



***SACCHAROMYCES BOULARDII* VERİLEN
YENİ DOĞAN BUZAĞILARDA
KLİNİK, HEMATOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE IGG
VE SEKRETORİK IGA PARAMETRELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Muhammed Sertaç EROĞLU

Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Başak HANEDAN**

Doktora Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

***SACCHAROMYCES BOULARDII* VERİLEN YENİ DOĞAN
BUZAĞILARDA KLİNİK, HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL VE IGG VE SEKRETORİK IGA
PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Muhammed Sertaç EROĞLU

**Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Başak HANEDAN**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Neonatal Buzağı Hastalıkları	4
2.2. Buzağların Hastalıklardan Korunması.....	5
2.3. Ruminantlar İçin Yem Katkı Maddeleri	8
2.4. Probiyotikler	9
2.4.1. Probiyotiklerin Özellikleri	12
2.4.2. Probiyotiklerin Etki Mekanizması	13
2.5. Buzağlarda Probiyotik Kullanımı	14
2.6. Probiyotik Olarak Mayaların Kullanımı	17
3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1. Hayvan Materyali	22
3.2. Grupların Oluşturulması	23
3.3. Klinik Bulguların Kaydedilmesi	24
3.3.1. Fekal Skorlamanın Belirlenmesi.....	24
3.3.2. Davranış Skorunun Belirlenmesi	25
3.3.3. Dehidrasyon Skorunun Belirlenmesi	25

3.4. Hastalık Takibi ve Tedavi Uygulamaları.....	25
3.5. Ağırlık Ölçümlerinin Uygulanması	26
3.6. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması	26
3.7. Hematolojik Analizler.....	28
3.8. Biyokimyasal Analizler	29
3.8.1. Serum Biyokimya Profiline Belirlenmesi	29
3.8.1.1. Glikoz Analizi.....	29
3.8.2. ELISA Analizleri	30
3.9. İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Klinik Bulgular	34
4.2. Hematolojik Bulgular	38
4.3. Biyokimyasal Bulgular	44
4.3.1. ELISA Bulguları.....	50
4.4. Hastalık Bulguları	54
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73
EKLER	98
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	98
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	99
EK-3. DİĞER FORMLAR.....	101

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Başak HANEDAN'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin her aşamasında ve doktora eğitimi sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ'a ve sayın hocalarım anabilim dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Akın KIRBAŞ'a, Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Ömer AYDIN'a ve arkadaşlarım Arş. Gör. Emre EREN ve Arş. Gör. Sümeyye BAYSAL'a desteklerinden dolayı teşekkür etmek isterim.

Tez kapsamında ELISA analizlerini yürüten Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR (Aksaray Üniversitesi, Aksaray) ve Doç. Dr. Sefa KÜÇÜKLER'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), istatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasından ötürü Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bu çalışmayı TDK-2021-9140 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve üniversitemizin tüm birimlerine, materyal ve metot yöntemlerimi uygulama sırasında yardımlarını esirgemeyen veteriner iç hastalıkları doktora öğrencisi Muhammed KADAK'a, eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Muhammed Sertaç EROĞLU

ÖZET

***Saccharomyces boulardii* Verilen Yeni Doğan Buzağılarda Klinik, Hematolojik, Biyokimyasal ve IgG ve Sekretorik IgA Parametrelerinin Araştırılması**

Amaç: Bu çalışmada yeni doğan buzağılara *S. boulardii* kapsüllerinin ağızdan verilmesinin ishal insidansı, hematoloji, serum biyokimya belirteçleri, serum immünglobülin G (IgG) ve sekretorik immünglobülin A (sIgA) ve bazı bağırsak sağlığı belirteçlerinden claudin-3, interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 30 baş Holstein buzağı iki ayrı gruba eşit sayıda ve cinsiyetlerde ayrıldı. Doğumdan sonraki 2. günden itibaren 30. güne kadar tüm buzağılar çalışmada kaldı. Kontrol grubuna normal çiftlik prosedürleri uygulanırken probiyotik grubuna ek olarak *S. boulardii* kapsülleri verildi. Buzağının klinik, hematolojik, serum biyokimyasal ve immünolojik verileri kaydedildi.

Bulgular: Klinik bulgu parametrelerinde ve hematolojik profilin takibinde genel anlamda istatistiksel farklılık belirlenmedi. Canlı ağırlık artışı probiyotik grupta daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Serum biyokimyasal analizlerde düzeyler kontrol grubuna kıyasla probiyotik grupta daha stabil ya da olumlu seyretti. Albümin seviyeleri probiyotik grupta önemli düzeyde yüksek belirlendi ($p<0.05$). IgG ve sIgA düzeyleri probiyotik grupta daha yüksek belirlendi ($p<0.05$). Claudin-3 düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$), ancak IL-8 ve IL-10 düzeylerinde önemli farklılıklar saptandı ($p<0.05$). Hastalıklı gün sayısı, hastalık sayısı ve tedavi süresi probiyotik gruba kıyasla kontrol grubunda daha uzun sürdü ($p<0.05$).

Sonuç: Buzağılara verilen mayanın canlı ağırlığı arttırdığı, buzağı sağlığını iyileştirdiği ve bağışıklık sistemine önemli olumlu etkiler oluşturabildiği sonucuna ulaşıldı. Bu durumun antibiyotik kullanımının minimal seviyelerde tutularak toplum sağlığına ve ülke ekonomisine kazanımları olacağı kanaatine varıldı. Araştırmanın fazla sayıda buzağı ve farklı dozlarda maya kullanılarak detaylandırılmasının faydalı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: İmmünite, neonatal buzağı, probiyotik, *Saccharomyces boulardii*.

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Hematological, Biochemical and IgG and Secretory IgA Parameters in *Saccharomyces boulardii* treated neonatal calves

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of oral administration of *S. boulardii* capsules to newborn calves on diarrhea incidence, hematology, serum biochemistry markers, serum immunoglobulin G (IgG) and secretory immunoglobulin A (sIgA) and some intestinal health markers such as claudin-3, interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) concentrations.

Material and method: In this study, 30 Holstein calves were divided into two groups of equal numbers and sexes. All calves remained in the study from the 2nd day after birth until the 30th day. The control group received normal farm procedures while the probiotic group additionally received *S. boulardii* capsules. Clinical, hematologic, serum biochemical and immunologic data of the calves were recorded.

Results: There was no statistical difference in clinical finding parameters and hematologic profile. Body weight gain was higher in the probiotic group ($p<0.05$). In serum biochemical analyses, the concentrations were more stable or positive in the probiotic group compared to the control group. Albumin levels were significantly higher in the probiotic group ($p<0.05$). IgG and sIgA concentrations were higher in the probiotic group ($p<0.05$). Claudin-3 concentrations was not different between the groups ($p>0.05$), but significant differences were found in IL-8 and IL-10 concentrations ($p<0.05$). The number of sick days, number of illnesses and duration of treatment lasted longer in the control group compared to the probiotic group ($p<0.05$).

Conclusion: It was concluded that yeast given to calves increases live weight, improves calf health and can have significant positive effects on the immune system. It was concluded that this situation would have benefits for public health and national economy by keeping antibiotic use at minimal levels. It was thought that it would be useful to elaborate the study by using more calves and different doses of yeast.

Key Words: Immunity, neonatal calf, probiotic, *Saccharomyces boulardii*.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
µg	: Mikrogram
ALB	: Albümin
BUN	: Kan üre nitrojeni
BVDV	: Bovine viral diyare virüs
CHOL	: Kolesterol
CREA	: Kreatinin
DFM	: Doğrudan yedirilen mikrobiyeller
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ELISA	: Enzime bağlı immünosorbent analiz
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
g	: Gram
GGT	: Gama glutamil transferaz
GLOB	: Globülin
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IBR	: İnfeksiyöz bovin rinotrakeitis
IgA	: İmmünglobülin A
IgG	: İmmünglobülin G
IgM	: İmmünglobülin M
IL-10	: İnterlökin-10
IL-8	: İnterlökin-8
K-88	: <i>E. coli</i> patotipi
kg	: Kilogram
L	: Litre
LYM	: Lenfosit
mg	: Miligram

mL	: Mililitre
NEU	: Nötrofil
ng	: Nanogram
OD	: Optik yoğunluk
P	: Kalp frekansı
p	: İstatistiksel anlamlılık
PLT	: Trombosit
R	: Solunum frekansı
RBC	: Eritrosit
rpm	: Dakikada devir sayısı
SD	: Standart sapma
sIgA	: Sekretorik immünglobülin A
sn	: Saniye
T	: Vücut sıcaklığı
T2	: Doğumdan sonraki 2. gün
T9	: Doğumdan sonraki 9. gün
T16	: Doğumdan sonraki 16. gün
T23	: Doğumdan sonraki 23. gün
T30	: Doğumdan sonraki 30. gün
TP	: Toplam protein
WBC	: Toplam lökosit sayısı
µL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Buzağların fiziksel muayenesi	23
Şekil 3.2. Buzağların bireysel buzağı kulübelerinde büyütülmesi	23
Şekil 3.3. Buzağlarda canlı ağırlık ölçümünün yapılması	26
Şekil 3.4. Buzağlardan kan ve dışkı örneklemelerinin yapılması	27
Şekil 3.5. Soğutmalı santrifüj cihazı.....	28
Şekil 3.6. -80 °C derin dondurucu.....	28
Şekil 3.7. Hemogram cihazı	29
Şekil 3.8. Biyokimya otoanalizörü cihazı.....	29
Şekil 3.9. Kan glikoz düzeyinin belirlenmesi.....	30
Şekil 3.10. ELISA okuyucu.....	31
Şekil 3.11. Durdurma solüsyonunun eklenmesi	32
Şekil 4.1. Gruplara ait kalp frekansının değişiminin gösterilmesi	34
Şekil 4.2. Gruplara ait solunum frekansının değişiminin gösterilmesi.....	35
Şekil 4.3. Gruplara ait vücut sıcaklığı değişiminin gösterilmesi	35
Şekil 4.4. Gruplara ait canlı ağırlık değişiminin gösterilmesi	36
Şekil 4.5. Gruplara ait dışkı skorunun değişiminin gösterilmesi.....	37
Şekil 4.6. Gruplara ait vücut skorunun değişiminin gösterilmesi.....	37
Şekil 4.7. Gruplara ait dehidrasyon (deri turgoru) skorunun değişiminin gösterilmesi .	38
Şekil 4.8. Gruplara ait WBC düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	40
Şekil 4.9. Gruplara ait LYM düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	40
Şekil 4.10. Gruplara ait NEU düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	41
Şekil 4.11. Gruplara ait RBC düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	42
Şekil 4.12. Gruplara ait HGB düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	42

Şekil 4.13. Gruplara ait HCT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	43
Şekil 4.14. Gruplara ait PLT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	44
Şekil 4.15. Gruplara ait üre düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	45
Şekil 4.16. Gruplara ait kreatinin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	46
Şekil 4.17. Gruplara ait albümin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	46
Şekil 4.18. Gruplara ait globülin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	47
Şekil 4.19. Gruplara ait toplam protein düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	48
Şekil 4.20. Gruplara ait kolesterol düzeylerinin değişiminin gösterilmesi.....	48
Şekil 4.21. Gruplara ait GGT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	49
Şekil 4.22. Gruplara ait glikoz düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	50
Şekil 4.23. Gruplara ait sIgA düzeylerinin değişiminin gösterilmesi.....	51
Şekil 4.24. Gruplara ait IgG düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	52
Şekil 4.25. Gruplara ait claudin-3 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	52
Şekil 4.26. Gruplara ait IL-8 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	53
Şekil 4.27. Gruplara ait IL-10 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi	54
Şekil 4.28. Gruplara ait hastalık bulgularının değişiminin gösterilmesi	56

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Gaita kıvamının skorlandırılması.....	25
Tablo 3.2. Davranış düzeyinin skorlandırılması	25
Tablo 3.3. Deri turgorunun skorlandırılması.....	25
Tablo 3.4. IL-8, IL-10, claudin-3, IgG ve sIgA ölçüm prosedürü	32
Tablo 4.1. Klinik bulgu ve canlı ağırlık verilerinin zaman noktalarındaki değerleri.....	36
Tablo 4.2. Klinik bulgu skorlarının zaman noktalarındaki değerleri	38
Tablo 4.3. Hematolojik bulguların zaman noktalarındaki değerleri	39
Tablo 4.4. Biyokimyasal bulguların zaman noktalarındaki değerleri	44
Tablo 4.5. ELISA analizlerinin zaman noktalarındaki değerleri	50
Tablo 4.6. Hastalık bulgularının ve tedavi günlerinin zaman noktalarındaki değişimi .	55

1. GİRİŞ

Büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin yönetimi ve devamlılığı buzağuların bakımı ve beslenmesine bağlıdır. Buzağular işletmeler için devamlılık demektir. Bu devamlılık buzağuların sağlıklı olmasına ve işletmenin popülasyonuna katılması ile sağlanmaktadır. Sürecin doğru yürütülmesi sürü sağlığı ve devamlılığı için esastır (Moallem ve ark., 2010). Buzağular doğduktan sonra yaşamlarının ilk 4 haftalık dönemi neonatal dönem olarak adlandırılır (Poulsen & McGuirk, 2009). Neonatal dönem buzağuların yaşamlarının kısa bir bölümü olmasına rağmen hastalıkların görülme ve kayıp oranlarının yüksek düzeyde olmasından dolayı önemlidir (Smith, 2012; Uetake, 2013).

Buzağularda neonatal dönemde meydana gelen hastalıkların %8.7 ile %67 oranlarında ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (Wittum ve ark., 1993). Neonatal buzağularda meydana gelen hastalıklar uzun süreli tedavi masraflarına, performans ve verim kayıplarına neden olmaktadır (Heinrichs ve ark., 2009). Ekonomik anlamda ve hayvan refahı ilkeleri adına yaşanan kayıplardan dolayı buzağuların neonatal dönemi, problemsiz geçirmesi oldukça önemlidir (Quezada-Mendoza ve ark., 2011). Buzağuların neonatal dönemde sağlığını etkileyen stres faktörlerini elimine etmek kayıpların en az seviyelerde tutulmasını sağlar. Ruminantlar yavrularına gerekli bağışıklığı kolostrum ile pasif olarak sağlar. Ancak yetersiz ve yanlış kolostrum yönetimi gibi nedenlerden dolayı pasif bağışıklık sağlanamamaktadır. Bu durumda neonatal buzağular immünglobülin düzeyleri düşük ve dolayısıyla hastalıklara karşı savunmasız olurlar (Islam & Ahmed, 2005).

Neonatal buzağularda hipoglisemi, hipotermi, göbek enfeksiyonları, sepsisemi ve artritis gibi hastalıklar nedeniyle ekonomik kayıplar yaşanmaktadır. Kayıpların büyük çoğunluğunun ishal ve pnömoni kaynaklı olduğu ifade edilmiştir. Bu hastalıklara enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etkenler sebep olur (Cho & Yoon, 2014). Virüsler,

bakteriler ve protozoalar enfeksiyöz nedenler arasında gösterilebilir. Peripartum buzağılama yönetimi, buzağı bağışıklığı ve çevresel stres ise enfeksiyöz olmayan nedenler arasındadır. Koruyucu amaçla uygulanan aşılar etiyolojik faktörler dikkate alındığında sınırlı kalmaktadır (Izzo ve ark., 2011).

Sütten kesilme dönemine kadar geçen sürede buzağuların %25'inden fazlasında sindirim problemlerinin geliştiği ve bu duruma karşı antibiyotik uygulamalarının buzağılarda gelişme geriliğine neden olduğu belirtilmektedir. Mukozal immün sistem konağı enterik enfeksiyon ve fırsatçı mikroorganizmalara karşı koruyan ilk savunma sistemidir. Bu sistem fiziksel bariyer sağlayarak hem doğal hem de edinsel immün yanıtları aktive eder (McGhee & Fujihashi, 2012). Bu amaç doğrultusunda ve performansı arttırmak için buzağuların yemlerine antibiyotikler eklenmektedir. Antibiyotiklerin yararlı bağırsak mikroflorasını olumsuz yönde etkilemesi, bakterilerde direnç gelişmesi ve antibiyotik kalıntıları oluşturması nedeniyle hem hayvan hem de insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Yıbar & Soyutemiz, 2013). Antibiyotik kullanımının verim artırıcı ve diğer amaçlarla kullanılmasının açıklanan zararları nedeniyle ilk olarak 1986 yılında İsveç'te kullanımı yasaklanmıştır. 1 Haziran 1999 yılında Avrupa Birliği'nde kullanımı sınırlandırılmıştır (Casewell ve ark., 2003). Avrupa Birliği'nde 1 Ocak 2006 tarihinden itibaren tamamen yasaklanmıştır (Castanon, 2007). Ülkemizde ise 21 Ocak 2006 tarihinden itibaren kullanımı yasaklanmıştır (Gazete, 2006).

Bu durum yeni, alternatif ve daha güvenli maddelerin arayışını doğurmuştur. Buzağı beslemede profilaksi ve performansı artırmak amacıyla probiyotik, prebiyotik, enzimler, immün modölatörler, bitkisel ekstraktlar ve organik asitler yem katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Steiner, 2006).

Probiyotik maddelerin ruminant rasyonlarında kullanımı artmıştır. Çünkü probiyotik mikroorganizmalar, doğal olmaları, hayvanlara olumsuz etkilerinin olmaması,

sindirim sisteminden emilmemeleri, dokularda kalıntı bırakmamaları, toksikasyon ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle alternatif seçenek olmuşlardır. Ayrıca probiyotik kullanımı; ani rasyon değişiklikleri, hastalık, stres ve ilaç kullanımı sonrasında bozulan mikrobiyotanın tekrar düzelmesini sağlamaktadır. Probiyotik kullanımı ile mide-bağırsak mukozasında koruyucu bir tabaka gelişir. Koruyucu tabaka; patojenlerin gelişimini ve mukozayı geçişini engeller (Burçak & Yalçın, 2013). Bu amaçla bir tür probiyotik maya olan *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (*S. cerevisia*)'nin kullanımı veteriner hekimliğinde yaygın ve kolaydır (Ülger ve ark., 2016).

Türkiye'de ve dünyada yeni doğan buzağılarda sindirim ve solunum sistemi hastalıkları önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Yeni doğan buzağılarda bu tür hastalıkların önlenmesi ve/veya en az düzeye indirilmesi için alternatif çözüm yolları yoğun şekilde araştırılmaktadır (Kim ve ark., 2011). Bu amaçla bu çalışmada yeni doğan buzağılara *S. boulardii* kapsüllerinin ağızdan verilmesinin ishal insidansı, hematoloji, serum biyokimya belirteçleri, serum immünglobülin G (IgG) ve sekretorik immünglobülin A (sIgA) ve bazı bağırsak sağlığı belirteçlerinden claudin-3, interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Buzağılama dönemi, büyükbaş hayvan işletmeleri için oldukça önemli bir zaman dilimidir. Sığır işletmeleri için her dişi hayvandan bir buzağı alınması ve sütten kesim dönemine kadar sağlıklı olmaları ana unsurdur (Lorenz ve ark., 2011). Bu dönemin ise en kritik süreci ise ilk bir aylık dönemdir. Çünkü bu dönemde buzağılar hastalıklara karşı oldukça duyarlıdır. Karşılaşılan hastalıklarda mortalite oranları yüksek seviyelere ulaşabilmektedir (Bunter ve ark., 2014; Lorenz ve ark., 2011). Dolayısıyla buzağı hastalık ve ölümlerinin daha düşük seviyelere indirilmesi hayvancılık işletmeleri için başarının temel unsurudur (Pekcan ve ark., 2013).

Buzağının doğduktan sonra, çevre koşullarına adaptasyonunun sağlanması önemlidir. Özellikle ilk birkaç haftalık kritik dönemi sağlıklı geçiren buzağının mortalite oranlarının önemli ölçüde azaltılması gerekmektedir. Buzağı kayıplarının düşük düzeylerde tutulabilmesi için buzağının ihtiyaçlarını karşılamak, bağışıklık düzeylerini artırmak ve bakım-besleme şartlarının iyileştirilmesi gerekmektedir (Alpan & Arpacık, 1998). Buzağılar doğumun ardından ilk yarım saatte gerekli miktarda kolostrum almalıdır. Bu miktar buzağının doğum ağırlığına göre değişmekle birlikte sütten kesime kadar günlük olarak canlı ağırlığının %8-10'u arasında olmalıdır (Kirk, 2005).

2.1. Neonatal Buzağı Hastalıkları

Neonatal dönem doğumdan sonraki ilk 28 günü kapsamaktadır. Bu dönemin ilk 15 günü buzağılar için oldukça önemlidir. Çünkü hastalıkların en sık ve mortalite oranlarının en yüksek olduğu periyottur. Bu durum ise sığır işletmeleri için buzağının kaybı, tedavi masrafı ve ilerleyen dönemlerde performans ve verim kayıplarına sebep olur (Bartier ve ark., 2015). Hastalıklar bakteriyel, viral, paraziter ve mikotik enfeksiyon etkenlerinden kaynaklanır. Ayrıca buzağı hastalıkları göbek bakımının yapılmaması,

kolostrumun kalitesiz ve yetersiz verilmesi, vitamin, mineral ve iz element eksiklikleri gibi sebeplerden de kaynaklanmaktadır (Kayıkcı ve ark., 2023).

Göbek bölgesi hastalıkları, buzağının neonatal dönem hastalıklarından biri olarak belirtilmiştir. Göbek kordonunun bakımının yapılmaması hastalıkların oluşmasının en önemli bulaşma sebeplerinden biridir. Patojenler bu dönem içerisinde göbek bölgesinden girip yayıldıktan sonra buzağın hasta edebilmektedir. Septik arthritis, pnömoni ve ishal gibi neonatal dönem buzağı hastalıkları ile karşılaşmaktadır (Kayıkcı ve ark., 2023; Bozukluhan ve ark., 2016; Desrochers & Francoz, 2014). Buzağılarda mortalite oranlarını en çok artıran sebeplerden ishal ve pnömoninin önemli olduğu epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Tokgöz ve ark., 2013). Bu hastalıklarda; infeksiyöz bovin rinotrakeitis (IBR), rotavirüs, coronavirüs, astrovirüs, bovin viral diyare virüs (BVDV), parvovirüs, adenovirüs, *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* spp., *Eimeria* spp. ve *Cryptosporidium* spp.'nin saptandığı bildirilmiştir (Argenzio, 1985).

2.2. Buzağının Hastalıklardan Korunması

Neonatal dönemdeki buzağı hastalıkları nedeniyle şekillenen ölümler dünyadaki sığır yetiştiriciliği için önemlidir. Çünkü bu dönem, buzağılarda hastalıkların görüldüğü ve ölüm oranlarının en yüksek seviyelerde olduğu dönemdir. Bu dönem içerisindeki ölüm oranlarının özellikle ishal ve pnömoni nedenli yükseldiği belirtilmiştir. Hastalıkların oluşmasında ise önemli risk faktörleri mevcuttur. Kalitesiz, yetersiz veya hiç kolostrum alamayan buzağın maternal antikor alamazlar ve pasit transfer yetmezlik şekillenmektedir. Yetersiz immünglobülin yoğunluğu olan buzağın hastalıklara karşı oldukça dayanıksız bir hal alırlar (Godden, 2008; Uetake, 2013). Hastalık etkenlerine sık ve fazla maruziyet yine morbidite yüksekliğine neden olur. Bu sebeplerin ortadan kaldırılması, biyogüvenlik ve hijyen şartlarının iyileştirilmesi risk faktörlerine karşı

oluşturulan koruma yöntemlerinin başında gelir. Kolostrumun buzağılar için kaliteli ve yeterli miktarda antikor içermesi önemlidir. Gebelik döneminin sonunda sığırlara uygulanan aşılarda kolostrum içeriğini zenginleştirdiği, ayrıca doğan buzağılara uygulanan hiperimmün serumların buzağuları neonatal dönem içinde görülen hastalıklara karşı koruduğu belirtilmiştir (Boersema ve ark., 2010; Godden, 2008). Gebe ineklerin ve doğumdan sonra buzağuların aşı takvimine alınması bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan hastalık ve ölüm oranlarını azalttığı bildirilmiştir (Jayappa ve ark., 2008; Razzaque ve ark., 2009). Aynı amaçla antibiyotik ve antihelmintik kullanımı da mevcuttur (Grimshaw ve ark., 1987). Ancak antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımı popülasyon direncinin gelişimine, ilaç kalıntı, flora dengesinin bozulmasına ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı yetiştiriciler ve yem sanayisi yeni kaynaklara yönelmiştir (Cruywagen ve ark., 1996). Kurutulmuş kekik yaprakları ve glukoz-glisin elektrolit solüsyonu gibi güvenli alternatiflerin oral kullanımı sonucunda ishal bulgularında dolayısıyla mortalite oranlarında düşüş olduğu belirtilmiştir (Bampidis ve ark., 2005). Yeni doğan buzağılara oral antikor ve probiyotik verilmesinin buzağı hastalıklarını ve ölüm oranlarını azalttığı bildirilmiştir (Hillal ve ark., 2011; Razzaque ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalarda (Anadón ve ark., 2006; Salminen ve ark., 1996) probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar sonucunda enfeksiyöz hastalıklara karşı koruma, serum kolesterol seviyesini düşürme, laktoz intoleransı, kolon kanseri ve ülseratif kolitis gibi hastalıklara karşı tedavi ve korumada etkili olduğu belirtilmiştir. İntestinal faunanın gelişmesine, modülasyonuna ve enfeksiyöz etkenlere karşı koruyucu bariyer oluşturması probiyotiklerin temel etkileri olarak belirtilmiştir. Gastrointestinal sistem üzerindeki bu etkiler veteriner hekimlik için önemlidir. Çevresel şartların olumsuzluğu sonucunda gelişen stres; floranın stabilitesini

değiştirmektedir. Dolayısıyla patojenlerin enfeksiyon oluşturma riskini artırmaktadır. Böylece hayvanların yemden yararlanması ve verim kabiliyetinin düştüğü bildirilmiştir. Doğum ve devamında gelen süreç buzağılar için oldukça stresli bir dönemdir. Neonatal dönem içerisinde buzağının florası oluşmaktadır. Bu aşamada probiyotiklerin yararlı etkileri ve immün sisteme katkısı sayesinde doğumdan itibaren kullanılabileceği belirtilmiştir (Niewold, 2007; O'Bryan ve ark., 2013). Probiyotikle beslenen buzağının immün sistemlerinin desteklendiği, ishal vakalarında azalma olduğu ve günlük canlı ağırlık artışında olumlu etki oluşturduğu bildirilmiştir (Görgülü ve ark., 2001). Buzağının probiyotikle beslendiği bir çalışmada ishal süresinde kısalma sağladığı ve bağışıklık sistemine olumlu etki oluşturduğu belirtilmiştir (Verstegen & Williams, 2002).

Sağlıklı gastrointestinal sistem florası doğumla birlikte stabil bir hal alır. Ancak antibiyotik kullanımı, stres, ishal, kalitesiz ve kötü besleme sebebiyle stabil floranın bozulmasına sebep olur. Ardından gastrointestinal sistemde patojen özellikteki ajanlar hakimiyet kazanır (Coşkun, 2006). Probiyotik karakterdeki mikroorganizmalar flora içerisinde azaldığında enfeksiyöz etkenler ve toksinler hastalık oluşturur. Bu durum “disbiosis” olarak tanımlanır (Tok & Aslım, 2007). Disbiosis intestinal mukozanın harabiyetine dolayısıyla koruyucu bariyerin fonksiyonsuzlaşmasına yani gastrointestinal sistem içerisinde bulunan patojen ve toksinlerin sistemik dolaşıma katılmasına sebep olur. Bu olay “leaky gut syndrom” olarak nitelendirilir. Sendrom nedeniyle bağırsak geçirgenliği artar ve aminoasit, vitamin-mineral gibi yararlı maddelerin sindirimi gerçekleşmez. Ayrıca sindirilemeyen yem içerisindeki protein parçalarını tanımlayan organizma yüksek düzeyde sistemik uyarım meydana getirir. Mevcut immün sistem aşırı uyarıma karşı tanımlayamadığı tüm protein unsurlara karşı yanıt şekillendirir ki kendi protein yapılarını da yıkmalar. Bu olay ise “otoimmün hastalıklara” neden olur (Bahadır Koca ve ark., 2011).

2.3. Ruminantlar İçin Yem Katkı Maddeleri

Mikrobiyota kavramı canlıların vücut sistemlerinde bulunan bakteri, virüs ve mantar etkenlerinin tamamı için kullanılır. Vücutta bulunan başlıca, gastrointestinal, deri, solunum, ürogenital sistemin hayati organları bu faunayı barındırır. Bu mikrobiyatanın içeriği alınan rasyon, antibiyotik kullanımı ve stres gibi sebeplerden dolayı değişebilmektedir (Küllük & Dalgın, 2021).

Hayvanlardan istenilen verim performansının alınabilmesi için gastrointestinal sistemin faunasının düzenlenmesi önemlidir. Faunayı, patojen organizmaların olumsuz etkilerinden korumak gerekir (McIntosh ve ark., 2003). Antibiyotik, iyonofor, hormon ve türevlerinin olumsuz etkilerinden dolayı yeni katkı maddelerinin kullanımının arayışı giderek artmıştır (Karayağız & Bülbül, 2014). Probiyotikler, prebiyotikler, enzimler, organik asitler, bitkisel ekstraktlar ve uçucu yağ asitleri yem katkı maddeleri olarak kullanılmaktadır. Probiyotikler, sindirim sisteminin faunasını düzenleyerek patojenlerin olumsuz etkilerini elimine edip organizmanın yemden yararlanmasını sağladığı için yem katkı maddesi alanında kullanım alanı bulmuştur (Güçlü, B & Kara, 2009). Hayvan besleme bilimi yararlı ve canlı bu mikroorganizmalar için probiyotik veya canlı mikrobiyel ürün anlamına gelen terimleri kullanmıştır. Bu iki terim zaman zaman birbirleri yerine kullanılsa da, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından doğrudan yedirilen mikrobiyeller (DFM) terimi ön plana çıkmıştır. DFM tanımını daha geniş bir ifade olarak doğal elde edilen bakteri ve maya içeren yem katkı maddesi olarak ifade edilmiştir (Seo ve ark., 2010). Ruminantlar için probiyotik kullanımı ile gastrointestinal floranın optimal şartlarda tutularak, rekabetçi yaklaşım ve dışlama ile fayda sağladıkları ifade edilmiştir (Abney, 2001). Probiyotik kullanımı ile sellüloolitik bakterilerin sayısı çoğalır, selülozun sindirim derecesi ve laktik asitten faydalanma artar.

Amonyaktan yararlanmanın arttığı ve pH'nın nötral tutulduğu dengeli mikroflora sayesinde asidozis riski en az düzeyde tutulur (Karaayvaz & Alçiçek, 1999).

Ruminant beslenmesinde mikroorganizmaların ve farklı suşlarının bir veya birden fazla sayıda kullanılması ile bağışıklık ve verim performansının iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Dönemsel veya düzenli olarak direkt yedirilerek veya rasyonlara katılarak yem katkı maddesi şeklinde kullanım sahası oluşmuştur. Ruminantlar için yem katkı maddesi olarak kullanılan maya içerikli DFM'ler verimi artırmanın yanında rumende bakteri sayısını artırarak fermentasyona katkı sağlar (Swartz ve ark., 1994). Rumen ortamında oksijeni kullanarak anerob ortam oluştururlar bu sayede oksijen kullanan patojenleri elimine ederler ve redoks potansiyelini düşürürler. Değişen flora sayesinde selülitik ve laktik asit kullanan bakterilerin sayısını ve yeme yapışıp selülozun sindirilmesini dolaylı yoldan artırır (Chaucheyras ve ark., 1996).

2.4. Probiyotikler

Probiyotik kelimesi “pro- (in favour-lehine)” ve “biotic-(life-yaşam)” özetle “yaşam yararına” anlamına gelmektedir (Chiquette, 2009). Probiyotiklerin yararlı etkilerinin olduğu düşüncesi XX. yüzyılın ilk yıllarından itibaren bilinmekteydi. Rus bilim insanı Elie Metchnikoff, Bulgaristan halkının uzun yıllar yaşamasını araştırmış ve bu durumu fermente ürünler ile beslenmenin etkisi olarak belirtmiştir (Shortt, 1999). Fuller (1989) yayımladığı bir makalesinde, probiyotikleri “bir protozoon tarafından üretilen ve başka protozoonları etkileyen, bağırsak mikrobiyal dengesini geliştirerek konakçı hayvanda yararlı etkiler oluşturan canlı mikrobiyal yem katkı maddeleri” olarak tanımlamıştır (Uygur, A & Alçiçek, 2005). Güncel tanımlama ise hayvanların sindirim kanalındaki mikrofloranın ekolojik dengesini düzene sokmak, mikroflora içerisindeki potansiyel patojen mikroorganizmaların zarar verecek hale gelmesini önlemek ve hayvanların yemden yararlanmalarını arttırmak gibi amaçlarla içme suyu ya da yem

içerisine karıştırılarak verilen bir grup canlı bakteri ve maya kültürü veya bu kültürleri içeren biyolojik ürünler şeklinde tanımlanmaktadır (Joint, 2001). Hayvan rasyonlarına eklenen yararlı mikroorganizmalar probiyotik veya canlı mikrobiyal ürünler için DFM terimi ile tanımlanmıştır (Martin & Nisbet, 1992).

Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri konusunda yapılan araştırmalarda probiyotiklerin sağlık kriterleri açısından gastrointestinal sistem florasına katkı sağladığı belirtilmiştir. Probiyotikler, bu floranın patojenlere karşı korunması için optimizasyon, rekabetçi baskılama ve rekabetçi dışlama tutumu sergilerler (Kuebutornye ve ark., 2020). Yapılan araştırmalar (Görgülü ve ark., 2001, 2003) ile probiyotiklerin bağışıklık sistemini uyarabildiği, serum kolesterol düzeyini azalttığı, laktoz intoleransını ve ishal vakalarını azalttığı, enfeksiyonları kontrol altına aldığı, antibiyotik etki sunduğu ve kolon/mesane hastalıklarına karşı korumada olum etki sağladığı belirtilmiştir. Probiyotiklerin bu etkileri sayesinde insan beslenmesinin yanı sıra benzer iyileştirmeler amacıyla hayvansal yemlere eklenerek olumlu etkilerin elde edilmesi amaçlanmaktadır.

İhtiyaç duyulan besin ögeleri cinsiyete, türe ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Hayvanlar için verimli sonuçların elde edilmesi ancak ihtiyaç duyulan mineraller, su, karbonhidratlar, proteinler, yağlar ve vitaminler gibi tüm besin ögelerini barındıran yeterli ve dengeli rasyon sayesinde olur. Böyle bir rasyonla beslenen hayvanların; büyüme ve gelişmede, günlük enerji ihtiyacını karşılamada, verim düzeyinin artışında, sağlığın korunmasında, iyileştirilmesinde ve geliştirilmesinde önemli katkı sağlar (Mansoor, 2015). Probiyotiklerden istenilen etkilerin elde edilmesi sadece verimli hayvanların kullanılması ile olmamaktadır. Ayrıca kullanılan probiyotiklerin bozulmadan hayvanlara ulaşması, sindirilebilir ve yemden yararlanmayı artırma niteliğinde olması gerekmektedir (Kutlu & Şahin, 2017).

Yeterli içerik barındırmayan veya yetersiz rasyonla besleme sonucunda organizma

ihtiyaç duyduğu enerji kaynağını başka kaynaklardan edinmeye çalışır. Bu durum ise beraberinde bağışıklık sisteminde aksaklıklara neden olur; büyüme ve gelişme geriliği, metabolik hastalıklar, zayıf fetal gelişim ve doğumlar, yavrularda anomali, beyaz kas hastalığı, raşitizm, süt humması, anemi, infertilite, asidozis, timpani, yağlı inek sendromu ve yağlı karaciğer sendromu gibi hastalıklara yatkınlığı artırır. Dolayısıyla sağlığı önemli şekilde etkilemektedir (Bilal & Altınar, 2019; Kutlu & Özen, 2009).

Probiyotiğin geçerliliği ancak türünün taksonomik olarak ortaya konulması ve suşunun açıkça belirtilmiş olmasına dayanır. Ayrıca ürünün doz ve canlılık bilgisinin keşif ve araştırmalar sonucunda klinik çalışmalar ile ortaya konulması gerekir. Etkinliği ve güvenliği ispatlandıktan sonra, mevcut yararlı etkisinin tüm suşlar tarafından gösterilmesi beklenmektedir (Iemoli ve ark., 2012).

Sağlık ve verimin arttırılması için probiyotikler bir veya daha fazla sayıda veya farklı suşlarda ve çeşitli formlarda ruminantların beslenmesi için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dönemsel ve sürekli, direkt yedirilir veya yem katkısı olarak probiyotikler kullanılmaktadır (Anadón ve ark., 2013).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), bazı mikroorganizmaları güvenli gıda katkı maddesi olarak değerlendirmiş ve kullanımı için onay vermiştir (Atılğan & Çiçek, 2021; Kum & Sekkin, 2012). Avrupa Birliğine üye ülkelerin belirlediği hayvanlar için kullanılan probiyotiklerden bazıları *Lactobacillus*, *Bacteriodes*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Bacillus* ve *Bifidobacterium* spp. gibi Gram (+) bakteri suşları; *S. cerevisiae* ve *Kluyveromyces* mayaları şeklindedir (Anadón ve ark., 2006). Ruminantlarda probiyotik olarak kullanılan bakterilere ek olarak, ekmek mayası veya bira mayası olarak tanımlanan, *S. cerevisiae* gibi maya kültürleri ruminant beslemede rasyonlara ilave edilerek geniş kullanım sahası elde etmiştir. *S. cerevisiae* içerikli ürünlerin kullanımı ile in vivo ve in vitro çalışmalarda yeni doğan buzağların

gastrointestinal sistemi üzerine faydalı etkileri olduğu ifade edilmiştir (Callaway & Martin, 1997; Seo ve ark., 2010). *S. cerevisiae* (maya) önemli ve alternatif bir protein kaynağıdır. Çünkü mayaların içerdiği proteinin sindirim düzeyi oldukça yüksektir. Ayrıca, mayalar B vitaminleri ve iz elementler yönünden zengin, sindirilme dereceleri yüksek ve kolay üretilmektedirler (Nursoy & Baytok, 2003).

2.4.1. Probiyotiklerin Özellikleri

Mikroorganizmaların probiyotik olarak değerlendirilmesi için taşınması gereken bazı özellikler vardır. Eğer bir mikroorganizma güvenli, taksonomik olarak incelenebilir, klinik kullanımında sağlıklı etkilerinin olduğu kanıtlanmış, patojen özellikler taşımayan ve antibiyotiklere dirençli özellikte, normal barsak florasına adaptasyon sağlayabiliyor, canlı ve istenilen konsantrasyonu içeriyor ve aktivasyon yeteneği sayesinde hızla çoğalabiliyor, mide asidi, safra ve lizozim enzimlerine dayanıklı, bağırsaklarda canlı kalıyor ve kolonizasyon yeteneğine sahip, yem ürünleri içerisine eklenerek depolanıyor, diğer maddeler ile stabilitesini koruyabiliyor ise probiyotik şeklinde tanımlanabilir (Özcan, B & Ayaşan, 2009; Ülger ve ark., 2016).

Probiyotikler hayvanlarda antibiyotik kullanımına kıyasla kalıntısı olmayan yem katkı maddeleridir. Yem katkı maddelerinin bu özelliği sayesinde kullanımları daha da önem kazanmaktadır. Yaş, tür ve cinsiyet farketmeksizin aynı olumlu sonuçları sağlayan probiyotikler ayrıca yemden yararlanma kabiliyetini artırma, canlı ağırlık kazanımını artırma, gastrointestinal sistemde sindirimi teşvik eden enzimlerin üretimini artırma, bağırsak fonksiyonlarını iyileştirme, patojen bakteri yükünü azaltma, antikor fonksiyonunu iyileştirme, makrofaj aktivitesini artırma gibi bağışıklık sistemi üzerine fayda sağlama yetenekleri vardır. Bu özellikleri sayesinde probiyotiklerin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmış ve yem katkısı için alternatif bir tercih haline gelmiştir (Matsuguchi ve ark., 2003; Sarıca, 1999).

2.4.2. Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Yeteri miktarda alındıklarında sağlık üzerine olumlu etkiler gösteren canlı organizmalar, enzim stimülasyonu, vitamin ve antimikrobiyal besin üretimi ile patojen ve toksinleri ile mücadele ederek, epitel hücre sağlığının desteklenmesi ve immün sistemin uyarılması gibi sağlık üzerine olumlu katkı sağlarlar. Probiyotiklerin etki mekanizmaları hakkında farklı görüşler vardır. Anlaşılır halde ifade etmek gerekirse etki mekanizması “besleyici” ve “sağlık etkisi” başlıkları altında ikiye ayrılmıştır (Abney, 2001; Anadón ve ark., 2006).

Sindirim sonucunda açığa çıkan amonyak, indol, skatol, merkeptan, sülfidler ve amin gibi toksik maddelerin üretimini ve emilimini önler, ayrıca yağ asitleri ve safra salgılarının zararlı etkilerini engellerler. Besin maddelerinin patojen mikroorganizmalar tarafından katabolize edilip kullanılmasını önlerler. Ayrıca gastrointestinal sisteminde B vitaminlerinin emilimini artırır ve sindirim enzimlerinin üretimini desteklerler. Laktik asit üretimini artırarak pH'nın stabilitesini sağlarlar. Stabil pH içinde laktatın üretimini azaltan ve kullanımını artıran mikroorganizmaların yükü florada çoğalır bu sayede olası sistemik asidozun önlenmesi sağlanır. Tüm bu etkiler ile besleyici etki sunarlar (Heinrichs & Lesmeister, 2005; Karaayvaz & Alçiçek, 1999).

Probiyotikler immün sistemin uyarılması ile sağlık etkisi sunarlar. Yağ asidi, sitokinler, anti-oksitan (Hart ve ark., 2004) ve metabolitlerin üretimini desteklerler. (Jones & Versalovic, 2009). Probiyotikler bağırsak florasında intestinal mukozayla uyumlu çalışarak mukoza duvarının koruyucu bariyer direncini artırır, mukus ve mün salgılarının üretimini artırır. Ayrıca probiyotikler intestinal epitel hücrelerin ömrünü uzatır ve sıkı bağlantı yapıların varlığının korunmasını sağlarlar. İmmünglobülin A (IgA) ve epitelyal yüzeylerin mikrobiyal kolonizasyona karşı direnç sağlayan β -defensin gibi ürünlerin üretimi ve oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin düşüşünü sağlayarak patojen

aerobik mikroorganizmaların üremesini engeller, patojenlerin ve antijenlerinin geçişini azaltır ve önlerler (Collado ve ark., 2007; Thomas & Versalovic, 2010). Ayrıca kolonizasyon direnci sayesinde *Salmonella*, *E.coli* ya da *C. perfringens* gibi patojenler ile bağırsak mukozasına tutunma ve beslenme rekabetine girer ve proteaz enzim stimülasyonu ile bu patojenlerin toksinlerinin inaktivasyonunu sağlarlar (Bayoumi & Griffiths, 2012; Medellin-Pena ve ark., 2007). Makrofajlar organizmada fagositoz ile yabancı maddelere cevap veren savunma hücreleridir. Makrofaj aktivasyonunu ve hızlanmasını sağlayan probiyotikler bağırsak patojenlerine karşı organizmanın savunma tepkisini artırmaktadır. Fagosit edilen patojenlerin suş spesifik veya mikrobiyaya uyumlu antijenleri lenfositlerce tanınır ve antikor üretimi sağlanır. Lenfositlerin farklılaşması ve stimülasyonu sayesinde immün cevabın gelişmesine katkı sağlarlar (Ouwehand ve ark., 2002). Farklı suşlar ile yapılan probiyotik beslemede peptidoglikan, teikoik asit, lipoteikoik asit, hücre yüzey polisakkaritleri, salgılanan proteinler ve yüzey proteinleri gibi probiyotik etken molekülleri organizmanın reseptörleri ile tanınarak humoral (B lenfosit) ve hücre sel (T lenfosit) bağışıklığın uyarıldığı bildirilmiştir. Probiyotik canlıların bağırsak mukozasında var olması salgısal immünglobulin M (IgM) ve IgA antikorlarının salınımını destekleyerek organizmanın immün sistemine doğrudan katkı sağlarlar. İmmün sistemin stimülasyonu ile sağlık etkisi oluşturmaları da diğer bir ana mekanizma olarak değerlendirilmiştir (Ashraf & Shah, 2014; Hart ve ark., 2004; A. Ouwehand & Vesterlund, 2003)

2.5. Buzağılarda Probiyotik Kullanımı

Buzağılarda hızlı ve sağlıklı yetiştirmeleri yeni jenerasyonun veriminin artması için oldukça önemlidir ve sindirim sistemi ile yakından ilişkilidir. Buzağılar doğduklarında yetişkin bir sığırın sindirim sistemine sahip değildir ve preruminant olarak nitelendirilir. Aktif olmayan rumenin gelişimi için teşviki gereklidir. Bu amaçla probiyotiklerin uçucu

yağ asitlerinin artmasını sağladığı, artan uçucu yağ asitlerinin ise papillaların uzamasına, rumenin damarlaşmasına, hacminin artmasına ve kaslaşmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Heinrichs & Lesmeister, 2005). Uzun papillalar sayesinde rumenden besinlerin daha fazla emilimi sağlanır, rumenin gelişmesini destekler ve bu sayede genç hayvanların tam anlamıyla ruminant olabilmeleri için erken gelişmeleri sağlanır. Probiyotikler genç hayvanlarda sindirimi düzenler, besin maddelerinden yüksek oranda yararlanma sağlar ve kuru madde alımını artırır (Vanbelle ve ark., 1990).

Buzağının sağlıklı büyümeleri ve sürüye katılmaları ekonomik açıdan önemlidir. Bu durum ise sindirim sistemiyle ilgilidir. Çünkü buzağının sindirim sistemi kapasitesi ve fonksiyonu ergin hayvanlara kıyasla daha düşük olup rumenleri gelişmemiş, steril ve fonksiyonel değildir. Buzağı steril halde doğduktan sonra anne teması ve çevresel maruziyetler sonucunda mikroflorası oluşmaya başlar (Chaucheyras-Durand & Durand, 2010; Heinrichs & Lesmeister, 2005). Henüz 1 günlük yaşta iken floraya genel anlamda aerobik mikroorganizmalar hâkim olmaktadır. Buzağının yaşı arttıkça beslenme değişiklikleri ile floraya anaerob bakteriler hâkim olur. Buzağı mikrobiyal florasını oluştururken canlı ve yararlı mikroorganizmaların yer alması oldukça önemlidir (Beharka ve ark., 1998). Ayrıca buzağılarda mikrobiyal kültürlerin ek kullanımı ve yüklemeleri ile gereksiz ve zararlı antibiyotik kullanımı mevcuttur. Probiyotik alan buzağılarda, ortalama günlük canlı ağırlık kazanma oranında artış, yemden yararlanma oranında iyileşme, ishal bulgularının oranında azalma ve ishale bağlı mortalite oranlarının ise azaldığı bildirilmiştir (Krehbiel ve ark., 2003; Wu ve ark., 2022). Bu etkilerin gerçekleşmesinin ancak sağlıklı ve normal bağırsak mikroflorası ile mümkün olacağı belirtilmiştir. Çünkü zararlı patojenlerin bağırsak florasında çoğalması hastalıklar için riskin artışına neden olmaktadır. Bozulan flora ile birlikte doğum olayı, nakil, süttten kesim, aşılama, boynuzsuzlaştırma işlemi gibi çevresel stres faktörleri nedeniyle bu risk daha da

artmaktadır. Bu stres faktörleriyle sağlığı bozulan buzağının hastalık gelişme riski artar ve verim kaybı şekillenir (Abu-Tarboush ve ark., 1996; Krehbiel ve ark., 2003). Süt, süt ikamelerine, suya ve kolostruma *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. ve *Streptococcus* spp. ilavesi ile floranın sağlıklı tutulması amaçlanmaktadır. Yeni doğan buzağılar için sindirim sistemlerinin erken dönemlerinde DFM'lerin kolonize olması istenen bir durumdur. Sütten kesme döneminde bitkisel kaynaklı besinlerle beslenmeye geçiş esnasında faunanın kompozisyonunda DFM'lerin varlığı önem arz etmektedir. Bu sayede patojen mikroorganizmaların tutunması önlenmiş ve yararlı mikroorganizmaların kolonize olması sağlanmış olur. Ayrıca bozulan bağırsak mukozasının iyileşmesi de sağlanmış olur (Kantautaitė ve ark., 2006; Karademir & Karademir, 2003; Seo ve ark., 2010).

Buzağının doğumunu takiben 14 günlük dönemde hastalıklara karşı profilaksi amacıyla probiyotik olan *Lactobacillus acidophilus*'un verilmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (Cruywagen ve ark., 1996; Schneider ve ark., 2004). Ayrıca *Salmonella* (Gill ve ark., 2001) ve *E. coli* (Shu & Gill, 2002) gibi patojen etkenlerin olumsuz etkilerini engellediği bildirilmektedir. Üç günlük yaştan itibaren süt kesim dönemine kadar *Lactobacillus* spp. ilavesi ile beslenen buzağının kontrol grubuna göre büyüme performansı açısından pozitif anlamda kazanç sağlanmadığı saptanmıştır. Ancak sağlık kriterleri ve tedavi masrafları açısından kontrol grubuna kıyasla daha üstün sonuçlar alındığı belirlenmiştir (Görgülü ve ark., 2001). Yapılan bir başka çalışmada ise probiyotik ilavesi yapılan gruptaki buzağılarda ishal gelişiminin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir (Mokhber-Dezfouli ve ark., 2007). Bu ve benzer çalışmalar ile dışkı kıvam indeksi probiyotik beslemesinin yapıldığı grupta düşük bulunmuştur. Probiyotik kullanımıyla ishal sıklığının azaldığı ve sağlık durumlarının olumlu yönde etkilendiği ifade edilmiştir (Frizzo ve ark., 2010; Mokhber-Dezfouli ve

ark., 2007). Holstein buzağuların kullanıldığı diğer bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla deneme grubunda canlı ağırlık kazancının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kullanılan yeni bir bakteri suşu olan *Propionibacterium jensenii* 702' nin kan hematolojisi ve biyokimyası üzerine kontrol grubuna oranla farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir (Adams ve ark., 2008). Probiyotik kullanımının buzağular üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çalışmalar olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı etkileri belirlenemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Aydoğdu, 2017).

Gastrointestinal sistem solunum sisteminden sonra organizmanın en büyük yüzeye sahip ikinci sistemidir. Bu geniş sistem ise tüm immün sistem içerisinde büyük bir paya sahiptir. Gastrointestinal sistemin immün savunma durumu alınan rasyonun içereğindeki antijenlere ve doğumla birlikte oluşan floraya karşı yanıtsız kalmaktadır. Ancak enfeksiyöz etkenlere karşı önemli bir yanıt oluşturmaktadır (Bilal & Altiner, 2019; Isolauri ve ark., 2001).

2.6. Probiyotik Olarak Mayaların Kullanımı

Mayalar bitki taksonomisinde yer alan mantarlar aleminde bulunur. Bu sınıfın belli bir kısmı maya olarak değerlendirilir. Bilinen ve yaygın şekilde kullanılan maya türü ise ekmek veya bira mayası olarak belirtilen *S. cerevisiae*'dir (Barnett, 1992). Ticari olarak sunulan *S. cerevisiae* ürünü mevcuttur ve genellikle liyofilize veya ısıyla kurutulmuş toz ve kapsül preparatlar şeklindedir (McFarland, 2010).

Maya hücresinin kompozisyonu oldukça zengindir. Kuru maddesinin %89-95'i organik madde içeriklidir. %40-60'lık oranla ham protein ihtiva eder. Bu oranın %64-70'i saf protein, %20-26'sı nükleik asit ve nükleotidlerden oluşurken %10'luk kısmı pepton ve aminoasitlerden oluşur (Öztürk, 2003). Protein kısım ise tüm esansiyel amino asitleri içermektedir (Pacheco ve ark., 1997). Maya probiyotikler proteinlerden sonra en çok karbonhidrat içirmektedir (%25-35). Maya hücresi glikojen ve trehaloz gibi hücre içi

depo karbonhidratlarının yanında mannan, glukoz ve kitin gibi hücre duvarı karbonhidratlarını da ihtiva eder (Halasz & Laszlity, 1991). Mayaların içerdiği yağ miktarı ise ortalama %8 civarındadır (Öztürk, 2003). Maya hücresinin içerdiği kuru maddesinin %5-11'ini inorganik maddeler oluşturur. Fosfor, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve sülfat ise en fazla bulunanlardır (Halasz & Laszlity, 1991). İyi bir vitamin kaynağı olan maya hücresi D vitamini ön maddesi olan ergosterin, B12 vitamini ve diğer B kompleksi vitaminlerini de iyi düzeyde içermektedir (Roth-Maier, 1979).

Mayaların probiyotik olarak kullanılmasının değerlendirilmesi oldukça yaygındır. Probiyotik olarak kullanılan *S. cerevisiae* gibi mayalar insan orijinli değildir ve bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Dunne, 2001). Yeni araştırmalar mayaların probiyotik özelliklerini araştırmaya devam etmektedir. Bu probiyotikler peletleme sıcaklığına, paketleme ve muhafaza işlemlerine dayanıklı olması kullanımını olumlu yönde etkilemiştir. Bu anlamda *S. cerevisiae* kullanım alanı bulmuştur (Barnett, 1992; Quigley, 2011). ABD' de *S. cerevisiae* 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. İçerdiği yüksek orandaki kuru madde miktarı sayesinde protein ve vitamin kaynaklarınca oldukça zengindir. Ayrıca dikarbonik asitler, kısa zincirli yağ asitleri ve peptidler, amino asitler ve büyüme faktörlerini barındırdığı belirtilmiştir (Öztürk, 2003). Günümüzde ise fermentasyon kabiliyetleri, mikrobiyal faunayı düzenleyici ve regüle edici özellikleri ile ön plana çıkmıştır (Günther, 1990). *S. cerevisiae* floranın kolonizasyonunda bulunmayan bir mikroorganizmadır. Bu nedenle maya kültürleri günlük rasyonlara eklenerek verilmelidir. Etkilerini nasıl gösterdikleri hakkında farklı görüşler mevcuttur. Ancak en yaygın görüş direkt etki değil, selülitik ve laktolitik bakterilerin üremesini ve aktivasyonunu stimüle ettiği yönündedir (Öztürk, 2008). Fungal probiyotikler genç ruminantlarda bakteriyel probiyotikler gibi yarar sağlar aynı zamanda faunada bakteriyel probiyotiklerin yaşama ve çoğalmasına katkı sağlarlar. Rasyonlarına maya ilavesi yapılan

ruminantlarda duodenuma geçişte protein oranının, selülitik bakterilerin ve anaerob bakterilerin sayısının arttığı ifade edilmiştir. Ayrıca mikroorganizma sayısını ve çeşitliliğini desteklediği gösterilmiştir (Erasmus ve ark., 1992).

Probiyotik olarak değerlendirilen mayaların 37°C olan vücut sıcaklığında gelişimlerini, canlılık ve metabolik fonksiyonlarını devam ettirebilmelidir (Nayak, 2011). Ayrıca midenin fizyolojik pH'sı olan 2-5 asidik ortama, mide-bağırsak enzimlerine ve salgılarına, safra tuzlarına, organik asitlere ve sıcaklık değişimlerine oldukça dayanıklı olmalıdır (Ogunremi ve ark., 2015). Rajkowska & Kunicka-Styczyńska (2010) *S. cerevisiae*'nin farklı suşları, simüle edilen mide ve bağırsaktaki ortama dayanıklı olduğu belirtilmiştir. *S. cerevisiae*'nin antioksidan fonksiyonlar gösterdiği ayrıca patojen tutulumunu engellediği belirtilmiştir (Ogunremi ve ark., 2015; Trotta ve ark., 2012).

Maya kökenli *S. cerevisiae*'nin etkilerinden bazılarının rumende anaerob ortamı desteklediği, rumende mikroorganizma sayısını ve aktivitesini artırdığı, rasyon içeriğinin tam anlamıyla sindirimini sağladığı, uçucu yağ asitleri, ruminal proteinlerin, organik asitlerin, B vitamini ve büyüme faktörleri gibi ürünlerin üretilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Dutta ve ark., 2009). *S. cerevisiae* ise probiyotik olarak tanınan ve karakterize edilen az sayıda mayadan biridir. Halen özellikleri ve etkileri araştırılmaktadır (Kanak & Yılmaz, 2019).

İmmünglobülinler, protein özellikte olup canlının dolaşımındaki globülin kısmını oluşturan maddelerdir. İmmünolojik etkileri bulunmakta ve antijenlere bağanarak bağışıklık sistemi içerisinde önemli görevler üstlenmektedirler. Organizmanın salgıladığı sıvılarda ve mukozada bulunun sekretorik immünglobülin A (sIgA), mukozal yüzeylerde immünite oluşturmaktadır (Woof & Kerr, 2006). İmmünglobülin G (IgG) ise tutunmasını önlemektedir. Organizmanın sistemik dolaşımında en fazla bulunan ve tüm

dokularda bulunabilen maddedir. Patojenleri ve toksinlerini etkisiz hale getirmektedir (Crassini ve ark., 2018).

Sitokinler, lokal ve sistemik anlamda görev yapan glikoprotein yapıda maddelerdir. Yangısal süreçte dokularda bulunan T lenfosit ve monosit gibi immün sistemde rol oynayan hücreler tarafından üretilirler (López Carriches ve ark., 2006). İnterlökin-8 (IL-8) nötrofil aktivasyonunu ve yangı bölgesine göçten sorumlu bir proinflamatuvar sitokindir. İnterlökin-10 (IL-10) ise hücreler arası iletişimi sağlayarak yangısal cevabı baskılayıp kontrol eden antiinflamatuvar bir sitokin olarak görev yapmaktadır (Schierano ve ark., 2000, 2003).

Bağırsak epiteli, sıvı ve çözünen maddelerin emilimini kontrol eden seçici geçirgen bir bariyerdir. Bu bariyer sayesinde patojenlerin organizma içerisine erişimi önemli seviyede kısıtlanmaktadır. Epitel dokuyu oluşturan hücrelerin birbirleri ile bağlantısında önemli rolü bulunan claudin proteinleri bulunmaktadır. Bu ailenin bir üyesi olan claudin-3, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü sağlamada görev alır. Ayrıca bağırsak yangısının ve enfeksiyonlara karşı kontrolü için bağırsak hemostazında görev almaktadır (Garcia-Hernandez ve ark., 2017).

Bu tez çalışmasında sağlıklı buzağılara doğumdan sonraki 2. günden itibaren başlanmak üzere doğumdan sonraki 30. güne kadar günde bir kez bir adet *S. boulardii* kapsülleri yutturuldu. Bu süre içerisinde bir hafta arayla klinik skor takibi, hastalık bulgusu, hastalıklı gün sayısı ve tedavi uygulanan süre kayıtları alındı. Yine bu süreç içerisinde *S. boulardii* kullanımının hematolojik ve biyokimyasal analizler üzerindeki etkisinin izlenebilmesi için kan ve dışkı örnekleri alındı. Elde edilen veriler *S. boulardii* kapsülü yutturulmayan kontrol grubu buzağuları ile kıyaslandı. Ekonomik, uygulanabilirliği kolay, antibiyotik kullanımından etkilenmeyen ve antibiyotikler gibi olumsuz etkileri olmayan bir tür maya olan *S. boulardii* kapsüllerinin neonatal dönemde

olan buzaşılarda ishal insidansı, hematoloji, serum biyokimya belirteçleri, serum immünglobülin G (IgG) ve sekretorik immünglobülin A (sIgA) ve bazı bağırsak sağığı belirteçlerinden claudin-3, interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 28.07.2020 tarihli ve 8 sayılı oturumunda alınan 126 numaralı karar ile onaylandı ve çalışma etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından (TDK-2021-9140 numara) desteklendi. Çalışma kapsamında neonatal dönemde bulunan 18 erkek, 12 dişi Holstein ırkı 30 sağlıklı buzağı kullanıldı. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

Doğan tüm buzağılara, doğumu takiben göbek kordonu bakımı hemen yapıldı ve hiperimmün serum (*Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Trueperella (Arcanobacter) pyogenes*, *Escherichia coli* antikorları ve *Clostridium perfringens* Tip C β toksinine karşı antitoksin, Dolli-Sera®, Dolvet, Türkiye) uygulandı. Ardından buzağların genel klinik muayenesi [vücut sıcaklığı (T), kalp frekansı (P), solunum frekansı (R), lenf yumrusu muayenesi, deri turgoru, dışkı skoru ve diyare/konstipasyon varlığı] yapılarak (Topal & Batmaz, 2020) sağlıklı oldukları belirlenenler çalışmaya dâhil edildi (Şekil 3.1.). Buzağlar bireysel buzağı kulübelerine alındı, kuru altlık serildi ve altlık düzenli aralıklarla olmak üzere günlük temizlendi. Çalışma süresince buzağlar buzağı kulübelerinde barındırıldı (Şekil 3.2.). Buzağılara, işletmenin rutin uyguladığı şekilde kolostrum verildi (canlı ağırlığın %10'u) ve bu dönemde bireysel emzikli biberonlar kullanıldı. Boynuz köreltme işleminin herhangi bir stres oluşturmaması ve analizleri etkilememesi amacıyla yapılmadı. Buzağlar çalışmadan sonra çiftlik programına dâhil edildi.

A



B



Şekil 3.1.A. Buzağılarda vücut sıcaklığının ölçümünün yapılması

Şekil 3.1.B. Buzağılarda akciğer ve kalp oskültasyonunun yapılması

Şekil 3.1. Buzağılarda fiziksel muayenesi



Şekil 3.2. Buzağılarda bireysel buzağı kulübelerinde büyütülmesi

3.2. Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınan buzağılar her biri 15 buzağıdan oluşan kontrol ve probiyotik grubu olarak iki gruba ayrıldı. Gruplarda bulunan buzağılarda doğum ağırlıkları kontrol

grubunda 37.0 ± 3.5 kg ve probiyotik grubunda 35.1 ± 4.9 kg olarak belirlendi. Her iki buzağı grubunda bulunan buzağılara canlı ağırlıklarının %8-10'u kadar, sabah ve akşam öğünleri halinde süt iştirildi. Doğumdan sonra 7. günden itibaren ad libitum su, kuru ot ve buzağı başlangıç yemi verilerek çalışma süresince tüm buzağılar aynı şartlara tabi tutuldu.

Kontrol Grubu, n=15: Bu grubu oluşturan buzağılara (9 erkek, 6 dişi) rutin çiftlik prosüdürlerine göre bakım ve beslemesi yapıldı.

Probiyotik Grubu, n=15: Bu gruba ait buzağılar (9 erkek, 6 dişi) ise rutin çiftlik prosüdürlerine ek olarak takip edilen süreç içerisinde (2-30 gün) günde 1 kez 1 adet *S. boulardii* içeren kapsüller [Liyofilize *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745® (250 mg mayaya eşdeğer) 282,50 mg içerir; REFLOR®, BIOCODEX, Fransa] oral yoldan verildi (Fomenky ve ark., 2017; Lee ve ark., 2019).

3.3. Klinik Bulguların Kaydedilmesi

Tüm buzağılar 30 gün süreyle çalışmada kaldı. Doğumu takiben 48. (2. gün/T2), saatte başlamak üzere T, P, R, davranış skoru, öksürük, burun/gözyaşı akıntısının varlığı, ishal durumu, dışkı viskozitesi ve fekal skorlama, deri turgoru, ayrıca akciğerlerde patolojik seslerin olup olmadığı kaydedildi. Bu işlem doğumdan sonraki 48. saat (T2), doğumdan sonraki 9. gün (T9), doğumdan sonraki 16. gün (T16), doğumdan sonraki 23. gün (T23), doğumdan sonraki 30. gün (T30) olmak üzere 1 hafta ara ile toplam 5 kez yapıldı.

3.3.1. Fekal Skorlamanın Belirlenmesi

Gaita sabah süt beslemesinden önce, viskozitesine göre 0-3 arasında skorlandı (Magalhães ve ark., 2008) (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Gaita kıvamının skorlandırılması

Gaita Kıvamı	Skor
Katı	0
Yumuşak ya da orta düzeyde katı	1
Akışkan ya da hafif ishal	2
Sulu ve yoğun ishal	3

3.3.2. Davranış Skorunun Belirlenmesi

Buzağının ayağa kalkması, donuk ya da deprese görünümü, gözlerde çökme ve emme refleksine göre değerlendirildi. 0-3 arasında skorlama yapıldı (Naylor, 1989) (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. Davranış düzeyinin skorlandırılması

Davranış Skoru	Ölçek
Ayakta, bakışları parlak, canlıdır ve güçlü emme refleksi var.	0
Ayağa kalkar, hafif donuk ve depresedir.	1
Ayağa kalkmaz, donuk ve depresedir, gözler hafif çöküktür, emme refleksi iyidir.	2
Başını kaldırmaz, çok donuk ve depresedir, sternal yatalak haldedir, orta düzeyde gözde çökme, müköz zarlar yapışkandır ve emme refleksi kötüdür.	3

3.3.3. Dehidrasyon Skorunun Belirlenmesi

Deri, turgoruna göre değerlendirildi. Boyun bölgesinde deri çekildi ve tekrar geri düzelmesi takip edildi. 0-4 arasında skorlama yapıldı (Heath ve ark., 1989; Walker ve ark., 1998a) (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. Deri turgorunun skorlandırılması

Deri Turgoru	Skor
Derinin normale dönmesi 1 sn'den daha kısa	0
Derinin normale dönmesi 1-4 sn'dir	1
Deri 5-10 sn'de normale döner	2
Deri 11-15 sn'de normale döner	3
Derinin normale dönmesi 16 sn'den daha fazladır	4

3.4. Hastalık Takibi ve Tedavi Uygulamaları

Klinik bulguların takibi ile hastalık durumu değerlendirilen buzağılar kayıt altına alındı. Buzağuların hastalık takibi için her gün gözlem yapıldı. Omfalit, topallık, öksürük

ve ishal takibi yapıldı. Hastalıkların şekillenmesi durumunda buzağılar tedaviye alındı. Hastalık belirtisi gösteren tüm buzağılara tek çeşit geniş spektrumlu seftiofur hidroklorür 1 mg/kg (CEVAXEL RTU®, CEVA SANTE ANIMALE, Fransa) canlı ağırlık dozunda günlük uygulandı. Buzağıların çalışma süresi boyunca kaç farklı hastalıkla karşılaştığı, hastalıklı gün sayısı ve uygulanan tedavinin gün sayısı kayıt edildi.

3.5. Ağırlık Ölçümlerinin Uygulanması

Doğumu takiben 48. saatte başlamak üzere (T2), (T9), (T16), (T23), (T30) 1 hafta ara ile toplam 5 kez olmak üzere canlı ağırlık ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler kaydedildi (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Buzağılarda canlı ağırlık ölçümünün yapılması

3.6. Kan ve Dışkı Örneklerinin Alınması

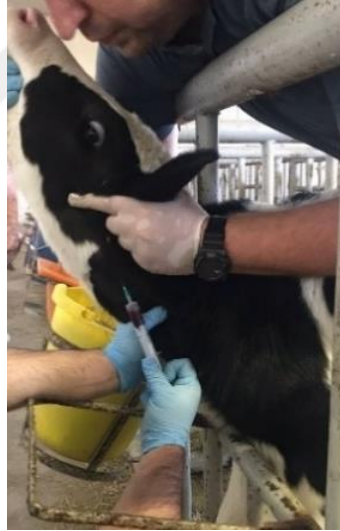
Bu çalışma kapsamındaki bütün buzağılardan kan örnekleri *vena jugularis*'ten alındı. Ayrıca buzağılardan dışkı örnekleri rektal tuşe yöntemiyle steril, kilitli ve kapaklı numune kaplarına alındı. Bu işlemler doğumu takiben 48. saatte başlamak üzere (T2), (T9), (T16), (T23), (T30) 1 hafta ara ile toplam 5 kez olmak üzere yapıldı (Şekil 3.4).

Buzağıların kan örnekleri etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı (EDTA K3, Pty Ltd., Adelaide, SA, Australia) ve serum tüplerine (Vacutainer, Becton Dickinson

Co.USA) alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşmak üzere 30 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan Beckman Coulter® Allegra X-30R (Beckman Coulter, Inc., ABD) marka soğutmalı santrifüj cihazında 10 dak/3000 rpm'de santrifüj edildi (Şekil 3.5). Elde edilen serumlar mikrosantrifüj tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan derin dondurucuda (Esco Lexicon® ULT freezer, ESCO Group, Singapur) -80 °C'de analizler yapılincaya kadar muhafaza edildi (Şekil 3.6).

Buzağların dışkı örnekleri, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan Esco Lexicon® ULT freezer marka dondurucuda -80 °C'de analizler yapılincaya kadar muhafaza edildi (Şekil 3.6).

A



Şekil 3.4.A. Buzağların vena jugularis' inden kan örneklemesinin yapılması

B



Şekil 3.4.B. Buzağlardan rektal tuşe yöntemiyle dışkı örneklemesinin yapılması

Şekil 3.4. Buzağlardan kan ve dışkı örneklemelerinin yapılması



Şekil 3.5. Soğutmalı santrifüj cihazı.



Şekil 3.6. -80 °C derin dondurucu.

3.7. Hematolojik Analizler

Her iki grupta bulunan buzağılardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin 30 dakika içerisinde hematolojik analizleri yapıldı. Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Laboratuvarında bulunan veteriner hekimliğine özel hemogram cihazı (Abacus Junior Vet5®, Diatron MI Ltd., Macaristan) kullanıldı (Şekil 3.7.). Tam kan sayımı analizinde toplam lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), eritrosit (RBC), hemogloblin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) değerleri belirlenerek kayıt altına alındı.



Şekil 3.7. Hemogram cihazı

3.8. Biyokimyasal Analizler

3.8.1. Serum Biyokimya Profilinin Belirlenmesi

Serum üre, kreatinin (CREA), toplam protein (TP), albümin (ALB), globulin (GLOB), kolesterol (CHOL) ve gama glutamil transferaz (GGT) konsantrasyonları bir biyokimya otoanalizörü cihazı (Beckman Coulter® AU5800, Inc., ABD) kullanılarak ticari kitlerle belirlendi (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. Biyokimya otoanalizörü cihazı

3.8.1.1. Glikoz Analizi

Kan glikoz analizi kan örneklemelerinin yapıldığı esnada beşerî bir glikometre cihazı (On Call® Plus AU5800, ACON Laboratories, Inc., ABD) ile gerçekleştirildi ve

veriler kaydedildi (Şekil 3.9.). Bu işlem kan örneklemeleri ile beraber toplam 5 kez uygulandı.



Şekil 3.9. Kan glikoz düzeyinin belirlenmesi

3.8.2. ELISA Analizleri

Serum IL-8, IL-10, claudin-3 ve IgG düzeylerinin belirlenmesi için buzağılardan elde edilen kan serumu ve sIgA analizi için elde edilen dışkı örnekleri, analiz günü -80 °C derin dondurucudan çıkarıldı. Yapılacak analizler için sığır spesifik ELISA test kitleri kullanıldı. ELISA kitlerinin okuması Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan enzime bağlı immunosorbent analiz okuyucu cihaz (BIOTEK ELISA, Bioteke Corporation, Çin) ile gerçekleştirildi (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. ELISA okuyucu

Örneklerin Analizi: IL-8, IL-10, claudin-3 ve IgG analizleri için kan serumu örneklerinin oda sıcaklığında 10-20 dakika çözünmesine izin verildikten sonra vortekslendi (IKA MS-2, IKA-Werke GmbH & CO., Almanya) ve süpernantlar elde edildi. sIgA analizi için saklanan dışkı örnekleri ise çözünme işleminden sonra hassas tartı (Shimadzu ATX224, Mettler Toledo, Japonya) ile 1/10 oranında PBS ile sulandırıldı ve homojenizasyon işlemi uygulandı. Ardından 3500 devirde, 15 dk santrifüj işlemi uygulandıktan sonra süpernant kısım elde edildi. Serum ve dışkı örneklerinden elde edilen süpernantlar dikkatlice toplandı ve depolama sırasında tortular oluştuğundan analiz öncesinde santrifüjleme tekrar yapıldı.

Tablo 3.4. IL-8, IL-10, claudin-3, IgG ve sIgA ölçüm prosedürü

	Kör (µL)	Std (µL)	Örnek(µL)
Standart	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antikor	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
Plakaya kapatıcı örtülerek 37°C de 60 dakika inkübasyon			
Sonra 5 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B (ışıktan sakının)	50	50	50
37°C de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon sonlandırıcı	50	50	50
450 nm'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

Test Prensipleri: Çalışmada bovin spesifik çift antikor sandviç ELISA kitleri kullanıldı. Spesifik monoklonal antikor ile kaplı kit kuyucuklarına standart veya numune eklendi. Ardından Biotin ile işaretli ikinci antikorlar eklendi. Streptavidin-HRP solüsyonu eklendikten sonra prosedür gereği kit inkübasyona sokularak kompleks oluşumu sağlandı. Inkübasyon bittikten sonra kompleks oluşumu olmayan enzimlerin uzaklaştırılması için yıkama işlemi gerçekleştirildi. Kromojen A ve B eklenerek renk oluşumu sağlanması için inkübasyona bırakıldı. Inkübasyonda kitte reaksiyon sonucunda mavi renk görüldü. Şekil 3.11.'de belirtildiği gibi reaksiyon sonlandırmak için eklenen solüsyonda mavi renk sarı renge dönüştü. ELISA okuyucusu ile oluşan sarı rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda okundu.



Şekil 3.11. Durdurma solüsyonunun eklenmesi

Sonuçların Hesaplanması: Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama (optik yoğunluk) OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalar boyunca en uygun eğri çizildi. Bu hesaplamalar bilgisayar tabanlı yazılım ile gerçekleştirildi. OD değerinin konsantrasyonuna göre standart grafiğe göre hesaplandı.

3.9. İstatistiksel Analizler

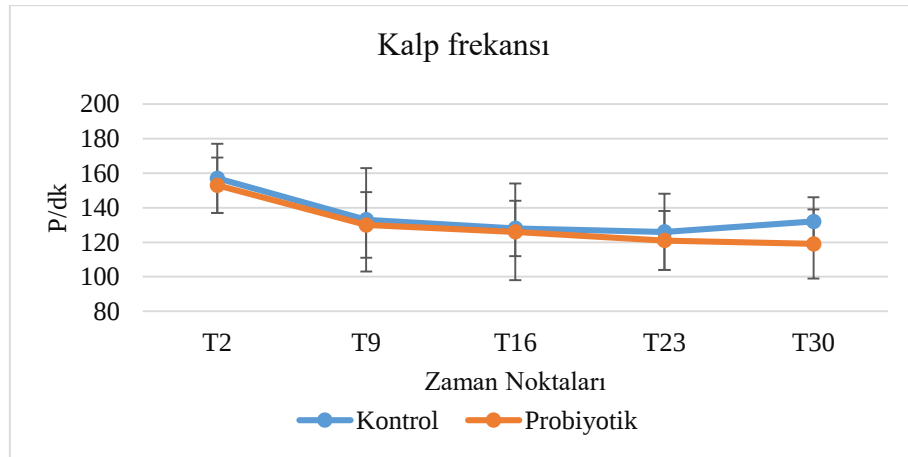
Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin normal dağılımlarını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve varyansların homojenliği Levene testi ile belirlendi. Normal dağılan veriler için tekrarlı varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Küresellik varsayımının kabul edilmediği durumlarda ise test sonuçlarından elde edilen veriler için Greenhouse-Geisser ya da Huynh-Feldt değeri esas alındı ve ardından *post-hoc* Tukey testi kullanılarak gruplar arasında farklılıklar belirlendi. Grup içerisinde T2'nin diğer zaman noktaları arasındaki farkı ortaya koymak amacıyla Dunnett's *t* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise grup içerisinde zamanlar arasındaki farkı ortaya koymak amacıyla Friedman testi kullanıldı. Aynı zaman diliminde gruplar arasındaki farkı belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca değer ile (minimum-maksimum) değerleri sunuldu. *p* değerinin < 0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmadan elde edilen verilerin hepsi SPSS yazılımı, sürüm 25.0 (IBM Company, SPSS Inc., IL, ABD) programı ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen buzağların klinik bulguları ve ağırlıklarına ait değişiklikler Tablo 4.1.'de, klinik bulgu skorları ise ayrıca Tablo 4.2.'de verildi.

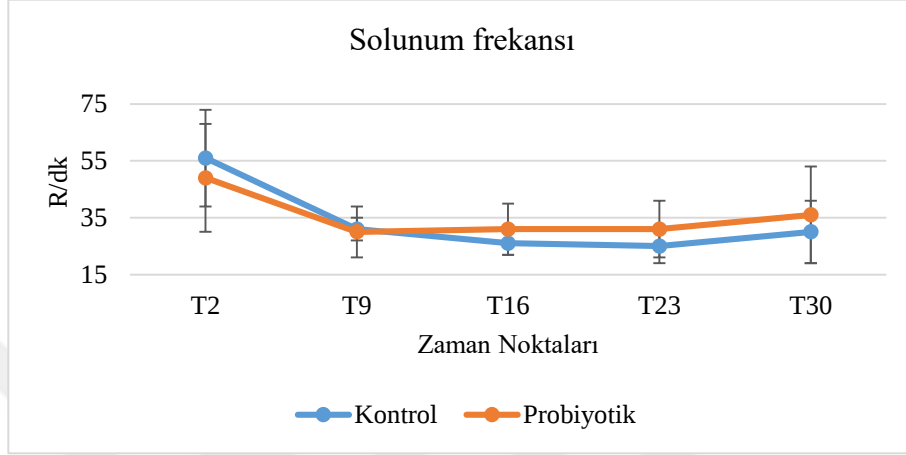
Grup içi veriler karşılaştırıldığında, T2 zaman noktasında kontrol (157.1 ± 20.0 P/dk) ve probiyotik (152.5 ± 15.6 P/dk) gruplarının P ölçümlerinde diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ve sayısal olarak zamanla azaldı ($p < 0.05$). Grup içi kıyaslamalarda ise her iki grubun T9, T16, T23 ve T30 zaman noktaları arasında herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise T2, T9, T16, T23 zaman noktalarında probiyotik grubunun kalp frekansı kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha düşüktü ve istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı. T30 zaman noktasında kontrol (131.9 ± 14.1 P/dk) ve probiyotik (118.7 ± 20.4 P/dk) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0.05$). Gruplara ait P değerlerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.1.'de verildi.



Şekil 4.1. Gruplara ait kalp frekansının değişiminin gösterilmesi

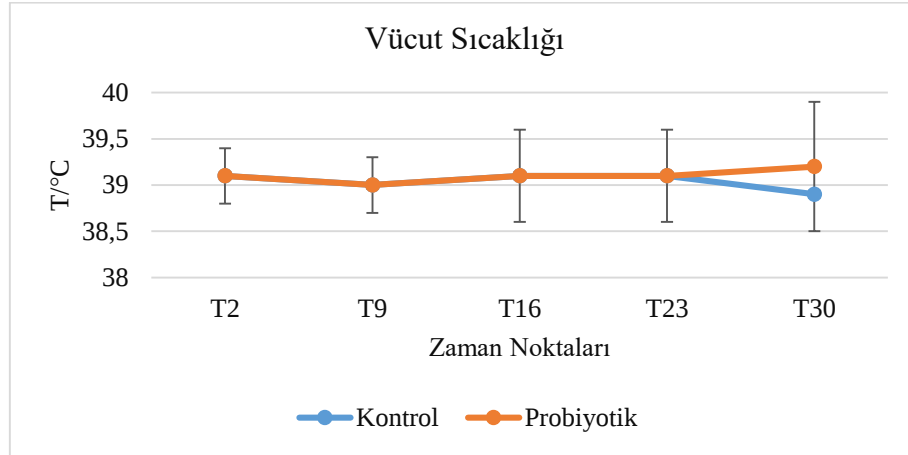
Grup içi veriler karşılaştırıldığında, T2 zaman noktasının R değeri, kontrol (55.7 ± 16.9 R/dk) ve probiyotik (48.5 ± 19.4 R/dk) grubun T9, T16, T23 ve T30 zaman noktalarına kıyasla önemli düzeyde yüksekti ($p < 0.05$). Gruplar arası zaman noktaları

karşılaştırıldığında probiyotik grubunun R değeri T16 (30.7 ± 9.3 R/dk) ve T23 (30.7 ± 9.9 R/dk) zaman noktaları kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gruplara ait R değerlerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.2.'de verildi.



Şekil 4.2. Gruplara ait solunum frekansının değişiminin gösterilmesi

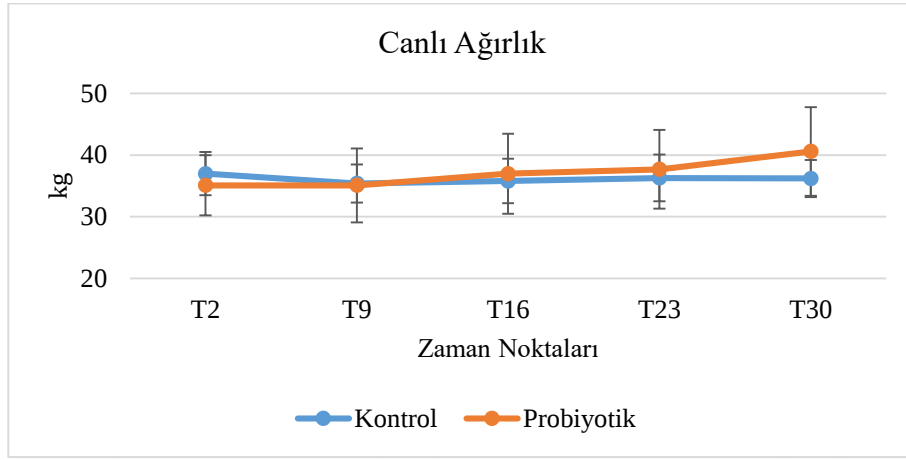
Grup içi ve gruplar arası zaman noktalarının kıyaslanmasında T'nin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Gruplara ait T değerlerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.3.'de verildi.



Şekil 4.3. Gruplara ait vücut sıcaklığı değişiminin gösterilmesi

Gruplarda bulunan buzağların canlı ağırlık ölçümleri için kontrol grubunun grup içi zaman noktaları arasında farklılık bulunmadı. Probiyotik grubunun grup içi zaman noktaları arasında yükselerek artan anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca T30 zaman dilimi için kontrol (36.2 ± 3.0 kg) ve probiyotik (40.62 ± 7.2 kg)

grubun karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait canlı ağırlık değişiminin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.4.'de verildi.



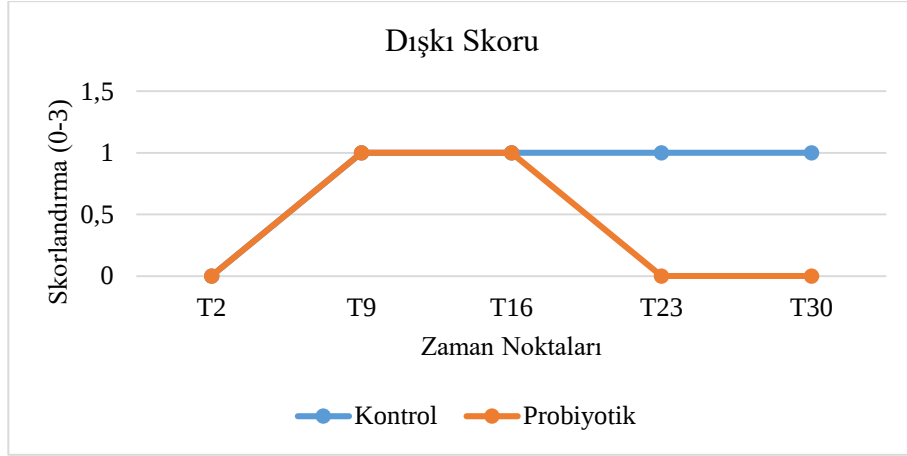
Şekil 4.4. Gruplara ait canlı ağırlık değişiminin gösterilmesi

Tablo 4.1. Klinik bulgu ve canlı ağırlık verilerinin zaman noktalarındaki değerleri

Parametre	Grup	Zaman Noktaları				
		T2	T9	T16	T23	T30
Kalp frekansı (P/dk)	Kontrol	157.1 ± 20.0 ^a	132.7 ± 2 9.6 ^b	128.3 ± 15.5 ^b	125.9 ± 22.1 ^b	131.9 ± 14.1 ^{*b}
	Probiyotik	152.5 ± 15.6 ^a	130.4 ± 18.7 ^b	125.9 ± 27.7 ^b	121.1 ± 16.9 ^b	118.7 ± 20.4 ^{*b}
Solunum frekansı (R/dk)	Kontrol	55.7 ± 16.9 ^a	31.2 ± 4.3 ^b	26.5 ± 3.8 ^{ce}	24.7 ± 6.1 ^{cd}	30.3 ± 10.7 ^{be}
	Probiyotik	48.5 ± 19.4 ^a	30.3 ± 9.0 ^b	30.7 ± 9.3 ^b	30.7 ± 9.9 ^b	36.0 ± 17.0 ^{ab}
Vücut sıcaklığı (T/°C)	Kontrol	39.1 ± 0.4	39.0 ± 0.3	39.1 ± 0.4	39.1 ± 0.3	38.9 ± 0.2
	Probiyotik	39.1 ± 0.3	39.0 ± 0.3	39.1 ± 0.5	39.1 ± 0.5	39.2 ± 0.7
Canlı ağırlık (kg)	Kontrol	37.0 ± 3.5	35.4 ± 3.1	35.8 ± 3.6	36.3 ± 3.8	36.2 ± 3.0 [*]
	Probiyotik	35.1 ± 4.9 ^{ac}	35.1 ± 6.0 ^{ab}	37.0 ± 6.5 ^c	37.7 ± 6.4 ^{cd}	40.6 ± 7.2 ^{*e}

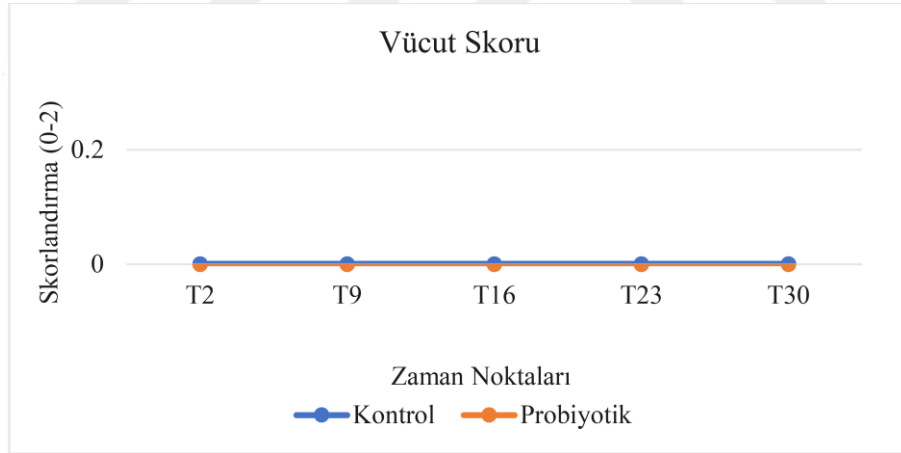
İstatistiksel farklılıklar grup içindeki farklı zamanlarda ve aynı zamanların gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı sütunda * işareti aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

Kontrol grubunun dışkı skorları için grup içi zaman noktaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Probiyotik grubunun grup içi zaman noktaları kıyaslandığında ise T2 [0 (0-1)] ile T9 [1 (0-3)] ve T16 [1 (0-3)] arasında farklılık mevcutken ($p<0.05$), T2 [0 (0-1)]'nin T23 [0 (0-2)] ve T30 [0 (0-2)] zaman noktaları arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Kontrol ve probiyotik gruplarının zaman noktaları arasında önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gruplara ait dışkı skorlarının zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.5.'de verildi.



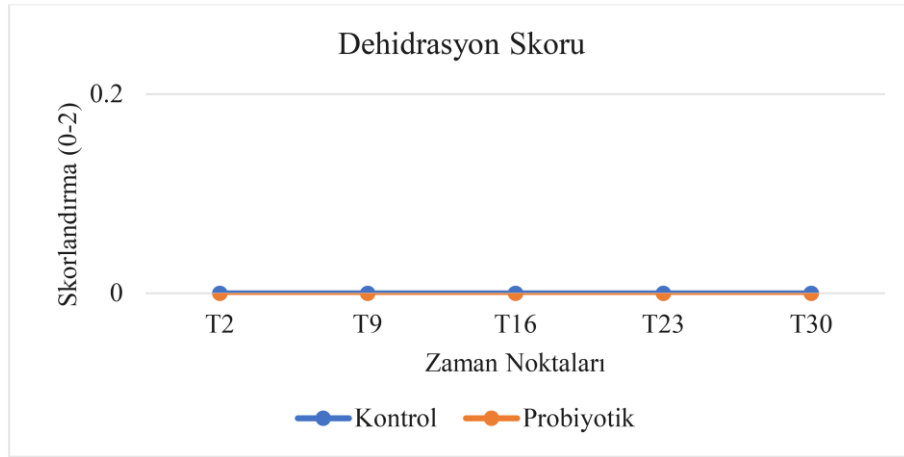
Şekil 4.5. Gruplara ait dışkı skorunun değişiminin gösterilmesi

Vücut tutuluşu skoru verileri incelendiğinde kontrol ve probiyotik gruplarının grup içi zaman noktaları arasında önemli farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak T23 zaman noktasında kontrol [0 (0-2)] ve probiyotik [0 (0-1)] grup arasında önemli farklılık bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait vücut skorunun zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.6.'da verildi.



Şekil 4.6. Gruplara ait vücut skorunun değişiminin gösterilmesi

Dehidrasyon skorlandırılmasının verileri incelendiğinde grup içi ve gruplar arası zaman noktalarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplara ait dehidrasyon skorunun zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.7.'de verildi.



Şekil 4.7. Gruplara ait dehidrasyon (deri turgoru) skorunun değişiminin gösterilmesi

Tablo 4.2. Klinik bulgu skorlarının zaman noktalarındaki değerleri

Parametre	Grup	Zaman Noktaları				
		T2	T9	T16	T23	T30
Dışkı skoru	Kontrol	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)
	Probiyotik	0 (0-1) ^a	1 (0-3) ^b	1 (0-3) ^b	0 (0-2) ^{ab}	0 (0-2) ^a
Vücut skoru	Kontrol	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)*	0 (0-1)
	Probiyotik	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)*	0 (0-1)
Dehidrasyon	Kontrol	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)
	Probiyotik	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)

İstatistiksel farklılıklar grup içindeki farklı zamanlarda ve aynı zamanların gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı sütunda * işareti aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

4.2. Hematolojik Bulgular

Çalışma gruplarına ait hematolojik parametrelerin zaman noktalarında ki değişimi

Tablo 4.3.' de sunuldu.

Tablo 4.3. Hematolojik bulguların zaman noktalarındaki değerleri

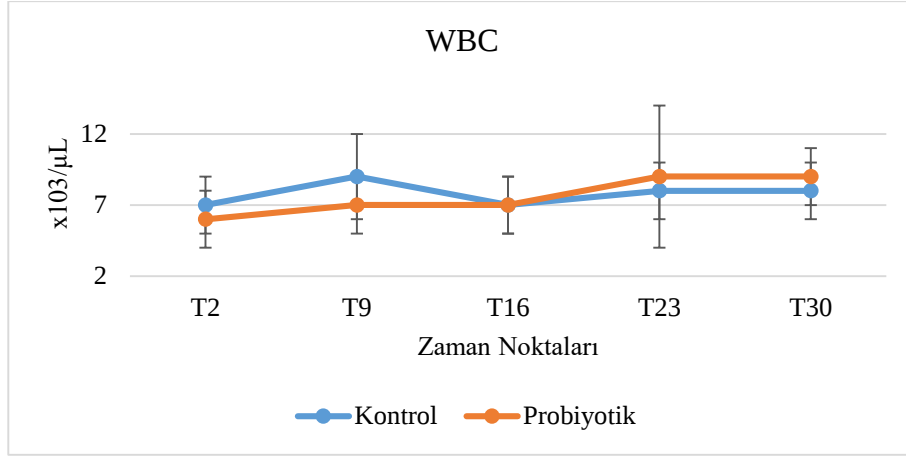
Parametre	Grup	Zaman Noktaları				
		T2	T9	T16	T23	T30
WBC (x10 ³ /μL)	Kontrol	7.42 ± 2.06 ^{ab}	8.63 ± 2.54 ^{*a}	6.30 ± 1.86 ^b	7.68 ± 2.26 ^a	8.34 ± 2.19 ^a
	Probiyotik	6.26 ± 1.94 ^a	6.89 ± 1.93 ^{*a}	6.92 ± 2.25 ^a	8.58 ± 5.24 ^{ab}	8.61 ± 2.08 ^b
LYM (x10 ³ /μL)	Kontrol	2.76 ± 0.81 ^a	3.55 ± 0.98 ^b	3.83 ± 1.21 ^b	4.38 ± 1.00 ^c	4.66 ± 1.05 ^c
	Probiyotik	2.31 ± 0.55 ^a	3.55 ± 0.94 ^b	3.83 ± 0.94 ^b	4.22 ± 0.89 ^c	4.08 ± 1.07 ^c
NEU (x10 ³ /μL)	Kontrol	4.49 ± 1.69 ^{ac}	4.78 ± 1.99 ^{*a}	2.14 ± 1.31 ^b	3.04 ± 1.82 ^{bd}	3.45 ± 1.55 ^{cd}
	Probiyotik	3.83 ± 1.80	3.10 ± 1.90 [*]	2.84 ± 1.78	4.02 ± 4.87	4.28 ± 1.88
RBC (x10 ⁶ /μL)	Kontrol	6.09 ± 0.89 ^a	6.63 ± 1.26 ^b	7.01 ± 1.12 ^c	7.14 ± 1.20 ^{cbd}	7.68 ± 0.91 ^d
	Probiyotik	5.95 ± 1.29 ^a	6.35 ± 1.40 ^b	6.98 ± 0.98 ^c	6.92 ± 1.64 ^{bc}	7.00 ± 1.56 ^{bc}
HGB (g/L)	Kontrol	7.49 ± 1.18 ^a	7.81 ± 1.52 ^{ab}	7.80 ± 1.53 ^a	8.12 ± 1.43 ^{bc}	8.16 ± 1.26 ^{bc}
	Probiyotik	7.05 ± 1.56 ^a	7.67 ± 1.89 ^b	7.83 ± 1.68 ^b	7.89 ± 1.60 ^b	7.48 ± 1.05 ^{ab}
HCT (%)	Kontrol	21.3 ± 3.28 ^a	22.1 ± 4.50 ^{ab}	22.0 ± 4.12 ^{ab}	21.8 ± 3.91 ^{ab}	22.9 ± 4.09 ^b
	Probiyotik	21.4 ± 5.20 ^{ab}	21.9 ± 6.19 ^{ab}	23.4 ± 6.22 ^a	22.2 ± 6.75 ^{ab}	20.6 ± 4.30 ^b
PLT (x10 ³ /μL)	Kontrol	220 ± 60.1 ^a	462 ± 139 ^b	330 ± 156 ^c	400 ± 143 ^{cb}	455 ± 91 ^b
	Probiyotik	206 ± 65.5 ^a	466 ± 125 ^b	422 ± 114 ^{cb}	399 ± 121 ^{bd}	402 ± 114 ^{cd}

İstatistiksel farklılıklar grup içindeki farklı zamanlarda ve aynı zamanların gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir.

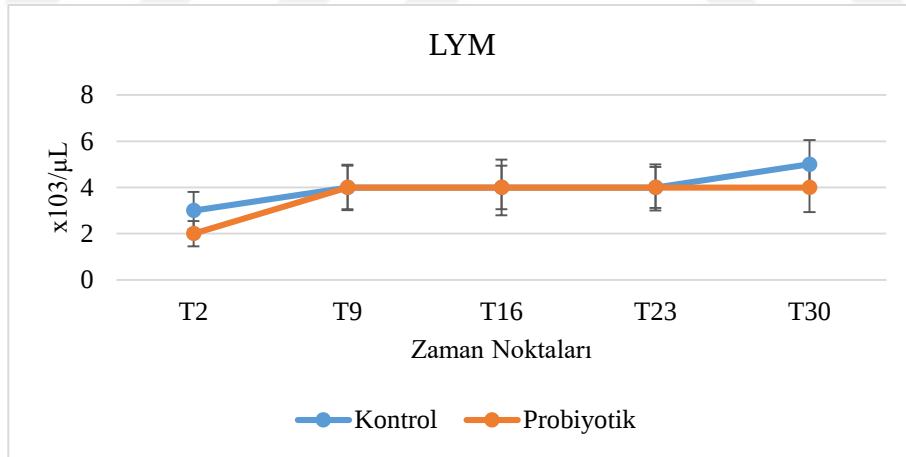
Aynı sütunda * işareti aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

Kontrol grubunun WBC parametreleri için T2 ($7.42 \pm 2.06 \times 10^3/\mu\text{L}$) ile diğer zaman noktaları arasında önemli farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak T16 ($6.30 \pm 1.86 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktasının T9 ($8.63 \pm 2.54 \times 10^3/\mu\text{L}$), T23 ($7.68 \pm 2.26 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T30 ($8.34 \pm 2.19 \times 10^3/\mu\text{L}$)'a kıyasla istatistiksel olarak farklılık bulundu ($p < 0.05$). Probiyotik grupta zaman noktaları boyunca (T23 dahil) yükseliş belirlendi ancak istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi. T23 ($8.58 \pm 5.24 \times 10^3/\mu\text{L}$)'ün T2 ($6.26 \pm 1.94 \times 10^3/\mu\text{L}$), T9 ($6.89 \pm 1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$), T16 ($6.92 \pm 2.25 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T30 ($8.61 \pm 2.08 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktaları ile kıyasında farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). T9 zaman noktaları kıyaslandığında kontrol ($8.63 \pm 2.54 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve probiyotik ($6.89 \pm 1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$) grup arasında farklılık olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Gruplara ait WBC düzeyinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.8.'de verildi.



Şekil 4.8. Gruplara ait WBC düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

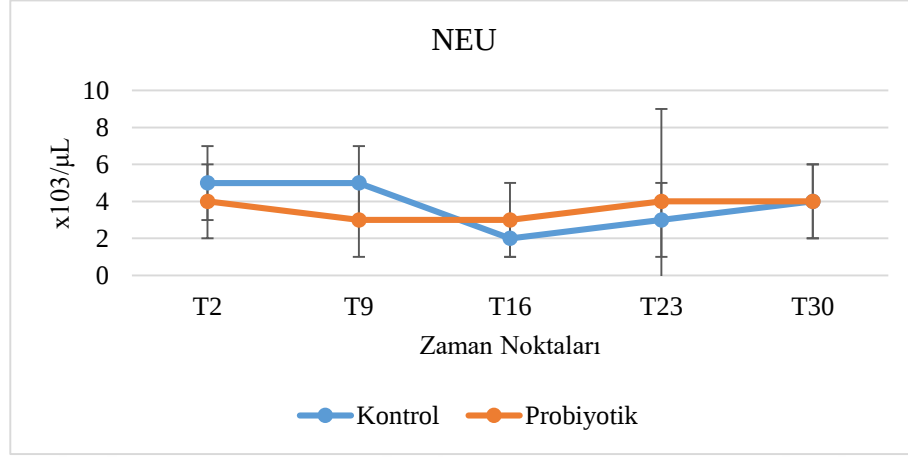
Kontrol grubunun LYM düzeyleri T2 ($2.76 \pm 0.81 \times 10^3/\mu\text{L}$)’den itibaren artarak devam etti. T9 ($3.55 \pm 0.98 \times 10^3/\mu\text{L}$) ile T16 ($3.83 \pm 1.21 \times 10^3/\mu\text{L}$) arasında T23 ($4.38 \pm 1.00 \times 10^3/\mu\text{L}$) ile T30 ($4.66 \pm 1.05 \times 10^3/\mu\text{L}$) arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Probiyotik grubun zaman noktaları için de aynı durum tespit edildi ($p>0.05$). Grupların zaman noktalarının kıyaslanmasında ise farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grupların LYM düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.9.’da verildi.



Şekil 4.9. Gruplara ait LYM düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

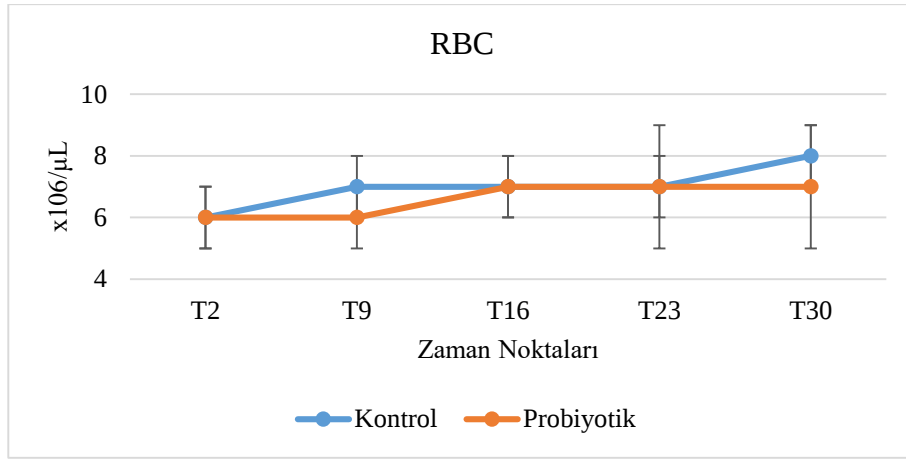
Kontrol grubunun NEU düzeyleri için T2 ($4.49 \pm 1.69 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T9 ($4.78 \pm 1.99 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktaları arasında farklılık belirlenmedi ve diğer zaman noktalarına kıyasla sayısal olarak daha yüksekti ($p>0.05$). Probiyotik grubunun NEU düzeyleri için zaman noktaları arasında istatistiki açıdan önemli farklılık tespit edilmedi. T9 zaman noktasında kontrol ($4.78 \pm 1.99 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve probiyotik ($3.83 \pm 1.80 \times 10^3/\mu\text{L}$) grupları

kıyasında ise önemli farklılık belirlendi ($p<0.05$). Grupların NEU düzeylerinin zaman noktalarında ki değişimi Şekil 4.10.'da verildi.



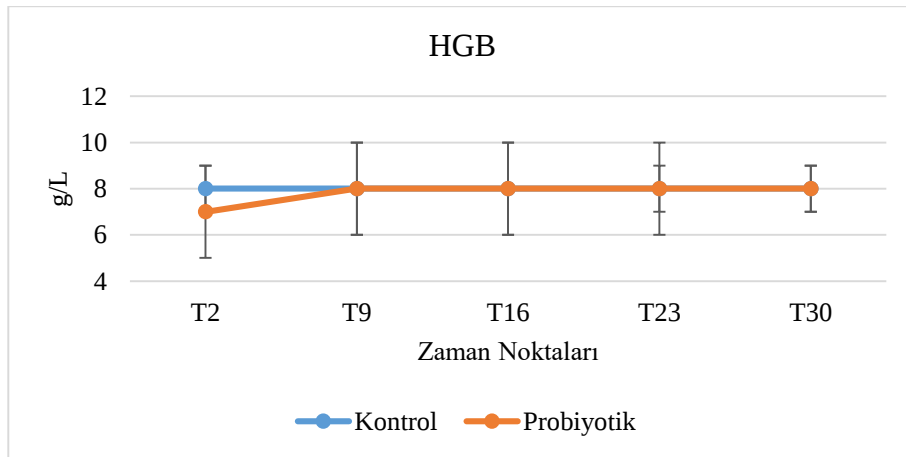
Şekil 4.10. Gruplara ait NEU düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun RBC düzeyleri ilerleyen zaman noktalarında yükselerek devam etti. T2 ($6.09 \pm 0.89 \times 10^6/\mu\text{L}$)'nin T9 ($6.63 \pm 1.26 \times 10^6/\mu\text{L}$), T16 ($7.01 \pm 1.12 \times 10^6/\mu\text{L}$), T23 ($7.14 \pm 1.20 \times 10^6/\mu\text{L}$) ve T30 ($7.68 \pm 0.91 \times 10^6/\mu\text{L}$) ile istatistiki açıdan farkı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Probiyotik grupta da zaman noktalarında benzer şekilde ilerleyen sayısal bir yükseliş izlendi. Probiyotik grupta da benzer şekilde T2 ($5.95 \pm 1.29 \times 10^6/\mu\text{L}$)'nin diğer zaman dilimleri ile istatistiki açıdan farklılığı tespit edildi ($p<0.05$). T16 ($6.98 \pm 0.98 \times 10^6/\mu\text{L}$), T23 ($6.92 \pm 1.64 \times 10^6/\mu\text{L}$) ve T30 ($7.00 \pm 1.56 \times 10^6/\mu\text{L}$) zaman noktaları arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Gruplar arası zaman noktaları kıyaslandığında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplara ait RBC düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.11'de verildi.



Şekil 4.11. Gruplara ait RBC düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

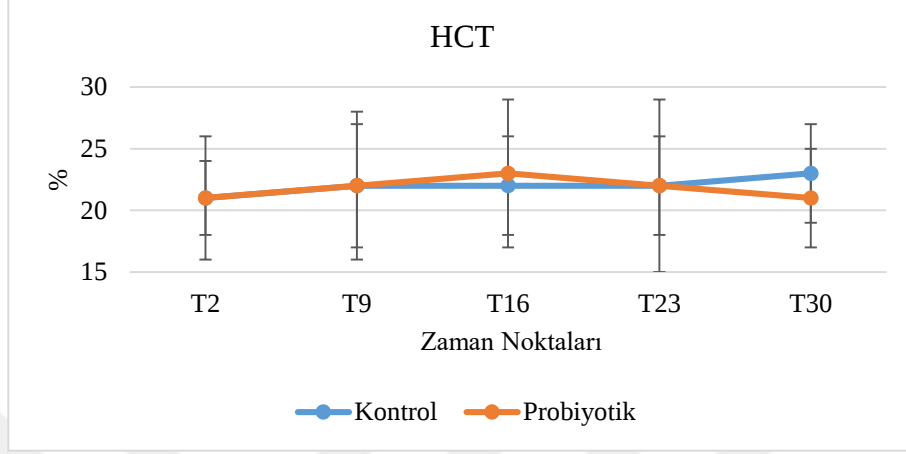
Kontrol grubunun HGB düzeyi ilerleyen zaman noktalarında yükselerek devam etti. T2 (7.49 ± 1.18 g/L), T9 (7.81 ± 1.52 g/L) ve T16 (7.80 ± 1.53 g/L)'nın arasında T23 (8.12 ± 1.43 g/L) ile T30 (8.16 ± 1.26 g/L) arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Probiyotik grubun T2 (7.05 ± 1.56 g/L)'ye kıyasla ilerleyen zaman noktalarında HGB sayısal olarak yükseldi, ancak T9 (7.67 ± 1.89 g/L), T16 (7.83 ± 1.68 g/L), T23 (6.63 ± 1.26 g/L) ve T30 (7.48 ± 1.05 g/L) arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grubun zaman noktaları kıyasında ise farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların HGB düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.12.'de sunuldu.



Şekil 4.12. Gruplara ait HGB düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

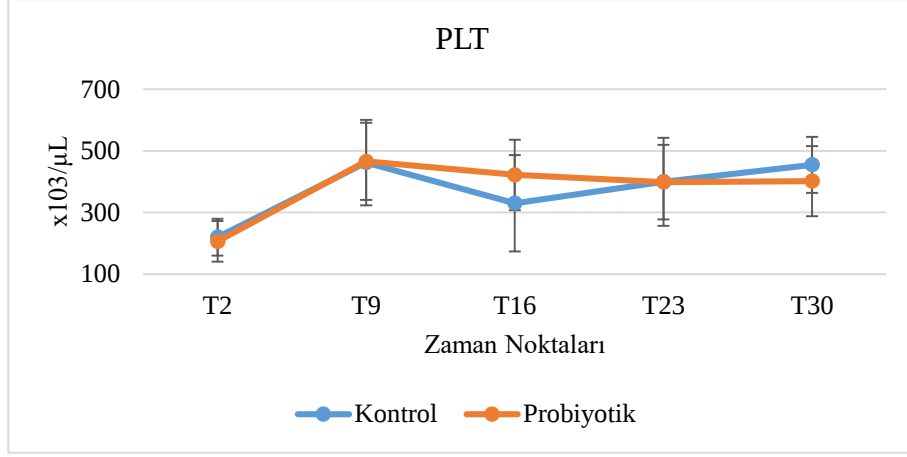
Kontrol grubunun HCT düzeyleri için zaman noktaları T2 (21.3 ± 3.28 %) ile T30 (22.9 ± 4.09 %) arasında istatistik açıdan anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). Probiyotik grubunun T16 (23.4 ± 6.22 %) ile T30 (20.6 ± 4.30 %) zaman noktaları arasında anlamlı

farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arası zaman noktaları için istatistik farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların HGB düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.13.'de verildi.



Şekil 4.13. Gruplara ait HCT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun PLT düzeyi T9 ($462 \pm 139 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T16 ($330 \pm 156 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktalarında T2 ($220 \pm 60.1 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktasına kıyasla yükseldi ve bu istatistiksel olarak önemliydi ($p<0.05$). T23 ($400 \pm 143 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T30 ($455 \pm 91 \times 10^3/\mu\text{L}$) arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Probiyotik grubunun PLT düzeyi için T2 ($206 \pm 65.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) ile T9 ($466 \pm 125 \times 10^3/\mu\text{L}$) arasında istatistik farklılık belirlendi ($p<0.05$). T23 ($399 \pm 121 \times 10^3/\mu\text{L}$)'ün T16 ($422 \pm 114 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve T30 ($402 \pm 114 \times 10^3/\mu\text{L}$) zaman noktaları arasında istatistik farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların zaman noktaları kıyasında ise farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların PLT düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.14.'de verildi.



Şekil 4.14. Gruplara ait PLT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarına ait serum biyokimya profiline ait veriler Tablo 4.4.'de sunuldu.

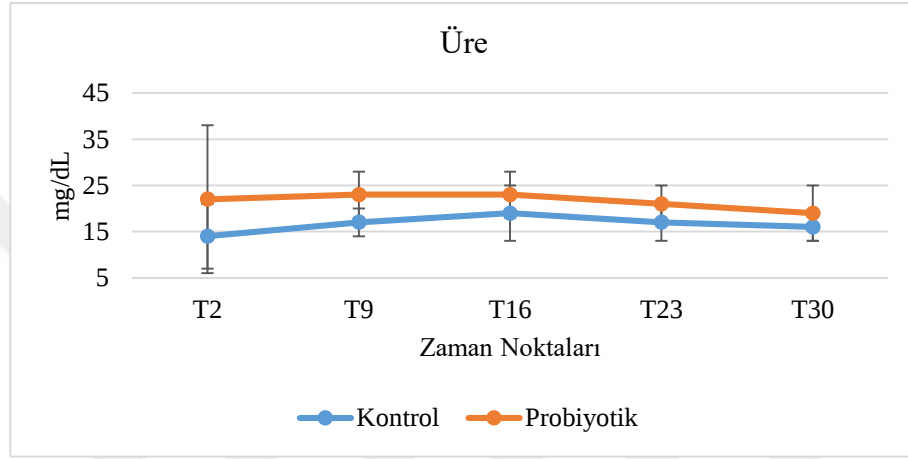
Tablo 4.4. Biyokimyasal bulguların zaman noktalarındaki değerleri

Parametre	Grup	Zaman Noktaları				
		T2	T9	T16	T23	T30
Üre (mg/dL)	Kontrol	13.7 ± 6.91 ^a	16.7 ± 3.33 ^{*ab}	18.8 ± 6.06 ^{*b}	17.3 ± 4.06 ^{*ab}	16.1 ± 3.18 ^{ab}
	Probiyotik	22.4 ± 16.1 ^{abc}	22.9 ± 4.64 ^{*ab}	23.4 ± 5.05 ^{*a}	20.5 ± 4.22 ^{*b}	19.4 ± 6.09 ^{bc}
Kreatinin (mg/dL)	Kontrol	0.587 ± 0.134 ^{*a}	0.675 ± 0.102 ^{*b}	0.651 ± 0.186 ^{*ab}	0.571 ± 0.148 ^{*a}	0.809 ± 1.07 ^{ab}
	Probiyotik	0.843 ± 0.220 ^{*ab}	0.860 ± 0.188 ^{*a}	0.809 ± 0.208 ^{*ab}	0.845 ± 0.362 ^{*ab}	0.761 ± 0.187 ^b
Albumin (g/dL)	Kontrol	1.78 ± 0.21 ^{*a}	1.94 ± 0.22 ^{*b}	2.09 ± 0.27 ^{cb}	2.08 ± 0.22 ^c	2.01 ± 0.24 ^{*cb}
	Probiyotik	2.17 ± 0.42 ^{*a}	2.35 ± 0.44 ^{*b}	2.36 ± 0.57 ^b	2.36 ± 0.55 ^b	2.42 ± 0.55 ^{*b}
Globülin (g/dL)	Kontrol	3.15 ± 1.10 ^a	2.78 ± 0.71 ^b	2.61 ± 0.67 ^b	2.23 ± 0.45 ^{*c}	2.20 ± 0.33 ^{*c}
	Probiyotik	3.80 ± 0.87 ^a	3.09 ± 0.63 ^b	2.88 ± 0.64 ^b	2.68 ± 0.57 ^{*c}	2.62 ± 0.59 ^{*c}
Toplam Protein (g/dL)	Kontrol	4.93 ± 1.19 ^{*a}	4.72 ± 0.75 ^{*a}	4.70 ± 0.87 ^{ac}	4.31 ± 0.53 ^{*cb}	4.21 ± 0.50 ^{*b}
	Probiyotik	5.97 ± 1.04 ^{*a}	5.45 ± 0.89 ^{*b}	5.25 ± 1.04 ^b	5.05 ± 0.96 ^{*c}	5.04 ± 1.01 ^{*c}
Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	32.1 ± 8.2 ^{*a}	43.4 ± 12.2 ^b	51.5 ± 15.3 ^c	46.8 ± 16.1 ^{cb}	50.3 ± 18.3 ^{*cb}
	Probiyotik	39.3 ± 8.00 ^{*a}	46.1 ± 11.9 ^{ac}	50.5 ± 14.3 ^{cb}	55.5 ± 14.5 ^b	65.3 ± 21.1 ^{*d}
GGT (U/L)	Kontrol	458 ± 333 ^a	110 ± 48.6 ^b	60.1 ± 31.0 ^c	34.4 ± 17.0 ^d	24.9 ± 9.75 ^{*e}
	Probiyotik	616 ± 399 ^a	162 ± 121 ^b	84.3 ± 54.5 ^c	51.7 ± 29.9 ^d	43.3 ± 26.2 ^{*d}
Glikoz (mg/dL)	Kontrol	170 ± 50.3 ^a	125 ± 13.4 ^b	105 ± 16.3 ^c	96.0 ± 26.0 ^c	94.7 ± 18.3 ^c
	Probiyotik	157 ± 24.5 ^a	113 ± 27.1 ^b	101 ± 18.1 ^b	104 ± 19.5 ^b	101 ± 18.8 ^b

İstatistiksel farklılıklar grup içindeki farklı zamanlarda ve aynı zamanların gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı sütunda * işareti aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

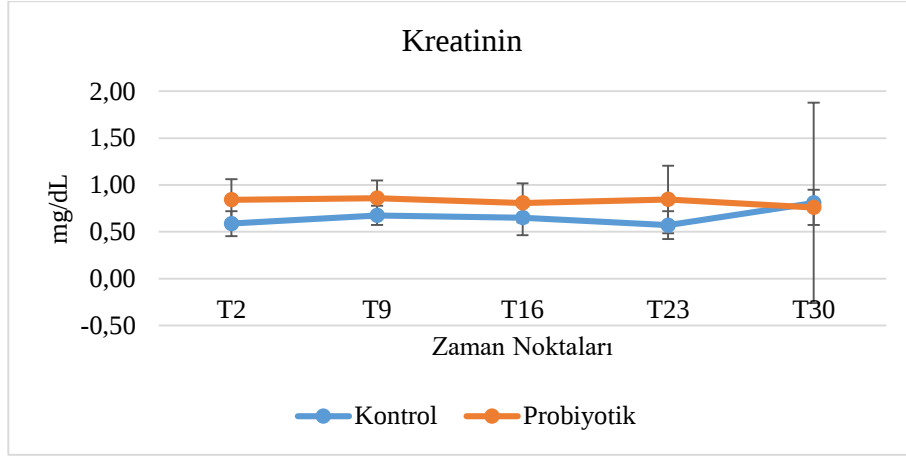
Kontrol grubunun üre düzeyinin T2 (13.7 ± 6.91 mg/dL) ile T16 (18.8 ± 6.06 mg/dL) zaman noktaları arasında anlamlı farklılığı belirlendi (p<0.05). Probiyotik grubunda T16 (23.4 ± 5.05 mg/dL) ile T23 (20.5 ± 4.22 mg/dL) zaman noktaları arasında

istatistik farklılık saptandı ($p<0.05$). Diğer zaman noktaları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). T9, T16 ve T23 zaman noktalarında kontrol (sırasıyla; 16.7 ± 3.33 mg/dL, 18.8 ± 6.06 mg/dL, 17.3 ± 4.06 mg/dL) ve probiyotik (22.9 ± 4.64 mg/dL, 23.4 ± 5.05 mg/dL, 20.5 ± 4.22 mg/dL) grup arasında istatistiksel farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Grupların üre düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.15.'de sunuldu.



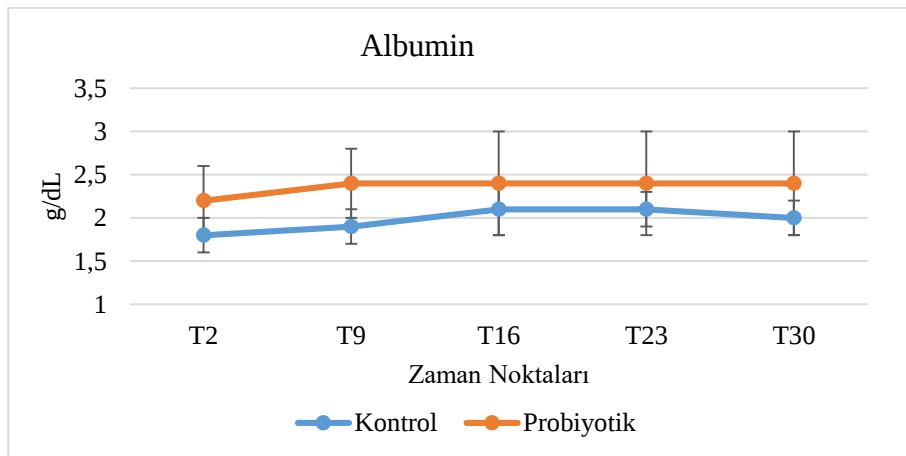
Şekil 4.15. Gruplara ait üre düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun kreatinin düzeyinin T2 (0.587 ± 0.134 mg/dL), T16 (0.651 ± 0.186 mg/dL), T23 (0.571 ± 0.148 mg/dL) ve T30 (0.809 ± 1.07 mg/dL) zaman noktaları arasında önemli farklılık bulunmadı ($p>0.05$). T9 (0.675 ± 0.102 mg/dL) ile T2 (0.587 ± 0.134 mg/dL) ve T23 (0.571 ± 0.148 mg/dL) arasında istatistik farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Probiyotik grubunun T9 (0.860 ± 0.188 mg/dL) ile T30 (0.761 ± 0.187 mg/dL) zaman noktaları arasında önemli farklılık bulundu ($p<0.05$). Diğer zaman noktaları arasında ise önemli farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Probiyotik grubun T2 (0.843 ± 0.220 mg/dL), T9 (0.860 ± 0.188 mg/dL), T16 (0.809 ± 0.208 mg/dL) ve T23 (0.845 ± 0.362 mg/dL) zaman noktaları ile kontrol grubunun aynı zaman noktaları arasında istatistik açıdan farklılık bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait kreatinin düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.16.'da verildi.



Şekil 4.16. Gruplara ait kreatinin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

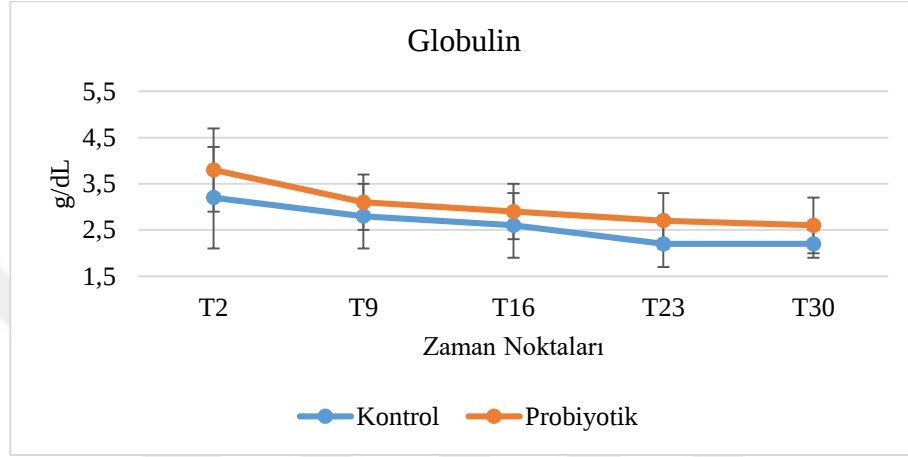
Kontrol grubunun albümin düzeyi için T2 (1.78 ± 0.21 g/dL), T9 (1.94 ± 0.22 g/dL) ve T23 (2.08 ± 0.22 g/dL) zaman noktaları arasında önemli farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Probiyotik grubunun T2 (2.17 ± 0.42 g/dL) zaman noktası diğer zaman noktalarından istatistik açıdan önemliydi ($p < 0.05$). Ayrıca diğer zaman noktaları arasında ise farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). Kontrol grubunun T2 (1.78 ± 0.21 g/dL), T9 (1.94 ± 0.22 g/dL) ve T30 (2.01 ± 0.24 g/dL) ile probiyotik grubun T2 (2.17 ± 0.42 g/dL), T9 (2.35 ± 0.44 g/dL) ve T30 (2.42 ± 0.55 g/dL) arasında önemli farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Gruplara ait albümin düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.17’de sunuldu.



Şekil 4.17. Gruplara ait albumin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

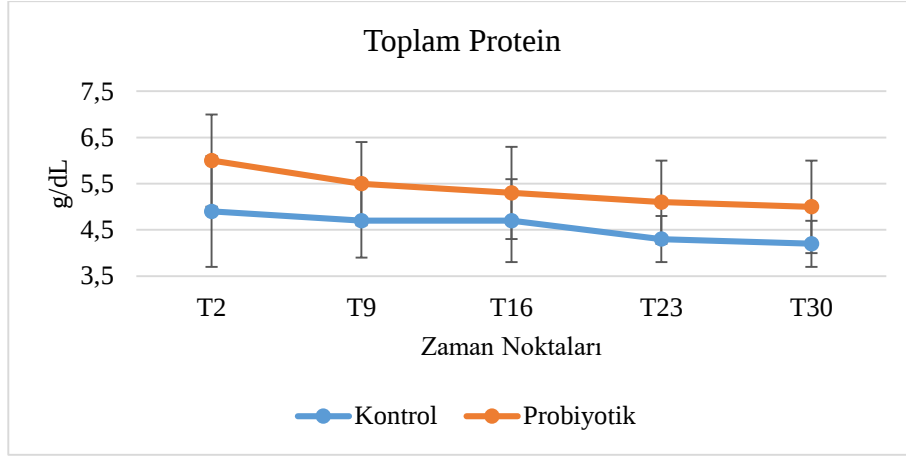
Kontrol ve probiyotik grubunun globülin düzeyleri zaman noktaları boyunca azaldı ve bu istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$). Kontrol grubunun T23 (2.23 ± 0.45

g/dL) ve T30 (2.20 ± 0.33 g/dL) zaman noktaları ile probiyotik grubun T23 (2.68 ± 0.57 g/dL) ve T30 (2.62 ± 0.59 g/dL) zaman noktaları arasında istatistiksel farklılık meydana geldi ($p < 0.05$). Ancak diğer zaman noktalarının gruplar arasında önemli farklılığı belirlenmedi ($p > 0.05$). Gruplara ait globulin düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.18’de sunuldu.



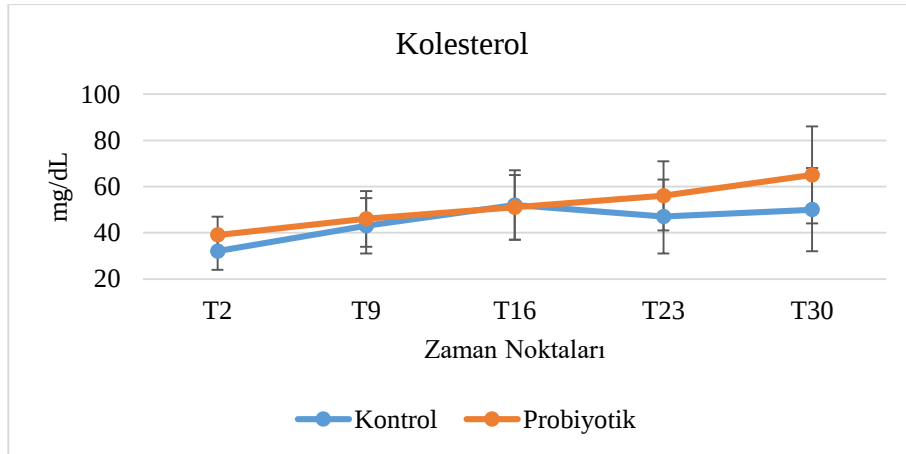
Şekil 4.18. Gruplara ait globulin düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Toplam protein seviyesinin düzeyleri hem kontrol hem de probiyotik grupta zaman noktaları boyunca azaldı. Kontrol grubunda T2 (4.93 ± 1.19 g/dL) ve T9 (4.72 ± 0.75 g/dL) arasında T16 (4.70 ± 0.87 g/dL) ve T23 (4.31 ± 0.53 g/dL) arasında önemli farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). T30 (4.21 ± 0.50 g/dL) ise T2, T9 ve T23’den önemli düzeyde farklıydı ($p < 0.05$). Probiyotik grupta T9 (5.45 ± 0.89 g/dL) ile T16 (5.25 ± 1.04 g/dL) ve T23 (5.05 ± 0.96 g/dL) ile T30 (5.04 ± 1.01 g/dL) arasında önemli farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). T2 (5.97 ± 1.04 g/dL)’nin ise tüm zaman noktaları ile kıyasında istatistiki olarak anlamlı farklılığı belirlendi ($p < 0.05$). Grupların zaman noktaları arasında ise T2, T9, T23 ve T30’da farklılık saptandı ($p < 0.05$). Gruplara ait albümin düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.19’de sunuldu.



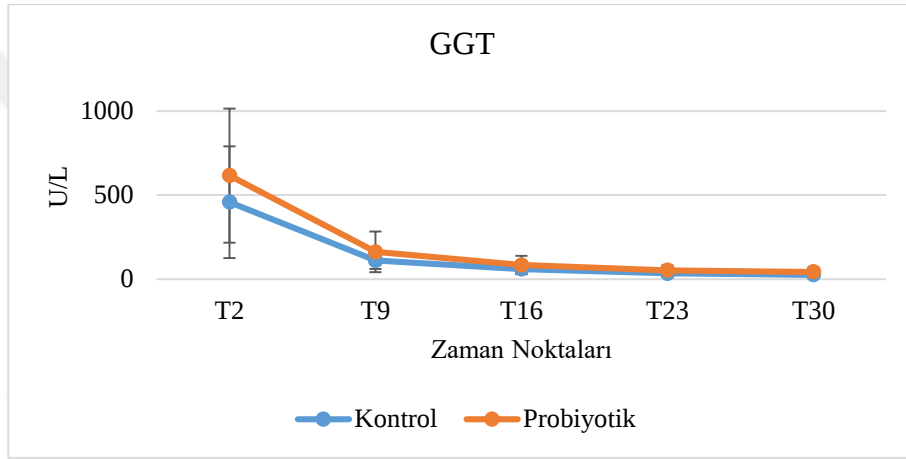
Şekil 4.19. Gruplara ait toplam protein düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun kolesterol seviyelerinin T2 (32.1 ± 8.2 mg/dL), T9 (43.4 ± 12.2 mg/dL) ve T16 (51.5 ± 15.3 mg/dL) zaman noktaları arasında önemli farklılığı bulundu ($p < 0.05$). T23 (46.8 ± 16.1 mg/dL) ve T30 (50.3 ± 18.3 mg/dL) zaman noktalarının T9 ve T16 zaman noktaları karşılaştırılmasında önemli farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). Probiyotik grubun T2 (39.3 ± 8.00 mg/dL), T23 (55.5 ± 14.5 mg/dL) ve T30 (65.3 ± 21.1 mg/dL) zaman noktaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılığı saptandı ($p < 0.05$). T9 zaman noktasının T2 ve T16 farklılığı izlenmedi ($p > 0.05$). T16 zaman noktasının ise T9 ve T23 zaman noktaları arasında farklılığı bulunmadı ($p > 0.05$). Her iki grubun karşılaştırılmasında T2 ve T30 zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Gruplara ait kolesterol düzeyinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.20’de verildi.



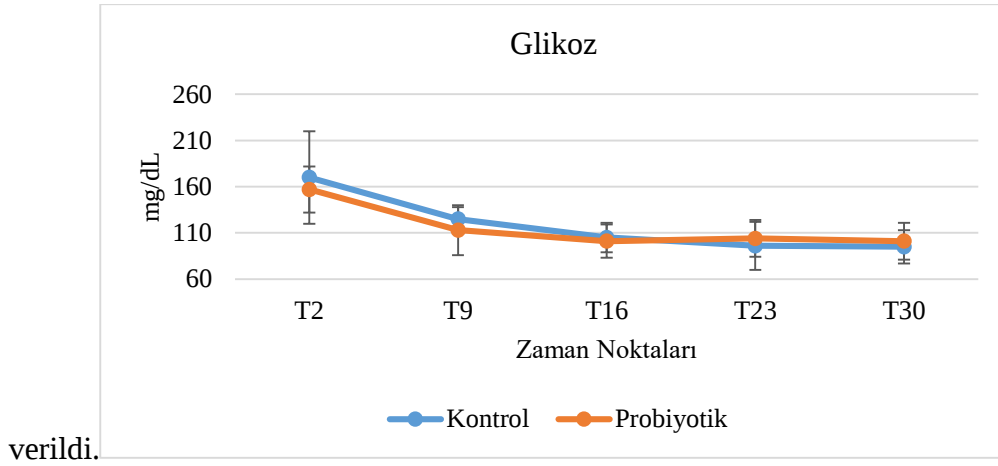
Şekil 4.20. Gruplara ait kolesterol düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun GGT düzeyleri için zaman noktaları boyunca azalma vardı ve bu durum istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Probiyotik grupta da benzer bir durum belirlendi. Bu zaman noktaları için istatistiki olarak önemliydi ($p<0.05$). Probiyotik grupta ise T23 (51.7 ± 29.9 U/L) ile T30 (43.3 ± 26.2 U/L) arasında ise istatistiki anlamda farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Zaman noktalarının karşılaştırılmasında T30’da kontrol (24.9 ± 9.75 U/L) ve probiyotik (43.3 ± 26.2 U/L) gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait GGT düzeyinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.21’de verildi.



Şekil 4.21. Gruplara ait GGT düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Glikoz düzeyleri için kontrol grubunda tüm zaman noktaları boyunca azalma belirlendi. T2 (170 ± 50.3 mg/dL), T9 (125 ± 13.4 mg/dL) ve T16 zaman noktalarında istatistiki olarak önemli farklılık saptandı ($p<0.05$). T16 (105 ± 16.3 mg/dL), T23 (96.0 ± 26.0 mg/dL) ve T30 (94.7 ± 18.3 mg/dL)’da istatistik anlamda farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Probiyotik grupta T2 (157 ± 24.5 mg/dL) ile diğer zaman noktalarının istatistiki farklılığı belirlendi ($p<0.05$). Diğer zaman noktalarının arasında farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Gruplar arası zaman noktaları kıyaslandığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gruplara ait glikoz düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.22’de



Şekil 4.22. Gruplara ait glikoz düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

4.3.1. ELISA Bulguları

Çalışma gruplarına ait ELISA analizlerinin sonuçları Tablo 4.5.'de sunuldu.

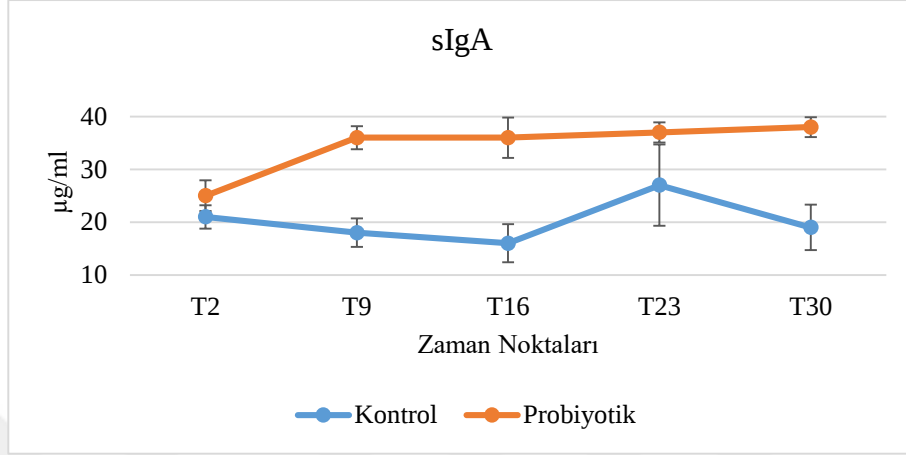
Tablo 4.5. ELISA analizlerinin zaman noktalarındaki değerleri

Parametre	Grup	Zaman Noktaları				
		T2	T9	T16	T23	T30
sIgA (µg/mL)	Kontrol	20.5 ± 2.21 ^a	17.5 ± 2.70 ^{ab}	16.2 ± 3.58 ^{ab}	26.8 ± 7.60 ^c	19.3 ± 4.34 ^{ab}
	Probiyotik	24.8 ± 2.93 ^a	35.7 ± 2.17 ^{ab}	35.5 ± 3.79 ^{cb}	37.4 ± 1.88 ^c	37.6 ± 1.93 ^c
IgG (µg/mL)	Kontrol	278 ± 90.3 ^a	334 ± 92.3 ^{ab}	361 ± 120 ^{ab}	358 ± 119 ^b	306 ± 128 ^{ab}
	Probiyotik	465 ± 177 ^a	547 ± 241 ^a	643 ± 303 ^a	474 ± 208 ^b	452 ± 244 ^a
Claudin-3 (ng/L)	Kontrol	149 ± 30.2 ^a	122 ± 48.2 ^{cb}	113 ± 40.8 ^b	153 ± 41.0 ^a	150 ± 34.8 ^{ac}
	Probiyotik	151 ± 19.6 ^a	108 ± 38.9 ^b	121 ± 29.5 ^b	147 ± 40.4 ^a	131 ± 46.3 ^{ab}
IL-8 (ng/L)	Kontrol	57.4 ± 11.0 ^a	48.8 ± 17.6 ^{ac}	43.1 ± 16.9 ^{cb}	46.2 ± 13.9 ^{ab}	45.6 ± 18.9 ^{cb}
	Probiyotik	55.2 ± 11.2 ^a	51.3 ± 23.2 ^{ab}	45.6 ± 10.4 ^b	56.3 ± 17.5 ^{ab}	57.8 ± 10.0 ^a
IL-10 (ng/L)	Kontrol	923 ± 333 ^a	6320 ± 5195 ^{ab}	2091 ± 1377 ^c	3128 ± 2220 ^c	2490 ± 1779 ^c
	Probiyotik	863 ± 250 ^a	1510 ± 802 ^{ab}	654 ± 212 ^c	1048 ± 670 ^{abc}	1006 ± 479 ^a

İstatistiksel farklılıklar grup içindeki farklı zamanlarda ve aynı zamanların gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı sütunda * işareti aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

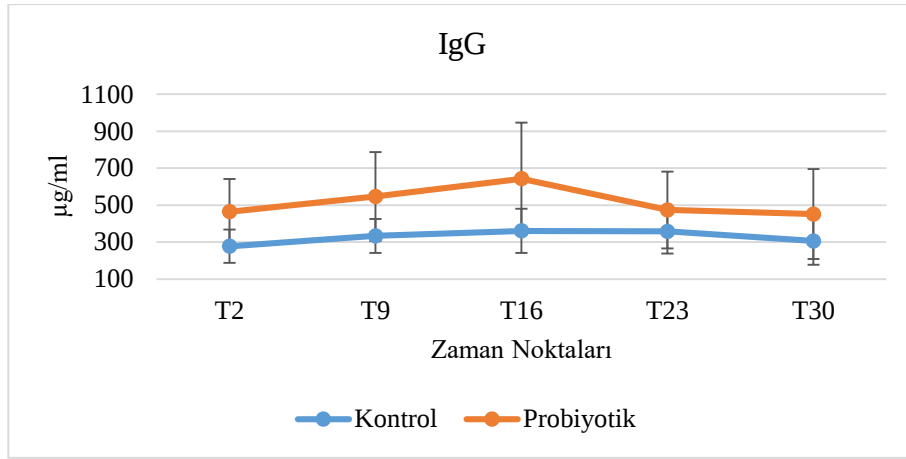
Kontrol grubunun sIgA düzeyi için T2 ($20.5 \pm 2.21 \mu\text{g/mL}$) ve T30 ($19.3 \pm 4.34 \mu\text{g/mL}$) zaman noktaları arasında farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$). T23 ($26.8 \pm 7.60 \mu\text{g/mL}$)'ün diğer zaman noktaları ile istatistiki olarak farklılığı belirlendi ($p < 0.05$). Probiyotik grupta T16 ($35.5 \pm 3.79 \mu\text{g/mL}$)'nin T9 ($35.7 \pm 2.17 \mu\text{g/mL}$), T23 ($37.4 \pm 1.88 \mu\text{g/mL}$) ve T30 ($37.6 \pm 1.93 \mu\text{g/mL}$)'dan istatistiki olarak farklılığı saptanmadı ($p > 0.05$). T2 ($24.8 \pm 2.93 \mu\text{g/mL}$)'nin ise tüm zaman noktalarına göre farklılığı belirlendi ($p < 0.05$).

Grupların zaman noktaları kıyaslandığında ise tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Gruplara ait sIgA düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.23’de verildi.



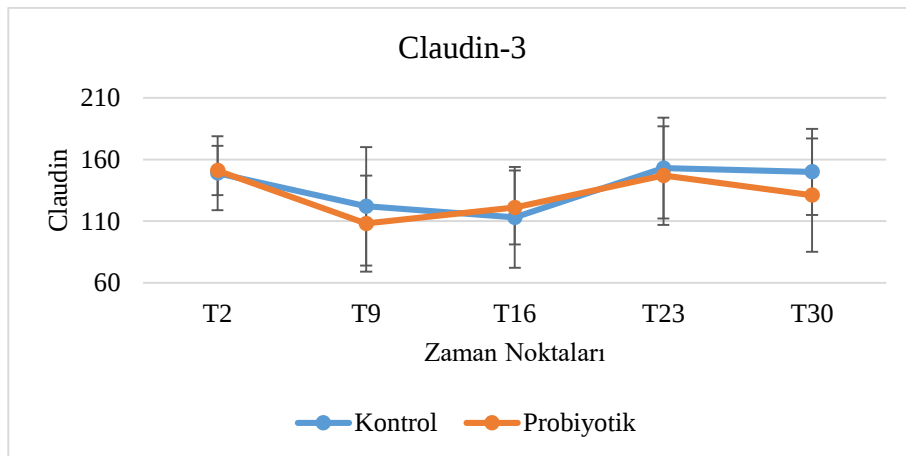
Şekil 4.23. Gruplara ait sIgA düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun IgG düzeyi için T2 ($278 \pm 90.3 \mu\text{g/mL}$) zaman noktası ile T9 ($334 \pm 92.3 \mu\text{g/mL}$), T16 ($361 \pm 120 \mu\text{g/mL}$) ve T23 ($358 \pm 119 \mu\text{g/mL}$) arasında istatistiki olarak farklılık belirlendi ($p<0.05$) Ancak T2 ($278 \pm 90.3 \mu\text{g/mL}$) ile T30 ($306 \pm 128 \mu\text{g/mL}$) arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Probiyotik grubun T2 ($465 \pm 177 \mu\text{g/mL}$), T9 ($547 \pm 241 \mu\text{g/mL}$), T16 ($643 \pm 303 \mu\text{g/mL}$) ve T30 ($452 \pm 244 \mu\text{g/mL}$) zaman noktaları arasında önemli farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Ancak T23 ($474 \pm 208 \mu\text{g/mL}$)’de bu zaman noktalarına kıyasla istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). IgG düzeyi için gruplar arası karşılaştırmada T2, T9, T16 ve T30 zaman noktalarında istatistiki farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Gruplara ait IgG düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.24’de verildi.



Şekil 4.24. Gruplara ait IgG düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

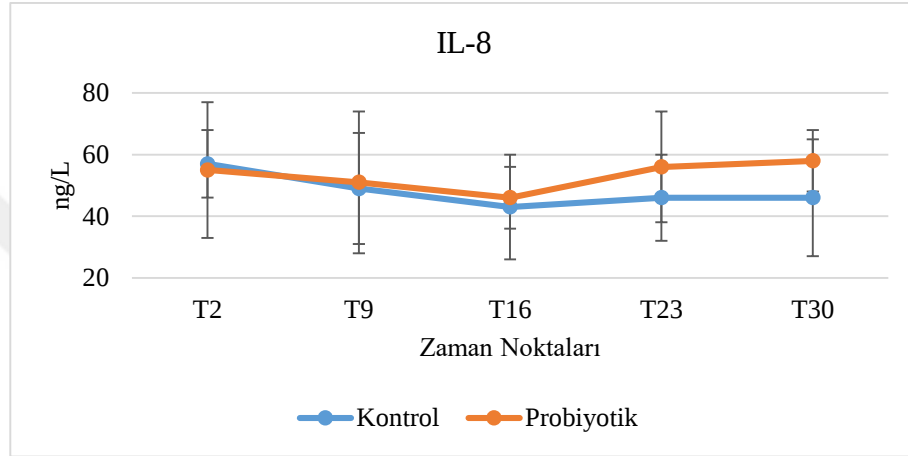
Kontrol grubunda claudin-3 düzeyinin T2 (149 ± 30.2 ng/L), T23 (153 ± 41.0 ng/L) ve T30 (150 ± 34.8 ng/L) ayrıca T9 (122 ± 48.2 ng/L) ve T16 (113 ± 40.8 ng/L) zaman noktaları arası kıyaslamada istatistiki olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Probiyotik grupta T2 (151 ± 19.6 ng/L) ile T23 (147 ± 40.4 ng/L) arasında ve T9 (108 ± 38.9 ng/L) ile T16 (121 ± 29.5 ng/L) arasında istatistiki farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). T30 (131 ± 46.3 ng/L) zaman noktalarında ise tüm zaman noktalarına kıyasla istatistiki farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Her iki grubun zaman noktaları kıyaslandığında ise istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Gruplara ait claudin-3 düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.25’de verildi.



Şekil 4.25. Gruplara ait claudin-3 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

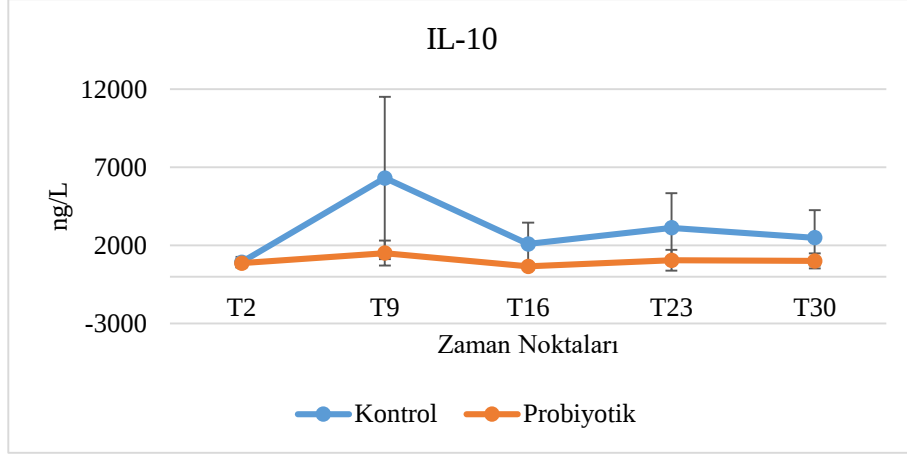
Kontrol grubunun IL-8 düzeyi için T2 (57.4 ± 11.0 ng/L), T9 (48.8 ± 17.6 ng/L) ve T23 (46.2 ± 13.9 ng/L) zaman noktaları arasında ayrıca T16 (43.1 ± 16.9 ng/L) ile T30

(45.6 ± 18.9 ng/L) arasında önemli farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Probiyotik grupta T2 (55.2 ± 11.2 ng/L), T9 (51.3 ± 23.2 ng/L), T23 (56.3 ± 17.5 ng/L) ve T30 (57.8 ± 10.0 ng/L) arasında önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$). T16 (45.6 ± 10.4 ng/L) ile T2 ve T30 arasında istatistiki açıdan farklılık yoktu ($p>0.05$). Grupların zaman noktaları kıyaslandığında ise T30'da istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$). Gruplara ait IL-8 düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.26'da verildi.



Şekil 4.26. Gruplara ait IL-8 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

Kontrol grubunun IL-10 seviyesi için T16 (2091 ± 1377 ng/L), T23 (3128 ± 2220 ng/L) ve T30 (2490 ± 1779 ng/L) arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Bu zaman noktaları ile T2 (923 ± 333 ng/L) ve T9 (6320 ± 5195 ng/L) arasında istatistiki açıdan önemli farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Probiyotik grubun IL-10 seviyesi için T2 (863 ± 250 ng/L), T9 (1510 ± 802 ng/L) ve T16 (654 ± 212 ng/L) arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemliydi ($p<0.05$). T2 (863 ± 250 ng/L) ile T30 (1006 ± 479 ng/L) arasında farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). T23 (1048 ± 670 ng/L) ile diğer zaman noktaları arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında zaman noktalarının kıyasında ise T9, T16, T23 ve T30'da istatistiksel olarak farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Gruplara ait IL-8 düzeylerinin zaman noktalarındaki değişimi Şekil 4.27'de verildi.



Şekil 4.27. Gruplara ait IL-10 düzeylerinin değişiminin gösterilmesi

4.4. Hastalık Bulguları

Her iki buzağı grubu hastalık yönünden takip edilip kayıt altına alındı. Hastalık bulguları ve kayıtlar buzağuların hangi grupta olduğunu bilmeyen tarafsız bir gözlemci tarafından değerlendirildi. Buzağılara ait bireysel hastalık belirtileri, hastalıklı gün sayısı ve tedavi sürelerine ait veriler Tablo 4.6’da sunuldu. Hastalık ve tedavi bulgularına ait verilerin istatistiksel değerlendirmesi ise Tablo 4.7.’de sunuldu.

Tablo 4.6. Buzağılara ait bireysel hastalık belirtileri, hastalıklı gün sayısı ve tedavi sürelerine ait veriler

	Öksürük	Topallık	İshal	Omfalit	Diğer Hastalıklar	Hastalık Sayısı	Hastalıklı Gün Sayısı	Tedavi Süresi/Gün
K1	+	+	+	+		4	21	11
K2	+	+		+		3	14	7
K3	+	+	+			3	21	8
K4	+		+	+		3	21	7
K5	+	+	+	+		4	21	7
K6	+		+			2	14	5
K7			+	+		2	14	5
K8			+	+		2	21	7
K9	+		+			2	14	5
K10			+	+		2	21	7
K11			+			1	7	3
K12			+	+		2	14	5
K13			+			1	7	3
K14	+	+		+		3	14	5
K15	+		+	+		3	21	7
P1				+		1	3	1
P2			+			1	3	1
P3	+		+			2	7	2
P4	+					1	7	0
P5						0	0	0
P6	+		+			2	14	0
P7						0	0	0
P8						0	0	0
P9	+		+			2	14	5
P10	+		+			2	14	5
P11						0	0	0
P12	+	+	+	+		4	21	7
P13			+	+		2	7	0
P14				+		1	14	5
P15	+					1	5	0

Tablo 4.7. Hastalık bulgularının ve tedavi süresinin gruplar arası karşılaştırılması.

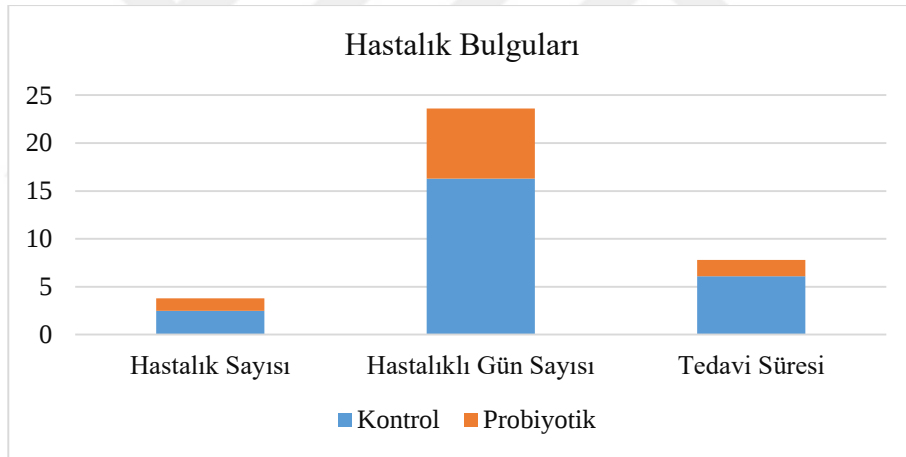
Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SD	P
Hastalık Sayısı	Kontrol	2.47 $\pm$ 0.92*	0.003
	Probiyotik	1.27 $\pm$ 1.10*	
Hastalıklı Geçirilen Gün Sayısı	Kontrol	16.33 $\pm$ 5.07*	0.000
	Probiyotik	7.27 $\pm$ 6.67*	
Tedavi Süresi (Gün)	Kontrol	6.13 $\pm$ 2.03*	0.000
	Probiyotik	1.73 $\pm$ 2.46*	

Aynı sütunda * işareti gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. SD: Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen buzağılardan kontrol grubunda bulunan 15 buzağının tamamı (%100) T2 zaman noktasından sonra takibi yapılan hastalıklar yönünden (ishal, öksürük, topallık ve göbek enfeksiyonu) en az 3 gün tedavi aldı. Probiyotik kullanılan

grupta 4 buzağıda (%26.7) hiç hastalık bulgusu gözlenmezken, 7 buzağı (%53.3) takibi yapılan hastalık belirtileri yönünden tedavi aldı. Ayrıca 4 buzağı (%26.7) hastalık belirtisi göstermesine rağmen tedavi uygulanmadan klinik muayeneleri takip edilerek sağlıklı görünümüne kavuştu. Çalışmada her iki grupta da bulunan buzağılarda ölüm olmadı.

Kontrol grubunda bulunan buzağılarda karşılaşılan hastalık sayısı (2.47 ± 0.92) probiyotik (1.27 ± 1.10) grubuna kıyasla daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubunda bulunan buzağıların, çalışma süresi içinde hasta geçirdikleri gün sayısı ve uygulanan tedavi süresi (sırasıyla; 16.33 ± 5.07 gün, 6.13 ± 2.03 gün) probiyotik grubuna (sırasıyla; 7.27 ± 6.67 gün, 1.73 ± 2.46 gün) kıyasla daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Gruplara ait hastalık sayısı, hastalık ve tedavi süresi Şekil 4.29.'da sunuldu.



Şekil 4.28. Gruplara ait hastalık bulgularının değişiminin gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Neonatal dönemde görülen buzağı hastalıkları önemli düzeyde morbidite ve mortalite oranlarına neden olmaktadır (Meganck ve ark., 2014). Hastalıklara enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etkenler neden olmaktadır (Bendali ve ark., 1999). Sığırların sahip olduğu fizyolojik yapıdan dolayı gebelik sürecinde buzağılara maternal immünglobülin geçişi sağlanamaz. Dolayısıyla agamaglobülinemik veya hipogamaglobülinemik halde doğan buzağılar, hastalıklara karşı oldukça duyarlıdır. Maternal immünglobülin kazanımı ise çoğunlukla alınan kolostrum ve daha az olarak süt ile olur. Yetersiz immünglobülin düzeyinin buzağılarının hastalığa yakalanma oranını artırdığı ve yaşama oranını azalttığı bilinmektedir (Aydogdu & Guzelbectes, 2018). Dolayısıyla sağlık ve verimin desteklenmesi için antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak olumsuz etkileri nedeniyle günümüzde hayvanlarda verim performansının iyileştirilmesi ve profilaktik amaçla antibiyotik kullanımı yasaklanmıştır. Bu durum yeni maddelerin kullanımı için arayışlar oluşturmuştur.

Probiyotikler, enfeksiyöz etkenlerin gelişimini ve çoğalmasını önlemek, bozulan floranın düzeltilmesi, bağışıklık sistemini aktive etmek ve antibiyotikler gibi kalıntı bırakmaması gibi olumlu özellikleri sayesinde yem katkı maddesi olarak kullanım alanı bulmuştur (Roberfroid, 2000). Probiyotik kullanımının hayvan sağlığını ve performansını değiştirme durumuna göre farklı görüşler bildirilmiştir. Ancak kullanılan maya kültürlerinin farklılığı, miktarı, veriliş yöntemi ve şekillenen hastalıklardan dolayı farklı sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir (He ve ark., 2017). Bu çalışmada ise neonatal dönem içerisinde normal bakım ve besleme şartlarına tabi tutulan kontrol grubu ile bu şartlara ek olarak probiyotik özellikteki maya kapsülü yutturulan probiyotik grubu arasında klinik ve sağlık açısından sonuçları değerlendirilmiştir.

Veteriner hekimliği alanında klinik bulguların takibi ve değerlendirilmesinin

sağlığın değerlendirilmesi için hızlı ve faydalı bir gösterge olduğu belirtilmiştir (Ayışığı ve ark., 2005). Yeni doğan buzağılar dış ortama adaptasyon için gerekli değişikliklere maruz kalırlar. Temel fonksiyonel değişiklikler buzağının yaşamlarının ilk haftasında meydana gelir (Knowles ve ark., 2000). Bu çalışmada kontrol ve probiyotik gruplarında belirlenen kalp frekansı değerleri Quevedo ve ark. (2019)'nın bildirimleriyle uyumludur. Neonatal buzağılarda yaşamın ilk ayında kalp frekansındaki değişikliklerin; kan glikoz, kortizol, kalsiyum, magnezyum, inorganik fosfor, sodyum ve potasyum seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle geliştiği bildirilmiştir (Quevedo ve ark., 2019)

Yeni doğan neonatal buzağılarda solunum frekansının 50-75 aralığında olduğu bildirilmiştir (Mee, 2008). Sağlıklı neonatal buzağılarda ilk 6 günlük periyotta solunum frekansının en fazla 148 belirlendiği, 25-30 güne kadar kademeli azaldığı, 31-60 günler boyunca solunum frekansının 53'e kadar ulaştığı bildirilmiştir. Solunum frekansındaki değişikliklerin homeostatik fizyolojik değişikliklere bağlanılabileceği belirtilmiştir (Mee, 2008; Silva ve ark., 2016). Benzer şekilde bu çalışmada yeni doğan buzağılarda solunum frekansı T2'de en yüksekti, sonraki zamanlarda ortalama değerlerde azalmalar şeklinde değişiklikler belirlendi. Ayrıca kontrol ve probiyotik gruplar arasında önemli farklılıklar belirlenmedi.

Neonatal buzağılarda vücut sıcaklığını dengeleme düzenlemeleri iyi düzeyde değildir ve sıklıkla erişkinlerin vücut sıcaklıklarına göre 0.5°C ile 1°C daha yüksek olan vücut sıcaklığının normal kabul edildiği belirtilmiştir. Erişkin sığırların vücut sıcaklığı 38°C - 39°C ve buzağının ise 39°C - 40°C olduğu bildirilmiştir (Houston & Radostits, 2000; Szenci, 2003). Piccione ve ark. (2010) sağlıklı neonatal buzağılarda yaşamın 1-30. günlerinde ortalama 38.1°C - 39.2°C aralığında değiştiğini tespit etmiştir. Bu çalışmada ise yaşamın 2 - 30. gününde kontrol grubunda ortalama 39.1°C - 38.9°C ve probiyotik grubunda ise ortalama 39.1 °C - 39.2 °C aralığında değiştiği bulundu. Dolayısıyla bu

çalışmada neonatal buzağılarda rektal T' nin kontrol ve probiyotik uygulanan gruplarda normal aralıklarda değiştiği, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistik olarak farklılığın olmadığı saptandı.

S. cerevisiae 1026 suşu ve *Lactobacillus casei*'nin 1 aylık buzağılar üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada (Eladawi ve ark., 2020) T, P ve R' de önemli bir farklılık belirlenmemiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da kontrol ve probiyotik grup arasında T2, T9, T16, T23 ve T30 zaman noktalarındaki T ve R arasında fark belirlenmedi, ancak T30' da P için önemli farklılık belirlendi. Ancak P hem kontrol hem de probiyotik grupta kabul edilen normal aralıkta saptandı.

Broiler ırkı kanatlı hayvanlar ile yapılan bir çalışmada (Kabir ve ark., 2004) probiyotik kullanılan grupta karkas ağırlığı ve antikör düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Düvelerde ve buzağılarda probiyotik kullanımı sonucunda kontrol grubuna kıyasla ishal insidansının azaldığı ve buna bağlı olarak canlı ağırlık artışının arttığı belirtilmiştir (Cull ve ark., 2022; Foditsch ve ark., 2015). DFM ile beslenen buzağılarda kontrol grubuna kıyasla canlı ağırlık kazanımı daha fazla gözlenmiştir. Bu durum buzağılarının sütten kesim öncesinde, uyarılmış rumen gelişiminin bir sonucu olarak olumlu etki sağlamasının etkisi olarak bildirilmiştir (Adams ve ark., 2008; Agarwal ve ark., 2002). Artan glukoneogenez, yararlı mikroorganizmaların uyarılması, artan besin sindirilebilirliği ve yararlanımı, ruminal pH stabilizasyonu dahil olmak üzere, bir tür DFM olan süt propiyonik asit bakterisinin B12 vitaminin seviyesini artırma gibi faydalı sonuçları olarak büyüme oranlarını etkileyebileceği ifade edilmiştir (Stein ve ark., 2006). Löhnert ve ark. (2001) siyah alaca buzağılarda *S. cerevisiae* içerikli ticari probiyotik preparatı kullanmanın canlı ağırlık kazancını %4 oranında artırdığını tespit etmiştir. Bu çalışmada bulunan buzağılarının canlı ağırlık ölçümlerinde çalışma başlangıcında istatistik olarak farklılık belirlenmedi. Kontrol grubunda T9 zaman

noktasında canlı ağırlık kaybı gelişirken, probiyotik grupta canlı ağırlık ortalaması T2 ile aynı düzeyde kalmıştır. Kontrol grubunun canlı ağırlık ölçümlerinde zaman içerisinde istatistik olarak farklılık belirlenmedi. Probiyotik grupta ise canlı ağırlık kontrol grubuna kıyasla T16, T23 ve T30. günlerde önemli düzeyde arttı ($p<0.05$). Kontrol grubuna kıyasla probiyotik uygulanan grubun T30. günde canlı ağırlık artışı önemli düzeyde yüksek belirlendi. Dolayısıyla bu çalışmada neonatal buzağılara probiyotik uygulamanın olumlu etkisi canlı ağırlıktaki önemli artışlar ile tespit edildi. Ayrıca istatistik olarak bu farklılığın nedeninin probiyotik kullanımı ile yemden yararlanmanın artması ve B12 vitamininden yararlanmayı artırmasından ileri gelebilir (Diler & Aydın, 2009).

Faecalibacterium prausnitzii (*F. prausnitzii*)'nin probiyotik özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada yeni doğan Holstein buzağılara oral ve rektal yol ile *F. prausnitzii* uygulanmıştır. *F. prausnitzii*'nin P, R ve T için olumsuz etkiler oluşturmadığı, tedavi grupları arasında dışkı skoru, davranış, iştah ve dehidrasyon skorlarında farklılık olmadığı, bakteri uygulanan grupların (%1.5) kontrol gruplarına (%4.4) göre şiddetli ishal görülme sıklığının önemli düzeyde düşük olduğu ve bakteri uygulanan grupların kontrol gruplarına göre canlı ağırlık kazançlarının önemli düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (Foditsch ve ark., 2015). Buzağılara *S. cerevisiae* mayasının yem katkısı olarak verilmesi sonucunda dışkı skoru izlenmiş ve kontrol grubuna kıyasla farklılık belirlenmemiştir. Dişi Holstein ırkı buzağılara uygulanan bakteriyel kökenli probiyotik uygulamasından sonra ishal sıklığının probiyotik grupta daha az düzeyde geliştiği bildirilmiştir (Agazzi ve ark., 2014). Buzağılara süt ikame yemi içinde *S. cerevisiae* uygulamasının buzağuların sağlık durumlarında bozukluk olmadığı zaman hayvanın canlı ağırlık kazancı ve fekal biyo belirteçler üzerine ilave etkilerinin olmayacağı bildirilmiştir (He ve ark., 2017). Galvão ve ark. (2005)'da süt ikame yemi içinde canlı *S. cerevisiae* uygulamasının etkisinin olmadığını bildirmiştir. *S. cerevisiae*'nin fermentasyon ürünlerinin yeni doğan

buzaşılarda fekal skorları dűşürdüėü ve ishali azaltabileceği gűsterilmiřtir (Alugongo ve ark., 2017; He ve ark., 2017) Bu çalışmada ise kontrol ve probiyotik gruplarının karşılaştırmasında fekal skor ve dehidrasyon skoru arasında önemli farklılık belirlenmedi. Ancak probiyotik grubun dışkı skoru kontrol grubuna kıyasla daha dűř k ve daha stabil düzeyde belirlendi. Grupların davranış skorları kıyaslandığında ise önemli farklılık T23’de olup, probiyotik grubunda önemli düzeyde daha dűř k skor belirlendi.

S. cerevisiae ve *Lactobacillus casei*’nin buzaşılar üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada probiyotik kullanımı ile lokomotor ve solunum skorunda, kontrol grubuna kıyasla patojenlerle yarışmalı etkisi sayesinde olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir (Eladawi ve ark., 2020). Benzer şekilde bu çalışmada vücut skorunun gruplar arası karşılaştırmasında probiyotik grupta daha sağlıklı bir vücut skoru elde edildi.

Yapılan bu çalışmada buzaşıların dehidrasyon skorunun gruplar arasında kıyaslanmasında istatistiksel farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Ancak probiyotik grupta elde edilen dehidrasyon skorlarının kontrol grubuna kıyasla daha dűř k olduğu gözlendi. Bu durum probiyotik kullanımının muhtemel patojen etkenlere karşı yarışmalı etkisinin bir sonucu olarak sağlık skorlarını iyileştirmesi ile açıklanabilir. *S. cerevisia*’nın buzaşılarda sindirim sistemindeki patojen etkenleri azaltmasını kanıtlayan bir alışma Hassan ve ark. (2016) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada buzaşılara yaşamlarının 4. gününden itibaren 90 gün boyunca yemle birlikte *S. cerevisia* verilmesinin 42. günden sonra fekal *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacteria* spp. sayılarının saptanamayacak düzeye kadar azaldığı ve yeme *S. cerevisia* eklenmesinin buzaşıların yemden yararlanma, performans ve sağlıklarını iyileştirdiği bildirilmiştir.

Koların rasyonlarına ek olarak *S. cerevisiae* ilavesi ile hematolojik parametrelerin araştırıldığı bir çalışmada WBC, LYM, NEU, RBC, HGB ve HCT düzeylerinde herhangi bir değişikliğin izlenmediği bildirilmiştir (Galip, 2006; Wohlt ve ark., 1991). Saanen ırkı

oğlakların rasyonuna eklenen probiyotik ilavesinin sonucunda WBC, RBC, HGB ve HCT düzeylerinde önemli değişikliklerin olmadığı bildirilmiştir (Oğuz ve ark., 2015). Holstein buzağılarda bakteriyel probiyotik kullanımının bağışıklık ve büyüme etkisinin araştırıldığı bir çalışmada RBC, HGB, HCT ve PLT seviyeleri için gruplar arasında önemli farklılık olmadığı, 9. zaman noktasında kontrol grubuna göre probiyotik grubunda WBC ve NEU parametrelerinin önemli seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada neonatal buzağılarda belirlenen WBC, NEU, LYM değerlerinin neonatal buzağılarda bildirilen referans değerler aralığında olduğu belirlendi (Panousis ve ark., 2018; Roadknight ve ark., 2021). Bu parametrelerde farklı zaman noktalarında artma ve azalmaların nedeni Mohri ve ark. (2007)'nında bildirdiği gibi neonatal periyotta adaptasyon nedeniyle gelişen fizyolojik dalgalanmalar ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda (Galip, 2006; Oğuz ve ark., 2015) koçların rasyonuna *S. cerevisiae* ilavesinin serum üre ve Saanen ırkı oğlakların rasyonuna eklenen probiyotik ilavesinin kan üre nitrojeni (BUN) seviyelerinde gruplar arasında farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir. Süt ineklerinin rasyonuna *S. cerevisiae* mayasının eklenmesinin ardından biyokimyasal değişimlerin izlendiği diğer bir çalışmada (Ayad et al., 2013) ise probiyotik grup ile kontrol grubunun üre düzeyleri arasında önemli farklılık oluşmadığı ve her iki grubun üre seviyelerinin referans değerlerde izlendiği bildirilmiştir. Yine benzer bir çalışmada (Iwańska ve ark., 1999) üre düzeyleri probiyotik takviyesi alan grupta daha yüksek izlenmiştir. Kan üre seviyesinin protein beslemede yükseldiği ve probiyotik kullanımının organizma için protein kaynağı oluşturmaya bağlı olarak kan üre seviyesinin yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir (Iwańska ve ark., 1999). Bu çalışmada ise her iki grupta kan üre düzeyinin 1 aylık periyotta farklı zamanlarda yükselme ve azalmalar gösterdi ($p < 0.05$). T2 başlangıç noktasında kontrol grubunun üre düzeyi probiyotik gruba göre daha düşüktü ancak önemli değildi ($p > 0.05$). Kontrol ve probiyotik

grupların grup içi karşılaştırılmasında T2 ve T30 zaman noktalarında serum üre düzeylerinde önemli farklılıklar belirlenmedi ($p>0.05$).

Süt ineklerinin rasyonuna probiyotik maya eklemenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Iwańska ve ark., 1999) kontrol grubuna ve probiyotik grubuna ait kreatinin düzeyleri kıyaslanmış ve kontrol grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak her iki gruba ait kreatinin düzeylerinin süt ineklerine ait normal referans değerler arasında olduğu bildirilmiştir. Probiyotik grubun kreatinin düzeyinin düşüklüğü ise ölçümün yapıldığı 30. günde laktasyon pikinin şekillenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum süt için gerekli laktozun protein katabolizması sonucunda elde edilmesi ile açıklanmıştır. Bu durumun mevcut literatür bilgileri ile yetersiz açıklandığına yer verilmiştir (Ayad ve ark., 2013; Lesmeister ve ark., 2004). Deneysel ishal oluşturulan buzağılarda serum kreatinin düzeyi deneysel ishal oluşturulmadan önce T2 zaman noktasında 0.8 mg/dL düzeyinde ölçülen çalışma doğrultusunda probiyotik grubunun bu seviyede seyreden kreatinin düzeyi normal kabul edilmiştir (Walker ve ark., 1998b). Bu çalışmada ise kontrol grubunun kreatinin düzeyi T2 zaman noktasına göre T30 zaman noktasında önemli olmayan şekilde arttı, probiyotik grupta ise önemli olmayan şekilde azaldı.

Koyunlarda kurutulmuş maya takviyesinin kan biyokimyası üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Milewski & Sobiech, 2009) üre ve kreatinin seviyeleri probiyotik grupta daha düşük seyretmiştir. Üre değişimi istatistiki açıdan önemsiz, kreatinin düzeylerindeki değişimin ise önemli olduğu belirtilmiştir. Probiyotik grupta üre ve kreatininin düzeylerinin düşük seviyede seyretmesinin nedeninin, kurutulmuş mayada bulunan β -glukanların kan basıncını artırarak glomerüler filtrasyona olumlu etki sağladığı ve böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu etki oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla T2’de yüksek seviyede ölçülen üre ve kreatinin seviyeleri

probiyotik grupta daha normal seviyelere gerileyip T30'da gruplar arasında fark oluşturmamıştır. Bu çalışmada probiyotik kullanımı ile üre ve kreatinin seviyelerinin düşmesi böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki oluşturmuş olabilir. Dolayısıyla neonatal buzağılarda probiyotik uygulamasının üre ve kreatinin düzeylerini azaltma üzerine iyileştirici etkisi olabileceği belirlendi.

Rasyonlarına probiyotik olarak *S. cerevisiae* ilave edilen kuzuların albümin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu durum probiyotik maya takviyesinin karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve kan proteinlerinin düzeylerinde artış sağladığı belirtilmiştir (Hussein, 2014; Mahmoud ve ark., 2020). Süt inekleri ile yapılan başka bir çalışmada (Ayad ve ark., 2013) ise doğumdan önce başlanılan ve doğum sonrası 45 gün boyunca rasyona *S. cerevisiae* ilavesi yapılan çalışmada, ineklerin kan albümin düzeyi normal referans değerleri arasında seyretmiştir. Sadece 30. ve 45. günlerde kontrol grubuna kıyasla maya ilavesi yapılan grupta artış olduğu belirtilmiştir. Buzağılar ile yapılan bir araştırmada (Knowles ve ark., 2000) ise buzağıların albümin düzeylerinin doğumla birlikte yükseldiği belirtilmiştir ve bu durumun fizyolojik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise albümin düzeyleri her iki grupta zamanla artış gösterdi ($p<0.05$). Ancak probiyotik grupta daha düzenli artış belirlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde bu çalışmada probiyotik grubunda *S. boulardii* uygulamanın serum albümin düzeylerini artırma üzerine yararlı etkileri belirlendi.

Eladawi ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada ise *S. cerevisiae* suşunun ve *Lactobacillus casei*'nin buzağılar üzerindeki etkisi karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır ve serum globülin düzeyleri için gruplar arasında istatistiksel önem arz eden fark izlenmemiştir. Kuzuların rasyonlarına probiyotik olarak *S. cerevisiae* ilave edilen bir çalışmada (Mahmoud ve ark., 2020) ise globülin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek ölçülmüştür. Bu durum probiyotik maya takviyesi ile karaciğer fonksiyonlarının

desteklendiği ve kan proteinlerini artırdığı belirtilmiştir. Diğer bir hipotez ise kupfer hücre çoğalmasının kan proteinlerinin ve kemik iliği plazma hücresi artışını sağlaması sonucunda globülin seviyesini yükselttiği doğrultusunda ifade edilmiştir (Raghebian ve ark., 2016). Yapılan bu çalışmada kontrol ve probiyotik grubundaki buzağılarda ortalama globülin düzeylerinin Roadknight ve ark. (2021) tarafından bildirilen referans değerler aralığında olduğu belirlendi. Her iki grupta ortalama globülin düzeyleri azaldı, bu durum Tóthová ve ark. (2016) tarafından bildirdiği gibi buzağıkların yaşamlarının ilk ayında büyüme ve gelişmeleriyle gelişen fizyolojik değişiklikler ile ilişkilendirildi.

Süt ineklerinde probiyotik besleme sonucunda toplam protein seviyesinin arttığı ifade edilmiştir. Bu durumu probiyotik diyetin sağladığına yer verilmiştir (Iwańska ve ark., 1999). Laktasyondaki mandaların maya beslemesi sonucunda kan toplam protein seviyelerinin yükseldiği ifade edilmiştir. Bu artış ise rumen florasının artan mikrobiyel protein kazanımı ile açıklanmıştır (Abo El-Nor & Kholif, 1998). Ancak koçların rasyonuna ilave edilen *S. cerevisiae*'nin toplam protein seviyelerinde gruplar arasında farklılık oluşturmadığı da bildirilmiştir (Galip, 2006). Erasmus ve ark., (1992) probiyotik beslemenin toplam protein seviyesi üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir. Ancak bu çalışmada ise kontrol ve probiyotik gruplarında toplam protein düzeylerinde zamanla azalma belirlendi ve bu durum globülin azalmasının bir yansıması olarak değerlendirildi.

Saanen ırkı oğlakların rasyonuna eklenen probiyotik ilavesinin ardından kan kolesterol seviyelerinde önemli değişiklikler olmadığı bildirilmiştir (Oğuz ve ark., 2015). Bir çalışmada (Ayad ve ark., 2013) süt ineklerinin rasyonuna probiyotik maya katkısı ilave edilmiştir ve kolestrol seviyesi 30. ve 45. günlerde istatistiksel olarak önemli fark izlenmiştir. Diğer zaman noktalarının ölçümlerinde ise fark gözlenmemiştir. Ek olarak tavşanlarda ilave maya kullanımına bağlı olarak kolesterol seviyesinin azaldığı ancak mekanizmasının açıklanamadığı literatür bildirimleri mevcuttur (Onifade ve ark., 1999).

Bu çalışmada kontrol ve probiyotik gruplarda T2 zaman noktasına göre T30 zaman noktasında kolesterol düzeyinde önemli artma bulundu. Bu artış kontrol grubuna kıyasla probiyotik grubunda daha yüksek olmakla birlikte gruplarda buzağıların kolesterol düzeyi Roadknight ve ark. (2021)'nın bildirdiği referans aralıklarda olduğu saptandı.

Buzağılara *S. cerevisiae* suşu ve *Lactobacillus casei* uygulamasını takiben serum GGT düzeyleri 3 ay süreyle takip edilmiştir. Bu süre içerisinde probiyotik uygulanan gruplara kıyasla kontrol grubunda GGT düzeyi sayısal olarak yüksek seyretmiş ancak gruplar arasında istatistik farklılık bulunmamıştır (Eladawi ve ark., 2020). Benzer şekilde yapılan bu çalışmada serum GGT düzeyleri kontrol ve probiyotik grupta T2 zaman noktasında yüksek olup, zamanla serum GGT düzeyleri azalmakla birlikte gruplarda buzağıların GGT yoğunluğu Roadknight ve ark., (2021)'nın bildirdiği referans aralıklarda olduğu görüldü.

Yapılan alışmalar ile (Galip, 2006; Oęuz ve ark., 2015) koçların ve Saanen ırkı oğlakların rasyonuna *S. cerevisiae* probiyotik ilavesinin serum glikoz seviyelerinde gruplar arasında önemli düzeyde farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir. Süt ineklerine (Ayad ve ark., 2013) ve sütten kesim dönemindeki kuzulara (Antunović ve ark., 2005) verilen probiyotik maya olan *S. cerevisiae* uygulaması sonucunda kontrol grubuna kıyasla glikoz seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Ancak her iki grubun glikoz seviyelerinin literatürde bildirilen referans değerleri arasında olduğu belirtilmiştir (Mahmoud ve ark., 2020). Maya kullanımının ruminantlar için propiyonik asit kaynağı oluşturduğu için kan glikoz seviyesini yükselttiği belirtilmiştir (Bullen ve ark., 1972; Milewski & Sobiech, 2009). Bazı bildirilerde ise maya kullanımının glikoz değerlerini sabit tuttuğu ifade edilmiştir (Ayad ve ark., 2013; Putnam ve ark., 1997). Yeni doğan buzağılara yaşamlarının 4. gününden 90. gününe kadar yemle birlikte *S. cerevisia* uygulamasının buzağılarda kontrol grubuna kıyasla serum glikoz düzeylerinde artış sağladığı, bu

durumun buzağılarda yem alımında artışla rumendeki propiyonat üretiminin artmasına bağlı olarak gelişmiş olabileceği bildirilmiştir (Hassan ve ark., 2016). Bu çalışmada ise bazı bilimsel kaynaklarda bildirilen bulgularla uyumlu olarak gruplar arasında glikoz seviyeleri arasında istatistiksel önemli farklılık tespit edilmedi. Farklı zaman noktalarında 1 ay süre ile serum glikoz düzeylerinin buzağılar için Quevedo ve ark. (2019) tarafından bildirilen normal sınırlar içinde olduğu belirlendi.

Deneysel ishal oluşturulan bir çalışmada (Trckova ve ark., 2014) K-88 etkenine karşı, takviye alan yavrularda daha fazla spesifik antikor olduğu tespit edilmiştir. Waldner ve Rosengren (2009) düşük serum IgG düzeylerinin ve yetersiz kolostrum alımının buzağı sağlığını ve hayatta kalma oranını olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Çalışmalarda pasif transfer yetmezliğin sürü yönetiminin başarısızlığı sonucunda %10'dan %40'lara kadar yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca pasif transfer yetmezliği olan buzağıkların, pasif transfer yoluyla immünglobülin alan buzağılara kıyasla 10 kat daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu bulunmuştur. Ek olarak bulaşıcı hastalık etkenlerinin neden olduğu ölümlerin %90'ında pasif transfer yetmezlik bulunduğu bildirilmiştir (Francisco & Quigley, 1993). Buzağıkların pasif transfer yetmezliğinin bulunması sağlık ve yaşama insidansı için olumsuz etki oluşturduğu bilinmektedir. Buzağıkların immün sisteminin doğumdan sonra 10. günde aktif hale geldiği ve 2 aylık yaşta ise normalleştiği bildirilmiştir (Zarcula ve ark., 2008). Başka bir çalışmada (Tyler ve ark. 1999) izlenen buzağıkların %5'i doğumdan sonraki ilk 16 hafta içinde ölmüş ve ölü buzağıkların %3,2'sinde yetersiz pasif transfer gözlenmiştir.

Yeni doğan buzağılara günde 5 g *S. cerevisia boulardii* sütle birlikte 7 gün süreyle vermenin sIgA düzeylerini ileum ve kolonda önemli düzeyde artırdığı bildirilmiştir (Villot ve ark., 2020). Canlı maya *S. cerevisiae*'nın süttten kesilmiş domuz yavrularına verilmesini takiben serum IgG düzeylerinde önemli farklılık gözlenmemiştir. Ancak

serum IgA düzeyleri takviye alan grupta önemli düzeyde yüksek tespit edilmiştir (Trckova ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada ise büyüyen sıçanlara *S. cerevisiae*'nin oral uygulamasını takiben IgA ve diğer immünglobülinlerin arttığı bulunmuştur (Buts ve ark., 1990). Rasyonlarına probiyotik maya *S. cerevisiae* ilave edilen kuzuların IgG ve IgA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek düzeylerde belirlenmiştir. Bu durum probiyotik maya takviyesinin karaciğerin uyarılması sonucu kan proteinlerinde artış şekillendirdiği şeklinde yorumlanmıştır (Mahmoud ve ark., 2020). Yapılan bir çalışma (Lu ve ark., 2022) ile *S. cerevisia* var. *boulardii* (3 ve 5 g/gün) verilen buzağuların 21. günde serum IgA ve IgG düzeylerinin kontrol grubu buzağularına kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğunu saptamıştır. Benzer şekilde bu çalışmada neonatal buzağılarda sIgA düzeylerinin probiyotik grupta T2 zaman noktasına kıyasla diğer tüm zaman noktalarında önemli düzeyde arttı. Dolayısıyla neonatal buzağılara *S. cerevisiae* kapsüllerinin verilmesi buzağı sağlığında önemli bir faktör olan mukozal humoral immün fonksiyonu önemli düzeyde artıracığı, buzağuların hastalıklara karşı korunma ve savunmalarını artıracığı sonucuna varıldı. Bu çalışmada serum IgG düzeylerinin kontrol ve probiyotik grupta önemli artışları izlendi.

Buzağılara verilen *S. cerevisia*'nın stres periyodunda nötrofillerde fagositöz aktivitesini artırarak doğal immün modülatör etkiler oluşturduğu, akut faz yanıtını etkinleştirdiği (Fomenky ve ark., 2018), *S. cerevisia*'nın çiftlik hayvanlarında hastalık ve stresle ilgili olumsuz etkileri azalttığı (Broadway ve ark., 2015) gösterilmiştir. Ancak *S. cerevisia* verilen buzağuların ileum ve rumeninde claudin-3 gen ekspresyonunda değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Fomenky ve ark., 2018). *S. cerevisiae* ve *B. subtilis* B10 kombinasyonun rasyona ilavesi ile tavukların claudin-3 seviyesini artırdığı ve patojen mikroorganizmaların olumsuz etkilerini önlediği bildirilmiştir (Rajput ve ark., 2013). Yapılan başka bir çalışmada Holstein ırkı buzağuların sütten kesim döneminde

probiyotik beslemesi sonucunda claudin-3 düzeylerinin gruplar arasında kıyaslamasında farklılık görülmemiştir (Fomenky ve ark., 2018). Bu çalışmada ise grupların zaman noktaları arasında serum claudin-3 düzeylerinin önemli düzeyde farklı olmadığı ve kontrol ve probiyotik grupların T2, T23 ve T30 zaman noktaları arasında önemli düzeyde farklılık olmadığı saptandı. Ayrıca yeni doğan buzağılarda serum claudin-3 düzeylerinin T23 zaman noktasında T2 zaman noktasındaki düzeylerine tekrar ulaşabildiği izlendi. Bu çalışma ile probiyotik uygulamanın yeni doğan buzağılarda serum claudin-3 düzeyleri üzerine ayrıca önemli bir etki oluşturmadığı belirlendi.

Bağırsak epitel hücreleri; bağırsakta bulunan gıda, mikroorganizmalar ve metabolitleri gibi çok sayıda yabancı maddeye karşı bağışıklık yanıtlarının başlaması ve düzenlenmesinde önemlidir. *S. cerevisia*'nın zimozan ve glukoz bileşenlerinin IL-8 sekresyonunu artırdığı ve canlı *S. cerevisia* maya türlerinin bağırsak bakterileri tarafından oluşturulan bütirik asit varlığında bağırsak epitel hücreleri benzeri caco-2 hücrelerinin IL-8 sekresyonunu uyardığı ve bağırsaktaki mayaların bağırsak epitel hücreleriyle etkileşerek konakçının mukozal immün sistemlerini uyardığı bildirilmiştir (Saegusa ve ark., 2004). Ancak bağırsak enfeksiyonu durumunda benzer şekilde bağırsak epitel hücreleri ve bağırsak epitel hücre benzeri hücre kültürleri tarafından sitokinlerden IL-8 salınmasının hem patojen (Eckmann ve ark., 1993) hem de patojen olmayan bakterilere (Hosoi ve ark., 2003) karşı yanıtta arttığının bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ise kontrol ve probiyotik gruplar arasında T2 zaman noktasında IL-8 düzeyleri önemli düzeyde farklı değildi. Ancak kontrol grubunda IL-8 düzeyleri farklı zaman noktalarında azalma eğilimi gösterdi. T2 zaman noktasına göre T30 zaman noktasında önemli düzeyde azaldı. Probiyotik grupta ise IL-8 düzeylerinin T16 zaman noktasına kadar azalma, T23 ve T30 zaman noktalarında ise artma eğilimi göstermekle birlikte T2 ve T30 zaman noktalarında önemli farklılık saptanmadı. Ayrıca kontrol grubuna göre probiyotik grubun IL-8 düzeyleri yüksek belirlendi. Bu durum probiyotik maya *S.*

boulardii'nin T23 zaman noktasından sonra neonatal buzağılarda bağışıklık yanıtlarını aktive etmesine bağlandı.

Mevcut literatür bildirimlerinde probiyotik kullanımının ardından IL-10 gibi birçok sitokinin arttığı belirtilmiştir (Molloy ve ark., 2012; Romeo ve ark., 2010). Yükselen IL-10 sayesinde intestinal regülatör cevap artmakta ve antiinflamatuvar etkiyi desteklediği belirtilmiştir. Bu sayede immün homeostazın sağlandığı bildirilmiştir. Bir çalışmada flora mikroorganizmalarının ve laktobasil kullanımının IL-10 üretimini desteklediği ve T hücrelerini farklılaştırdığı bildirilmiştir. B hücrelerini ise IgA sentezine yönelttiği belirtilmiştir (Green-Johnson, 2012). Bu çalışmada ise IL-10 seviyesi kontrol grubunda, sIgA seviyesi ise probiyotik grupta daha yüksek ölçülmüştür. Bu bakımdan sIgA seviyesinin yüksekliği Green-Johnson, (2012)'ın bildirimi ile uyum göstermektedir. Ancak IL-10 seviyesinin probiyotik grubun aksine kontrol grubunda yüksek seyretmesinin nedeni kontrol grubunda yaşanan hastalık bulgu sayısının yüksek olmasına bağlı olarak uygulanan tedavinin antiinflamatuvar cevabı artırmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Mokhber-Dezfouli ve ark. (2007), probiyotiklerin canlı ağırlık kazancı, cıdago yüksekliği, ishal vakaları ve sağlık koşulları üzerine etkilerini araştırmak için toplam 120 buzağı kullanmıştır. Probiyotik karışımı buzağların tamamının sütten kesileceği 90 günlük yaşa kadar günlük aldıkları süt içerisine her bir buzağı için 0.25 g olacak şekilde eklenmiştir. Her iki grupta da klinik olarak ishal gelişimi gözlenmiştir. Ancak kontrol grubunda oluşan ishal gelişim sayısı 35 iken probiyotik uygulanan grupta 11 olarak tespit edilmiş ve bu farklılığın önemli olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada hastalık sayısı, hastalıklı gün sayısı ve tedavi süresi probiyotik grupta daha düşük seyretmiştir. Dolayısıyla probiyotik takviyesinin genel sağlık şartlarına olumlu etkisinin olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma neonatal dönem içindeki Holstein ırkı buzağılarda günde 1 kez 1 adet 250 mg *S. boulardii* kapsüllerinin doğumdan sonra 2. günden itibaren 28 gün boyunca ağızdan kullanımının klinik bulgu, hematoloji, serum biyokimya ve hastalık bulguları yönünden kontrol grubuna kıyasla etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olup, elde edilen sonuçların bilime ve pratiğe katkı sağlayacak nitelikte olduğu sonucuna varıldı.
2. Bu çalışmanın klinik bulgu verileri yönünden istatistiksel açıdan bir fark oluşturmadığı görüldü. Ancak sağlık skorlarının probiyotik grupta daha stabil halde olumlu seviyelerde seyretmesi ve probiyotik uygulanan grupta canlı ağırlık artışının istatistiksel açıdan anlamlı yüksekliği sağlık kriterlerini iyileştirdiğini göstermektedir.
3. Bu çalışmada hematolojik analizler sonucunda neonatal dönem içindeki Holstein ırkı buzağılara günde 1 kez 1 adet 250 mg *S. boulardii* kapsüllerinin doğumdan sonra 2. günden itibaren 28 gün boyunca ağızdan kullanılmasında da WBC, LYM, NEU, RBC, HGB ve HCT düzeyleri referans aralıklarda saptandı.
4. Bu çalışmada neonatal dönem içindeki Holstein ırkı buzağılara günde 1 kez, 1 adet 250 mg *S. boulardii* kapsüllerinin doğumdan sonra 2. günden itibaren 28 gün boyunca oral kullanımının serum biyokimyasal profilde üre ve kreatinin düzeyinde önemli olmayan azalma ile böbrek fonksiyonlarına olumlu etkisi, albümin yoğunluğunu artırma ile olumlu etkileri belirlendi.
5. Bu çalışmada ELISA analizleri sonucunda IgG ve sIgA düzeylerinin probiyotik grupta istatistik olarak önemli yüksekliği *S. boulardii* kapsülleri uygulamasının bağışıklık üzerine olumlu etkilerini gösterdi. IL-8

düzeylerinin probiyotik grupta önemli düzeyde yüksekliği proinflatuar cevabı artırdığının bir göstergesi olarak değerlendirildi. IL-10 seviyesinin kontrol grubunda yükselmesinin nedeni yangısal durumların baskılanması amacıyla geliştiği düşünüldü. Probiyotik kapsülleri yutturmanın ise claudin-3 düzeyleri üzerine istatistiksel değişiklik oluşturmadığı belirlendi.

6. Çalışma boyunca takibi yapılan ishal, öksürük, topallık ve omfalit gibi bulguların kontrol grubunda bulunan buzağılarda daha sık ve uzun süre karşılaşılması dolayısıyla daha uzun süre tedavi uygulanmasının kontrol grubunun hastalıklara daha açık olduğunun göstergesi olarak değerlendirildi. Patojen mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonları kontrol etmek için bağırsak mikrobiyotasının modüle edilmesi amacıyla neonatal dönem içindeki Holstein ırkı buzağılara günde 1 kez, 1 adet 250 mg *S. boulardii* kapsüllerinin doğumdan sonra 2. günden itibaren 28 gün boyunca oral yutturulmasının hastalıklara karşı korunma ve bağışıklığın iyileştirilmesinde olumlu etki sağlayacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Abney, M. D. (2001). *Effects of feeding direct-fed microbials and prebiotics on receiving calf performance, health, and fecal shedding of pathogens*. Texas Tech University.
- Abo El-Nor, S. A. H., & Kholif, A. M. (1998). Effect of supplementation of live yeast culture in the diet on the productive performance of lactating buffaloes. *Milchwissenschaft*, 53(12), 663–666.
- Abu-Tarboush, H. M., Al-Saiady, M. Y., & El-Din, A. H. K. (1996). Evaluation of diet containing lactobacilli on performance, fecal coliform, and lactobacilli of young dairy calves. *Animal Feed Science and Technology*, 57(1–2), 39–49.
- Adams, M. C., Luo, J., Rayward, D., King, S., Gibson, R., & Moghaddam, G. H. (2008). Selection of a novel direct-fed microbial to enhance weight gain in intensively reared calves. *Animal Feed Science and Technology*, 145(1–4), 41–52.
- Agarwal, N., Kamra, D. N., Chaudhary, L. C., Agarwal, I., Sahoo, A., & Pathak, N. N. (2002). Microbial status and rumen enzyme profile of crossbred calves fed on different microbial feed additives. *Letters in Applied Microbiology*, 34(5), 329–336.
- Agazzi, A., Tirloni, E., Stella, S., Marocco, S., Ripamonti, B., Bersani, C., Caputo, J. M., Dell’Orto, V., Rota, N., & ni Savoini, G. (2014). Effects of species-specific probiotic addition to milk replacer on calf health and performance during the first month of life. *Annals of Animal Science*, 14(1), 101.
- Alpan, O., & Arpacık, R. (1998). Sığır yetiştiriciliği. *Baskı, Şahin Matbaası, Ankara*, 184–197.
- Alugongo, G. M., Xiao, J. X., Chung, Y. H., Dong, S. Z., Li, S. L., Yoon, I., Wu, Z. H., & Cao, Z. J. (2017). Effects of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation products on dairy calves: Performance and health. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 1189–1199. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11399>

- Anadón, A., Castellano, V., Martínez-Larrañaga, M., & Semih, O. (2013). Regulation and guidelines of probiotics and prebiotics. *Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health*, 91–113.
- Anadón, A., Rosa Martínez-Larrañaga, M., & Aranzazu Martínez, M. (2006). Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45(1), 91–95.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.02.004>
- Antunović, Z., Šperanda, M., Liker, B., Šerić, V., Senčić, Đ., Domaćinović, M., & Šperandat, T. (2005). Influence of feeding the probiotic Pioneer PDFM® to growing lambs on performances and blood composition. *Acta Veterinaria*, 55(4), 287–300.
- Argenzio, R. A. (1985). Pathophysiology of neonatal calf diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 1(3), 461–469.
- Ashraf, R., & Shah, N. P. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(7), 938–956.
- Atılğan, C., & Çiçek, Ş. K. (2021). Hayvanların Beslenmesinde Probiyotik ve Prebiyotiklerin Önemi ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 10(2), 24–35.
- Ayad, M. A., Benallou, B., Saim, M. S., Smadi, M. A., & Meziane, T. (2013). Impact of feeding yeast culture on milk yield, milk components, and blood components in algerian dairy herds. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 4(2).
<https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000135>
- Aydoğdu, M. (2017). *Probiyotik kullanmanın süt emen simental buzağılarda performans ve sağlığı üzerine etkileri*. Kırıkkale Üniversitesi.

- Aydogdu, U., & Guzelbektes, H. (2018). Effect of colostrum composition on passive calf immunity in primiparous and multiparous dairy cows. *Veterinárni Medicina*, 63(1), 1–11.
- Ayışığı, K., Ataşoğlu, C., Yaman Yurtman, I., Mendeş, M., & Pala, A. (2005). Effect of probiotic supplementation shortly before and after weaning on growth of Turkish Saanen kids. *Archives Animal Breeding*, 48(6), 601–611.
- Bahadır Koca, S., Didinen, B. I., Ekici, S., & Dullu, A. (2011). Su ürünleri yetiştiriciliğinde probiyotik uygulamaları. *Journal of Fisheries Sciences. Com*, 5(4), 326–335.
- Bampidis, V. A., Christodoulou, V., Florou-Paneri, P., Christaki, E., Chatzopoulou, P. S., Tsiligianni, T., & Spais, A. B. (2005). Effect of dietary dried oregano leaves on growth performance, carcass characteristics and serum cholesterol of female early maturing turkeys. *British Poultry Science*, 46(5), 595–601.
- Barnett, J. A. (1992). The taxonomy of the genus *Saccharomyces* Meyen ex Reess: a short review for non-taxonomists. *Yeast*, 8(1), 1–23.
- Bartier, A. L., Windeyer, M. C., & Doepel, L. (2015). Evaluation of on-farm tools for colostrum quality measurement. *Journal of Dairy Science*, 98(3), 1878–1884. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8415>
- Bayoumi, M. A., & Griffiths, M. W. (2012). In vitro inhibition of expression of virulence genes responsible for colonization and systemic spread of enteric pathogens using *Bifidobacterium bifidum* secreted molecules. *International Journal of Food Microbiology*, 156(3), 255–263.
- Beharka, A. A., Nagaraja, T. G., Morrill, J. L., Kennedy, G. A., & Klemm, R. D. (1998). Effects of form of the diet on anatomical, microbial, and fermentative development of the rumen of neonatal calves. *Journal of Dairy Science*, 81(7), 1946–1955.

- Bendali, F., Bichet, H., Schelcher, F., & Sanaa, M. (1999). Pattern of diarrhoea in newborn beef calves in south-west France. *Veterinary Research*, 30(1), 61–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081113>
- Bilal, T., & Altiner, A. (2019). Beslenmeye bağılı stres faktörlerinin bağışıklık üzerine etkisi. *Demirel G, Editör. Hayvanlarda Beslenme ve Bağışıklık İlişkisi*, 1, 68–80.
- Boersema, S.-J., Da Silva, J. C., Mee, J., & Noordhuizen, J. (2010). Farm health and productivity management of dairy young stock. In *Farm health and productivity management of dairy young stock*. Wageningen Academic.
- Bozukluhan, K., Merhan, O., Öğün, M., Cihan, M., & Gökçe, G. (2016). Omfalitisli buzağılarda bazı oksidatif stres parametre düzeylerinin belirlenmesi. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 30(2), 79–81.
- Broadway, P. R., Carroll, J. A., & Burdick Sanchez, N. C. (2015). Live yeast and yeast cell wall supplements enhance immune function and performance in food-producing livestock: a review. *Microorganisms*, 3(3), 417–427.
- Bullen, J. J., Rogers, H. J., & Leigh, L. (1972). Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Br Med J*, 1(5792), 69–75.
- Bunter, K. L., Johnston A, B, D. J., Wolcott, M. L., & Fordyce, G. (2014). Factors associated with calf mortality in tropically adapted beef breeds managed in extensive Australian production systems. *Animal Production Science*, 54(1), 25–36.
<https://doi.org/10.1071/AN12421>
- Burçak, E., & Yalçın, S. (2013). Buzağı beslemede proiyotiklerin kullanımı. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 53(2), 101–114.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/lahaed/issue/39457/465327>

- Buts, J.-P., Bernasconi, P., Vaerman, J.-P., & Dive, C. (1990). Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Digestive Diseases and Sciences*, 35, 251–256.
- Callaway, E. S., & Martin, S. A. (1997). Effects of a *Saccharomyces cerevisiae* culture on ruminal bacteria that utilize lactate and digest cellulose. *Journal of Dairy Science*, 80(9), 2035–2044.
- Casewell, M., Friis, C., Marco, E., McMullin, P., & Phillips, I. (2003). The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(2), 159–161.
- Castanon, J. I. R. (2007). History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*, 86(11), 2466–2471.
- Chaucheyras-Durand, F., & Durand, H. (2010). Probiotics in animal nutrition and health. *Beneficial Microbes*, 1(1), 3–9.
- Chaucheyras, F., Fonty, G., Gouet, P., Bertin, G., & Salmon, J.-M. (1996). Effects of a strain of *Saccharomyces cerevisiae* (Levucell® SC), a microbial additive for ruminants, on lactate metabolism in vitro. *Canadian Journal of Microbiology*, 42(9), 927–933.
- Chiquette, J. (2009). The role of probiotics in promoting dairy production. *30th Western Nutrition Conference*, 2.
- Cho, Y., & Yoon, K.-J. (2014). An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of Veterinary Science*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.1>
- Collado, M. C., Meriluoto, J., & Salminen, S. (2007). Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Letters in Applied Microbiology*, 45(4), 454–460.

- Coşkun, T. (2006). Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49(2), 128–148.
- Crassini, K. R., Zhang, E., Balendran, S., Freeman, J. A., Best, O. G., Forsyth, C. J., Mackinlay, N. J., Han, P., Stevenson, W. S., & Mulligan, S. P. (2018). Humoral immune failure defined by immunoglobulin class and immunoglobulin G subclass deficiency is associated with shorter treatment-free and overall survival in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, 181(1), 97–101. <https://doi.org/10.1111/bjh.15146>
- Cruywagen, C. W., Jordaan, I., & Venter, L. (1996). Effect of Lactobacillus acidophilus supplementation of milk replacer on preweaning performance of calves. *Journal of Dairy Science*, 79(3), 483–486. [https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(96\)76389-0](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(96)76389-0)
- Cull, C., Singu, V. K., Cull, B. J., Lechtenberg, K. F., Amachawadi, R. G., Schutz, J. S., & Bryan, K. A. (2022). Efficacy of Two Probiotic Products Fed Daily to Reduce Clostridium perfringens-Based Adverse Health and Performance Effects in Dairy Calves. *Antibiotics*, 11(11), 1513.
- Desrochers, A., & Francoz, D. (2014). Clinical Management of Septic Arthritis in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 30(1), 177–203. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.11.006>
- Diler, A., & Aydın, R. (2009). Effects of supplementation of the diets with probiotic-enzyme combination on the growth performance, feed efficiency and health condition of Brown Swiss calves. *Hayvansal Üretim (Journal of Animal Production)*, 50(2), 22–28.
- Dunne, C. (2001). Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflammatory Bowel Diseases*, 7(2), 136–145.

- Dutta, T. K., Kundu, S. S., & Kumar, M. (2009). Potential of direct-fed-microbials on lactation performance in ruminants-a critical review. *Livestock Research for Rural Development*, 21(10), 219–227.
- Eckmann, L., Kagnoff, M. F., & Fierer, J. (1993). Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry. *Infection and Immunity*, 61(11), 4569–4574.
- Eladawi, O., Gouda, S., Elnaggar, E., & El Maghawry, S. (2020). Evaluation Study on the Effect of *Saccharomyces cerevisiae* 1026 and *Lactobacillus casei* on Some Ruminal and Biochemical Parameters in Fattening Calves. *Zagazig Veterinary Journal*, 48(2), 153–164. <https://doi.org/10.21608/zvz.2020.20416.1088>
- Erasmus, L. J., Botha, P. M., & Kistner, A. (1992). Effect of yeast culture supplement on production, rumen fermentation, and duodenal nitrogen flow in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 75(11), 3056–3065.
- Foditsch, C., Pereira, R. V. V., Ganda, E. K., Gomez, M. S., Marques, E. C., Santin, T., & Bicalho, R. C. (2015). Oral administration of *Faecalibacterium prausnitzii* decreased the incidence of severe diarrhea and related mortality rate and increased weight gain in preweaned dairy heifers. *PloS One*, 10(12), e0145485.
- Fomenky, B. E., Chiquette, J., Bissonnette, N., Talbot, G., Chouinard, P. Y., & Ibeagha-Awemu, E. M. (2017). Impact of *Saccharomyces cerevisiae* boulardii CNCMI-1079 and *Lactobacillus acidophilus* BT1386 on total lactobacilli population in the gastrointestinal tract and colon histomorphology of Holstein dairy calves. *Animal Feed Science and Technology*, 234, 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.08.019>
- Fomenky, B. E., Chiquette, J., Lessard, M., Bissonnette, N., Talbot, G., Chouinard, Y. P., & Ibeagha-Awemu, E. M. (2018). *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* CNCM

- I-1079 and *Lactobacillus acidophilus* BT1386 influence innate immune response and serum levels of acute-phase proteins during weaning in Holstein calves. *Canadian Journal of Animal Science*, 98(3), 576–588.
- Francisco, S. F. A., & Quigley, J. D. (1993). Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *American Journal of Veterinary Research*, 54, 1051.
- Frizzo, L. S., Soto, L. P., Zbrun, M. V, Bertozzi, E., Sequeira, G., Armesto, R. R., & Rosmini, M. R. (2010). Lactic acid bacteria to improve growth performance in young calves fed milk replacer and spray-dried whey powder. *Animal Feed Science and Technology*, 157(3–4), 159–167.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of Applied Bacteriology*, 66(5), 365–378.
- Galip, N. (2006). Effect of supplemental yeast culture and sodium bicarbonate on ruminal fermentation and blood variables in rams. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(11-12), 446–452.
- Galvão, K. N., Santos, J. E. P., Coscioni, A., Villaseñor, M., Sisco, W. M., & Anna Catharina B. Berge. (2005). Effect of feeding live yeast products to calves with failure of passive transfer on performance and patterns of antibiotic resistance in fecal *Escherichia coli*. *Reproduction Nutrition Development*, 45(4), 427–440. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005040>
- Garcia-Hernandez, V., Quiros, M., & Nusrat, A. (2017). Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1397(1), 66–79.

- Gazete, R. (2006). Yem katkıları ve premikslerin üretimi, ithalatı, ihracatı, satışı ve kullanımı hakkında tebliğde değişiklik yapılmasına dair tebliğ. *Tarım ve Köyişleri Bakanlığından*, 21.
- Gill, H. S., Shu, Q., Lin, H., Rutherford, K. J., & Cross, M. L. (2001). Protection against translocating *Salmonella typhimurium* infection in mice by feeding the immuno-enhancing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* strain HN001. *Medical Microbiology and Immunology*, 190, 97–104.
- Godden, S. (2008). Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(1), 19–39.
- Görgülü, M., Güney, O., Torun, O., Özuyanık, O., & Kutlu, H. (2003). An alternative feeding system for dairy goats: Effects of free-choice feeding on milk yield and milk composition of lactating suckling Damascus goats. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 12(1).
- Görgülü, M., Öngel, E., Yurtseven, S., Kutlu, H. R., & Sıta, A. (2001). Effect of probiotic on growing performance and health of calves. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 6(7), 651–654.
- Green-Johnson, J. M. (2012). Immunological responses to gut bacteria. *Journal of AOAC International*, 95(1), 35–49.
- Grimshaw, W. T., Colman, P. J., & Petrie, L. (1987). Efficacy of sulbactam-ampicillin in the treatment of neonatal calf diarrhoea. *The Veterinary Record*, 121(8), 162–166.
- Güçlü, B. K., & Kara, K. (2009). Ruminant beslemede alternatif yem katkı maddelerinin kullanımı: 1. probiyotik, prebiyotik ve enzim. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 65–75.
- Günther, K. (1990). Lebende Hefekulturen als zusatzstoff in der Milchviehfütterung. *Kraftfutter*, 4, 168–172.

- Halasz, A., & Laszlity, R. (1991). *Use of Yeast biomass in food production* (pp. 23–41). Boston.
- Hart, A. L., Lammers, K., Brigidi, P., Vitali, B., Rizzello, F., Gionchetti, P., Campieri, M., Kamm, M. A., Knight, S. C., & Stagg, A. J. (2004). Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*, 53(11), 1602–1609.
- Hassan, A. A., Salem, A. Z. M., Kholif, A. E., Samir, M., Yacout, M. H., Hafsa, S. H. A., Mendoza, G. D., Elghandour, M. M. Y., Ayala, M., & López, S. (2016). Performance of crossbred dairy Friesian calves fed two levels of *Saccharomyces cerevisiae*: intake, digestion, ruminal fermentation, blood parameters and faecal pathogenic bacteria. *The Journal of Agricultural Science*, 154(8), 1488–1498.
- He, Z. X., Ferlisi, B., Eckert, E., Brown, H. E., Aguilar, A., & Steele, M. A. (2017). Supplementing a yeast probiotic to pre-weaning Holstein calves: Feed intake, growth and fecal biomarkers of gut health. *Animal Feed Science and Technology*, 226, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.02.010>
- Heath, S. E., Naylor, J. M., Guedo, B. L., Petrie, L., Rousseaux, C. G., & Radostits, O. M. (1989). The effects of feeding milk to diarrheic calves supplemented with oral electrolytes. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 53(4), 477–485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2590876>
- Heinrichs, A. J., Jones, C. M., Elizondo-Salazar, J. A., & Terrill, S. J. (2009). Effects of a prebiotic supplement on health of neonatal dairy calves. *Livestock Science*, 125(2–3), 149–154. <https://doi.org/10.1016/J.LIVSCI.2009.04.003>
- Heinrichs, A. J., & Lesmeister, K. E. (2005). Rumen development in the dairy calf. *Calf and Heifer Rearing: Principles of Rearing the Modern Dairy Heifer from Calf to*

- Calving. 60th University of Nottingham Easter School in Agricultural Science, Nottingham, UK. 23rd-24th March, 2004, 53–65.
- Hillal, H., El-Sayaad, G., & Abdella, M. (2011). Effect of growth promoters (probiotics) supplementation on performance, rumen activity and some blood constituents in growing lambs. *Archives Animal Breeding*, 54(6), 607–617.
- Hosoi, T., Hirose, R., Saegusa, S., Ametani, A., Kiuchi, K., & Kaminogawa, S. (2003). Cytokine responses of human intestinal epithelial-like Caco-2 cells to the nonpathogenic bacterium *Bacillus subtilis* (natto). *International Journal of Food Microbiology*, 82(3), 255–264. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(02\)00311-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(02)00311-2)
- Houston, D. M., & Radostits, O. M. (2000). The clinical examination. *Veterinary Clinical Examination and Diagnosis*, 91–124.
- Hussein, A. (2014). Effect of biological additives on growth indices and physiological responses of weaned Najdi ram lambs. *J. Exp. Biol. Agric. Sci*, 2, 6.
- Iemoli, E., Trabattoni, D., Parisotto, S., Borgonovo, L., Toscano, M., Rizzardini, G., Clerici, M., Ricci, E., Fusi, A., & De Vecchi, E. (2012). Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46, S33–S40.
- Islam, S., & Ahmed, M. B. (2005). Causes and Consequences of Calf Mortality in a Dairy Farm of Bangladesh. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 4(2), 260–264. <https://www.researchgate.net/publication/26591013>
- Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 444s-450s.
- Iwańska, S., Strusińska, D., & Zalewski, W. (1999). The effect of *Saccharomyces cerevisiae* 1026 used alone or with vitamin-mineral premix on biochemical

- parameters of blood and milk in dairy cows. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47(1), 53–63.
- Iwańska, S., Strusińska, D., Zalewski, W., & Opalka, A. (1999). The effect of *Saccharomyces cerevisiae* 1026 used alone or with vitamin-mineral premix on milk yield and milk composition in dairy cows. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47(1), 41–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213928>
- Izzo, M. M., Kirkland, P. D., Mohler, V. L., Perkins, N. R., Gunn, A. A., & House, J. K. (2011). Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Australian Veterinary Journal*, 89(5), 167–173. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.2011.00692.X>
- Jayappa, H., Davis, R., Dierks, L., Sweeney, D., & Wasmoen, T. (2008). Demonstration of passive protection in neonatal calves against colibacillosis following immunization of pregnant heifers at 3 months of gestation. *Veterinary Therapeutics*, 9(4), 283–289.
- Joint, F. A. O. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Ref Type Report. [Http://Www.who.int/Foodsafety/Publications/Fs_management/En/Probiotics. Pdf](http://www.who.int/Foodsafety/Publications/Fs_management/En/Probiotics.Pdf).
- Jones, S. E., & Versalovic, J. (2009). Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*, 9(1), 1–9.
- Kabir, S. M. L., Rahman, M. M., Rahman, M. B., Rahman, M. M., & Ahmed, S. U. (2004). The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers. *Int. J. Poult. Sci*, 3(5), 361–364.
- Kanak, E. K., & Yılmaz, S. Ö. (2019). Probiotic Yeasts and the Role of Yeasts in Probiotic Foods. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7(9), 1268–1274.

- Kantautaitė, J., Oberauskas, V., Sutkeviciene, R., & Sederevicius, A. (2006). The effect of probiotic strains of *Lactobacillus* on the microbiological parameters in the faeces of neonate calves. *Veterinarija Ir Zootechnika*, 36, 58.
- Karaayvaz, B. K., & Alçiçek, A. (1999). Süt İneklerinin Beslenmesinde Probiyotik Kullanımı. *Uluslararası Hayvancılık Kongresi, İzmir*, 233–236.
- Karademir, G., & Karademir, B. (2003). Yem katkı maddesi olarak kullanılan biyoteknolojik ürünler. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 43(1), 61–74.
- Karayağız, İ., & Bülbül, T. (2014). Ruminantlarda verim performansı üzerine etkili yem katkı maddeleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 9(2).
- Kayıkçı, C., Gençcelep, M., Karasu, A., Özkan, C., Aslan, L., & Sancak, T. (2023). Arthritis ve Omfalitisli Buzağılarda Serum İmmünoglobulin ve Nitrik Oksit Seviyeleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 1–5. <https://doi.org/10.47027/duvetfd.1201969>
- Kim, M. K., Lee, H. G., Park, J. A., Kang, S. K., & Choi, Y. J. (2011). Effect of feeding direct-fed microbial as an alternative to antibiotics for the prophylaxis of calf diarrhea in Holstein calves. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 24(5), 643–649. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10322>
- Kirk, J. H. (2005). Colostrum: The key to control of early calfhood diseases and death loss. *Arkansas Agriculture Newsletters*, 13(9).
- Knowles, T. G., Edwards, J. E., Bazeley, K. J., Brown, S. N., Butterworth, A., & Warriss, P. D. (2000). Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record*, 147(21), 593–598. <https://doi.org/10.1136/vr.147.21.593>

- Krehbiel, C. R., Rust, S. R., Zhang, G., & Gilliland, S. E. (2003). Bacterial direct-fed microbials in ruminant diets: Performance response and mode of action. *Journal of Animal Science*, 81(14_suppl_2), E120–E132.
- Kuebutornye, F. K. A., Abarike, E. D., Lu, Y., Hlordzi, V., Sakyi, M. E., Afriyie, G., Wang, Z., Li, Y., & Xie, C. X. (2020). Mechanisms and the role of probiotic *Bacillus* in mitigating fish pathogens in aquaculture. *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(3), 819–841. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00754-y>
- Küllük, E., & Dalgın, D. (2021). Veteriner sahada güncel mikrobiyota kavramı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(1), 77–88.
- Kum, C., & Sekkin, S. (2012). Alternative approaches to antibiotics. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 3(3), 84–116.
- Kutlu, H. R., & Özen, N. (2009). Hayvan beslemede son gelişmeler. VI. *Ulusal Zootekni Bilimsel Kongresi*, 24–27.
- Kutlu, H. R., & Şahin, A. (2017). Kanatlı beslemede güncel çalışmalar ve gelecek için öneriler. *Hayvansal Üretim*, 58(2), 66–79.
- Lee, J.-S., Kacem, N., Kim, W.-S., Peng, D. Q., Kim, Y.-J., Joung, Y.-G., Lee, C., & Lee, H.-G. (2019). Effect of *Saccharomyces boulardii* supplementation on performance and physiological traits of holstein calves under heat stress conditions. *Animals*, 9(8), 510.
- Lesmeister, K. E., Heinrichs, A. J., & Gabler, M. T. (2004). Effects of Supplemental Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) Culture on Rumen Development, Growth Characteristics, and Blood Parameters in Neonatal Dairy Calves. *Journal of Dairy Science*, 87(6), 1832–1839. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73340-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73340-8)
- Löhnert, H. J., Ochrimenko, W. I., Sünder, A., & Lüdke, H. (2001). Influence of living yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) on the rearing of calves. *Vitamine Und*

- Zusatzstoffe in Der Ernährung von Mensch Und Tier. 8. Symposium, 26. Und 27. September, 2001, Jena/Thüringen, Germany, 497–500.*
- López Carriches, C., Martínez González, J. M., & Donado Rodríguez, M. (2006). *Variations of interleukin-6 after surgical removal of lower third molars.*
- Lorenz, I., Fagan, J., & More, S. J. (2011). Calf health from birth to weaning. II. Management of diarrhoea in pre-weaned calves. *Irish Veterinary Journal*, 64(1), 9. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-64-9>
- Lu, Q., Niu, J., Wu, Y., & Zhang, W. (2022). Effects of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* on growth, incidence of diarrhea, serum immunoglobulins, and rectal microbiota of suckling dairy calves. *Livestock Science*, 258, 104875.
- Magalhães, V. J. A., Susca, F., Lima, F. S., Branco, A. F., Yoon, I., & Santos, J. E. P. (2008). Effect of Feeding Yeast Culture on Performance, Health, and Immunocompetence of Dairy Calves. *Journal of Dairy Science*, 91(4), 1497–1509. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0582>
- Mahmoud, M. M., Youssef, I. M. I., Abd El-Tawab, M. M., Bakr, H. A., Eissa, N. A., Hassan, M. S., Giadinis, N. D., Milewski, S., Baumgartner, W., & Sobiech, P. (2020). Influence of probiotic and yeast culture supplementation on selected biochemical and immunological parameters of growing lambs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23(1), 5–12.
- Mansoor, S. (2015). Nutrition education curriculum for training physicians in medical colleges of Pakistan. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 65(3), 382–385.
- Martin, S. A., & Nisbet, D. J. (1992). Effect of direct-fed microbials on rumen microbial fermentation. *Journal of Dairy Science*, 75(6), 1736–1744.
- Matsuguchi, T., Takagi, A., Matsuzaki, T., Nagaoka, M., Ishikawa, K., Yokokura, T., & Yoshikai, Y. (2003). Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong

- tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. *Clinical and Vaccine Immunology*, 10(2), 259–266.
- McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(18), 2202.
- Mcghee, J. R., & Fujihashi, K. (2012). Inside the Mucosal Immune System. *PLoS Biol*, 10(9), 1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001397>
- McIntosh, F. M., Williams, P., Losa, R., Wallace, R. J., Beever, D. A., & Newbold, C. J. (2003). Effects of essential oils on ruminal microorganisms and their protein metabolism. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(8), 5011–5014.
- Medellin-Pena, M. J., Wang, H., Johnson, R., Anand, S., & Griffiths, M. W. (2007). Probiotics affect virulence-related gene expression in *Escherichia coli* O157: H7. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(13), 4259–4267.
- Mee, J. F. (2008). Managing the calf at calving time. *American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings*, 46–53.
- Meganck, V., Hoflack, G., & Opsomer, G. (2014). Advances in prevention and therapy of neonatal dairy calf diarrhoea: A systematical review with emphasis on colostrum management and fluid therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1). <https://doi.org/10.1186/S13028-014-0075-X>
- Milewski, S., & Sobiech, P. (2009). Effect of dietary supplementation with *Saccharomyces cerevisiae* dried yeast on milk yield, blood biochemical and haematological indices in ewes. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 53(4), 753–758.
- Moallem, U., Werner, D., Lehrer, H., Zachut, M., Livshitz, L., Yakoby, S., & Shamay, A. (2010). Long-term effects of ad libitum whole milk prior to weaning and prepubertal protein supplementation on skeletal growth rate and first-lactation milk

- production. *Journal of Dairy Science*, 93(6), 2639–2650.
<https://doi.org/10.3168/JDS.2009-3007>
- Mohri, M., Sharifi, K., & Eidi, S. (2007). Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. *Research in Veterinary Science*, 83(1), 30–39.
- Mokhber-Dezfouli, M. R., Tajik, P., Bolourchi, M., & Mahmoudzadeh, H. (2007). Effects of probiotics supplementation in daily milk intake of newborn calves on body weight gain, body height, diarrhea occurrence and health condition. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 10(18), 3136–3140.
- Molloy, M. J., Bouladoux, N., & Belkaid, Y. (2012). Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Seminars in Immunology*, 24(1), 58–66.
- Nayak, S. K. (2011). *Biology of eukaryotic probiotics*. MT Liong, ed. *Probiotic biology, genetics and health aspects*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Naylor, J. M. (1989). A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 30(7), 577–580.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17423372>
- Niewold, T. A. (2007). The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poultry Science*, 86(4), 605–609.
- Nursoy, H., & Baytok, E. (2003). Ekmek mayasının (*Saccharomyces cerevisiae*) süt ineği rasyonlarında kullanılmasının süt verimi, bazı rumen sıvısı parametreleri ve kan metabolitleri üzerine etkisi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27(1), 7–13.

- O'Bryan, C. A., Pak, D., Crandall, P. G., Lee, S. O., & Ricke, S. C. (2013). The role of prebiotics and probiotics in human health. *J Prob Health*, 1(108), 2.
- Ogunremi, O. R., Agrawal, R., & Sanni, A. I. (2015). Development of cereal-based functional food using cereal-mix substrate fermented with probiotic strain–*Pichia kudriavzevii* OG 32. *Food Science & Nutrition*, 3(6), 486–494.
- Oğuz, F. K., Buğdaycı, K. E., & Oğuz, M. N. (2015). The effects of yeast culture products on fattening performance, rumen papilla morphology, some blood and rumen fluid parameters in Saanen male kids. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(4), 455–461.
- Onifade, A. A., Obiyan, R. I., Onipede, E., Adejumo, D. O., Abu, O. A., & Babatunde, G. M. (1999). Assessment of the effects of supplementing rabbit diets with a culture of *Saccharomyces cerevisiae* using growth performance, blood composition and clinical enzyme activities. *Animal Feed Science and Technology*, 77(1–2), 25–32.
- Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E. (2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications: Proceedings of the Seventh Symposium on Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications, 1–5 September 2002, Egmond Aan Zee, the Netherlands*, 279–289.
- Ouwehand, A., & Vesterlund, S. (2003). Health aspects of probiotics. *IDrugs: The Investigational Drugs Journal*, 6(6), 573–580.
- Özcan, B. D., & Ayaşan, T. (2009). Biotechnology Applications in Animal Nutrition. *Journal of Poultry Research*, 8(1), 58–63.
- Öztürk, H. (2003). *In-vitro-Studien zum Einfluss von Topinamburmehl und Saccharomyces boulardii auf den mikrobiellen Vormagenstoffwechsel*. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss., 2003.

- Öztürk, H. (2008). Ruminant beslemesinde probiyotik mayalar. *Veteriner Hekimler Derneği Derg*, 79(3), 37–42.
- Pacheco, M. T. B., Caballero-Cordoba, G. M., & Sgarbieri, V. C. (1997). Composition and nutritive value of yeast biomass and yeast protein concentrates. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 43(6), 601–612.
- Panousis, N., Siachos, N., Kitkas, G., Kalaitzakis, E., Kritsepi-Konstantinou, M., & Valergakis, G. E. (2018). Hematology reference intervals for neonatal Holstein calves. *Research in Veterinary Science*, 118, 1–10.
- Pekcan, M., Fidanci, U. R., Yuceer, B., & Ozbeyaz, C. (2013). Estimation of passive immunity in newborn calves with routine clinical chemistry measurements. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60(2), 85–88.
- Piccione, G., Casella, S., Pennisi, P., Giannetto, C., Costa, A., & Caola, G. (2010). Monitoring of physiological and blood parameters during perinatal and neonatal period in calves. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 62, 1–12.
- Poulsen, K. P., & McGuirk, S. M. (2009). Respiratory Disease of the Bovine Neonate. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 121–137. <https://doi.org/10.1016/J.CVFA.2008.10.007>
- Putnam, D. E., Schwab, C. G., Socha, M. T., Whitehouse, N. L., Kierstead, N. A., & Garthwaite, B. D. (1997). Effect of yeast culture in the diets of early lactation dairy cows on ruminal fermentation and passage of nitrogen fractions and amino acids to the small intestine. *Journal of Dairy Science*, 80(2), 374–384.
- Quevedo, D. A. C., Lourenço, M. L. G., Bolaños, C. A. D., Takahira, R. K., Oba, E., Alfonso, A., & Chiacchio, S. B. (2019). Association between heart rate, heart rate variability, cortisol, glucose and electrolytes in healthy newborn calves. *Arquivo*

- Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 71(6), 1922–1928.
<https://doi.org/10.1590/1678-4162-10461>
- Quezada-Mendoza, V. C., Heinrichs, A. J., & Jones, C. M. (2011). *The effects of a prebiotic supplement (Prebio Support) on fecal and salivary IgA in neonatal dairy calves*. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.07.015>
- Quigley, J. (2011). Direct-fed microbials (probiotics) in calf diets. *Bov. Alliance Manag. Nutr*, 1–4.
- Raghebian, M., Babaei Yazdi, A., Dabiri, N., Hajimohammadi, A., Hatami, P., Raghebian, A., Shomeyzi, J., & Bahrani, M. J. (2016). Effect of different levels of live yeast in a high concentrate diet on performance, blood constituents and immune system status of Zandi lambs. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 6(4), 833–840.
- Rajkowska, K., & Kunicka-Styczyńska, A. (2010). Probiotic properties of yeasts isolated from chicken feces and kefir. *Polish Journal of Microbiology*, 59(4), 257.
- Rajput, I. R., Li, L. Y., Xin, X., Wu, B. B., Juan, Z. L., Cui, Z. W., Yu, D. Y., & Li, W. F. (2013). Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus subtilis* B10 on intestinal ultrastructure modulation and mucosal immunity development mechanism in broiler chickens. *Poultry Science*, 92(4), 956–965.
- Razzaque, M. A., Al-Mutawa, T., Abbas, S., & Bedair, M. (2009). Performance of pre-weaned dairy calves under hot arid environment: effects of immunoglobulins and age on diseases and mortality. *American Journal of Applied Sciences*, 6(11), 1885.
- Roadknight, N. W., Courtman, N. F., Mansell, P. D., Jongman, E. C., Loh, Z. A., & Fisher, A. D. (2021). Biochemistry and hematology reference intervals for neonatal dairy calves aged 5-12 days. *Veterinary Clinical Pathology*, 50(2), 278–286.

- Roberfroid, M. B. (2000). Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(6), 1682S-1687S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1682S>
- Romeo, J., Nova, E., Wärnberg, J., Gómez-Martínez, S., Ligia, L. E. D., & Marcos, A. (2010). Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutricion Hospitalaria*, 25(3), 341–349.
- Roth-Maier, D. A. (1979). Bierhefe--ein aktuelles Futtermittel? *Tierzuchter*.
- Saegusa, S., Totsuka, M., Kaminogawa, S., & Hosoi, T. (2004). *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* induce interleukin-8 production from intestinal epithelial-like Caco-2 cells in the presence of butyric acid. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 41(3), 227–235.
- Salminen, S., Isolauri, E., & Salminen, E. (1996). Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 70, 347–358.
- Sarıca, Ş. (1999). Kanatlı hayvan beslemede probiyotik kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 39(1), 105–112.
- Schierano, G., Bassi, F., Gassino, G., Mareschi, K., Bellone, G., & Preti, G. (2000). Cytokine production and bone remodeling in patients wearing overdentures on oral implants. *Journal of Dental Research*, 79(9), 1675–1682.
- Schierano, G., Bellone, G., Cassarino, E., Pagano, M., Preti, G., & Emanuelli, G. (2003). Transforming growth factor- β and interleukin 10 in oral implant sites in humans. *Journal of Dental Research*, 82(6), 428–432.
- Schneider, R., Rosmini, M., Ehrmann, M., & Vogel, R. (2004). Identificación de bacterias lácticas componentes de la microbiota típica de los terneros criados en condiciones artificiales. *Revista FAVE—Ciencias Veterinarias*, 3(1–2), 7–15.

- Seo, J. K., Kim, S.-W., Kim, M. H., Upadhaya, S. D., Kam, D. K., & Ha, J. K. (2010). Direct-fed microbials for ruminant animals. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 23(12), 1657–1667.
- Shortt, C. (1999). The probiotic century: historical and current perspectives. *Trends in Food Science & Technology*, 10(12), 411–417.
- Shu, Q., & Gill, H. S. (2002). Immune protection mediated by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (DR20TM) against *Escherichia coli* O157: H7 infection in mice. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 34(1), 59–64.
- Silva, B. T., Henklein, A., de Sousa Marques, R., de Oliveira, P. L., Leite, S. B. P., Fontes, S. M., Novo, C. C. B., dos Reis, J. F., & Gomes, V. (2016). *Vital parameters of Holstein calves from birth to weaning*.
- Smith, D. R. (2012). Field disease diagnostic investigation of neonatal calf diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 28(3), 465–481. <https://doi.org/10.1016/J.CVFA.2012.07.010>
- Stein, D. R., Allen, D. T., Perry, E. B., Bruner, J. C., Gates, K. W., Rehberger, T. G., Mertz, K., Jones, D., & Spicer, L. J. (2006). Effects of feeding propionibacteria to dairy cows on milk yield, milk components, and reproduction. *Journal of Dairy Science*, 89(1), 111–125.
- Steiner, T. (2006). *Managing gut health: natural growth promoters as a key to animal performance*. Nottingham university press.
- Swartz, D. L., Muller, L. D., Rogers, G. W., & Varga, G. A. (1994). Effect of yeast cultures on performance of lactating dairy cows: a field study. *Journal of Dairy Science*, 77(10), 3073–3080.
- Szenci, O. (2003). Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves: a review. *CABI Reviews*, 2003, 8-pp.

- Thomas, C. M., & Versalovic, J. (2010). Probiotics-host communication: modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*, 1(3), 148–163.
- Tok, E., & Aslım, B. (2007). Probiyotik olarak kullanılan bazı laktik asit bakterilerinin kolesterol asimilasyonu ve safra tuzları dekonjugasyonundaki rolleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 37(1), 62–68.
- Tokgöz, B. S., Özdemir, R., Turut, N., Mirioğlu, M., İnce, H., Mahanoğlu, B., Yoldaş, A., & Tuzcu, N. (2013). Adana Bölgesinde görülen neonatal buzağı enfeksiyonlarının morbidite ve mortaliteleri ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *AVKAE Derg*, 3(1), 7–14.
- Topal, O., & Batmaz, H. (2020). Early clinical predictors of diarrhea in the first fifteen days in dairy calves and their relationship with passive transfer status. *Medycyna Weterynaryjna*, 76(05), 296–301. <https://doi.org/10.21521/MW.6399>
- Tóthová, C., Nagy, O., Kováč, G., & Nagyová, V. (2016). Changes in the concentrations of serum proteins in calves during the first month of life. *Journal of Applied Animal Research*, 44(1), 338–346.
- Trckova, M., Faldyna, M., Alexa, P., Zajacova, Z. S., Gopfert, E., Kumprechtova, D., Auclair, E., & D’Inca, R. (2014). The effects of live yeast *Saccharomyces cerevisiae* on postweaning diarrhea, immune response, and growth performance in weaned piglets. *Journal of Animal Science*, 92(2), 767–774.
- Trotta, F., Caldini, G., Dominici, L., Federici, E., Tofalo, R., Schirone, M., Corsetti, A., Suzzi, G., & Cenci, G. (2012). Food borne yeasts as DNA-bioprotective agents against model genotoxins. *International Journal of Food Microbiology*, 153(3), 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.009>
- Uetake, K. (2013). Newborn calf welfare: A review focusing on mortality rates. *Animal Science Journal*, 84(2), 101–105. <https://doi.org/10.1111/ASJ.12019>

- Ülger, İ., Beyzi, S. B., Kaliber, M., & Konca, Y. (2016). Kanatlı Sektöründe Probiyotiklerin Etkinliği ve Geleceği. *Tavukçuluk Araştırma Dergisi*, 12(2), 7–12.
- Uygur, A. M., & Alçiçek, A. (2005). Probiyotikler ve süt sığırlarının beslenmesinde kullanımı. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 15(1), 73–83.
- Vanbelle, M., Teller, E., & Focant, M. (1990). Probiotics in animal nutrition: a review. *Archives of Animal Nutrition*, 40(7), 543–567.
- Verstegen, M. W. A., & Williams, B. A. (2002). Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals. *Animal Biotechnology*, 13(1), 113–127.
- Villot, C., Chen, Y., Pedgerachny, K., Chaucheyras-Durand, F., Chevaux, E., Skidmore, A., Guan, L. L., & Steele, M. A. (2020). Early supplementation of *Saccharomyces cerevisiae* boulardii CNCM I-1079 in newborn dairy calves increases IgA production in the intestine at 1 week of age. *Journal of Dairy Science*, 103(9), 8615–8628.
- Waldner, C. L., & Rosengren, L. B. (2009). Factors associated with serum immunoglobulin levels in beef calves from Alberta and Saskatchewan and association between passive transfer and health outcomes. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(3), 275.
- Walker, P. G., Constable, P. D., Morin, D. E., Drackley, J. K., Foreman, J. H., & Thurmon, J. C. (1998a). A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 62(3), 205.
- Walker, P. G., Constable, P. D., Morin, D. E., Drackley, J. K., Foreman, J. H., & Thurmon, J. C. (1998b). A reliable, practical, and economical protocol for inducing diarrhea and severe dehydration in the neonatal calf. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 62(3), 205–213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684050>

- Wittum, T. E., Salman, M. D., Odde, K. G., Mortimer, R. G., & King, M. E. (1993). Causes and costs of calf mortality in Colorado beef herds participating in the National Animal Health Monitoring System. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(2), 232–236. <https://europepmc.org/article/med/8407482>
- Wohlt, J. E., Finkelstein, A. D., & Chung, C. H. (1991). Yeast culture to improve intake, nutrient digestibility, and performance by dairy cattle during early lactation. *Journal of Dairy Science*, 74(4), 1395–1400.
- Woof, J. M., & Kerr, M. A. (2006). The function of immunoglobulin A in immunity. *The Journal of Pathology*, 208(2), 270–282. <https://doi.org/10.1002/path.1877>
- Wu, Y., Nie, C., Xu, C., Luo, R., Chen, H., Niu, J., Bai, X., & Zhang, W. (2022). Effects of dietary supplementation with multispecies probiotics on intestinal epithelial development and growth performance of neonatal calves challenged with *Escherichia coli* K99. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 102(10), 4373–4383. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11791>
- Yıbar, A., & Soyutemiz, E. (2013). Gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve muhtemel kalıntı riski. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(1), 97–104.
- Zarcu, S., Cernescu, H., & Knop, R. (2008). Colostral immunity in newborn calf: methods for improvement of immunoglobulins absorption. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară*, 41, 195–202.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Muhammed Sertaç EROĞLU	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%1	% 15
II. Genel Bilgiler	%8	% 35
III. Materyal ve Metod	%17	% 35
IV. Bulgular	%7	% 15
V. Tartışma	%3	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.		

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : 75296309-050.01.04-E.2000192795
Konu : HADYEK Kararı.

06.08.2020

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 24.07.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000183302 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazımız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 28.07.2020 tarihli ve 8 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 126 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi proje çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğünde (Deney Hayvanı Üretici/Kullanıcı/Tedarikçi Kuruluşlara Mahsus Çalışma İzni Belgeli) yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nın Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 28.07.2020

TOPLANTI SAYISI : 8

KARAR N0 126: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Başak HANEDAN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğünde (Deney Hayvanı Üretici/Kullanıcı/Tedarikçi Kuruluşlara Mahsus Çalışma İzni Belgesi) yürütülecek olan **“Saccharomyces boulardii Verilen Yeni Doğan Buzagalarda Klinik, Hematolojik, Biyokimyasal ve IgG ve Sekretorik IgA Parametrelerinin Araştırılması”** isimli doktora tezi proje çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 24.07.2020 tarihli ve 36643897-000-E.2000183302 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tezi proje çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

EK-3. DİĞER FORMLAR



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü

Sayı : 43216829-000-E.2000175894

14.07.2020

Konu : Doç.Dr. Başak HANEDAN
Çalışma İzni Hk.

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 07.07.2020 Tarih ve 36643897-000-E.2000170366 Sayılı Belge

İlgili kayıtlı yazınız müdürlüğümüzce incelenmiş olup, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hasatlıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç.Dr. Başak HANEDAN'ın GHUAM birimlerinde çalışmasında herhangi sakınca görülmemiştir. Fakat çalışmaya başlanılabilmesi için çalışmanın bir projeye ait olma şartı aranacaktır.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim

Prof.Dr. Mustafa YAPRAK
Merkez Müdürü



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı
Veteriner Hekimliği Temel Bilimleri Bölümü
Başkanlığı
Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı Başkanlığı

Sayı : 36643897-000-E.2000176113
Konu : İzin Talebi

14.07.2020

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim dalmız öğretim üyelerinden Doç.Dr. Başak Hanedan'ın danışmanlığını yaptığı
Ars. Gör. Sertac Eroğlu'nun tezinin biyokimyasal analizlerinin anabilim Dalımız
Laboratuvarında Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR yürütücülüğünde yapılması uygun
görölmüştür.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

