



Rotavirus ile Mono- ya da Ko-Enfekte Buzağılarda Bağırsak Geçirgenliğinin Bir Adım Öncesinde Serum Zonulin Seviyeleri ile Dışkı Skorlarının Yansımaları Rotavirus ile Enfekte Buzağılarda Bağırsak Geçirgenliği

Deniz ALIÇ URAL¹ ✉

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sultanhisar Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Aydın/Türkiye

◆ **Geliş Tarihi/Received:** 18.02.2025

◆ **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.03.2025

◆ **Yayın Tarihi/Published:** 30.06.2025

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Aliç Ural D. Rotavirus ile Mono- ya da Ko-Enfekte Buzağılarda Bağırsak Geçirgenliğinin Bir Adım Öncesinde Serum Zonulin Seviyeleri ile Dışkı Skorlarının Yansımaları Rotavirus ile Enfekte Buzağılarda Bağırsak Geçirgenliği. Bozok Vet Sci (2025) 6, (1):16-21.

Özet: Rotavirüs kaynaklı ishallerde artmış olan intestinal permeabilite olası patogenezis mekanizmalarından birisi olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte insan ve fare modellerinde, rotavirüslerin oluşturduğu ishalin seyri esnasında intestinal permeabiliteyi etkilemediği ya da azalttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada özel bir Holstein buzağı işletmesinde rotavirüs ile mono-enfekte 10 ishalli (3 erkek, 7 dişi; 1-17 günlük), rotavirüs ile diğer etmenlerle [n=2 buzağıda giardiasis ve cryptosporidiosis, n=3 buzağıda giardiasis ve n=3 buzağıda *Escherichia coli* K99] ko-enfekte 8 buzağı (2-24 günlük, 4 dişi, 4 erkek) ve diğer 7 sağlıklı (1-18 günlük; 5 dişi, 2 erkek) olmak üzere toplamda 25 buzağıda bağırsak geçirgenliğinin zonulin seviyelerinin tespiti ile araştırılması amaçlandı. Dışkı kıvamı 3'lü puantaj sistemi dahilinde değerlendirildiğinde mono-enfekte grupta 1-3 arası, ko-enfekte grupta 2 ile 3 bandında değişim tespit edildi. Gizli temizlik skorları açısından yapılan değerlendirmede mono-enfekte grupta 1 ile 2, ko-enfekte grupta 2 ile 3 arasında skorlar değişmekte idi. Ortalama $\pm$ standart hata serum zonulin seviyeleri (ng/mL) rotavirüs ile mono-enfekte buzağılarda 41.59 ± 6.41 , ko-enfekte buzağılarda 61.61 ± 12.42 olarak belirlenirken, kontrol grubuna (19.25 ± 6.41) göre anlamlı artışlar ($p=0.000$) görüldü. Sonuç olarak rotavirüs ile gerek mono-enfekte gerekse ko-enfekte buzağılarda zonulin seviyelerindeki artış, muhtemel intestinal permeabilite artışına işaret edebilir. Elde edilen bulgular gerek geçirgen bağırsak sendromunun teşhisine yönelik, gerekse sağaltım protokollerinde değişime neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, İntestinal Permeabilite, İshal, Rotavirüs, Zonulin

Detection of Serum Zonulin Levels in Association with Intestinal Permeability in Calves Mono- or Co-Infected with Rotavirus

Abstract: Increased intestinal permeability in rotavirus-induced diarrhea is shown as one of the possible mechanisms. However, it is also claimed by the opposing view that rotaviruses do not affect or reduce intestinal permeability during the course of diarrhea in human and mouse models. In this study, it was aimed to investigate intestinal permeability in a total of 25 calves, 10 with diarrhea (3 males, 7 females; 1-17 days old) mono-infected with rotavirus, 8 calves (2-24 days old, 4 females, 4 males) co-infected with rotavirus and other agents [n=2 calves with giardiasis and cryptosporidiosis, n=3 calves with giardiasis and n=3 calves with *Escherichia coli* K99] and 7 other healthy (1-18 days old; 5 females, 2 males) in a private calf farm. When stool consistency was evaluated within the 3-point scoring system, changes were detected between 1-3 in the mono-infected group and between 2 and 3 in the co-infected group. In the evaluation made in terms of latent cleanliness scores, the scores varied between 1 and 2 in the mono-infected group and between 2 and 3 in the co-infected group. Meant standard error serum zonulin levels (ng/mL) were 41.59 ± 6.41 in rotavirus mono-infected calves and 61.61 ± 12.42 among co-infected calves whereas showed statistically significant ($p=0.000$) increases in contrast to control group 19.25 ± 6.41). As a result, increased zonulin levels detected among both mono-infected and co-infected calves with rotavirus, might denote probably elevated intestinal permeability. Obtained results would thus change diagnosis of leaky gut syndrome and treatment protocols.

Keywords: Calf, Diarrhea, Intestinal Permeability, Rotavirus, Zonulin

1. Giriş

Rotavirüs enfeksiyonları, 5 yaş altı çocuklarda şiddetli, dehidrasyona yol açan gastroenteritin önde gelen nedenidir. Rotavirüs öncelikli olarak bağırsak enterositlerini enfekte etse de, ishalden sorumlu olan altta yatan mekanizmalar henüz çözülememiştir. Rotavirüs patogenezisinde yapısal olmayan protein 4 (NSP4) enterotoksin aktivitesi ve enterik sinir sistemi (ENS) aktivasyonu (1-3) dahil olmak üzere birden fazla mekanizma önerilmiştir. Bağırsak

geçirgenliğindeki değişiklikler ve dolayısıyla ishal mekanizması olarak ortaya çıkan potansiyel elektrolit ve su sızıntısı da in vivo olarak önerilmiş ve araştırılmıştır. Bu tür çalışmalar, rotavirüsün insanlarda (4-6) veya farelerde (7) ishal sırasında bağırsak geçirgenliğini değiştirmediğini gösterse de; bu, insanlarda yaygın enterik bakteriyel enfeksiyonlar sırasında gözlemlenen artan geçirgenlikle çelişmektedir (8,9).

Buzağı ishali yaygın olarak bildirilen bir hastalıktır ve sığır üreticileri için önemli bir ekonomik kayıp nedenidir. ABD süt sığırcılığı için 2007 Ulusal Hayvan Sağlığı İzleme Sistemi (NAHMS) (10), süttten kesilen buzağı ölümlerinin %57'sinin ishalden kaynaklandığını ve vakaların çoğunun 1 ayliktan küçük buzağılarda meydana geldiğini bildirmiştir. Sadece cryptosporidiosisli buzağılarda hayvan başına 40 Euro (11), yine buzağı ishali ve/veya ishale birlikte pnömonik olanlarda 242.000 dolara kadar çıkabilen ekonomik kayıplardan bahis edilmektedir (12).

Buzağı ishalinin hem enfeksiyöz (rotavirüs, koronavirüs, *E. coli* enfeksiyonu, cryptosporidiosis, giardiasis) hem de enfeksiyöz olmayan (kolostrum vb. faktörlerle, bakım ve beslenme hataları vb.) faktörlere atfedildiği düşünülmektedir (13,14). Bu hastalığın gelişiminde birden fazla enterik patojen rol oynar. Bazı durumlarda tek bir birincil patojen neden olabilse de, ishali buzağılarda sıklıkla eş enfeksiyon görülür. Her bir patojenin yaygınlığı ve hastalık insidansı çiftliklerin coğrafi konumuna, çiftlik yönetim uygulamalarına ve sürü büyüklüğüne göre değişebilir (13,14).

Sığır rotavirüsü, buzağı ishalinin birincil etiyolojik etkenidir. Virüs, *Reoviridae* familyasındaki *Rotavirus* cinsine aittir. Rotavirüs, 11 çift sarmallı RNA segmentine (16~21 kb) sahip zarfsız bir viryondur ve ısıya dayanıksızlığı ile geniş bir pH aralığında oldukça kararludur (15). Ara kapsid proteininin (VP6) antijenik ve genetik benzerliklerine göre yedi rotavirüs serogrubu (A'dan G'ye) vardır. A grubu rotavirüsler, evcil hayvanlarda rotaviral enfeksiyonun başlıca nedenidir (16). Çoğu Bovine Rotavirüs (%95) A grubuna aittir, ancak B ve C grubu rotavirüsler de saha vakalarında tanımlanmıştır (17,18).

Rotavirüs enfeksiyonu genellikle 1 ila 2 haftalık yaştaki buzağılarda ishale neden olur. Buzağılarda tükettiği süt, rotavirüsün geniş bir gastrointestinal pH seviyesi aralığında ve bağırsak epitel hücrelerinin enfeksiyonunda hayatta kalması için iyi bir ortam sağlayabilir (19). Bu durum, süttten kesilen buzağılarda buzağı ishali neden olma olasılığının daha yüksek olmasını açıklayabilir. Virüsün kuluçka süresi çok kısadır (12~24 saat) (16) ve etkilenen buzağılarda oldukça akut ishale neden olur. Enfekte olduktan sonra buzağılar dışkı yoluyla 5~7 gün boyunca büyük miktarda virüs yayar, böylece çevreyi kirletir ve virüsün işletmedeki diğer buzağılara bulaşmasına olanak tanır. Virüs, küçük bağırsak villuslarının epitel hücrelerinin sitoplazmasında çoğalır. Villuslardaki olgun enterositlerin yıkımı, hasarlı hücrelerden vazoaktif bileşenler tarafından enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve viral bir enterotoksin (örn. NSP4) salgılanması, rotavirüs enfeksiyonuyla teşvik edilen maldigestif/malabsorptif ishalden sorumludur. Viral enfeksiyon villus atrofisine neden olur ve genellikle ince bağırsağın kuyruk kısmını etkiler. İnsan ve hayvan rotavirüsleri (örneğin domuz, sığır, kedi ve köpek) arasındaki genetik yeniden düzenleme ile birlikte türler arası aktarıma

dair kanıtlar, zoonotik rotavirüsler hakkında endişelere yol açmıştır (20). Yukarıda sözü edilen literatür bilgileri ışığında bu araştırmanın çıkış noktası saha koşullarında rotavirüs ile mono- ya da ko-enfekte buzağılarda bağırsak geçirgenliğinin mevcut olup olmadığının belirlenmesidir. Bu amaçla alandaki soru serum zonulin seviyelerinin bu amaca yönelik literatür eksikliğini karşılayıp, karşılamayacağı olabilir. Nitekim çalışmanın amacı ile doğru orantılı olarak sağlıklı kontrol grubu buzağılara kıyasla rotavirüs enfeksiyonlarının serum zonulin seviyelerindeki değişime neden olabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur.

2. Materyal ve Metot

Mevcut bu çalışma Aydın İli, Nazilli İlçesinde mevcut özel bir Holştayn buzağı işletmesinde rotavirüs ile mono-enfekte 10 ishali (Grup I: 3 erkek, 7 dişi; 1-17 günlük, 37-55 kg), rotavirüs ile diğer etmenlerle [n=2 buzağıda giardiasis ve cryptosporidiosis, n=3 buzağıda giardiasis ve n=3 buzağıda *Escherichia coli* K99] ko-enfekte 8 buzağı (Grup II: 2-24 günlük, 4 dişi, 4 erkek, 36-58 kg) (şekil 1) ve diğer 7 sağlıklı (Grup III: 1-18 günlük; 5 dişi, 2 erkek, 43-61 kg) olmak üzere toplamda 25 buzağıda uygulandı. İshalin tespitine yönelik olarak kullanılan Vet Diagnostics (Çin) hızlı test kitleri (Şekil 1) ile gerçekleştirilen ön analizlerde herhangi başka bir bulaşıcı hastalık tespit edilemedi. Klinik muayene veteriner hekim kontrolünde dikkatle gerçekleştirilirken; solunum ile nabız frekansları tespit edilerek kayıt altına alındı. İshalin varlığının tespitine yönelik olarak dışkı kıvamı skorlandı. Tüm buzağılarda bireysel kulübelerinde barındırıldıkları tespit edildi. Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (HADYEK) Yerel Etik Kurulu'nun 64583101/2021/146 rapor numarası ile yürütülmüştür.

2.1. Serum Zonulin Tayini

Yazarın önceki tecrübeleri ve elde ettiği birikimleri değerlendirdiği çalışmalara ait metodolojik yaklaşımlarına benzer şekilde (21-27) Sandwich ELISA yöntemi ile (RDA Grup İstanbul), serum zonulin tayini yapıldı. Ticari test kitleri (My Biosource Bovine Zonulin Test Kitleri, A.B.D.) aracılığıyla önceden santrifüje edilmiş olan ve ayıklanmış serum örnekleri benzer metodoloji (21-27) ile işlendi.

2.2. Dışkı Kıvamının Belirlenmesi

Dışkı kıvamının belirlenmesi rotavirüsa ilişkin ishalin var olup, olmadığının tespitine yönelik olarak çalışmada yer aldı. Dışkı kıvamı 3'lü puanaj sisteminde [0-3 arası] [dışkı skoru 0 = normal kıvam, 1 = yarı şekillenmiş veya pasta benzeri, 2 = gevşek ve 3 = sulu dışkı] yorumlandı. Dışkı skoru ≥ 2 -3 olan buzağılar diyareik olarak değerlendirildi (28).

2.3. Gizli Temizlik Skorlaması

Skorlamalarda 0 [baldır ve vücut bütünüyle temiz, üzerlerinde alt bacaklarda herhangi bir dışkı ya yok ya da çok az], 1 [Buzağının kuyruk başı ve arka son bölümü dışkı ile

bulaşık/kirli], 2 [Kuyruk başı, arka son bölümü ve baldır ya da bacaklar dışkı ile bulaşık/kirli] ve 3 [Kuyruk başı, arka son bölümü ve baldır ile bacaklar dışkı ile bulaşık/kirli] olarak değerlendirmede bulunuldu. Gizli temizlik skorlama sistemi önceden tanımlandığı hali ile (29,30) değerlendirildi.

2.4. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler SPSS 29.0 (IBM, Amerika) kullanılarak gerçekleştirildi. Üç gruptaki (rotavirüsle monoenfekte, rotavirüsle koenfekte ve sağlıklı) zonulin düzeylerinin normalliği, Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılım göstermemesi üzerine parametrik olmayan yöntemler uygulandı. Üç grup arasındaki zonulin düzeylerini karşılaştırmak için, Kruskal-Wallis ANOVA testi ile gerçekleştirildi. Post-hoc çiftler halinde karşılaştırmalar, Dunn testi kullanılarak gerçekleştirildi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak çoklu karşılaştırmaları gerçekleştirmek için uygulandı.

Bu karşılaştırmalardan elde edilen p değerleri, Bonferroni yöntemi ile çoklu test için ayarlandı. Sonuçlar $p < 0,05$ 'te istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3. Bulgular

İşletmede sadece Holştayn buzağılar yer almakta idi. Dışkı kıvamı 3'lü puantaj sistemi dahilinde değerlendirildiğinde mono-enfekte grupta 1-3 arası değişim gözlemlenirken (Şekil 2), ko-enfekte grupta skorların 2 ile 3 bandında seyrettiği tespit edildi [dışkı skoru ≥ 2 -3 olan buzağılar diyareik (28)]. Sağlıklı kontrol grubunda dışkı skorları 0 idi. Gizli temizlik skorları açısından yapılan değerlendirmede mono-infekte grupta 1 ile 2, ko-infekte grupta 2 ile 3 arasında skorlar değişmekte idi. Tablo 1'de serum zonulin seviyeleri (ng/mL) ortalama $\pm$ standart hata gösterildiği üzere rotavirüs ile mono-infekte buzağılarda 41.59 ± 6.41 , ko-infekte buzağılarda 61.61 ± 12.42 olarak belirlenirken, kontrol grubuna) 19.25 ± 6.41 göre anlamlı farklar istatistiksel olarak belirgin şekilde saptandı ($p=0.000$) (Tablo 1, Şekil 3).

Tablo 1. Rotavirüs ile infekte ve sağlıklı buzağılarda serum zonulin seviyeleri (ng/mL)

Grup	Ortalama	Standart Sapma
Rotavirüs ile monoinfekte (n=10)	41.59 ^a	6.41
Rotavirüs ile ko-infekte (n=8)	61.61 ^b	12.42
Sağlıklı (n=7)	19.25 ^c	5.52

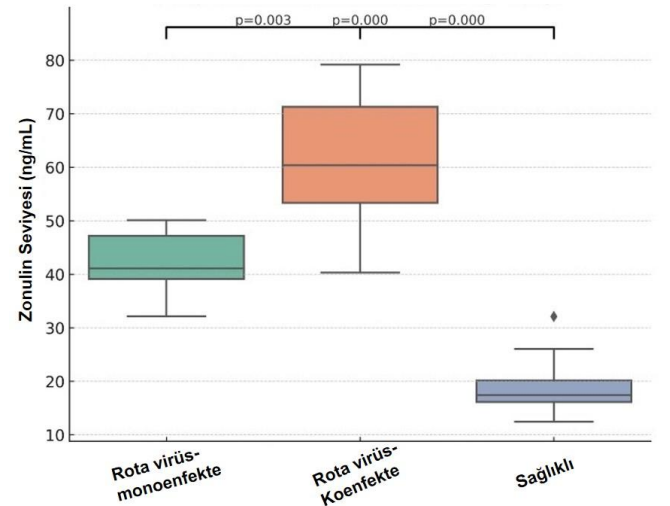
a,b,c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p=0.000$).



Şekil 1. Rotavirüs ile mono-enfekte buzağı (a) ve giardiasis ile cryptosporidiosis ile ko-enfeksiyonu gösteren test kiti (b)



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen buzağılarda dışkı kıvamlarına (skorlarına) ait görseller. a) skor 1, b) 2 ve c) 3. Aynı olgularda gizli temizlik skorları yine sırası ile 2, 2 ve 3 olarak tespit edildi.



Şekil 3. Rotavirüs ile mono- ya da ko-enfekte buzağılarda zonulin seviyelerini gösteren kutu grafiği.

4. Tartışma

Bağırsak geçirgenliği, birçok faktör tarafından değiştirilebilir. Farklı araştırmalar, klinik koşullar arasında bağırsak geçirgenliği değişikliklerinin (örneğin gıda alerjisi ya da intoleransı, otoimmünite, nonsteroid anti-inflamatuar kullanımı, IgA ile bağlantılı nefropati ve enfeksiyöz hastalıkları ile malabsorpsiyon vb.) artan bağırsak geçirgenliği, permeabilite ile ilişkilendirildiğini bildirmektedirler (31-35). Bu çalışmada, bağırsak geçirgenliğini tespit etmek amacıyla serum zonulin seviyelerinin tespiti mümkün kılındı. Bağırsak epitelinin makro düzeyde faaliyetleri, çözelti ve sıvı değişikliklerinin korunması sayesinde besin emilimi ile birlikte bağırsakla ilişkili lenfoid dokusu ve nöroendokrin ağ ile ilişkisine dayanmaktadır. İlaven çevresel antijenlerin bağırsak lümeninden submukoza geçişi düzenlenmektedir (36,37).

Önerilen hipotez, mukozal bariyerin bozulması ile makromoleküllerin geçişine neden olarak bunun sonucunda yerel/sistemik inflamasyon ve bağışıklık tepkisi oluşturduğunu içermektedir ki; tüm bunlar "sızdıran bağırsak" olarak adlandırılmıştır (38). Alic Ural (27) ilgili araştırmada, kanıtlarla desteklenen (giardiazisli ishal gösteren buzağılarda yüksek zonulin seviyeleri) sızdıran bağırsak varlığının ve (bağırsak geçirgenliğini), veteriner hekimler tarafından tedavi protokollerini değiştirebilecek sonuçlar olarak dikkate alınması gerektiğini bildirmiştir. Nitekim bu çalışmada tablo 1'de gösterildiği hali ile ortalama serum zonulin seviyeleri (ng/mL) rotavirüs ile mono-infekte buzağılarda 41.59 ± 6.41 (35-48), ko-infekte buzağılarda 61.61 ± 12.42 (48-74) ng/ml seviyelerinde belirlenmiş, sağlık kontrollerine kıyasla anlamlı değişim ($p=0.000$) gösterdiği ve bağırsak geçirgenliğine ilişkin olarak intestinal permeabilite artışına delalet olduğu düşünülmüştür.

Mide öncesi fermentasyon nişinden gelen yüksek mikrobiyal antijenlere maruz kalan geniş getiren hayvanlar arasında doğru bağırsak bariyeri işlevselliğinin önemi artmıştır (39). Bağırsak sağlığının hayvan üretkenliği ve refahı üzerindeki ağırlığına dair çarpıcı kanıtlar son dönemde fark edilmiştir. Güncellenmiş yönetim koşullarıyla birlikte implante edilen farklı bileşenler, hayvanların bağırsak sağlığında, bariyer işlevini de içerecek şekilde değişikliklere neden olabilir ve bağırsağın sızdırmasına neden olabilir. Ruminantlar arasında buna yönelik faktörler arasında ısı stresi, rumen asidozu, sütten kesme, azalan yem alımı ve erken laktasyondaki süt ineklerinde geçiş dönemi yer alır (22, 23, 40-49). Öte yandan, sızdıran bağırsaktan sorumlu nedenleri açıklığa kavuşturmak kolay değildir çünkü faktörler azalmış bağırsak bariyeri bütünlüğüne katkıda bulunarak azalan diğer ilgili dokuların metabolizmasını ve bağışıklık tepkisini etkileyebilir (46). Bu şaşırtıcı faktörlere örnek olarak süt ineklerinde doğum öncesi dönem ve ısı stresi gösterilebilir ki; 2'si de yeni birer baskın fizyolojik durumu desteklemek için önemli homeoretik adaptasyonlarla refakatçidir (40). Ağustos 2021'de gerçekleştirilen önceki bir çalışmada (%36 nem ile 41.1°C) ısı stresine maruz kalan buzağılarda serum zonulin seviyeleri ELISA ile değerlendirildi. Serum zonulin (ng/mL) düzeyleri gece yarısı saat 00.00'da (60.07 ± 21.20), gün ortası ise saat 12.00'de (34.60 ± 10.90) yükselmişti ($p=0.018$). Son sözü edilen ilgili çalışmada (22), yüksek zonulin düzeyleri, ısı stresi ile ilişkili olarak yüksek bağırsak geçirgenliği ile birlikte bağırsak bariyerinin bozulduğunu belirlemektedir (22). Bir başka çalışma ısı stresinin bağırsak bariyerinde işlev bozukluğuna neden olduğu hipotezini içermekte idi. İlgili, Aydın'da yazın yüksek sıcaklık koşullarında barındırılan Holştayn süt ineklerinden ($n=7$, 2-5 yaş) serum zonulin düzeyinin tespiti için alınan kan örneklerinde serum zonulin seviyelerinin önemli ölçüde ($p=0.012$) değiştiği tespit edilmiştir (saat 12:00 ve 00:00'da, sırasıyla 44°C ve 31°C sıcaklık kayıtları). Son sözü edilen araştırmada ısı stresi ineklerde bağırsak bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemiştir

(23). İshalli giardia pozitif buzağılarda ($n=11$) serum zonulin konsantrasyonlarının daha yüksek ($p<0.001$) olduğunu ortaya konulmuş, [sağlıklı olanlarla ($n=11$) karşılaştırıldığında (63.35 ± 3.73 ng/mL'ye karşı 34.94 ± 3.72 ng/mL)], sahadaki veteriner hekimler için sızdıran bağırsak ve artmış olan bağırsak geçirgenliğinin dikkate alınma gerektiği bildirilmiştir (27). Karşılaştırmalı olarak bu çalışmada özellikle de rotavirüs ile ko-infekte buzağılarda bağırsak geçirgenliğinin sağlıklı kontrol ya da rotavirüs ile mono-infekte olanlara da kıyasla daha da arttığının belirlendiği muhakkaktır.

Önceki bir araştırmada doğumdan itibaren 21 günlük yaşa kadar takip edilen 76 Holştayn buzağıdan, özefageal tüp ile doğumu müteakip 2 saat içerisinde 4 L maternal kolostrum verilmesine karşı ardışık 3 gün boyunca fekal skorları ≥ 3 olanlar ishalleri olarak kabul edilmiştir. Aynı buzağılarda 0., 7., 14. ve 21. günlerde 2 şeker probu ile (laktüloz ve d-mannitol) yüklemesi ile intestinal permeabilite ölçülmüştür. İshalleri buzağılarda, sağlıklı kontrollerine kıyasla ilk 21 günde serum laktüloz konsantrasyonlarının daha yüksek seyretmesi artan intestinal permeabiliteye yorumlanmıştır (50). Bu araştırmada her ne kadar şeker problemleri ile yükleme planlansa da bütçe yetersizliği nedeniyle askıya alınmıştır. Ancak bir sonraki çalışmada buna yönelik girişimde bulunularak serum zonulin seviyelerindeki değişim ile korelasyon içerisinde olup olmadığı araştırılacaktır.

5. Sonuç

Sonuç olarak rotavirüs ile mono- ya da ko-enfekte buzağılarda geçirgen bağırsak sendromunun ve muhtemel intestinal permeabilite artışlarının dikkate alınması gerekliliği söylenebilir. Rotavirüs ile gerek mono- gerekse ko-enfekte buzağılarda serum zonulin seviyelerindeki artışların dikkate alınması en azından saha koşullarında veteriner hekimler için sağaltım protokollerinde değişim sağlayabilir. Geçirgen bağırsak sendromu ve intestinal permeabilite artışına yönelik olarak veteriner hekim kontrolünde probiyotik ve nutrasötik tercihleri ara sıkı bağlantı noktalarının düzensizliklerinin, geçirgenlik artışının durdurulması, mikrobiyom odaklı girişimler ve intestinal epiteliyal hücrelerin ihtiyacı olan immonutrisyonel bileşenlerin verilmesi ancak böyle gündeme gelebilecektir.

Kaynaklar

1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirüs infection. Infection and Drug Resistance, 2017; 3: 17083.
2. Hagbom M, Sharma S, Lundgren O, Svensson L. Towards a human rotavirüs disease model. Infection and Drug Resistance, 2012; 2(4): 408-18.
3. Svensson D, Desselberger U, Estes MK, Greenberg HB, editors. Viral gastroenteritis: molecular epidemiology and pathogenesis. London, UK: Elsevier; 2016.

4. Johansen K, Stintzing G, Magnusson KE, Sundqvist T, Jalil F, Murtaza A, et al. Intestinal permeability assessed with polyethylene glycols in children with diarrhea due to rotavirus and common bacterial pathogens in a developing community. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1989; 9(3): 307-313.
5. Serrander R, Magnusson KE, Sundqvist T. Acute infections with *Giardia lamblia* and rotavirus decrease intestinal permeability to low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 16(4) (1984): 339-344.
6. Stintzing G, Johansen K, Magnusson KE, Svensson L, Sundqvist T. Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhoea assessed with different-size polyethylene glycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1986; 75(6): 1005-1009.
7. Istrate C, Hagbom M, Vikstrom E, Magnusson KE, Svensson L. Rotavirus infection increases intestinal motility but not permeability at the onset of diarrhea. *Journal of Virology*, 2014; 88(6): 3161-3169.
8. Lahesmaa-Rantala R, Magnusson KE, Granfors K, Leino R, Sundqvist T, Toivanen A. Intestinal permeability in patients with yersinia-triggered reactive arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1991; 50(2): 91-94.
9. Serrander R, Magnusson KE, Kihlstrom E, Sundqvist T. Acute *Yersinia* infections in man increase intestinal permeability for low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1986; 18(4): 409-413.
10. USDA. Dairy 2007 Part II: Changes in the U.S. Dairy Cattle Industry, 1991-2007. Fort Collins: USDA-APHIS-VS, CEAH; 2008. p. 57-61.
11. Roblin M, Canniere E, Barbier A, Daandels Y, Dellevoet-Groenewegen M, Pinto P, Tsousis A, Leruste H, Brainard J, Hunter PR, Follet J, Study of the economic impact of cryptosporidiosis in calves after implementing good practices to manage the disease on dairy farms in Belgium, France, and the Netherlands, *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*, 2023; 4:1-7.
12. Juan RV, Ramiro G-A, Rafael A-C, Blanca PR, Alondra RR. Economic impact of mortality and morbidity from diseases in dairy calves 2019; 9:1-7. Bartels CJ, Holzhauser M, Jorritsma R, Swart WA, Lam TJ. Prevalence, prediction and risk factors of enteropathogens in normal and non-normal faeces of young Dutch dairy calves. *Infection and Drug Resistance*, 2010; 93(2-3): 162-9.
13. Izzo MM, Kirkland PD, Mohler VL, Perkins NR, Gunn AA, House JK. Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhoea. *Infection and Drug Resistance*, 2011; 89(5): 167-73.
14. Fenner F, MacLachlan NJ, Dubovi EJ, editors. *Fenner's Veterinary Virology*. 4th ed. Burlington: Academic Press; 2011. p. 288-90.
15. Steele AD, Geyer A, Gerdes GH. Rotavirus infections. In: Coetzer JAW, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock*. 2nd ed. Cape Town: Oxford University Press Southern Africa; 2004. p. 1256-64.
16. Ghosh S, Varghese V, Sinha M, Kobayashi N, Naik TN, et al. Evidence for interstate transmission and increase in prevalence of bovine group B rotavirus strains with a novel VP7 genotype among diarrhoeic calves in Eastern and Northern states of India. *Epidemiology and Infection*, 2007; 135(8): 1324-1330.
17. Tsunemitsu H, Jiang B, Saif LJ. Detection of group C rotavirus antigens and antibodies in animals and humans by enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992; 30(9): 2129-2134.
18. Dhama K, Chauhan RS, Mahendran M, Malik SV. Rotavirus diarrhea in bovines and other domestic animals. *Veterinary Research Communications*, 2009; 33(1): 1-23.
19. Martella V, Bányai K, Matthijnssens J, Buonavoglia C, Ciarlet M. Zoonotic aspects of rotaviruses. *Veterinary Microbiology*, 2010; 140(3-4): 246-255.
20. Aliç Ural D, Ural K. Zonulin as a preliminary biomarker of lung permeability among diseased calves: Cohort study. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 2023; 54(4): 601-607.
21. Aliç Ural D, Erdoğan S, Erdoğan H, Ural K. Heat stress, intestinal barrier disruption, and calves: multidisciplinary perspective field study. *Journal of Advanced Veterinary and Biomedical Sciences and Technologies*, 2021; 6(3): 265-269.
22. Aliç Ural D, Ural K, Erdoğan H, Erdoğan S. Alterations in gut integrity due to heat stress among dairy cattle of Aydin city: analytical interpretation of zonulin levels within repetitive measurements. *International Journal of*: 10.34188/ijvar.2021.4.3.111.
23. Aliç Ural D. Heat Stress and Seasonal Dissipation of Circulating Zonulin Levels Among Calves in Aydın Region. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 2022; 5(2): 47-49.
24. Aliç Ural D. Serum Zonulin Levels and Fecal Scoring as Probable Early Predictor of Intestinal Inflammation Among Calves with Diarrhea: Cohort Study. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2023; 14(1): 18-21.
25. Aliç Ural D. Zonulin as a noninvasive selected biomarker of gut barrier function identify and debug calves suffering from diarrhea. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 2022; 5(3): 159-161.
26. Aliç Ural D. Leaky gut and *Giardia duodenalis* infection associated serum zonulin levels among calves: randomized clinical study. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2022; 13(2): 1-5.
27. McGuirk SM. Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2008; 24(1): 139-153.
28. Panivivat R, Kegley EB, Pennington JA, Kellogg DW, Krumpelman SL. Growth performance and health of dairy calves bedded with different types of materials. *Journal of Dairy Science*, 2004; 87(11): 3736-3745.
29. Sutherland MA, Worth GM, Stewart M. The effect of rearing substrate and space allowance on the behavior and physiology of dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 2014; 97(7): 4455-4463.
30. Forget P, Sodoyez-Goffaux F, Zappitelli A. Permeability of the small intestine to (⁵¹Cr) EDTA in children with acute gastroenteritis or eczema. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1985; 4(3): 393-396.
31. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 1995; 108(5): 1566-1581.
32. Davin JC, Forget P, Mahieu PR. Increased intestinal permeability to (⁵¹Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1988; 77(1): 118-124.

33. Ford RP, Menzies IS, Phillips AD, Walker-Smith JA, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1985; 4(4): 568-574.
34. Cook GC, Menzies IS. Intestinal absorption and unmediated permeation of sugars in post-infective tropical malabsorption (tropical sprue). *Digestion*, 1986; 33(2): 109-116.
35. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 2011; 91(1): 151-175.
36. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013; 11(9): 1075-1083.
37. Ajamian M, Steer D, Rosella G, Gibson PR. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: may not be what it seems. *PLoS One*, 2019; 14(1): e0210728.
38. Mani V, Weber TE, Baumgard LH, Gabler NK. Growth and development symposium: endotoxin, inflammation, and intestinal function in livestock. *Journal of Animal Science*, 2012; 90(5): 1452-1465.
39. Baumgard LH, Rhoads RP Jr. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2013; 1: 311-337.
40. Pearce SC, Mani V, Weber TE, Rhoads RP, Patience JF, Baumgard LH, et al. Heat stress and reduced plane of nutrition decreases intestinal integrity and function in pigs. *Journal of Animal Science*, 2013; 91(11): 5183-5193.
41. Emmanuel DG, Madsen KL, Churchill TA, Dunn SM, Ametaj BN. Acidosis and lipopolysaccharide from *Escherichia coli* B:055 cause hyperpermeability of rumen and colon tissues. *Journal of Dairy Science*, 2007; 90(12): 5552-5557.
42. Khafipour E, Krause DO, Plaizier JC. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *Journal of Dairy Science*, 2009; 92(3): 1060-1070.
43. Minuti A, Ahmed S, Trevisi E, Piccioli-Cappelli F, Bertoni G, Jahan N, et al. Experimental acute rumen acidosis in sheep: consequences on clinical, rumen, and gastrointestinal permeability conditions and blood chemistry. *Journal of Animal Science*, 2014; 92(9): 3966-3977.
44. Moeser AJ, Klok CV, Ryan KA, Wooten JG, Little D, Cook VL, et al. Stress signaling pathways activated by weaning mediate intestinal dysfunction in the pig. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2007; 292(1): G173-G181.
45. Kvidera SK, Horst EA, Abuajamieh M, Mayorga EJ, Fernandez MV, Baumgard LH. Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 2017; 100(3): 2360-2374.
46. Wood KM, Palmer SI, Steele MA, Metcalf JA, Penner GB. The influence of age and weaning on permeability of the gastrointestinal tract in Holstein bull calves. *Journal of Dairy Science*, 2015; 98(10): 7226-7237.
47. Zhang S, Alborno RI, Aschenbach JR, Barreda DR, Penner GB. Short-term feed restriction impairs the absorptive function of the reticulo-rumen and total tract barrier function in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 2013; 91(4): 1685-1695.
48. Abuajamieh M, Kvidera SK, Fernandez MV, Nayeri A, Upah NC, Nolan EA, et al. Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science*, 2016; 109: 81-85.
49. Araujo G, Yunta C, Terré M, Mereu A, Ipharraguerre I, Bach A. Intestinal permeability and incidence of diarrhea in newborn calves. *Journal of Dairy Science*, 2015; 98(10): 7309-7317.