T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI, İSHALLİ VE PREMATÜRE BUZAĞILARDA ERİTROMİSİN VE BETANEKOLÜN ABOMAZAL BOŞALMA ORANINA ETKİSİ

Şebnem CANİKLİ ENGİN

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI, İSHALLİ VE PREMATÜRE BUZAĞILARDA ERİTROMİSİN VE BETANEKOLÜN ABOMAZAL BOŞALMA ORANINA ETKİSİ

Şebnem CANİKLİ ENGİN

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ

Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202022 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2014

ÖNSÖZ

Alınan bir gıdanın orofarenksten anal kanala hareketi, sindirim kanalının düzenli motilitesine bağlıdır. Gastrointestinal sistem motilite yetersizliği, önemli abdominal bozukluklar arasındadır. Sığır ve buzağıların gastrointestinal sistemdeki motilite bozuklukları birçok komplikasyona neden olur. Abomazal motilitedeki bozulmanın sütçü sığırlarda sola abomazum deplasmanı, abomazal volvulus, abomazum konstipasyonu ve buzağılarda da abomazal timpani gibi abomazal bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Komplikasyonun şiddetine bağlı olarak kondüsyon kaybı ve bazen ölümler görülebilmektedir.

Veteriner saha ve beşeri hekimlikte gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluklarının tedavisinde prokinetik ilaçlar önemli rol oynar. Prokinetik ilaçların gastrointestinal sistemde etkinlikleri ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı insan, köpek ve laboratuvar hayvanlarında yapılmıştır. Model olarak insanların kullanıldığı çalışmaların köpekler için de uygun olduğu belirlenmiştir. Bu her iki türün anatomik özellikleri ve gastointestinal sistemlerindeki motilite şekli birbirine benzerdir. Son yıllarda neostigmin, betanekol, metoklopramid ve eritromisin gastrointestinal hipomotiliteden şüpheli sığırların tedavisinde kısmen kullanılmaktadır. Fakat buzağılarda gastrointestinal motilite üzerine prokinetik ilaçların terapötik etkileri ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Mevcut bilgilerin önemli kısmı da diğer hayvan türlerinden elde edilmiş veriler temelindedir.

Sunulan araştırmada, prokinetik ilaçlardan betanekol ve eritromisinin sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda gastrointestinal motilite üzerine etkisi araştırılmıştır.

Sunulan bu araştırma S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü (Proje no: 09202022) tarafından desteklenmiştir. Bu Araştıma Projesi 02.09.2008 tarih ve 2008/63 sayılı karar ile S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurul onayı almıştır.

Doktara eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden yararlandığım danışmanlarım Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ ve Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ başta olmak üzere S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyeleri;

Prof. Dr. Kürşat TURGUT, Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU, Prof. Dr. Mahmut OK ve Prof. Dr. Mehmet MADEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez projemin yazımı esnasında bilgi ve emeğini esirgemeyen S.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. Öğretim Üyesi Prof.Dr. Enver YAZAR ve tez projemin gerçekleştirilmesinde büyük katkı sağlayan İç Hastalıkları A.B.D. Öğretim üyesi Prof. Dr. İsmail ŞEN'e teşekkürlerimi sunarım. İstatistik değerlendirme aşamasında bana yardımda bulunan Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muammer ELMAS ve Doç. Dr. Kamil ÜNEY'e, ayrıca çalışmamda bana kolaylık sağlayan S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Araştırma Görevlileri ve Veteriner Tekniker Metin YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım..

Bugüne kadar her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım ve meslektaşım Parazitoloji A.B.D. Araştırma Görevlisi Dr. Nermin IŞIK'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
ÇİZELGE LİSTESİ ..... **viii**
1.GİRİŞ **1**
1.1. Sığırlarda Gastrointestinal Sistem 3
1.1.1. Sığırlarda Gastrointestinal Sistemin Motilite Bozuklukları 3
1.1.2. Gastrointestinal Motilite Fizyolojisi 5
1.1.3. Sığırlarda Gastrointestinal Hipomotiliteye Sebep Olan Faktörler 7
1.1.4. Hipomotilite Düzenleyen İlaçların Terapötik Etkileri 7
1.1.5. Motilite Üzerine Etkili Terapötik İlaçlar 9
1.1.6. Gastrointestinal Motiliteyi Değerlendirme Teknikleri 19
1.2. Buzağı İshalleri 20
1.2.1. Etiyoloji ve Fizyopatoloji 21
1.2.2. Klinik Bulgular 22
1.2.3. Tanı 23
1.2.4. Tedavi 23
1.3. Prematüre Buzağı 25
1.3.1. Klinik Bulgular 26
1.3.2. Laboratuvar Bulguları 27
1.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı 29
1.3.4. Tedavi 29
1.3.5. Prognoz 31
1.3.6. Korunma 31
1.3.7. Prematüre Buzağılarda Hipomotilite 32
2. GEREÇ ve YÖNTEM **34**
2.1. Gereç 34
2.1.1. Hayvan Materyali 34
2.2. Yöntem 35
2.2.1. Çalışma Protokolünün Oluşturulması 35
Sağlıklı Buzağı Çalışma Protokolü. 35

İshalli Buzağı Çalışma Protokolü 36
Prematüre Buzağı Çalışma Protokolü 36
2.2.2. Klinik Muayene 37
2.2.3. Örneklerin Alınması 37
2.2.4. Asetaminofen Absorbsiyon Testi 37
2.2.5. Glikoz Absorbsiyon Testi 37
2.2.6. Farmakokinetik Hesaplamalar 38
2.2.7. İstatistiksel Analiz 38
3. BULGULAR 39
3.1. Klinik Bulgular 39
3.1.1. EKG Bulguları 41
3.1.2. Solunum Bulguları 42
3.2. Asetaminofen Absorpiyon Testi ile Değerlendirme 43
3.3. Glikoz Absorbsiyon Testi ile Değerlendirme 45
4. TARTIŞMA 47
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 53
6. ÖZET 54
7. SUMMARY 55
8. KAYNAKLAR 56
9. EKLER 63
Ek A: Etik Kurul Kararı 63
10. ÖZGEÇMİŞ 64

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	5 Hidroksitriptamin
5-HT_4	5 Hidroksitriptamin reseptör 4
5-HT_{1D}	5 Hidroksitriptamin reseptör 1D
ACh	Asetinkolin
AD	Abomazum deplasmanı
AMP	Adenozin mono fosfat
ALP	Alkalen fosfataz
AST	Aspartat aminotransferaz
AUC	Eğrinin altında kalan alan
BE	Baz açığı
BVD-virusu	Bovine viral diare virusu
Ca	Kalsiyum
Cl^-	Klor
C_{max}	Maksimum konsantrasyon
CO_2	Karbondioksit
DA	Dopamin antagonist reseptör
EGC	Epidermal büyüme faktörü
ENS	Enterik nervöz sistem
Gİ	Gastrointestinal
GİS	Gastrointestinal sistem
HCO_3	Bikarbonat
ICC	Kajal interstitial hücreler
IGF-1	İnsulin büyüme faktörü-1
IgG	İmmunglobulin G
IM	İntramuskuler
IV	İntravenöz
K^{++}	Potasyum
MMC	Myoelektrik göç kompleksi
Na^{++}	Sodyum
O_2sat	Oksijen saturasyonu

PO_2	Parsiyel oksijen basıncı
SC	Subkutan
T3	Triiyodotironin
T4	Troksin
T_{max}	Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3.1. Çalışmaya alınan buzağıların genel durumları, vücut ısıları, iştah ve dışkılama durumları.

Çizelge 3.2. Çalışmaya alınan buzağıların vücut ısı durumları.

Çizelge 3.3. Çalışmaya alınan buzağıların iştah durumları.

Çizelge 3.4. Çalışmaya alınan buzağıların dışkılama durumları.

Çizelge 3.5. Sağlıklı buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

Çizelge 3.6. İshalli buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

Çizelge 3.7. Prematüre buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

Çizelge 3.8. Sağlıklı buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları.

Çizelge 3.9. İshalli buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları.

Çizelge 3.10. Prematüre buzağı çalışma gurubunda betanekol, eritromisin ve kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları.

Çizelge 3.11. Asetaminofen absorbsiyon testi T_{max} değeri.

Çizelge 3.12. Asetaminofen absorbsiyon testi C_{max} değeri.

Çizelge 3.13. Asetaminofen absorbsiyon testi AUC değeri.

Çizelge 3.14. Glikoz absorbsiyon testi T_{max} değeri.

Çizelge 3.15. Glikoz absorbsiyon testi C_{max} değeri.

Çizelge 3.16. Glikoz absorbsiyon testi AUC değeri.

1.GİRİŞ

Neonatal buzağılar, doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde kolostrum almalıdır. Bu durumda, ince bağırsak epitel hücrelerinden maternal immunglobulin G (IgG)'nin emilimi ile pasif immünite kazanılır. Kolostrum ile beslenen buzağıların ince bağırsaklarından absorbe edilen IgG miktarı, alınan kolostrum miktarı ve IgG'nin uygun şekilde absorbsiyonuna bağlıdır. Abomazal boşalma oranı, uygun IgG absorbsiyonunun etkili bi şekilde yapılmasına sağlar. Çünkü kolostral IgG'nin ince bağırsaklarda absorbe edildiği bölgeye ulaştırılması gerekir ve bu da abomazal boşalma ile sağlanır (Mokhber-Dezfooli ve ark 2012). Ruminantlarda hipokalsemi, endotoksemi, alkalemi, hiperglisemi ve abomazal luminal osmolitenin artması gibi pek çok faktörün abomazal boşalma oranını azalttığı gösterilmiştir (Nouri ve ark 2008). Son yıllarda ruminantlarda prematüre buzağı doğumları belirgin şekilde artmıştır. Zamanından önce doğan buzağılarda pek çok hastalığın görülme sıklığı ve mortalite oranı, normal gününde doğmuş buzağılara göre oldukça yüksektir. Akciğerlerin yetersiz fonksiyonu yanında gastrointestinal (Gİ) kanal ve metabolizmanın endokrin kontrolünün tam olarak sağlanamaması, çeşitli sağlık problemlerine katkıda bulunur. Prematüre buzağılarda oluşan ayakta durmada güçlük ve emme refleksindeki zayıflık zamanında kolostrum alımını etkiler. Bu durumda gastrointestinal sistem (GİS)'in gelişmesi ve normal fonksiyonlarına ulaşmasında önemli problemler ortaya çıkar (Xu 1996, Ok ve Birdane 2000, Bittrich ve ark 2003). Ruminantlarda GİS motilite yetersizliği, verim düzeyi ve ekonomiyi etkileyen önemli abdominal bozukluklardır. Bu bozuklukların tedavisinde çoğunlukla terapötik amaçlı olarak prokinetik ilaçlar gastrik, pilorik ve ince bağırsak motilitesinin restorasyonu, koordinasyonu ve stimülasyonunda kullanılmaktadır. Prokinetik etkili olduğu belirtilen ilaçlar insan, tek mideli hayvanlar ile abomazal hipomotilite veya sekum dilatasyonu ve torsiyonundan şüpheli ruminantlarda kullanılmaktadır (Hall ve Washabau 1999). Dünyanın her tarafında olduğu gibi ülkemiz sığır yetiştiriciliğinin de en önemli sorunlarından birisi olan prematüre doğumlar ve buzağı ishalleri, Gİ motilite problemine neden olmaktadır (Kocabatmaz ve ark 1987, Hall ve ark 1992, Bleul 2009).

Ruminantlarda paralitik ileus, sekum dilatasyonu/torsiyonu ve abomazum hipotonisi gibi GİS'de motilite yetersizliğine sebep olan hastalıklar, bu hayvanlar için verimlerini ve hayatta kalmalarını etkileyen önemli abdominal bozukluklardır.

İntrinsik sinir sistemi ve abomazal düz kas hücrelerinin fonksiyonel bozukluklarının abomazal atoniye katkı sağladığı düşünülmektedir (Constable ve ark 2006). Abomazum, ruminantlarda ön midelerin enzimatik sindirim yapan kısmı olup, neonatal dönemde ya da süt emme döneminde hacim olarak en büyük olan bölümdür. Sulkus ösefagikus, yeni doğan ruminantlarda yemek borusunu (oesophagus) abomazuma bağlayan ve önemli fizyolojik göreve sahip reflektorik olarak oluşan kanaldır. Süt bu kanal yardımı ile direk olarak abomazuma geçer. Sulkus özefagikus refleksi organizmada oluşan diğer refleksler gibi süt emme esnasında oluşan fizyolojik reflekstir. Sulkus özefagikus refleksinin reseptör sahası içerisinde farenksin arkasında yer alır. Farenks bölgesi stimüle edildikten sonra en geç 10 saniye içinde kaslar kasılarak sulkus özefagikus şekillenir ve 3-5 saniye boyunca devam eder (Bilal 2006). Buzağılarda sulkus özefagikus refleksinin bozukluğu, ön midelerde sütün birikmesine (ruminal drinker) ve abomazumdan ince bağırsaklara süt geçişinde gecikmelere sebep olur. Bu durum sekonder olarak rumenitis, hafif veya şiddetli metabolik asidozis ve bazen ishale neden olabilir. Gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak buzağıda kondüsyon kaybına ve bazen ölümlere neden olabilmektedir (Roussel ve ark 1994, Constable ve ark 2006).

Abomazum deplasmanı (AD), normal olarak karın boşluğunun tabanında bulunan abomazumun, gaz veya sıvı ile dolarak sol-yukarı veya sağ-yukarı doğru yer değiştirerek, solda rumen ile sol karın duvarı arasında, sağda mezenterium ile sağ karın duvarı arasında yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Abomazumun sola deplasmanlarının erken dönemlerinde semptomlar gözden kaçabilir, belirgin semptomlar göstermeyebilir ya da aralıklı semptomlar ortaya çıkabilir. Sola AD'lı hayvanlarda iştahsızlık, süt veriminde düşme, defekasyon sayısında ve rumen hareketlerinde azalma şekillenir. Abomazumun sağa deplasmanlarında semptomlar daha şiddetlidir ve anoreksi ile beraber süt veriminde azalma belirgindir. Defekasyon azalmış veya tamamen durmuştur (Turgut ve Ok 1997, Geishauser ve ark 1998).

Sekum dilatasyonu ve torsiyonu, primer olarak sekum dilatasyonu ile birlikte ansa proksimalis kolinin yer değiştirmesi ve torsiyonu olarak ifade edilir. Sekum dilatasyonunu takiben sekonder olarak gelişen spiral kolonun motilite bozukluğu, spontan olarak sekum dilatasyon/dislokasyonunun gelişiminden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (Braun ve ark 1989). Sola AD'ı ve abomazal volvulusun

şirurjikal tedavisinden sonra postoperatif hipomotilite gözlenir. Ayrıca şirurjikal işlemden sonra Gİ motilitede postoperatif inhibisyon her zaman gözlenir (Wittek ve ark 2008a). Bu hastalıkların tedavisinde prokinetik ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca sığırlarda GİS'de etkili prokinetik ilaçlar Gİ motilite ve özefagiyal sulkusun fonksiyon bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Kocabatmaz ve ark 1987, Hall ve ark 1992, Constable ve ark 2006, Güzelbekteş ve ark 2012).

1.1. Sığırlarda Gastrointestinal Sistem

1.1.1. Sığırlarda Gastrointestinal Sistemin Motilite Bozuklukları

Sığır ve buzağılarda GİS'de motilite yetersizliğine sebep olan hastalıklar paralitik ileus, abomazal timpani ve abomazum hipotonisi veya atonisidir. Bu hastalıklar ciddi verim kaybı ile seyreder (Braun ve ark 1989, Constable ve ark 2006). İntrinsik sinir sistemi veya abomazal düz kas hücrelerinin fonksiyonel bozukluklarının abomazal atoniye katkı sağladığı düşünülmektedir (Constable ve ark 2006). Ayrıca deplase olan abomazumun repozisyonunu takiben, abomazal atoninin devamı hayvanlarda süt veriminde azalma, kondüsyon kaybı ve gebe kalma süresinin uzaması gibi önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (Wittek ve ark 2008a).

Prematüre doğan buzağılar acil tedavi gerektirir ve tedavide odaklanılması gereken en önemli hususlar olarak solunum desteği, dolaşımın restorasyonu ve besleme sayılabilir (Mee 2008, Güzelbekteş ve ark 2012). Diğer problemlerle birlikte besleme kritik önem taşımaktadır. Prematüre buzağıların doğumu takiben 12 saat ve üzeri sürede beslenememesi durumunda hipoglisemi yaşamı tehdit edecek noktaya kadar gelir. Şiddetli hipoglisemi beyinde kalıcı hasarlara yol açabileceğinden, en kısa sürede hipoglisemi tablosunun düzeltilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde buzağılar enerji için protein kaynaklarını kullanmak zorunda kalacaktır. Protein katabolizması sonucu buzağılarda ölümler şekillenebilmektedir (Mc Guirk 2008).

Prematüre buzağılarda özefagiyal sulkusun tam olarak gelişmemesi ve abomazal hipomotilitenin şekillenmesi, içirilen sütün abomazumda birikmesine ve abomazumdan ince bağırsaklara geçişte gecikmelere sebep olmaktadır. Oral verilen sütün abomazumda uzun süre kalması ve lap fermentinin yeteri kadar oluşmaması, abomazum içeriğinin pH'sının asidikten alkaliye dönüşmesine neden olur. Bu alkali

ortamda özellikle *Escherichia coli ve Salmonella* gibi etkenler çoğalarak ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olur. Prematüre buzağılarda gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak kondüsyon kaybı ve ölümler gözlenebilmektedir (Roussel ve ark 1994, Constable ve ark 2003, Güzelbektes ve ark 2012).

Sığırlarda AD vakası ilk kez 1950'li yıllarda belirlenmiş (Begg 1950, Moore ve ark 1954) ve hastalıkla ilgili çalışmalar Türkiye dahil dünyanın pek çok ülkesinde giderek artış göstermiştir (Turgut ve Ok 1997, Buehler ve ark 2008, Doll ve ark 2009, Sevinç ve Başoğlu 2011). AD oluşumunda pek çok predispoze faktör vardır. Bunlardan bazıları; ırk, genetik, ikiz gebelik, stres, mekanik nedenler, metabolik bozukluklar (hipokalsemi, ketozis, karaciğer yağlanması, insulin rezistansı), yüksek konsantre ve düşük fiberli diyetler, endometritis ve mastitis gibi hastalıklardır (Turgut ve Ok 1997, Sevinç ve Başoğlu 2011). Bununla birlikte, AD'nın etiyolojisine yönelik çalışmalar halen güncelliğini korumaktadır (Doll ve ark 2009). Özellikle AD görülen sığırlarda asetilkolin (ACh) duyarlılığında azalma ve nöral nitrik oksit sentetaz aktivitesinde yükselme belirlenmiştir. Bu nedenle, son zamanlarda AD'nın etiyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda abomazum duvarı içerisinde yer alan enterik nervöz sistemin muhtemel fonksiyonel bozuklukları üzerinde odaklanılmaya başlanmıştır (Michel ve ark 2003, Buehler ve ark 2008, Doll ve ark 2009, Niederberger ve ark 2010). Mide ve abomazumun kontraksiyonu sempatik ve parasempatik yollarla ve özellikle de enterik nervöz sistem (ENS)'le koordine edilmektedir (Steiner 2003). Diğer türlerde olduğu gibi abomazumun kontraksiyonu asıl olarak kolinerjik sistemle düzenlenmektedir. Stoffel ve ark (2006) motilite üzerinde önemli etkisi olan kajal interstitial hücrelerin M1, M3 ve M5 gibi muskarinik reseptör alt tiplerini belirlemişlerdir. Meylan ve ark (2004) 5-Hidroksitriptamin (5-HT)'in alt reseptörlerini tespit ettikten sonra, abomazum motilitesi üzerinde serotoninin rolü üzerindeki çalışmalara ağırlık verilmeye başlanmıştır. Geishauser ve ark (1998) abomazum duvarından almış oldukları doku örneklerini incelemiş ve AD'lı sığırlarda enterik nöronlarda fonksiyon bozukluğunun olabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı araştırmada, AD'lı sığırlarda abomazal longitudinal kas tabakasının kolinerjik nörotransmitterlere karşı duyarlılığının azaldığı da tespit edilmiştir. Pfannkuche ve ark (2003) kolinerjik nörotransmitterlerin abomazum kontraksiyonunda görev aldıklarını belirlemişlerdir. Bu enterik nöronlar,

ACh duyarlılığını azalttığı gibi nöral nitrik oksit sentetaz aktivitesini de artırırlar. Bu nedenle abomazal hipomotilite ve yetersiz boşalma, abomazal kaslarda kolinerjik duyarlılığın azalmasıyla birlikte ENS'in inhibisyonunda etkili nöronların anormal artışı ile ilgili olabilir (Pfannkuche 2003, Doll ve ark 2009). Ayrıca Niederberger ve ark (2010) sola AD'lı vakalarda, abomazal düz kasların atonisinin şekillendiğini ve sola AD vakalarında prokinetik etkili ilaçların faydalı olabileceğini rapor etmişlerdir.

İnsanlar da dahil pek çok türde operasyon sonrası GİS motilitisinde azalma yaygın görülen bir bulgudur. Postoperatif mide ve bağırsak motilite azalması insan, rat, fare, köpek, kedi, koyun, maymun ve atlarda bildirilmiştir. Ayrıca sol AD'lı sığırlarda, abomazal boşalma oranının azaldığı ve bu azalmanın operasyon sonrasında da devam ettiği vurgulanmıştır (Washabau 2003, Van Metre ve ark 2005, Wittek ve ark 2005, Koenig ve Cote 2006, Wittek 2008b).

1.1.2. Gastrointestinal Motilite Fizyolojisi

Gİ motilitenin düzenlenmesi kompleks bir olay olup henüz tam olarak açıklanamamıştır (Steiner 2003). Gİ motilite, birbirleriyle oldukça yakın ilişkili üç kontrol sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bunlar; miyojenik, nöral ve kimyasal sistemlerdir. Son zamanlarda dikkat çeken dördüncü bir regülasyon sistemi ise bağırsaklardaki pacemaker hücrelerin fonksiyonunda rol aldığına inanılan Kajal intersititial hücrelerdir (ICC) (Hudson ve ark 1999, Kim ve ark 2002, Steiner 2003). Hudson ve ark (1999) atların Gİ kanalındaki düz kas tabakasında myenterik, pleksus ve stalete hücre alanlarında mil şeklinde hücreler tespit etmiş ve bu hücreleri ICC olarak tanımlamıştır. Gİ motilitenin sinirsel kontrolü; nervus vagus, sempatik pelvik, lumbar kolonik ve hipogastrik sinirleri içeren extrinsik sistemler (Agrawal ve ark 2007) ve bağırsağın beyni veya küçük beyin olarak da ifade edilen enterik nervöz sistem (ENS) olarak adlandırılan intrinsik sistemlerle sağlanmaktadır (Bell 1979). ENS'in özefagusun düz kaslarından, rektuma kadar uzandığı ve ICC ile yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir (Geishauser ve ark 1998, Steiner 2003). Gİ motilitenin kimyasal kontrolü ise çeşitli hormonlar ve nörotransmitter maddeler ile sağlanmaktadır (Steiner 2003).

İntraluminal içeriğin hareketi, GİS'deki motilite sayesinde olmaktadır. GİS'de motilitede başlıca 3 parametre belirlenmiştir. Bunlar myoelektrik aktivite, mekaniksel aktivite ve intraluminal içeriğin geçişidir. GİS'in motilitesinde myoelektrik ve mekaniksel aktivite, indirek olarak ölçülür. Fakat bunlar intraluminal içeriğin geçişi ile doğru bir korelasyon göstermezler (Livingston ve ark 1990). Myoelektrik aktivite yavaş ve ani dalga aktivitesi olmak üzere 2 çeşit aktivite şeklindedir. Yavaş dalgalar; düz kaslarda kontraksiyon yapmayan eşik değer altındaki elektriksel potansiyeldir. Bu yavaş dalgalar, düz kaslarda kontraktil uyarılabilirliğini sağlarlar. Ani dalgalar ise yavaş dalgaların potansiyel hareketlerini birleştirir ve intestinal hareketlerle sonuçlanır. Bu ani dalgaların şiddeti türlere ve bağırsağın bölümlerine göre değişmektedir (Sarna ve ark 1989).

Memelilerde Gİ motilitenin sindirim süreci gıda alımı, sindirim ve gastrik boşalma gibi bölümlere ayrılmıştır. Sindirim, üç veya dört fazdan oluşan bir hareket (motilite) ile gerçekleşmektedir. Birinci faz, dinlenme fazıdır ve birkaç kontraksiyon oluşur. İkinci faz, kontraksiyon fazıdır ve düzensiz kontraksiyonlar oluşmaktadır. Üçüncü faz, güçlü kontraksiyonların oluştuğu fazdır. Dördüncü faz ise üçüncü fazdan birinci faza geçiş dönemidir. Üçüncü faz, proksimal, distal jejenum ve ileumda gözlenir ve myoelektrik göç kompleksi (MMC) olarak adlandırılmıştır (Sasaki ve ark 2003). MMC açlık esnasında veya gıda alımını takiben birkaç saat içinde şekillenen, mide ve ince bağırsaklardaki myoelektrik şekildir. Birçok türde açlık ve tokluk durumları arasında farklı modeller olduğu belirtilmiştir (Navarre ve Roussel 1996). İnsan ve köpeklerde, Gİ motilitede sindirim ve sindirim arası durum tam olarak ayırt edilememektedir ve sindirim mide ile ince bağırsaklarda gerçekleşmektedir (Sasaki ve ark 2003).

ENS, Gİ kanalı ya nörotransmitter maddeler aracılığı ile direk ya da ICC, immun sistem hücreleri veya endokrin hücreler aracılığı ile indirek olarak etkiler. İnce bağırsak ve kolonda yavaş dalgaların, longitidunal ve sirküler kas tabakaları arasında bulunan barsağın "Kajal" hücrelerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. İletim distal yönde muhtemel longitidunal kas lifleri boyunca ve çembersel olarak sirküler kas lifleri boyunca yayılır. Atlarda, ICC boyunca kısa dalgalı myojenik aktivite oluşmaya başlar. ICC farklı bağırsak segmentlerine yerleşmişlerdir ve mezenterik pleksusun sirküler kas tabakasında da fazla miktarda bulumaktadırlar. İleum, pelvik

fleksura ve sekumda yoğun olarak bulunduğu belirlenmiştir. ICC'in hasara uğradığı durumlarda ise ince bağırsaklarda kısa dalgalarda azalma şekilleneceği belirlenmiştir (Hudson ve ark 2002).

İntestinal sistemdeki kontraksiyonlar, parasempatik ve sempatik nervöz sistem ve hormonlarla düzenlenmektedir. Tüm türlerde bağırsaklardaki en önemli nörotransmitter madde ACh'dir. ACh düz kas hücrelerinde tip-2 muskarinik reseptörler aracılığıyla kontraksiyonları artırır (Lester 2002).

Sığırlarda, sindirim sisteminin ilk üç bölümünde siklik spontan kontraksiyonlar şekillenmektedir. Gıda alımı ve dinlenme durumlarında iki kontraksiyon şekillenir. Bu kontraksiyonlar retikulumdan başlar. Sığırlarda iki kontraksiyon arası neredeyse tamamen relaksiyon olurken, koyun ve keçilerde parsiyal relaksiyon şekillenmektedir. Ruminasyon esnasında ikisi daha güçlü olan dört kontraksiyon oluşur. Ruminant midelerinde ilk üç kompartmanda, hayatın ilk dönemlerinden başlamak üzere siklik kontraksiyonlar vardır ve bu kontraksiyonlar sağlıklı hayvanlarda kesintisiz devam eder (Anonim 2014a).

1.1.3. Sığırlarda Gastrointestinal Hipomotiliteye Sebep Olan Faktörler

Sığırlarda hipokalsemi, bağırsak vaziyet değişiklikleri, sekum dilatasyonu ve torsiyonu, cerrahi uygulamalar, endotoksemi, alkalemi, hiperinsulinemi ve hiperglisemi gibi faktörler GİS'de hipomotiliteye neden olurken, buzağılarda septisemi, asit-baz, elektrolit ve metabolik anormallikler abomazal hipomotiliteye yol açarlar (Steiner 2003).

1.1.4. Hipomotilite Düzenleyen İlaçların Terapötik Etkileri

Motilite düzenleyici ilaçlar, etki mekanizmaları esas alınarak kategorize edilirler. Bunlar kolinerjikler (parasempatomimetik), antidopaminerjikler, seratonerjikler, motilin agonistleri, opioid reseptör blokörleri ya da sodyum kanal blokerleri (lidokain) olarak sayılabilir. (The Merck Veterinary Manual 2012).

Ruminantlarda parasempatomimetik ilaçlar (neostigmin, fizostigmin, karbakol, betanekol vs) nadiren uygundur. Bu ilaçlar kolinerjik etkilere sahiptir ve potansiyel olarak risklidir (Kahn 2005). Sekum dilatasyonu ve torsiyonu vakalarında, genel durum bozulmasına rağmen defekasyon halen devam ediyor ve rektal muayenede torsiyon veya retrofleksiyon gibi anormallikler tespit edilmemişse, medikal tedavi uygulanabilir (Steiner 2003). Pratikte abomazal hipomotiliteden şüpheli sığırlarda, medikal tedavi yaygın bir durumdur (Steiner ve Roussel 1995). Fakat tedavinin etkinliği ile ilgili veriler oldukça yetersizdir. Bazı klinisyenler abomazal hipomotilite veya sekum dilatasyonu ve torsiyonundan şüpheli sığırlarda, beşeri hekimlikte ve monogastrik hayvanlarda prokinetik etkili olduğu belirtilen betanekol, neostigmin, metoklopromid veya makrolid grubu antibiyotikler kullanabilmektedirler (Smith ve ark 2005, Constable ve ark 2006). Neostigmin sığırlara SC olarak 0,02 mg/kg dozda kullanıldığında genellikle çok az yan etkiye sahiptir. Bu ilaç ruminoretiküler kontraksiyonların gücünden ziyade sıklığını artırma eğilimindedir. Neostigmin, sekum dilatasyonu ve torsiyonunun tedavisinde sürekli infüzyon şeklinde IV olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, neostigminin stimülatör etkisi daima güvenilir değildir ve bazen motiliteyi inhibe ettiği gözlenebilmektedir. Bu durum, kolinerjik ilaçlar tarafından ganglion stimülasyonu ile ilişkili adrenerjik komponentlerden dolayı olabilir (Kahn 2005). Prokinetik ilaçlar, Gİ kanalda düz kas kontraksiyonlarını artırır ve gıda geçişini hızlandırır (Reynolds 1989). Bu etkilerinden dolayı prokinetik ajanlar gastrik, pilorik ve ince bağırsak motilitesinin restorasyonu, koordinasyonu ve stimülasyonuna katkı sağlar. Aynı zamanda prokinetik ilaçlar, abomazal atoninin önlenmesinde ve tedavisinde de faydalı olabilir. Çünkü prokinetik ilaçlar bu etkilerini motor aktivite üzerinde inhibitör transmitterlerin etkisini azaltarak veya zıt etkili ajanların stimülatör etkilerini destekleyerek gerçekleştirebilirler (Sanger ve King 1988, Burger ve ark 2006).

Farklı hayvan türlerinde, sisaprid ve betanekolün prokinetik etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Fakat buzağılarda abomazal boşalma ve motilite üzerinde etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (Steiner 2003). Sisaprid, metoklopramid ve betanekolün etki mekanizmaları birbirine benzememekle birlikte, Gİ motiliteyi stimüle ettikleri bildirilmektedir (King ve Gerring 1988, Wiseman ve Faulds 1994,

Michel ve ark 2003, Steiner 2003). Sığırlarda torsiyon olmaksızın spontan sekum dilatasyonu vakalarının tedavisinde betanekol, SC olarak iki gün için günde üç kez 0,07 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Potansiyel yan etkisi olarak salivasyon ve ishal görülebilir. Ancak neostigmin de dahil betanekolün kullanılması gerektiği ile ilgili tavsiyeler sınırlıdır. Metoklopramid kolinerjik ve antidopaminerjik etkilere sahiptir. Sığırlardaki dozu IM olarak 0,15 mg/kg'dır. Fakat sığırların pilorik antrumlarında myoelektirik aktiviteyi artırmadığı görülmüştür. Eritromisin laktobionat, intestinal düz kas hücrelerindeki motilin reseptörlerine bağlanarak bağırsakların myoelektrik aktivitesini artıran makrolid grubu bir antibiyotiktir. Sığırlarda abomazum ve duedonumda iki saatin üzerinde myoelektirik aktiviteyi artıran eritromisin dozu 0,1 mg/kg IV ya da 1 mg/kg' IM'dir. Yine bir prokinetik serotoninerjik ilaç olan sisaprid sığırlarda 0,08 mg/kg dozda kullanılabilir. Fakat bu ilaç, atlarda yaygın bir kullanım alanı bulurken ruminantlarda önemli bir prokinetik etkisi ortaya konamamıştır (Kahn 2005).

Gastrik motilite, insanlarda 5-HT tarafından inhibe edilir. Köpeklerde duodenumun asidifikasyonu, asit sekresyonu inhibisyonuna ve plazma 5-HT seviyesinin yükselmesine sebep olur. Bell (1979) buzağılarda triptaminin hem gastrik boşalmayı hem de asit sekresyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir.

1.1.5. Motilite Üzerine Etkili Terapötik İlaçlar

Betanekol Klorid

Betanekol klorid, karbokolün metil türevidir ve M_2 reseptörlerini uyararak muskarinik reseptör agonisti (parasempatomimetik) etkinlik gösterir. Sonuçta üriner ve GİS'de düz kas hücrelerini uyararak kontraksiyonlarında artmaya neden olur (Roussel ve ark 1994, Steiner ve Roussel 1995).

Buehler ve ark (2008) betanekolün abomazumun fundus, korpus ve antrumundan hazırlanan düz kas preparatlarında motiliteyi artırdığını belirlemişlerdir. Niederberger ve ark (2010) betanekolün sağlıklı ve sola AD'lı sığırlarda, abomazum ve duedonum düz kaslarından hazırlanan preparatlarda, tüm bölgelerde kontraktiliteyi artırmasına rağmen konuyla ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Sağlıklı buzağılarda hem yüksek doz sisaprid

(1,0 mg/kg), betanekol (0,14 mg/kg) ile betanekol/sisaprid (miks), hemde düşük doz sisaprid (0,5 mg/kg), betanekol (0,07 mg/kg) ile betanekol/sisaprid (miks) uygulanmış ve tüm guruplar içinde, betanekolün 0,07 mg/kg dozu, sisaprid ve kombine uygulamalarına göre daha hızlı abomazal boşalma sağladığı tespit edilmiştir (Güzelbekteş ve ark 2009, Coşkun ve ark 2011). Steiner ve ark (1999) tarafından betanekolün, sığırlarda spontan olarak gelişen sekum dilatasyonu ve torsiyonunun medikal tedavisi ile operasyon sonrası kullanılması halinde uygun motilite düzenleyicisi olabileceği belirtilmiştir. Sağlıklı sığırlarda Steiner ve ark (1995) 0,07 mg/kg dozundaki betanekolün ileosekakolik bölgenin miyoelektrik aktivitesini artırdığını ifade etmişlerdir. Roussel ve ark (1994) SC 0,07 mg/kg dozunda betanekolün, buzağı abomazum ve duedenumunda myoelektrik aktivitesini artırdığını, fakat abomazal boşalma oranını değiştirmediğini ifade etmişlerdir. Farklı bir çalışmada, Michel ve ark (2003) in vitro olarak sütçü sığırların duedonum ve abomazal antrumlarından hazırlanan düz kas hücre preparatlarında, betanekol, metoklopramid ve sisapridin etkilerini araştırmış, sisaprid ve metoklopramidin, hazırlanan düz kas hücre preparatları üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını, betanekolün ise spontan kontraksiyon artışına neden olduğunu belirlemişlerdir. Diğer yandan Pfeiffer ve ark (2007) in vitro olarak betanekolün sütçü sığırların duedonum ve jejunum düz kas hücre örneklerinde etkisini incelemiş ve betanekolün muskarinik reseptör tip-2 ve tip-3'lerini etkilediğini ve duedonum ile jejenumun motilite bozukluklarında prokinetik bir ilaç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Ringger ve ark (1996) sağlıklı atlarda IV olarak verilen betanekolün, gastrik boşalma hızında önemli ölçüde artış sağladığı, ancak yan etki olarak salivasyon artışına neden olduğunu bildirmişlerdir. Yine sağlıklı atlarda yapılan başka bir araştırmada, Lester ve ark (1998) bethanekolün sekal boşalma hızını artırdığını, ileum ile sekum ve sağ ventral kolon myoelektrik aktivitesinde artışa neden olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada betanekolün yan etkisi olarak salivasyon artışı yanında hafif şiddette bir abdominal ağrı şekillendiği gözlemlenmiştir (Lester ve ark 1998). Deneysel olarak yapılan bir araştırmada, operasyon sonrası ileus gelişen atlarda, betanekolün oral olarak verilen plastik boncukların mide, jejenum, ileum ve kolondan geçişini hızlandırdığını ve myoelektrik aktiviteyi artırdığını belirlemişlerdir (Gerring ve Hunt 1986). Ancak aynı araştırıcılar (Gerring ve Hunt

1986), gastroduedonal koordinasyonu iyileştirmediğini ve yan etki olarak aşırı salivasyon gözlendiğini de belirtmişlerdir.

Eritromisin

Eritromisin, beşeri ve Veteriner Hekimlikte kullanım alanı bulan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Bakterilerde protein sentezini engelleyerek bakteriostatik etki gösterir. Makrolid grubu ilaçlar hücre içine iyi girer, doku ve organlara iyi nüfuz eder ve yarılanma ömürleri uzundur. Ayrıca bu ilaç bir motilin agonisti olarak insan, at, sığır ve köpeklerde, Gİ prokinetik ilaç olarak kullanılmaktadır (Itoh ve ark 1984, Cachet ve ark 1987, Omura ve ark 1987). Eritromisinin bu etkisinin, motilin reseptörleri üzerinden agonist etkiyle ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Motilin, duodenal mukozanın endokrin hücrelerinden üretilen bir hormondur ve sindirim kanalının motilitesini düzenlemeye yardım eder. Motilin hormonu, ENS nöronları ve intestinal düz kaslardaki spesifik reseptörlere bağlanarak kontraktil aktivite sağlar (Zanolari 2004). Itoh ve ark (1984) köpeklerde yaptıkları bir araştırmada, eritromisinin GİS'de motilin konsantrasyonunu artırarak kuvvetli kontraksiyonlara neden olduğunu belirlemişlerdir. Motilin, kısa yarı ömürlü ve pahalı olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Bu durumda, motilin agonisti olarak bilinen eritromisin ve deriverleri gastrokinetik ilaç olarak tavsiye edilebilmektedir. Wittek ve Constable (2005)'ın buzağılari ile yaptıkları bir araştırmada, eritromisinin düzensiz olmakla birlikte bağırsak hareketlerini artırdığını ifade etmişlerdir. Nouri ve ark (2008) eritromisinin buzağılarda abomazal boşalma hızını artırdığını, gentamisinin ise düşük ve yüksek dozlarının, asetaminofen ve glikoz absorbsiyon değerlendirmesine göre abomazal boşalma hızında bir değişiklik oluşturmadığını bildirmektedirler. Afshari ve ark (2009) süt emen buzağıların bir grubuna IM olarak 8,8 mg/kg eritromisin uyguladıklarında ilacın abomazal boşalma hızını artırdığını belirlemişlerdir.

Wittek ve ark (2008a) toplam 45 adet sola AD'lı sütçü sığır üzerinde yaptıkları araştırmada (n:15 eritromisin uygulanan grup, n:15 fluniksin meglumin uygulanan grup ve n:15 kontrol grup), operasyon öncesi eritromisin (10 mg/kg, IM) ya da fluniksin meglumin (2,2 mg/kg, IV) uygulamasının, operasyon sonrası abomazal boşalma oranına etkisini araştırmışlardır. Bu araştırıcılar, eritromisin

uygulanan sığırlarda, operasyon sonrası abomazal boşalma oranının kontrol grubu sığırlara göre daha hızlı olduğunu ve operasyon öncesine kıyasla süt üretiminin daha hızlı arttığını belirlemişlerdir. Oysa fluniksin meglumin uygulanan sığırlarda, abomazal boşalma hızında kontrol grubuna göre artma gözlenmediği belirtilmiştir. Ayrıca operasyon sonrası birinci günde, hem eritromisin hem de fluniksin meglumin yapılan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla rumen hareketlerinde belirgin bir artış olduğunu ifade etmişlerdir. Postoperatif abomazal hipomotilitenin tedavisi ile ilgili yaptıkları başka bir araştırmada, eritromisininin operasyondan sonra abomazal boşalma oranını artırdığını, IV olarak uygulanan deksametazon (0.02 mg/kg) ve vitamin C (10 mg/kg) kombinasyonunun abomazal boşalma oranını artırmadığını bildirmektedirler.

Nouri ve Constable (2006)'ın buzağılar üzerinde yaptıkları bir çalışmada eritromisin (8,8 mg/kg, IM), tilmikosin (10 mg/kg, SC) ve tilosinin (17,6 mg/kg, IM) abomazal boşalma oranına etkisini karşılaştırmışlar ve eritromisinin, tilosin ve tilmikosine göre abomazal boşalma oranında daha etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Sığır hastalıklarının tedavisinde kullanılan diğer makrolid grubu antibiyotikler tulatromisin ve spiramisinin prokinetik aktiviteye sahip olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda, solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde tulatromisin yaygın olarak kullanılmaktadır (Gharbieh ve ark 2004). Rashnavadi ve ark (2014) buzağılarda spiramisin (75000 IU/kg) ve tulatromisinin (25 mg/kg) abomazal boşalma hızını artırdığını belirlemişlerdir. Zonalari ve ark (2004) sağlıklı sığırlarda, izotonik NaCl solüsyonu içerisinde 0,1 mg/kg dozda eritromisinin IV yolla uygulanmasının, ileum ile sekum ve kolon assendensin proksimal lobunda, faz I esnasındaki MMC'nde artışa, benzer şekilde faz II esnasında da ikinci MMC'de artışa sebep olduğunu belirlemişlerdir.

İleuslu hasta atlarda, eritromisin faydalı bir prokinetik ajan olduğu ve günümüzde sekal peklik tedavisinde oldukça yaygın kullanılan bir ilaç olduğu belirtilmektedir (Van Hoogmoed ve ark 2004). At ve insanlarda eritromisinin antimikrobiyal dozunun bazen ciddi kolitislere veya istenmeyen yan etkilere neden olduğu belirlenmiştir (Stratton ve ark 2000). Eritromisin, daha çok taylarda ve özellikle *Rhodococcus equi'*nin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan bir

antibiyotiktir (Prescott ve ark 1983). Monogastrik hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, eritromisinin gastrik kontraksiyon sıklığını ve büyüklüğünü artırdığı görülmüştür. Eritromisinin plorik antrum kontraktilitesini ve indüklenmiş faz III aktivitesi ile gastrik luminal basınç ve ince bağırsak motilitesini artırdığı belirtilmektedir (Wittek ve ark 2004). Ringger (1996) sağlıklı atlarda, düşük doz eritromisin laktobionatın (0,1 ve 1 mg/kg, IV) midenin boşalma süresini kısalttığını bildirmiştir. Lester ve ark (1998) ponilerde eritromisinin IV olarak uygulanmasının, sekal boşalma oranına etkisinin doza bağımlı olduğunu bildirmektedirler. Aynı araştırıcılar (Lester ve ark 1998) atlarda 0,01 mg/kg eritromisin laktobionatın bir saat süresince enfüzyon şeklinde uygulanmasının, sekal boşalmayı etkilemediğini, 1 mg/kg dozda uygulanmasının ise sekal aktiviteyi maksimum düzeye ulaştırdığını bildirmişlerdir. Yine Lester ve ark (1998) eritromisin laktobionatın 0,1 mg/kg dozda yavaş infüzyona kıyasla bolus olarak verilmesinin sekumun boşalma hızını daha da artırdığını belirtmektedirler. Atlarda iliosekakolik myoelektrik aktivitede artış sağlamak için eritromisinden total olarak 500 µg kadar küçük bir miktar gerektiği ifade edilmektedir (Lester ve ark 1998). Nieto ve ark (2000) atlarda eritromisinin jejunumda hem longitudinal, hem de sirküler düz kaslarda kontraktiliteyi artırdığını bildirmektedirler. Aynı araştırıcılar eritromisinin plorik antrumda, longitudinal kasların kontraktilitesini artırırken, sirküler kasların kontraktilitesinde inhibisyona neden olduğunu belirtmekte ve bu durumun, içeriğin mideden ince bağırsaklara geçişine kadar devam ettiğini ifade etmektedirler. Son çalışmalarda, atlarda eritromisinin duedonum, jejenum, sekum ve pelvik fleksuradaki motilin reseptöründe, motilinin yerine geçtiği tespit edilmiştir (Koenig ve ark 2002). Eritromisinin sağlıklı veya GİS'i problemli olan atlarda prokinetik etkisinin farklı olduğu rapor edilmiştir (Roussel ve ark 2000). Roussel ve ark (2000) laparatomi (ventral-midline seliotomy) operasyonundan sonra ilk 24 saat içinde IV olarak 0,5 mg/kg dozda eritromisin laktobionat uygulanması, ileum ve pelvik fleksurada myoelektrik aktivitede artma sağlarken, sekumda bu durum gözlemlenmemiştir. Fakat operasyondan sonra 8 gün boyunca eritromisine devam edildiğinde, sekumda cevap şekillendiği belirlenmiştir. Diğer türlerde de benzer olarak, sağlıklı ve Gİ hastalıklı deneklerin eritromisine cevapları farklıdır. Atların jejunumunda işemi ya da gerginliğin bulunmasının eritromisinin motilin reseptörlerine bağlanmasında etkin olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca eritromisine cevabın da yetersiz olmasının, motilin

reseptörlerinin yetersiz regülasyonu ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (Koenig ve Cote 2005).

Neostigmin

İndirek etkili bir parasempatomimetik ilaç olan neostigmin, sinaptik kavşaklardan ACh yıkımlanmasını geciktirerek, ACh'in aktivitesini sürdüren bir kolinesteraz inhibitördür. Mide-bağırsak hareketlerinin uyarılması, çizgili kas hareketlerinin kuvvetlendirilmesi ve idrar kesesi hareketlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Ayrıca atropin gibi maddelerin etkilerini tersine çevirir. Neostigmin bir kuaterner amonyum türevi olup, kan-beyin engelini geçemez. Bu nedenle sadece periferik etki istenen durumlarda tercih edilir (Starke 1992).

Neostigmin, sığırlarda Gİ kanal motilitesini artırmak için kullanılabilmektedir (Wittek ve ark 2004). Bu ilacın, sekum dilatasyonu ve omazal peklik olan sığırların tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (Braun ve ark 1989). Dardillant ve Ruckebush (1973) buzağılarda 0,012 mg/kg IV neostigmin uygulanmasının abomazal boşalma süresini kısalttığını bildirmektedir. Bununla birlikte, süt emen buzağılarda 0,04 mg/kg IM dozda neostigmin uygulanmısının, ileuma geçiş süresini kısaltmadığı ifade edilmektedir (Smith 1964). Wittek ve ark (2005) sağlıklı buzağılarda neostigmin, metoklopromid ve farklı dozlarda eritromisin kullanarak yaptıkları araştırmada; metoklopramid (0,1 mg/kg, IM), neostigmin (0,02 mg/kg, SC) ve düşük doz eritromisinin (0,88 mg/kg) abomazal motilite, intraluminal basınç ve boşalma oranını değiştirmediğini belirlemişlerdir. Bu da neostigminin süt emen buzağılarda abomazal boşalma oranını etkilemediğinin bir göstergesidir.

Neostigminin atlarda, gastrik boşalmayı geciktirdiği ve jejeunal myoelektrik aktiviteyi azalttığı, ancak sağlıklı ponilerde pelvik fleksura aktivitesini artırdığı belirtilmektedir (Adams ve ark 1984). Atlarda neostigminin gastrik boşalmayı geciktirmesi ve ince bağırsak motilitesini minimal düzeyde etkilemesi nedeniyle bazı motilite bozukluklarında kullanımının kontrendike olduğu belirtilmektedir (Rose ve Hodgson 2004). Lester ve ark (1998) tarafından yapılan bir araştırmada, neostigminin, sekal geçişi iyileştirdiği, ileum, sekum ve sağ ventral kolonda mekanik ve myoelektrik aktiviteyi attırdığı belirlemişlerdir. Özellikle büyük kolonun

etkilendiği ileuslu atlarda neostigminin (5-10 mg, IM/SC) en yaygın seçilen prokinetik ajan olduğu ifade edilmektedir ancak yan etkilerinden dolayı, hastanın kontrol altında bulundurulması gerektiği bildirilmektedir (Van Hoogmoed 2004).

İnsanlarda neostigminden özefagual refluks tedavisinde faydalanılsa da, gastrik sekresyonda artma, gastrik boşalmada gecikme ve abdominal ağrıya neden olduğu ifade edilmekte ve bu nedenle de çok sık tercih edilmemektedir (Starke 1992).

Metoklopromid

Benzamid türevi bir dopamin antagonistidir. Mide-bağırsak çeperindeki kolinerjik sinir uçlarından ACh salıverilmesini ve muskarinik reseptörlerin, salıverilen ACh'e duyarlılığını artırarak belirgin kolinerjik etki gösterir. Bu etki, GİS'in üst kısmında belirgindir ve atropin ile bloke edilir. Öncelikli olarak antiemetik amaçlı olarak kullanım alanı bulan metoklopromid, periferde dopaminerjik reseptörler (DA) üzerine antagonistik bir etki gösterir ve Gİ düz kaslarda dopaminin etkisini bloke eder (Tonini ve ark 1999, Georgiadis ve ark 2000). Özefageal, gastrik, pilorik ve duedonal motor akitivitede koordinasyon ve stümilasyon sağlar. Metoklopromid piloris ve duedonumda rahatlama sağlarken, alt özefageal sfinkter tonu ve gastrik kontraksiyonların stimülasyonunu artırır. Sonuç olarak gastrik boşalma ve özefageal refluksu iyileştirir. Sindirilmiş içeriğin duedonumdan iliosekal kapağa geçiş hızı jejunal peristaltik yüzünden azalmaktadır. Kolonik etkisi az veya hiç yoktur (Plumb 2008, Papich 2009).

Metoklopromidin sığır ve koyunlarda 0,3 mg/kg dozda, SC olarak 6-8 saatte bir kullanılabileceği belirtilmektedir (Tonini ve ark 1999). Yine Wittek ve Constable (2005) tarafından metoklopromidin sığırların vagal indigesyonu ve koyunların da abomazal boşalma bozukluklarında kullanılmakta olduğu belirtilmektedir. Huhn ve Nelson (1997) tarafından yetişkin keçilerde yapılan bir çalışmada, metoklopromid (0,5 mg/kg, IM veya IV)'in abomazal elektromyografik aktivitede değişiklik oluşturmadığı, ancak pilorik antrumun elektriksel aktivitesinde geçici artış sağladığı gözlenmiştir. Sığırlarda SC 0,1 mg/kg metoklopromid uygulanması ile abomazal ve duedonal aktivitenin değiştiği (Roussel ve ark 1994), fakat düşük dozda (0,023 ve 0,045 mg/kg, IM veya IV) uygulanmasının, koyun plorik antrumunun myoelektrik

aktivitede değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir. Yalnızca, koyunlarda abomazum ve duedonumda elektromyografik örneklerde düşük seviyede indüklenmeye sebep olduğu ifade edilmiştir (Kopcha 1988). Metoklopromid özefagustan ince bağırsağa kadar olan spesifik etkisinden dolayı klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat Michel ve ark (2003) metoklopromidin, sütçü sığırların abomazal antrum ve proksimal duedonum düz kaslarındaki kontraktilite parametrelerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmektedirler. Aynı şekilde, Wittek ve Constable (2005) tarafından da metoklopromidin, buzağılarda abomazal motilite, intraluminal basınç ve boşalma oranı üzerinde etkili olmadığı ortaya konmuştur. Guard ve ark (1988) tarafından yapılan bir çalışmada, 8 haftalık buzağılara metoklopromid (0,1- 0,3 veya 0,5 mg/kg IM veya IV) uygulanması sonucunda, rumen kontraksiyonlarının sıklığında bir değişim olmadığı, fakat intraluminal basınç kontraksiyon sıklığında azalma olduğu tespit edilmiştir. Zdelar ve ark (1979) yaptıkları bir çalışmada, 3-6 aylık danalarda, IM ya da IV metoklopromid (0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 0,8 veya 1 mg/kg) kullanılmasının ruminal motilitede bir değişiklik oluşturmadığını bildirmektedirler. Buzağılarda 0,1 mg/kg metoklopromid IM uygulanması huzursuzluk ve bunu takiben de depresyona neden olmaktadır. Çünkü ruminantlarda, metoklopromidin 0,1 mg/kg dozun üzerinde uygulanması, nöroleptik yan etkilere sebep olur (Zdelar ve ark 1979, Guard ve ark 1988). Bunun aksine Wittek ve Constable (2005) buzağılara 0,1 mg/kg IM metoklopromid uygulanmasının, abomazal motilite, luminal basınç ve boşalma oranında bir değişiklik oluşturmadığını belirtmişlerdir.

Sisaprid

Sisaprid, antidopaminerjik özelliği olmayan bir benzamid türevidir. Bu ilaç, metoklopramidin yan zincirlerinin modifikasyonu ile geliştirilmiştir (Washabau ve Hall 1995). Sisaprid mide kontraksiyonlarını düzenlediği gibi tüm GİS boyunca da motilite artışına neden olabileceği belirtilmektedir (Washabau ve Hall 1995). Sisaprid, etkisini bağırsaklardaki myenterik pleksusdaki postgangliyonik sinir uçlarından ACh salınımını artırarak ve myenterik pleksuslarda 5-HT'nin inhibitör etkisini antagonize ederek gösterir. Bu ilaç, antidopaminerjik özellikleri olmaksızın ve gastrik sekresyonu etkilemeden myenterik pleksustan ACh salınımını stimüle eder (Gerring 1991).

Sisaprid, mide kontraksiyonlarını düzenlemesi yanında tüm GİS boyunca da motilite artışına neden olabilir. Gastrik stazis, gastroözefageal refluks ve postoperatif ileus tedavilerinde etkilidir (Georgiadis 2000). Farelerde morfinle oluşturulan Gİ geçiş bozukluklarının sisaprid uygulanmasıyla düzeldiği gözlenmiştir (Patil ve Kulkarni 2000). Ayrıca sisapridin ponilerde bağırsak boyunca motiliteyi artırdığı da belirlenmiştir (King ve Gerring 1988). Özefagus, mide, ince bağırsaklar ve kolonda motiliteyi metoklopromide göre daha belirgin olarak artırmaktadır (Georgiadis 2000).

Domperidon

Periferik dopaminerjik reseptör (D_2) blokeri olan domperidon, Gİ kanalda ve özellikle proksimal kesimde prokinetik etkiye sahiptir. (Gerring ve King 1989, Lester 2002). Domperidonun Gİ motilite üzerindeki etkisi metoklopramidin etkisine benzemesine rağmen muskarinik antagonistler ile azaltılmaz. Bu ilaç D_2 periferal dopamin antagonistlerinin güçlü bir kompenentidir. Bu reseptörlerin stimülasyonu, siklik AMP seviyesini azaltır. Bu şekilde özefagus, mide ve kalın bağırsakların motilitesi azalır (Georgiadis ve ark 2000). Domperidon güçlü bir antiemetik etkiye sahiptir. Ancak kan beyin bariyerini geçmemesi yanında yüksek dozda bile sentral nervöz sistemde etki göstermemesi nedeniyle metoklopromide benzemez (Georgiadis ve ark 2000).

Deneysel olarak postoperatif ileuslu ponilerde yapılan çalışmada, domperidonun 0,2 mg/kg IV uygulanmasının mide geçiş zamanı, elektromekaniksel aktivite ve gastrik aktivitede etkin olduğu belirlenmiştir (Gerring ve King 1989). Hastalarda, domperidonun operasyon sonrası bağırsak motilite stimülasyonu için iki veya üç gün oral olarak 1,1 mg/kg dozda kullanımının yararlı olacağı belirtilmektedir (Agorastas ve ark 1981).

Lidokain

Lidokain, antiaritmik ve lokal anestezik bir ilaçtır. Lidokainin, sempatik cevap inhibisyonu, endotoksin etkilerinin blokajı ve intestinal koordinasyonun düzenlenmesi gibi etkileri mevcuttur (Nieto ve ark 2000, Brianceau ve ark 2002). Lidokainin in vitro olarak sağlıklı sığırların abomazal antrum ve duedonal düz

kaslarından hazırlanan preparatlarında, motilite üzerine etkili olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, sığırlarda lidokainin Gİ motilite üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli deneysel veri bulunmamaktadır (Steiner 2003).

Sağlıklı atlara 1,3 mg/kg dozda IV bolus (0,05 mg/kg/min, 3 saat) lidokain uygulanmasının, faz I ve II'de herhangi bir değişiklik oluşturmadığı, faz III'de ise sadece lidokain uygulama esnasında kısalma olmadığı, MMC'de ve kontraksiyon dalgalarının uç aktivitesinde değişiklik oluşturmadığı ifade edilmektedir. Bu nedenle, lidokainin sağlıklı atlarda prokinetik ilaç olarak kullanılamayacağı, ancak çeşitli hastalıklardan etkilenmiş atlarda farklı sonuç verebileceği belirtilmektedir (Koenig ve Cote 2006). Postoperatif ileus tedavisinde ilk seçenek olarak, 0,05 mg/kg dozda lidokain kullanılması tavsiye edilmektedir (Van Hoogmoed ve ark 2004). Lidokainin etki mekanizması tam olarak bilenmemektedir ve etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır (Koenig and Cote 2006).

Yohimbin

Yohimbin, Batı Afrika Yohimbe ağacının kabuklarında bulunan bir alkoloiddir. Yohimbe Zahire, Kamerun ve Gabon'da yetişen yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Yohimbe kabuğu ilaç yapımında kullanılır ve etken maddesi "Yohimbin"dir. Yohimbin, bir α2-adrenerjik antagonisti ve ksilazinin etkisini antagonize eden bir alkoloiddir. Kardivasküler sistem, ürogenital sistem, Gİ kanal ve adipoz dokuda periferal α2-adrenerjik reseptörler üzerine etki göstermektedir (Anonim 2014b). Postoperatif ileuslu atlarda, tek başına yohimbin ya da betanekol ile kombine olarak kullanılması, intestinal aktivitede iyileşme sağlar. Bu ilacın 0,75 µg/kg dozda kullanılması ile intestinal motiliteyi düzenlediği bildirilmektedir (Koenig ve Cote 2006).

Tegaserod (SDZ HTF 919)

Tegaserod, non–benzamid parsiyel etkili 5-HT_4 reseptör agonisti ve zayıf 5-HT_{1D} reseptör agonistidir (Karamanolis ve Tack 2006). Bu ilaç ilk defa 2007 yılında kabızlık şikâyeti olan spastik kolonlu insanlarda önerilmiş ve aynı yılın sonlarında kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı yasaklanmıştır. Atlarda IV yolla tegaserod

uygulandıktan sonra gastrokolonik geçişin hızlandığı, bağırsak seslerinde ve defakasyonda artış görüldüğü bildirilmiştir (Lippold ve ark 2004).

1.1.6. Gastrointestinal Motiliteyi Değerlendirme Teknikleri

Beşeri ve Veteriner Hekimlikte Gİ motiliteyi değerlendirmek amacıyla in vivo ve in vitro çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Sığırlarda Gİ motilitenin değerlendirilmesi amacıyla kobalt-EDTA, polietilen glikol, fenol red gibi absorbe olmayan işaretleyici boya solüsyonları, duedunal re-entrant kanül uygulanması, radyografi, nüklear sintigrafi, elektromyografi, abomazal pH'nın ölçümü, abomazal lüminal basınç değişimleri, ultrasonografi, asetaminofen absorbsiyon testi ve glikoz absorbsiyon testi gibi in vivo teknikler kullanılmaktadır (Lohmann 2000, Nappart ve Lattimer 2001, Schear ve ark 2005, Marshall ve ark 2005).

Son yıllarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde en geçerli tekniğin sintigrafi olduğu belirtilmektedir. Fakat bu tekniğin, hayvanlarda pahalı olması ve uzun süreli radyasyona maruz kalınması istenmeyen özellikleridir (Marshall ve ark 2005). Asetaminofen absorbsiyon testi, sıvı gıdaların boşalma oranını değerlendiren güvenilir bir testtir. Asetaminofen, oral yolla verildiğinde proksimal ince bağırsaklarda absorbe edilir. Asetaminofen absorbsiyon testi ucuz güvenilir, sintigrafiden daha pratik ve daha kolay şekilde gastrik boşalmayı değerlendiren bir testtir (Schear ve ark 2005, Marshall ve ark 2005, Şen ve ark 2006a). Bu amaç doğrultusunda asetaminofen absorbsiyon testi, atlar (Lohmann 2000), sağlıklı buzağılar (Schear ve ark 2005, Marshall ve ark 2005, Marshall 2006, Şen ve ark 2006a,b) ve ishalli buzağılar (Şen ve ark 2009) içinde kullanılmıştır. Ayrıca sağlıklı buzağılarda, Şen ve ark (2006a) tarafından abomazal boşalma oranını değerlendirmek için glikoz absorbsiyon testi de kullanılmıştır.

Sunulan bu araştırmada sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda prokinetik ilaçlardan betanekol ve eritromisinin Gİ motilite üzerine etkileri, asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testi ile değerlendirilmiştir.

1.2. Buzağı İshalleri

Yeni doğan buzağı ishalleri, doğum sonrası ilk günden itibaren yüksek ölüm nedeni olarak değerlendirilir. Buzağıların %10 oranında, ilk 4 hafta içerisinde öldükleri çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur (Bendali ve ark 1999, Çitil ve ark 2004, Bilal 2006). Çeşitli çalışmalar (Bendali ve ark 1999, Çitil ve ark 2004, Bilal 2006) sonucunda, ilk 4 hafta içerisinde buzağıların %10 oranında öldükleri ortaya konmuştur. Neonatal buzağı ishalleri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, en önemli problemlerden olup, büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ekonomik kayıplar genellikle verim kaybı, büyüme geriliği, iş gücü, hastalıkla ilgili tedavi masrafları ve nihayetinde ölüm sonucu oluşmaktadır (İmren 1983, Hall ve ark 1992, Çitil ve ark 2003). İyi bir sığır işletmesinde buzağı kayıp oranı % 5-8'in altında olması gerekirken, bu oran ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre önemli farlılık arz etmektedir (Constable 2004a ve Constable 2004b). Amerika Bileşik Devletlerinde her yıl yeni doğan buzağıların %10 ile 25'inin enterik hastalıklardan dolayı öldüğü, bu oranın şiddetli enfekte sürülerde %100'lere kadar çıkabildiği (Toombs ve ark 1994, Constable 2004a) ve buzağı ishallerinden kaynaklanan yıllık kaybın yaklaşık 97 milyon dolar olduğu bildirilmiştir (Toombs ve ark 1994). Svensson ve ark (2006) tarafından Avrupa ülkelerinde buzağı ishalleri ile ilgili ölüm oranın %10-15'ler düzeyinde olduğu, fakat bu oranın işletmeden işletmeye farklılık göstererek %50'ler seviyesine ulaşabildiği belirtilmektedir. Türkiye'de ise buzağı kayıplarının halk işletmelerinde %15 düzeyinde (düşük teknoloji uygulanan ve yönetim yetersizliği olan işletmelerde ise %50'nin üzerinde) olduğu, sürü sağlığı programı uygulanan ideal işletmelerde ise %1-8 düzeyinde olduğu belirtilmektedir (Aslan ve ark 2002, Şahal 2007).

Buzağı ishallerinin etiyolojisinde çok sayıda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etken rol oynamaktadır. Bu etkenler, bağırsak mukozasında anormal permeabilite, motilite bozuklukları, hipersekresyon ve iyon transportunda değişmelere yol açarak ishal oluştururlar (Aytuğ ve ark 1991, Hall ve ark 1992). Buzağı ishallerinin yüksek mortalite ile seyretmesi, neonatal dönemde immun sistemin tam olarak gelişememesi, çevresel faktörler, etiyolojik faktörlerin çok karmaşık olması ve her zaman etkili bir tedavinin yapılamaması gibi nedenlere bağlıdır (Cleek ve Phillips 1981, Jones ve ark 1984).

Hayvancılık işletmelerinde buzağı ishalleri, ölüm ve verim kaybının en önemli sebeplerinden birisidir. İshaller tedavi ve profilaksi için yapılan masraflar, iş gücü, düşük performansa bağlı olarak gelişme geriliği ve ölümlere sebep olmasından dolayı süt sığırcılığında önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Buzağı ishallerinin yaygın olarak görülmesine olumsuz çevresel faktörler, zayıf immünite, Gİ motilite bozuklukları ve enfeksiyöz etkenler katkı sağlar (Argenzio 1985, Ok ve ark 2009, Şen ve ark 2013).

1.2.1. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

Buzağı ishallerinin etiyolojisinde viral, bakteriyal ve protozoal etkenler rol oynamaktadır. Miks enfeksiyonların daha yaygın olarak gözlendiği bildirilmektedir (Turgut ve Ok 1997, Bilal 2006, Ok ve ark 2009). Yeni doğanlarda da ishal ile seyreden hastalıklarda çoğunlukla bakteri, virus ve protozoonlar sorumludur. İshale sebep olması bakımından dünyada en çok bilinen etkenler *Rota-Corona-Parvoviruslar, Escherichia coli* suşları *ve cryptosporidie*'lerdir. Bunlardan başka *BVD-virusu, Calicivirus, Picorna* benzeri viruslar*, Parvovirus, Salmonellalar* ve *Camphylobacter spp.* izole edilmektedir. Bu etkenler, tek başlarına hastalık oluşturabildikleri gibi miks olarak da enfeksiyonlara sebep olurlar. Böylece hastalığın tablosu daha da şiddetlenir (Turgut ve Ok 1997, Bilal 2006).

Neonatal buzağılarda ishal, sekresyon artışı veya azalan absorbsiyon sonucu oluşur. Enterotoksijenik *Escherichia coli, Salmonella* ve *Campylobacter* türleri sekrotorik, protozoa ve enterik viruslar ise malabsorbtif ishale neden olur. İshallerde sulu dışkı, süt alımında azalma, ince bağırsak florasında değişimler, ekstraselüler elektrolit (Sodyum, potasyum, klor) ve bikarbonat kaybı görülür. Bu değişimlerin sonucu olarak ishalli buzağılarda dehidrasyon, metabolik asidozis, elektrolit anormallikleri, hipotermi ve septisemi gözlenir (Başoğlu ve ark 2004, Radostits ve ark 2007, Smith 2009). İshalin buzağılarda sıvı ve elektrolit kaybına neden olmasından dolayı önemli olduğu bildirilmiştir (Argenzio 1985). Serum elektrolit kayıpları Gİ motilite yetersizliğine neden olabilmektedir. İshalli buzağılarda hastalığın şiddeti ve süresine bağlı olarak farklı derecelerde dehidrasyon gelişir. Neonatal dönemdeki buzağılarda ishale bağlı olarak gelişen dehidrasyonlarda hipovolemik şok, azotemi, ekstraselüler sıvıdan bikarbonat ve elektrolitlerin

(Sodyum, Potasyum, Klor) kaybı gibi bazı fizyolojik ve metabolik bozukluklar meydana gelir (Radostits ve ark 2007). İntestinal elektrolit kaybı ve süt alımının azalması sonucu vücutta, sodyum (Na^{++}), klor (Cl^{-}) ve potasyum (K^{+}) seviyesinde azalma görülür. İshalli buzağılarda, serum sodyum seviyesi genellikle düşük ve potasyum seviyesi de değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle serum K^{+} seviyesi vücut depolarını tam olarak yansıtmayabilir (Trefz ve ark 2012).

1.2.2. Klinik Bulgular

Buzağılarda ishal akut, subakut ve kronik seyredebilir. Gaita, açık sarıdan beyaza kadar olan renk tonlarında, sulu ve içerisinde kan, mukus ve fibrin ihtiva edebilir. Hayvanda ishal ve buna bağlı sıvı kaybından dolayı dehidrasyon şekillenir. Dehidrasyon derecesinin belirlenmesinde, göz küresinin orbitaya çökmesi (enoftalmiya derecesi), boyun ve göğüs bölgesindeki deri elastikiyeti ve plazma protein konsantrasyonunun değerlendirilmesi önerilmektedir (Turgut ve Ok 1997, Constable 2002, Ok ve ark 2009, Smith 2009).

Buzağılarda ishal ile ilişkili olarak metabolik asidozise eğilim vardır. Bunun en önemli nedeni, bikarbonat kaybı ve kalın bağırsaklarda oluşan laktik asitin absorbsiyonudur. Metabolik asidoz ile ilişkili klinik bulgular spesifik olmayıp belirsiz olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca metabolik asidosizin şiddeti ile dehidrasyonun derecesi arasında her zaman tam bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (Güzelbekteş ve ark 2007). Saha şartlarında rutin laboratuvar analizlerin yapılması mümkün olmadığından, metabolik asidozisin derecesi genellikle klinik bulgular temelinde değerlendirilmektedir (Naylor 1989, Grove-White 1993, Nakagava ve ark 2007, Trefz ve ark 2012). Naylor (1989) emme refleksi ile base excess (BE) arasında bir korelasyon olduğunu belirtmektedir. Bellino ve ark (2012) asidozisin şiddetinin depresyon, koma, emme refleksi, hayvanın duruşu (sternal veya lateral yatış ve ayakta durama çabası), enoftalmia ve ağız içi soğukluğu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

1.2.3. Tanı

Hastalığın tanısında klinik semptomlar, kan gazları, hemogram, ishal ve dehidrasyonun varlığı, bakteriyolojik, serolojik ve virüs izolasyonları önemlidir (Turgut ve Ok 1997, Bilal 2006, Rodastits ve ark 2007).

1.2.4. Tedavi

Yeni doğanlarda ishal ile seyreden hastalıkların tedavisinde temel olarak immunoterapi, metabolik asidozis ile birlikte sıvı kaybı ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek, bağırsak epitelyum hasarını tamir etmek, ishali azaltmak, bakteriyemiyi önlemek, bağırsaklarda bakteri sayısını azaltmak ve besin desteği sağlamak esas alınmalıdır (Turgut ve Ok 1997, Bilal 2006, Rodastits ve ark 2007, Şen ve ark 2009).

İmmunoterapide amaç anneden temini mümkün olmayan pasif immüniteyi sağlamak, buzağıların bağışıklık mekanizmasını uyarmak, belli bir etkene karşı spesifik antikor temin etmek, genel direnci artırmak ve antibiyotiklerin etkisini kuvvetlendirmektir. İmmunoterapi amacıyla ana kan nakli (150-300 ml IV), buzağı septiserumu (koruyucu olarak 15 ml, tedavi edici doz olarak da 30-40 ml SC), kolostrum serumları (50-150 ml SC), spesifik ve nonspesifik gammaglobulin solüsyonları (50-150 ml SC) uygulanır (Turgut ve Ok 1997).

İshal tedavisinde ilk amaç dehidrasyon, elektrolit anormallikleri, metabolik asidozis, üremi ve hipoglisemi gibi vücutta şekillenen metabolik bozuklukların düzeltilmesidir (Turgut ve Ok 1997, Şen ve ark 2009). Bu nedenle, farklı kompozisyonlardaki elektrolit solüsyonlar, oral veya parenteral yolla kullanılır. Hafif dehidrasyonlarda oral yolla sıvı-elektrolit uygulaması yeterli düzeyde tedavi sağlayabilir. Orta derecede dehidrasyonlarda oral sıvı ile birlikte IV sıvı uygulamaları yapılır. Şiddetli dehidrasyonlarda bikarbonat ve asetat gibi alkali ajanlar içeren sıvı tedavisi yapılır. İshal tedavisinde kullanılan oral sıvı-elektrolit solüsyonları yeterli düzylerde Na^+ ve Cl^- elektroliti, su ve sodyumun bağırsaklardan kolayca emilimi için glikoz, glisin, asetat propriyonat gibi enerji kaynağı ve metabolik asidozisi düzeltmek için bikarbonat, asetat, sitrat gibi alkali ajanlar içermelidir (Şen ve ark 2009). İntravenöz sıvı olarak verilecek solüsyonlar sodyum, klor, bikarbonat veya bikarbonat prekürsörleri içermelidir. Orta derecede

dehidrasyon ve şiddetli metabolik asidozis (pH<7,2) şekillenen ishalli buzağılarda sodyum bikarbonatlı serumlar tercih edilirken, daha az şiddette metabolik asidozis (pH>7,2) tedavisinde asetat veya laktatlı ringer solüsyonlar önerilmektedir. Çok şiddetli metabolik asidozis ve dehidrasyona sahip buzağılarda tedaviye kolloid sıvılar (plazma ve dekstran) ile başlanmalı ve kristalloidler (hipertonik veya izotonik) ile devam edilmelidir. Hastalara uygulanacak sıvı miktarı, canlı ağırlık ve dehidrasyonun derecesine göre hesaplanır. Dehidre buzağılarda dehidrasyonun derecesinin belirlenmesinde en güvenilir kriter serum üre konsantrasyonudur (Turgut ve Ok 1997, Rodastits ve ark 2007, Şen ve ark 2009).

İshalin tedavisinde, bağırsak epitel hasarını onarmak ve ishali azaltmak amacıyla vitamin A, D, E, C ve B vitaminleri uygulanmalıdır. Ayrıca bağısaklarda gelişen endotoksemi ve yangıyı gidermek amacıyla non-steroid antienflamatuvarlar kullanılmalıdır. İshalin önlenmesi amacıyla oral yolla antidiyaretikler (bizmut subsalisilat, difenoksilat hidroklorid ve loperamid hidroklorid) uygulanmalıdır (Turgut ve Ok 1997).

İshalin tedavisinde organizmadaki enfeksiyonu kontrol altına almak için yeterli gün ve dozda antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Antibiyotik seçimi mümkünse antibiyogram sonucuna göre olmalıdır. Antibiyogram şansının olmadığı durumlarda genellikle florokinolonlar, sefalosporinler, aminoglikozidler, ampisilin ve sülfanamidler tercih edilir. Bağırsaklardaki bakteri sayısını azaltmak amacıyla da oral olarak klortetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin, neomisin, gentamisin, kanamisin ve sülfamezatin gibi antibiyotikler tercih edilir (Turgut ve Ok 1997, Bilal 2006).

İshalli buzağılara mutlaka besin desteği sağlanmalıdır. Emme refleksi olan buzağılara büyüme ve bağırsaklarda gelişen lezyonların tamiri için oral yolla süt verilmesi gereklidir. Günlük verilecek süt miktarı biraz azaltılmalı ve 3 öğüne bölünmelidir. Süte asla su katılmamalıdır. Çünkü sulu süt abomazumda pıhtılaşmaz (Turgut ve Ok 1997, Rodastits ve ark 2007).

1.3. Prematüre Buzağı

Sığırlarda normal gebelik süresinin tamamlanmadan 250-270 günleri arasında gerçekleşen doğumlar "prematüre doğum", bu tür doğumlarda canlı olarak doğan, ancak özel bakım ve beslenmeyle yaşatılabilen yavrular ise "prematüre buzağı" olarak tanımlanır (Dinç ve ark 1994, Kornmatitsuk ve ark 2003, Altuğ ve Başbuğan 2013). Son yıllarda, sığır işletmelerinde doğan buzağılarda prematüre oranı gittikçe artmakta ve önemli mortalite nedenleri arasında gösterilmektedir (Ok ve Birdane 2000, Erdoğan ve ark 2009, Irmak ve Turgut 2011). Prematüre doğum, spontan ya da medikal uyarı ile oluşturulabilir. Sığırlarda spontan prematüre buzağı doğumları ile ilgili etiyolojik faktörler olarak fiziksel (hipoksi, hipertermi, travma), genetik ve çevresel faktörler, beslenme yetersizliği, toksik ve bazı kimyasal madde ve ilaç uygulamaları, hormonal faktörler (östrojen, prostoglandin ve kortizol uygulamaları) ve bazı enfeksiyoz hastalıklar (bakteri, virus, fungal, protozoa) sayılabilir (Waldvogel 1992, Smith 2009, Altuğ ve Başbuğan 2013). Prematüre doğumların oluşum mekanizmaları içerisinde plasentomların normal gelişememesi nedeniyle maternal karunkulaların fötal villuslardan ayrılması, enfeksiyonlara bağlı yangısal değişikliklerin plasentomlardaki maternal ve fötal dokuları birlikte etkilemesi, plasentomların hiperemisi ve villus nekrozu sayılabilir (Andrews ve ark 2004). Ayrıca gebeliğin son döneminde karşılaşılan uterus enfeksiyonlarının, buzağılarda yüksek fötal kortizol üretimine neden olabileceği ve bu durumun prematüre doğumun uyarılması için bir mekanizma olabileceği bildirilmektedir (Erdoğan ve ark 2009).

Perinatal dönemde buzağı ölümlerindeki önemli derecedeki artış, prematüre doğum ve gelişimini tamamlayamamış buzağılarla ilişkilendirilmektedir (Andrews ve ark 2004). Erdoğan ve ark (2009) Kars yöresinde yaptıkları çalışmada, 2002 yılı buzağılama sezonunda prematüre doğum oranının %2,4 ve bu buzağılardaki mortalite oranının %2,1 olduğunu belirlemişlerdir. Bu araştırıcılar (Erdoğan ve ark 2009), prematüre doğum ve kayıplarını, buzağı ishallerinden sonra en önemli mortalite sebebi olarak ifade etmektedirler. Prematüre doğan buzağılar, uterusta normal gelişim sürecini tamamlamadan doğduklarından solunum, dolaşım, nörolojik ve metabolik birçok problemlere sahip olabilirler (Mc Guirk 2008). Prematüre yavrularda gözlenen pulmoner problemler, yaygın olarak sürfaktan yetersizliği ile

ilişkili bulunurken, kardiyopulmoner bozuklukların en önemli nedenleri olarak da sepsis, toksisite ve travma olarak belirlenmiştir (Karapınar ve Dabak 2008, Bluel 2009). Ayrıca ciddi pulmoner hastalıkların da kardiyopulmoner probleme katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Mc Guirk 2008, Nagy 2009).

1.3.1. Klinik Bulgular

Neonatallarda perinatal mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksektir. Bu durum aynı zamanda buzağılar için de geçerlidir. Prematüre doğan buzağılarda bu risk daha yüksektir. Çünkü çoğunlukla organ gelişimleri tamamlanmamıştır. Erken doğan neonatallerde perinatal kayıpların sebebi, termoregülasyonu tam olarak sağlayamamaları ya da bazı endokrin sistemlerinin tam olarak gelişememesine bağlı asit-baz balansı ve metabolik kontrollerini sağlayamaması olarak gösterilmektedir (Ok ve ark 2000, Sangild ve ark 2002, Bittrich ve ark 2004, Sauter ve ark 2004). Prematüre buzağılarda termoregülasyonda görev yapan kahverengi yağ dokunun bulunmaması, yeterli enerji depolarının olmaması ve mevcut enerji depolarının ise hızla tükenmesi sonucu hipotermiye eğilim vardır (Altuğ ve Başbuğan 2013). Prematürlerde çoğunlukla tamamlanmamış organ gelişimlerinin neden olduğu bozukluklar mevcuttur (Sangild ve ark 2002, Bittrich ve ark 2004, Sauter ve ark 2004). Normal alveolar fonksiyon için önemli olan sürfaktanın eksikliği, solunum sistemi hastalıklarının insidansında artışa neden olur. Sürfaktan eksikliği yönünden prematüre buzağılar yüksek risk altındadır. Bu nedenle prematüre buzağılarda respiratorik distres sendrom ve klinik bulguları yaygın olarak gözlenir. Prematüre buzağılarda, solunum ile ilgili klinik bulgular olarak solunum güçlüğü, burun deliklerinde genişleme, takipne, periyodik apne atakları, siyanoz, letarji ve koma görülebilir. Ekspirasyon sırasında çoğunlukla glottisin parsiyel kapanmasından dolayı hırıltılı sesler duyulur. Yeni doğan buzağılarda ve özellikle prematürelerde, patojen etkenlere karşı direnç ve çevreye uyum yeteneği daha düşüktür. Bu buzağılarda beyin, akciğerler, lokomotor, Gİ ve dolaşım sisteminin tam olarak gelişmemişliği hayatı tehdit eden bir unsurdur. Yeni doğanlarda ve özellikle prematürelerde organizmanın nonspesifik savunma mekanizmaları (fagositoz aktivitesi), mukoza bariyeri, metabolik ve nörohormonal reaksiyonlar ve doğal kortikosteroid aktivitesi gelişmemiştir (Ok ve ark 2000, Sangild ve ark 2002, Sauter ve ark 2004, Bilal 2006, Bleul 2009).

Prematürelerde müköz membranlar başlangıçta solgun ve daha sonra giderek siyanotik bir hal alır. Prematüre buzağılarda emme refleksi yoktur, sternal pozisyonda ve ayakta duramazlar. Ayrıca genel halsizlik, solunum güçlüğü, yumuşak tırnaklar, kesici dişlerin dişetlerinden tam olarak sıyrılmaması, kısa ve yumuşak tüylülük ve kısa göbek kordon kılları mevcuttur (Ok ve ark 2000, Irmak ve ark 2004, Bleul 2009, Altuğ ve Başbuğan 2013). Tırnakların yumuşak olması, kemik ossifikasyonunun tamamlanamaması ve fleksor tendolardaki gevşeklik nedeniyle ayakta durmada güçlük ya da duramama söz konusudur (Bleul ve Kahn 2008, Bleul 2009). Prematüre doğan yavruların canlı ağırlıklarının (doğumu zamanında olan aynı ırk buzağılara göre) düşük olduğu gözlenmiştir (Ok ve Birdane 2000, Ok ve ark 2000, Radostits ve ark 2007, Divers ve Peek 2008, Güzelbekteş ve ark 2012). Ayrıca dişetlerinde hiperemi ve kulaklarda sarkıklık ve glottisin koruyucu reflekslerinin yeterince gelişmediği durumlarda aspirasyon pnömonisi görülebileceği ifade edilmektedir (Divers ve Peek 2008, Karapınar ve Dabak 2008, Irmak ve Turgut 2011). Prematüre buzağılarda bağırsak motilitesinin bozulduğu (Bleul 2009) ve emme refleksinin yeterli derecede olmaması nedeniyle kısa süre içerisinde ishal görülebileceği bildirilmektedir (Radostits ve ark 2007). Güzelbekteş ve ark (2012) prematüre buzağılarda gastroözefagal refluks %67 ve gastroözefagal refluks hastalığının %55 oranında görüldüğünü belirlemişlerdir.

1.3.2. Laboratuvar Bulguları

Prematüre buzağılarda akciğerlerin tam gelişmemesi nedeniyle fetal hipoksi gelişebilir. Bu durum özeklikle respiratorik distres sendromlu buzağılarda yaygındır. Prematüre buzağılarda organ ve fonksiyonlarındaki yetersizliklerden dolayı önemli laboratuvar parametrelerinde değişimler gözlenebilir. Venöz kan gazlarındaki değişimler (pH, pO_2, O_2sat, total O_2, HCO_3 ve BE değerlerinde azalma, pCO_2 ve laktat düzeylerinde artış), hipoventilasyon, hipoksemi, asidemi ve yetersiz O_2 sağlanmasını işaret eder (Radostits ve ark 2007, Bleul 2009, Güzelbekteş ve ark 2012). Kan pH'sındaki düşüş, asfeksiye bağlı gelişen hipoventilasyon sonucu yeterli CO_2 atılımının olmaması ve HCO_3 konsantrasyonunun azalması ile açıklanmaktadır (Güzelbekteş ve ark 2012). Kan pCO_2 konsantrasyonunda artış respiratorik asidozisin (Divers ve Peek 2008, Güzelbekteş ve ark 2012) ve pO_2 konsantrasyonundaki azalma ise doku hipoksisinin en önemli göstergesidir (Ok ve Birdane 2000). Doku

hipoksisinin gelişmesi ve dolaşımın etkilenmesiyle periferal dokuların azalan perfüzyonu nedeniyle anaerobik metabolizmadan laktat üretimi artar ve metabolik asidozis gelişir (Ok ve Birdane 2000, Bleul 2009). Bazı prematüre buzağılarda orta ya da şiddetli respiratorik asidozis, hiperkapni ve hipoksi olmasına rağmen uygun olmayan veya az gelişmiş merkezi cevaplar nedeniyle apne ya da sadece hafif takipne görülebilir. Bu nedenle prematüre buzağılarda doğum sonrası ilk bir veya iki gün arteriyel kan gazlarının tercih edilmesi, bu mümkün değilse venöz kan pH'sı ve pCO_2 konsantrasyonunun periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (Ok ve Birdane 2000, Divers ve Peek 2008).

Prematüre buzağılarda ilk 12 saat içerisinde serum glikoz, total protein, albumin, trigliserit, kolesterol, ALP aktivitesi ve fosfor konsantrasyonlarının düşük, AST aktivitesinin yüksek, Ca konsantrasyonun azaldığı ya da değişmediği, Na ve K konsantrasyonlarının da değişim göstermediği bildirilmektedir (Ok ve ark 2000). Ok ve ark (2000) serum glikoz konsantrasyonunun düşük olmasının intrauterin dönemde karaciğer glikojen depolarının daha da yetersiz olması ile ilgili olabileceğini bildirmektedirler. Schmidt ve ark (2004) hipoksi, hipoglisemi, hipoinsülinemi ve yüksek tiroksin (T_4) düzeylerinin termoregülasyonun tam gelişmemesinden sorumlu faktörler olabileceğini bildirmektedirler. Prematüre buzağılarda yeterli kolostrum alınamaması ile ilgili olarak immunglobulin konsantrasyonunun düşük ve bağırsaklardan kolostral immunglobulin absorbsiyonunun yetersiz olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca prematüre buzağılarda serum selenyum ve vitamin E düzeylerinin düşük olduğu ve bu duruma da, maternal selenyum ve E vitamini yetersizliğinin neden olduğu bildirilmektedir (Altuğ ve Başbuğan 2013).

Normal ve gününde doğan buzağılar ile prematüre buzağılar kıyaslandığında, prematürelerde serum T_4 (tiroksin) düzeyi yüksek ve T_3 (triiyodotironin) düzeyinin ise düşük olduğu belirlenmiştir (Irmak ve ark 2004). Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda anormal koagulasyon profili tespit edilmiş ve bu buzağılarda kan pıhtılaşma mekanizmasının tam olarak gelişmemiş olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Irmak ve Turgut 2011, Altuğ ve Başbuğan 2013).

1.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Buzağılarda prematüre tanısı genellikle klinik bulgular ve kısa gebelik süresi dikkate alınarak konur (Salmanoğlu 1998, Ok ve ark 2000, Ok ve Birdane 2000, Karapınar ve Dabak 2008, Irmak ve Turgut 2011). Eğer şartlar uygunsa teşhiste, kan gaz analizleri de yardımcı olabilir. Prematüre buzağılarda respiratorik distres sendromu yaygındır ve buna yönelik klinik bulgular da gözlenir. Respiratorik distres sendromlu buzağıların ayırıcı tanısında mekonyum aspirasyonu, konjenital kalp hastalığı, beyaz kas hastalığı ve fetal akciğer patolojisi göz önüne alınmalıdır (Altuğ ve Başbuğan 2013).

1.3.4. Tedavi

Buzağı doğar doğmaz öncelikle üst solunum yolları temizlenmeli, sternal pozisyona getirilmeli, solunum uyarılmalı ve ısı kaybı minimize edilmelidir. Yeni doğan yavrular prematüre, dismatüre ve yarık damak yönünden muayene edilmelidir. Yeni doğanlarda termoregülasyonun sağlanması ve solunumun daha düzenli hale gelmesi için anneleri tarafından yalanarak kurutulması ya da saç kurutma makineleri ile kurulanmaları, infra-ret ısıtıcı ya da sıcak su torbaları ile vücut ısıları belirli bir düzeyde tutulmaya çalışılmalıdır. Prematüre buzağılara acil ve agressif tedavi uygulanmasına rağmen tedaviye cevabın yavaş olması muhtemeldir (Divers ve Peek 2008, Ricso ve Reternal 2011). Prematüre buzağılara öncelikle solunum yollarının açılması ve rahatlatılması amacıyla solunumun stimülasyonu ve dolaşım desteği sağlanmalıdır (Mee 2008, Ravary-Plumioen 2009). Tedavi genellikle sıcak tedavi, sıvı replasmanı, antibiyotikler, inotrop ilaçlar, steroid ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, oksijen tedavisi, immunglobulin solüsyonları ve mide sondası ile kolostrum verilmesi şeklinde olmalıdır (Karapınar ve Dabak 2008, Mee 2008, Ravary-Plumioen 2009, Irmak ve Turgut 2011).

Respiratorik distres sendromu bulguları gösteren prematüre buzağılarda solunumun uyarılması gerekebilir. Çünkü bu hastalarda solunum sistemi tam olarak gelişimini tamamlayamamış olabilir. Böyle hastalarda solunum temas, hipotermal yol ya da ilaçlar ile uyarılabilir. Solunumun temas ya da hipotermal yolla uyarılması; burun boşluğuna bir çöp ya da parmak sokularak, vücudu ot ya da havlu ile ovarak

ya da kulaklar ve başın gerisine biraz su dökerek yapılabilir. Öncelikle lateral pozisyonda yatan hastalar, sternal pozisyona getirilerek solunum rahatlatılır ve gaz değişiminin rahat yapılması sağlanır. Dispneli neonatal buzağılarda, solunum merkezi, doksapram (1 mg/kg IV), kropropamid-krotetamid (1 mg/kg intranazal) veya nalokson (10 µg/kg IV) gibi solunum yolu stimülanları ile uyarılabilir. Bu gibi hastalara aminofillin (2,2-4,4 mg/kg IV) bronkodilatasyon ve diyaframa kasılmasını uyarmak için kullanılabilir (Altuğ ve Başbuğan 2013).

Prematüre buzağılarda, respiratorik ve metabolik asidozis gelişmesi söz konusu olabilir. Bu nedenle, mümkünse kan gaz analizleri de dikkate alınarak tedavi planlamaları yapılmalıdır (Ok ve Birdane 2000). Bu amaçla oksijen saturasyonu düzelene kadar oksijen tedavisi yapılmalıdır (Güzelbekteş ve ark 2012). İntranazal oksijen uygulaması 5-6 L/dk hızda uygun çap ve uzunlukta plastik bir katater ile başlatılmalıdır. En fazla 3 saat sonra akım hızı 3-4 L/dk'ya düşürülmelidir. Kullanımı yaygın olmamakla birlikte, etkili bir yol olan mekanik ventilasyon da yapılabilir. Bu amaçla buzağının büyüklüğüne uygun olan 6,0-10,5 mm iç çaplı endotrakeal tüpler ile entübasyon uygulanabilir. Uygulama sırasında buzağı sternal pozisyonda olmalıdır. Ventilasyona rağmen kardiak bradikardi gözlenebilir. Bu durumda kalp masajı ve epinefrin (0,02 mg/kg, IV) uygulanmalıdır. Sinus bradikardi olgularında atropin (0,01-0,03 mg/kg, IV) uygulamalarına iyi cevap alındığı bildirilmektedir (Mee 2008, Ravary-Plumioen 2009).

Şiddetli respiratorik ve metabolik asidozis ile hipoglisemiyi kompanse etmek için sodyum bikarbonat ve glikoz içeren sıvı tedavileri zorunludur. Bu amaçla IV sıvı tedavileri sodyum bikarbonat, laktatlı ringer, %0,9 sodyum klorür ve %5 dektroz buzağının genel durumu düzelene kadar uygulanmalıdır (Karapınar ve Dabak 2008, Ravary-Plumioen 2009, Güzelbekteş ve ark 2012) .

Profilaktik amaçla antibiyotikler (Enrofloksasin 5 mg/kg IM, veya sulfadoksin+trimetoprim 15 mg/kg IM, 5 gün süreyle) uygulanabilir (Schmidt 2004, Divers ve Peek 2008, Karapınar ve Dabak 2008, Irmak ve Turgut 2011). Glukokortikoidler genellikle doğum sonrası sürfaktan üretimi ve akciğer olgunlaşmasına (sınırlı etkili) (Divers Peek 2008, Beul 2009) ve hipoksik buzağılarda oksidatif akciğer hasarının inhibisyonuna yardımcı olmak amacıyla veya

ampirik yardımı öngörülerek tek doz deksametazon (10 mg) verilebilir (Divers ve Peek 2008). Prematüre buzağılar, emme refleksinin olmaması nedeniyle orogastrik sonda ile dondurulmuş sığır kolostrumu (40 ml/kg) ile beslenmelidir (Schmidt ve ark 2004). Buzağılar kolostrum almadıklarından dolayı pasif bağışıklık sağlamak için hiperimmun serumlar kullanılabilir (Karapınar ve Dabak 2008). Destekleyici amaçla vitaminler (A, E, D, B1 ve B6), kalsiyum ve fosfor gibi mineral maddeler (Güzelbekteş ve ark 2012) ya da kombinasyonları (vitamin E ve selenyum) kas içi yolla uygulanabilir (Divers ve Peek 2008). Anormal koagülasyon profili belirlenen prematüre buzağılarda, bu sonuçlar göz önünde bulundurarak uygun bir tedavi yönteminin geliştirilebileceği (Irmak ve Turgut 2011), gastroözefageal reflü hastalığı gelişen prematüre buzağılarda uygun tedavinin ölüm oranlarında azalmaya yol açabileceği de bildirilmektedir (Güzelbekteş ve ark 2012).

1.3.5. Prognoz

Prematüre buzağılarda yaşamın ilk saatlerindeki hipotermi ve emme refleksinin olmaması prognoz açısından önemlidir. Doğumdan sonra buzağılarda emme refleksinin olmaması, yüzeysel abdominal solunum ve sternal pozisyona gelme süresinin uzaması prognozun zayıf olduğunu gösterir. Özellikle respiratorik distres sendromu ile komplike olgularda kronik hipoksiye bağlı asidozis ve çok sayıda organda görülen yetmezlikten dolayı prognoz kötüdür (Divers ve Peek 2008). Standart prematüre buzağı tedavisi alan buzağılara sürfaktan tedavisinin eklenmesi ile hayatta kalma oranının yükseldiği ifade edilmektedir (Karapınar ve Dabak 2008).

1.3.6. Korunma

Sığırların gebelik dönemlerinde enfeksiyöz hastalıklara karşı aşılama planları dikkatli yapılmalıdır. Çünkü özensiz planlanan aşılama programları, prematüre doğumlara sebep olabilir. Gebelik döneminde enfeksiyöz hastalıklara karşı gerekli proflaktik önlemler alınmalıdır. Gebelik döneminde beslenmeye oldukça dikkat edilmeli, bozuk, küflü ve kokuşmuş yem maddeleri verilmemelidir. Gebe sığırlar özellikle gebeliklerinin son dönemlerinde oldukça dikkatli beslenmeli, vitamin ve mineral takviyeleri yapılmalı ve stres şartları minimuma indirilmelidir. Aksi takdirde abort ve prematüre doğumların insidansı artar (Turgut ve Ok 1997).

1.3.7. Prematüre Buzağılarda Hipomotilite

Sığır yetiştiriciliğinde önemli problemlerinden birisi de neonatal buzağı ölümleridir. Prematüre buzağı ölümleri de neonatal buzağı ölümleri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Prematüre buzağılara uygulanan yoğun tedavilere rağmen ölüm oranının hala yüksek olması, ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Beşeri hekimlikte de prematür bebek tedavilerinde başarı oranı halen düşük seviyededir. Bununla birlikte, beşeri hekimlikte prematüre bebeklerin tedavilerinde Gİ hipomotilite tedavisinin önemi vurgulanmaktadır (Davidson ve Omari 2000). Midenin boşalma zamanında gecikme görülen hastalarda genellikle metoklopramid, domperidon ve sisaprid gibi gastroprokinetik ilaçlarla tedavi önerilmektedir. Fakat bu ilaçların gastroprokinetik etkilerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda eritromisinin çocuklarda güçlü gastroprokinetik etkili olduğu ve gastro-parezisli (mide boşalma problemi olan) hastalarda eritromisinin kullanılmasının oldukça faydalı olduğu rapor edilmiştir (Oei ve Lui 2001). Fakat metoklopromid, domperidon ve sisaprid gibi gastroprokinetik etkili ilaçların insanların mide boşalması üzerine etkinlikleri ile ilgili yapılan çalışmalar arasında ise önemli derecede hetorojeniteye (çalışmaların sonuçları birbirlerine paralel değil) sahiptir (Davidson ve Omari 2000, Omari ve ark 2002). Prematüre buzağıların beslenmesi de kritik önem taşımaktadır. Beslenme hem immun sistem hem de enerji için çok önemlidir. Böyle buzağıların doğumu takiben uzun süre (>12 saat) beslenememesi durumunda görülen hipoglisemi yaşamı tehdit edebilir (Mc Guirk 2008). Ok ve ark (2000) prematüre buzağılarda kan glikoz konsantrasyonunun düşük olduğunu belirlemişlerdir. Hipogliseminin uzun süre devam etmesi, beyinde kalıcı hasarlara yol açabilir. Ayrıca yeterince beslenemeyen prematüre buzağılar, enerji ihtiyaçları için vücut protein kaynaklarını kullanmak zorunda kalabileceklerdir. Protein katabolizması sonucu prematüre buzağılarda onarılmaz hasarlar, ölümler şekillenebilmektedir (Mc Guirk 2008). Diğer taraftan, prematüre buzağılarda emme refleksinin zayıf ya da hiç olmaması, biyokimyasal ve hormonal sekresyonun tam olarak başlamamasına ve özellikle de enterik nervöz sistemin tam olarak aktifleşememesine sebep olur (Pfannkuche ve ark 2003). Neonatal buzağılarda intestinal hastalıklar genellikle bağırsakların morfolojik ve fonksiyonel gelişim yetersizliğinden kaynaklanır (Bittrich ve ark 2004). Koyun ve domuzlarda olduğu

gibi neonatal buzağılarda da GİS'in gelişmesinde kolostrum alınımı önemlidir. Çünkü kolostrum, intestinal epitelyumun oluşumunu ve intestinal absorbsiyon kapasitesini stimüle eder. Kolostrum besin maddeleri yanında yüksek oranda insülin, kortizol, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin büyüme faktörü (IGF-1) gibi büyümede gerekli besin dışı maddeleri de içerir (Xu 1996, Sangild ve ark 2002, Sauter ve ark 2004, Mokhber-Dezfooli ve ark 2012). Ayrıca buzağının lateral veya sternal yatış pozisyonunda olması da abomazal boşalma oranını etkiler. Besleme amaçlı verilen süt veya süt ikamesinin abomazumda uzun süre kalması, gastroözefageal reflü, abomazal ülserasyon ve timpani ile AD ve enfeksiyonlara sebep olabilir (Marshall 2009). Güçlü prokinetik etkili ilaçların abomazal hipomotilite problemli prematüre buzağılarda, problemin giderilmesinde faydalı olması muhtemeldir.

Proje hazırlama aşamasında, prematüre buzağılarda gözlenebilen Gİ motilite bozuklukları ve bunun tedavisinde etkili olabilecek prokinetik ilaçlarla ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Prematüre ya da normal gününde doğan buzağıların bazılarında abdominal organlar ile ilgili basit ya da komplike operasyonları; laparatomi, enterotomi, abomazatomi, atresia coli veya fıtık operasyonunu takiben çoğunlukla Gİ hipomotilite gelişebilmektedir. Gİ hipomotilite gözlenen buzağılarda, gıda tüketimi düşer ve bunun sonucu olarak uzun vadede gelişme geriliği görülür. Abdominal cerrahi geçiren buzağıların postoperatif tedavilerinde, Gİ hipomotilite tedavisinde etkili prokinetik ilaçların kullanılması, buzağı sağlığı ve gelişimi açısından faydalı olabilir (Radostits ve ark 2007).

Bu projenin amacı, prokinetik ilaçlardan eritromisin ve betanekolün sağlıklı, ishalli ve pematüre buzağılarda abomazal boşalma oranı üzerine etkisi araştırılarak elde edilen veriler doğrultusunda, bu ilaçların ishalli ve prematüre buzağıların abomazal atoni, ileus ve motilite bozukluklarında kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada hayvan materyalini sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağı olmak üzere üç ayrı grup oluşturdu. Çalışmada toplam 29 adet buzağı kullanıldı. Çalışma gruplarını Konya bölgesindeki yerel bir çiftlikten temin edilen 5 adet sağlıklı buzağı ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen 12 adet ishalli ve 12 adet prematüre buzağı oluşturdu.

Sağlıklı Buzağı Grubu

Bu çalışma grubu, 5 adet buzağı üzerinde yürütüldü. Çalışmada normal vücut ısısına sahip, canlı ağırlıkları 32-44 kg olan ve klinik olarak sağlıklı 10-15 günlük buzağılar kullanıldı. Buzağılar, araştırmaya akşam beslenmesini (süt ikamesi ile beslendikten) takiben yaklaşık 10-12 saat sonrası dahil edildi.

İshalli Buzağı Grubu

Bu grupta, canlı ağırlıkları 28-46 kg arasında olan 6-9 günlük 12 adet ishalli buzağı çalışmaya dahil edildi. Araştırmada kullanılan ishalli buzağılar arasında emme refleksi kısmen ya da iyi olan ve genel durumları tam olarak bozulmamış olanlar tercih edildi.

Prematüre Buzağı Grubu

Bu grupta, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kliniklerine getirilen klinik muayenelerinde prematüre teşhisi (Ok ve ark 2009 ve Güzelbekteş ve ark 2012) konulan ve canlı ağırlıkları 23-41 kg arasında olan 12 adet prematüre buzağı kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma Protokolünün Oluşturulması

Bu çalışmada sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağı grubu olmak üzere üç ayrı çalışma protokolü oluşturuldu.

Sağlıklı Buzağı Grubu Çalışma Protokolü

Bu grupta 5 adet sağlıklı buzağı kullanıldı. Bu gruptaki buzağılar üç ayrı çalışma grubu için de ayrı ayrı kullanılarak protokol oluşturuldu.

Kontrol grubu: 5 adet buzağı üzerinden yürütüldü. Her buzağıya iki litre süt ikamesi (kontrol) içirildi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.

Betanekol grubu*:* 5 adet buzağı üzerinden yürütüldü. Her buzağıya IM olarak 0,07 mg/kg dozda betanekol uygulandı ve 30 dakika sonra iki litre süt ikamesi içirildi.

Eritmosin grubu: 5 adet buzağı üzerinde yürütüldü. Her buzağıya IM olarak 10 mg/kg dozda eritromisin uygulandı ve 30 dakika sonra iki litre süt ikamesi içirildi.

Her gruba içirilen süt ikamesi içerisine 50 mg/kg asetaminofen ve 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı.

Betanekol ve eritromisin uygulaması yapılan sağlıklı buzağılara (yalnızca sağlıklı buzağı gurubu için) ilaç uygulaması yapıldıktan iki gün sonra ikinci bir uygulama yapıldı. Aynı sağlıklı buzağılar iki ilaç uygulamasında da kullanıldı. İki ilaç uygulaması arasında en az 48 saat beklenerek ilaçların vücuttan atılımı (yasal arınma süresi) beklendi.

Çalışma grubundaki buzağıların tümünde belirli aralıklarla kan örnekleri alındı. Ayrıca bu buzağıların solunum sayıları ve kalp vurum sayıları da kaydedildi.

İshalli Buzağı Çalışma Protokolü

Her grup için 4 buzağı olmak üzere, toplam 12 adet ishalli buzağı kullanıldı ve üç gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu: 4 adet buzağı ile çalışıldı. Her buzağıya bir litre süt ikamesi içirildi. Fakat herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.

Betanekol Grubu: Bu grupta, 4 adet buzağı kullanıldı. Her buzağıya IM yolla betanekol (0,07 mg/kg) uygulandıktan 30 dakika sonra bir litre süt ikamesi içirildi.

Eritromisin Grubu: Bu grupta 4 adet buzağı ile çalışıldı. Her buzağı için IM yolla eritromisin (10 mg/kg) uygulandıktan 30 dakika sonra, bir litre süt ikamesi içirildi.

Buzağılara içirilecek olan süt ikamesi içerisine 50 mg/kg asetaminofen ve 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı. Süt ikamesinin içirilmesini takiben 300 dk süresince asetaminofen ve glikoz seviyesinin belirlenmesi için periyodik kan örnekleri alındı. Ayrıca solunum ve kalp vurum sayıları kaydedildi.

Prematüre Buzağı Çalışma Protokolü

Prematüre buzağı grubunda toplam 12 adet prematüre buzağı kullanıldı. Bu buzağılar her grubu 4 adet prematüre buzağıdan oluşacak şekilde kendi içerisinde üç gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Kontrol grubunda her buzağıya sadece 500 ml süt ikamesi içirildi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.

Betanekol grubu: Bu gruptaki prematüre buzağılara IM olarak 0,07 mg/kg dozda betanekol uygulandı ve 30 dakika sonra 500 ml süt ikamesi içirildi.

Eritmosin grubu: Bu gruptaki prematüre buzağılara IM olarak 10 mg/kg dozda eritromisin uygulandı ve 30 dakika sonra 500 ml süt ikamesi içirildi.

Toplam 12 adet prematüre buzağıya verilen süt ikamesi içerisine 50 mg/kg asetaminofen ve 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı. Buzağılara süt ikamesi verildikten sonra 300 dk süresince asetaminofen ve glikoz seviyesinin belirlenmesi amacıyla periyodik olarak kan örnekleri alındı. Ayrıca kalp vurum ve solunum sayıları kaydedildi.

2.2.2. Klinik muayene

Araştırmada kullanılan buzağıların tümünün rutin klinik muayeneleri yapıldı. Prematüre buzağıların tahmini erken doğum süreleri değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca araştırma süresince buzağıların genel durumu, vücut ısısı, iştah, dışkılama sayısı ve dışkı şekli kaydedildi.

2.2.3. Örneklerin alınması

Araştırmada kullanılan buzağılarda, kan alımı esnasında stres oluşturmamak amacıyla çalışma öncesi IV katater yerleştirildi. Plazma asetaminofen ve glikoz konsantrasyonunun belirlenmesi için kan örnekleri, süt ikamesi verilmeden önce (0. değer) ve verildikten sonraki 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda alındı. Ayrıca deneme süresince solunum sayıları ve kalp vurum sayıları kaydedildi.

2.2.4. Asetaminofen Absorbsiyon Testi

Asetaminofen dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. Son yıllarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde ucuz ve güvenilir bir test markeri olarak da kullanılmaktadır. Bu araştırmada asetaminofen (50 mg/kg) süt ikamesine ilave edilerek iyice karıştırıldı. Plazma asetaminofen konsantrasyonu hazır ticari kolorimetrik kitler ile (Procedure No 430; Sigma Chemical Co, St. Louis MO) spektrofotometrik olarak belirlendi.

2.2.5. Glikoz Absorbsiyon Testi

Son zamanlarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde ucuz ve pratik bir teknik olarak glikoz absorbsiyon testi de kullanılabilmektedir. Bu araştırmada, abomazal boşalma oranının değerlendirilmesi amacıyla buzağılara verilen her süt ikamesine 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı. Buzağılarda süt ikamesi

verilmeden önce ve sonra belli zaman aralıklarında kan örnekleri alındı. Elde edilen plazma örneklerinden, glikoz konsantrasyonu, hazır ticari kitler (ads Analitic Diagnostic Systems GOD-PAP Cat No: 15200) ile spektrofotometrik olarak belirlendi.

2.2.6. Farmakokinetik Hesaplamalar

AUC (eğrinin altındaki alan) değerinin hesaplanmasında log/linear trapezoidal yöntem uygulandı. Asetaminofen ve glikoz için maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve maximum konsantrasyona ulaşma zamanı (T_{maks}), her bir uygulama grubunun eğrinin altında kalan (AUC) değerleri ile çizilen zaman konsantrasyon eğrisinin direk bakısı ile elde edildi.

2.2.7. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, ortalama ± SD olarak sunuldu. T_{max}, C_{max} ve AUC değerleri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc olarak Duncan testi ile istatistiksel önem kontrolü yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel önem sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen buzağıların rutin klinik muayeneleri yapıldıktan ve EKG bulguları alındıktan sonra ilk kan örnekleri alındı (0. dakika). Araştırma protokolüne göre, buzağılara betanekol ve eritromisin uygulamaları yapıldı ve 30 dakika sonra süt ikamesi içirildi. Tüm buzağıların beslenme süresi yaklaşık 2 ile 7 dakika arasında oldu.

Araştırmada kullanılan buzağılardan 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda örnekler alındı. Bu süre zarfında buzağıların genel durumları, solunum sayıları, EKG kaydı, dışkılama şekli ve defekasyon sayısındaki değişiklikler gözlemlendi ve kaydedildi (Çizelge 3.1; 3.2; 3.3; 3.4)

Sağlıklı buzağılar içerisinde betanekol kullanılan grupta iki buzağıda ve eritromisin kullanılan gruptaki bir buzağıda denemenin 120. dakikası ve sonrasında yoğun olmayan ishal gözlendi. Oluşan ishal buzağıların genel durumlarını kötüleştirecek düzeyde olmadı ve bu yüzden deneme süresince farklı herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.

İshalli buzağı grubu içeriside betanekol kullanılan iki, eritromisin kullanılan bir buzağının dışkısının daha sulu kıvama geldiği gözlemlendi (180. dk sonrası). Araştırma protokolüne göre ishalli buzağılarda araştırma protokolünü tamamlayan (300 dakika) buzağıların tümünün rutin ishal tedavileri yapıldı. Araştırmanın sonunda çalışılan buzağıların genel durumlarında herhangi olumsuz bir değişiklik gözlenmedi.

Prematüre buzağı grubunda ise araştırma protokolüne göre betanekol ve eritromisin gruplarında, ilaçların uygulanmasından sonra her iki grupta da 180. dakikadan itibaren dışkılamanın başladığı gözlendi. Protokolünü tamamlayan prematüre buzağıların genel durumlarında olumsuzluğa neden olabilecek herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan buzağıların genel durumları.

	Sağlıklı Buzağı (n:5)	İshalli Buzağı (n:12)	Prematüre Buzağı (n:12)
Genel Durum	Normal: 5 Ayakta, hafif sallantılı: 0 Ayakta güç durabiliyor: 0 Ayağa kalkma isteği var: 0 Sternum üzerinde yatabiliyor: 0 Baş önde veya yanda düzeltemiyor: 0 Şok:0	Normal: 5 Ayakta, hafif sallantılı: 4 Ayakta güç durabiliyor: 2 Ayağa kalkma isteği var: 1 Sternum üzerinde yatabiliyor: 0 Baş önde veya yanda düzeltemiyor: 0 Şok:0	Normal: 0 Ayakta, hafif sallantılı:0 Ayakta güç durabiliyor: 0 Ayağa kalkma isteği var: 6 Sternum üzerinde yatabiliyor: 5 Baş önde veya yanda düzeltemiyor: 1 Şok: 0

Çizelge 3.2. Araştırmada kullanılan buzağıların vücut ısıları.

	Sağlıklı Buzağı (n:5)	İshalli Buzağı (n:12)	Prematüre Buzağı (n:12)
Vücut Isısı	39 – 40 °C: 0 38 – 39 °C: 3 37- 38 °C: 2 <37 °C: 0	39 – 40 °C: 1 38- 39 °C: 4 37- 38 °C: 7 <37 °C: 0	39 – 40 °C: 0 38 – 39 °C: 3 37- 38° C: 8 <37 °C: 1

Çizelge 3.3. Araştırmada kullanılan buzağıların iştah durumları.

	Sağlıklı Buzağı (n:5)	İshalli Buzağı (n:12)	Prematüre Buzağı (n:12)
İştah Durumu	Süt emmeye istekli: 5 Hafif isteksiz: 0 İsteksiz: 0 Emme zayıf: 0 Emme yok:0	Süt emmeye istekli: 7 Hafif isteksiz: 2 İsteksiz: 2 Emme zayıf: 1 Emme yok: 0	Süt emmeye istekli: 3 Hafif isteksiz: 4 İsteksiz: 3 Emme zayıf: 2 Emme yok:0

Çizelge 3.4. Araştırmada kullanılan buzağıların dışkı durumu.

	Sağlıklı Buzağı (n:5)	İshalli Buzağı (n:12)	Prematüre Buzağı (n:12)
Dışkı Durumu	Katı 3-4 saatte bir defa: 5 Saatte 2-3 defa dışkılama: 0 Hafif yumuşak:0 Jöle gibi hafif sulu:0 Şiddetli ishal: 0	Katı 3-4 saatte bir defa: 0 Saatte 2-3 defa dışkılama: 0 Hafif yumuşak: 0 Jöle gibi hafif sulu:2 Şiddetli ishal: 3	Katı 3-4 saatte bir defa: 6 Saatte 2-3 defa dışkılama: 3 Hafif yumuşak:2 Jöle gibi hafif sulu:1 Şiddetli ishal: 0

3.1.1. EKG Bulguları

Araştırma süresince buzağıların tümünün EKG'leri çekilerek kalp vurum sayısı ve ritmleri değerlendirildi. Çalışma sırasında betanekol ve eritromisin uygulanan buzağıların kalp frekansında önemli değişiklikler oluşmadığı gözlendi. Sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağı çalışma gruplarının 300 dk boyunca kaydedilen kalp vurum sayıları ortalaması Çizelge 3.5; 3.6; 3.7'de verildi.

Çizelge 3.5. Sağlıklı buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 2 litre süt ikamesinin içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

	0.dk	**30. dk**	**60. dk**	**90. dk**	**120. dk**	**180. Dk**	**240. dk**	**300. dk**
Betanekol	127,20	128,80	126,40	127,00	125,20	127,60	130,00	129,00
Eritromisin	131,80	134,00	130,20	131,00	129,40	131,80	130,40	128,80
Kontrol	132,20	129,00	130,40	131,80	135,00	128,20	130,60	131,00

Çizelge 3.6. İshalli buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 1 lt süt ikamesi içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

	0.dk	**30. dk**	**60. dk**	**90. dk**	**120. dk**	**180. dk**	**240. dk**	**300. dk**
Betanekol	123,00	124,25	124,00	122,50	122,75	121,00	123,25	122,50
Eritromisin	124,75	125,25	126,25	127,0	126,00	126,75	124,25	124,25
Kontrol	125,2	127,40	128,00	128,0	127,25	126,45	127,75	125,50

Çizelge 3.7. Prematüre buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 500 ml süt ikamesi içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama kalp frekansındaki (kalp frekansı/dakika) değişimler.

	0.dk	**30. dk**	**60. dk**	**90. dk**	**120. dk**	**180. dk**	**240. dk**	**300. dk**
Betanekol	122,00	119,00	120,00	120,25	119,25	120,00	121,25	121,75
Eritromisin	123,25	122,25	124,00	125,50	123,00	122,75	123,50	124,00
Kontrol	119,50	120,25	119,00	120,75	119,75	120,00	120,00	122,75

3.1.2. Solunum Bulguları

Araştırma süresince buzağıların tümünün solunum sayıları değerlendirildi. Çalışma sırasında betanekol ve eritromisin uygulanan buzağıların solunum sayılarında belirgin değişimler tespit edilmedi. Sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağı çalışma gruplarının 300 dk boyunca kaydedilen solunum sayısı ortalamaları Çizelge 3.8; 3.9; 3.10'da verildi.

Çizelge 3.8. Sağlıklı buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 2 litre süt ikamesinin içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları değişimleri.

	0.dk	**30.dk**	**60.dk**	**90.dk**	**120.dk**	**180.dk**	**240.dk**	**300.dk**
Betanekol	29,2	27,0	28,2	28,4	28,8	28,4	28,0	29,4
Eritromisin	31,0	29,2	29,4	30,8	28,4	26,6	30,0	29,4
Kontrol	29,8	27,4	28,2	26,0	28,4	27,2	25,6	27,0

Çizelge 3.9. İshalli buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 1 lt süt ikamesi içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları değişimleri.

	0.dk	**30. dk**	**60. dk**	**90. dk**	**120. dk**	**180. dk**	**240. dk**	**300. dk**
Betanekol	28,8	30,0	28,2	25,8	27,0	29,2	27,8	28,0
Eritromisin	28,0	28,5	26,8	26,5	28,2	27,0	28,2	26,8
Kontrol	29,4	27,0	25,8	27,0	26,2	28,2	27,5	29,0

Çizelge 3.10. Prematüre buzağı çalışma gurubunda, oral yolla 500 ml süt ikamesi içirilmesini takiben betanekol, eritromisin uygulanan ve ilaç uygulanmayan kontrol çalışması sonucu ortalama solunum sayıları değişimleri.

	0.dk	**30.dk**	**60.dk**	**90.dk**	**120.dk**	**180.dk**	**240.dk**	**300.dk**
Betanekol	24,8	27,2	25,8	27,0	26,5	27,2	27,4	27,0
Eritromisin	27,8	27,0	28,5	27,2	27,0	28,2	28,0	27,0
Kontrol	29,2	28,5	28,0	26,2	28,8	27,0	26,8	24,5

3.2. Asetaminofen Absorbsiyon Testi ile Değerlendirme

Asetaminofen absorbsiyon testi için T_{max}, C_{max} ve AUC değerleri Çizelge 3.11; 3.12; 3.13'de verildi.

Araştırma sonucunda elde edilen asetaminofen maksimum konsantrasyonu (C_{max}), maksimum konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{max}) ve eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri incelendiğinde;

Prematüre buzağılarda, eritromisin ve betanekol C_{max} değerinin kontrol gruba kıyasla yükseldiği, ancak sadece eritromisin grubunda istatistiksel fark ($P<0,05$) alındığı belirlendi. İstatistiksel fark olmamakla ($P>0,05$) birlikte kontrol grubu ile kıyaslandığında eritromisin ve betanekol T_{max} değerinin kısaldığı, AUC değerinin yükseldiği belirlendi.

İshalli buzağılardaki kontrol grubuna göre eritromisin uygulanan ishalli buzağı grubunda T_{max} değerinin düştüğü, betanekol uygulanan grupta ise arttığı gözlendi. Ancak belirlenen bu değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ($P>0,05$). İshalli buzağı grubunda istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen ($P>0,05$) kontrol grubuna göre eritromisin ve betanekol C_{max} değerlerinin yükseldiği gözlendi. İshalli buzağı grubunda AUC değeri incelenmesi sonucunda ise kontrol grubuna göre eritromisin grubunda düştüğü, betanekol grubunda ise yükseldiği belirlendi. Ancak, bu değişikliklerin istatistiksel olarak önem arz etmediği ($P>0,05$) tespit edildi.

Sağlıklı buzağılardaki T_{max} süresi, kontrol grubu ile kıyaslandığında eritromisin ve betanekol grubunda istatistiksel olarak önemli olmayan ($P>0,05$) uzama belirlendi. Sağlıklı kontrol grup C_{max} düzeyinin istatistiksel fark olmaksızın ($P>0,05$) birlikte eritromisin grubundan yüksek, betenakol grubundan düşük olduğu belirlendi. Sağlıklı grup AUC değerinin ise istatistiksel açıdan fark olmamakla ($P>0,05$) birlikte, eritromisin grubunda yüksek betanekol grubunda düşük olduğu tespit edildi.

Çizelge 3.11. Asetaminofen absorbsiyon testi Tmax değerleri.

T_{max} (h)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	3,2±0,37	3,53±0,76	3,90±0,74
Prematüre çalışma grubu	4,25±0,47	3,75±0,47	3,50±0,64
İshalli çalışma grubu	3,00±0,57	2,87±0,77	3,62±0,74

Çizelge 3.12. Asetaminofen absorbsiyon testi C_{max} değerleri.

C_{max} (µg/ml)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	5,95±0,35	5,69±0,33	6,54±0,42
Prematüre çalışma grubu	$23,9±4,79^{b}$	$35,5±1,48^{a}$	$33,5±3,05^{ab}$
İshalli çalışma grubu	15,5±2,99	20,44±4,76	21,1±2,01

a,b: aynı satırda farklı harf içeren gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önem arz eder ($P<0,05$).

Çizelge 3.13. Asetaminofen absorbsiyon testi AUC değerleri.

AUC (h* µg/ml)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	20,5±0,55	20,1±1,74	23,3±1,99
Prematüre çalışma grubu	84,4±21,3	130±10,6	123±14,1
İshalli çalışma grubu	80,1±28,9	73,1±16,5	140±51,7

3.3. Glikoz Absorbsiyon Testi ile Değerlendirme

Glikoz absorbsiyon testi için T_{max}, C_{max} ve AUC değerleri Çizelge 3.14; 3.15; 3.16'da sunuldu.

Araştırma protokolüne göre tüm gruplardaki glikoz $T_{max,}$ C_{max} ve AUC değerleri incelendiğinde;

Sağlıklı ve prematüre buzağı çalışma gruplarında eritromisin ve betanekolün ististatistik olarak fark olmamakla birlikte ($P>0,05$), daha kısa sürelerde T_{max} değerine ulaştığı tespit edilirken, ishalli grupta ise daha uzun T_{max} değerine ulaştığı belirlendi.

Glikoz C_{max} düzeyi değerlendirildiğinde istatistiksel fark olmamakla ($P>0,05$) birlikte, sağlıklı kontrol grup C_{max} düzeyinin eritromisin ve betanekol grubundan yüksek olduğu, ancak ishalli kontrol grup C_{max} değerinin eritromisin ve betanekol grubundan düşük olduğu belirlendi. Asetaminofen absorbsiyon testinde olduğu gibi glikoz absorbsiyon testinde de prematüre grup C_{max} değerinde, betanekol ve eritromisin C_{max} düzeyinin kontrol gruptan yüksek olduğu, ancak eritromisin grubunda istatistiksel fark ($P<0,05$) tespit edildiği belirlendi.

AUC düzeyi değerlendirildiğinde eritromisin ve betanekol AUC düzeyinin sağlıklı grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu, prematüre ve ishalli gruplarda ise kontrol grupları ile kıyaslandığında yüksek olduğu belirlendi. Ancak belirlenen değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ($P>0,05$).

Çizelge 3.14. Glikoz absorbsiyon testi T_{max} değerleri.

T_{max} (h)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	4,00±0,00	2,70±0,96	1,80±0,80
Prematüre çalışma grubu	3,62±0,74	2,75±0,85	1,87±0,42
İshalli çalışma grubu	2,00±0,91	2,5±0,6	2,37±0,68

Çizelge 3.15. Glikoz absorbsiyon testi C_{max} değerleri.

C_{max} (µg/ml)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	125,11±7,09	116,91±12,0	109±13,9
Prematüre çalışma grubu	89,5±7,33 [b]	152,0±26,8 [a]	107,0±12,4 [ab]
İshalli çalışma grubu	123,0±0,11	133,75±35,8	153,0±55,9

a,b: aynı satırda farklı harf içeren gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önem arz eder ($P<0,05$).

Çizelge 3.16. Glikoz absorbsiyon testi AUC değerleri.

AUC (h* mg/dl)	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
Sağlıklı çalışma grubu	525,68±36,1	442,92±54,7	409,2±44,9
Prematüre çalışma grubu	388,0±39,8	635,56±134	475,12±47,7
İshalli çalışma grubu	490,93±46,8	513,68±103	608,68±229

4. TARTIŞMA

Ruminantlarda abomazum, retikülorumenin kontraksiyonları ile dolar ve pilorik bölgeye özel kontraksiyonlar ile boşalır. Yiyeceklerin abomazumdan boşalması beslenme sırası ve öncesinde çok hızlıdır. Ancak beslenmeden hemen sonra yavaşlar ve abomazumda 1-2 saat kalır. Köpeklerde ise gıdaların midede boşalma süresi beslenmeyi takiben 6-8 saat ve kedilerde ise 4-6 saattir. Yani ruminantlarda sindirim fizyolojisi tek midelilere göre oldukça farklıdır (Bell 1979). Ruminant midesinin kompleks olmasından dolayı birçok kesede sürekli yiyecekleri karıştırmak ve onları bağırsaklara göndermek için ritmik ve kuvvetli kontraksiyonlar şekillenir. Midenin normal motilitesi aynı zamanda fermentasyon sonucu oluşan gazların çıkarılması için esansiyeldir. Ruminantlarda Gİ motilitenin bozulması yaygın bir durumdur ve pek çok sebepten kaynaklanabilir (Dziuk 1964). Paralitik ileus, sekum dilatasyonu yada torsiyonu ve AD gibi pek çok hastalıkta Gİ motilite bozuklukları gözlenir. Sığır ve buzağılardaki motilite bozuklukları birçok komplikasyona neden olur. Komplikasyonun şiddetine bağlı olarak kilo kaybı ve bazen ölümler görülebilir. Bu nedenle, GİS'de motilite bozukluklarının tedavisinde prokinetik ilaçlar önemli rol oynar. Prokinetik ilaçların GİS'de etkinlikleri ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı insan, köpek ve laboratuvar hayvanlarında yapılmıştır. Model olarak insanların kullanıldığı çalışmalar, köpekler için de uygundur. Çünkü her iki türün anatomik özellikleri ve GİS'lerindeki motilite şekli birbirine benzerdir. Fakat buzağılarda Gİ motilite üzerine prokinetik ilaçların terapötik etkileri ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır (Constable ve ark 2006, Coşkun ve ark 2011, Güzelbekteş ve ark 2012). Sığırlarda motilite düzenleyicilerin kullanımı ve klinik etkinliklerini gösteren veriler de sınırlıdır. Mevcut bilgilerin önemli bir kısmı diğer hayvan türlerinden elde edilmiş veriler temelindedir. Klinik uygulamalarda Gİ hipomotilite veya sekum dilatasyonu ve torsiyonundan şüphenilen sığırlara, neonatal ve evcil monogastrik hayvanlarda prokinetik etkili olduğu belirtilen betanekol, neostigmin, metoklopromid veya makrolid grubu antibiyotikler uygulamaktadır (Smith ve ark 2005, Constable ve ark 2006). Farklı hayvan türlerinde betanekolün prokinetik etkileri üzerine araştırmalar yapılmasına rağmen, buzağılarda abomazal boşalma hızı üzerine etkileri tam olarak ortaya konamamıştır (Steiner 2003). Yine prematüre ve ishalli buzağılarda eritromisin ve betanekolün prokinetik etkinliği ile ilgili herhangi

bir yayına rastlanmamıştır. Bu araştırma sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda, prokinetik ilaçlardan betanekol ve eritromisinin Gİ motilite üzerine etkisinin belirlenmesi üzerinedir.

Buzağılar doğduklarında kısa süre içerinde beslenme ile ilgili olarak dış ortama bağımlı olurlar. Etçi sığır işletmelerinde doğan buzağılar genellikle anneleri tarafından beslenir ve sütten kesilene kadar annelerine bağımlıdır. Ancak sütçü işletmelerde buzağılar doğduktan sonra hemen annelerinden ayrılır ve ilk iki gün kolostrum aldıktan sonra süt ya da süt yerine geçen besinler (milk replacer) ile beslenir. Sütçü sığır işletmelerinde doğan buzağılar, yaklaşık bir aylık preruminant aşamayı diğer buzağılar ile geçirir ve daha sonraki iki haftalık süreçte sütten kesilirler. Buzağılar süt kesiminden sonra preruminant aşamadan normal ruminanta dönüşür. Yani buzağının sindirim sisteminde büyük değişiklikler olur. Bu sebeple ruminantlar hayatlarının ilk aylarında gerekli fizyolojik ve sindirim adaptasyonlarını başarmak, bir süre preruminant aşamada yaşamak ve süt kesiminden sonra normal ruminant aşamasına geçmek zorundadır. Yeni doğanlarda GİS'in gelişmesi, nutrisyonel faktörler yanında glikokortikoidler gibi endokrin faktörlerden de büyük ölçüde etkilenir (Sauter ve ark 2004). Preruminant dönemdeki buzağılarda sindirim sisteminin fonksiyonelliği, besin maddelerindeki bileşiklerin doğallığına ve özellikle de protein kalitesine bağlıdır. Buzağılarda anneden sağlanan sütün sindirimi, Gİ kanalda oldukça etkiliyken, suni süt ikameleri yeteri kadar etkili olmayabilir. Yeni doğanlarda diyet proteinlerinin (özellikle süt orjinli olmayan) sindirilebilirliği yanında sindirim sekresyonlarının oluşumu da limit düzeyde olabilir (Xu 1996, Sauter ve ark 2004, Guilloteau ve ark 2009). Bu çalışmada, buzağıların tümüne doğal anne sütü yerine süt ikameleri verildi. Yukardaki araştırıcıların da ifade ettiği gibi doğal anne sütüne göre süt ikamelerinin sindirimi yeni doğanlarda düşüktür. Bu durumda çalışmanın amacına uygundur. Burada amaç, verilen besin maddelerinin sindiriminden ziyade kullanılan bazı ilaçların Gİ motilite üzerine etkilerini araştırmaktır. Bir ilacın Gİ kanaldan emilimi midenin boşalma hızına, luminal pH'a, lümende bağlayıcı maddelerin bulunmasına, yüzey alanına, lokal kan akışına, luminal bakterilere, GİS'e ait epitel hücreler tarafından ilacın metabolizmasına ve herhangi bir hastalığın varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir (Heading ve ark 1973, Leesman ve ark 1988). Bu çalışmada uygulanan asetaminofen absorbsiyon

testinde kullanılan asetaminofenin plazma konsantrasyonu, oral uygulamadan sonra emilimine, metabolizmasına, dağılımına ve temizlenme hızına bağlıdır (Heading ve ark 1973). Asetaminofen düşük moleküler ağırlıklı ve zayıf lipofilik bir asittir. Düşük lipofilik bileşikler, yüksek membran çözünürlüğüne sahiptir ve ince bağırsaklardan hızlı emilirler (Leesman ve ark 1988). Asetaminofen absorbsiyon testi, çeşitli araştırıcılar (Marshall ve ark 2005, Şen ve ark 2006a, Nouri ve ark 2008) tarafından sağlıklı buzağılarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde güvenilir metot olarak kabul edilmiş ve ilk kez de Şen ve ark (2009) tarafından abomazal boşalma oranının değerlendirilmesi amacıyla ishalli ve dehidrasyonlu buzağılarda kullanılmıştır. Sunulan bu araştırmada sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesi amacıyla asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testleri kullanıldı.

Asetaminofen absorbsiyon testine göre $T_{max,}$ C_{max} ve AUC değerlerine bakıldığında, sağlıklı çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisinin istatistiksel olarak önemli olmayan değişiklikler gösterdiği ve abomazal boşalma oranına bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge 3.11; 3.12; 3.13). Nouri ve ark (2008) buzağılarda eritromisinin asetaminofen absorbsiyon testine göre abomazal boşalma oranını artırdığını, ancak gentamisinin abomazal boşalma oranında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını belirlemişlerdir. Başka bir araştırmada Güzelbekteş ve ark (2009) sağlıklı buzağılarda betanekolün hızlı abomazal boşalma sağladığını ifade etmişlerdir. Oysa bu araştırmada asetaminofen absorbsiyon testine göre hem eritromisin ve hemde betanekolün abomazal boşalma oranına bir etkisinin olmadığı belirlendi. Bu heterojen sonuçlar, ruminantlarda Gİ motilite düzenleyen ilaçlar ile ilgili daha başka araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Asetaminofen absorbsiyon testine göre incelenen parametreler değerlendirildiğinde, prematüre çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün T_{max} ve AUC değerlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan ($P>0,05$), ancak rakamsal olarak belirgin değişimlere neden olduğu belirlendi. Bu grupta C_{max} düzeyi eritromisin uygulananlarda istatistiksel olarak ($P<0,05$) önemli ölçüde yüksek belirlenirken, betanekol uygulananlarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek belirlendi. Prematüre buzağılarda T_{max}, C_{max} ve AUC birlikte

değerlendirildiğinde eritromisinin betanekole kıyasla daha iyi abomazal boşalma sağladığı söylenebilir. Asetaminofen absorbsiyon testine göre T_{max}, C_{max} ve AUC değerlerine bakıldığında, ishalli buzağı çalışma grubunda, eritromisinin istatistiksel olarak önemli olmasada kontrol grubuna göre belirgin olmamakla birlikte abomazal boşalma oranını kısmen hızlandırdığı ifade edilebilir. Bu sonuçlar ışığında, eritromisinin Marshall ve ark (2005) tarafından da bildirildiği gibi, plazma T_{max} ve AUC değerlerinin, abomazal boşalma hızının değerlendirilmesinde gerçek tahmini sonuç vereceği görüşü ile uygunluk göstermektedir. Ancak betanekolün T_{max} değerine bakıldığında kontrol grubuna göre abomazal boşalma oranını hızlandırmadığı görülmektedir. Glikoz absorbsiyon testine göre T_{max}, C_{max} ve AUC değerlerine bakıldığında tüm gruplarda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisi, asetaminofen absorbsiyon testi ile benzer sonuçlar gösterdiği belirlendi (Çizelge 3.14; 3.15; 3.16). Her iki teste göre de uygulanan ilaçların, prematüre ve ishalli buzağı çalışma gruplarında kontrol grubuna göre abomazumdan daha hızlı boşalma sağladığı ve maksimal plazma konsantrasyonuna ulaştığı tespit edildi. Bu araştırma ile ilk kez prematüre buzağılarda, abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde, asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testi kullanılmış ve bu testlerin, prematüre buzağılarda da kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Mevcut araştırmada tüm gruplardaki asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testleri C_{max}, T_{max} ve AUC değerleri incelendiğinde, prematüre çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün istatistiksel fark olmamasına rağmen ($P>0,05$) kısa sürede T_{max} değerine ulaştığı tespit edildi (Çizelge 3.11; 3.14). Benzer şekilde eritromisin uygulanan prematüre grupta, asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testleri C_{max} değerlerinin istatistiksel olarak ($P<0,05$) en yüksek konsantrasyona ulaştığı, AUC değerinin ise istatistiksel fark olmamasına rağmen ($P>0,05$) yükseldiği gözlendi (Çizelge 3.12; 3.13; 3.15; 3.16). Değişik hayvan türlerinde betanekolün prokinetik etkileri ile ilgili araştırmalar olmasına rağmen, buzağılarda abomazal boşalma oranına etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (Steiner 2003). Niederberger ve ark (2010) Gİ motilite bozukluğu olan sığırlarda prokinetik bir ilaç olarak betanekol ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Özellikle de ishalli ve prematüre buzağılarda eritromisin ve betanekolün prokinetik etkinliği ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada da betanokolün prokinetik etkinliği

Steiner (2003) ve Niederberger ve ark (2010) tarafından da bildirildiği gibi belirgin şekilde ortaya konamamıştır. İlacın etkinliğinin aydınlatılmasında daha çok denek kullanılması ve daha fazla araştırma yapılması gerekebilir.

Betanekol bir muskarinik reseptör agonistidir, üriner sistem ve GİS düz kas hücrelerinin kontraksiyonlarını artırırarak doğrudan kontraktil hareketleri artırır (Roussel ve ark 1994, Steiner ve Roussel 1995). Sağlıklı atlarda betanekolün gastrik boşalmayı hızlandırdığı (Ringger ve ark 1996), ileum, sekum ve sağ ventral kolonun myoelektrik aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir (Lester ve ark 1998). Sığırlarda betanekolün spontan olarak gelişen sekum dilatasyonu ve torsiyonunun medikal ve operasyon sonrası tedavisinde uygun motilite düzenleyicisi olabileceği belirtilmektedir (Steiner ve ark 1999). Başka bir araştırmada Steiner ve ark (1995) sağlıklı sığırlarda betanekolün ileosekakolik bölgenin myoelektrik aktivitesini artırdığını ifade etmiştir. Roussel ve ark (1994) betanekolün abomazum ve duedenumun myoelektrik aktivitesini artırdığını, fakat abomazal boşalma oranını değiştirmediğini ifade etmektedir. Güzelbekteş ve ark (2009) ve Coşkun ve ark (2011) ise sağlıklı buzağılarda sisaprid, betanekol ve betanekol/sisaprid (miks) uygulamasında, betanekolün sisaprid ve kombine uygulamalarına göre daha hızlı abomazal boşalma sağladığını ifade etmişlerdir. Sunulan bu araştırmanın sonuçları Roussel ve ark (1994) ile uyumluluk gösterirken, Güzelbekteş ve ark (2009) ve Coşkun ve ark (2011) tarafından yapılan araştırma ile uyumluluk göstermemiştir. Mevcut ve diğer araştırmalar arasında betanekolün abomazal boşalma oranı üzerinde etkinliği ile ilgili benzer sonuçların bulunmaması, Steiner (2003)'ünde ifade ettiği gibi betanekolün abomazal boşalma üzerine etkinliğinin tartışmalı durumunun devam ettiğini göstermektedir.

Makrolid grubu antibiyotiklerden biri olan eritromisin, yetişkin sığırlar (Huhn ve ark 1998) ve buzağılarda oldukça etkin ve yaygın kullanılan bir prokinetik ilaçtır (Nouri ve Constable 2006). Sütçü sığırlara eritromisin (0,1-1 mg/kg IV, veya 1-10 mg/kg IM) uygulanması sonucunda, abomazal, plorik antrum ve duedonum intraluminal basıncında artma sağladığı belirlenmiştir (Huhn ve ark 1998). Nouri ve ark (2008) buzağılara eritromisin 8,8 mg/kg, yüksek doz gentamisin 6,6 mg/kg ve düşük doz gentamisin 4,4 mg/kg uygulamış ve ilaçların abomazal boşalma oranlarına etkisini, asetaminofen ve glikoz absorbsiyonu ile değerlendirmişler. Yaptıkları bu

çalışmanın sonucunda eritromisinin abomazal boşalma oranını artırdığı, ancak düşük ve yüksek doz gentamisinin abomazal boşalma oranlarında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (Constable ve ark 2006), sağlıklı buzağılara yüksek doz eritromisin (8,8 mg/kg IM) kullanılmasının abomazal luminal basınç frekansı ve abomozal intraluminal basıncında artma, abomazal boşalma zamanında ise %37 oranında bir azalma sağladığı belirlenmiştir. Mevcut araştırmada, eritromisinin sağlıklı buzağılarda Nouri ve ark (2008) ve Constable ve ark (2006) görüşlerinin aksine abomazal boşalma oranına bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Oysa prematüre gruptaki buzağılarda eritromisin uygulaması sonrasında asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testi değerlendirildiğinde T_{max}, C_{max} ve AUC konsantrasyonları, kontrol grubuna kıyasla, T_{max} değerine daha kısa sürede ($P>0,05$) (Çizelge 3.11; 3.13; 3.14; 3.16) ve daha yüksek C_{max} ($P<0,05$) (Çizelge 3.12.; 3.15.) ve AUC ($P>0,05$) değerlerine ulaştığı belirlenmiştir (Çizelge 3.11; 3.13; 3.14; 3.16). Eritromisinin proksimal ince bağırsaklarda ve pilorik antrumda, motilin reseptörlerine bağlanarak motiline benzer etkinlik göstererek gastrik boşalmayı hızlandırdığı bildirilmektedir (Itoh 1997). Bu araştırmanın sonuçları Itoh (1997)'nin bulguları ile paralellik arz etmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Plazma glikoz ve asetaminofen absorbsiyon test temelinde elde edilen T_{max}, C_{max} ve AUC değerleri birlikte değerlendirildiğinde;

- Prematüre ve ishalli buzağılarda 10 mg/kg (IM) eritromisin uygulamasının abomazal boşalma hızını artırabileceği söylenebilir.

- Bu araştırmada uygulanan prokinetik ilaçların (eritromisin ve betanekol) doz rejiminde kullanılmasının sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda genel durumu olumsuz etkileyecek herhangi bir klinik probleme neden olmayacağı, ancak sağlıklı grupta eritromisin kullanılan bir buzağıda ve betanekol kullanılan iki buzağıda tedavi gerektirmeyecek düzeyde dışkıda yumuşama gözlemlenmiştir.

- Bu araştırma ile ilk kez prematüre buzağılarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde glikoz ve asetaminofen absorbsiyon testlerinin kullanılabileceği belirlenmiştir.

- Yeni doğanlarda ve mekonyum konstipasyonu şüpheli buzağılarda eritromisin uygulamasının, dışkılamanın daha erken başlatılmasında faydalı olabileceği tespit edilmiştir.

- Abomazal hipomotiliteden şüpheli (prematüre vs.) buzağılara, oral süt beslemesinden önce eritromisin uygulamasının, abomazal içeriğinin boşalmasında faydalı olabileceği gözlemlenmiştir.

- Ayrıca bu araştırmada da betanekolün buzağılardaki etkinliği tam olarak ortaya konulamamış ve eritromisine göre herhangi bir üstünlüğü belirlenememiştir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlıklı, İshalli ve Prematüre Buzağılarda Eritromisin ve Betanekolün Abomazal Boşalma Oranına Etkisi

Şebnem CANİKLİ ENGİN

İç Hastalıkları (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2014

Bu araştırmada sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda, prokinetik ajanlardan olan eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranı üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Araştırmada 5 adet sağlıklı, 12 adet ishalli ve 12 adet prematüre buzağı kullanıldı. Bu üç gruptaki buzağılar da kendi aralarında da gruplandırılarak, bir gruba IM 10 mg/kg dozunda eritromisin, bir gruba IM 0,07 mg/kg dozunda betanekol, bir diğer gruba ise herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı ve ardından süt ikamesi içirildi. Gastrointestinal motiliteyi asetaminofen ve glikoz absorbsiyon testleri ile değerlendirmek amacıyla, içirilen her süt ikamesi içerisine 50 mg/kg asetaminofen ve 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı. Süt ikamesi içirilmeden önce (0. değer) ve içirildikten sonra ki 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Ayrıca deneme süresince buzağıların solunum sayıları ve kalp atım sayıları da kayıt edildi.

Tüm gruplarda, ilaç uygulamasını takiben solunum sayıları, nabız sayıları ve genel durumlarında bir değişiklik gözlenmedi. Buzağıların bazılarında dışkının hafif sulu kıvama geldiği, prematüre buzağılarda genellikle 180. dk sonra dışkılama şekillendiği gözlendi. Prematüre gruptaki buzağılarda eritromisin uygulaması sonrasında asetaminofen ve glikoz C_{max}, T_{max} ile AUC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek C_{max} ($P<0,05$), daha kısa T_{max} ($P>0,05$) ve daha büyük AUC değerlerine ($P>0,05$) ulaştığı belirlendi.

Sonuç olarak, klinik ve labaratuvar bulgular temelinde, prematüre buzağılara 10 mg/kg dozunda eritromisin IM uygulamasının daha hızlı abomazal boşalma sağlayabileceği ifade edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Abomazal boşalma; Betanekol; Buzağı; Eritromisin.

7. SUMMARY

The Effects on Abomasal Emtying Rate of Erythromycin and Bethanechol in Healthy, Premature and Diarrheic Calves

In this study, it is aimed that to be defined the effect of erythromycine and bethanechol which are from prokinetic agent on the value of discharge for the calves that are healty, diarrhea and premature.

In the study, 5 healty calves, 12 diarrhea calves and 12 premature calves were used. Each of these three groups are divided into three sub groups and it is applied 10 mg/kg IM dose of erythromycin, 0,07 mg/kg IM dose of betanekol for two sub groups. For the last sub groups, those drugs have not been applied. 50 mg/kg acetominophen and 25 gram/L glucose have been added in to the substitution of milk to evoluate the speed of gastrointestinal motility with the test results of absorptions of acetominophen and glucose. The blood examples have been taken before substitution of milk application and for 30, 60, 90, 120, 180, 240 and 300. minutes after substitution of milk application.

The respiratory rates and number of heartbeats were also recorded during the test time. There are no changes was observed in number of heart beats, respiratory rates and general conditions for all groups after drugs aplied. It is observed that, the feces of some calves were became slightly watery viscosity and premature calves generaly defecated after 180 minutes. When C_{max}, T_{max} and AUC values of acetaminophen and glucose are compared with Control Group's after applying erythromycin on the calfs which are in Premature Group, it is defined the higher C_{max} ($P<0,05$), shorter The T_{max} and greather AUC ($P>0,05$) values.

In conclusion, according to clinical and laboratory findings, it may be stated that the application of 10 mg/kg doze of erythromycin IM has provided faster abomazal emptying in premature calves.

Key Words: Abomazal Emptying; Bethanecol; Calf; Erythromycin.

8. KAYNAKLAR

1. Adams SB, Lamar CH and Masty J. Motility of the distal portion of the jejenum and pelvic flexura in ponies: effect of six drugs. Am J Vet Res. 1984; 45 (4): 795- 799.
2. Afshari GR, Nouri M, Hassan EB, Mokhber-Dezfooli MR, Constable PD. Effect of parenteral administration of ivermectin and erythromycin on abomazal emptying rate in suckling calves. Am J Vet Res. 2009; 70 (4): 527-531.
3. Agorastas I. NP Ziss, I Koxrenis and Goules. Double-blind evaluation of domperidone in acute vomiting and dyspeptic disorders. J Int Med Res.1981; 9: 143-147.
4. Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Bethanechol improves smooth muscle function in patients with severe ineffective esophageal motility. J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 366- 370.
5. Altuğ N, Başbuğan Y. Prematüre Buzağı. Türkiye Klinikleri. J Vet Sci. 2013; 4 (1): 53-61.
6. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG. Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle. 2 nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2004
7. Anonim 2014a. www.chu.cam.ac.uk. Erşim tarihi:04.09.2014
8. Anonim 2014b. http://www.elephantcare.org/Drugs/yohimbi.htm. Erişim tarihi: 04.09.2014
9. Argenzio RA. Pathophysiology of neonatal calf diarrhea. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1985; 1 (3): 461-469.
10. Aslan V, Güzelbekteş H, Erganiş O, Kav K, Çorlu M. Buzağı ve dana ishalleri sağaltımında florfenikollün önemi. Bültendif Veteriner Bülten. 2002; 18: 2-5.
11. Aytug CN, Alaçam E, Görgül S, Gökçen H, Tuncer SD, Yılmaz K. Sıgır Hastalıkları, Tümvet Ltd Sti, Teknografik Matbaası. 2. Baskı, İstanbul.1991.
12. Basoglu A, Sen I, Sevinc M, Simsek A. Serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha in neonatal calves with presumed septicemia. J Vet Intern Med. 2004; 18 (2): 238-241.
13. Begg H. Diseases of the stomach of the adult ruminant. Vet Rec. 1950; 62: 797.
14. Bell FR. Digestive physiology and metabolism in ruminants. Prooceedings of the 5th international symposium on ruminant physiology, held at Clermont-Ferrand, on 3rd-7th September, Ed Y. Ruckebusch and P. Thivend, MTP pres limited. 1979; 81-100.
15. Bellino C, Arnaudo F, Biolatti C, Borrelli A, Gi- anella P, Maurella C, et al. Development of a diagnostic diagram for rapid field assesment of acidosis severity in diarrheic calves. J Am Vet Med Assoc. 2012; 240 (3): 312-316.
16. Bendali F, Bichet H, Schelcher F, Sanaa M. Pat- tern of Diarrhoea in Newborn Beef Calves in South-West France. Vet Res. 1999; 30 (1): 61-74.
17. Bilal T. Yeni Doğanların İç Hastalıkları, İÜ Veteriner Fakültesi. 2007; Vet Fak Yayın No 25.
18. Bittrich S, Philipona C, Hammon MH, Rome V, Guilloteau P, and Blum WJ. Preterm as Compared with Full-Term Neonatal Calves Are Characterized by Morphogical and Functional Immaturity of the Small Intestine. J Dairy Sci. 2004; 87: 1786-1795.
19. Bittrich S, Hammon MH and Blum WJ. Morphology, Proliferation and Apoptosis of the Intestine as well as Methabolic and Endocrine Traits in Preterm and Term Calves. Abstract Poster presentations at 11th ICPD. Acta Vet Scand. Suppl. 2003; 98-2003.
20. Bleul U, Kahn W. Monitoring The Bovine Fetus During Stage II of Parturition Using Pulse Oximetry. Theriogenology. 2008; 69 (3): 302-311.
21. Bleul U. Respiratory Distress Syndrome in Calves. Vet Clin Food Anim. 2009; 25(1): 179- 193.
22. Brianceau P, Chevalier H, Karas A, Court MH, Bassage L, Kirker-Head C, Provost P, Paradis MR. Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. J Vet Intern Med. 2002; 16 (6): 736-741.
23. Braun U, Steiner A, Bearth G. Therapy and clinical progress of cattle with dilatation and torsion of caecum. Vet Rec. 1989; 125: 430- 433.
24. Buehler M, Steiner A, Meylan M, Portier CJ, Mevissen M. In vitro effects of bethanechol on smooth muscle preparations from abomazal fundus, corpus, and antrum of dairy cows. Research in Veterinary Science. 2008; 84: 444-451.
25. Burger DM, Wiestner M, Hubler M, Binder H, Keisler M and Arnold S. Effect of antikolinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metaclopromide, cisapride) on gastric motility in Beagles and Labrador Retrieves. J Vet Med. 2006; 53: 97- 107.
26. Cachet T, Roets E, Hoogmartens J, Vanderhaeghe H. Separation of novel derivatives from commercial erythromycin samples by thin- layer chromatography. J Chromatogr. 1987; 403: 343–349.

27. Cleek JL, Phillips RW. Evaluation of a commercial preparation for oral therapy of diarrhea in neonatal calves: administration by suckling versus intubation. J Am Vet Med Assoc. 1981; 178 (9): 977-981.
28. Constable PD. Antimicrobial Use in the Treatment of Calf Diarrhea. Vet Intern Med. 2004; 18: 8–1
29. Constable PD. Calculation of variables de- scribing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid-base balance in cattle. Am J Vet Res. 2002; 63 (4): 482-490.
30. Constable PD. Clinical examination of the ruminant nervous system. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2004; 20 (2):185-214.
31. Constable PD. Fluids and Electrolytes. In: Brumbaugh GW, ed. Clinical Pharmacology. Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2003; 19 (3): 1-40.
32. Constable PD, Wittek T, Ahmed A, Marshall TS, Sen I and Nouri M. Abomazal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly adminestered therapeutic agents. 24.World Buatric congres, 2006; Nice/France.
33. Coskun A, Güzelbekteş, H, Elmas M, Altunok V, Koç Y, Sen I. The Effects of Hight/Low Dose Cisapride, Bethanechol, and Theirs Combination on Abomazal Motility and Emtiying Rate of Healty Calves. 19th International Congress of Mediterranean federation of health and production of Ruminants. 25-28 May 2011. Belgrade / Serbia.
34. Citil M, Arslan MÖ, Güneş V, Erdoğan HM. Neonatal buzağı ishallerinde cryptosporidium ve Eimeria spp. enfeksiyonlarının rolü. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2004; 10 (1): 59-64.
35. Dardillant C, Ruckebush Y. Aspect fonctionnels de la jonction gastro-duedonale chez le veau nouveau-ne. Ann Rech Vet. 1973; 4: 430- 433.
36. Davidson PD, Omari TI. Reflux in children. Baillieres Clin Gastroenterol. 2000;14: 839–855.
37. Dinç DA. Doğum. Alaçam E, editör. Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Doğum ve İnfertilite. 1. Baskı. Konya: Dizgievi; 1994; 171.
38. Divers TJ, Peak SF. Rebhun's Disease Of Dairy Cattle. 2. Missouri: Saunders Elsevier. 2008.
39. Doll K, Sickinger M, Seeger T. New aspects in the pathogenesis of abomazal displacement. Veterinary Journal. 2009; 181 (2): 90–96.
40. Dziuk EH. Radiotelemetry for stomach motility studies in ruminants. Med. Electron. Biol. Enging. 1964; 2: 281-287.
41. Erdoğan HM, Ünver A, Çitil M, Güneş V, Arslan MÖ, Tuzcu M et al. Dairy Farming in Kars District, Turkey: III. Neonatal Calf Health. Turk J Vet Anim Sci. 2009; 33 (3): 185-192.
42. Geishauser T, Reiche D, Schemann M. In vitro motility disorders associated with dispaced abomasum in dairy cows. Neurogastroenterol Motil. 1998; 10: 395-401.
43. Georgiadis GT, Markantonis-Kyroudis S, Triantafillidis JK. Prokinetic agents: current aspect with focus on cicapride. Annals of Gastroenterology. 2000; 13 (4): 269- 289.
44. Gerring E. Memorial Lecture. All wind and water: some progress in the study of equine gut motility. Equine Vet J. 1991; 23: 81–85.
45. Gerring E, Hunt JM. Pathophysiology of equine postoperative ileus: effect of adrenergic blockade, parasympathetic stimulation and metoclopramide in an experimental model. Equine Vet J. 1986; 18: 249–255.
46. Gharbieh EA, Vasina V, Poluzzi E and Ponti FD. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. Pharmacological Research. 2004; 50: 211–222.
47. Grove-Whıte DH, White DG. Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in calves: a field study. Vet Rec. 1993; 133 (20): 499-501.
48. Guard C, Schwark W, Kelton D, Dobson A. Effects of metoclopramide, clenbuterol and butorphanol on ruminoreticular motility of calves. Cornell-Vet. 1988; 78 (1): 89- 98.
49. Guilloteau P, Zabielsky R and Blum WJ. Gastrointestinal Tract and Digestion in the Young Ruminant: Ontogenesis, Adaptations, Consequences and Manipulations. Journal of Physiology and Pharmacology. 2009; 3: 37-4.
50. Güzelbekteş H, Altunuok V, Koç Y, Elmas M, Coşkun A, Şen İ. Sisaprid ve Betanokolün Sağlıklı Buzağılarda Abomazum Motilite ve Boşalma Oranına Etkisi. VIII. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi. 1-4 Temmuz 2009. Efes/İZMİR.
51. Guzelbektes H, Coskun A, Ok M, Aydoğdu U, Sen I. Prevalance of Gastroesophageal Reflux Disease in Premature Calves. J Vet Intem Med. 2012; 26 (4): 1051-5.
52. Güzelbekteş H, Coşkun A, Sen I, " Relationship Of Dehidration Degree With Base Excess And Anion Gap In Dehydrated Calves With Diarrhoea ". Bull Vet Inst. Pulawy. 2007; 51 (1): 83-87.

53. Hall GA, Jones PW, Morgan JH. Chapter 12 "Calf Diarrhoea" - in Bovine Medicine, Diseases and Husbandry of Cattle. Ed. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H and Eddy R G. Blackwells Scientific Publications, Oxford. 1992; 154-180.
54. Hall JA, Washabau RJ. Diagnosis and treatment of gastric motility disorders. Veterinary Clinic North American Small Animal Practice. 1999; 29: 377-39.
55. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF and Tothill P. The dependence of paracetamol absorbtion on the rate of gastric emptying. Br J Pharmacol. 1973; 47 (2): 415-21.
56. Hudson NP, Mayhew I, Pearson G. Presence of in vitro electricalactivity in the ileum of horses with enteric nervous system pathology: equine dysautonomia (grass sickness). Auton Neurosci. 2002; 99: 119–126.
57. Hudson NP, Pearson GT, Kitamura N and Mayhew IG. An immunohistochemical study of interstitial cells of Cajal (ICC) in the equine gastrointestinal tract. Res Vet Sci. 1999; 66: 265- 267.
58. Huhn JC, Nelson DR. The quantitative effect of metoclopramide on abomasal and duodenal myoelectric activity of goats. Zentralbl Veterinarmed A. 1997; 44 (6): 361-71.
59. Huhn JC, Nelson DR, Constable PD et all. Prokinetik properties of erythromicin lactobionate in cattle. Proc XXth WBC, Sidney, Australia. 1998; 177- 181.
60. Irmak K, Şen İ, Birdane F. Thyroxine and triiodothyronine levels in premature calves. Kafkas Uni Vet Fak Derg. 2004; 10 (1): 83-5.
61. Irmak K, Turgut K. The Evaluation of Coagu- lation Profiles in Spontaneous Premature Calves with Respiratory Distress Syndrome. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011; 17 (2): 197-201.
62. Itoh Z, Motilin and clinical application. Peptides. 1997;18 (4): 593-608.
63. Itoh Z, Nakaya M, Suziki T, Arai H, Wakabayashi K. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activitiy in the dog. Am J Physiol. 1984; 247 (6): 688-94.
64. İmren HY, Sahal M. Sindirim Sistemi Hastalıkları. In: Sıgır Hastalıkları Ed. Alaçam E, Sahal M. Medisan Yayınevi. 1997; 80-83.
65. Jones R, Phillips RW, Cleek JL. Hyperosmotic oral replacement fluid for diarrheic calves JAVMA. 1984; 184 (12): 1501-1505.
66. Kahn CM. Drugs for specific purposes in the ruminant digestive system. The Merck Manual. Merck and Co INC. Whitehouse Station, NJ, USA. 2005; 1993-1995.
67. Kim YC, Koh SD, Sanders KM. Voltage-dependet inward currents of interstitial cells of Cajal from murine colon and small intestine. J Physiol. 2002; 541: 797-810.
68. King JN and Gerring EL. Actions of the novel gatrointestinal agent cisapride on equine bowel motility. J Vet Phamacol Ther. 1988; 11 (4): 314-321.
69. Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamlıoğlu M. İshalli neonatal buzağıların prognozu ve tedavisi. Selçuk Üni Vet Fak 1998; 4 (1): 197-212.
70. Kopcha M. Myoelectrical and myomechanical response of the pyloric antrum in sheep to metoclopromidein proceedin. 6th Annu Vet Med Forum AM Coll Vet Intern Med. 1988; 725-733.
71. Kornmatitsuk B, Franzén G, Gustafsson H, Kindahl H. Endocrine Measurements and CalvingPerformance of Swedish Red and White and Swedish Holstein Dairy Cattle with Special Respect to Stillbirth. Acta Vet Scand. 2003; 44 (1-2): 21-33.
72. Karamanolis G, Tack J. Promotility medications-now and in the future. Dig Dis. 2006; 24: 297–307.
73. Karapınar T, Dabak M. Treatment of Premature Calves with Clinically Diagnosed Respi- ratory Distress Syndrome. J Vet Intern Med. 2008; 22 (2): 462-6.
74. Koening J and Cote N. Equine gastrointestinal motility-ileus and phar macoligical modification. Can Vet J. 2006; 47: 551-559.
75. Koenig J, Cote N, Lamarre J, Harris W, Trout D, Kenney D, Monteith G.: Binding of radiolabeled porcine motilin and erythromycin lactobionate to smooth muscle membranes in various segments of the equine gastrointestinal tract. Am J Vet Res. 2002; 63 (11): 1545– 50.
76. Lester G. Gastrointestinal ileus. In: Smith B, ed. Large Animal Internal Medicine. St. Louis: Mosby. 2002; 674–679.
77. Lester GD, Merritt AM, Neuwirth L, VetroWidenhouse T, Steible C, and Rice B. Effetc of erythromycin lactobionate on myoelectric activityof ileum, cecum, and rightventralcolon and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. American Journal of Veterinary Research. 1998; 59: 328-334.

78. Leesman GD, Sinko PJ, Amidon GL. Simulation of oral drug absorption. Gastric emptying and gastrointestinal motility in Pharmacokinetics, eds Welling PG, Tse FLS (Marcel Dekker, Inc. New York). 1988; 267–284.
79. Lippold BS, Hildebrand J, Straub R. Tegaserod (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. Equine Vet J. 2004; 36 (7): 622-7.
80. Livingston EH, Passaro EP, Jr. Postoperative ileus. Dig Dis Sci. 1990; 35: 121–132.
81. Lohmann K, Roussel A, DVM, Cohen N, Boothe D, Rakestraw P, Walker M. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses American Journal of Veterinary Research. 2000; 61 (3): 310-315.
82. Marshall TS. Abomazal Ulceration and tympany of calves / T. S. Marshall // Vet. Clin. Food Anim. 2009; 25: 209–220.
83. Marshall TS, Constable PD, Cronchik S et al. Determination of abomazal emptying rate in suckling calvesby use of nuclear scintigraphy and asetominophen absorption. Am Vet Res. 2005; 66: 364-374.
84. Mc Guirk SM. Disease management of dairy calves and heifers. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2008; 24 (1): 139-53.
85. Mee JF. Newborn Dairy Calf Management. Vet Clin Food Anim. 2008; 24 (1): 1-17.
86. Meylan M, Georgieva TM, Reist M, et al. Distribution of mRNA that codes for 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the gastrointestinal tract of dairy cows. Am J Vet Res. 2004; 65: 1151–8.
87. Michel A, Mevissen M, Burkhardt and Steiner A. In vitro effects of cisaprid, metaclopromide and bethanechol on smooth muscle preparations from abomazal antrum and duodenum of dairy cows. J Vet Pharmacol Therap. 2003; 26: 413-420.
88. Mokhber-Dezfooli MR. Nouri M. Rasekh M and Constable PD. Effect of abomazal emptying rate on the apparent efficiency of colostral immunglobulin G absorption in neonatal Holstein-Friesian calves. J. Dairy Sci. 2012; 95: 6740-6749.
89. Moore GR, Riley WF, Westcott RW. Displacement of the bovine abomasum. Veterinary Medicine. 1954; 49: 49–51.
90. Nagy DW. Resuscitation and critical care of neonatal calves. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2009; 25 (1): 1-11.
91. Nakagava M, Suzuki K, Takahashi F, Kamikatano K, Koiwa M, Taguchi K. Compar- ison of the alkalizing effects of bicarbonate precursors in calves with experimentally induced metabolic asidosis. J Vet Med Sci. 2009; 71 (6): 807-9.
92. Navarre CB, Roussel AJ. Gastrointestinal motility and disease in large animals. J Vet Intern Med. 1996; 10: 51–59.
93. Naylor JM. A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. Can Vet J. 1989; 30 (7): 577-80.
94. Nappert G, Lattimer JC. Comparison of abomazal emptying in neonatal calves with a nuclear scintigraphic procedure. Can J Vet Res. 2001; 65 (1): 50-4.
95. Niederberger MD, Hirsbrunner G, Steiner A. Brechbühl M and Meylan M. In vitro effects of bethanechol on abomazal and duodenal smooth muscle preparations from dairy cows with left displacement of the abomasum and from healthy dairy cows. Vet J. 2010; 184 (1): 88-94.
96. Nieto JE, Rakestraw PC, Snyder JR, Vatistas NJ. In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. Am J Vet Res. 2000; 61 (4): 413-9.
97. Nouri M, Constable PD. Effect of parenteral administration of erythromicin, tilmicosin ve tylosin on abomazal emptying rate in suckling calves. Proc XXIVth WBC, 2006 (in pres).
98. Nouri M, Hajikolaee MR, Constable PD, Omidi A. Effect of erythromycin and gentamicin on abomazal emptying rate in suckling calves. J Vet Intern Med. 2008; 22 (1): 196-201.
99. Ok M, Birdane FM. Prematüre Buzağılarda Kan Asit-Baz Dengesi, Bazı Kan gazları ve Elektrolit Düzeyleri. Vet Bil Derg. 2000; 16 (1): 147-50.
100. Ok M, Birdane FM, Sen I, Güzelbekteş H. Study on Some Blood Biochemical Parameters in Premature Calves. Ind Vet J. 2000; 77 (10): 859- 61.
101. Ok M, Güler L, Turgut K, Ok U, Sen I, Gündüz IK, et al. The studies on the aetiology of diar-rhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of Escherichia coli strains by multiplex PCR. Zoonoses Public Health. 2009; 56 (2): 94-101.
102. Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. Acta Paediatrica: promoting child health. 2001; 90 (8): 904-908.

103. Omari T, Barnett CP,Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam R, J Dent J, Davidson GP. Gastro-oesophageal reflux: Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease Gut. 2002; 51 (4): 475-479.
104. Omura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, et al. Macrolides with gastro- intestinal motor stimulating activity. J Med Chem. 1987; 30: 1941–1943.
105. Patil CS and Kularni SK. Effect of physostigmine and cisapride on morphine –induced delayed gastric transit in mice. Indian Journal of Pharmacology. 2000; 32: 321-323.
106. Papich MG. Drugs affecting gastrointestinal function. In Riviere J.E. and M.G. Papich, Veterinary Pharmacology and Therapeutıcs, 9th ed, WileyBackwell. 2009; 1251-1254.
107. Pfannkuche H,Schellhorn C, Schemann M, Gäbel G. Reticular groove and reticulum are innervated by myenteric neurons with different neurochemical codes. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003; 274 (2): 917-22.
108. Pfeiffer JB1, Mevissen M, Steiner A, Portier CJ, Meylan M. In vitro effects of bethanechol on specimens of intestinal smooth muscle obtained from the duodenum and jejunum of healthy dairy cows. Am J Vet Res. 2007; 68 (3): 313-22.
109. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook, 6th ed. Ames, Iowa State Universty Press. 2008; 606-608.
110. Prescott JF, Hoover DJ, Dohoo IR. Pharmacokinetics of erythromycin in foals and in adult horses. J Vet Pharmacol Ther. 1983; 6: 67–73.
111. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Con- stable PD. Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses. ISBN 13:978 0702 07772. 10th ed. London, England: WB Saunders Company; 2007; 2156.
112. Rashnavadi M, Nouri M, Haji Hajikolaei MR, Najafzadeh H, Constable PD. Effect of spiramycin and tulathromycin on abomazal emptying rate in milk-fed calves. Can J Vet Res. 2014; 78 (1): 61-7.
113. Ravary-Plumioen B. Resuscitation Procedures and Life Support of the Newborn Calf. Revue Med Vet. 2009; 160 (8-9): 410-9.
114. Reynolds JC. Prokinetic agents: a key in the future gastroenterology. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18: 437-457.
115. Ringger NC, Lester GD, Neuwirth L, Merritt AM, Vetro T and Harrison J. Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horse. American Journal of Veterinary Research. 1996; 37: 1771-1775.
116. Rose R and Hongson DR. Gastrointestinal sistemi etkileyen ilaçlar. Klinik pratikte at hekimliği. 2004; 7: 274- 276.
117. Roussel AJ, Brumbaugh GW, Waldron RC and Baired AN. Abomazal and duodunal motility in yearling cattle after administration of prokinetic drugs. Am J Vet Res. 1994; 5 (1): 111-115.
118. Roussel AJ, Hooper RN, Cohen ND, Bye AD, Hicks RJ, Bohl TW. Prokinetic effects of erythromycin on the ileum, cecum, and pelvic flexure of horses during the postoperative period. Am J Vet Res. 2000; 61: 420–424.
119. Sahal M, Kurtdede A, Börkü MK, Ünsüren H, İmren HY, Özlem MB, Kalınbacak A. Yeni dogan ishalli buzagıların klinik bulguları ve asit-baz dengesi dikkate alınarak sodyum bikarbonat ve elektrolitik sıvılarla sağaltımı. A Ü Vet Fak Derg. 1994; 41(3-4): 509-525.
120. Salmaoğlu R. Prematüre ve normla doğan buzağılarda rektal ısı ile yaşama güçleri arasındaki ilişki. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 1998; 4 (1-2): 31-7.
121. Sanger GJ and King FD. From metzclopromide to selective gut motility stimulants and 5-TH3 receptor antagonist. Drug Des Deliv.1988; 3: 273-295.
122. Sangild TP, Petersen MY, Schmidt M, Petersen KT. Buddington KR, Greisen G, Michaelsen F. K, and Burrin GD. Preterm Birth Affects the Intestinal Response to Parenteral and Enteral Nutrition in Newborn Pigs. American Society for Nutritional Sciences J Nutr. 2002; 132: 3785- 3794.
123. Sarna SK, Otterson MF. Small intestinal physiology and pathophysiology. Gastroenterol Clin North Am. 1989; 18: 375– 404.
124. Sasaki N, Yamada H, Hara S. Medical treatment to equine gastrointestinal dysfunctions. J Equine Sci. 2003; 14 (2): 37-49.
125. Sauter NS, Roffler B, Philipona C, Morel C, Rome V, Guilloteau P, Blum WJ, and Hammon M. H. Intestinal Development in Neonatal Calves: Effects of Glucocorticoids and Dependence on Colostrum Feeding. Biol Neonate. 2004; 85: 94-104.

126. Schear S, Herrli-Gygi M, Kosmeas N, Steiner A. Characteristics of Acetaminophen Absorption in Healthy Unweaned Calves as an Indirect Measurement of the Oroduodenal Transit Rate of Liquid Meals. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2005; 52 (7): 325-32.
127. SchmidtM, Sangild PT, Blum JW, Andersen JB, Greve T. Combined ACTH and Glucocorticoid Treatment Improves Survival and Organ Maturation in Premature Newborn Calves. Theriogenology. 2004; 61 (9): 1729-44.
128. Sen İ, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. J Am Vet Med Assoc. 2009; 234 (7): 926-34.
129. Sen I, Constable PD, Marshall TS. Effect of Milk Replacer Temparature on Abomazal Emptying Rate in Suckling Holstain-Frisian Calves. WBC, Nice, France. 2006b.
130. Sen I, Constable PD, Marshall. Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomazal emptying rate in calves. Am J Vet Res. 2006a; 67 (8):1377-84.
131. Sen I, Güzelbekteş H, Yıldız R. Neonatal buzağı ishalleri: patofizyoloji, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve koruma. Turkiye Klinikleri J Vet Sci. 2013; 4 (1): 71-78.
132. Sevinç M, Başoğlu A. Sütçü Sığırlarda Ketozis ve Karaciğer Yağlanmasının Etiyopatogenezi ve Abomazum Deplasmanlar. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri. 2011; 2 (2): 123-130.
133. Smith RH. Passage of ingesta through the calf abomasum and small intestine. J Physiol, 1964; 172: 305-320.
134. Smith WG. Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2009; 25 (1): 55-72.
135. Smith MA., Edwards GB., Dallap BL., Cripps PJ. And Proudman CJ. Evaluation of the clinical efficacy of prokinetic drugs in the managment of postoperative ileus: can retrospective data help us. The Veterinary Journal. 2005; 170: 230-236.
136. Starke K. Pharmakologie cholinerger systeme. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, eds. Allgemeine und SpeziellePharmakologie und Toxikologie. Mannheim: Wissenschaftsverlag. 1992; 125–147.
137. Steiner A. Modifiers os gastrointestinal motilityof cattle. Vet Clin Food Anim. 2003; 19: 647-660.
138. Steiner A, Meylan M, Eicher R. New aspects on the etiopathogenesis and treatment of cecal dilatation/-dislocation in cows-a review].Schweiz Arch Tierheilkd. 1999; 141 (9): 419-22.
139. Steiner A, Roussel AJ. Drugs coordinating and restoring gastrointestinalmotility and their effect on selected hypodynamic gastrointestinaldisorders in horses and cattle. Zentralbl Veterinarmed A. 1995; 42: 613–631.
140. Steiner A, Roussel AJ, Martig J. Effect of bethanechol, neostigmine, metoclopramide, and propranolol on myoelectric activity of the ileocecocolic area in cows. American Journal of Veterinary Research. 1995; 56 (8):1081-1086.
141. Stratton-Phelps M, Wilson WD, Gardner IA. Risk of adverse effects in pneumonic foals treated with erythromycin versus other antibiotics: 143 cases (1986–1996). J Am Vet Med Assoc. 2000; 217: 68–73.
142. Stoffel MH, Monnard WC, Steiner A, M. Mevissen and Meylan M. Distribution of muscarinic receptor subtypes and interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract of healthy dairy cows. American Journal of Veterinary Research. 2006; 67: 1992–1997.
143. Svensson C, Hultgren S, Olterzeu PA. Morbidityindairy calves in south, western sweden, and risk faktors for dizrrhoea and respiratory disease. Prev Vet Med. 2006; 1-4.
144. The Merck Veterinary Manual ast full review/revision March 2012 by Patricia M. Dowling, DVM,MSC,DACIM,DACVCP;JohannHans. www.merckmanuals.com/vet/pharmacology/systemic_pharmacotherapeutics_of_the_digestive_system/gastrointestinal_prokinetic_drugs_monogastric.html.
145. Toombs RE, Wikse SE, Kasari TR. The incidence, causes, and financial ımpact of perinatal mortality in North American beef herds. Vet Clin North Am: Food Anim Pract. 1994; 10 (1): 137-147.
146. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13: 1585–1591.
147. Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. Construction and validation of a decision tree for treating metabolic acidosis in calves with neonatal diarrhea. BMC Vet Res. 2012; 8: 238.

148. Turgut K, Ok M. Veteriner Gastroenteroloji, Bahçıvanlar Basımevi, Konya. 1997.
149. Van Hoogmoed LM. Nieto JE, Snyder JR, Harmon FA. Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. Veterinary Surgery. 2004; 33: 279–285.
150. Van Metre DC, Callan, RJ, Holt TN, Garry FB. Abdominal emergencies in cattle. Vet Clin North Am, Food Animal Pract. 2005; 21: 655-696.
151. Waldvogel AS, Anderson GA, Phillips DL, Osburn BI. Association of Virulent and Avirulent Strains of Bluetongue Virus Serotype 11 with Premature Births of Late-term Bovine Fetuses. J Comp Path. 1992; 106 (4): 333-340.
152. Washabau RJ. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. Vet Clin Small Anim. 2003; 33: 1007-1028
153. Washabau RJ and Hall JA. Cisapride. J Am Vet Med Assoc. 1995; 207: 1285- 1288.
154. Wiseman LR and Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs. 1994; 47.
155. Wittek T, Constable PD. Assesment of effect of eryrthromicin, nestigmine ve metoclopramide on abomazal motility and emptying rate in calves. Am J Vet Res. 2005; 66:545-552.
156. Wittek T, Constable PD, Fürll M. Comparison of abomazal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomazal volvulus. Am J Vet Res. 2004; 65 (5): 597-603.
157. Wittek T, Schreiber K, Furll M, et al. Use of D-xylose absorption test to measure abomazal emptying rate in healthy lactating Holstein-Friesian cows and in cows with left displaced abomasum or abomazal volvulus. J Vet Intern Med. 2005; 19: 905–13.
158. Witte T, Tischer K, Gieseler T, Fürll M, Constable PD. Effect of preoperative administration of erythromycin or flunixin meglumine on postoperative abomazal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of left displacement of the abomasum. J Am Vet Med Assoc. 2008; 232 (3): 418-23.
159. Wittek T, Tischer K. Körner I, Sattler T, Constable PD and Fürll M. Effect of preoperatif Eriythromicin or dexamethasone/vitamin C on postoperatif abomazal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of abomazal volvulus. Veterinary Surgery. 2008b; 37: 537-544.
160. Xu RJ. Development of the newborn GI track and Its relation to colostrum/milk intake: a review. Report Fertil Dev. 1996; 8 (1): 35-48.
161. Zanolari P, Steiner A, Meylan M. Effects of erythromycin on myoelectric activity of the spiral colon of dairy cows. Journal of Veterinary Medicine. 2004; 5: 456-621.
162. Zdelar F, Hahn V, Martinic B et all. Effect antiemeticmetaclopromide on digestive tract of fattening calves, and its use in digestive disorders. Veteriner Glasnik. 1979; 33: 761-766.

10. ÖZGEÇMİŞ

Şebnem CANİKLİ ENGİN 27.07.1980 tarihinde Bolu'da dünyada geldi. İlköğrenimine Çan Atatürk İlkokulunda başladıktan sonra, 2. ve 3. sınıfları Ermenek Şehit Danış Tunalıgil İlkokulunda (1987-1989), 4. ve 5. sınıfları Cumhuriyet ilkokulunda (1989-1991) tamamladı. Ortaöğrenimini (1991-1994) ve lise öğreniminin ilk 2 yılını (1994-1997) Ermenek Lisesi'nde, lise eğitiminin son yılını Konya Erbil Koru Lisesinde tamamladı. 1999 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girmeye hak kazandı ve 2004 yılında eğitimini tamamladı. 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı (VET)'nda doktora eğitimine başladı. Çalışma hayatına ise, 2009'da özel bir firmada başladı.