zamanda hatta ilk 24 saatte görülebileceği bildirilmiştir (Bilal, 2007). Kolibasillozisin 3 farklı klinik formu mevcut olup bunlar;

2.4.1. Koliseptik form

Koliseptik form, yetersiz kolostral absorpsiyonu olan buzağılarda *E. coli* suşlarının kana karışmasıyla 24-96 saatte ölümle sonuçlanan akut seyirli formdur (Turgut ve Ok, 1997) ve %100 mortalite ile seyrederek (Şentürk, 2012). Coli sepsisemilerinde klinik bulgular; hastalığın başlangıcında kısa süreli olan ateş daha sonrasında hipotermi, halsizlik, emme refleksi kaybı, depresyon, taşikardi, nabız sayısının düşmesi, yüzeysel solunum, orta derece dehidrasyon, konjunktiva ve mukozalarda hiperemi ile koma tablosunun görülmesidir (Constable ve ark., 2017).

2.4.2. Enterotoksemik form

Neonatal buzağılar doğumdan sonraki ilk 4 günde *Enterotoksijenik E. coli* enfeksiyonuna çok duyarlıdır (Giangaspero ve ark., 2013). Akut seyirli bu formda bakterilerin proliferasyonu sonucu 2-6 saat içinde koma ve ölüm gözlenir (Turgut ve Ok, 1997).

Enterotoksijenik E. coli enfeksiyonlarında klinik bulgu olarak özellikle 1 haftalıktan küçük buzağılarda sarı-beyaz renkli ishal, şiddetli halsizlik, hipotermi, mukozalarda solgunluk, venalarda dolgunluk, kasılmalar, yüzeysel solunum ve opistotonus ile seyreden kollibasilloz görülür (Roussel ve ark., 1988). Bu formda akut erken sağaltılanlarda prognoz iyi olsa da gecikmiş olanlarda 3-5 gün içerisinde ölüm gözlenir (Batmaz, 2016). Bunun yanında 2 günden büyük buzağılarda *Rotavirus* ve *Enterotoksijenik E. coli* 'nin beraber ishale katıldığı vakalarda da ölümle sonuçlanan ishal tablosu şekillenebileceği bildirilmiştir (Şen ve ark., 2013b).

Enterotoksijenik E. coli enfeksiyonlarının patogeneğinde, etken kalın barsaklar ile ince barsakların distal bölümünü (Şentürk, 2012) enfekte eder, enterositlerde çoğalır. Bunun sebebi; ince bağırsağın distal kısmının pH'sının düşük olmasından (pH<6.5) dolayı *Entorotoksijenik E.coli* kolonizasyonu için uygun bir ortam oluşmasıdır. Etkilenen ince bağırsaklarda enfekte hücrelerin kaybı ve lamina propiyadaki hasar nedeniyle villus atrofiği görülmektedir (Foster ve Smith, 2009).

İnce bağırsak epiteline kolonizasyon faktör antijenleri (CFA) aracılığıyla tutunan ETEC'ler, invazyon yapmadan labil toksin (LT) ve stabil toksin (ST) salgılayarak ishal oluşturur. Bu toksinlerin genleri plazmidlerle taşınır. Labil toksinin siklik adenosin monofosfat, Stabil toksinse ise siklik guanozin monofosfat üzerinden etkileyerek lümende aşırı su salınmasına neden olduğu belirtilmiştir. LT-b, GM1 gangliozit olarak tanımlanan hedef hücredeki özel reseptöre bağlanır. LT-a bir peptid bağının ayrılmasıyla aktive olur ve adenilat siklazı aktive eder, hücre içi cAMP üretimi başlar. Lumene elektrolit ve aşırı su salınımı olur. ST-I intestinal guanilat siklazı aktive eder. GTP'ı (guanozin trifosfat) cGMP'ye çevirir. Sıvı emilimi baskılanır, sıvı salınımı artar. ST-II'nin etki mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir ancak cGMP ve cAMP üzerinden etkilemediği, Na-Cl pompasına etkisi olmadığı belirlenmiş, bikarbonatın aktif salınımı görülmüş ve prostaglandin E2 üzerinden sıvı salınımını artırabileceği ifade edilmiştir (Abut, 2007).

2.4.3. Enterik form

Enterik form, fakültatif *Entorotoksijenik E.coli*'lerin barsak lümeninde üreyerek toksin salgılamaksızın barsak epitelinde yaptığı tahribat neticesi şekillenir. Genellikle hayatlarının ilk üç haftasında olan buzağılar etkilenir. Enterik formda buzağuların tedavi edilmezse haftalarca hasta kalabileceği fakat mortalitenin diğer formlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Şentürk, 2012).

2.5. *Cryptosporidiosis*

Neonatal diyare sendromunun primer etiyolojik ajanları arasında yer alan, (Babaç, 2014) *Cryptosporidiosis* tüm dünyada oldukça yaygın olarak bulunan ve 100'den fazla canlı türünde görülen zoonoz, (Miller, 2003) mortalitesi düşük bir hastalıktır (Şentürk, 2012). Sığırlarda bugüne kadar *Cryptosporidium bovis*, *Cryptosporidium andersoni*, *Cryptosporidium parvum* ile *Cryptosporidium ryanae* türlerinin varlığı gösterilmiş, *Cryptosporidium parvum*'un konak spektrumunun daha geniş olduğu ve buzağılarda daha yaygın bulunduğu ifade edilmiştir (Fayer, 2010). Bu enfeksiyonun prevalansının %100'e ulaşabileceği, 3 haftalıktan küçük buzağılarda morbiditenin %50'yi aşabileceği belirtilmektedir (Ramirez ve ark., 2004).

*Cryptosporidiosis*in yaygın olmasında hayvanların yaşı, barınak tipi, altlık çeşidi, su kaynağı, sürü büyüklüğü gibi risk faktörleri rol oynamaktadır (Williams ve ark., 2008). Etkenin bulaşması oral-fekal yolla olmakta (Olsen ve ark., 1997) ve ookistleri su başta olmak üzere gıdalarla oral olarak alınmaktadır. Ookistlerin oldukça küçük olması, su arıtmada kullanılan çoğu filtreden rahatlıkla geçebilmesi, su dezenfeksiyonu amacıyla kullanılan birçok kimyasala dirençli olması ve dışkı ile atıldığı anda enfektif olan ookistlerin bazı koşullar altında tek birinin bile enfeksiyona neden olabilmesi gibi nedenler *Cryptosporidiosis*i hem insan hem hayvan hekimliğinde özel bir konuma yerleşmiştir (Kar, 2007).

Enfeksiyonda ookist atılma periyodu, konağın bağışıklık durumu ve yaşı gibi faktörlere bağlıdır. Genel olarak etkenin alınmasından sonraki 5-6 günde dışkıyla ookist atılımı maksimum düzeyde meydana gelirken, 10-15 gün sonrasında ookist atılımı hızlı şekilde azalır (Constable ve ark., 2017). Klinik belirtilerin geçmesinden aylar sonra dahi ookist atılımı olabilmektedir (Tzipori ve Ward, 2002). Enfeksiyonu geçiren hayvanların klinik belirtilerinin 3 ay sonra tamamen düzelerek ookist saçılımının durduğu belirtilmiştir (Harp ve ark., 1990).

Periparturient dönemde glukokortikoid ve östrojen düzeyinin artması bağışıklık sisteminin baskılanmasına ve enfeksiyona diğer zamanlara kıyasla daha fazla karşılaşılmasına sebep olmaktadır. Periparturient artış şeklinde ifade edilen bu zamanda *Cryptosporidium* ookistlerinin saçılımında artış görülmektedir. Bu sebeple prepartum ile postpartum zamanda inekler, diğer dönemlerle kıyaslandığında buzağılar için daha riskli bulunmaktadır (Arslan ve ark., 2012). Enfeksiyonun oluşma ya da oluşturulması için alınması gerekli ookist sayısının, konakçı direncine ve bireysel duyarlılığa bağlı farklılık gösterebildiği, duyarlılığı olan veya bağışıklığı baskılanmış hayvanların az sayıda ookistle bile (10 ookist) hastalığa yakalanabildiği ifade edilmektedir (Çetinkaya ve ark., 2015).

Enfekte hayvanların 1 gram dışkıyla milyonlarca sayıda ookisti atması, hastalığın hızlı şekilde yayılarak sürü problemine dönmesini kolaylaştırıcı bir faktördür (Divers ve Peek, 2008). Enfektif dozun yanında, ookistlerdeki yüksek koruyucu özellikteki karbonhidrat duvarının bulunması enfeksiyonun yayılmasında önem arz etmektedir (Babaç, 2014). Hastalığa neden olan *Cryptosporidium* türleri, insan dahil pek çok konağın sindirim ve solunum sistemi epitellerindeki mikrovilluslarda intraselüler, ekstrasitoplazmik olarak yerleşmekte (Riggs, 2002; Xiao ve ark., 2000) bu yönüyle diğer hücre içi parazitlerden ayrılmaktadırlar. Çünkü diğer hücre içi yerleşim gösteren parazit türleri hücrenin sitoplazmasına yerleşirken, *Cryptosporidium* türleri hücrenin ekstrasitoplazmik alanına yerleşirler (Unat ve ark., 1995).

İshalin şekillenmesi enterositlerin yıkımlanması ve villöz atrofisine bağlansa da bu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (Şentürk, 2012). Konak ve parazitten köken alan etmenlerin burada rol aldığı ifade edilmektedir (O’Handley ve Olson, 2006). Bunun yanında malabsorbsiyon, maldigesyonla birlikte osmotik etkiyi içeren klinik belirtilerin miks mekanizmayla meydana geldiği ileri sürülmektedir (Divers ve Peek, 2008). Konak dokudaki hücrelerin hastalığı sınırlandırması esnasında veya patojenin doğrudan etkisiyle hücrelerde kayıp oluşabilir (Foster ve Smith, 2009). *C. parvum* enfeksiyonlarında hücrelerdeki kaybın meydana gelmesiyle ilgili fazla sayıda teori mevcuttur. Birinci teori etkenin direkt sitotoksik şekilde etkiğidir ki birçok güncel literatür bu görüşü reddetmekte veya tartışmalı görmektedir (Gookin ve ark., 2002). İkinci mekanizmayla apoptosize bağlı hücre zayıtının oluşması şeklinde ifade edilmektedir. İn vivonun yanı sıra in vitro çalışmalarda apoptotik hücrelerin tespit edilmesi bu görüşün desteklenmesine neden olmuştur. *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının erken döneminde apoptozisin engellendiği, geç dönemdeyse aktive olduğu belirtilmektedir (O’Hara ve Chen, 2011).

Cryptosporidiosis ishalleri 3 günlük buzağılardan yetişkinlere değin tüm yaşlarda gözlenebilmekte, bilhassa 3 haftadan küçüklerde çoğunlukla ölüme sebep olmaktadır (Fayer ve ark., 2000; Lefay ve ark., 2000). Dört haftadan büyük hayvanlarda hastalık nadiren karşılaşılmakta ve şiddetli kliniksel tabloya yol açmamaktadır (Hamnes ve ark., 2006). *Cryptosporidium*ların tek etken olarak var olduğu durumlarda canlı fazla güçsüz değilse, bakım şartları iyi düzeydeyse, etrafta bulunan enfektif ookist düzeyi de azsa konak genellikle etkenin çoğalmasını sınırlandırır ve hastalık hafif atlatılır (Divers ve Peek, 2008). *Cryptosporidium*lar bağışıklık sistemi sağlam olanlarda sıklıkla terminal jejunum ve ileumda bulunmakta, bağışıklık sistemi baskılanmışlarda da akciğer, özofagus, mide, karaciğer, pankreas, safra kesesi, apendiks, doudenum, kolon, rektum, orta kulak ve konjunktivada bulunabilmektedir. Bu anlamda klinik belirtilerin etkenin yerleştiği organlara göre ortaya çıktığı bildirilmektedir (Özcel ve ark., 2007).

Cryptosporidium türlerinden *C. parvum* esas olarak ince barsak distal kısmına (ileum) yerleşmekte ayrıca, ince barsağın proksimal kısımları, (jejunum, duodenum) sekum ve kolonda da görülebilmektedir (Thompson ve ark., 2005). Eğer Cryptosporidiumlar ince bağırsağın proksimal kısımlarına kolonize olursa, ishalin görünümü şiddetli ve suluyken bağırsakların distal kısımlarına kolonize olursa, bulgular asemptomatik seyirlidir (Tzipori ve Ward, 2002). Bunun yanında önceden Cryptosporidium'la karşılaşmış hayvanlarda enfeksiyonun daha hafif seyrettiği bildirilmiştir (Coklin ve ark., 2009). İnkubasyon süresi deneysel enfeksiyonlarda 2-5 gün olup, klinik görünüm enfekte olan konağın tipine, yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı şekilde farklılık göstermektedir (Egyed ve ark., 2003; Usluca ve Aksoy, 2006). Enfeksiyonda dışkı, beyaz sarımsı renkte, kötü kokulu ve sulu görünümde, bazen de kanlı ve muhatlı olabilmektedir (Gül, 2012). Depresyon, dehidrasyon, anoreksi, halsizlik, karın ağrısı (Sevinç ve ark., 2005) tenesmus, nadir olarak da ateş, standart ishal tedavisinin sonuçsuz kalması ve ayağa kalkamama gibi semptomlar görülür (Ramirez ve ark., 2004).

2.6. *Clostridium perfringens*

Neonatal dönem buzağı ishallerinde rol alan etkenlerden *Clostridium perfringens*, birçok evcil hayvan türünde ishal ve enterotoksemilere neden olan, (Berkhoff ve ark., 1980) gram pozitif, spor oluşturabilen anaerobik bir bakteridir (Immerseel ve ark., 2010). *Clostridium perfringens* diğer *Clostridium* cinsi türlerden bazı farklı özelliklere sahiptir. Bunlardan hareketsiz ve kapsüllü oluşları en belirgin ve ayırtıcı özellikleridir (Aydın ve Paracıkoğlu, 2006).

Clostridium sporları toprakta uzun süre yaşamakta ve sağlıklı hayvanların sindirim kanalı florasında bulunmaktadır (Batmaz, 2016). Normal şartlarda hastalık yapmayan etkenin fazla çoğalıp toksin üretmesi ve bu toksinlerin iç organlara rezorbe olması hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (Gül, 2012). Yenidoğan buzağuların düşük seviyede proteolitik enzim üretmelerinden dolayı gastrointestinal sistem kolayca enfekte olabilmektedir (Baker ve ark., 1993).

Clostridium perfringens enfeksiyonları *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Coronavirus*, *Rotavirus* ve *C. parvum* kadar sık olarak gözlenmeyip (Cho ve Yoon, 2014) sporadik şekilde ortaya çıkar. Hayvanlara ani rasyon değişikliği yapma, çok miktarda süt verme, hijyenik şartların yeterli olmaması, oral antibiyotik tedavisi ve soğuk hava enfeksiyonun görülmesine sebep olan önemli faktörler arasındadır (Turgut ve Ok, 1997). Barsak peristaltığının azaldığı durumlarda ve hızlı gelişen iyi besili hayvanlarda *Clostridium perfringens* enfeksiyonlarının çok görüldüğü bildirilmektedir (Gül, 2012).

Cl. perfringens 'ler alfa, beta, epsilon ve iota toksini üretmeleri temelinde 5 ayrı gruba ayrılırlar (A, B, C, D, E). A grubu *Cl. perfringens* 'ler sadece alfa toksini üretirken, B grubu; alfa, beta ve epsilon toksini, C grubu; alfa ve beta toksini, D grubu; alfa ve epsilon toksini, E grubu ise; alfa ve iyota toksinini oluştururlar (Ferrarezi ve ark., 2008). Bu suşlar arasında buzağı ishallerinde sıklıkla rapor edilen tip C suşudur (Rings, 2004). *C. perfringens* tip A'nın 2-21 günlük, hatta 3 aylıktan küçük buzağılarda, tip B'nin 7-10 günlük, bazen 10 haftalığa kadar olan buzağılarda, tip C'nin ise 3 aya kadar olan buzağılarda hastalığa neden olduğu belirtilmektedir (Haskell, 2008; Metre ve ark., 2008).

Clostridium perfringens enfeksiyonları üzerine 682 buzağıda yapılan bir çalışmada, 559 sağlıklı buzağının 208'inde, (%37,2) 123 ishalleri buzağının da 51'inde olmak üzere (%41,5) toplam 259 buzağıda (%37,9) *Clostridium perfringens* görüldüğü rapor edilmiştir. Aynı çalışmada izole edilen *Clostridium perfringens* toksinotiplerinden %59,5 ile prevalansı en yüksek olanın tip A olduğu, Tip C toksin içeren suşun prevalansının %0,4 olduğu, Tip E toksinin izole edilemediği bulunmuştur. Sağlıklı neonatal buzağılarla karşılaştırıldığında toksinotip A, B ve D prevalansının ishalleri buzağılarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Athira ve ark., 2018).

Alfa toksin; lesitinaz (fosfolipaz) yapısında, ısıya duyarlı, letal etkiye sahip olup hücre zarı üzerine etkiyerek lizise neden olur ve tüm tipler tarafından üretilir. Beta toksin *Cl. perfringens* tip Tip B ve Tip C'nin hastalık oluşturmada en önemli toksindir, letal özellik taşır, nekroza neden olur ve çevresel koşullara duyarlıdır. Epsilon toksin hem enterotoksin hem nörotoksin karakterde olup protoksin olarak sentezlenir, tripsin gibi bir proteaz tarafından aktif forma dönüşür. Epsilon toksin barsak permabilitesini artırır, kana geçerek beyin dahil tüm kan damarı endotel hücrelerinde tahribat yapar. Iota toksini *Cl. perfringens* tip E tarafından salınır ve epsilon toksini gibi protoksin şeklinde olup tripsin gibi proteolitik enzimlerle aktif forma dönüşerek damar permabilitesini artırır (Aydın ve Paracıkoğlu, 2006). *Clostridium* türleri normal barsak florasının bir parçası olduğundan enfeksiyonlardaki rolünü belirlemek güçtür (Güneş ve ark., 2004). Etkenin tiplerine göre klinik bulgulara baktığımızda;

Buzağılarda *Cl. perfringens* tip A'ya bağlı semptomlar 2-21 günlük buzağılarda bazen erişkinlerde görülür (Batmaz, 2016). Perakut seyrederek ve hiçbir semptom olmaksızın ölüm şekillenebilir (Güneş ve ark., 2004). Genellikle erişkin sığırlarda toksemiye sebep olmasına rağmen neonatal buzağılarda hemorajik enterite neden olduğu vakalar da bildirilmiştir. Akut depresyon, kolaps, solgun mukozal membranlar, belirgin ikterus, dispne ve hemoglobüri *Cl. perfringens* Tip A da görülebilen semptomlardır (Senf ve Zur, 1983).

Clostridium perfringens Tip B içerisinde en sık rastlanılan patojen beta toksindir. Beta toksin'in tripsin tarafından metabolize edilmesinden ötürü 10 günlük yaşa kadar olan buzağılar hastalığa daha hassastır. Bunun yanında 2 aylık yaşa kadar buzağıların da risk grubunda olduğu bildirilmektedir. Klinik semptomlar; ishal, dizanteri ve koliktir. Bazı olgularda ölümden hemen önce opistotonus ve tetani bulunabilir. Perakut olgularda ölüm ishal şekillenmeden önce gerçekleşir. Şiddetli vakalarda intestinal mukozalarda nekroz ve ülser görülür (Niilo, 1980).

Clostridium perfringens Tip C enfeksiyonları perakut veya akut seyrederek ishal olmaksızın ani ölüm görülebilen, (Batmaz, 2016) dünya genelinde hemorajik enterotoksemiye ve nekrotik enteritise en sık sebep olan toksinotiptir. Barsak villuslarına yapışarak toksin salgılar neticede barsak epitelinde nekroz ve endotoksemi şekillenir. İştahsızlık, huzursuzluk, sancı, titreme ve kalp yetmezliği sebebiyle hayvanın genel durumunda ani bozulma (Turgut ve Ok, 1997) ile sancılı kanlı mukuslu karakterde ishal karşılaşılabilen bozukluklar arasındadır (Batmaz, 2016).

Clostridium perfringens Tip D 1-4 aylık buzağılarda nadiren erişkinlerde görülür. Ani ölüme, konvülzyonlara subakut olaylarda reflekslerin bulunmasına rağmen 2-3 gün sonra iyileşen körlüğe, (Batmaz, 2016) yetişkin sığırlarda da yumuşak böbrek hastalığına (Pulpy Kidney Disease) sebep olur. Etken sindirilmemiş besinler ile duodenuma geçtiği zaman epsilon protoksini salgılar. Bu toksin ince bağırsak mukozasından emilerek dokulardaki kapillar permeabiliteyi artırabilmekte, böbrek hasarına, hiperglisemiye, hipertansiyona ve sistemik ödeme sebep olabilmektedir (Niilo, 1980).

Clostridium perfringens Tip E'nin alfa ve iyota toksini üretir (Ferrarezi ve ark., 2008) Tip E enfeksiyonlarında buzağılarda nekrotik hemorajik enteritis, (Batmaz, 2016) öldürücü enterotoksemi ve dizanteri tabloları görülebileceği ifade edilmektedir (Gül, 2012).

2.7. Sığırlarda Gastointestinal Motilite

Mide motilitesinin üç önemli fonksiyonu bulunmaktadır bunlar; bir öğünde alınan büyük hacimdeki gıdanın depolanması, yiyeceklerin küçük partiküllere ayrılması böylece sindirimin başlatılması ve gastrik içeriğin duodenuma kontrollü geçişinin sağlanmasıdır (Kutchaic, 2004). Sığırlarda gastointestinal sistem motilitesinin düzenlenmesi henüz tam olarak açıklanamamıştır fakat nöral, miyojenik ve kimyasal olarak düzenlendiği kabul edilmektedir. Bunun yanında intersitisyel kaja hücrelerinin (ICC) M1, M3 ve M5 şeklinde muskarinik reseptör subtipleri belirlenmiş bu yönüyle ICC hücrelerinin de motilite üzerine etki gösterebileceği düşünülmüştür (Kim ve ark., 2002; Stoffel ve ark., 2006).

Gastointestinal motilitenin nöronal kontrolü; N. vagus, sempatik pelvik, hipogastrik ve lumbal kolonik nöronları kapsayan ekstrinsik sistemlerle (Agrawal ve ark., 2007) bağırsakların beyni şeklinde tanımlanan enterik sinir sistemini (ENS) kapsayan intrinsik sistemler tarafından gerçekleştirilir (Bell, 1979).

Enterik nervöz sistemin özofagal düz kaslardan, rektuma değin uzandığı ve intersitisyel kaja hücreleriyle yakından ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Steiner, 2003). Pfannkuche ve arkadaşları, (2003) ruminantlarda kolinerjik nörotransmitterlerin abomazumun kasılmalarında rol oynadığını bulmuşlardır. Enteral sinirler, asetil kolin (ACh) duyarlılığını düşürürken sinirsel NO sentetaz enziminin etkinliğini yükseltir. Bu sebeple abomazumdaki hipomotilitenin ve boşalma yetersizliğinin, abomazal kasların kolinerjik duyarlılığındaki azalmayla ayrıca enterik nervöz sistemin inhibisyonunda etkili sinirlerin anormal uyarılmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir. Mide motilitesinin sinirsel kontrolünde santral sinir sisteminden kaynaklanan uzun refleksler ve enterik sinir sisteminden kaynaklanan kısa refleksler de etkilidir. Uzun reflekslerin oluşmasında sempatik ve parasempatik sistemler sorumludur. Sempatik sistem aktivasyonu mide motilitesini inhibe ederken parasempatik sistem aktivasyonu mide motilitesini artırır (Silverthorna, 2004).

Midenin parasempatik inervasyonunu sağlayan N. vagus aynı zamanda beyin sapında yer alan dorsal motor vagal çekirdekten (DVN) kaynaklanan uyarıları mideye kadar taşır. DVN'nin farklı bölgelerinin uyarımı, mide motilitesinin kontrolünde eksitatör ya da inhibitör etki gösterir (Cruz ve ark., 2007).

İntestinal sistemdeki miyojenik kontraksiyonların düzenlenmesi; sempatik, parasempatik sinir sistemi ile hormonlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Tüm türler için bağırsaklarda bulunan en önemli nörotransmitter asetil kolindir. ACh düz kaslarda tip-2 muskarinik reseptörlerin vasıtasıyla kasılmaları artırmaktadır (Lester, 2002). Besinler ince barsaklarda bir dizi kompleks muskuler kontraksiyonların yardımı ile ilerler. Motilite paternleri açlık ve tokluk dönemlerinde büyük farklılıklar göstermektedir. Duodenumdan kaynaklandığı düşünülen uyarılar, yiyecekleri ince barsaklar içerisinde ilerleten kontraksiyon serilerini başlatmaktadır. Segmentasyon ve peristaltik hareket olmak üzere iki tip kontraksiyon vardır. Sirküler kasların kontraksiyonları ile barsaklar segmentlere bölünür. Bu segmentlerin ileri-geri hareketleri ile barsak içeriği kısa bir mesafe distale doğru ilerler. Komşu segmentlerin içerikleri birleşir ve işlemi tekrarlar. Kontraksiyonların yaklaşık %40'ı segmenterdir. Sirküler kaslar aynı zamanda intestinal içeriği ileri doğru taşıyan peristaltik hareketleri de uyarmaktadır. Peristaltik refleks ekstrinsik sinirlerden bağımsız olarak da oluşabilir. Enterit tablolarında anormal ve güçlü peristaltik hareketler oluşarak, segmenter oluşumları hızla aşabilir (Schwartz, 2004).

Ruminant midelerinin ilk üç bölümünde hayatın ilk dönemlerinden itibaren başlayan döngüsel kasılmalar oluşur ve bu kasılmalar sağlıklı hayvanlarda aralıksız şekilde sürer. Yem alımıyla dinlenme esnasında iki kasılma meydana gelmekte, bu kasılmalar retikulumda başlamakta, iki kasılma arasında ise tamamen yakın şekilde gevşeme olmaktadır. Ruminasyon sırasında da ikisi daha güçlü olan dört kasılma şekillenmektedir (Engin, 2014).

Neonatal buzağların gastrointestinal aktiviteleri incelendiğinde, hacimleri itibari ile rumen, retikulum ve omasum bölümleri abomasuma göre küçüktür. Ergin sığırlarda gastrik kompartmanların %8'inin abomasum, %85'inin retikulusum şeklinde olduğu, preruminant dönemdeyse bu oranın %60'ını abomasumun, %30'unu retikulusumun oluşturduğu ifade edilmektedir. Neonatal hayatın ilk günlerinde sindirim fonksiyonlarında görev almayan ön mideler, oluşturdukları özofagal olukla birlikte abomasumdaki fizyolojik sindirim görevine yardımcı olurlar. Buzağının gelişimiyle fonksiyonel şekle dönen retikulusum toplam mide bölümleri içerisindeki payını büyütmede, önemi kaybolan abomasumunsa diğer mide bölümlerine göre hacimsel oranı düşmektedir (Gümüş ve Küçükersan, 2018).

Preruminant dönemdeki buzağlarda rumenin papillaları, kasları ile damarların yapısı zayıf durumdadır ayrıca rumen duvarları yarı saydamdır ve incedir. Doğumdan sonra rumen mikrobiyal açıdan sterildir ve afonksiyonel durumdadır. Bu dönemde buzağların bütün sindirimsel aktiviteleri abomasumla ince bağırsaklardan salınan enzimlerin vasıtasıyla gerçekleştirilir. Doğum sonrası rumendeki mikroflora annenin salyasındaki, derisindeki, vajinasındaki, dışkıdaki ve çevreden alınan mikroorganizmalar tarafından şekillenmektedir. Selülitik sindirim tam anlamıyla 9. ile 13. haftalarda gelişir daha sonra rumen florası yetişkin ruminantlara benzer (Gümüş ve Küçükersan, 2018).

Gastrointestinal motilitenin kimyasal kontrolü; bazı hormonlar ve nörotransmitterler tarafından gerçekleştirilir (Steiner, 2003). Enterik endokrin sistemin hormon üreten tüm hücreleri, diğer endokrin bezlerden farklı olarak, midenin ve ince barsakların epitel hücre tipleri arasında dağılmıştır. Bu sistem hormonlarının çoğu sindirim kanalının bazı kısımlarının hareketlerini aynı zamanda etkilerler (Metin, 2008).

Gastrointestinal motilite üzerinde etkili hormonlardan ghrelin ve motilin dışında en fazla bilinenleri şunlardır;

Enterogastrin; Gastrik salgıların kontrolünün intestinal evresinde bağırsaklardan salınan enterogastrin, gastrik sekresyonunu inhibe eder ve mide boşalmasını yavaşlatır.

Sekretin; Sindirim sisteminin tamamında baskılayıcı nitelikte etkir.

Kolesistokinin (CCK); Safra içeriğinin bağırsaklara boşalmasını gerçekleştirirken, mideden bağırsaklara gıdaların boşalmasını baskılar.

Pankreatik polipeptid (PP); Pankreastan salınır ve proteinli gıdaların alınmasından sonra salınımı yükselir. Pankreatik polipeptidin fizyolojik etkisi pankreasın yanı sıra gastrointestinal sistemin sekresyonlarını baskılamaktır.

Gastrik inhibe edici peptid (GIP); Mide hareketleri üzerinde baskılayıcı etki yapar.

Nörotensin; Hipotalamusta ve ileum hücrelerinde bulunmaktadır. Gıda alımı sonrasında özellikle gıdanın miktarıyla orantılı şekilde nörotensin salınımı yükselir. Gastrik boşalmayı yavaşlatır ve hidroklorik asit salınımını düşürür.

Gastrin; Midenin antrumundan gıda alımıyla ilgili uyaranlara cevap olarak salınıp, mide asitinin sekresyonunu stimüle eder (Guyton, 2007). Bunun yanında yavaş dalgaların amplitüdünü ve süresini uzatarak gastrik kontraktileti artırır (Kutchai, 2004).

Vazoaktif intestinal peptid (VIP); Pankreatik ve intestinal sekresyonları stimüle ederken, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder (Schwartz, 2004).

2.8. Ghrelin

Ghrelin, büyüme hormonu (GH) sekretagog reseptörü için endojen bir ligand olarak (Date ve ark., 2000; Hosoda ve ark., 2000) geniş getirenlerin abomasumu ve monogastriklerin midesindeki oksintik bezlerde esas olarak üretilen 28 amino asitli peptid yapıda bir hormondur (Hayashida ve ark., 2001). Olgunlaşmış ghrelinin peptid dizisi sıçan, fare, domuz ve insanda 28 amino asitten oluşmakta bunun yanında sığır ve koyun ghrelininin 27 amino asitten oluştuğu belirtilmektedir (Kita ve ark., 2005). Ghrelin hormonu ilk 1999 yılında sıçan midesinde keşfedilmiş motilin, kolestokinin, gastrin gibi gastrointestinal kanalda etkili olan peptidlere benzer şekilde motiliteyi uyaran bir hormon olarak kabul edilmiştir (Inui ve ark., 2004; Poitras ve Tomasetto, 2009).

2.8.1. Ghrelinin Yapısı

Memelilerde ghrelin; insan, sıçan (Kojima ve ark., 1999), köpek, koyun, domuz, sığır (Tomasetto ve ark., 2001), rhesus maymunu (Angeloni ve ark., 2004) ve farelerde bulunmuştur (Tanaka ve ark., 2001). Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 Da olan ghrelinin yapısı memelilerde bütünüyle benzer değildir (Arvat ve ark., 2000). Yarı ömrü 15-20 dakikadır ve vücut sıvılarıyla dokularda iki formda bulunur. Sıçan, fare ve insanlarda ghrelin geni 5 farklı eksondan (gen parçası) şekillenir. Bu 5 eksonun birleşmesiyle 117 aminoasite sahip molekül ağırlığı 13 kDa olan preproghrelin molekülü meydana gelir. Ghrelin bu yapıdaki 2'nci ve 3'üncü eksondan oluşur (Cassoni ve ark., 2001). Sığır preproghrelininin ise varsayılan amino asit dizisi 116 amino asitten oluşur bu da 27 amino asitli ghrelin içerir (Kita ve ark., 2005).

Ghrelin hormonu ile analogları aminoasit uzunluğuna göre (1-28) ve (1-27) ghrelin olarak 2 tipe, N-terminalindeki 3. amino asit olan serin kalıntısının açılasyonuna göre açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve muhtemel dekenoillenmiş (C10:1) ghrelin olmak üzere dört tipe ayrılır. Ghrelinin 3. pozisyonundaki serin amino asidi bir oktanoil grubu ile açillendiğinde aktif ghrelin (ghrelin 1-28) oluşur (Hosada ve ark., 2000; Hosada ve ark., 2003).

Ghrelin peptidinde oluşan bu açıl modifikasyonları ghrelinin aktivitesi, büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre (GHS-R) bağlanması ve (Hosada ve ark., 2000; Hosada ve ark., 2003) kan beyin bariyerini geçebilmesi için gereklidir. Kojima ve arkadaşları, (2001) monogastrik hayvanlardan farklı olarak des-Gln-14'ün ruminantlardaki tek olgun ghrelin peptid tipi olabileceğini ifade etmiştir. Organizmalarda dolaşımda bulunan ghrelinin sadece yaklaşık %20'si açıl ghrelindir. Proghrelinden geriye kalan 66 amino asitlik C ghrelinden ise ghrelinin antagonisti şeklinde davranan, yine G protein reseptör (GPR) familyasından olan ve GPR39'a bağlanarak etki gerçekleştiren obestatin üretilir (Kojima ve ark., 1999).

2.8.2. Ghrelinin Sentez Yerleri

Vücutta ghrelin üretimiyle ilgili iki alan bulunur. Bunlardan ilki midedeki oksintik bez, ikincisiyse sinirsel hücre gruplarının sinaptik iletimiyle ghrelin salınımının yapıldığı merkezi sinir sistemidir (Bilgin, 2006). Sugino ve arkadaşları, (2003) ghrelin sekresyonunun vagusun kolinerjik nöronları tarafından düzenlendiğini ve kolinerjik aktivitenin koyunlarda ghrelin sekresyonunu baskıladığını bildirmişlerdir.

Ghrelin, sığırların abomasal ve ruminal dokuları tarafından sentezlenir (Gentry ve ark., 2003; Hayashida ve ark., 2001). Genel olarak omurgalı hayvanlarda ghrelinin ana sentez yeri midedir (Nakahara ve ark., 2003). Bilhassa midenin fundus kesimi, pylorise kıyasla daha çok ghrelin sentezler. İmmunohistokimyasal analizler ve doku hibridizasyon testlerinde, gastrik mukozadaki belli alanlarda ghrelin pozitif hücrelerin mevcut olduğu ortaya koyulmuştur (Cassoni ve ark., 2001). Ghrelin sekresyonu midenin fundus bölgesinde oksintik mukozada P/D1 ve X/A benzeri endokrin hücrelerce yapılmaktadır. Bunlardan X/A benzeri endokrin hücreler ghrelin sekresyonunun %80-90'ından sorumludur (Kaiya ve ark., 2001).

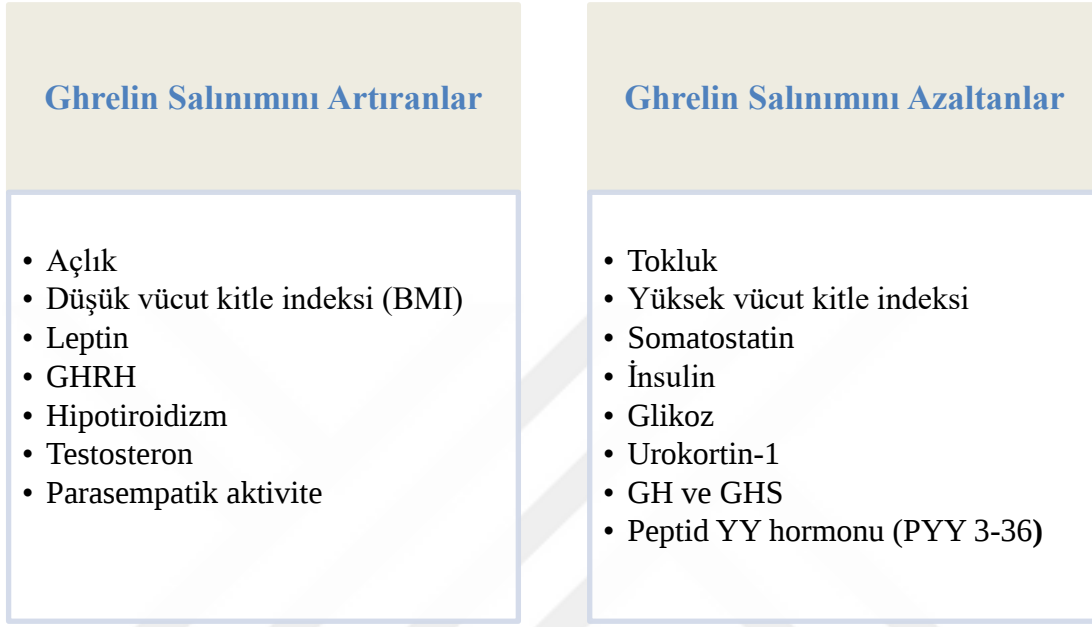
Ghrelin mRNA ekspresyonunun düşük miktarda testis, plasenta, ince bağırsak, hipofiz, pankreas, beyinde olduğu (Bilgin, 2006; Fakı, 2009; İlhan ve Erdost, 2009) ek olarak akciğer, kalp, hipotalamus, (Delporte ve ark., 2013) böbrek glomerulusu, (Mori ve ark., 2000) ve kondrositlerde de ghrelinin üretim ve sekresyonunun yapıldığı ortaya konmuştur (Korbonits ve ark., 2004).

İnsan, rat ve koyunların üreme sistemlerinde yapılan çalışmalar ghrelin ile reseptörünün erkek gonadların bilhassa leydig hücreleri, sertoli hücreleri ve tubuller içersindeki spermatogenik seriyi meydana getiren hücrelerde bulunduğunu göstermiştir. Bunun yanında dişi gonadların primordial ile sekonder foliküllerinde, korpus luteum ve granuloza hücrelerinde ghrelinin mevcut olduğu ortaya konmuştur (Aydın ve ark., 2005; Tena-Sempere, 2005). Ghrelinin sığır oositlerinin in vitro olgunlaşmasına, blastosist verimine ve kalitesine etkileri araştırılmış sonuçta olgunlaşma sürecini hızlandırarak oositler üzerinde belirgin ve doğrudan rol oynadığı belirlenmiştir (Dovolou ve ark., 2014).

Çoğu çalışmada ghrelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı fark görülmemiştir. Buna karşın bazı çalışmalarda dişilerde ghrelin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha fazla bulunduğu da belirtilmiştir (Barkan ve ark., 2003). Fare ve insanlarda gerçekleştirilen çalışmalar ghrelinle yaş arasında negatif bir korelasyonun bulunduğunu ortaya koymuştur (Bellone ve ark., 2002). Gebelik sırasında ilk dönemde ghrelin düzeylerinin yüksekken, ikinci dönemde düşük olduğu bildirilmiştir (Gualillo ve ark., 2001).

Ruminantlarda yaşlanmanın plazma ghrelin konsantrasyonu üzerindeki etkisi de incelenmiş plazma ghrelin konsantrasyonunun doğumdan sonra yaklaşık 600 günlük yaşa kadar yükseldiği ve daha sonra sabit seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (Kita ve ark., 2005). Laktasyon piki döneminde yüksek genetik özellikli Holstein- Friesian ineklerinden alınan örneklerde plazma ghrelin ve büyüme hormonu konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (Sun ve ark., 2011).

Dolaşımdaki ghrelinin büyük çoğunluğunun mideden salındığı, %30'luk kısmının ise ince bağırsak, tükrük bezi ve meme gibi farklı organlardan kaynaklandığı ifade edilmiştir (Dass ve ark., 2000). Ghrelin düzeyine etki eden faktörler Şekil 2.4'de sunulmuştur.



Şekil 2.4. Ghrelin düzeyine etki eden faktörler (Kojima ve ark., 2005).

2.8.3. Ghrelinin Etkileri

Ghrelinin multifonksiyonel özellikte bir peptid olduğu gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda tespit edilmiştir (Caseneuve ve ark., 2002). Ghrelinin başlıca iştah, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve büyüme hormonu salgılamasında anahtar role sahip olduğu bulunmuştur. Bunun yanında kardiyovasküler sistem, otonom sinir sistemi, immun sistem, gastrointestinal sistem, iskelet ve kas sistemi üzerine önemli etkileri olduğu da belirlenmiştir (Kojima ve ark., 1999). Bu etkileri ışığında ghrelin; büyüme hormonu bozuklukları, obezite, gebelikte indüklenmiş hipertansiyon, osteoporosis, postoperatif gastrik ileus, kronik kalp yetersizliği tedavilerinde ve iştah açma gibi birçok alanda klinik kullanım imkanı bulmuştur (Budak, 2012).

2.8.3.1. Ghrelinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Ghrelinin mide üzerinde; gastrik boşalmayı artırıcı, antiinflamatuvar ve asit sekresyonunu düzenleyici etkisi olduğu saptanmıştır. Bunun yanında ince ve kalın bağırsaklar üzerinde; mukoza hasar önleyici etkisi bulunduğu da bildirilmiştir. Ghrelin, her ne kadar gastrik motiliteyi artırıcı etkiye sahipse de kolon üzerinde resptörü az olduğundan kolonun motilitesi üzerine etki gücü net değildir. Fareler ile yapılan çalışmalarda ghrelinin hipotalamus NPY reseptör yolağı ve lumbosakral ghrelin reseptörleri yolu ile kolonik motiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin bu etkilerinden dolayı özellikle gastroparezisi olan hastalarda kullanımı avantajlı gibi görünmektedir fakat biyoyararlanımının az ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır (Müller, 2015).

Ghrelin, mide mukozasının korunmasında rol oynar (Sibilia ve ark., 2003). İntravenöz açıl ghrelin uygulamasının insanlarda mide pH'sını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. İntraperitoneal açıl ghrelin enjeksiyonları ile yapılan tedavinin IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve endojen büyüme hormonu salgılatarak kronik gastroduodenal ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Ceranowicz, 2009). Bu yönüyle ghrelinin klinik olarak stresli hastalarda akut gastrik mukozal lezyonların önlenmesi ve tedavisinde bir potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir (Chen ve Tsai, 2012).

Ghrelin'in gastrokinetik yeteneği kemirgende iyi belgelenmiştir (Ohno ve ark., 2010). Merkezi ve periferik açıl ghrelin enjeksiyonlarının, sıçanlarla (Trudel ve ark., 2002) farelerde besinsel katı ve non-nutrisyonel yarı sıvı maddelerin mideden boşalma hızını artırdığı bulunmuştur (Asakawa ve ark., 2001). Poitras ve arkadaşları (2005), ghrelin analogu RC-1139'un sıçanda güçlü bir gastrokinetik olduğunu, opioid varlığında bile gastrik postoperatif ileusu tersine çevirdiğini belirlemiştir. Başka bir çalışmada da sentetik ghrelin reseptör agonisti olan TZP-101'in sıçanlarda aktif bir gastrokinetik ajan olduğu gösterilmiştir (Venkova ve ark., 2007).

Ghrelinin farelerde, göç edici motor komplekste (MMC) faz-III benzeri kasılmalara neden olduğu bulunmuştur (Zheng ve ark., 2009). İntraserebroventriküler ve intravenöz ekzojen açıl ghrelin uygulamasının, sıçanların duodenumunda açlık motor aktivite paternini indüklediği belirlenmiştir (Fujino ve ark., 2003). Bunun yanında sağlıklı insan gönüllülerinde intravenöz açıl ghrelin infüzyonunun göç edici motor kompleksin erken mide fazı-III'ü indüklediği ve bunun motilin salınması aracılığıyla olmadığı gösterilmiştir (Yin ve Chen, 2006). Motilinden farklı olarak plazma ghrelin seviyelerinde faz-III aktivitesiyle senkronize herhangi bir dalgalanma olmadığı ortaya konulmuştur (Ohno ve ark., 2010).

Açıl ghrelinin sıçanlarda intrinsik kolinerjik nöronlar aracılığıyla duodenum ve jejunumdaki göç edici motor kompleksin döngü uzunluğunu doza bağlı olarak kısalttığı bulunmuştur (Edholm, 2004). Köpeklerde, intravenöz ghrelin enjeksiyonunun, büyüme hormonu salınımını uyarmasına rağmen, sindirim sistemi motor aktivitesini uyarmadığı bildirilmiştir (Ohno ve ark., 2006). Benzer şekilde Kudoh ve arkadaşları, (2009) ghrelinin interdigestif durumda gastrointestinal kasılmaları uyarmadığını bulmuştur. Bu sonuçların kemirgenlerin kullanıldığı çalışmalardan elde edilenlerle farklılık arz ettiği ve bir peptidin etkisinin türden türe değişiklik gösterebileceği ifade edilmiştir (Peeters ve ark., 1980).

2.8.3.2. Ghrelinin N. Vagus Üzerine Etkileri

Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarda sentezlendiği ve bu nöronlara gönderildiği ispat edilmiştir. N. vagusun afferent blokajı periferel ghrelinin neden olduğu açlık hissini ortadan kaldırır. Nöropeptid Y sinirlerinin aktivasyonu ile meydana gelen büyüme hormonu sekresyonuysa vagotomiyle inhibe edilebilmektedir (Le Roux ve ark., 2005). Ghrelin hormonunun, spontan vagal afferent etkiyi azalttığı buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin ve leptin hormonlarının vagal afferent etkiyi artırdığı, ghrelinin beslenmedeki rolünün N. vagus ile zıt olduğu ifade edilmiştir (Arnould ve ark., 2006).

2.8.3.3. Ghrelinin Gıda Alımı Üzerine Etkileri

Ghrelın enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynar ve iştah açıcı etkisi bulunmaktadır (Bilgin, 2006). Ghrelinin iştah üzerindeki etkisi büyüme hormonundan bağımsızdır ve hipotalamusa 3 yolla etki eder bunlar;

1- Ghrelın midede sentezlenerek kan yoluyla arkuat nükleusa ulaşır ve aktif transportla kan beyin bariyerini geçerek iştah üzerine etkir.

2- Periferden salgılanan ghrelın vagal-afferent nöron uçlarında uyarım yapar. GHS reseptör ekspresyonunu sağlayarak vagal etkilerle nükleus tractusa ulaşır ve hipotalamusa etkir (Morton ve Schwartz, 2001).

3- Ghrelın hipotalamusta lokal olarak sentezlenerek arkuat nükleusta bulunan nöropeptid Y, agouti ilişkili peptid (AGRP) ve diğer hücreleri uyarır (Bagnasco ve ark., 2002; Carling, 2004). Ghrelın, nöropeptid Y ve AGRP salgılayan nöronlar üzerindeki leptin etkisini tersine çevirerek leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (Arıca, 2006). İntraserebroventriküler ghrelın uygulaması nöropeptid Y bulunan hücrelerdeki c-Fos protein ekspresyonunu (c-Fos, sinirsel aktivite markırlarından biridir) başlatır. Nöropeptid Y mRNA düzeyini artırır. Periferel ghrelın uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle eder (Bozkurt, 2009).

Hayvanlarda ve insanlarda serum açillenmiş ghrelın konsantrasyonları, açlık koşulları altında artarken, gıda alımından hemen sonra azalır. İntravenöz açıl ghrelın tedavisinin hayvanlarda hem gıda alımını hem de vücut ağırlığını artırdığı belirlenmiştir (Satau ve ark., 2010). Sığırlarda ghrelinin fizyolojik konsantrasyonlarda enjeksiyonunun gıda alımı için harcanan süreyi ve büyüme hormonu düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Bunun yanında plazma ghrelın konsantrasyonunun gıda alımından 4 saat sonra gıda alımı öncesi seviyelere döndüğü gösterilmiştir (Sun ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda erişkin ineklerde gıda alımı öncesi ve sonrası plazma ghrelin konsantrasyonlarında yaklaşık 90 pg'lık bir fark olduğu bu farkın genç buzağılarda çok daha az değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir (Miura ve ark., 2004). Gıda alımı sonrası ghrelin düzeyindeki düşmede midenin gıdalarla dolup gerilmesinden çok glikoz ile kimyasal olarak uyarılmasının etkili olduğu ifade edilmektedir (Nakagawa ve ark., 2002). Ghrelinin bu etkileri yanında gıda alımını kontrol eden diğer hormonlardan obestatin ve kolesistokin gıda alımı sırasında salınarak tokluk hissi verir (Cour ve ark., 2004). Özetle; ghrelin gıda alımını başlatırken obestatin iştahı baskılar, kolesistokinin ise gıda alımını sonlandırır (Cassoni ve ark., 2001). Uzun dönemde ghrelin düzeyi vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Ghrelin vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer (Tritos ve Kokkotou, 2006). Ghrelin salınımı bloke edildiğinde açlık hissi olmaz ve hızla kilo verme gözlenir. Bu yönüyle günümüzde ghrelin ve mimetikleri (Büyüme hormon sekratogogları) kansere bağlı anoreksi-kaşeksi sendromunda etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (Ali ve ark., 2013; Guillory ve ark., 2013). Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanmasını, sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını ve proinflatuar sitokin üretimini azaltır (Tritos ve Kokkotou, 2006). Yapılan çalışmalarda kemirgenlerde kronik ghrelin alımının vücut yağ düzeylerini artırdığı bulunmuştur (Tschop ve ark., 2001). Ghrelinin endokrin etkileri Şekil 2.5'de sunulmuştur.

Hormon Salınımı	Ghrelinin Etkisi
• Büyüme Hormonu (GH) • Prolaktin (PRL) • Kortizol • Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) • Tiroid Stimülan Hormon (TSH) • Luteinleştirici Hormon (LH) • İnsulin • Folikül Stimülan Hormon (FSH)	• Artma • Artma • Artma • Artma • Azalma veya Değişmeme • Azalma veya Değişmeme • Artma veya Azalma • Değişmeme

Şekil 2.5. Ghrelinin endokrin etkileri (İyidoğan, 2007).

2.8.3.4. Ghrelinin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghrelinin çoğu hayvan deneylerinde insülinin salınımını engellediği, pankreas kaynaklı ghrelin blokajının insülin salgısını artırdığı ve diyetle ilgili glikoz intoleransını iyileştirdiği ortaya koyulmuştur (Qader ve ark., 2005). Farklı bir çalışmada 65 dakika boyunca ghrelin infüzyonunun glikozla uyarılan insülin salınımını baskıladığı, sağlıklılarda glikoz toleransında bozulma meydana getirdiği belirlenmiştir (Tong ve ark., 2010).

Yapılan araştırmalar plazma ghrelin ve insülin seviyelerinin negatif korelasyon gösterdiğini fakat bu ters ilişkinin gün boyunca ve hiperinsülinemi süresince karşılıklı olarak değiştiğini ortaya koymuştur (Flanagan ve ark., 2003). Preruminant buzağılarda, plazma insülin konsantrasyonunun bazal seviyelerle karşılaştırıldığında ghrelin enjeksiyonunu takiben 45 dakika düştüğü fakat hiperglisemik bir yanıt gözlenmediği belirlenmiştir. Ghrelin enjeksiyonunun ineklerde, özellikle laktasyondakilerde plazma glikoz konsantrasyonunu artırdığı saptanmıştır. Laktasyondaki ineklerde ghrelin uygulamasına yanıt olarak insülin ve glukagon düzeylerinde geçici bir artış gerçekleştiği görülmüştür. Ghrelinin plazma glikozu, insülin ve glukagon üzerindeki bu etkisinin muhtemelen süt sığırcılığındaki fizyolojik duruma bağlı olabileceği belirtilmiştir. Buna karşın ghrelinin, fizyolojik durumdan bağımsız olarak kortizol sekresyonunu artırdığı da bulunmuştur (Itoh ve ark., 2006).

2.8.3.5. Ghrelinin Antiinflamatuvar Etkisi

İştah ve kilo kaybı; hastalık, yaralanma veya inflamasyon durumlarının en yaygın semptomlarından olup IL-6, IL-1 β , ile TNF- α gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler vasıtasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Kelley, 2003). Bilhassa bu sitokinlerin uzun süre ve aşırı ekspresyonu kaşeksiye sebep olmaktadır. Leptin; sepsis ve farklı inflamasyon durumlarında dolaşım sisteminde seviyesi artan önemli bir proinflamatuvar araçtır. Leptinin monositlerden ve T lenfositlerden IL-6, IL-1 α , IL-1 β ile TNF- α ekspresyonunu doğrudan tetiklediği belirlenmiştir (Dixit, 2004).

Ghrelinin aktive edilmiş monositler, T lenfositler ve periferel kan mononükleer hücreleri tarafından gerçekleştirilen IL-6, IL-1 β , ile TNF- α ekspresyonunu düzenleme yeteneği de araştırılmıştır. İnsanlarda mononükleer hücreler ve T lenfositlerde ghrelinin leptin tarafından indüklenen proinflatuar yanıtları azalttığı bulunmuştur. Ghrelinin immun sistemde keşfedilen antiinflatuar etkisinin hem doza hem de zamana bağlı olduğu (Dixit, 2004) bu yönüyle çeşitli inflamatuvar durumların ve ilişkili anoreksi-kaşeksi sendromlarının tedavisinde olumlu etkileri olabileceği ifade edilmiştir (Deboer, 2007).

Gram negatif bakterilerin hücre duvarından bulunan bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen inflamatuvar anoreksinin, ghrelin verilen farelerde anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Septiste meydana gelen gastrik ileusta ghrelin kullanımının prokinetik etkiler oluşturduğu bulunmuştur (De Winter ve ark., 2004). İnsan inflamatuvar bağırsak hastalığında (Karmiris ve ark., 2006) ve akut hepatitte serum açıl ghrelin düzeylerinin yükseldiği, bu hastalıklarda ghrelinin kompensatuvar rol oynadığı ortaya konmuştur (Toth ve ark., 2009). Ekzojen ghrelin uygulamasının fare ve sıçanlarda deneysel koliti iyileştirdiği ifade edilmiştir (Gonzalez ve ark., 2006; Kontürek ve ark., 2009). *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında da ghrelin düzeyleri araştırılmış bazı kaynaklarda ghrelin düzeylerinin arttığı, bazısında azaldığı rapor edilmiştir. Renal yetmezliğe sahip hastalarda serum ghrelin düzeyinin, olmayanlara göre 2 ile 8 kat yükseldiği bulunmuş, söz konusu artışın ghrelinin fonksiyonu bozulan böbreklerce yıkımlanıp atılamamasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Bunun yanında peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ghrelin düzeylerinin yüksek olduğu da saptanmıştır. Ghrelin üzerine yapılan diğer çalışmalarda, ghrelinin gece uykusunu düzenleyici etkisi olduğu ve bu etkiyi ACTH, kortizol, prolaktin ve leptin düzeylerini etkileyerek sağladığı ifade edilmiştir (Aydın, 2007). Hipotiroidizmin gastrik ghrelin mRNA'sını ve dolaşımdaki ghrelin düzeyini artırdığı buna karşın hipertirioidizmin ghrelin düzeyini azalttığı bulunmuştur (Caminos ve ark., 2002). Tirotoksik hastalarda ghrelin düzeyindeki azalmanın daha belirgin olduğu, antitiroidal tedaviyle normal düzeye çekilebildiği, bundan dolayı hipertirioidizmdeki hiperfajinin nedeninin ghrelin olmadığı öne sürülmüştür (Aydın, 2007).

2.9. Motilin

Motilin, ilk olarak 1971'de domuz bağırsağından izole edilen, (Zhou ve ark., 2019) açlık sırasında, duodenal asidifikasyon sonrası gastrointestinal düz kas kasılmalarını uyarmak için salınan bir hormondur (Chen ve Tasai, 2012). Bağırsak hareketliliğini uyarması dolayısıyla bu ismi almıştır. Üst ince bağırsak mukozal epitelyumundaki enteroendokrin M veya Mo olarak ifade edilen hücrelerinde üretilir. Doğrusal 22 amino asitli bir peptid olup, prepromotilin dizisi 114 amino asitten oluşur. Diğer gastrointestinal peptidler gibi prepromotilin de genel dolaşıma salınmadan önce olgun olan 22 amino asitli forma çevrilir (Guillermo ve ark., 2012).

Keşfedilmesinden bu yana motilin mRNA'sı ve amino asit sekansları maymun, koyun, bildircin, (Zhou ve ark., 2019) insan, sığır, köpek, tavşan ve suncus dahil olmak üzere birçok memelide bulunmuştur (Tsutsui ve ark., 2009). Kemirgen türlerinden sıçan ve farelerde başarılı şekilde motilin komplementer DNA'sı (cDNA) izole edilememiştir. Bundan dolayı hayvanlarda motilin modifiye gen geliştirme çalışmalarında ilerleme gecikmiştir. Sıçan ve fare genomları ile yapılan son çalışmalar motilinle reseptörünün bu türlerde sadece pseudogen olarak var olduğunu (Sakai, 2016), motilinin bu hayvanların gastrointestinal kanalında herhangi bir mekanik tepkiye neden olmadığını göstermektedir. Buna karşın diğer kemirgen türlerinden kobaylarda motilinin gen ekspresyonu olduğu ortaya konmuştur (Kitazawa ve ark., 2019). Bazı kemirgen türlerinde motilinin bulunmamasından dolayı motilin ile ilgili araştırmalar esas olarak köpek gibi büyük hayvanlarla sınırlı kalmıştır (De Smet ve Mitselos, 2009).

2.9.1. Motilin Reseptörleri

1999'da bilinmeyen G proteinine bağlı bir reseptör olan GPR38, motilin için spesifik reseptör olarak tanımlanıp motilin reseptörü (MLNR) olarak adlandırılmıştır. MLNR, motiline karşı yüksek afiniteye sahip yedi transmembrana sahiptir (Samson ve ark., 1984). Motilin, gastrointestinal hareketliliğin düzenlenmesi ve biyolojik işlevini yerine getirmek için bu reseptöre bağlanır (Zhou ve ark., 2019).

Motilin reseptörlerinin sinyal iletim yolu bilinmemektedir. Bununla birlikte, motilin indüklediği reseptör desensitizasyonunda rol alan moleküler ve hücresel mekanizmalar gözlenmiştir. Motilinle stimülasyondan sonra motilin reseptörleri, muhtemelen G proteinine bağlı reseptör (GPCR) kinazlar yoluyla fosforile edilir ve alıcıyı hedef alan β -arrestin 2'nin devreye girmesine yol açar. Motilin reseptörleri esas olarak gastrointestinal kanalda bulunur, ancak kesin lokalizasyonları türlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Motilin temelde duodenal bir hormondur ve enteroendokrin M hücrelerinde lokalizedir. Köpek, domuz, sıçan ve tavşanlarda sindirim kanalının tüm uzunluğu boyunca düşük seviyelerde üretilmektedir (Guillermo ve ark., 2012). Kedi gastrointestinal kanalında, motilin mRNA'sı duodenumda en yüksek, kolonda en düşük düzeydedir ve midede bulunmamaktadır (Xu ve ark., 2003). İnsanlarda motilin reseptör yoğunluğu gastroduodenal bölgede en yüksekken ince bağırsaktan kolona doğru gittikçe azalmaktadır (De Smet ve Mitselos, 2009).

Yapılan çalışmalarda motilin reseptörlerinin hipotalamusta, nodoz ganglionda, merkezi sinir sisteminde, tiroid bezinde ve kemik iliğinde varlığı ortaya konmuştur. Motilin reseptör immunoreaktivitesinin kas hücrelerinde ve miyenterik pleksusta da olduğu ancak mukozal submukozal hücrelerde olmadığı belirtilmiştir (Feighner ve ark., 1999). *Suncus murinus*'ta motilin reseptör gen ekspresyonu akciğerde ve kalpte de bulunmuş bu anlamda motilinin solunum sistemi ile kardiyovasküler sistemde bilinmeyen bir işlevi olabileceği ifade edilmiştir (Sakai, 2016).

Birçok in vitro çalışmada, motilin ile kasılma indüksiyonunun tetrodotoksine dirençli olduğu gözlenmiş ve motilinin kontraktıl etkisinin motilin reseptörü bulunan düz kas hücrelerine doğrudan olduğu ileri sürülmüştür (Ohno ve ark., 2010). Motilini üst ince bağırsakta üreten hücreler, mukozal katmanın kript ve villerinde lokalize olur ancak buradaki kas katında mevcut değildir (Tsutsui ve ark., 2009). Memelilerde motilin üreten hücreler villilerde açık tip hücreler ve kriptlerde kapalı tip hücreler olmak üzere iki tipte bulunur. Yapısal analizler, motilindeki N-terminal amino asidinin tam motilin aktivitesi için gerekli olduğunu göstermiştir (Apu ve ark., 2016).

2.9.2. Motilin Salgısının Düzenlenmesi

Motilin salgısının döngüsel modelini ve motilinin serbest bırakılması için kesin uyarıcıyı düzenleyen mekanizmalar bilinmemekte fakat burada kolinerjik bir sinirsel mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir. Bunun sebebi muskarinik antagonist, atropin, nikotinik antagonist ile heksametoyumun plazma motilinde siklik yükselmeleri önlemesi ve elektriksel vagal stimülasyonun motilin sekresyonuna neden olmasıdır. Ek olarak karbakol ile indüklenen motilin salgısı, heksametonyum tarafından değil atropin tarafından engellenir bu da muskarinik reseptörlerin motilin salgılamasına aracılık ettiği anlamına gelir (Guillermo ve ark., 2012).

Ekzojen motilin uygulamasının, endojen motilin salınımını 5-hidroksitriptamin 3 (5-HT₃) reseptörlerini içeren preganglionik yollar vasıtasıyla ve motilin üreten hücreler üzerinde muskarinik reseptörler aracılığıyla uyardığı gösterilmiştir (Mochiki ve ark., 1996). Bu kapsamda köpeklerde muskarinik-3 (M₃) reseptörlerinin, perfüzyon sisteminde motilin salgılanmasından sorumlu olduğu bulunmuştur (Itoh, 1997).

Duodenumun yanı sıra tiroid bezinin de periferik bir motilin kaynağı olduğu bulunmuş, besin-duodenum ve paraventriküler çekirdek-tiroid eksenlerinin her ikisinin de motilin salınımı yoluyla gastrointestinal motilitede regülatör olarak önemli olduğu belirlenmiştir (Chen ve Tsai, 2012). Yapılan çalışmalarda tiroidektomi uygulanan sıçanlarda düşük plazma motilin konsantrasyonları ve azalmış gastrointestinal faz-III benzeri konsantrasyonlar saptanmıştır. Bu yönüyle paraventriküler çekirdeğin uyarılmasının tiroid bezinde motilin ekspresyonunu tetikleyerek gastrik motiliteyi stimüle edebileceği tersine paraventriküler çekirdek lezyonlarının bu etkileri azaltabileceği ileri sürülmüştür (Guo ve ark., 2011).

2.9.3. Motilin ve Göç Edici Motor Kompleks

Gastrointestinal hareketlilik paternleri açlık ve gıda alımı durumlarında farklılık gösterir (Mondal ve ark., 2011). Bunlardan interdigestif dönemde gastrointestinal motilitede yaklaşık 80-100 dakikalık aralıklarla meydana gelen üç fazdan oluşan düzenli döngüsel bir artış şekillenir (Guillermo ve ark., 2012).

Faz-I; yaklaşık 60-70 dakika süren bir durgunluk dönemidir. Bunun ardından, yaklaşık 20-30 dakika süren, artmış ancak düzensiz motor aktivitenin bulunduğu faz-II dönemi meydana gelir. Faz-II'yi faz-III kasılmaları takip eder. Bu faz yaklaşık 5-10 dakika süren yoğun ve düzenli kasılma aktivitesi ile karakterizedir. Göç edici kontraktil aktivite mide ile alt özofageal sfinkterde başlar ince bağırsaktan aşağı doğru hareket eder. Faz-III distal ince bağırsağa ulaştığında, midede yeni bir faz-III başlatılır (Guillermo ve ark., 2012). Ek olarak bazı literatürlerde MMC elektriksel aktivitesinin 4 fazdan oluştuğu, IV. fazın bir sonraki siklus başlayana kadar aktivitede azalma görülen, Faz-III ve faz I'in iki ardışık siklusu arasında oluşan kısa geçiş fazı olduğu belirtilmektedir (Singh ve Kim, 2000). Yapılan bir çalışmada yenidoğan buzağılarda faz I'in ortalama $175,8 \pm 22,8$ dakika (%51,5), faz II'nin $124 \pm 27,4$ dakika (%36,5) ve faz III'ün $40,3 \pm 6$ dakika (%11,9) sürdüğü belirlenmiştir. Bu buzağılar oral yolla *E. coli* stabil toksin uygulanarak ishal yapılmış sonrasında faz I'in ortalama $92,5 \pm 42,3$ dakika (%27,2), faz II'nin $227,3 \pm 52,5$ dakika (%66,9) ve faz III'ün $20,3 \pm 11,4$ dakika (%6,0) şeklinde değişim gösterdiği bulunmuştur (Roussel ve ark., 1992).

Açlık döneminde ortaya çıkan bu çevrimsel aralıklı peristaltik kasılmalar, barsak içeriğini güçlü bir şekilde ileriye iter, ince barsakları artıklar ve bakterilerden temizler. Gıda alınımı sonrasında göç edici motor kompleks kaybolur. MMC, besin maddelerinin en uygun şekilde emilmesini sağlayan düzenli karıştırıcı ve ileri itici hareketlerle karakterize sindirim motor aktivitesi ile yer değiştirir. Motilin hormonu, boş kalan barsağın motilite paterni olan göç edici motor kompleksin endokrin düzenleyicisi olarak kabul edilir (Poitras ve Peeters, 2008). Yapılan çalışmalarda plazmada endojen motilin seviyesindeki piklerin gastrik faz-III kasılmaları ile yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur.

Ekzojen uygulanan motilinin faz-III benzeri gastrik kasılmalara neden olması ayrıca faz-III kontraksiyonların anti-motilin serumu ya da MA-2029 gibi motilin reseptör antagonistleriyle bozulması motilin hormonunun interdigestif motor kompleksin (IMC) gastrik faz-III aktivitesine katılımını ortaya koymaktadır (Kitazawa ve ark., 2019).

Motilin düzeyleri açlık döneminde her 90-120 dakikada bir periyodik olarak artar. Bu döngüsel salınım gıda alımından sonra kaybolur. Plazma motilinin bu sıklık zirveleri mideden başlatılan duodenuma ve ince bağırsağa göç eden güçlü peristaltik kasılmalarla senkronize edilir (Ohno ve ark., 2010).

Motilinin düzenleyici etkisinin ince bağırsakta değil midede önemli bir rol oynadığı, ince bağırsak geçiş süresi ile plazma motilin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediği ifade edilmiştir (Chen ve Tsai, 2012). Bu kapsamda yapılan çalışmalarda insanlara intravenöz motilin infüzyonunun duodenal bölgedeki faz-III kontraksiyonların zaman aralığını ince bağırsak hareketliliğini etkilemeden kısalttığı belirlenmiştir (Luiking ve ark., 2003). Bunun yanında motilin kaynaklı gastrik kasılmaların kolinerjik, adrenerjik, serotonerjik, opioidderjik ve niterjik sinirler yoluyla gerçekleştiği bildirilmiştir (Mondal ve ark., 2011).

Asidin veya alkalinin duodenuma luminal uygulanması, köpeklerde plazma motilin seviyesini artırır. Karışık bir öğünün yutulması, motilin seviyelerinde düzenli döngüsel artışı önler (Guillermo ve ark., 2012). Motilin salınımındaki durmanın ve göç edici motor kompleksin bozulmasının arkasındaki kesin uyarının mekanizması veya karakteri bilinmemektedir (Nikajima ve ark., 2010). Motilin salınımını bilhassa lipidce zengin gıdaların, gastrik duvarının gerilmesinin ve yüksek asiditedeki gastrik içeriğin duodenuma geçişinin yükselttiği bildirilmiştir. Motilin üzerine diğer gastrointestinal hormonların da etkisi bulunmaktadır. Motilin salınımı gastrin salgılatıcı peptid tarafından uyarılır. Pakreatik polipeptid ve somatostatin tarafından inhibe edilir (Svenningsson ve ark., 2008). Bunun yanında intravenöz sekretin verilmesinin motilin sekresyonunu inhibe ederken, bombesinin motilin salımını uyardığı da bildirilmiştir (Poitras ve ark., 1983).

2.9.4. Motilinin Etkileri

Motilinin birincil fizyolojik rolü, bağırsağın antroduodenal bölgesinde faz-III kasılmalarının uyarılmasıdır. Motilin gıda alımı sonrası bağırsak aktivitesi üzerinde marjinal etkiler uygular (Itoh ve ark., 1976). Motilin reseptör aktivasyonunun temel biyolojik fonksiyonları arasında alt özofagus sfinkterinin (LES) basıncını artırmak, gastrointestinal kanalı temizlemek ve artıkları gidermek için interdigestif motor kompleksi uyarmak da bulunmaktadır (Tablo 2.2) (Sakai, 2016). Bunun yanında motilinin safra kesesi boşalması üzerinde de uyarıcı etkilere sahip olduğu, (Deloose ve ark., 2019) mide ve pankreasta enzim sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Zhou ve ark., 2019).

Motilinin etkileri üzerine yapılan çalışmalarda intravenöz motilin infüzyonunun katı gıdaların ve glikozun mideden boşalmasını hızlandırdığı fakat likid yağın bu kapsamda olmadığı gösterilmiştir (Chen ve Tsai, 2012). Birçok gastrointestinal bozuklukta motilin salımındaki değişimler araştırılmış; (Deloose ve ark., 2019) plazma motilin konsantrasyonun, hipergastrinemik kronik atrofik gastritte yükseldiği, idiyopatik megakolon gibi fonksiyonel bağırsak bozukluğu olan hastalarda motilin salınımının azaldığı bulunmuştur (Feighner ve ark., 1999).

Tablo 2.2. Motilinin bazı türlerde biyolojik etkileri (Sakai, 2016).

Bölge	İnsan	Köpek
LES	LES Basıncı ↑	LES Basıncı ↑
Safra Kesesi	Boşalma ↑	-
İnce Barsak	Faz III MMC ↑	Faz III MMC ↑
Kalın Barsak	Transit etki ↑ /Etki yok	Transit etki ↑
Mide	Yağlı içerik boşalması ↓	Sıvı Boşalması ↑
	Glikoz solüsyon boşalması ↑	Faz III MMC ↑
	Faz III MMC ↑	

(LES: alt özofagus sfinkteri, MMC: Göç edici motor kompleks)

Bazı araştırmalarda konstipasyonu olan erişkin hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, açlık ve tokluk plazma motilin düzeyinde değişiklik olmadığı bulunmuştur (Penning ve ark., 2000). Buna karşın erişkin konstipe hastalarda motilin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde azaldığı da bildirilmiştir (Aydın ve ark., 2010). İntravenöz uygulanan motilinin insanlarda rektum hacmini ve kompliansını artırdığı, rektal duyumda bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (Sanger ve Furness, 2016).

Gebelerde ve idiyopatik gastroparezi olan hastalarda plazma motilin düzeylerinin azaldığı, (Sjolund ve ark., 1986) buna karşın Zollinger-Ellison sendromlu, (Chiang ve ark., 1990) normal bağırsak hareketliliğine sahip cerrahi hastalarda, irritabl bağırsak sendromlu, (IBS) ve infantil kolik olan hastalarda plazma motilin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Fujimoto ve ark., 1982). Ciddi pankreas yetersizliği durumunda motilin düzeylerinde anormal dalgalanmalar meydana geldiği görülmüştür. Enfeksiyöz diyare hastalarında açlık ve tokluk motilin seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği, ek olarak hipermotilineminin genellikle ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve tropik emilim bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sakai, 2016).

Ekzojen motilinin klinik olarak postvagotomik gastroparezi tedavisinde kullanılabileceği (Janssens ve ark., 1990; Mozwecz ve ark., 1990) ayrıca motilinin izole kolon düz kas hücrelerinin kontraksiyonlarını uyarıp kolonun itici hareketliliğini artırabileceği ifade edilmiştir (Hasier ve ark., 1990). Bunun yanında motilinin köpeklerde, kolinerjik ve kolinerjik olmayan yolların aracılık ettiği sindirim kanalı kan akışını uyardığı bulunmuştur (Jin ve ark., 2002). Kanatlı hayvanlarda motilin üzerine yapılan çalışmalarda tavuk gastrointestinal kanalında motilinin hem nöral hem de direkt düz kaslar yoluyla doza bağlı şekilde kasılmalara neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bıldırcınlarda motilinin memelilerdeki gibi gastrointestinal kontraksiyonların ana uyarıcısı olduğu fakat etkisinin ince bağırsak ve proventrikulusta farklı olduğu ifade edilmiştir (Apu ve ark., 2016).

2.9.5. Motilin Agonistleri ve Antagonistleri

Motilinın gastrointestinal hareketliliği d zenlenlemedeki rolleri dolayısıyla sindirim kanalı motilite bozukluklarının tedavi stratejilerinde kullanılmak üzere motilin reseptör agonistleri ve antagonistleri geliştirilmiştir (Mccallum ve Cynshi, 2007a). Bunlardan makrolid bir antibiyotik olan eritromisin ve motilidler olarak bilinen bir grup motilin agonisti motilinın eylemlerini taklit etmektedir (Guillermo ve ark., 2012).

Eritromisin buzağı ve erişkin ineklerde etkili şekilde kullanılan prokinetik bir ajan olup, (Wittek ve ark., 2004) sağlıklı buzağılara kg canlı ağırlığa 8.8 mg dozda/kas içi verilmesinin abomazum boşalma hızını artırdığı bulunmuştur (Constable ve ark., 2006; Wittek ve Constable, 2005). Bunun yanında mide boşalması geciken diğer hasta gruplarında da (diyabet, vagotomi, kronik intestinal ps doobstruksiyon, prematurite, skleroderma, anoreksi nervoza) motilin ve eritromisin kullanımının mide boşalma hızını artırdığı saptanmıştır. Motilin ve eritromisinin mideye benzer şekilde ince barsak ve safra kesesi motilitesi üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (Hirabayashi ve ark., 2009). İdiopatik konstipasyonu olan bu nedenle kolektomi yapılmış erişkinlerin kolon kas lifi örneklerinde motilin ve eritromisinin kontraktileti artırıcı etkileri belirlenmiştir (Chieppa ve ark., 2000).

Bazı farmasötik şirketler antibiyotik aktivitesi olmayan fakat motilin resept rlarına kuvvetli afiniteye sahip eritromisin türevi motilin benzeri makrolidler (motilidler)  retmiştir. İlk geliştirilen ilaçlardan EM-523, EM-574 ve ABT229 farklı nedenlerden dolayı tedavi çalışmalarında başarısız olmuş, bir süre sonra 2. nesil bileşikler geliştirilmiştir. Atilmotin, motilinın N-terminal bölgesi ve biyolojik aktivitesine dayanarak, etki eden C-terminal ucundan yoksun sentetik motilin analogudur. Yapılan çalışmalarda etkisinin zayıf ve sadece ilk 30 dakika olduğu tespit edilmiştir (Sakai, 2016). Atilmotinin sağlıklı gönüllülerde denendiği bir çalışmada intravenöz olarak verilmesinin katı ve sıvı gıdaların mideden boşalma hızını artırdığı, ince barsak ile kolonik geçişte önemli bir etkisi olmadığı, dikkat çekecek klinik yan etkiler gözlenmediği bildirilmiştir (Poitras ve Peeters, 2008).

Mitemcinal; (GM-611) aside dirençli, peptid olmayan aktif bir motilin agonistidir. Gecikmiş gastrik boşalma ve geçiş bozukluklarının tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (De Smet ve Mitselos, 2009). *Suncus murinus* ve insanlarda mitemcinal ile eritromisinin motilin gibi faz-III benzeri kasılmalar oluşturduğu (Sakahara ve ark., 2010), diyabetik hastalarda gastrik boşalma güçlüğüyle ilgili semptomları iyileştirdiği saptanmıştır (Mccallum ve Cynshi, 2007b; Saffar ve ark., 2019). Motiline benzer şekilde, köpeklerde intravenöz mitemcinal uygulanması interdigestif ve digestif gastroduodenal motor aktiviteyi uyarmış, bu etki motilin reseptör antagonisti GM-109 tarafından bloke edilmiştir (Ozaki ve ark., 2007). Rhesus maymunları üzerinde yapılan bir çalışmada oral yolla verilen mitemcinalin, asetaminofenin (parasetamol) gastrik boşalmasını hızlandırdığı belirlenmiştir (Yogo ve ark., 2008).

Motilin ve agonistlerinin kolon motilitesi üzerine etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Köpeklere mitemcinal verildiğinde kolon motilitesinin ve dışkılama sayısının arttığı saptanmıştır (Hirabayashi ve ark., 2009). Tavşanlara motilin reseptör agonistleri verilmesiyle kolinerjik motor fonksiyonda artış şekillendiği, defekasyonun stimüle olduğu gösterilmiştir (Haricharan ve Georgeson, 2008). Motilin antagonistlerinden birisi güçlü bir yarı sentetik makrosiklik peptidomimetik TZP-201 olup enfeksiyöz hastalıklar, irritabl barsak sendromu ile kanserle ilişkili çeşitli orta ve şiddetli ishal tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Preklinik çalışma verileri köpeklerde TZP-201'in kemoterapinin neden olduğu diyarede oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Oral olarak aktif bir motilin reseptör antagonisti olan MA-2029'un motilin kaynaklı gastrointestinal motiliteyi bazal gastrointestinal tonus ve gastrik boşalma oranını etkilemeden inhibe ettiği saptanmıştır (Sakai, 2016).

İnsan kolon kas lifi örneklerine motilin ve eritromisin verildiğinde belirgin olarak artan kas kasılmalarının, bir diğer motilin antagonisti olan OHM-11526 verildiğinde ortadan kalktığı bulunmuştur (Assche ve ark., 2001). Feng ve arkadaşları, (2007) farede bazomedial amigdala nükleusuna motilin mikroyenjeksiyonu yaparak mide kasılmalarının arttığını, motilin antagonisti GM-109'un ise zıt etkiyerek kasılmaları azalttığını ortaya koymuştur.

2.10. Ghrelin ve Motilin Çalışmaları

Motilin ve ghrelin prekürsörleri, amino asit dizilerinde neredeyse %50 benzerlik paylaşır. Bu yapısal benzerliklerine dayanarak, her iki peptidin yeni motilin-ghrelin peptid ailesinin üyeleri olduğu (Poitras ve Peeters, 2008) ve reseptörleri ile çapraz reaksiyona girebileceğini belirtmiştir (Peeters, 2003). Prokinetik ilaçların; gastrointestinal kanal düz kas kontraksiyonlarını artırmasından ve gastrointestinal kanaldan gıda geçişini hızlandırmasından dolayı gastrik, pilorik ve ince barsak hareketlerinin restorasyonuna, düzenlenmesine, uyarılmasına katkı sağlayabileceği, abomazumdaki atoninin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği belirtilmektedir (Engin ve Sevinç, 2016).

Üst gastrointestinal kanalda sentezlenen ghrelin ve motilin hormonları motilite üzerinde prokinetik aktiviteye sahiptir ayrıca yüksek doz motilin ve düşük doz ghrelin uygulamasının büyüme hormonu salınımını uyardığı da rapor edilmiştir (Ohno ve ark., 2010). Memelilerde ghrelin ve motilin; iştah ve gastrointestinal motiliteyi uyarır, enerji homeostazının düzenlenmesine katkıda bulunur (Kitazawa ve Kaiya, 2019). Çoğu gastrointestinal peptid düzeyleri gıda alımından sonra artarken, motilin ve ghrelin gıda alımı sonrası azaldığı bilinen tek hormonlardır (Poitras ve Tomasetto, 2009).

Ghrelin mimetikleri ve motilin agonistleri gastrointestinal hipomotilite bozukluklarını tersine çevirmek için geliştirilmektedir (Chen ve Tsai, 2012). Motilinin etkisi sınırlıdır fare ve sıçan gibi bazı kemirgen türleri motilin peptidi ve reseptörü içermez (Kitazawa ve Kaiya, 2019). Buna karşın ghrelin, sıçan (Fujino ve ark., 2003) ve farelerde (Zheng ve ark., 2009) gastrik kasılmayı uyarır. Bir GHS-R1a antagonistinin, farelerde IMC'yi zayıflattığı bildirilmiştir. Bu durum motilinin bulunmadığı kemirgenlerde ghrelinin, gastrointestinal hareketlilikte motiline bir alternatif olarak görev aldığını gösterir (Kuroda ve ark., 2015; Mondal ve ark., 2012; Suzuki ve ark., 2012).

Ghrelin özofagusa etkilerinin incelendiği çalışmalarda; tavuklarda açıl ghrelinin invitro olarak özofagial kontraksiyonları orta derecede indüklediği bulunmuştur (Kitazawa ve ark., 2007). Buna karşın sıçanlarda açıl ghrelin, des-açıl ghrelin ve obestatinin in vitro olarak alt özofageal sfinkter motilitesi üzerinde doğrudan etkisi olmadığı ortaya konmuştur (Chen ve Huang, 2011). Ghrelinin aksine, motilinin özofagus hareketliliği üzerine etkileri daha kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Motilinin tavşanlarda alt özofagus sfinkterinde göç edici motor kompleksi ve kasılmaları indüklediği, bu kasılmaların atropin, fentolamin, difenhidramin ile in vitro tetrodotoksin pretedavisıyla antagonize edildiği ya da zayıflatıldığı gösterilmiştir (Kohjitani ve ark., 1996).

Sığırlarda gastrointestinal motilite üzerine yapılan çalışmalarda sağ ve sol abomasum deplasmanlı sığırlarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum ghrelin, motilin ve gastrin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı buna karşın leptin düzeyinde önemli ölçüde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ek olarak sağ ve sol abomasum deplasmanlı gruplar arasında da serum ghrelin, motilin, gastrin ve leptin konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir. Buradaki serum ghrelin, motilin ve gastrin konsantrasyonlarındaki artışların, yer değiştirmiş ve/veya çıkış tıkanıklığındaki gastrik boşalmayı artırmak için gastrointestinal motilite hormonlarının aktivasyonu sonucu olduğu, bunun yanında serum ghrelin konsantrasyonlarındaki artışın abomasum deplesmanında görülen anoreksiye de bağlanabileceği ifade edilmiştir (Öztürk ve ark., 2013).

Ghrelin, motilin ve reseptör agonistleri yeni ilaçların geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahiptir. Örneğin, ghrelin/motilin ile ilişkili peptidlerin klinik uygulaması üst gastrointestinal endoskopi veya kolonoskopiden önce üst gastrointestinal sistemi ve kalın bağırsağı etkili bir şekilde temizlemede umut vericidir. Ghrelin ve motilinin beaglelarda birbirini etkilediği ve düzenlediği ifade edilmiştir. Köpeklerde plazma açıl ghrelin düzeyindeki artış gastrik sindirimsel göç edici kasılmaları sonlandırıp plazma motilin seviyesini azaltırken, motilin infüzyonu mide ile duodenumun faz-III kasılmalarını indükler, açıl ghrelin'in plazma konsantrasyonunu azaltır (Ogawa ve ark., 2012).

Ghrelin mimetikleri gastrointestinal hipomotilite bozukluklarının tedavisinde motilin agonistleriyle benzer bir potansiyele sahip olup, onların iştahı ve yağlanmayı artıran etkileri pozitif enerji dengesi ve vücut ağırlığı artışıyla sonuçlanır. Bu anlamda ghrelin mimetiklerinin kansere bağlı anoreksi/kaşeksi tabloları, kemoterapi sonrası semptomlar ve romatolojik hastalıkları tedavi etmek için faydalı olabileceği belirtilmiştir (Chen ve Tsai, 2012). Bunun yanında ghrelinin postoperatif, septik veya yanık sonrası ileusun tedavisinde hatta modern diyetin neden olduğu metaflamasyon ile mücadelede motilinden üstün olduğu saptanmıştır (Chen ve Inui, 2012).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini Burdur yöresindeki süt sığırı işletmelerinde bulunan ve MAE Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kliniğine getirilen farklı ırklardan 1-20 gün yaş aralığındaki toplam 70 neonatal buzağı (31 simental, 39 holstein) oluşturdu. Bu hayvanlardan enteritli olan 50 buzağı deney grubunu, Burdur yöresindeki süt sığırı işletmelerinden muayene edilerek sağlıklı olduğu tespit edilen 20 buzağı kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen neonatal buzağılar olarak 4 gruba ayrıldı. Bu gruplardan; klinik ve laboratuvar muayeneleri yönünden sağlıklı olduğu belirlenen kontrol grubu buzağılar 1. grup (n:18), ishal görülen ancak metabolik asidoza sahip olmayan buzağılar 2. grup (n:13), hafif-orta şiddette metabolik asidozlu buzağılar 3. grup (n:15), şiddetli metabolik asidozlu buzağılar 4. grup (n:16) olarak tanımlandı. Bu gruplandırmanın yanında deney (dişi n:18, erkek n:26) ve kontrol grubu (dişi n:11, erkek n:7) buzağılar ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırılabilmesi amacıyla 2 gruba ayrıldı (Tablo 4.14, 4.15). Deney grubu buzağılar ghrelin ve motilin düzeylerinin yaşa göre karşılaştırılabilmesi için 8 günden küçük buzağılar (n:39) ile 8 gün ve üzeri yaştaki buzağılar (n:23) şeklinde 2 gruba ayrıldı (Tablo 4.16). ELİSA ölçümleri esnasında bazı kuyucuklarda ELİSA reader cihazı tarafından okuma hatası belirlendi. Bu örnekler incelendiğinde hemolizli ve/veya lipemik olduğu saptandı bu nedenle kontrol grubundan 2 adet, çalışma grubundan 6 adet olmak üzere toplam 8 buzağı çalışmadan çıkarıldı.

3.1.2. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması

Araştırmaya dahil edilen hayvanların hemogram, rutin biyokimya, kan gazı ve hormon analizleri için kan örnekleri son beslenmesinden 2 saat süre geçen hayvanlardan tedavisi yapılmadan önce *vena jugularisten* alındı. Serum analizleri için 10 ml'lik aktivatör jelli tüp, hemogram analizi için 3 ml'lik K₃EDTA'lı tüp, kan gazı analizi için heparinli enjektör kullanıldı.

Kan gazı analizleri hemen, hemogram analizleri 30 dakika içerisinde yapıldı. Biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla alınan kanlar oda sıcaklığında 15 dakika bekletilip 5000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilip serumları çıkarıldı ve analizler yapılana kadar -20 derecede muhafaza edildi. Daha sonra serum örneklerinin ghrelin ve motilin ölçümleri gerçekleştirildi. Dışkı örnekleri buzağların rektumundan uygun şekilde alınarak saklama kabına konuldu. Alınan taze dışkı örneklerine bekletilmeden hızlı fekal immunokromatografik test kitleriyle bakıldı. Bu testle 5 hastalığa yönelik etkenlerin (*Cryptosporidiosis*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* K 99-F5, *Rotavirus* ve *Coronavirus*) 10 dakika içerisinde sonuçları tespit edildi. Belirlenen etkenlere yönelik Veteriner hekimlere tedavi protokolleri konusunda önerilerde bulunuldu.

3.1.3. Klinik Muayeneler ve Skolama

Çalışmaya dahil edilen buzağlara ait anemnez bilgileri (cinsiyetleri, yaşı, ishal olup olmadığı, ishalse ne kadar süredir ishal olduğu v.b.) alındı. Hayvan materyalinin incelenmesinde bazı araştırmacıların (Dewell, 2016; Priestleyve ark., 2013; Smith, 2009; Treftz, 2012b) klinik skorlandırmada kullandıkları parametreler bir araya getirilerek çalışmamıza en uygun skorlandırma tablosu oluşturuldu (Tablo 3.1) ve klinik bulgular buna göre değerlendirildi (Tablo 4.4, Tablo 4.5). Klinik skorlamada; dehidrasyon şiddeti, göz küresi çöküklüğü, deri elastikiyeti, ayakta kalabilme, emme refleksi, palpebral refleks ve dışkı skoru parametreleri değerlendirildi.

Tablo 3.1. Neonatal buzağları değerlendirmede kullanılan skor tablosu (Dewell, 2016; Priestleyve ark., 2013; Smith, 2009; Treftz, 2012b).

Skor Puanı	Dehidrasyon	Göz Küresi Çöküklüğü	Deri Elastikiyeti	Ayakta Kalabilme Duruş	Emme Refleksi	Palpebral Refleks	Dışkı Skoru
1	<5%	Normal	<1 sn	Normal, Uyanık, Aktif	Güçlü şekilde var	Göz kapakları derhal ve tamamen kapanmakta	Normal
2	6%–8% (Hafif)	2–4 mm	1–2 sn	Depresif, Sakin, Uyuşuk	Zayıf	Hemen kapanmakta ancak tamamen değil	Yarı katı macun kıvamında
3	8%–10% (Orta)	4–6 mm	2–5 sn	Yardımla ayakta durabiliyor, Sternal duruş	Yok	Geç kapanmakta ve tamamen değil	Hafif sulu, olduğu yerde kalmakta
4	10%–12% (Şiddetli)	6–8 mm	5–10 sn	Ayakta Duramıyor, komatöz, Lateral Yatış		Yok, hiç kapanmamakta	Olduğu yerde kalmayacak şekilde sulu akışkan
5	>12%	8–12 mm	>10 sn				

3.2. Yöntem

3.2.1. Hematolojik Analizler

İncelenen buzağların *vena jugularisinden* uygun şekilde 3 ml K₃EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinin total lökosit, eritrosit, hematokrit, lenfosit, monosit, granülosit parametreleri kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet Diatron MI, Macaristan) ölçüldü.

3.2.2. Biyokimyasal Analizler

Kontrol ve deney grubu neonatal buzağların biyokimyasal analizleri için 10 ml'lik clot aktivatör jelli tüpe *vena jugularisten* uygun şekilde alınan kanların serum kreatinin, kan üre nitrojen (BUN), glikoz, total protein, albümin, potasyum, kalsiyum ve gama glutamil transferaz düzeyleri otoanalizatörde (Gesam Chem 200/Italy) ölçüldü.

3.2.3. Kan gazı Analizleri

Çalışmada kullanılacak kontrol ve deney grubu yeni doğan buzağların *vena jugularisinden* uygun şekilde alınan heparinli kan örneklerinde pH, bikarbonat, baz fazlalığı, total karbondioksit ve laktat parametrelerinin ölçümü kan gazı analizatöründe (Abaxis İ-STAT Alinity/Abbott, ABD) yapıldı.

3.2.4. Dışkı Analizleri

Hayvan materyalini oluşturan kontrol ve deney grubu buzağların rektumundan alınan taze dışkı örneklerine bekletilmeden prosedürüne uygun şekilde hızlı immunokromatografik test kitleriyle (Biox Diagnostic B/S/G Diarrhea5, Belçika) bakıldı. *Cryptosporidiosis*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* (K 99-F5), *Rotavirus* ve *Coronavirus* olmak üzere 5 hastalığa yönelik etkenler 10 dakika içerisinde tespit edilerek sonuçlar kayıt altına alındı.

3.2.5. Hormon Analizleri

Kan serumlarının ghrelin (MyBioSource Bovine Ghrelin ELİSA Kit, MBS7606009, ABD) ve motilin (MyBioSource Bovine Motilin ELİSA Kit, MBS737881, ABD) hormon düzeyleri ticari sığır spesifik ELİSA kitleriyle, hazırlık aşamaları talimatlara uygun şekilde yapıp ELİSA-Reader'da (Thermo Scientific, Multiskan Go, ABD) değerlendirildi (Şekil 4.4).

3.2.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucu toplanan verilerden parametrik özellik gösteren ghrelin, motilin hormon düzeyleri ile hemogram, biyokimya ve kan gazı parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı ek olarak ikiden fazla grup içeren veriler arasındaki farklılıkların ortaya konmasında One Way Annova (Post Hoc Multiple Comparison: Bonferroni) testi kullanıldı. İkili gruplar arasındaki farkların ortaya konmasında Independent-Samples T testi gerçekleştirildi.

Klinik skor parametreleri yönünden verilerinin toplanmasında kullanılan ölçek türü nominal ve ordinal olduğundan, parametrik özellik göstermediğinden dolayı gruplar arasındaki farkların ortaya konmasında non parametrik testlerden Kruskal Wallis analizi (Post Hoc Multiple Comparison: Tamhane's T2) yapıldı ayrıca veri grupları arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman's rho correlation analizi gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında farkların ortaya konmasında $p < 0,05$ düzeyi önem sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 25.0 (Windows için) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Yapılan çalışmada deney grubu 44 neonatal ishali buzağının 26'sının erkek, 18'inin dişi, kontrol grubunu oluşturan 18 sağlıklı buzağının 7'sinin erkek, 11'inin dişi olduğu ayrıca incelenen hayvanların 28'inin simental, 34'ünün holstein ırkı olduğu saptandı. Deney grubu buzağlarda yaygın olarak görülen klinik bulguların; değişken derecelerde vücut ısısı, çevreye ilgi azalması/olmaması, kalp atım sayısında artış/azalış, göz küresinin orbitaya çökmesi, depresyon, emme refleksinin azalması/olmaması, deri elastikiyetinin azalması, kapillar dolum zamanının uzaması, soluk mukoz membranlar, ekstremitelerde soğuma, solunum sayısında artış olduğu görüldü. Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağların (3. grup) 3'ünde lateral, 4'ünde sternal yatış, şiddetli metabolik asidozlu buzağların da (4. grup) 15'inde lateral, 1'inde sternal yatış tespit edildi (Şekil 4.1). Kontrol ve deney grubu buzağların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1'de, klinik muayene bulguları, klinik skor parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları (Mean±StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup
Yaş/Gün	13,61±7,12	13,00±5,19	11,73±4,65	7,62±4,30
Cinsiyet Dağılımları	11 Dişi 7 Erkek	6 Dişi 7 Erkek	8 Dişi 7 Erkek	4 Dişi 12 Erkek

1. Grup; Sağlıklı buzağlar, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağlar, 3. Grup; Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağlar, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağlar.

Kontrol ve deney grubu buzağuların klinik bulguları karşılaştırıldığında; vücut ısı (p<0,001) ve solunum sayısı (p<0,05) yönünden kontrol ile deney grubu buzağular arasında farklılığın anlamlı olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki buzağuların vücut ısılarının, deney grubundaki buzağuların ise solunum sayılarının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol ve deney grubu buzağuların klinik bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
Vücut Isısı (°C)	38,28±0,27	37,48±0,80	0,000
Solunum (dk)	27,28±5,66	31,40±5,52	0,010
Kalp atım sayısı (dk)	113,27±10,54	113,02±17,19	0,954

Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların klinik bulguları karşılaştırıldığında; vücut ısıları yönünden 1. grup ile 2. grup ve 2. grup ile 3. grup dışındaki gruplar arasında farklılığın önemli olduğu (p<0,01) görüldü. Solunum sayıları yönünden sadece 1. grup ile 3. grup arasında istatistiksel farklılık olduğu (p<0,05) bulundu. Kalp atım sayıları yönünden kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların klinik bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
Vücut Isısı (°C)	38,28±0,27 ^a	38,07±0,34 ^{ab}	37,85±0,48 ^b	36,65±0,60 ^c	0,000
Solunum (dk)	27,28±5,66 ^a	29,30±4,55 ^{ab}	34,06±5,41 ^{bc}	30,62±5,65 ^{ac}	0,007
Kalp atım sayısı (dk)	113,27±10,54 ^a	117,15±13,01 ^a	118,06±7,93 ^a	104,93±23,30 ^a	0,071

* Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.
1. Grup; Sağlıklı buzağular, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağular,
3.Grup;Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağular, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağular.



Şekil 4.1. Farklı derecede dehidre neonatal enteritli buzağların klinik görünüşleri.

Kontrol ve deney grubu buzağların klinik skor parametreleri karşılaştırıldığında; dehidrasyon şiddeti, göz küresi çöküklüğü, deri elastikiyeti, ayakta kalabilme, emme refleksi, palpebral refleks ve dışkı skor ortalamalarının deney grubu buzağlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ($p<0,01$) yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrol ve deney grubu buzağuların klinik skor bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri (Pearson Chi-Square)
Dehidrasyon Şiddeti	1,0±0	2,90±1,70	0,000
Göz Küresi Çöküklüğü	1,0±0	3,13±1,50	0,000
Deri Elastikiyeti	1,0±0	3,25±1,49	0,000
Ayakta Kalabilme	1,0±0	2,61±1,31	0,000
Emme Refleksi	1,0±0	2,15±0,80	0,000
Palpebral Refleks	1,0±0	2,40±1,26	0,000
Dışkı Skoru	1,0±0	3,29±0,90	0,000

Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların klinik skor parametreleri karşılaştırıldığında; dehidrasyon şiddeti ve ayakta kalabilme yönünden 1. grup ile 3. grup, 1. grup ile 4. grup, 2. grup ile 3. grup ve 2. grup ile 4. grup arasında farklılığın ($p<0,001$) önemli olduğu bulundu. Göz küresi çöküklüğü ve deri elastikiyeti yönünden tüm gruplar arasında farkın anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Emme refleksi ve palpebral refleks yönünden 1. grup ile 3. grup, 1. grup ile 4. grup, 3. grup ile 4. grup ve 2. grup ile 4. grup arasında istatistiksel farklılığın anlamlı ($p<0,001$) olduğu belirlendi. Dışkı skoru yönünden 1. grup ile 3. grup, 1. grup ile 4. grup ve 2. grup ile 4. grup arasında istatistiksel farklılığın önemli ($p<0,001$) olduğu tespit edildi (Tablo 4.5).

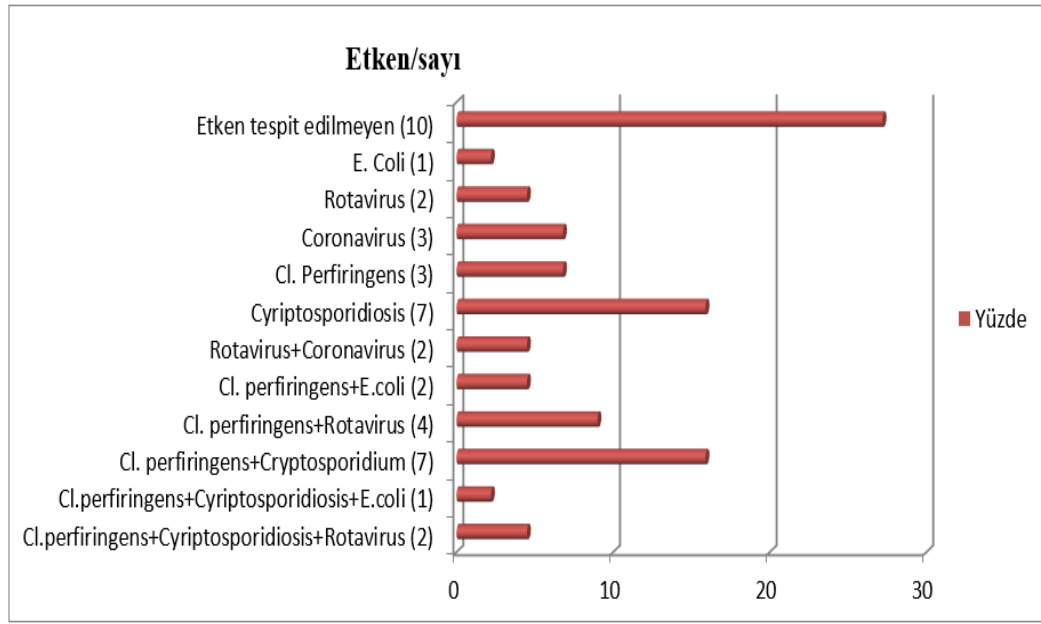
Tablo 4.5. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların klinik skor bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
Dehidrasyon Şiddeti	1,0±0 ^a	1,15±0,37 ^a	2,46±1,12 ^b	4,75±0,77 ^c	0,000
Göz Küresi Çöküklüğü	1,0±0 ^a	1,46 ±0,51 ^b	2,80±0,94 ^c	4,75±0,57 ^d	0,000
Deri Elastikiyeti	1,0±0 ^a	1,61±0,50 ^b	2,93±0,96 ^c	4,87±0,34 ^d	0,000
Ayakta Kalabilme	1,0±0 ^a	1,23±0,43 ^a	2,40±1,12 ^b	3,93±0,25 ^c	0,000
Emme Refleksi	1,0±0 ^a	1,46±0,51 ^{ab}	2,00±0,75 ^b	2,87±0,34 ^c	0,000
Palpebral Refleks	1,0±0 ^a	1,15±0,37 ^{ab}	2,06±0,96 ^b	3,75±0,44 ^c	0,000
Dışkı Skoru	1,0±0 ^a	2,76±1,09 ^{ab}	3,26±0,88 ^{bc}	3,75±0,44 ^c	0,000

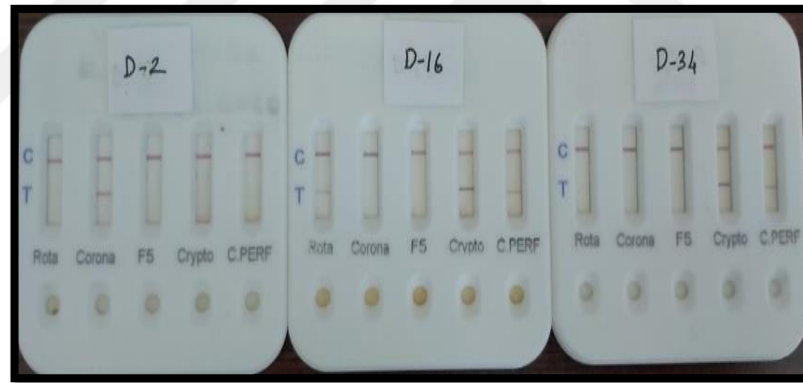
*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c,d) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. 1. Grup; Sağlıklı buzağlar, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağlar, 3.Grup;Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağlar, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağlar.

4.2. Dışkı Analiz Bulguları

Sunulan çalışmada deney grubu buzağlara yapılan hızlı fekal immunokromatografik testler sonucu buzağların 3'ünde sadece *Cl. perfringens*, 7'sinde sadece *Cryptosporidiosis*, 1'inde sadece *E. coli*, 2'sinde sadece *Rotavirus* ve 3'ünde sadece *Coronavirus* belirlendi. İki etken tespit edilen buzağların 7'sinde *Cl. perfringens* + *Cryptosporidium*, 2'sinde *Cl. perfringens* + *E. coli*, 4'ünde *Cl. perfringens* + *Rotavirus*, 2'sinde *Rotavirus* + *Coronavirus* belirlendi. Üç etken tespit edilen buzağların 1'inde *Cl. perfringens* + *Cryptosporidium* + *E. coli*, 2'sinde *Cl. perfringens* + *Cryptosporidium* + *Rotavirus* birlikte görüldü. Ayrıca 10 buzağda 5 hastalık yönünden herhangi bir etkene rastlanmadı (Şekil 4.2, 4.3).



Şekil 4.2. Deney grubu buzağlarının dışkısında tespit edilen etkenlerin sayı ve yüzdeleri.



Şekil 4.3. Neonatal enteritli bazı buzağlarının fekal immunokromatografik test sonuçlarının pozitif görünüşleri.

4.3. Hematolojik Bulgular

Kontrol ve deney grubu buzağlarının hemogram bulguları karşılaştırıldığında; deney grubu buzağlarının total lökosit, granülosit ve monosit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0,05$) olduğu belirlendi. Lenfosit, eritrosit ve HCT düzeyleri yönünden kontrol ve deney grubu buzağları arasında istatistiksel bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol ve deney grubu buzağuların hemogram bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
WBC (x ^{9/l})	8,56±1,99	11,54±6,77	0,010
LYM (x ^{9/l})	5,33±1,22	5,40±2,20	0,863
MID (x ^{9/l})	0,14±0,16	0,37±0,39	0,003
GRA (x ^{9/l})	3,27±1,44	5,95±5,18	0,003
RBC (x ^{12/l})	7,58±0,62	8,10±1,69	0,087
HCT (%)	28,81±3,74	30,66±8,15	0,577

WBC; Total lökosit, MID; Monosit, LYM; lenfosit, RBC; Eritrosit, GRA; granülosit, HCT; Hematokrit.

Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların hemogram bulguları karşılaştırıldığında; total lökosit ve granülosit düzeyleri yönünden sadece 1. grup ile 4. grup arasında istatistiksel farklılık ($p<0,05$) bulundu. Lenfosit, monosit, eritrosit ve HCT düzeyleri yönünden dört grup arasında istatistiksel bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.7). İkinci grup buzağuların 1'inde, 3. grup buzağuların 6'sında, 4. grup buzağuların 10'unda değişken derecelerde lökositoz olduğu saptandı. Üçüncü ve 4. grup 1'er buzağıda şiddetli lökopeni olduğu, lökosit sayısındaki artış ve azalışların genel olarak granülositlerdeki değişime bağlı olduğu belirlendi. Granülosit sayısının 2. grup buzağuların 3'ünde, 3. grup buzağuların 7'sinde, 4. grup buzağuların 11'inde kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 4.7. Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların hemogram bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
WBC (x ^{9/l})	8,56±1,99 ^a	10,19±7,40 ^{ac}	10,02±4,49 ^{ac}	14,08±7,63 ^{bc}	0,046
LYM (x ^{9/l})	5,33±1,22 ^a	5,11±1,89 ^a	4,94±1,74 ^a	6,08±2,72 ^a	0,390
MID (x ^{9/l})	0,14±0,16 ^a	0,37±0,38 ^a	0,29±0,40 ^a	0,43±0,40 ^a	0,105
GRA (x ^{9/l})	3,27±1,44 ^a	4,76±6,08 ^{ac}	4,78±3,41 ^{ac}	8,01±5,41 ^{bc}	0,020
RBC (x ^{12/l})	7,58±0,62 ^a	7,60±0,93 ^a	8,24±2,27 ^a	8,37±1,55 ^a	0,304
HCT (%)	29,81±3,74 ^a	27,78±5,72 ^a	30,94±9,92 ^a	32,73±7,79 ^a	0,305

* Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. WBC; Total lökosit, MID; Monosit, LYM; lenfosit, RBC; Eritrosit, GRA; granülosit, HCT; Hematokrit, 1. Grup; Sağlıklı buzağular, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağular, 3. Grup; Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağular, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağular.

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Kontrol ve deney grubu buzağuların biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında; serum BUN, kreatinin, potasyum ve total protein düzeylerinin deney grubu buzağılarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu tespit edildi. Deney grubu buzağuların serum kalsiyum ve glikoz düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) düşük olduğu bulundu. Kontrol ve deney grubu buzağular arasında serum GGT ve albümin düzeyleri yönünden istatistiksel bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol ve deney grubu buzağların biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
BUN (mg/dl)	23,25±5,75	68,67±50,10	0,000
Kreatinin (mg/dl)	1,15±0,11	2,84±1,99	0,000
K⁺ (mEq/L)	4,90±0,52	6,07±2,05	0,001
Ca⁺ (mg/dl)	13,85±2,32	12,15±2,26	0,010
GGT (U/L)	272,72±323,83	263,22±279,03	0,908
Glikoz (mg/dl)	109,10±10,60	74,22±13,91	0,000
TP (g/dl)	7,39±0,18	8,08±1,09	0,000
Albümin (g/dl)	3,17±0,21	3,20±0,55	0,759

K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, TP: Total protein, GGT: Gama glutamil transferaz.

Deney grupları ile kontrol grubu buzağların biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında; 4. grup buzağların BUN, kreatinin, potasyum ve albümin, düzeylerinin ilk 3 gruptaki buzağlara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,01$) yüksek olduğu bulundu. GGT düzeyleri yönünden 4 grup arasında istatistiksel bir farklılık belirlenmedi. Yapılan çalışmada 1. grup buzağların glikoz düzeylerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,01$) yüksek olduğu, kalsiyum düzeyleri yönünden sadece 1. grup ile 3. grup arasında farkın anlamlı ($p<0,05$) olduğu saptandı. Total protein düzeyleri yönünden 1. grup ile 4. grup, 2. grup ile 3. grup, 2. grup ile 4. grup ve 3. grup ile 4. grup arasındaki farklılığın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması (Mean±StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
BUN (mg/dl)	23,25±5,75 ^a	35,96±15,66 ^a	53,73±23,33 ^a	109,25±59,87 ^b	0,000
Kreatinin (mg/dl)	1,15±0,11 ^a	1,79±0,23 ^a	2,41±0,26 ^a	4,10±2,91 ^b	0,000
K⁺ (mEq/L)	4,90±0,52 ^a	4,86±0,70 ^a	5,01±0,94 ^a	8,05±2,06 ^b	0,000
Ca⁺ (mg/dl)	13,85±2,32 ^a	12,28±2,13 ^{ab}	11,59±2,28 ^b	12,56±2,37 ^{ab}	0,046
GGT (U/L)	272,72±323,83 ^a	173,38±275,16 ^a	313,06±306,08 ^a	289,50±254,89 ^a	0,618
Glikoz (mg/dl)	109,10±10,60 ^a	81,20±8,64 ^b	70,62±8,00 ^b	71,91±19,36 ^b	0,000
TP (g/dl)	7,39±0,18 ^{ab}	7,13±0,51 ^a	8,06±0,78 ^b	8,88±1,10 ^c	0,000
Albümin (g/dl)	3,17±0,21 ^a	2,99±0,041 ^a	2,96±0,46 ^a	3,60±0,53 ^b	0,000

* Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, TP: Total protein, GGT: Gama glutamil transferaz, 1. Grup; Sağlıklı buzağular, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağular, 3. Grup; Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağular, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağular.

BUN düzeylerinin 2. gruptaki buzağuların 9'unda, 3. ve 4. gruptaki buzağuların tümünde kontrol grubu buzağılara kıyasla yüksek olduğu belirlendi. Kreatinin düzeylerinin 2. gruptaki buzağuların 1'inde, 3. ve 4. gruptaki buzağuların tümünde kontrol grubu buzağılara kıyasla yüksek olduğu tespit edildi.

Potasyum düzeyleri yönünden 2. gruptaki buzağuların 1'inde, 3. gruptaki buzağuların 3'ünde, 4. gruptaki buzağuların 14'ünde hiperkalemi olduğu ayrıca 2. ve 3. gruptaki 1'er buzağıda hipokalemi olduğu belirlendi. Kalsiyum düzeyleri yönünden 2. gruptaki buzağuların 4'ünde, 3. gruptaki buzağuların 3'ünde, 4. gruptaki buzağuların 9'unda hiperkalsemi olduğu ayrıca 2. ve 4. gruptaki 1'er buzağıda, 3. gruptaki 2 buzağıda hipokalsemi olduğu tespit edildi.

Glikoz düzeyleri yönünden 2. gruptaki buzağların 3'ünde, 3. gruptaki buzağların 14'ünde, 4. gruptaki buzağların 8'inde hipoglisemi olduğu tespit edildi. İkinci gruptaki buzağların 2'sinde, 3. gruptaki buzağların 11'inde, 4. gruptaki buzağların 15'inde total protein düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ayrıca 2. gruptaki 1 buzağında total protein düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu belirlendi. İkinci grup ile 3. gruptaki 1'er buzağında, 4. gruptaki 6 buzağında albümin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ayrıca 2. gruptaki 7 buzağında, 3. gruptaki 6 buzağında, 4. gruptaki 2 buzağında albümin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edildi.

4.5. Kan Gazı Analiz Bulguları

Kontrol ve deney grubu buzağların kan gazı analiz sonuçları karşılaştırıldığında; deney grubu buzağlarda kan pH'sı, baz fazlalığı, bikarbonat ve total karbondioksit düzeylerinin sağlıklılara kıyasla önemli şekilde ($p<0,01$) düşük olduğu belirlendi. Bunun yanında deney grubu buzağların laktat düzeylerinin kontrol grubu buzağlara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,01$) yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol ve deney grubu buzağların kan gazı bulgularının karşılaştırılması (Mean $\pm$ StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
pH	7,40 $\pm$ 0,03	7,21 $\pm$ 0,17	0,000
Laktat (mmol/L)	0,94 $\pm$ 0,33	2,33 $\pm$ 3,15	0,006
BE_{ecf} (mmol/L)	4,72 $\pm$ 3,28	-8,33 $\pm$ 11,45	0,000
HCO₃⁻ (mmol/L)	29,47 $\pm$ 2,85	19,27 $\pm$ 9,00	0,000
TCO₂ (mmol/L)	30,72 $\pm$ 2,96	21,01 $\pm$ 9,25	0,000

BE: Baz fazlalığı, HCO₃: Bikarbonat, tCO₂: Total karbondioksit.

Deney grupları ile kontrol grubu buzağlarının kan gazı bulguları karşılaştırıldığında; pH, BE, HCO_3^- ve tCO_2 düzeyleri yönünden 1. grup ile 3. grup, 1. grup ile 4. grup, 2. grup ile 3. grup, 2. grup ile 4. grup ve 3. grup ile 4. grup arasındaki farkın önemli ($p<0,01$) olduğu bulundu. Laktat düzeylerinin 4. grup buzağlarında diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,01$) yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Deney grupları ile kontrol grubu buzağlarının kan gazı bulgularının karşılaştırılması (Mean $\pm$ StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
pH	7,40, $\pm$ 0,03 ^a	7,40, $\pm$ 0,02 ^a	7,27, $\pm$ 0,04 ^b	7,01, $\pm$ 0,09 ^c	0,000
Laktat (mmol/L)	0,94 $\pm$ 0,33 ^a	1,05 $\pm$ 0,37 ^a	1,17 $\pm$ 0,56 ^a	4,45 $\pm$ 4,53 ^b	0,000
BE_{ecf} (mmol/L)	4,72 $\pm$ 3,28 ^a	4,76 $\pm$ 2,94 ^a	-7,06 $\pm$ 5,57 ^b	-20,16 $\pm$ 6,38 ^c	0,000
HCO_3^- (mmol/L)	29,47 $\pm$ 2,85 ^a	29,53 $\pm$ 2,75 ^a	20,40 $\pm$ 5,06 ^b	9,88 $\pm$ 3,97 ^c	0,000
TCO_2 (mmol/L)	30,72 $\pm$ 2,96 ^a	31,07 $\pm$ 2,84 ^a	21,60 $\pm$ 5,90 ^b	12,29 $\pm$ 6,10 ^c	0,000

* Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. BE: Baz fazlalığı, HCO_3^- : Bikarbonat, tCO_2 : Total karbondioksit, 1. Grup; Sağlıklı buzağlar, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağlar, 3. Grup; Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağlar, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağlar.

Yapılan kan gazı analizlerinde 1. gruptaki 18 buzağının ve 2. gruptaki 13 buzağının kan pH'sının 7,35'in üzerinde olduğu, 3. gruptaki 15 buzağının kan pH'sının 7,20-7,35 aralığında olduğu, 4. gruptaki 16 buzağının kan pH'sının 7,20'nin altında olduğu tespit edildi. Bikarbonat düzeylerinin 3. gruptaki buzağlarının 9'unda, 4. gruptaki buzağlarının tümünde kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu ayrıca 2. gruptaki buzağlarının 4'ünde bikarbonat düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlendi. Laktat düzeylerinin 3. gruptaki buzağlarının 2'sinde, 4. gruptaki buzağlarının 9'unda kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlendi.

Hafif-orta şiddette metabolik asidozlu buzağların %13,1'inde laktat düzeylerinin >2 mmol/L üzerinde olduğu, şiddetli metabolik asidozlu buzağların %50'sinde laktat düzeylerinin 3 mmol/L'nin üzerinde bulunduğu, diğer grup buzağlarda ise laktat düzeylerinin kontrol grubuyla aynı aralıklarda olduğu tespit edildi. Sekiz günden küçük deney grubu buzağların laktat düzeylerinin 8 gün ve üzeri yaştakilere kıyasla yüksek olduğu fakat buradaki farklılığın anlamlı olmadığı belirlendi.

Baz fazlalığı düzeylerinin 3. gruptaki buzağların 13'ünde, 4. gruptaki buzağların tamamında kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edildi. Total karbondioksit düzeylerinin 3. gruptaki buzağların 9'unda, 4. gruptaki buzağların 15'inde kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu ayrıca 2. gruptaki buzağların 8'inde, 3. gruptaki buzağların 1'inde total karbondioksit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bulundu. Deney grubunda yer alan neonatal enteritli buzağlardan 16'sının şiddetli düzeyde metabolik asidoza ($\text{pH} < 7,20$, $\text{BE} > -10$ mmol/L veya tCO_2 'in < 15 mmHg) sahip olduğu (4. grup), 15'inin hafif-orta düzeyde metabolik asidoza ($\text{pH} > 7,2$, $\text{BE} \leq -10$ mmol/L) sahip olduğu (3. grup), enteritli 13 buzağının ise metabolik asidoza ($\text{pH} > 7,35$) sahip olmadığı (2. grup) belirlendi.

4.6. Ghrelin ve Motilin Bulguları

Yapılan çalışmada ghrelin düzeylerinin yüksekten düşüğe doğru sırasıyla 4. grup, 3. grup, 1. grup ve 2.grup şeklinde sıralandığı tespit edildi. Deney grupları ile kontrol grubu buzağların ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol grubu buzağlar ile şiddetli metabolik asidoza sahip buzağların ghrelin düzeyleri arasında farkın önemli ($p < 0,05$) olduğu belirlendi. Metabolik asidoz bulunmayan buzağlar ile şiddetli metabolik asidozlu buzağların ghrelin düzeyleri arasında farkın anlamlı ($p < 0,01$) olduğu bulundu. Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağlar ile şiddetli metabolik asidozlu buzağların ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.12).

Yapılan çalışmada motilin düzeylerinin yüksekten düşüğe doğru sırasıyla 3. grup, 2. grup, 1. grup ve 4. grup şeklinde sıralandığı tespit edildi. Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların motilin düzeyleri karşılaştırıldığında; metabolik asidoz bulunmayan buzağular ile şiddetli metabolik asidozlu buzağuların motilin düzeyleri arasında farkın anlamlı ($p<0,05$) olduğu bulundu. Hafif orta şiddette metabolik asidozlu buzağular ile şiddetli metabolik asidozlu buzağuların motilin düzeyleri arasında farkın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlendi. Kontrol grubu buzağularla şiddetli metabolik asidozlu buzağuların motilin düzeyleri arasında anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Deney grupları ile kontrol grubu buzağuların ghrelin ve motilin düzeylerinin karşılaştırılması (Mean $\pm$ StDev).

Parametre	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	p değeri
Ghrelin (ng/ml)	1,54 $\pm$ 0,55 ^a	1,17 $\pm$ 0,53 ^a	1,83 $\pm$ 1,11 ^{ab}	2,83 $\pm$ 2,22 ^b	0,007
Motilin (pg/ml)	3578 $\pm$ 1548 ^{ab}	4713 $\pm$ 2295 ^a	4728 $\pm$ 2285 ^a	2854 $\pm$ 979 ^b	0,014

*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. 1. Grup; Sağlıklı buzağular, 2. Grup; Metabolik asidoz görülmeyen buzağular, 3. Grup; Hafif-orta düzeyde metabolik asidozlu buzağular, 4. Grup; Şiddetli metabolik asidozlu buzağular.

Deney ve kontrol grubu buzağuların ghrelin ve motilin düzeyleri değerlendirildiğinde; deney grubu buzağuların ghrelin ile motilin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu fakat bu yükselişin istatistiksel olarak anlam ifade etmediği tespit edildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrol ve deney grubu buzağuların ghrelin ve motilin düzeylerinin karşılaştırılması (Mean $\pm$ StDev).

Parametre	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
Ghrelin (ng/ml)	1,54 $\pm$ 0,55	2,00 $\pm$ 1,63	0,108
Motilin (pg/ml)	3578 $\pm$ 1548	4024 $\pm$ 2081	0,397



Şekil 4.4. Gastrointestinal motilite belirteçlerinden ghrelin ve motilin ELİSA ölçümleri.

Kontrol grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması yapıldığında; her iki hormon düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması (Mean±StDev).

Kontrol Grubu	Ghrelin (ng/ml)	Motilin (pg/ml)
Dişi (n:11)	1,68±0,53	3435±1561
Erkek (n:7)	1,32±0,55	3803±1622
p değeri	0,194	0,638

Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması yapıldığında; ghrelin düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı, buna karşın motilin düzeylerinin deney grubu dişilerde erkeklere kıyasla önemli şekilde yüksek olduğu ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin cinsiyetler arası karşılaştırması (Mean±StDev).

Deney Grubu	Ghrelin (ng/ml)	Motilin (pg/ml)
Dişi (n:18)	1,74±1,37	4790±1922
Erkek (n:26)	2,17±1,80	3525±2062
p değeri	0,397	0,046

Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeyleri yaşa göre karşılaştırıldığında; motilin düzeylerinin 8 günden küçük yaştaki buzağlarda 8 gün ve üzeri yaştaki buzağlara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu bulundu. Buna karşın ghrelin düzeyleri yönünden 8 günden küçük ve büyük yaştaki buzağlar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Deney grubu neonatal buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin yaşa göre karşılaştırması (Mean±StDev).

Yaş/Gün	Ghrelin (ng/ml)	Motilin (pg/ml)
8 günden küçük buzağlar (n:39)	1,82±1,83	4601±2221
8 gün ve üzeri yaştaki buzağlar (n:23)	2,25±1,31	3235±1590
p değeri	0,407	0,022

Sunulan çalışmada dışkıda immunokromatografik test kitleriyle incelenen enfeksiyöz etkenlere göre deney ve kontrol grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeyleri karşılaştırıldığında; etken tespit edilmeyen enteritli buzağların (D grubu) ghrelin düzeylerinin kontrol grubu buzağlara (A grubu) kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu bulundu. Birden fazla etken tespit edilen enteritli buzağların (C grubu) ghrelin düzeylerinin etken tespit edilmeyen enteritli buzağlara kıyasla önemli şekilde ($p<0,05$) düşük olduğu tespit edildi. Motilin düzeyleri yönünden söz konusu 4 grup arasında anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Deney grupları ile kontrol grubu buzağlarının ghrelin ve motilin düzeylerinin enfeksiyöz etkenlere göre karşılaştırması (Mean±StDev).

Parametre	A Grubu (n:18)	B Grubu (n:7)	C Grubu (n:18)	D Grubu (n:10)	p değeri
Ghrelin (ng/ml)	1,54±0,55 ^a	2,02±1,02 ^{ab}	1,38±0,66 ^a	2,57±1,62 ^b	0,013
Motilin (pg/ml)	3578±1548 ^a	2896±2198 ^a	4844±2056 ^a	3702±2022 ^a	0,088

*Aynı satırda farklı harflerle (a,b,c) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır. A grubu; Kontrol grubu buzağları, B grubu; Cryptosporidium tespit edilen buzağları, C grubu; Birden fazla etken tespit edilen buzağları, D grubu; Etken tespit edilmeyen enteritli buzağları.

Yapılan çalışmada deney grubu buzağlarının ghrelin ve motilin düzeyleri arasında ($p<0,01$) (Şekil 4.5) ayrıca incelenen tüm neonatal buzağlarının ghrelin ve motilin düzeyleri arasında ($p<0,01$) negatif korelasyon olduğu bulundu.

Sunulan çalışmada deney grubu buzağlarının ghrelin düzeyleri ile klinik skor parametrelerinden; dehidrasyon şiddeti ($p<0,05$), deri elastikiyeti ($p<0,05$), ayakta kalabilme ($p<0,01$), emme refleksi ($p<0,05$) ve palpebral refleks ($p<0,01$) skorları arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (Şekil 4.5).

Deney grubu buzağlarının motilin düzeyleri ile göz küresi çöküklüğü ($p<0,05$), emme refleksi ($p<0,05$) ve palpebral refleks ($p<0,05$) skorları arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Şekil 4.5). Bunun yanında incelenen tüm hayvanların ghrelin düzeylerinin dehidrasyon şiddeti, göz küresi çöküklüğü, deri elastikiyeti, ayakta kalabilme, emme refleksi ve palpebral refleks skorlarıyla arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,01$) bulundu. Kontrol grubu buzağlarının ghrelin düzeyleri ile dehidrasyon şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,05$) görüldü. İncelenen tüm hayvanların motilin düzeylerinin; göz küresi çöküklüğü, deri elastikiyeti ve ayakta kalabilme skorlarıyla arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,05$) bulundu.

Sunulan çalışmada deney grubu buzağların ghrelin düzeylerinin kan gazı parametrelerinden pH ($p<0,05$), bikarbonat ($p<0,01$), baz fazlalığı ($p<0,01$) ve total karbondioksit ($p<0,01$) düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği bulundu (Şekil 4.6). Deney grubu buzağların motilin düzeylerinin bikarbonat ($p<0,05$), baz fazlalığı ($p<0,05$) ve total karbondioksit ($p<0,05$) düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Şekil 4.6). Bunun yanında incelenen tüm hayvanların ghrelin düzeylerinin pH, bikarbonat, baz fazlalığı ve total karbondioksit düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği ($p<0,01$) belirlendi. Kontrol grubu buzağların hem ghrelin hem motilin düzeylerinin laktat düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). İncelenen tüm hayvanların motilin düzeyleri ile laktat düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ($p<0,01$).

Yapılan çalışmada deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin incelenen hematolojik parametrelerin hiçbirisiyle arasında anlamlı korelasyon göstermediği belirlendi (Şekil 4.7). Bunun yanında incelenen tüm hayvanların ghrelin düzeylerinin total lökosit ($p<0,01$), granülosit ($p<0,01$), lenfosit ($p<0,01$) ve HCT düzeyleri ($p<0,05$) ile arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi. Kontrol grubu buzağların ghrelin düzeyleri ile granülosit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,05$) bulundu. İncelenen tüm hayvanların motilin düzeyleriyle hematokrit değeri arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,01$) tespit edildi.

Sunulan çalışmada deney grubu buzağların ghrelin düzeylerinin biyokimyasal parametrelerden glikoz düzeyleri ile arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,01$) buna karşın kreatinin düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon ($p<0,01$) bulunduğu saptandı. Deney grubu buzağların motilin düzeyleri ile kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,05$) buna karşın kreatinin düzeyleri ile arasında negatif korelasyon ($p<0,05$) bulunduğu tespit edildi (Şekil 4.8). İncelenen tüm hayvanların ghrelin düzeylerinin; potasyum, kreatinin, albümin, total protein ve BUN düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,05$) bulundu. Kontrol grubu buzağların ghrelin düzeylerinin; albümin ($p<0,01$) ve BUN ($p<0,05$) düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. İncelenen tüm hayvanların motilin düzeylerinin; GGT ve kalsiyum düzeyleri ile arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,01$) belirlendi.

Parametre	Ghrelin	Motilin	Dehidrasyon	Göz Küresi Çöküklüğü	Deri Elastikyeti	Ayakta Kalabilme	Emme Refleksi	Palpebral Refleks	Dışkı Skoru
Ghrelin	1,00	-0,612 ^{oo}	0,311 ^o	0,236	0,314 ^o	0,377 ^{oo}	0,292 ^o	0,412 ^{oo}	0,173
Motilin		1,00	-0,162	-0,283 ^o	-0,159	-0,249	-0,304 ^o	-0,267 ^o	-0,208
Dehidrasyon			1,00	0,871 ^{oo}	0,818 ^{oo}	0,864 ^{oo}	0,821 ^{oo}	0,861 ^{oo}	0,610 ^{oo}
Göz Küresi Çöküklüğü				1,00	0,843 ^{oo}	0,860 ^{oo}	0,825 ^{oo}	0,841 ^{oo}	0,521 ^{oo}
Deri Elastikyeti					1,00	0,894 ^{oo}	0,760 ^{oo}	0,837 ^{oo}	0,623 ^{oo}
Ayakta Kalabilme						1,00	0,846 ^{oo}	0,885 ^{oo}	0,601 ^{oo}
Emme Refleksi							1,00	0,821 ^{oo}	0,582 ^{oo}
Palpebral Refleks								1,00	0,583 ^{oo}
Dışkı Skoru									1,00

^oKorelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir, ^{oo}Korelasyon 0,01 düzeyinde önemlidir.

Şekil 4.5. Deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin klinik skor parametreleriyle korelasyonları (Spearman's rho correlation analyze).

Parametre	Ghrelin	Motilin	Kan Ph'sı	Laktat	Bikarbonat	Baz fazlalığı	tCO ₂
Ghrelin	1,00	-0,612 ^{°°}	-0,317 [°]	0,112	-0,377 ^{°°}	-0,386 ^{°°}	-0,376 ^{°°}
Motilin		1,00	0,226	-0,129	0,276 [°]	0,264 [°]	0,276 [°]
Kan Ph'sı			1,00	-0,276 [°]	0,906 ^{°°}	0,915 ^{°°}	0,868 ^{°°}
Laktat				1,00	-0,097	-0,116	-0,045
Bikarbonat					1,00	0,991 ^{°°}	0,983 ^{°°}
Baz fazlalığı						1,00	0,989 ^{°°}
tCO ₂							1,00

[°]Korelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir, ^{°°}Korelasyon 0,01 düzeyinde önemlidir.

Şekil 4.6. Deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin kan gazı analiz bulgularıyla korelasyonları (Spearman's rho correlation analyze).

Parametre	Ghrelin	Motilin	WBC	RBC	MON	LYM	HTC	GRA
Ghrelin	1,00	-0,612^{°°}	0,131	-0,168	0,006	0,015	-0,082	0,057
Motilin		1,00	-0,063	0,036	-0,011	-0,060	-0,078	0,061
WBC			1,00	-0,038	0,448^{°°}	0,663^{°°}	-0,032	0,856^{°°}
RBC				1,00	0,186	0,155	0,825^{°°}	-0,136
MON					1,00	0,292[°]	0,156	0,407^{°°}
LYM						1,00	0,150	0,371^{°°}
HTC							1,00	-0,155
GRA								1,00

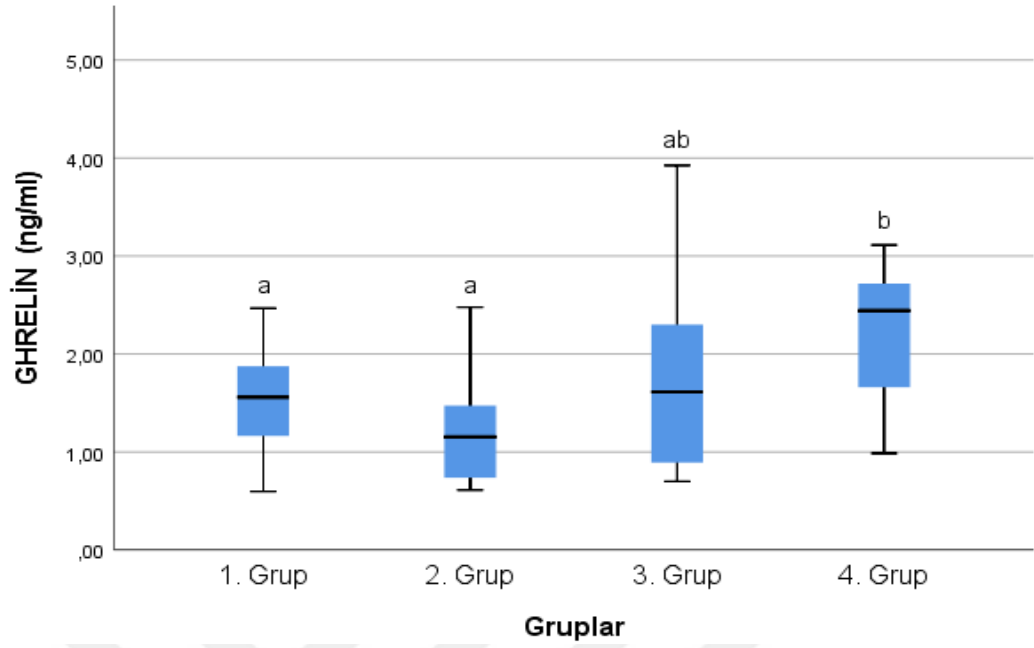
°Korelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir, °°Korelasyon 0,01 düzeyinde önemlidir.

Şekil 4.7. Deney grubu buzağuların ghrelin ve motilin düzeylerinin hemogram bulgularıyla korelasyonları (Spearman's rho correlation analyze).

Parametre	Ghrelin	Motilin	Albumin	GGT	Glikoz	Ca ⁺	K ⁺	Kreatinin	TP	BUN
Ghrelin	1,00	-0,612^{oo}	-0,167	0,206	-0,448^{oo}	-0,241	0,023	0,407^{oo}	0,223	0,246
Motilin		1,00	0,041	-0,110	0,244	0,320^o	-0,128	-0,263^o	-0,213	-0,167
Albumin			1,00	-0,070	0,025	0,255^o	0,610^{oo}	0,240^o	0,238^o	0,206
GGT				1,00	-0,142	0,215^o	0,198	0,242^o	0,400^{oo}	0,193
Glikoz					1,00	0,446^{oo}	-0,187	-0,678^{oo}	-0,265^o	-0,677^{oo}
Ca⁺						1,00	0,181	-0,182	0,024	-0,298^{oo}
K⁺							1,00	0,522^{oo}	0,408^{oo}	0,528^{oo}
Kreatinin								1,00	0,575^{oo}	0,852^{oo}
TP									1,00	0,548^{oo}
BUN										1,00

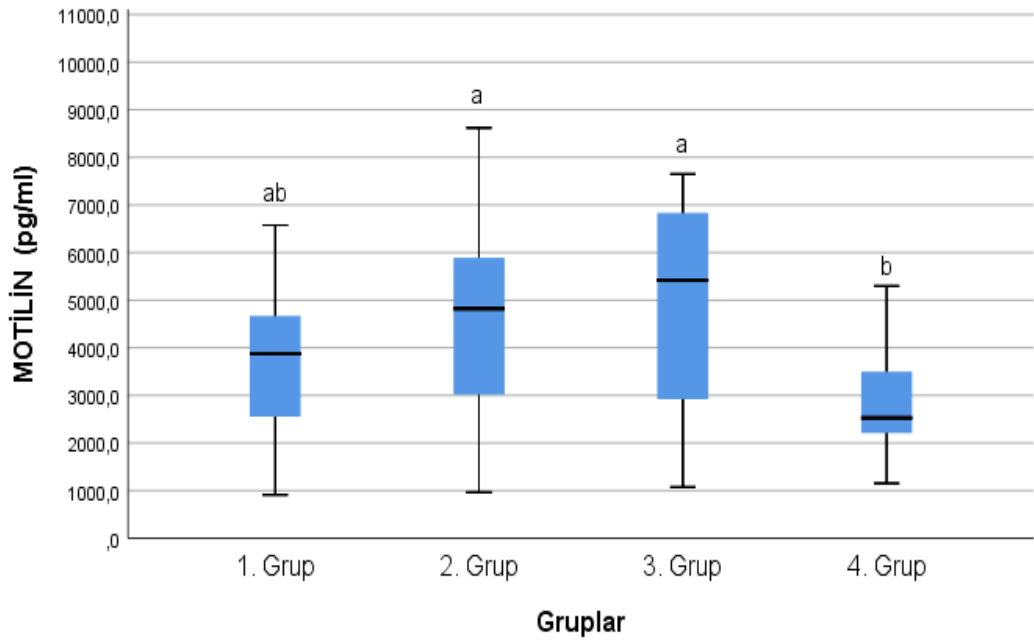
^oKorelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir, ^{oo}Korelasyon 0,01 düzeyinde önemlidir.

Şekil 4.8. Deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeylerinin biyokimyasal bulgularla korelasyonları (Spearman's rho correlation analyze).



*Şekiller üzerindeki farklı harflerle (a,b) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.

Şekil 4.9. Kontrol ve deney grubu buzağuların ghrelin düzeylerinin grafiksel gösterimi (Mean±StDev).



*Şekiller üzerindeki farklı harflerle (a,b) ifade edilen gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık vardır.

Şekil 4.10. Kontrol ve deney grubu buzağuların motilin düzeylerinin grafiksel gösterimi (Mean±StDev).

5. TARTIŞMA

Sığırlarda bağırsak vaziyet değişiklikleri, cerrahi operasyonlar, endotoksemi, sekum dilatasyonu ve torsiyonu, hiperinsulinemi, hipokalsemi, hiperglisemi ve alkalemi gibi faktörler gastrointestinal kanalda hipomotiliteye sebep olur. Buzağılarda ise sepsisemi, elektrolit, asit-baz bozuklukları ile metabolik anormalliklerin abomasal hipomotiliteye yol açtığı belirtilmiştir (Engin ve Sevinç, 2016; Roussel ve ark., 1994). İshalli buzağılarda beslenme sonrası duodenuma sıvı, glikoz ve sodyum geçiş hızı rehidrasyonun sağlanması için büyük öneme sahiptir ancak ishalle ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak uzayan abomasal geçiş süresi gastrik pH'nın asidifikasyonunu engelleyerek genel durumu daha da kötüye götürmektedir (Smith ve ark., 2012). Buzağılarda intestinal motiliteyi artırıcı çalışmalar (Constable ve ark., 2006; Guillermo ve ark., 2012; Wittek ve ark., 2004) yapılsa da bu süreci etkileyen ghrelin, motilin ve benzeri hormonların hipomotilitenin patogenezindeki önemini ortaya koyan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu yönüyle sunulan araştırma Veteriner Hekimlik alanında enteritli buzağılarda gastrointestinal motiliteyle ilişkili hormonal belirteçlerden ghrelin ve motilin düzeylerini ilk defa ortaya koyması ayrıca klinik skor parametreleri, enfeksiyöz etkenler, hematolojik, biyokimya ve kan gazı parametreleriyle ilişkilerini ilk kez belirlemesi dolayısıyla özgünlük taşımaktadır.

Sığırlarda motilin seviyesinin belirlendiği çok az sayıda literatür yer almaktadır. Abomasum deplasmanlı sığırlarda motilin seviyesinin önemli ölçüde arttığı ve bu artışın gastrik boşalmayı artırmak için şekillenebileceği bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2013). Fazla miktarda sık ve sulu dışkılamayla karakterize bir semptom olan ishal, bağırsaklardan vücuda zararlı etkenleri uzaklaştıran savunma mekanizmalarından biridir (Constable, 2004). Yapılan bir çalışmada enfeksiyöz diyareli insanlarda açlık ve tokluk motilin seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği belirtilmiş (Sakai, 2016) ancak klinik skorlama ve elektrolit bozukluklarla olan ilişkisi incelenmemiştir. Sunulan çalışmada şiddetli metabolik asidozlu buzağının motilin düzeyleri hem asidoz görülmeyen enteritli buzağılara hem de hafif-orta şiddette metabolik asidozlu buzağılara kıyasla önemli düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.12). Ancak deney grubu buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu fakat bu artışın istatistiksel olarak anlam ifade etmediği tespit

edildi (Tablo 4.13). İshalli buzağılarda beslenme sonrası duodenuma sıvı, glikoz ve sodyum geçiş hızı rehidrasyonun sağlanması için büyük öneme sahiptir ancak ishalle ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak uzayan abomasal geçiş süresi gastrik pH'nın asidifikasyonunu engelleyerek genel durumu daha da kötüye götürmektedir (Smith ve ark., 2012). Motilin duodenumdaki asidifikasyon sonrasında gastrointestinal düz kasların kontraksiyonunu uyarmaktadır (Chen ve Tasai, 2012). Gastrik boşalması geciken insanların normal gastrik boşalması olanlarla karşılaştırıldığında, motilin düzeylerinin düşük olduğu ifade edilmektedir (Soykan ve Kalkan, 2017).

Sığırlarda hipomotiliteye neden olan bağırsak vaziyet değişiklikleri, cerrahi operasyonlar, endotoksemi, hipokalsemi, hiperglisemi ile alkalemi gibi faktörlerin tedavi sürecinde elektrolit, asit-baz ve metabolik anormalliklerin giderilmesinin önemli olduğu bildirilmektedir (Constable ve ark., 2006; Roussel ve ark., 1994). Bunun yanında orta ve şiddetli hipovolemi durumlarında gastrointestinal hareketliliğin azaldığı (Hallowell ve Remnant, 2016), ishal vakalarının çoğunda bağırsak hareketliliğinin engellendiği belirtilmiştir (Kaske, 1993). Deneysel olarak *Escherichia coli* enterotoksiniyle ishal oluşturulan neonatal buzağılarda bağırsak miyoelektriksel aktivitelerinden faz-1 ve faz-3 aşamalarının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Roussel ve ark., 1992). Neonatal ishallerde hipovolemi, şiddetli asidemi sonucu gelişen lateral yatış ve mental depresyon (Constable ve ark., 2005) gibi klinik bulgulara bağlı gastrik boşalmanın geciktiği (Hallowell ve Remnant, 2016; Kaske, 1993; Roussel ve ark., 1992) bildirilmiştir. Sunulan çalışmada lateral yatış ve ileri derecede dehidrasyon gibi klinik bulgular (Hallowell ve Remnant, 2016) ile şiddetli metabolik asidoz gibi elektrolit dengesizliklerin (Constable ve ark., 2005; Roussel, 1993) neden olduğu gastrik boşalmanın gecikmesinin ya da hiç olmamasının duodenal asidifikasyonu (Chen ve Tasai, 2012) engelleyerek şiddetli asidemi (4. grup) grubundaki buzağılarda motilin seviyesini düşürdüğü kanısına varıldı. Bunun yanında motilin seviyelerinin doğum sonrası kadınlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu, sütte motilin konsantrasyonlarının kandakinin yaklaşık yarısı kadar bulunduğu, anne sütündeki motilinin yeni doğanlarda gastrointestinal fonksiyonun gelişimi ve olgunlaşması için önemli olabileceği belirtilmiştir (Yang ve ark., 1994). Sütteki motilin seviyelerinin yüksekte düşüğe doğru sırasıyla insan kolostrumu, insan sütü,

inek kolostrumu, inek sütü şeklinde olduğu (Lu ve ark., 1995) bulunmuş, inek sütüyle beslenen yenidoğan bebeklerin beslenme sonrası plazma motilin konsantrasyonlarında önemli artış görüldüğü bildirilmiştir (Lucas ve ark., 1980). Sunulan çalışmada 4. gruptaki buzağların motilin düzeylerindeki düşüklüğün (Tablo 4.12) kolostrum veya sütteki motilinden (ishal, emme refleksinde kaybolma, komatöz duruma bağlı) yararlanmada azalma (Lucas ve ark., 1980) ile de ilişkili olabileceği ihtimalinin araştırılması gerektiği değerlendirilmektedir.

Erişkin sığırlarda gerçekleştirilen çalışmalarda sağ ve sol abomasum deplasmanlı sığırların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum ghrelin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bu artışların yer değiştirmiş ve/veya çıkış tıkanıklığındaki gastrik boşalmayı artırmak için gastrointestinal motilite hormonlarının aktivasyonu sonucu olduğu ifade edilmiştir (Öztürk ve ark., 2013). Yapılan çalışmada lateral yatış, ileri derecede dehidrasyon ve şiddetli metabolik asidoz var olan 4. grupta ghrelin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olmasının (Tablo 4.12) belirtilen semptomlara sahip ishallerli buzağlarda gastrik boşalmanın gecikmesi (Hallowell ve Remnant, 2016; Kaske, 1993; Roussel ve ark., 1992) ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Deney grubu buzağların ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemsiz şekilde yüksek olmasının ishallerin başlangıç aşamasındaki 2. grup hayvanlarda ghrelinin düşüş gösterip sonrasında ishale bağlı klinik bulguların ve metabolik asidozun şiddeti arttıkça yükselmesinden kaynaklandığı tespit edildi (Tablo 4.12). İshal tablolarında maldigesyon ya da malabsorpsiyona bağlı sekonder açlık gelişebilmekte (Constable ve ark., 1996; Jain, 1986; Walker ve ark., 1998), buzağlarda emme refleksi azalması/olmaması (Şahal ve ark., 2018) ve kilo kaybı meydana gelmektedir (Constable ve ark., 2017). Ghrelin düzeyleri vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında düşer (Tritos ve Kokkotou, 2006). Abomazum deplasmanlı sığırlarda serum ghrelin konsantrasyonlarındaki artışın bu yönüyle şekillenen anoreksi ile ilgili olabileceği ifade edilmiştir (Öztürk ve ark., 2013). Sunulan çalışmada glikoz düzeylerinin deney grubu buzağlarda kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde ($p<0,001$) düşük olduğu bulundu (Tablo 4.8). Bu yönüyle ghrelin düzeylerindeki yüksekliğin (Tablo 4.12, Tablo 4.13) ishale bağlı hayvanlarda sekonder açlık gelişmesi (Constable ve ark.,

1996; Jain, 1986; Walker ve ark., 1998), emme refleksi azalması/olmaması (Şahal ve ark., 2018) ve kilo kaybı (Constable ve ark., 2017) ile ilişkili olabileceği öngörüldü. Ayrıca buzağı ishallerinde filtrasyonun sınırlanması üre ve kreatinin retensiyona ve artışına yol açmakta (Hartmann ve Reder, 1995) özellikle şekillenen akut böbrek yetmezliğinde bu iki bulgu dikkat çekmektedir (Dwinnell ve Anderson, 1999). Renal yetmezliğe sahip hastalarda serum ghrelin düzeyinin, olmayanlara göre 2 ile 8 kat yükseldiği bulunmuş, söz konusu artışın ghrelinin fonksiyonu bozulan böbreklerce yıkımlanıp atılamamasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Aydın, 2007). Ghrelin ile kreatinin arasında pozitif yönlü korelasyon bulunması (Şekil 4.8) ve 4. grup buzağuların diğer gruplara göre önemli derecede yüksek kreatinin (Tablo 4.9) ve ghrelin (Tablo 4.12) seviyesine sahip olması ileri düzeyde dehidrasyona bağlı böbrek hasarının (Başer ve Civelek, 2013; Hartmann ve Reder, 1995) bu grubun ghrelin (Aydın, 2007) seviyesinde etkili olabileceğini düşündürdü. Bu yönüyle konunun ileri düzeyde araştırılması gerektiği değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda ghrelinin immun sistemde antiinflamatuvar etkisi bulunduğu bu etkinin hem doza hem de zamana bağlı olduğu ifade edilmiştir (Dixit, 2004). Sunulan çalışmada deney grubu buzağılarda ghrelin düzeylerindeki artışın nedenlerinden birinin de şekillenen yangısal reaksiyonlardan kaynaklanabileceği (Dixit, 2004) öngörülmektedir. Ayrıca ghrelin ve motilin düzeylerindeki değişimleri değerlendirirken; ghrelin (Aydın ve ark., 2005; Bilgin, 2006; Delporte, 2013; Fakı, 2009; İlhan ve Erdost, 2009; Korbonits ve ark., 2004; Tena-Sempere, 2005) ve motilin (Feighner ve ark., 1999; Guillermo ve ark., 2012; Sakai, 2016) hormonlarının birçok dokuda üretilmesi, her iki hormonun multifonksiyonel özellikte olması, aynı peptid ailesinde bulunması, prekürsörlerinin amino asit dizilerinde yaklaşık %50 benzerlik paylaşması (Poitras ve Peeters, 2008), reseptörleri ile çapraz reaksiyona girebilmesi (Peeters, 2003), bazı türlerde birbirini etkileyip düzenlediğinin belirlenmesi (Ogawa ve ark., 2012) ve bir peptidin etkisinin (ghrelin) türden türe değişiklik gösterebilmesi (Peeters ve ark., 1980) gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Plazma motilin seviyeleri, açlık döneminde her 90-120 dakikada bir periyodik olarak artar. Motilin bu döngüsel salınımı gıda alımından sonra kaybolur. Plazma motilinin bu döngüsel zirveleri mideden başlatılan duodenum ve ince bağırsağa geç eden güçlü peristaltik kasılmalarla senkronize edilir (Ohno ve ark., 2010). Ghrelin ile motilinin Beaglelarda birbirini etkilediği ve düzenlediği bulunmuştur. Köpeklerde plazma açıl ghrelinindeki artışın gastrik sindirimsel geç edici kasılmaları sonlandırıp plazma motilin seviyesini azalttığı belirlenmiştir. Bunun yanında motilin infüzyonunun mide ve duodenumun faz-III kasılmalarını indüklediği, açıl ghrelinin plazma konsantrasyonunu azalttığı ifade edilmiştir (Ogawa ve ark., 2012). Sunulan çalışmada incelenen tüm neonatal buzağların ghrelin ve motilin değerleri arasında ayrıca deney grubu buzağların ghrelin ve motilin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu belirlendi (Şekil 4.8). Bu sonuçlar muhtemelen köpeklerde yapılan çalışmaya benzer şekilde iki hormonun birbirinin salınımını düzenleyebileceğini düşündürmüş (Ogawa ve ark., 2012) konunun ileri düzeyde araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır. Ek olarak bu durumun motilin seviyelerinin açlık durumlarında düzenli döngüsel artışı (Ohno ve ark., 2010) ve her iki hormonun beslenmeye bağlı gün içinde değişim göstermesinden (Poitras ve Tomasetto, 2009) kaynaklanabileceği de öngörülmektedir.

Neonatal buzağı enteritlerindeki klinik bulgular; etkenin virulansı, diğer etkenlerle kombinasyonu, buzağının yaşı ve bağışıklık durumuna göre farklılık göstermektedir (Şahal ve ark., 2018). Sunulan çalışmada deney grubu buzağılarda literatürlerle uyumlu şekilde kalp ve solunum sayısında değişiklikler (Booth ve Naylor, 1987), göz küresinin orbitaya çökmesi, depresyon, deri elastikiyetinin azalması, kapillar dolum zamanının uzaması, soluk mukoz membranlar, soğuk ekstremiteler, şok, kollaps (Constable, 2000), emme refleksinde zayıflık/olmama (Şahal ve ark., 2018), dehidrasyon ve elektrolit bozukluklar (Roussel ve Kasari, 1990) tespit edildi (Tablo 4.1-4.5, Şekil 4.1).

Karmaşık bir etiyolojiye sahip olan yenidoğan buzağı ishalleri (Allen ve White, 1995; Bendali ve ark., 1999) genel olarak enfeksiyöz ajanlar ve nonenfeksiyöz faktörlerden (konakçı faktörü, yönetimsel, besinsel ve çevresel faktörler vb.) kaynaklanır (Blanchard, 2012). Özellikle bu dönem ishallerinin en önemli nedenini gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral ve protozoer enfeksiyonları oluşturur (Morris ve ark., 2011). Sunulan çalışmada neonatal buzağılar 5 hastalık yönünden hızlı fekal immunokromatografik test kitleriyle incelendi. Yeterli örnek sayısına sahip etkenlerin ($n \geq 6$) ghrelin ve motilin düzeyleri karşılaştırıldı. Motilin seviyeleri yönünden incelenen tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Ghrelin düzeylerinin etken tespit edilmeyen enteritli buzağılarda hem kontrol grubu buzağılara hem de birden fazla etken tespit edilen enteritli buzağılara kıyasla önemli düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.17). Benzer bir araştırma olmaması dolayısıyla sunulan çalışmadaki ghrelin düzeylerinde oluşan gruplar arası farklılıkların muhtemelen incelenen 5 hastalık dışında farklı etkenlerin varlığından ya da bazı etkenlerin dışkıda o anda tespit edilememesinden kaynaklanabileceği öngörüldü.

İnsanlarda yapılan çalışmaların bazısında dolaşımdaki ghrelin düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında farklılık olmadığı (Purnell ve ark., 2003), bazısında da kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Barkan ve ark., 2003). Sunulan çalışmada kontrol grubu buzağılarda ghrelin ve motilin düzeyleri yönünden, deney grubu buzağılarda ise ghrelin düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında istatistiksel bir farklılık belirlenmedi (Tablo 4.14, 4.15). Buna karşın deney grubu buzağılarının motilin düzeylerinin dişilerde erkeklere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.15). Ghrelin yönünden elde edilen sonuçların insanlarda yapılan bazı çalışma bulgularına (Purnell ve ark., 2003) benzer olduğu, bu konu hakkında sağlıklı yorum yapabilmek için daha fazla sayıda hayvan üzerinde araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Her ne kadar tartışmalı bir konu olsa da rutin labaratuvar analizlerinin gerçekleştirilemediği saha koşullarında klinik bulgulara bakılarak buzağı ishallerine bağlı metabolik asidozun derecesi değerlendirilebilmektedir (Kasari, 1999). Asidozun şiddetiyle depresyon, sternal/lateral yatış durumu, ayakta durabilme çabası, emme refleksi, enoftalmi, ağız içi soğukluk ve komanın yakından ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Al ve Balıkçı, 2012). Sunulan çalışmada deney grubu hayvanların klinik görünümünün araştırmacıların bildirdiğine benzer şekilde (Al ve Balıkçı, 2012; Kasari, 1999) asidoz şiddetiyle ilişkili olduğu belirlendi. Ghrelin ve motilin düzeylerinin klinik skor parametreleriyle değerlendirildiği herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Sunulan çalışmada asidoz şiddeti arttıkça ghrelin düzeylerinde artma, motilin düzeylerinde ise şiddetli asidemiye kadar artış sonrasında azalış yönünde değişimin olması (Tablo 4.12) ayrıca klinik skor parametrelerinin çoğunun ghrelin düzeyi ile pozitif, motilin düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi (Şekil 4.5) neonatal buzağılarda oluşan ishal tablosunun ve şiddetinin gastrointestinal motilitede görev alan hormonların (ghrelin, motilin) salınımı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Sütten kesme döneminden önceki buzağı ölümlerinin %75'inin nedeni olan ishal (Bartels ve ark., 2010; Uhde ve ark., 2008) olgularındaki hastalık tablolarının daha doğru şekilde değerlendirilebilmesi için hayvanların klinik görünümü ve bulgularının takip edilmesi oldukça önem arz etmektedir (Cramer ve ark., 2016; McGuirk, 2008). Bu amaçla bilhassa ishal durumlarında buzağların takibi için farklı skorlandırma tabloları bulunmaktadır (McGuirk ve Peek, 2014; Noordhuizen, 2012). Sunulan çalışmada bazı araştırmacıların (Dewell, 2016; Priestley ve ark., 2013; Smith, 2009; Treftz, 2012b) klinik skorlandırmada kullandıkları parametreler bir araya getirilerek çalışmamıza en uygun skorlama tablosu oluşturuldu ve hayvanların klinik bulguları buna göre değerlendirildi (Tablo 4.4, Tablo 4.5). Sunulan çalışmada ishalin şiddetine göre tespit edilen bulguların enterit tablolarının değerlendirdiği birçok çalışmayla (Hodges ve Gill, 2010; Uhde ve ark., 2008) uyumlu olduğu görüldü. Ek olarak ishalin şiddetinin arttıkça buzağılardaki skor değerlerinin olumsuz yönde artış gösterdiği ve zamanında müdahale yapılmadığında/yetersiz yapıldığında prognozun kötüleşerek mortalite riskinin arttığı belirlendi.

İshale bağılı gelişen hemokonsantrasyona (Constable ve ark., 2001; Kaske ve Kunz, 2003) ayrıca viral ve bakteriyel kökenli ishallere bağılı hematokrit değerin yükseldiğı bildirilmiştir (Elmasoğlu, 2008). Buna karşın neonatal buzağılarda doğum öncesi oluşan demir eksikliğine bağılı HCT'nin alt sınıra yakın (%15,8) veya düşük düzeyde (%6,9) olabildiğı, bu anlamda serum demir konsantrasyonu ile HCT arasında doğrudan bir korelasyon olduğı bulunmuştur (Tennant ve ark., 1975). Sunulan araştırmada deney grubu buzağılarda hematokrit değerin literatürlere uyumlu (Elmasoğlu, 2008; Jain, 1986; Kraft ve Dürr, 1997) şekilde kontrol grubuna göre yüksek olduğı fakat bu artışın istatistiksel olarak önem arz etmediğı tespit edildi (Tablo 4.6). Artışın anlamlı olmamasının hayvanlarda bulunabilecek demir eksikliğinden (Tennant ve ark., 1975) ve gün içinde HCT'deki değişimden (Öcal ve ark., 2006) kaynaklanabileceğı öngörüldü.

Sistemik/lokal enfeksiyonlarla karakterize olan ishal tabloları total lökosit sayısı ve lökosit farklılaşmasında değişim yapabilir. Bilhassa etiyolojik faktörlerin etkisinde şekillenen ishal tablosu bu değişimleri hematolojik verilere yansıtabilmektedir (Taylor, 2000). Viral kaynaklı bazı ishallerde total lökositin azaldığı, buna karşın stresle ilişkili olarak (Seifi ve ark., 2006), enterite bağılı yangı sonucu ve ishal tablosunun şiddetine göre total lökosit sayısının belirgin düzeyde artabileceğı ifade edilmiştir (Şahal ve ark., 1994; Şentürk, 2001). Sunulan çalışmada deney grubu buzağılarda WBC ve GRA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ($p<0,05$) bulunmasının (Tablo 4.6) inflamatorik reaksiyonlarla, ishal tablosunun şiddetiyle (Şahal ve ark., 1994; Şentürk, 2001), stresle (Seifi ve ark., 2006) ve hemokonsantrasyonla (Asati ve ark., 2008; Brar, 2015) ilişkili olabileceğı değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda sağlıklı buzağılarda eritrosit düzeylerinin doğumdan itibaren 120. güne kadar normal referans aralıklarda olduğı (Zanker ve ark., 2001) ayrıca eritrosit sayısındaki değişim yönünden ishallerle buzağılarla sağlıklılar arasında istatistiksel yönden farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (Albayrak, 2014). Sunulan araştırmada eritrosit düzeyleri kontrol ve deney grubu buzağılarda araştırmacıların bildirdiğıyle uyumlu şekilde (Zanker ve ark., 2001) normal referans aralıklarda bulundu ayrıca gruplar arasındaki farkın benzer şekilde (Albayrak, 2014) önemsiz olduğı görüldü (Tablo 4.6).

Yeni doğan buzağılarda plazma/serum total protein düzeyleri düşüktür. Hayvanın zamanında ve yeteri miktarda kolostrum almasıyla bu değerler immunglobulin G ile korele olarak artar (Aydoğdu ve Güzelbekteş, 2018; Aydoğdu ve ark., 2019b). Enteritli buzağılarda meydana gelen hemokonsantrasyon sonucu serum total protein ile albümin konsantrasyonları yükselir (Jain, 1986; Macch ve ark., 1992). Buna karşın bazı çalışmalarda ishali buzağılarda total protein düzeyinde azalma (Pekcan ve ark., 2012) görüldüğü, bazı çalışmalarda da sağlıklı buzağılara göre istatistiksel açıdan önem arz etmeyecek düzeyde total proteinin arttığı rapor edilmiştir (Karademir ve Şendil, 2001). Total protein ve albümin düzeylerinde beklenen artışın görülmemesi enteritin hemorajik olması, ishal öncesi hayvanda farklı sebeplerden kaynaklanan hipoproteinemi/hipoalbüminemi bulunması ya da görülen ishalin aşırı protein kaybına yol açmasıyla ilişkilendirilmekte, söz konusu değerlerde görülen düşüklük ise maldigesyon ya da malabsorpsiyona bağlı oluşan sekonder açlık ile açıklanmaktadır (Constable ve ark., 1996; Jain, 1986; Walker ve ark., 1998). Sunulan çalışmada deney grubu buzağının TP düzeyleri kontrol grubuna göre önceki çalışmalara (Jain, 1986; Macch ve ark., 1992) benzer şekilde yüksek ($p<0,001$) bulundu (Tablo 4.8). Doğum sonrası neonatal buzağılarda gama glutamil transferaz aktivitesinin düşük olduğu ancak kolostrum alınmasıyla bu değerlerin immunglobulin G ile korele şekilde yükseleceği (Aydoğdu ve Güzelbekteş, 2018; Aydoğdu ve ark., 2019b) bildirilmiştir. Bunun sebebi GGT'nin, birçok organın yanı sıra meme bezlerinde bulunan duktal hücrelerce üretilmesidir (Weaver, 2000). GGT'nin sığırlar için bildirilen normal referans aralık değerleri 6.1-17.4 U/L (Constable ve ark., 2017) olup, genç buzağılarda daha yüksek değerler normal kabul edilir (Bostedt ve ark., 1983). Sunulan çalışmada GGT düzeylerinin önceki çalışmalara (Giambelluca ve ark., 2016) benzer şekilde tüm gruplardaki buzağılarda muhtemel kolostral/sütle beslenme kaynaklı (Weaver, 2000) ve neonatal dönem için normal olduğu bildirilen (Bostedt ve ark., 1983) yüksek seviyelerde olduğu tespit edildi (Tablo 4.9).

Enteritli buzaşılarda ishale bağlı gerçekleşen sıvı kaybı sonucu renal perfüzyon azalır, böbrek fonksiyonları bozulur (Başer ve Civelek, 2013). Filtrasyonun sınırlanması üre ve kreatinin retensiyonuna sebep olur (Hartmann ve Reder, 1995). Serum üre ve kreatin düzeylerindeki artışın ishal tablosunun şiddetine göre değiştiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda üre düzeyinin, orta şiddette ishale 3 kat, şiddetli ishal tablolarında 9 kat artabildiği (Dirksen ve ark., 1990), kreatinin düzeylerinin ise orta derece dehidre buzaşılarda 2,1 mg/dl'ye (Constable ve ark., 1996), ileri derece dehidre buzaşılarda ise 5,3 mg/dl'ye kadar yükseldiği ifade edilmektedir (Walker ve ark., 1998). Sunulan alışmada BUN ve kreatinin düzeylerinin bildirilen çalışmalarla benzer şekilde (Hartmann ve Reder, 1995; Dirksen ve ark., 1990) deney grubu buzaşılarda kontrol grubundakilere kıyasla önemli düzeyde yüksek ($p<0,001$) olduğu görüldü (Tablo 4.8). İshale bağlı kayıp sonucu vücutta total potasyum miktarının azalacağı ancak şiddetli metabolik asidoz olgularının görüldüğü hayvanlarda hiperkalemi gelişebileceği bildirilmiştir (Grove ve Michell, 2001). Serum potasyum seviyesinin $>5,8$ mmol/L olması hiperkalemi olarak (Constable ve ark., 2005) ifade edilmekte, 8 mmol/L ve üzeri olan ishallerli buzaşılarda genellikle aritmi, halsizlik ve hassasiyet gözlenmektedir (Başoğlu ve Aydoğdu, 2013). Sunulan çalışmada deney grubu buzaşıların potasyum düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu (Tablo 4.8) ayrıca tespit edilen potasyum seviyeleri yükseldikçe hayvanlarda önceki çalışmalara benzer (Başoğlu ve Aydoğdu, 2013) klinik bulguların (aritmi, halsizlik, hassasiyet) şekillendiği görüldü.

Buzaşılar için normal kan glikoz değerleri 80-120 mg/dL arasında değişim göstermektedir (Soares ve ark., 2017). İshallerli buzaşılarda görülen ciddi komplikasyonlardan biri hipoglisemidir (Deshpande ve ark., 1993; Groutides ve Michell, 1990; Trefz ve ark., 2017). Buna karşın ishallerli buzaşılarda kan glikoz düzeylerinin sağlıklı buzaşılardaki referans değerlerde bulunduğu bildiren araştırmalar da mevcuttur (Başer ve Civelek, 2013; Kasari ve Naylor, 1985). Sunulan çalışmada kan glikoz düzeyleri önceki çalışmalara (Deshpande ve ark., 1993; Groutides ve Michell, 1990; Trefz ve ark., 2017) benzer şekilde deney grubu buzaşılarda kontrol grubundakilere kıyasla önemli düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.8). şekillenen hipogliseminin ishale bağlı gıda alımının (süt) ve gıdalardan

yararlanımının azalması/olmamasıyla, enerji depolarının tükenmesiyle, sepsis ve sepsisemi tablolarıyla ilişkili olabileceği (Aydoğdu ve ark., 2019a; Ballou ve ark., 2011) değerlendirildi.

Hafif-orta şiddetli metabolik asidozda pH'nın $>7,2$, BE'nin ≤ -10 düzeylerinde, şiddetli metabolik asidozda pH'nın $<7,20$, BE'nin >-10 mEq/L veya tCO_2 'in <15 mEq/L düzeylerinde olduğu (Berchtold, 2009; Bellino ve ark., 2012) ifade edilmektedir. Metabolik asidoz şiddetinin ishallerli buzağının yaşına göre farklılık gösterdiği, doğum sonrası ilk haftada olan ishallerli buzağının büyük yaşta buzağılarla kıyaslandığında düşük düzeyde asidoza sahip olduğu bildirilmiştir (Trefz ve ark., 2012b). Sunulan çalışmada literatürlerle uyumlu şekilde (Naylor, 1987; Trefz ve ark., 2012b) 8 günden küçük enteritli buzağının laktat düzeylerinin büyük yaşta buzağılara kıyasla yüksek olduğu fakat buradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu durumun muhtemelen 2. grup buzağılardaki laktat düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek olmasından ve kompenzasyonun iyi düzeyde bulunmasından kaynaklandığı öngörüldü. Ek olarak sunulan çalışmada deney grubu buzağılarda ghrelin ve motilin düzeyleri benzer şekilde yaşa göre karşılaştırıldı. Sekiz günden küçük ve büyük yaşta deney grubu buzağılarda ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, motilin düzeylerinin ise 8 günden küçük yaşta buzağılarda büyük yaşta buzağılara kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.16). Motilin düzeyindeki yüksekliğin bu dönemdeki kolostrum ve sütte daha yüksek olduğu bildirilen (Lu ve ark., 1995) motilin seviyelerinden kaynaklanabileceği değerlendirildi. Metabolik asidozun patogeneğinde yer alan faktörlerden birisi de laktik asittir (Şen ve ark., 2013b). D ve L laktik asit şeklinde 2 tipte bulunur (Ewaschuk ve ark., 2005). L-laktik asidoz anaerobik glikolizisten, D-laktik asit ise emilemeyen karbonhidratların kolondaki bakteriyel flora tarafından fermentasyona uğratılmasıyla oluşur ayrıca bazı bakteriler D ve L laktik asiti birbirine çevirebilmektedir (Karakuş ve ark., 2018). Sağlıklı buzağılarda normal laktat seviyesi 0.5-2 mmol/L arasındadır (Bednarski ve Kupczynski, 2015; Omole ve ark., 2001). Yenidoğan ishallerli buzağının %55'inde 3 mmol/L'nin üzerinde D-laktat düzeyleri olduğu bulunmuştur. Şiddetli metabolik asidozlu (baz açığı >25 mmol/L) buzağılarda D-laktat konsantrasyonunun sürekli arttığı, orta şiddetli asidozlu (10-25 mmol/L arasında baz açığı olan) buzağılarda

0-17.8 mmol/L arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (Berchtold, 2009). Sunulan çalışmada kontrol (Bednarski ve Kupczynski, 2015; Omole ve ark., 2001) ve deney grubu buzağılardaki (Berchtold, 2009) laktat seviyelerinin literatürlere benzer değişim gösterdiği görüldü (Tablo 4.10). Metabolik asidozlu ve laktat düzeyi yüksek hayvanlarda benzer klinik tablolar (emme refleksinde azalma, ataksi, yerde yatma, koma, ölüm) (Constable ve ark., 2017) tespit edildi. İncelenen tüm buzağıların laktat düzeyleri ile motilin arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ($p<0,01$) fakat ghrelinle laktat arasında bulunmadığı belirlendi. Bu alandaki çalışmaların yeterli olmadığı ve laktat düzeyleriyle gastrointestinal motilite arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerektiği değerlendirildi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Ghrelin ve motilin düzeyleri enteritli neonatal buzağılarda ilk defa bu çalışmada ortaya koyuldu.
2. Enteritli buzağılarda gastrointestinal motiliteyle ilişkili hormonal belirteçlerden ghrelin ve motilin düzeylerinin hematolojik, biyokimyasal, kan gazı, klinik skor parametreleri ve enfeksiyöz etkenler ile ilişkileri ilk kez bu çalışmada belirlendi. Bu durum sunulan araştırmanın özgünlüğünü ortaya koymaktadır.
3. Şiddetli metabolik asidoz, ileri derecede dehidrasyon ve lateral yatışa sahip enteritli buzağının ghrelin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek ve motilin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olması kan gazı ile klinik skor parametrelerinin bu hormonların salınımında etkili olduğunu göstermektedir.
4. Buzağılarda gastrointestinal motilite hormonları ile klinik, sıvı-elektrolit ve etiyolojik değişikliklerin gözlemlenebildiği deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu görüldü.
5. Ghrelin ve motilin hormonlarının buzağılardaki diğer gastrointestinal hastalıklarda da çalışılmasının anlamlı olabileceği kanısına varıldı.
6. Enteritli buzağının ghrelin ve motilin düzeylerinin klinik skor parametreleri, enfeksiyöz etkenler, hematolojik, biyokimyasal ve kan gazı parametrelerin birçoğuyla önemli korelasyonlar gösterdiği saptandı. Bu nedenle ishalli buzağılarda ghrelin ve motilinin gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde etkili hormonlar olabileceği ortaya konuldu ancak çevresel değişkenlerin kontrol edilebildiği deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu tespit edildi.
7. Enteritli buzağılarda karşılaşılan klinik bulguların hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterdiği belirlendi. İshalli buzağının klinik skora yapılarak genel durumlarının değerlendirilmesinin hastanın hem prognozunu belirlemede hem tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde faydalı olduğu görüldü.
8. Enteritli buzağılarda ishal tablosunun şiddetine ve süresine göre birçok hematolojik ile biyokimyasal parametrede belirgin anormallikler meydana geldiği tespit edildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametre değerlendirmelerinin birçok hastalıkta olduğu gibi ishal tablolarında da önem arz ettiği görüldü.

9. Kan gazı analizlerinin ishalleri hayvanların prognozu hakkında, tedavi süreçlerinin daha iyi belirlenmesi ve takibinde büyük önem taşıdığı görüldü.
10. Burdur ve yöresindeki materyal alınan çiftliklerde incelenen hastalıklar yönünden en fazla Cryptosporidiosis olguları ile karşılaşıldı. Bunun yanında gidilen çiftliklerde genel olarak yeni doğan buzağuların bakım ve beslenme koşullarının iyi durumda olmadığı görüldü.



KAYNAKLAR

- Abut Lİ (2007).** Enterotoksijenik *Escherichia coli*. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.*, **27**, 768-770.
- Adams R, Holland MD, Aldridge B, Garry FB, Odde KG (1991).** Arterial blood-sample collection from the newborn calf. *Vet. Res. Commun.*, **15**, 387-394.
- Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO (2007).** Bethanechol improves smooth muscle function in patients with severe ineffective esophageal motility. *J Clin Gastroenterol.*, **41**, 366-370.
- Al M (2012).** *İshalli neonatal buzağlarda Rotavirus, Coronavirus, E. Coli K99 ve Cryptosporidium Parvum'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve bu hastalıkların maternal immünite ile ilişkisinin araştırılması.* Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ/Türkiye.
- Al M, Balıkcı E (2012).** Neonatal ishalli buzağlarda rotavirus, coronavirus, *E. Coli* K99 ve *Cryptosporidium parvum*'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve enteropatojen ile maternal immünite ilişkisi. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, **26**, 73-78.
- Albayrak H (2014).** *İshalli buzağlarda serum haptoglobin konsantrasyonunun belirlenmesi.* AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon/Türkiye.
- Ali S, Chen JA, Garcia JM (2013).** Clinical development of ghrelin axis-derived molecules for cancer cachexia treatment. *Curr Opin Support Palliat Care.*, **7**, 368-375.
- Alkan F, Dağalp S, Oğuzoğlu Ç, Yeşilbaş K (1999).** Rotavirüs enfeksiyonunun epidemiyolojisinde erişkin sığırların rolü. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Dergisi.*, **46**, 85-92.
- Allen SD, White RD (1995).** Dairy calf diarrhoe. *Agri-Pract.*, **4**, 22-23.
- Altuğ N, Yüksek N, Özkan C, Keleş İ, Başbuğan Y, Ağaoğlu ZT, Kaya A, Akgül Y (2013).** Neonatal buzağı ishallerinin immunokromatografik test kitleri ile hızlı etiyolojik teşhisi. *YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi.*, **24**, 123-128.
- Angeloni SV, Glynn N, Ambrosini G, Garant MJ, Higley JD, Suomi S, Hansen BC (2004).** Characterization of the rhesus monkey ghrelin gene and factors influencing ghrelin gene expression and fasting plasma levels. *Endocrinology.*, **145**, 2197-2205.
- Apu AS, Mondal A, Kitazawa T, Takemi S, Sakai T, Sakata I (2016).** Molecular cloning of motilin and mechanism of motilin-induced gastrointestinal motility in Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol.*, **233**, 53-62.
- Armengol R, Fraile L (2016).** Colostrum and milk pasteurization improve health status and decrease mortality in neonatal calves receiving appropriate colostrum ingestion. *Journal of Dairy Science.*, **99**, 4718-4725.

Arnould M, Mura A, Langhans W, Nori G (2006). Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci.*, **43**, 11052-11060.

Arıca PÇ (2006). *Laparoskopik gastrik bant ligasyonu uygulanan hastalarda plazma ghrelin düzeyindeki değişim ve bunun Leptin, Oreksin-A Düzeyi ve insülin rezistansı ile korelasyonu prospektif klinik çalışma.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul/Türkiye.

Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E (2000). Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest.*, **23**, 493-495.

Arslan MÖ, Sarı B, Kara M, Taşçı GT, Ekinci Aİ, Gündüz N (2012). Kars yöresinde periparturient dönemdeki ineklerde Eimeria ve Cryptosporidium türlerinin yaygınlığı üzerine araştırmalar. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **18**, 65-70.

Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujumiya M, Niiijima A, Fujino MA, Kasuga M (2001). Ghrelin is an appetitestimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.*, **120**, 337-345.

Asati CK, Roy S and Roy M (2008). Haemato-biochemical study and diagnosis in calves. *Intas-Polivet.*, **2**, 245-248.

Aslan V (1994). *Evcil Hayvanların İç Hastalıkları.* 1. Baskı, Konya: Mimoza Yayınları, s: 80-188.

Assche VG, Depoortere I, Thijs T, Missiaen L (2001). Contractile effects and intracellular Ca^{2+} signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon. *Neurogastroenterol Motil.*, **13**, 27-35.

Athira CK, Milton AAP, Reddy A, Rajendrakumar M, Verma MR, Kumar A, Nagaleekar VK, Agarwal RK (2018). Diversity of toxin-genotypes among clostridium perfringens isolated from healthy and diarrheic neonatal cattle and buffalo calves. *Anaerobe.*, **49**, 99-102.

Atlı K, Yıldırım Y, Hasircioğlu S, Bulut O, Avcı O (2018). The viral agents that cause diarrhea in calves. *Ayrıntı derg.*, **61**, 70-73.

Aydın S, Halifeoğlu I, Özercan IH, Erman F, Kılıç N, İlhan N, Özkan Y, Akpolat N, Sert L, Çaylak E (2005). A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides.*, **26**, 647-652.

Aydın N, Paracıkhoğlu J (2006). *Veteriner Mikrobiyoloji Bakteriyel Hastalıklar.* 1. Baskı, Ankara: İlke Emek yayınevi, s: 80-85.

Aydın S (2007). Ghrelin hormonunun keşfi, araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Derg.*, **32**, 76-89.

Aydın S, Dönder E, Akın OK, Sahpaz F, Kendir Y, Alnema MM (2010). Fat-free milk as a therapeutic approach for constipation and the effect on serum motilin and ghrelin levels. *J Nutr.*, **26**, 981-985.

Aydoğdu U, Güzelbekteş H (2018). Effect of colostrum composition on passive calf immunity in primiparous and multiparous dairy cows. *Vet Med-Czech.*, **63**, 1-11.

Aydoğdu U, Yıldız R, Güzelbekteş H, Coşkun A, Şen İ (2019a). Yenidoğan ishalleri buzağılarda mortalite indikatörü olarak kan laktat, glikoz, total protein ve gama glutamil transferaz seviyeleri. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, **33**, 201-206.

Aydoğdu U, Şen İ, Güzelbekteş H (2019b). Buzağılarda pasif transfer yetmezliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences.*, **9**, 104-111.

Babaç D (2014). *Cryptosporidium Parvum* ile deneysel enfekte buzağılarda serum demir, bakır ve çinko konsantrasyonlarının incelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Bagnasco C, Dadda T, Azzoni C, Ferraro G (2002). Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc. Res. Techn.*, **48**, 258-271.

Baker IK, Dreumel AA, Palmer N (1993). *The alimentary system.* In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. (Eds), Pathology of domestic animals. San Diego: Academic Press, p: 1-317.

Bal D (2019). *Manisa yöresinde neonatal buzağı ishalleri üzerine etiyolojik araştırmalar.* AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon/Türkiye.

Ballou MA, Cobb CJ, Hulbert LE, Carroll JA (2011). Effects of intravenous *Escherichia coli* dose on the pathophysiological response of colostrum-fed Jersey calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, **141**, 76-83.

Baptiste KE, Campbell J, Schumann F (2000). *Investigation into factors associated with hyperkalemia in diarrhoeic neonatal bovine calves.* Proceedings of the 9th international symposium on veterinary epidemiology and economics. Colorado Breckenridge/USA, p: 291-293.

Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA (2003). Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.*, **88**, 2180-2184.

Bartels CJ, Holzhauer M, Jorritsma R, Swart WA, LAM TJ (2010). Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. *Preventive veterinary medicine.*, **93**, 162-169.

Batmaz H (2012). *Sürü Sağlığı ve Yönetimi Sempozyumu Bildiri Kitabı*. 1. Baskı, İzmir: Tübitak yayınevi, s: 51-60.

Batmaz H (2016). *Siğırların İç Hastalıkları Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma*. 3. Baskı, Bursa: Fikret Özsan Matbaası, s: 421-490.

Başer F, Civelek T (2013). Akut ishaller neonatal buzağılarda venöz asit-baz durumu ve renal fonksiyon arası korelasyon. *Kocatepe Vet J.*, **6**, 25-31.

Başoğlu A, Maden M, Turgut K (1992). Neonatal ishaller beş buzağıda gözlenen aritmilerin elektrokardiyografik değerlendirmesi. *Hay. Araş. Derg.*, **2**, 8-10.

Başoğlu A, Şen İ, Sevinç M, Şimsek A (2004). Serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha in neonatal calves with presumed septicemia. *J Vet Intern Med.*, **18**, 238-241.

Başoğlu A, Aydoğdu U (2013). Terminal atrial standstill with ventricular escape rhythm in a neonatal calf with acute diarrhea. *Turk J Vet Anim Sci.*, **37**, 362-365.

Bednarski M, Kupczynski R (2015). Analysis of acid-base disorders in calves with lactic acidosis using a classic model and strong ion approach. *Turk J Vet Anim Sci.*, **39**, 615-620.

Bell FR (1979). *Digestive physiology and metabolism in ruminants*. Proceedings of the 5th international symposium on ruminant physiology. 3-7 September Clermont-Ferrand/France, p: 81-100.

Bellino C, Arnaudo F, Biolatti C, Borrelli A, Gianella P, Maurella C, Zabaldano G, Cagnasso A, D'Angelo A (2012). Development of a diagnostic diagram for rapid field assessment of acidosis severity in diarrheic calves. *Javma.*, **240**, 312-316.

Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bona G (2002). Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest.*, **25**, 13-15.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.*, **4**, 1011-1033.

Bendali F, Bichet H, Schelcher F, Sana M (1999). Pattern of diarrhoea in newborn calves in South-West France. *Vet Res.*, **30**, 61-74.

Berchtold J (2009). Treatment of calf diarrhea intravenous fluid therapy. *Vet Clin Food Anim.*, **25**, 73-99.

Berkhoff GA, Braun RK, Guergelt CD (1980). *C. perfringens* Type A associated with sudden death of replacement and feeder calves. *Proc of the Mt of the American Assoc of Vet Diagnosticians.*, **23**, 45-51.

Bicknell EJ, Noon TH (1993). Neonatal calf diarrhea. *Animal Care and Health Maintenance.*, **1**, 19-23.

Bilal T (2003). *Klinik muayene yöntemleri*. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi yay, s: 112.

Bilal T (2007). *Yenidoğanların iç hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: İ.Ü Veteriner Fakültesi, s: 158-169.

Bilgin HM (2006). Ghrelin, gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi.*, **33**, 268-272.

Blanchard PC (2012). Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet Clinics of North America Food Anim Pract.*, **28**, 443-464.

Blanco J, Blanco M, Mora A, Blanco J (1997). Production of toxins (enterotoxins, verotoxins, and necrotoxins) and colicins by *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens relationship with in vivo pathogenicity. *Journal of Clinical Microbiology.*, **35**, 2953-2957.

Blanco M, Blanco JE, Dahbi G, Mora A, Alonso MP, Varela G, Gadea MP, Schelotto F, Gonzales EA, Blanco J (2006). Typing of intimin (eae) genes from enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) isolated from children with diarrhoea in Montevideo, Uruguay: Identification of two novel intimin variants mB and jR/b2B. *J Med Microbiol.*, **55**, 1165-1174.

Blowey RW (1993). *A veterinary book for dairy farmers*. 2nd Edition, Great Britain: Faming Press Ltd, p: 15-77.

Boonprong S, Sribhen C, Choothesa A, Parvizi N, Vajrabukka C (2007). Blood biochemical profiles of thai indigenous and simmental-brahman crossbred cattle in the central Thailand. *J. Vet. Med.*, **54**, 62-65.

Booth AJ, Naylor JM (1987). Correction of metabolic acidosis in diarrheal calves by oral administration of electrolyte solutions with or without bicarbonate. *Javma.*, **191**, 62-68.

Bostedt H (1983). Comparative study of the development of enzyme profiles in the blood of calves and lambs during the neonatal adaptation period. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.*, **96**, 431-438.

Bostedt H, Hermuhlheim H, Bleul U, Hecker BR (2000). Studies on the convalescent phase of calves after neonatal diarrhoea. *Prakt Tierarzt.*, **81**, 301-312.

Bozkurt M (2009). *Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile leptin, ghrelin, obestatin ve resistin ilişkisi*. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ/Türkiye.

Brar TK, Singh KD, Kumar A (2015). Effect of different phases of menstrual cycle on heart rate variability (HRV). *J Clin Diagn Res.*, **9**, 1-4.

Budak K (2012). *Yoğun olarak tüketilen bazı iştah üzerine etkili olan bitkilerde ghrelin-benzeri immünoreaktif maddelerinin karakterizasyonu*. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta/Türkiye.

Burgu İ, Akça Y, Alkan F, Özkul A, Karaoğlu T (1995). Yeni doğan ishalleri buzağılarda Rotavirusların elektron mikroskopi (EM), enzim linked immunosorbent assay (ELISA) ve polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) teknikleri ile çabuk teşhisi ve antijenik karakterizasyonu. *Ankara Univ Vet Fak Derg.*, **42**, 491-498.

Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C (2002). Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol.*, **157**,159-163.

Carling MA, Smith RG, Diano S (2004). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron.*, **37**, 649-661.

Casanueva FF, Dieguez C (2002). Ghrelin the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.*, **3**, 325-338.

Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, Deghenghi R, Reissmann T, Ghigo E, Muccioli G (2001). Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.*, **86**, 1738-1745.

Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Sendur R, Cieszkowski J, Ceranowicz D, Pawlik WW, Kuwahara A, Kato I, Konturek PC (2009). Treatment with ghrelin accelerates the healing of acetic acid-induced gastric and duodenal ulcers in rats. *J Physiol Pharmacol.*, **60**, 87-98.

Chen CY, Huang SC (2011). Lack of direct effects of acyl ghrelin, desacyl ghrelin, and obestatin on rat lower esophageal sphincter motility in vitro. *J Chin Med Assoc.*, **74**, 394-399.

Chen CY, Tasai CY (2012). Ghrelin and motilin in the gastrointestinal system. *Current Pharmaceutical Design.*, **18**, 4755-4765.

Chen CY, Inui A (2012). What kind of polyunsaturated fatty acid should we eat to stay healthy? *Nutrition.*, **28**, 849-850.

Chiang HC, O'Dorisio TM, Huang SC, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT (1990). Multiple hormone elevations in Zollinger-Ellison syndrome. Prospective study of clinical significance and of the development of a second symptomatic pancreatic endocrine tumor syndrome. *Gastroenterology.*, **99**, 1565-1575.

Chieppa DM, Mansi G, Rinaldi R, Serio M, Nacci C, Montagnani M, Potenza MA, De Salvia MA, Mitolo CI, Rinaldi M, Altomare DF (2000). Effects of erythromycin on human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. *Eur J Clin Invest.*, **30**, 66-71.

Cho S, Fossler CP, Diez Gonzalez F, Wells SJ, Hedberg CW, Kaneene JB, Ruegg PL, Warnick LD, Bender JB (2007). Antimicrobial susceptibility of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from organic dairy farms, conventional dairy farms, and county fairs in Minnesota. *Foodborne pathogens and disease.*, **4**, 178-186.

Cho YI, Yoon KJ (2014). An overview of calf diarrhea infectious etiology, diagnosis and intervention. *Journal of Veterinary Science.*, **15**, 1-17.

Clark M (1993). Bovine coronavirus. *British Veterinary Journal.*, **149**, 51-70.

Coghe J, Uystepuyst CH, Bureau F, Detilleux J, Art T, Lekeux P (2000). Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. *Vet Journal.*, **160**, 139-146.

Coklin T, Uehlinger FD, Farber JM, Berkema HW, O'Handley RM, Dixon BR (2009). Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in dairy calves from 11 farms in Prince Edward Island, Canada. *Veterinary Parasitology.*, **160**, 323-326.

Constable PD, Gohar HM, Morin DE, Thurmon JC (1996). Use of hypertonic saline dextran solution to resuscitate hypovolemic calves with diarrhea. *Am J Vet Res.*, **57**, 97-104.

Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH (1998). Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **212**, 991-996.

Constable PD (1999). Clinical assessment of acidbase status strong ion difference theory. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **15**, 447-471.

Constable PD (2000). Clinical assessment of acidbasestatus comparison of the henderson hasselbalch and strongion approaches. *Vet Clin Pathol.*, **29**, 115-128.

Constable PD, Thomas E, Boisrame B (2001). Comparison of two oral electrolyte solutions for the treatment of dehydrated calves with experimentally-induced diarrhoea. *The Veterinary Journal.*, **162**, 129-140.

Constable PD (2003). *Fluids and electrolytes*. In: Brumbaugh GW. (Eds), Clinical pharmacology. veterinary clinics of north america, food animal practice. Philadelphia: PA WB Saunders Company, p: 1-40.

Constable PD (2004). Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med.*, **18**, 8-17.

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

Constable PD, Thomas W, Ahmed A, Tessa M, Sen I, Nauri M (2006). Abomazal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. XXIV. World Buiatrics congress. 15-19 October Nice/France, p: 1-15.

Constable P (2013). Hyperkalemia in diarrheic calves implications for diagnosis and treatment. *The Veterinary Journal.*, **195**, 271-272.

Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W (2017). *Veterinary medicine a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*, 11th Edition, St. Louis Missouri: Elsevier, p: 3-2232.

Cour DLC, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R (2004). Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept.*, **120**, 23-32.

Cramer MC, Ollivet TL, Stanton AL (2016). Associations of behavior-based measurements and clinical disease in preweaned, group-housed dairy calves. *Journal of Dairy Science.*, **99**, 7434-7443.

Cruz MT, Murphy EC, Sahibzada N, Verbalis JG, Gillis RA (2007). A reevaluation of the effects of stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus on gastric motility in the rat. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **292**, 291-307.

Çabalar M, Boynukara B, Gülhan T, Ekin H (2001). Prevalence of rotavirus, Escherichia coli K99 and O157:H7 in healthy dairy cattle herds in Van, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.*, **25**, 191-196.

Çetinkaya Ü, Dursun İ, Kuk S, Şahin İ, Yazar S (2015). Renal transplantlı bir hastada cryptosporidium parvum gastroenteriti. *Türkiye Parazitoloji Derg.*, **39**, 231-233.

Dass H, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000). Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.*, **275**, 477-480.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.*, **141**, 4255-4261.

Deboer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A, Taylor JE, Halem HA, Dong JZ, Datta R, Culler MD, Marks DL (2007). Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology.*, **148**, 3004-3012.

Debroy C, Maddox C (2001). Identification of virulence attributes of gastrointestinal Escherichia coli isolates of veterinary significance. *Anim Health Res Rev.*, **1**, 129-140.

Deloose E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J (2019). Motilin from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Endocrinology.*, **15**, 238-246.

Delporte C (2013). Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica.*, **2013**, 1-25.

De Smet B, Mitselos A, Depoortere I (2009). Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther.*, **123**, 207-223.

Deshpande AP, Anantwar LG, Digaskar SU, Deshpande AR (1993). Clinico-pathological and biochemical alterations in calf scour. *Indian Vet. J.*, **70**, 679-680.

Dewell G, Cooper VL (2016). Control of Calf Diarrhea [Scours] in Midwest Beef Cattle Farms. Iowa State University. p: 1-3. <https://store.extension.iastate.edu/Product/14521> (Erişim Tarihi: 30.07.2020)

De Winter BY, De Man JG, Seerden TC, Depoortere I, Herman AG, Peeters TL, Pelckmans PA (2004). Effect of ghrelin and growth hormone-releasing peptide 6 on septic ileus in mice. *Neurogastroenterol Motil.*, **16**, 439-446.

Dhama K, Chauhan RS, Mahendran M, Malik SV (2009). Rotavirus diarrhea in bovines and other domestic animals. *Veterinary Research Communications.*, **33**, 1-23.

Dibartola SP (1992). *Fluid therapy in small animal practice*. 1st Edition, Philadelphia: Verlag W.B. Saunders Pub, p: 20-730.

Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (1990). *Kreislauf*, Rosenberger G (ed.), *Die klinische Untersuchung des Rindes*. 3rd Ed., Berlin und Hamburg: Verlag Paul Parey, p: 171-241.

Divers TJ, Peek SF (2008). *Rebhun's Diseases of Dairy cattle*. 2nd Edition, Missouri: Saunder Elsever press, p: 217-219.

Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JWJ, Taub DD (2004). Ghrelin inhibits leptin and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.*, **114**, 57-66.

Doll K (2006). *Neugeborenen diarrhoe*. In: Dirksen D, Gründer HD, Stöber M. (Eds), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Auflage, Stuttgart: Verlag Parey, p: 561-586.

Do Rego LML, Cyrillo FC, Mori CS, Santos Michima LE, Nichi M, Ortolani EL, Benesi FJ (2008). Model for osmotic diarrhea in Holstein calves. *Ciência Rural.*, **38**, 1650-1657.

Dovolou E, Messinis IE, Perikuesta E, Dafopoulos K, A Adan G, Amiridis GS (2014). Ghrelin Accelerates In Vitro Maturation of Bovine Oocytes. *Reprod Dom Anim.*, **49**, 665-672.

Doymaz MZ (2000). *Medikal Viroloji*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, s: 10-580.

Dubreuil P, Lapierre H (1997). Biochemistry reference values for Quebec lactating dairy cows, nursing sows, growing pigs and calves. *Can J Vet Res.*, **61**, 235-239.

Dwinnell BG, Anderson RJ (1999). *Diagnostic evaluation of the patient with acute renal failure*. In: Schrier RW. (Eds), *Atlas of Diseases of Kidney*. Philadelphia: Current Medicine Inc, p: 121.1-121.2.

Edholm T, Levin F, Hellström PM, Schmidt PT (2004). Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pept.*, **121**, 25-30.

Egyed Z, Sreter T, Szell Z, Varga I (2003). Charecterization of *Cryptosporidium* spp. recent developments and future needs. *Vet. Parasitol.*, **111**, 103-114.

Elmasoğlu OI (2008). *Akut ishalli buzağılarda serum demir, bakır ve çinko konsantrasyonlarının değerlendirilmesi*. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Engin ŞC (2014). *Sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisi*. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya/Türkiye.

Engin ŞC, Sevinç M (2016). Prokinetik ilaçların at ve sığır gastrointestinal sistemleri üzerine etkileri. *J Bahri Dagdas Anim Research.*, **5**, 75-84.

Ewaschuk JB, Naylor JM, Palmer R, Whiting SJ, Zello GA (2004). D-lactate production and excretion in diarrheic calves. *Journal of Vet Internal Medicine.*, **18**, 744-747.

Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA (2005). D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr.*, **135**, 1619-1625.

Fakı Y (2009). *Obez tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, serum aktive ghrelin hormonunun glisemik kontrol üzerine etkisi*. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, İstanbul/Türkiye.

Fayer R, Morgan U, Upton SJ (2000). Epidemiology of *Cryptosporidium* transmission, detection and identification. *International Journal for Parasitology.*, **30**, 1305-1322.

Fayer R (2010). Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental Parasitology.*, **124**, 90-97.

Fecteau G, Smith BP, George LW (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice.*, **25**, 195-208.

Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. (1999). Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science.*, **284**, 2184-2188.

Feng X, Peeters TL, Tang M (2007). Motilin activates neurons in the rat amygdala and increases gastric motility. *Peptides.*, **28**, 625-631.

Ferrarezi MC, Cardoso TC, Dutra IS (2008). Genotyping of *Clostridium perfringens* isolated from calves with neonatal diarrhea. *Anaerobe.*, **14**, 328-331.

Fields B, Knipe D, Howley P, Everiss K, Kung H (1995). *Fundamental Virology*. 3rd Edition, New York: Lippincott-Raven, p:1557-1565.

Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS (2003). The influence of insulin on circulating ghrelin. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism.*, **284**, 313-316.

Foster DM, Smith GW (2009). Pathophysiology of diarrhea in calves. *Veterinary Clinics Food Animal Practice.*, **25**, 13-36.

Fuente DR, Garcia A, Jars Q (1998). Proportional morbidity rates of enteropathogens among diarrheic dairy calves in central Spain. *Prev Vet Med.*, **36**, 145-152.

Fujimoto S, Miyazaki M, Ishigami H, Tsuruta Y, Okui K (1982). Plasma motilin levels in patients with abdominal surgery. *Acta Chir Scand.*, **148**, 33-37.

Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M (2003). Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol.*, **550**, 227-240.

Fürll M (2002). *Wasserhaushalt SV Säure-Basen-Gleichgewicht und Elektrolytstatus/Fluidotherapie*. In: Dirksen D, Gründer HD, Stöber M. (Eds), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 4. vollständig neu bearbeitete Auflage, Paray Buchverlag Berlin: Parey Bei Mvs, p: 253-264.

Geishauser T, Thünker B (1997). Metabolische azidose bei neugeborenen kälbern mit durchfall-abschätzung an saugreflex oder stehvermögen. *Prakt. Tierarzt.*, **78**, 600-605.

Gentry PC, Willey JP, Collier RJ (2003). Ghrelin, a growth hormone secretagogue, is expressed by bovine rumen. *J. Anim. Sci.*, **81**, 123.

Giambelluca S, Fiore E, Sadocco A, Ganesella M, Vazzana I, Orefice T, Morgante M (2016). Evaluation of venous blood gas levels, blood chemistry and haemocytometric parameters in milk fed veal calves at different periods of livestock cycle. *Polish Journal of Veterinary Sciences.*, **19**, 745-752.

Giangaspero M, Apicella C, Harasawa R (2013). Numerical taxonomy of the genus Pestivirus new software for genotyping based on the palindromic nucleotide substitutions method. *Journal of Virological Methods.*, **192**, 59-67.

Gonzalez ER, Chorny A, Delgado M (2006). Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology.*, **130**, 1707-1720.

Gookin JL, Nordone SK, Argenzio RA (2002). Host responses to *Cryptosporidium* infection. *Journal of veterinary internal medicine.*, **16**, 12-21.

Gökçe G, Gökçe Hİ, Erdoğan HM, Güneş V, Çitil M (2006). Investigation of the coagulation profile in calves with neonatal diarrhoea. *Turk J Vet Anim Sci.*, **30**, 223-227.

Groutides CP, Michell AR (1990). Changes in plasma composition in calves surviving or dying from diarrhea. *British Veterinary Journal.*, **146**, 205-210.

Grove WDH, White DG (1993). Diagnosis and treatment of metabolic acidosis, in calves a field study. *The Veterinary Record.*, **133**, 499-501.

Grove WDH, Michell AR (2001). Iatrogenic hypocalcemia during parenteral fluid therapy of diarrhoeic calves. *Vet Rec.*, **149**, 203-207.

Grunert E (1993). *Infektionen mit Rota und Coronaviren.* In: Richter J, Götze R. (Eds), Tiergeburtshilfe, 4.nd Edition, Hamburg: Paul Parey, p: 581-587.

Grünberg W, Hartmann H, Burfeind O, Heuwieser W, Staufenbiel R (2011). Plasma potassium-lowering effect of oral glucose, sodium bicarbonate, and the combination thereof in healthy neonatal dairy calves. *Journal of Dairy Science.*, **94**, 5646-5655.

Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Dieguez C (2001). Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol.*, **144**, 687-690.

Guillermo A, Englander EW, Greeley GHJ (2012). *Postpyloric Gastrointestinal Peptides.* In: Duthie G, Gardiner A. (Eds), Physiology of the Gastrointestinal Tract. 5th Edition, London: Elseiver academic press, p: 155-198.

Guillory B, Splenser A, Garcia J (2013). The role of ghrelin in anorexia cachexia syndromes. *Vitam.Horm.*, **92**, 61-106.

Guo F, Xu L, Sun X, Gao S, Zhu H (2011). The paraventricular nucleus modulates thyroidal motilin release and rat gastric motility. *J Neuroendocrinol.*, **23**, 767-777.

Guyton AC, Hall JE (2007). *Tıbbi Fizyoloji.* Çev. Çavuşoğlu HA, 11. Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi, s: 97-972.

Gül Y (2012). *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları.* 3. Baskı, Malatya: Medipres Matbaacılık, s: 40-177.

Gümüş E, Küçükersan S (2018). Buzağılarda preruminant dönem beslenmesinin rumen gelişimi üzerine etkisi. *Atatürk Üniv. Vet. Bil. Derg.*, **13**, 98-105.

Güneş V, Ünver A, Çitil M, Erdoğan HM (2004). Kars yöresi neonatal buzağı ishallerinde *Escherichia coli* serotip O-157 ve *Clostridium perfringens* tip A toksini. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **10**, 41-45.

Güzelbekteş H, Coşkun A, Şen İ (2007). Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhoea. *Bull Vet Inst Pulawy.*, **51**, 83-87.

Hall GA, Jones PW, Morgan JH (1992). *Calf diarrhoea*. In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG. (Eds), *Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle*. Iowa USA: Blackwell Science Ltd., Oxford, p: 154-215.

Hall JA, Washabau RJ (1999). Diagnosis and treatment of gastric motility disorders. *Vet. Clin North American Small Anim Pract.*, **29**, 377-339.

Hallowell G, Remnant J (2016). Fluid therapy in calves. *In Practice.*, **38**, 439-449.

Hamnes IS, Gjerde B, Robertson L (2006). Prevalence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in dairy calves in three areas of Norway. *Veterinary Parasitology.*, **140**, 204-216.

Haricharan RN, Georgeson KE (2008). Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.*, **17**, 266-275.

Harp JA, Woodmansee DB, Moon HW (1990). Resistance of calves to *Cryptosporidium parvum* effects of age and previous exposure, infection and immunity. *American Society for Microbiology.*, **58**, 2237-2240.

Hartmann H, Meyer H, Steinbach G, Schweinitz P, Lustermann S (1984). Zum säuren-basen-haushalt durchfallkranker kälber. *Monatsh Veterinarmed.*, **39**, 738-742.

Hartmann H (1994). *Funktionsstörungen des magen-darm-kanals*. In: Hartmann H, Meyer H. (Eds), *Klinische pathologie der haustiere*. Jena Shuttgart: Verlag Gustav Fischer, p: 140-150.

Hartmann H, Reder S (1995). Einfluss von dehydratationen auf funktionelle parameter des flussigkeitshaushaltes sowie wirksamkeit einer rehydratation mit kristalliner oder kolloidaler infusionslösung bei kälbern. *Tierarztl Prax.*, **23**, 342-450.

Hasier W, Heldsinger A, Soudah H, Owyang C (1990). Erythromycin promotes colonic transit in humans mediation via motilin receptors. *Gastroenterology.*, **98**, 358.

Haskel SRR (2008). *Blackwell's five-minute veterinary consult ruminant*. 1st Edition, Iowa: Wiley-Blackwell, p: 216-886.

Hasoksuz M, Kayar A, Dodurka T, Ilgaz A (2005). Detection of respiratory and enteric shedding of bovine Coronavirüs es in cattle in Northwestern Turkey. *Acta Veterinaria Hungarica.*, **53**, 137-146.

Hayashida T, Murakami K, Mogi K, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Horu Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami N (2001). Ghrelin in domestic animals distribution in stomach and its possible role. *Domestic Animal Endocrinology.*, **21**, 17-24.

Heckert RA, Saif LJ, Hoblet KH, Agnes AG (1990). A longitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in dairy calves in two herds in Ohio. *Vet Microbiol.*, **22**, 187-201.

Hedegaard CJ, Hedegaard PM (2016). Passive immunisation, an old idea revisited basic principles and application to modern animal production systems. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*, **174**, 50-63.

Hirabayashi T, Morikawa Y, Matsufuji H, Hoshino K, Hagane K, Ozaki K (2009). Stimulatory action of mitemcinal (GM-611), an acid-resistant non-peptide motilin receptor agonist, on colonic motor activity and defecation, spontaneous and mitemcinal-induced giant migrating contractions during defecation in dogs. *Neurogastroenterol Motil.*, **21**, 1085-1091.

Hodges K, Gill R (2010). Infectious diarrhea, Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes.*, **1**, 4-21.

Holloway NM, Tyler JW, Lakritz J, Carlson SL, Tessman RK, Holle H (2002). Serum immunoglobulin G concentrations in calves fed fresh colostrum or a colostrum supplement. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **16**, 187-191.

Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K (2000). Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, **279**, 909-913.

Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K (2003). Structural Divergence of Human Ghrelin Identification of Multiple Ghrelin-Derived Molecules Produced by Post-Translational Processing. *Journal of Biological Chemistry.*, **278**, 64-70.

House AM, Irsik M, Shearer JK (2011). Sepsis, failure of passive transfer, and fluid therapy in calves. *University of Florida Ifas Extension.*, **173**, 1-5.

Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP (1990). Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med.*, **18**, 275-277.

Immerseel FV, De Buck J, Pasmans F, Huyghebaert G, Haesebrouck F, Ducatelle R (2010). Clostridium perfringens in poultry, an emerging threat for animal and public health. *Avian pathology.*, **33**, 537-549.

Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb Journal.*, **18**, 439-456.

Itoh Z, Honda R, Hiwatashi K, Takeuchi S, Aizawa I, Takayanagi R, Couch EF (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.*, **39**, 93-110.

Itoh Z (1997). Motilin and clinical application. *Peptides.*, **18**, 593-608.

Itoh F, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K (2006). Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Biochemistry and Physiology.*, **143**, 97-102.

İlhan T, Erdost H (2009). Ghrelin. *Uludag Univ. J. Of The Faculty Of Veterinary Medicine.*, **28**, 67-74.

İyidoğan Y (2007). Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.*, **70**, 82-92.

Jain NC (1986). *Schalm's Veterinary Hematology*. 4nd Edition, Philadelphia: Lea and Febiger Wiley BlackWell, p: 1221.

Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, Muls E, Bouillon R (1990). Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Eng J Med.*, **322**, 1028-1031.

Jin C, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Muxin W, Nakajima M, Yokohata K, Ito O, Hayakawa T (2002). Motilin regulates interdigestive gastric blood flow in dogs. *Gastroenterology.*, **123**, 1578-1587.

Jozica J, Maria N, Malovrh T, Martina K (2010). Indicators of passive immunity and health status of calves. *Acta Veterinaria Beograd.*, **60**, 513-523.

Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Koda, Yamamoto K, Kitajima Y, Matsumoto M, Minamitake Y, Kikuyama S, Kangawa K (2001). Bullfrog ghrelin is modified by N-octanoic acid at its third threonine residue. *Journal of Biological Chemistry.*, **276**, 441-448.

Kalınbacak A (2003). İshalli buzağlarının sıvı sağaltımında hipertonik salin-dextran ve oral elektrolit solüsyonunun kullanımı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **50**, 113-118.

Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (1997). *Clinical Biochemistry of Domestic Animal*. 5th Edition, London: Academic Press, p: 129-134.

Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL (2004). Pathogenic Escherichia coli. *Nature Reviews Microbiology.*, **2**, 123-140.

Kapikian ZA, Chanock MR, Fields BN, Knipe DM (1990). *Rotavirus*. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. (Eds), *Virology*. New York: Lippincott-Raven Press, p: 1353-1404.

Kar S (2007). *Cryptosporidium parvum*'un hücre kültüründe üretilmesi ve üremenin farklı yöntemlerle belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara/Türkiye.

Karademir B, Şendil Ç (2001). E. Coli'nin neden olduğu ishallerde klinik, hematolojik, biyokimyasal bulgular ve sağaltım uygulamalarının etkinliği. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.*, **7**, 175-183.

Karakuş AÖ, Kasap S, Dülger H, Temizel EM (2018). Neonatal ruminantlarda D-laktik asidoz. *Uludag Univ., J. Fac. Vet. Med.*, **37**, 137-142.

Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA (2006). Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, **12**, 100-105.

Kasari TR, Naylor JM (1984). Metabolik asidoz without clinical sings of dehydration in young calves. *Can Vet J.*, **25**, 394-399.

Kasari TR, Naylor JM (1985). Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. *JAVMA.*, **187**, 392-397.

Kasari TR (1999). Metabolic acidosis in calves. *Vet Clinics North Am Food Animal Pract.*, **15**, 473-486.

Kaske M (1993). Physiological function of the gastrointestinal tract and pathophysiological changes in neonatal diarrhea of calves. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, **100**, 434-439.

Kaske M (1994). Pathophysiologische aspekte der neonatalen kaelber diarrhoe. *Tierarztl Umschau.*, **49**, 336-348.

Kaske M, Kunz HJ (2003). *Handbuch Durchfallerkrankungen der Kalber*. 1. Edition, Auflage Stuttgart: Kamlage Verlag, p: 15-140.

Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard SR (2003). Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.*, **17**, 112-118.

Kim YC, Koh SD, Sanders KM (2002). Voltage-dependet inward currents of interstitial cells of cajal from murine colon and small intestine. *J Physiol.*, **541**, 797-810.

Kita K, Harada K, Yokota N, Yokota N (2005). Characteristics of gene structure of bovine ghrelin and influence of aging on plasma ghrelin asian-aust. *J. Anim. Sci.*, **18**, 723-727.

Kitazawa T, Kaiya H, Taneike T (2007). Contractile effects of ghrelin related peptides on the chicken gastrointestinal tract in vitro. *Peptides.*, **28**, 617-624.

Kitazawa T, Haradaa R, Sakatab I, Sakaib T, Kaiyac H (2019). A verification study of gastrointestinal motility-stimulating action of guineapig motilin using isolated gastrointestinal strips from rabbits and guineapigs. *General and Comparative Endocrinology.*, **274**, 106-112.

Kodituwakku SN, Harbour DA (1990). Persistem excretion of rotavirus by pregnant cows. *Vet Rec.*, **126**, 547-549.

Kohjitani A, Shirakawa J, Okada S, Obara H (1996). Effects of various peptides on isolated rabbit lower esophageal sphincter. *Peptides.*, **17**, 927-931.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.*, **402**, 656-660.

Kojima M, Hosoda H, Kangawa K (2001). Purification and distribution of ghrelin: The natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm. Res.*, **56**, 93-97.

Kojima M, Kangawa K (2005). Ghrelin, stracture and function. *Physiol Rev.*, **85**, 495-522.

Kontürek PC, Brzozowski T, Engel MA, Burnat G (2009). Ghrelin ameliorates colonic inflammation role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol.*, **60**, 41-47.

Koenig J, Cote N (2006). Equine gastrointestinal motility-ileus and pharmacological modification. *Can Vet J Volume.*, **47**, 551-556.

Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman BA (2004). Ghrelin a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology.*, **25**, 27-68.

Kraft W, Dürr UM (1997). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin* 4nd Edition, Stuttgart und New York: Schattauer Verlag, p: 934.

Kraft W, Dürr UM (1999). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 5th Edition, Auflage, Stuttgart New York: Verlag Schattauer, p: 900-36.

Kudoh K, Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, Ueno T, Hayashi K, Inui A, Bowers CY, Sasaki I (2009). The effect of growth hormone releasing peptide-2 on upper gastrointestinal contractile activity and food intake in conscious dogs. *Journal of Gastroenterology.*, **44**, 297-304.

Kuroda K, Hequing H, Mondal A, Yoshimura M, Ito K, Mikami T, Takemi S, Jogahara T, Sakata I, Sakai T (2015). Ghrelin is an essential factor for motilin induced gastric contraction in Suncus murinus. *Endocrinology.*, **156**, 4437-4447.

Kutchai HC (2004). *The autonomic nervous system and its central control*. In: Berne RM, Levy MN. (Eds), *Physiology*. Missouri: Mosby Elsevier Health Sciences, p: 15-786.

Künyeli A (2016). *Neonatal ishalli buzağlarda koagulasyon profili.* Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Lefay D, Necln M, Pcirtter P, Öbermene R (2000). Prevalence of Cryptosporidium infection in calves in France. *Vet. Parasitol.*, **89**, 1-9.

Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR (2005). Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.*, **90**, 4521-4524.

Leslie K (2012). Health and immune function of dairy calves. *WCDS Advance in Dairy Technology.*, **24**, 177-188.

Lester G (2002). *Gastrointestinal ileus.* In: Smith BP. (Eds), Large Animal Internal Medicine. St. Louis: Mosby, p: 674-679.

Lorenz I (2004). Investigations on the influence of serum D-lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *The Veterinary Journal.*, **168**, 323-327.

Lorenz I (2009). D-Lactic acidosis in calves. *The Veterinary Journal.*, **179**, 197-203.

Lorenz I, Mee JF, Earley B, More SJ (2011). Calf health from birth to weaning I. General aspects of disease prevention. *Irish Veterinary Journal.*, **64**, 1-8.

Lu M, Yao F, Guo A (1995). A study on two gut hormones in breast milk. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, **30**, 554-556.

Lucas A, Blackburn AM, Green AA, Sarson DL, Adrian TE, Bloom SR (1980). Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *The lancet.*, **315**, 1267-1269.

Luiking YC, Akkermans LM, Van Der Reijden AC, Peeters TL, Van Berge-Henegouwen GP (2003). Differential effects of motilin on interdigestive motility of the human gastric antrum, pylorus, small intestine and gallbladder. *Neurogastroenterol Motil.*, **15**, 103-111.

Maach L, Grunder HD, Boujija A (1992). Clinical and haematological investigations in newborn Holstein-Friesian calves with diarrhoea in Morocco. *Dtsch Tiera rztl Wochenschr.*, **99**, 133-140.

Mac Farlane JA, Grove-White DH, Royal MD, Smith RF (2015). Identification and quantification of factors affecting neonatal immunological transfer in dairy calves in the UK. *Veterinary Record.*, **176**, 625.

Magi B, Canocchi V, Tordini G, Cellesi C, Barberi A (2006). Cryptosporidium infection, diagnostic techniques. *Parasitology Research.*, **98**, 150-152.

Martella V, Ciarlet M, Banyai K, Lorusso E, Arista S, Lavazza A, Pezzotti G, Decaro N, Cavalli A, Lucente MS, Corrente M, Elia G, Camero M, Tempesta M, Buonavoglia C (2007). Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) genotype in Italian swine herds. *Journal of Clinical Microbiology.*, **45**, 577-580.

McCallum RW, Cynshi O (2007a). Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.*, **26**, 1121-1130.

McCallum RW, Cynshi O, US Investigative Team (2007b). Efficacy of mitemincin, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.*, **26**, 107-116.

McGuirk SM, Collins M (2004). Managing the production, storage, and delivery of colostrum. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice.*, **20**, 593-603.

McGuirk SM (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **24**, 139-153.

McGuirk SM, Peek SF (2014). Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system. *Animal Health Research Reviews.*, **15**, 145-147.

Metin M (2008). *Deneyisel kısa barsak modelinde probiyotiklerin barsak motilitesi üzerine etkisi.* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas/Türkiye.

Metre DCV, Tennant BC, Whitlock RH (2008). *Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract.* In: Divers TJ, Peek SF. (Eds), *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle.* St. Louis Missouri: Saunders Elsevier, p: 200-295.

Miller DL, Liggett A, Radi ZA, Branch LO (2003). Gastrointestinal cryptosporidiosis in a puppy. *Vet. Parasitol.*, **115**, 199-204.

Miura H, N Tsuchiya, I Sasaki, M Kikuchi, M Kojima, K Kangawa, Y Hasegawa, Y Ohnami (2004). Changes in plasma ghrelin and growth hormone concentrations in mature Holstein cows and three month old calves. *J. Anim. Sci.*, **82**, 1329-1333.

Mochiki E, Satoh M, Tamura T, Haha N, Suzuki H, Mizumoto A, Sakai T, Itoh Z (1996). Exogenous motilin stimulates endogenous release of motilin through cholinergic muscarinic pathways in the dog. *Gastroenterology.*, **111**, 1456-1464.

Mondal A, Kawamoto Y, Yanaka T, Tsutsui C, Sakata I, Oda SI, Tanaka T, Sakai T (2011). Myenteric neural network activated by motilin in the stomach of *Suncus murinus* house musk shrew. *Neurogastroenterol. Motil.*, **23**, 1123-1131.

Mondal A, Xie Z, Miyano Y, Tsutsui C, Sakata I, Kawamoto Y, Aizawa S, Tanaka T, Oda S, Sakai T (2012). Coordination of motilin and ghrelin regulates the migrating motor complex of gastrointestinal motility in *Suncus murinus*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **302**, 1207-1215.

Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Kangawa K (2000). Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Letters.*, **486**, 213-216.

Morris WE, Venzano AJ, Elizondo A, Vilte DA, Mercado EC, Miyakawa MEF (2011). Necrotic enteritis in young calves. *J Vet Diagn Invest.*, **23**, 254-259.

Morton GJ, Schwartz MW (2001). The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord.*, **25**, 56-62.

Mozwecz H, Pavel D, Pitrak D, Orellana P, Schlesinger PK, Layden TJ (1990). Erythromycin stearate as prokinetic agent in postvagotomy gastroparesis. *Dig Dis Sci.*, **35**, 902-905.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999). *Veterinary virology*. 3rd Edition, New York: Academic Press, p: 20-619.

Müller KR, Gentile A, Klee W, Constable PD (2012). Importance of the effective strong ion difference of an intravenous solution in the treatment of diarrheic calves with naturally acquired acidemia and strong ion (metabolic) acidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **26**, 674-683.

Müller TD (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism.*, **4**, 437-460.

Nagy O, Seidel H, Paulikova I, Mudron P, Kovac G (2006). Use of blood gases and lactic acid analyses in diagnosis and prognosis of respiratory diseases in calves. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.*, **50**, 149-152.

Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K (2002). Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormonereleasing peptide, responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin. Sci. Lond.*, **103**, 325-328.

Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, Nishimoto N (2003). Anti interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism.*, **48**, 1521-1529.

Naylor JM (1987). Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age. *The Canadian Veterinary Journal.*, **28**, 168-173.

Niilo L (1980). *C. perfringens* in animal disease, review of current knowledge. *Can Veterinary Journal.*, **21**, 141-148.

Nikajima H, Mochiki E, Zietlow A, Ludwig K, Takahashi T (2010). Mechanism of interdigestive migrating motor complex in conscious dogs. *J Gastroenterol.*, **45**, 506-514.

Noordhuizen J (2012). *Dairy Herd Health and Management. A guide for veterinarians and dairy professionals.* UK Leicestershire Packington: Context Products Ltd, p: 78-117.

Ogawa A, Mochiki E, Yanai M, Morita H (2012). Interdigestive migrating contractions are coregulated by ghrelin and motilin in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **302**, 233-241.

O'handley RM, Olson ME (2006). *Giardiasis and Cryptosporidiosis in Ruminants.* In: Ballweber LR. (Eds), *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice Ruminant Parasitology.* Philadelphia: Elsevier Saunders, p: 623-639.

O'hara SP, Chen XM (2011). The cell biology of *Cryptosporidium* infection. *Microbes and Infection.*, **13**, 721-730.

Ohno T, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T (2006). Ghrelin does not stimulate gastrointestinal motility and gastric emptying an experimental study of conscious dogs. *Neurogastroenterology Motility.*, **18**, 129-135.

Ohno T, Mochiki E, Kuwano H (2010). The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility international. *Journal of Peptides.*, **6**, 1-6.

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

Olsen M, Guselle N, O'Handley R, Swift M, McAllister T, Jelenski M, Morck D (1997). *Giardia* and *Cryptosporidium* in dairy calves in British Columbia. *Can Vet J.*, **38**, 703-706.

Omole OO, Nappert G, Naylor JM, Zello GA (2001). Both L and D-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves. *J Nutrition.*, **131**, 2128-2131.

Oswald E, Rycke de J, Lintermans P, Muylem K, Mainil J, Daube G, Pohl P (1991). Virulence factors associated with cytotoxic necrotizing factor type two in bovine diarrheic and septicemic strains of *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Microbiology.*, **29**, 2522-2527.

Ozaki KI, Yogo K, Sudo KH, Onoma M, Kamei K, Akima M, Koga H, Itoh Z, Omura S, Takanashi H (2007). Effects of mitemcinal (GM-611), an acidresistant nonpeptide motilin receptor agonist, on the gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Pharmacology.*, **79**, 223-235.

Öcal N, Duru SY, Yağcı BB, Gazyağcı S (2006). İshalli buzağılarda asit-baz dengesi bozukluklarının saha şartlarında tanı ve sağaltımı. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.*, **12**, 175-183.

Özalp T (2019). *Neonatal ishalli buzağılarda vitamin D-3 konsantrasyonlarının araştırılması.* Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Özcel MA, Özbel Y, Ak M (2007). *Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları tıbbi parazitoloji.* İzmir: Asya kitabevi, s: 363-376.

Öztürk AS, Guzel M, Askar TK, Aytekin I (2013). Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin. *Veterinary Record.*, **172**, 624-636.

Pang DS, Boysen S (2007). Lactate in veterinary critical care pathophysiology and management. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **43**, 270-279.

Parma A, Sanz M, Blanco J, Blanco J, Viñas M, Blanco M, Etcheverría A (2000). Virulence genotypes and serotypes of verotoxigenic *Escherichia coli* isolated from cattle and foods in Argentina. *European Journal of Epidemiology.*, **16**, 757-762.

Paul PS, Lyoo YS (1993). Immunogens of Rotaviruses. *Vet Microbiol.*, **37**, 299-317.

Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J (1980). Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology.*, **79**, 716-719.

Peeters TL (2003). Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *Journal of Physiology and Pharmacology.*, **54**, 95-103.

Pekcan M, Altıntaş A, Karagül H, Fidancı UR, Uysal H, Beşaltı O (2012). Serum biochemistry and native protein electrophoresis in diarrheic calves with arthritis. *Acta Veterinaria.*, **62**, 261-269.

Penning C, Delemarre JB, Bemelman WA, Biemond I, Lamers CB, Masclee AA (2000). Proximal and distal gut hormone secretion in slow transit constipation. *Eur J Clin Invest.*, **30**, 709-714.

Pfannkuche H, Schellhorn C, Schemann M, Gäbel G (2003). Reticular groove and reticulum are innervated by myenteric neurons with different neurochemical codes. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.*, **274**, 917-922.

Poitras P, Tasse D, Laprise P (1983). Stimulation of motilin release by bombesin in dogs. *Am J Physiol.*, **245**, 249-256.

Poitras P, Polvino WJ, Rocheleau B (2005). Gastrokinetic effect of ghrelin analog RC-1139 in the rat effect on postoperative and on morphine induced ileus. *Peptides.*, **26**, 1598-1601.

Poitras P, Peeters TL (2008). Motilin. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity.*, **15**, 54-57.

Poitras P, Tomasetto C (2009). The potential of ghrelin as a prokinetic. *Regulatory Peptides.*, **155**, 24-27.

Priestley D, Bittar JH, Ibarbia I, Risco CA, Galvao KN (2013). Effect of feeding maternal colostrum or plasma-derived or colostrum-derived colostrum replacer on passive transfer of immunity, health, and performance of preweaning heifer calves. *J. Dairy Sci.*, **96**, 3247-3256.

Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE (2003). Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, **88**, 5747-5752.

Qader SS, Lundquist I, Ekelund M, Hakanson R, Salehi A (2005). Ghrelin activates neuronal constitutive nitric oxide synthase in pancreatic islet cells while inhibiting insulin release and stimulating glucagon release. *Regulatory peptides.*, **128**, 51-56.

Quigley JD, Kost CJ, Wolfe TM (2002). Absorption of protein and IgG in calves fed a colostrum supplement or replacer. *Journal of Dairy Science.*, **85**, 1243-1248.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD (2007). *Veterinary medicine*, 10th Edition, Edinburgh New York: Saunders Elsevier, p: 3-2066.

Ramirez NE, L, Sreevatsan S (2004). A review of the biology and epidemiology of Cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes and Infections.*, **6**, 773-785.

Ravary PB (2009). Resuscitation procedures and life support of the newborn calf. *Revue de Medecine Veterinaire.*, **160**, 410-419.

Riggs MW (2002). Recent advances in cryptosporidiosis: the immun response. *Microbes Infect.*, **4**, 1067-1080.

Rings DM (2004). Clostridial disease associated with neurologic signs, tetanus, botulism, and enterotoxemia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **20**, 379-391.

Roussel AJ, Sriranganathan N, Brown SA, Sweatt D (1988). Effect of flunixin meglumine on Escherichia coli heat-stable enterotoxin-induced diarrhea in calves. *Am J Vet Res.*, **49**, 1431-1433.

Roussel AJ, Kasari TR (1990). Using fluid and electrolyte replacement therapy to help diarrheic calves. *Vet Med (Praha).*, **85**, 303-311.

Roussel AJ, Woode GN, Waldron RC, Sriranganathan N, Jones MK (1992). Myoelectric activity of the small intestine in enterotoxin-induced diarrhea of calves. *American Journal of Veterinary Research.*, **53**, 1145-1148.

Roussel AJ (1993). *Fluid therapy, transfusion and shock therapy*. In, Howard JL. (Eds), Current veterinary therapy 3, Food Animal Practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p: 1-8.

Roussel AJ, Brumbaugh GW, Waldron RC, Baird AN (1994). Abomasal and duodenal motility in yearling cattle after administration of prokinetic drugs. *Am J Vet Res.*, **55**, 111-115.

Roussel AJJR, Cohen ND, Hooper RN, Rakestraw PC (2001). Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J AmVet Med Assoc.*, **219**, 72-78.

Saffar A, Takemi S, Saaed HK, Sakata I, Sakai T (2019). Utility of animal gastrointestinal motility and transit models in functional gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.*, **41**, 1-7.

Samson W, Lumpkin M, Nilaver G, McCann S (1984). Motilin: a novel growth hormone releasing agent. *Brain Res Bull.*, **12**, 57-62.

Sanchez JG, Corral C, Halaihel N, Simon M, Alonso L, Muzquiz J, Girones O (1993). Survey of rotavirüs infection in a dairy herd comparison between polycrylamide gel electrophoresis and two commercial tests. *Veterinary Microbiology.*, **34**, 321-332.

Sanger GJ, Furness JB (2016). Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders nature reviews. *Gastroenterology Hepatology.*, **13**, 1-11.

Sangild NM, Tyler JW, Lakritz J, Carlson SL, Tessman RK, Holle J (2002). Serum immunoglobulin G concentrations in calves fed fresh colostrum or a colostrum supplement. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **16**, 187-191.

Sangild PT (2003). Uptake of colostral immunoglobulins by the compromised newborn farm animal. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum.*, **98**, 105-122.

Sakahara S, Xie Z, Koike K, Hoshino S, Sakata I, Oda S, Takahashi T, Sakai T (2010). Physiological characteristics of gastric contractions and circadian gastric motility in the free-moving conscious house musk shrew *Suncus murinus*. *Am. J. Physiol. Regul. Intergr. Comp. Physiol.*, **299**, 1106-1113.

Sakai T (2016). *Motilin*. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K. (Eds), *Handbook of hormones comparative endocrinology for basic and clinical research*. San Diego: Elsevier Academic Press, p: 186-188.

Satou M, Nishi Y, Yoh J, Hattori Y, Sugimoto H (2010). Identification and characterization of acyl-protein thioesterase 1/lysophospholipase I as a ghrelin deacylation/lysophospholipid hydrolyzing enzyme in fetal bovine serum and conditioned medium. *Endocrinology.*, **151**, 4765-4775.

Schwartz SI (2004). *Principles of surgery*. 7th Edition, New York: Mc Grawe Hill, p: 1241-1242.

Seifi HA, Mohri M, Shoorei E, Farzaneh N (2006). Using haematological and serum biochemical findings as prognostic indicators in calf diarrhoea. *Comparative Clinical Pathology.*, **15**, 143-147.

Senf VW, Zur C (1983). Perfringens enterotoxamie beim rind Monatsh. *Veterinaarmed.*, **38**, 528-534.

Sevinç F, Şimşek A, Uslu U (2005). Massive Cryptosporidium Parvum infection associated with an outbreak of diarrhoea in neonatal goat kids. *Turk J Vet Anim Sci.*, **29**, 1317-1320.

Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C (2003). Ghrelin protects against ethanolinduced gastric ulcers in rats studies on the mechanisms of action. *Endocrinology.*, **144**, 353-359.

Silverthorna DU (2004). *Efferent division autonomic and somatic motor control. Human physiology an integrated approach.* 3rd Edition, San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings Pearson Education, p: 20-892.

Sing OY, Sodhi SP (1992). Effect of shock of certain biochemical profiles of blood in calves. *Ind J Ani Sci.*, **62**, 1031-1036.

Singh BN, Kim KH (2000). Floating drug delivery system a approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release.*, **63**, 235-259.

Sjolund K, Ekman R, Akre F, Lindner P (1986). Motilin in chronic idiopathic constipation. *Scand J Gastroenterol.*, **21**, 914-918.

Slanina L (1988). *Stoffwechselüberwachung.* In: Kaelbernbestaende Weaver N, Horvath Z. (Eds), *Innere Krankheiten der Haustiere Bd II Funktionelle Störungen.* Gustav Fischer Verlag, Shuttgart: Jena, p: 536-544.

Smith G (2009). Treatment of calf diarrhea oral fluid therapy author links open overlay panel. *Vet Clin of N America. Food Anim Pract.*, **25**, 55-72.

Smith GW, Ahmed AF, Constable PD (2012). Effect of orally administered electrolyte solution formulation on abomasal luminal pH and emptying rate in dairy calves. *J. of the American Vet. Medical Association.*, **241**, 1075-1082.

Smith GW, Berchtold J (2014). Fluid therapy in calves. *Vet Clinics F Anim Practice.*, **30**, 409-427.

Snodgrass DR, Wells PW (1978). Passive immunity in rotaviral infections. *Javma.*, **173**, 565-568.

Soares MC, Paula MR, Slanzon GS, Rocha FH, Mourão GB, Bittar CMM (2017). Clinical, blood gas and biochemical profile of diarrheic dairy calves fed starter concentrate containing citrus pulp as a replacement for corn. *Pesq. Vet. Bras.*, **37**, 790-796.

- Soykan Aİ, Kalkan Ç (2017).** Otoimmün gastritli hastalarda serum ghrelin, motilin ve dolaşan antimyenterik antikor düzeyleri ile gastrik boşalma zamanı ve otonom sinir sistemi fonksiyon testleri arasındaki ilişki. *Published Medicine.*, 1. <https://www.semanticscholar.org/paper/Otoimmün-gastritli-hastalarda-serum-ghrelin%2C-ve-ile-Soykan-Kalkan/cce2262fd4ce52c6d9bdd40675b5f9ee18361d35> (Erişim Tarihi: 29.07.2020)
- Steele AD, Geyer A, Gerdes GH (2004).** *Rotavirus infections*. In: Coetzer JAW, Tustin RC. (Eds), *Infectious Diseases of Livestock*. Cape Town: Oxford University Press, p: 1256-1264.
- Steiner A (2003).** Modifiers of gastrointestinal motility of cattle. *Vet Clin Food Anim.*, **19**, 647-660.
- Stoffel MH, Monnard WC, Steiner A, Mevissen M, Meylan M (2006).** Distribution of muscarinic receptor subtypes and interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract of healthy dairy cows. *American Journal of Vet Research.*, **67**, 1992-1997.
- Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y (2003).** Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **304**, 308-312.
- Sun J, Jin Q, Zhang C, Fang X, Gu C, Lei C, Wang J, Chen H (2011).** Polymorphisms in the bovine ghrelin precursor (GHRL) and Syndecan-1 (SDC1) genes that are associated with growth traits in cattle. *Mol Biol Rep.*, **38**, 3153-3160.
- Suzuki A, Ishida Y, Aizawa S, Sakata I, Tsutsui C, Mondal A, Kanako K, Sakai T (2012).** Molecular identification of GHS-R and GPR38 in *Suncus murinus*. *Peptides.*, **36**, 29-38.
- Svenningsson A, Lagerstedt K, Omrani MD, Nordenskjöld A (2008).** Absence of motilin gene mutations in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.*, **43**, 443-446.
- Şahal M, Ünsüren H, İmren HY (1993).** Untersuchungen zur Infusionstherapie bei neugeborenen durchfaelligen kaelbern aus der umgebung von Ankara unter spezieller beruecksichtigung einer azidose (l. mitteilung). *Deut Tierarztl Woch.*, **100**, 138-142.
- Şahal M, Kurtdele A, Borku MK, Ünsüren H, İmren HY, Özlem MB, Kalınbacak A (1994).** Yeni doğan ishalleri buzağlarının klinik bulguları ve asit-baz dengesi dikkate alınarak sodyum bikarbonat ve elektrolitik sıvılarla sağaltımı. *AÜ Vet Fak Derg.*, **41**, 509-525.
- Şahal M, Terzi OS, Ceylan E, Kara E (2018).** Buzağı ishalleri ve korunma yöntemleri. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg.*, **58**, 41-49.
- Şahna KC, Alkan F (2003).** Sığırlarda Rotavirüs enfeksiyonunun epidemiyolojisinde gebeliğin rolü. *FÜ Sağlık Bil Derg.*, **17**, 203-209.

Şen İ, Constable PD (2013a). General overview to treatment of strong ion (metabolic) acidosis in neonatal calves with diarrhea. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences.*, **29**, 114-120.

Şen İ, Güzelbekteş H, Yıldız R (2013b). Neonatal buzağı ishalleri: patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.*, **4**, 71-78.

Şentürk S (2001). Buzağı ishallerinde sıvı tedavisi. *J Fac Vet Med.*, **20**, 161-167.

Şentürk S (2012). *Olgu Tartışmalı Buzağuların İç Hastalıkları*. 2. Baskı, Bursa: Fikret Özsan Matbacılık, s: 20-260.

Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K (2001). Organization of the mouse ghrelin gene and promoter occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology.*, **142**, 3697-3700.

Taylor JA (2000). *Leukocyte Responses in Ruminants*. In: Bernart FF, Joseph GZ, Nemi CJ. (Eds), Schalm's Veterinary Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins p: 391-401.

Tena-Sempere M (2005). Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function. *Growth Hormone IGF Research.*, **15**, 83-88.

Tennant B, Harrold D, Reina-Guerra M, Kaneko JJ (1975). Hematology of the neonatal calf. III, Frequency of congenital iron deficiency anemia. *The Cornell Veterinarian.*, **65**, 543-556.

Thompson RCA, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS (2005). Cryptosporidium and Cryptosporidiosis. *Adv Parasitol.*, **59**, 77-158.

Thornhill JB, Krebs GL, Petzel CE (2015). Evaluation of the Brix refractometer as an on-farm tool for the detection of passive transfer of immunity in dairy calves. *Australian Vet Journal.*, **93**, 26-30.

Tomasetto C, Wendling C, Rio MC, Poitras P (2001). Identification of cDNA encoding motilin related peptide/ghrelin precursor from dog fundus. *Peptides.*, **22**, 2055-2059.

Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, D'Alessio D (2010). Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.*, **59**, 2145-2151.

Tosun GA, Tutluoğlu B (2000). Arter kan gazları ve asit-baz dengesi. *Solunum Derg.*, **4**, 201-210.

Toth G, Rauh M, Nyul Z, Sulyok E, Rascher W (2009). Serum ghrelin, adipokine and insulin levels in children with acute hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, **21**, 739-743.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Louis CS, Lorenz I (2012a). Construction and validation of a decision tree for treating metabolic acidosis in calves with neonatal diarrhea. *BMC Veterinary Research.*, **8**, 237-238.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I (2012b). Metabolic acidosis in neonatal calf diarrhea-clinical findings and theoretical assessment of a simple treatment protocol. *J of Veterinary Intl Med.*, **26**, 162-170.

Trefz FM, Lorenz I, Lorch A, Constable PD (2017). Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *Plos One.*, **12**, 1-27.

Tritos NA, Kokkotou EG (2006). The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.*, **81**, 653-660.

Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P (2002). Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, **282**, 948-952.

Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.*, **24**, 19-21.

Tsutsui C, Kajihara K, Yanaka T, Sakata I, Itoh Z, Oda S, Sakai T (2009). House musk shrew *Suncus murinus*, order: Insectivora as a new model animal for motilin study. *Peptides.*, **30**, 318-329.

Turgut K, Ok M (1997). *Veteriner Gastroentereoloji Semptomdan Teşhise*. 1. Baskı, Konya: Bahçıvanlar Basım, s: 20-545.

Turgut (2000). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*. 2. Baskı, Konya: Bahçıvanlar Yayınevi s: 390-410.

Tsunemitsu H, Yonemichi H, Hirai T, Kudo T, Onoe S, Mori K, Shimizu M (1991). Isolation of bovine coronavirus feces and nasal swabs of calves with diarrhea. *J Vet Med Sci.*, **53**, 433-437.

Tzipori S, Ward H (2002). Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. *Microbes and Infection.*, **4**, 1047-1058.

Uhde FL, Kaufmann T, Sager H, Albin S, Zanoni R, Schelling E, Meylan M (2008). Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *The Veterinary record.*, **163**, 362-366.

Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samaştı M (1995). *Unat'ın Tıp Parazitolojisi*. 15. Baskı, İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınevi, s: 595-600.

Usluca S, Aksoy Ü (2006). A waterborn parasite *Cryptosporidium*. *Deü Tıp Fak Derg.*, **20**, 65-74.

Uzlu E, Karapehlivan M, Çitil M, Gökçe E, Erdoğan HM (2010). İshal semptomu belirlenen buzağılarda serum sialik asit ile bazı biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi.*, **21**, 83-86.

Venkova K, Fraser G, Hoveyda HR, Meerveld GBV (2007). Prokinetic effects of a new ghrelin receptor agonist TZP-101 in a rat model of postoperative ileus. *Digestive Diseases and Sciences.*, **52**, 2241-2248.

Vermunt JJ (1994). Rearing and management of diarrhea in calves to weaning. *Austr Vet J.*, **71**, 33-41.

Waldner C, Jelinski MD, McIntyre-Zimmer J (2013). Survey of western Canadian beef producers regarding calf-hood diseases, management practices, and veterinary service usage. *Canadian Veterinary Journal.*, **54**, 559-564.

Walker PG, Constable PD, Morin DE, Foreman JH, Drackley JK, Thurmon JC (1998). Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhoea. *J Am Vet Med Assoc.*, **213**, 111-121.

Weaver DM, Tyler FW, Vanmetre DC, Hostetler D (2000). Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *J Vet Intern Med.*, **14**, 569-577.

Wellmans G, Opdenbosch E (1981). Postpartum antibody levels for rota, corona and BVD virus in cows milk. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift.*, **50**, 46-52.

White DHG (2007). Practical intravenous fluid therapy in the diarrhoeic calf. *In Pract.*, **29**, 404-408.

Wittek T, Constable PD, Fürll M (2004). Comparison of abomazal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomazal volvulus. *Am J Vet Res.*, **65**, 597-603.

Wittek T, Constable W (2005). Assessment of the effects of erythromycin, neostigmine, and metoclopramide on abomasal motility and emptying rate in calves. *AJVR.*, **66**, 545-552.

Williams LT, Martin S, Leslie K, Duffield T, Nydam D, Peregrine A (2008). Association between management practices and within-herd prevalence of *Cryptosporidium parvum* shedding on dairy farms in southern Ontario. *Preventive Veterinary Medicine.*, **83**, 11-23.

Xiao L, Alderisio K, Limor J, Royer M, Lal AA (2000). Identification of species and sources of *Cryptosporidium* oocysts in storm waters with a small subunit rRNA based diagnostic and genotyping tool. *App. Env. Microbiol Dec.*, **66**, 5492-5498.

Xu L, Depoortere I, Thielemans L, Huang Z, Tang M, Peeters TL (2003). Sequence, distribution and quantification of the motilin precursor in the cat. *Peptides.*, **24**, 1387-1395.

Yağcı BB, Parlatır Y (2018). Neonatal ishalli buzağlarda sıvıelektrolit denge bozuklukları ve sağaltımı. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg.*, **58**, 50-55.

Yang MG, Qiu XH, Huang YX (1994). Motilin and gastrin in human milk. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, **29**, 133-134.

Yin J, Chen J (2006). Inhibitory effects of gastric electrical stimulation on ghrelin induced excitatory effects on gastric motility and food intake in dogs. *Scand J Gastroenterol.*, **41**, 903-909.

Yogo K, Onoma M, Ozaki K, Koto M, Itoh Z, Omura S, Takanashi H (2008). Effects of oral mitemcinal (GM-611), erythromycin, EM-574 and cisapride on gastric emptying in conscious rhesus monkeys. *Dig Dis Sci.*, **53**, 912-918.

Yoshimi O (2006). Anemia in newborn calves and effect of supplemental iron agents. *J Livestock Med.*, **512**, 105-111.

Yurtseven T (2019). Hafif-orta şiddetli ishalli neonatal buzağlarda sodyum bikarbonat tablet (bi-pill) uygulamasının kan asit-baz dengesine etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Zanker IA, Hammon HM, Blum JW (2001). Delayed feeding of first colostrums: are there prolonged effects on haematological, metabolic and endocrine parameters and on growth performance in calves. *J Anim Physiol An N.*, **85**, 53-66.

Zheng J, Ariga H, Taniguchi H, Ludwig K, Takahashi T (2009). Ghrelin regulates gastric phase-III like contractions in freely moving conscious mice. *Neurogastroenterology Motility.*, **21**, 78-84.

Zhou Y, Xin Qi, Haishen Wen, Kaiqiang Zhang, Xiaoyan Zhang, Jin Lib, Yun Li, Hongying Fan (2019). Identification, expression analysis, and functional characterization of motilin and its receptor in spotted sea bass *Lateolabrax maculatus*. *General and Comparative Endocrinology.*, **277**, 38-48.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Türker ATCALI

Doğum Yeri, Yılı : Adıyaman-1987

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

Uyruğu : T.C.

Telefon No : 0 551 385 19 17

Elektronik Posta : tatcali@mehmetakif.edu.tr

İletişim Adresi : MAKÜ Burdur MYO Veterinerlik Bölümü
Laborant ve Veteriner Sağlık Programı



Eğitim Durumu:

Lise: Afyon Lisesi (2001-2004)

Lisans: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2005-2010)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Denevrim):

1. Ağrı/Doğubeyazıt İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü/Veteriner Hekim (2011-2012)
2. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Araştırma Görevlisi (2012-2015)
3. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Burdur Gıda Tarım ve Hayvancılık MYO Laborant ve Veteriner Sağlık Programı/Öğretim Görevlisi (2015-...)

