

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**BUZAĞILARDA KLİNOPTİLOLİT (ZEOLİT)
UYGULAMASININ ABOMAZAL BOŞALMA ORANINA
ETKİSİ**

YL-2022-0098

ABDURRAHMAN KÜRŞAT ÖZSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF
– 21002 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN–2022

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca gerek mesleki gerekse yol gösterici olarak kendime rehber edindiğim, yüksek lisans eğitimim süresi boyunca desteklerinden dolayı danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca katkıları ve desteklerinden dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kerem URAL, Prof. Dr. Serdar PAŐA, Doç. Dr. Mehmet Gültekin ve Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Araő. Gör. İsmail GÜNAL ve Öğr. Gör. Tahir ÖZALP'e,

Son olarak eğitim hayatım boyunca gücümü aldığım ve her zaman destekçim olan aileme,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Buzağılarda Abomasal Boşalmayı Kontrol Eden Başlıca Faktörler	3
2.1.1. Nöronal Kontrol	4
2.1.1.1. Ekstrinsik İnnervasyon	4
2.1.1.2. İnnersik İnnervasyon	4
2.1.2. Abomazal Motilite ve Boşalmanın Humoral Kontrolü	5
2.1.3. Abomazal Motilite ve Boşalma Üzerine Besinler ve Sütün Pıhtılaşmasının Önemi	6
2.1.4. Alınan Besinlerin Hacmi	6
2.1.5. Besleme Metodları	8
2.1.6. Alınan Besinin Enerji Dansitesi ve Osmolaritesi	8
2.1.7. İnnraabomazal Basınç	9
2.1.8. Abomasal Ph	9

2.1.9. Diyet Kaynaklı Protein	11
2.1.10. Glikoz, İnsülin ve Süt Yağı	12
2.2. Abomazal Boşalmanın Ölçüm Metodları	13
2.2.1. Abomazal Boşalmanın Belirlenmesinde Kullanılan Direkt Ölçümler	13
2.2.1.1 Abomazal Boşalmanın Görüntüleme Teknikleri ile Ölçümü	13
2.2.1.1.1 Nükleer Sintigrafi	14
2.2.1.1.2. Abomazumun Boyutlarının Ultrasonografik Değerlendirilmesi	14
2.2.1.1.3 Elektromyografi	15
2.2.1.1.4. pH Görüntüleme	15
2.2.2. Abomazal Boşalmanın Ölçümünde İndirekt Testler	16
2.2.2.1. Asetaminofen Absorbsiyon Farmakokinetiği	17
2.2.2.2. D-Ksiloz Absorbsiyon Farmakokinetiği	18
2.2.2.3. Dilusyon (Seyreltme) Testleri	19
2.2.3. Diğer Testler	19
2.3. Biyomedikal Zeolit Uygulamaları	20
2.3.1. Zeolit ve Veteriner Sahada Kullanımı	21
2.3.2. Alkali Karaktere Dayalı Uygulamalar	23
2.3.3. Katyon Değişimine Dayalı Uygulamalar	23
2.3.3.1. NH_4^+ ile Etkileşim	24
2.3.3.2. Belirgin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri Olan Katyonların Salınımı	24
2.3.4. Emilime Bağlı Uygulamalar	25
2.3.4.1. Bakterisidal Aktivite	25
2.3.4.2. Antihiperglisemik Aktivite	25
2.3.5. Dış Yüzey Aktivitesine Dayalı Uygulamalar	26
2.3.5.1. Antidiyaretik Aktivite	26
2.4. Zeolit ve Gastrointestinal Aktivite	27

2.5. Abomazal Hipomotilite Üzerine Etkisi Bilinen Sağaltım Ajanları	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Gereç	30
3.1.1. Hayvan Materyali	30
3.2. Yöntem	31
3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü	31
3.2.2. Örneklemeye İşlemleri	31
3.2.3. Laboratuvar Analizleri	33
3.2.3.1. Spektrofotometrik Yöntem	33
3.2.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Klinik Bulgular	35
4.2. Asetaminofen Absorbsiyon Testi Bulguları	35
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	70
Ek 1 (ADÜ-HADYEK)	70
Ek 2 BİLGİ ONAM FORMU.....	71
BİLİMSEL ETİK BEYANI	72
ÖZ GEÇMİŞ	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Abomazal Boşalma
ABH	: Abomazal Boşalma Hızı
Ag⁺	: Gümüş
AlO₄	: Oksido peroksi alümin
Ca²⁺	: Kalsiyum
CPT	: Klinoptilolit benzeri volkanik kül
Cu	: Bakır
Dk	: Dakika
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik
EM	: Elektromyografi
Fe⁺	: Demir
FeSO₄	: Demir Sülfat
gr	: Gram
İV	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum
Kg	: Kilogram
L	: Litre
M	: Mol
mg	: Miligram
Mg²⁺	: Magnezyum
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa

mOsm	: Miliosmol
MRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na⁺	: Sodyum
Na₂CO₃	: Sodyum karbonat
NaCl	: Sodyum klorür
NH₄⁺	: Amonyum
Nm	: Nanometre
OES	: Oral Elektrolit Solüsyonu
P	: Fosfor
PGE1	: Prostaglandin E1
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF₂α	: Prostaglandin F2 Alfa
pH	: Hidrojenin gücü
SiO₄	: Silikat
U	: Ünite
Zn⁺²	: Çinko
μg	: Mikrogram
μL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Buzağılarda abomazal yüzey üzerinde ölçümü	16
Şekil 2.	Grup ayrımları ve kullanılan protokoller	31
Şekil 3.	Klinik uygulama prosedürü akış şeması	32
Şekil 4.	Plazma asetaminofen konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimi	36



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kan örneklerinin alınması	32
Resim 2. Kullanılan otoanalizatör (Randox, İngiltere)	33
Resim 3. Ölçümler için kullanılan ticari test kitleri (Cambridge Life Sciences, İngiltere, LOT: 21690)	34



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Abomazal boşalmayı etkileyen faktörler	3
Tablo 2. Zeolit kullanılan buzağlarda abomazal boşalma zamanına ait farmakokinetik veriler	36



ÖZET

BUZAĞILARDA KLİNOPTİLOLİT (ZEOLİT) UYGULAMASININ ABOMAZAL BOŞALMA ORANINA ETKİSİ

Özsoy AK. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları (Veteriner), Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022.

Amaç: Planlanan araştırma ile buzağılarda ishale karşı koruyucu ve tedavi edici etkinliği bilinen klinoptilolit (zeolit) 'in abomazal boşalma oranına etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu kapsamda yapılan çalışmada eşit sayıda (n=7) 2 grup olarak belirlenen holstein ırkı, her iki cinsiyetten, süt emme dönemindeki buzağılardan oluştu. Zeolit grubunda bulunan buzağılara süt içerisine zeolit (1 gr/kg) ve asetaminofen (50 mg/kg) ilavesi, kontrol grubuna ise yalnızca asetaminofen ilavesi yapıldı. Kan örnekleri uygulama öncesi 0. dk ve uygulama sonrası 30., 60., 90., 120., 180., 240., 300., dakikalarda olacak şekilde alındı.

Bulgular: Plazma asetaminofen konsantrasyonlarının zamana bağlı plazma seviyelerinde değişimler göz önüne alındığında, zeolit ve kontrol grubu buzağıları arasında çalışma sonunda anlamlı değişimlerin bulunmadığı belirlendi. Diğer taraftan her iki grubun maksimum konsantrasyona ulaşma süreleri incelendiğinde Tmax süresinin kontrol grubunda bulunan buzağılarına göre anlamlı derecede düşük olduğu ve zeolit uygulanan buzağılarda asetaminofen emilimin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Zeolit uygulanan buzağılarda abomazal boşalma zamanı kontrol grubu buzağılarına göre daha kısa sürede gerçekleşmiştir. İshale karşı profilaktik ve terapötik etkisi bulunan zeolitin, abomazal boşalma üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığı ve güvenle kullanılacak bir ajan olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Abomazal boşalma, Asetaminofen, Klinoptilolit, Buzağı, Zeolit

ABSTRACT

THE EFFECT OF CLINOPTILOLITE (ZEOLITE) ADMINISTRATION ON ABOMASAL EMPTYING RATE IN CALVES

Özsoy AK. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2022.

Objective: With the planned research, it was aimed to determine the effect of clinoptilolite (zeolite), which is known to have preventive and therapeutic effects against diarrhea in calves, on the abomasal discharge rate.

Material and Methods: In this context, the Holstein breed neonatal calves in both sexes were divided into two equal groups (n=7). Zeolite (1 g/kg) and acetaminophen (50 mg/kg) were added to the milk to the calves in the zeolite group, and only acetaminophen was added to the control group. Blood samples were taken at 0. minutes before the application and at 30., 60., 90., 120., 180., 240., 300. minutes after the application.

Results: Considering the changes in plasma acetaminophen concentrations in time-dependent plasma levels, it was determined that there were no significant changes at the end of the study between the zeolite and control group calves. On the other hand, when the time to reach the maximum concentration of both groups was examined, it was observed that the T_{max} time was significantly lower than the calves in the control group, and the acetaminophen absorption was higher in the calves treated with zeolite.

Conclusion: Abomasal emptying time was shorter in zeolite-treated calves compared to control group calves. It was determined that zeolite, which has a prophylactic and therapeutic effect against diarrhea, does not have a negative effect on abomasal emptying and is a safe agent to use.

Keywords: Abomasal emptying, Acetaminophen, Calf, Clinoptilolite, Zeolite

1. GİRİŞ

Buzağılarda son yıllarda yapılan araştırmalar bir yenileme evresi geçirmiştir. Vücut ağırlığının %8-10'u kadar miktarlarda besleme yapılması gerekli diyen geleneksel bilgiler daha önceleri çok daha popülerdi. Bu şekilde yapılan buzağı beslemeleri ile süt veya süt ikame yemlerini sınırlamakta ve katı yemlere erken geçmeyi sağlayarak hızlı bir şekilde süttan kesilmeyi sağlayıp yem giderlerini azaltmak amaçlanmıştır (Kertz ve Loften, 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, beslemede sıvı miktarını arttırmak, daha sıklıkla süt vermek ve beslemede içeriğinin (protein ve/veya yağ) artırılması gerektiği ortaya çıkmıştır (Khan ve diğerleri, 2011). Buzağılarda yaşamlarının ilk haftalarında beslenme düzeylerinin artırılması ile mortalite ve morbiditede azalma olduğu (Godden ve diğerleri, 2005), hastalıklar karşısında iyileşmenin daha hızlı bir şekilde geliştiği (Ollivett ve diğerleri, 2012), ilk buzağılama yaşının daha erkene geldiği (Rincker ve diğerleri, 2011; Radcliff ve diğerleri, 2000), meme gelişiminin iyileştiği (Lohakare ve diğerleri, 2012) ve laktasyon dönemine geldiğinde ise süt veriminin arttığı (Soberon ve diğerleri, 2012; Soberon ve Van Amburgh, 2013) ortaya çıkarılmıştır. Otomatik buzağı besleme sistemleri ile süt yerine geçen yeni ürünler ve süttan asitleştirilmesi gibi ruminant alanında yapılan üretimler ve teknolojiler ile süttan kesme döneminden önce daha hızlı büyüme ve canlı ağırlık artışı sağlayarak yetiştiricilere yarar sağlanmıştır.

Buzağı beslemede meydana gelen bu gelişmelerden bazıları abomazal boşalma üzerine de etki etmektedir. İnsanlardakine benzer şekilde buzağılardaki abomazal boşalma (AB) kimusun bağırsağa geçmeden önce abomazumda kaldığı süreyi tanımlamaktadır. Abomazal boşalmanın uzamasına neden olan besleme stratejileri abomazal şişkinlik gibi bazı gastrointestinal hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir (Songer ve Miskimins, 2005). Gastroparezis ya da midedeki boşalmanın gecikmesi beşeri hekimlikte daha ayrıntılı olarak tanımlanmakta ve gastroözefagal reflüks, abdominal ağrı, kusma, şişkinlik ya da iştahtaki azalma gibi multifaktöriyel anormalliklerle ilişkilidir (Pasricha ve Parkman, 2015). Sütçü buzağılarda besleme stratejilerindeki farklılıklar arasında özellikle süt emen etçi buzağılarla karşılaştırıldığında her öğündeki süt miktarı ve besleme sıklığı, pH, süttan kesilme durumu, yağ ve protein içeriği ve süt yerine geçen besinlerdeki elektrolit ve osmolaritede farklılıklar

görülebilmektedir. Süt ile karşılaştırıldığında kimyasal ve fiziksel karakteristiği farklı olan süt ikame yemleri buzağılarda sindirim problemlerine yol açabilmektedir (Constable ve diğerleri, 2006; Marshall, 2009).

Planlanan araştırma ile buzağılarda ishale karşı koruyucu ve tedavi edici etkinliği bilinen klinoptilolit (zeolit) 'in abomazal boşalma oranına etkisinin belirlenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Buzağılarda Abomasal Boşalmayı Kontrol Eden Başlıca Faktörler

Abomazal boşalma hızı (ABH), Tablo 1'de de belirtildiği üzere alınan yemin hacmi ve osmolaritesi, motilite, luminal basınç ve abomazal duvar kontraksiyonları, içeriğin viskozitesi, antradedonalkoordinasyon ile pylorik direnç gibi bazı faktörler etkileyebilmektedir (Schulze-Delrieu ve Brown, 1985; Thomas ve diğerleri, 1934; Thomas, 1957). Ruminantlardaki ön mideler (rumen, retikulum ve omasum) monogastrik hayvanlara nazaran farklı olsa da gastrik boşalma mekanizmaları benzerlik göstermektedir (Cottrell ve Stanley, 1992; Low, 1990; Malbert ve Mathis, 1994). Abomazal boşalma (AB), abomazumun içeriğinin pylorusun açılmasıyla meydana gelen koordineli kasılmalarla içeriği duodenuma taşınmasından sorumlu olarak pylorik antruma taşınmasıdır. Duodenumun başlangıcıyla birleşerek içerik intestinal sistemde daha ilerilere taşınır (Malbert ve Ruckebusch, 1988, 1991; Ruckebusch ve Pairet, 1984). Abomazum motilitesi ve boşalması nöronal ve hormonal mekanizmalarla sağlanmaktadır.

Tablo 1. Abomazal boşalmayı etkileyen faktörler (Thomas ve diğerleri, 1934; Thomas, 1957; Schulze-Delrieu ve Brown, 1985)

Abomazal Boşalmayı Hızlandıran Faktörler	Abomazal Boşalmayı Azaltan/Yavaşlatan Faktörler
<ul style="list-style-type: none">▪ Buğday, balık ya da soya bazlı protein içeren süt ikame besinleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Fazla miktarda besin▪ Yüksek kalori içeriği▪ Yüksek osmolarite▪ İntraabomasal basıncın yüksek olması▪ Abomazal pH değerinin <2 ya da >10 olması▪ Yüksek glikoz içeren elektrolit solusyonları▪ Özafagal sonda ile besleme

2.1.1. Nöronal Kontrol

2.1.1.1. Ekstrinsik İnnervasyon

Abomazum motilitesi çoğunlukla abdominal vagal sinirin ventral kolu tarafından sağlanır. Dorsal kol ise daha çok rumen ve abomazumun bazı bölgelerini innerve eder (Habel, 1956). Parasempatik lifler, motiliteyi arttırarak abomazal tonuda gevşemeyi sağlayan sinirlerini innerve ederek afferent ve efferent vagal yolaklar hayvanın yem yerken abomazumun uyumu ve düzeni ile gevşemesinden sorumludur (Cottrell, 1994; Jahnberg ve diğerleri, 1977). Vagal sinirin anatomik pozisyonu, anastomozu ve dallanma durumu hayvandan hayvana farklılık göstermekte ve sinir kolunun-dallanmasının benzer şekilde hasar oluşumunun farklı klinik yansımaları ortaya çıkabilmektedir (Baker, 1979; Dietz ve diğerleri, 1970; Hoflund, 1940). Meydana gelen vagal sinir hasarı özafagus kaynaklı, juguler vendeki trombofilebitis, mediastinitis ya peritonitise bağlı olarak oluşan enfeksiyöz durumlardan köken alabilmekte ve buna bağlı gelişen hasar durumlarında ise süreç ya hiçbir şekilde klinik belirti gelişmeden sürer ya da AB'de kronik olarak azalmaya yol açarak abomazumun obstruksiyonu ile sonuçlanabilmektedir (Hoflund Sendromu ya da Vagal İndigesyon). Abomazunda ortaya çıkan elektriksel aktivitedeki değişiklikler vagotomi sonrası geliştiğine dair bilgiler de bulunmaktadır (Gregory ve diğerleri, 1984). Buzağılarda vagotominin AB üzerine olan etkisi Bett ve diğerleri (1977) tarafından bildirilmiştir ve kontrast madde ihtiva eden sütün transportunun takibi için de radyografik görüntüleme yapılmıştır.

2.1.1.2. İntrensik İnnervasyon

Abomazal duvarda oluşur ve lokalizasyonu monogastrik hayvanlara benzese de ruminantlarda bazı önemli farklılıklarda bulunmaktadır (Pfannkuche ve diğerleri, 2002). İntramural (intrinsik) sistemde kolinerjik, muskarinik ve nikotinik bölgeler abomazumda mevcuttur ve ince bağırsaklarda elektrik uyarımı ya da işleminin oluşumu ve kontrolünden sorumludur ve anlık ritim olarak adlandırılır (Kuiper ve Breukink, 1988; Romanski, 2002). Abomazal duvardaki reseptörler, abomazumun gerginliğini belirleyerek doluluk durumunu takip etmektedir. Abomazal duvardaki dolgunluk artışı intrinsik sinir sistemin yanıt yolağı ile

vagal refleks tarafından etkilenen pylorik antrum motilitesinde artışa neden olur (Cottrell ve Stanley, 1992). Reseptörlerin yoğunluğu ve lokalizasyonu gastrointestinal sistemde bulunan organlar arasında farklılık gösterir ve adrenerjik reseptörleri kodlayan mRNA farklı konsantrasyonlarda bulunur ve alt tipleri bulunmaktadır (Meylan ve diğerleri, 2004).

2.1.2. Abomazal Motilite ve Boşalmanın Humoral Kontrolü

Sayırsız medyatör ve hormon (motilin, pancreatic polypeptide, secretin, cholecystokinin, somatostatin, gastrin, vasoactive intestinal peptide, peptide YY, vasopressin, oxytocin, glucagon-like-peptide 1, interleukin 1 β) gastrointestinal sistemi etkilediği ve regüle ettiği oranda abomazal motilite ve boşalma üzerine de etki etmektedir (Bell ve diğerleri, 1981a). Bahsi geçen tüm bu medyatör ve hormonlar feedback mekanizmaları ve hayvanların yemleri yemesi ile motilite ve sekresyonu etkilemektedir (Yasuda ve diğerleri, 1988; Zabielski ve diğerleri, 1998). Sekretin (1 U/kg/saat) ve kolesistokinin (0,5-4 U/kg/saat) elektriksel uyarımın azaldığı ya da ortadan kalktığı durumlarda abomazal duvarda elektronik uyarımı etkilediği gösterilmiştir ve netice itibari ile abomazal boşalma yavaşlar ve-veya tamamen gerçekleşmez (McLeay ve Bell, 1980). Nitrik oksit abomazal motilite ve boşalma üzerine etki eden önemli lokal medyatörlerden biridir (Adams, 1996; Sun ve diğerleri, 1998). Serotonin; hem intrinsik hem de ekstrinsik uyarımı aktive ederek peristaltik hareketi ve sekratorik refleksleri başlatarak merkezi sinir sistemi (MSS)'ye bilgi vererek tüm gastrointestinal sistemin motilitesi üzerine etki etmektedir (Meylan ve diğerleri, 2004; Spring ve diğerleri, 2003). Abomazal boşalma üzerine etki eden bir diğer hormon da insulindir (Meirhaeghe ve diğerleri, 1988) ve endojen insulin üretiminin arttığı ya da ekzojen olarak insulin verilen hiperglisemik hayvanlarda birkaç saat içerisinde yaklaşık olarak %50 kadar abomazal boşalma hızında azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Abomazal motilite üzerine lokal etkileri değerlendirildiğinde prostaglandinler üzerine yapılan kas dokusu çalışmalarında hem abomazal hem de pylorus kaslarına olan etkileri bakımından kas örnekleri kullanılarak yoğun bir çalışma yapılmıştır (Vandeplassche ve diğerleri, 1982a,b, 1984). Yapılan bu in vivo denemelerde PGE1 ve PGE2 (2,5 mg her ikisi) enjeksiyonlarını takiben (intramuskuler) intraluminal basınçta değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiş fakat elektromyografik ölçümlerde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmemiş olsa da çok küçük olan ama istatistiksel anlamlı olmayan değişikliklerin olduğu belirtilmiştir. Bir saatlik periyotta 40 mg PGF2 α uygulamasının da intraluminal basınçta herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ve aynı şekilde elektriksel potansiyel ya da boşalma hızına etki etmediği

bildirilmiştir (Vlaminck ve diğerleri,1984b). Humoral kontrole bakıldığında ise özetle; abomazal boşalma altta birçok humoral etkinin yattığı kompleks bir durumdur ve çeşitli peptitlerin bu süreçte nasıl rol oynadığının belirlenebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır şeklinde özetlenebilir (Burgstaller ve diğerleri, 2017).

2.1.3. Abomazal Motilite ve Boşalma Üzerine Besinler ve Sütün Pıhtılaşmasının Önemi

Ruminantlarda besinlerin gastrointestinal sisteme pasajları alınan besinin fiziksel ve kimyasal özelliği, iklim, hormonal, çevresel, besin alımına direkt etki eden bireysel faktörler ve pasaj hızı olmak üzere birçok faktör tarafından etkilenmektedir (Okine ve diğerleri, 1998). Besinlerin yapısı buzağılarda peptidlerin endokrin salınımını indüklemektedir ve böylelikle gastrointestinal sistemin fonksiyonuna etki etmektedir (Zabielski ve diğerleri, 1998). Sütün abomazumda pıhtı haline gelmesiyle abomazal boşalma üzerine etki eder ve az sayıda araştırmalarda da bu etki direkt olarak gözlemlenmeye çalışılmıştır. Abomazumda pıhtı haline gelmeyen süt ikame yemleri; tam yağlı süt ya da pıhtı haline gelen süt ikame yemlerine göre daha hızlı bir şekilde abomazal boşalmayı sağladığı hipotezi mevcuttur (le Huërou-Luron ve diğerleri, 1998). Vücut ağırlığının %12'si kadar ve günde 2 kez olacak şekilde tam yağlı süt ile besleme yapılarak abomazal boşalma üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada hem süt proteini hem de kombinasyonları ve soya proteini içeren süt ikame yemleriyle beslenen buzağılara göre abomazal boşalmayı daha hızlı sağladığı bildirilmiştir (Constable ve diğerleri, 2005). Çalışmada araştırmacılar tam yağlı sütün abomazumda pıhtı haline gelip süt ikame yemlerinin pıhtı haline gelmediğini bildirdiler. Burada verilmek istenen bilgi süt ikame yemlerinin osmolaritesinin tam yağlı süte oranla daha yüksek olduğudur (Süt proteini 375 mOsm/L; süt-soya ürünleri 410 mOsm/L ve tam yağlı süt 278 mOsm/L) ve aradaki bu osmolarite farklılığına bakıldığında yüksek osmolariteli süt ikame yemleri abomazal boşalmada gecikmeye yol açabilmektedir (Burgstaller ve diğerleri, 2017).

2.1.4. Alınan Besinlerin Hacmi

Monogastrik hayvanlar ile ruminantlar süt ya da yemin hacmi abomazal boşalma hızına etki eden önemli faktörlerdendir (Bell ve Razig, 1973). Farklı 3 çalışmadan elde edilen veriler;

%20'si yağ ve %20'si protein olacak şekilde 2 litre süt proteini ile beslenen sütçü

buzağılarda ortalama abomazal boşalma asetaminofen konsantrasyonuna bakılarak 190-206 dk olarak ölçülmüştür (Afshari ve diğerleri, 2009; Constable ve diğerleri, 2009; Nouri ve diğerleri, 2008). Yetişkin sığırlara bakıldığında ise; abomazumun kapasitesi göz önüne alındığında besinlerin sürekli olarak içeri alınma ve dışarı verilme işlemi gerçekleştiği için nispeten sabit ve daha düşük şekilde seyrettiği bildirilmektedir (Constable ve diğerleri, 2005; Hunt ve Stubbs, 1975; Low, 1990). Koyun ve keçilerde yapılan çalışmalarda ise abomazal boşalma ile besin alımı arasında güçlü bir ilişki olduğu tanımlanmaktadır (Constable ve diğerleri, 2005; Hunt ve Stubbs, 1975; Low, 1990). Abomazumun kapasitesi yetişkin ruminantlarda sabittir fakat buzağılar için bu durum geçerli değildir. Buzağılarda abomazumun kapasitesine bakıldığında, sıvı besinlerin alımından sonra önemli derece artış gösterir. Yaşamlarının ilk 7-30 günlerinde besleme öncesi abomazal kapasiteleri ortalama 67 mL (20-137 mL) olarak ultrasonografik ölçümlerle belirlenmiştir (Witteck ve diğerleri, 2005a). Besin alımı sonrası ortalama olarak abomazal kapasite değerlendirildiğinde ortalama 1 L'lik besin alımı sonrası kapasitenin 897 mL'ye çıktığı, 2 litre besin sonrası 1711 mL' ye ve 3 litre sonrası ise 2956 mL dolaylarında çıktığı belirlenmiştir. Bu yüzden, buzağılardaki abomazum monogastrik hayvanlardaki mideye eşdeğer niteliktedir ve besin miktarına bağlı olarak da kapasite belirgin derecede artış göstermektedir (Witteck ve diğerleri, 2005a). Sütün sindirimiyle ilişkili olarak abomazal kapasitede meydana gelen bu önemli artış yetiştiricilikte görülen besleme ve besleme sıklığının farklılık göstermesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Eskilerden süre gelen klasik yetiştiricilikte çoğu besleme programında yaklaşık olarak 4-5 L civarı kadar sıvı besin bulunmakta ve bu miktar eşit olacak şekilde günde iki öğünü kapsamaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda da işgücünün azalması bakımından günde bir kez büyük miktarda (4-6 litre) beslemenin yapılması gerektiğini savunmaktadır (Hopkins, 1997). Araştırmalar neticesinde buzağuların adlibitum beslenmeleri, günlük beslenme sayısı ve her öğünde alınan besin hacmi bakımından farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Appleby ve diğerleri, 2001). Ayrıca bazı çalışmalarda buzağılar günde en az 3 kez hatta yer yer 8-10 kez beslenmeye çalışılmıştır (Appleby ve diğerleri, 2001; Miller-Cushon ve diğerleri, 2013). Benzer şekilde her besleme sırasında verilen süt miktarı ne kadar fazla ise süt abomazumda kalış süresi de o kadar fazla olacaktır. Bu nedenle az miktarda ve daha sık olarak yapılan besleme programları daha faydalı olabilmektedir. Sosyal etkileşimin de besin alımı, davranış ve performansları üzerine de etkileri bulunmaktadır (Khan ve diğerleri, 2011; Jensen ve diğerleri, 2015). Kısaca, ileriki çalışmalarda sütle besleme miktarının gastrointestinal sağlık üzerine olan etkileri bağlamında endike olacaktır ve her öğünde verilecek olan fazla miktarda süt abomazal boşalmayı yavaşlatacaktır.

2.1.5. Besleme Metodları

Özellikle hacimle ilgili olmasa da özefagal sonda ile süt ya da elektrolitlerle beslenen buzağılarda biberonla beslenen buzağılara kıyasla sütün ilk olarak rumene oradan da abomazuma geçmesi sebebiyle daha yavaş abomazal boşalma olmaktadır. Bir çalışmada benzer oral elektrolit solüsyonlarının (OES) özefagal sonda ve biberonla uygulanmış ve beklenildiği üzere sonda ile OES verilen buzağılarda abomazal boşalmanın geciktiği görülmüştür (Nouri ve Constable, 2006). Birçok üreticinin de sonda ile besleme yapıldığında şişkinlik geliştiğini bildirmiş ve bu sonuçlar da besleme tipinin abomasal boşalma üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir (Abe ve diğerleri, 1979; Wise ve Lamastes, 1968).

2.1.6. Alınan Besinin Enerji Dansitesi ve Osmolaritesi

Alınan besinin hacmiyle beraber kalorik dansitesi de abomazal boşalma oranını üzerine önemli etkiye sahiptir (Hunt ve Stubbs, 1975). Laktoz ve yağın farklı miktarıyla diğer faktörlerin belirlendiği enerji dansitesi duedonumda bulunan osmoreseptörlerce ölçülen osmolarite orantılıdır (Bell ve McLeay, 1978). İzotonik bikarbonat gibi düşük kaloriye sahip izotonik sıvılar abomazumdan hızlı bir şekilde geçerken, yüksek kaloriye sahip izotonik glikoz ya da bazı süt ikame besinleri ince bağırsaklara sıklıkla geçerek sindirilen besinin birincil olarak emilir. Hipertonik solüsyonlar ise (>300 mOsm/l) izotonik solüsyonlara göre de buzağılarda abomazal boşalma oranı daha da düşüktür ve daha hipertonik solüsyonlar ($600 > \text{mOsm/L}$) boşalmayı önemli düzeyde düşürür (Bell ve Razig, 1973; Sen ve diğerleri, 2006a). Kalorik dansiteye bağlı olmaksızın bu etkiler oluşur. Bell ve Webber (1979), isokalorik hipoosmolar (<300 mOsm/L) ve isokalorik hiperosmolar (>300 mOsm/L) solüsyonların da bu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Marshall ve diğerleri (2005) abomazal boşalma oranı üzerine yapmış olduğu çalışmada izotonik sodyum asetat, bikarbonat ve NaCl solüsyonlarının oral kullanımının benzer düzeyde olduğunu bildirirse de %20 ham protein ve %20 ham yağ içeren süt proteini içeren süt ikame yemlerinin çalışmada kullanılan solüsyonlara nazaran abomazal boşalmayı önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Yapılan farklı bir çalışmada ise hipertonik (717 mOsm/L) oral elektrolit solüsyonlarının (OES) düşük osmolariteli izotonik OES'lere (360 mOsm/L) göre abomazal boşalma hızını daha da düşürdüğü görülmüştür (Nouri ve Constable, 2006). Monogastrik hayvanlarda mide motilitesi üzerine osmolaritenin önemi belirlenmiştir.

İshal durumlarında sıklıkla kullanılan OES'ler buzağular için uygun içeriğe sahipse sıklıkla kullanılabilir (Bachman ve diğerleri, 2009) fakat kullanılan solusyonların osmolaritesi 600 nmol/L'den fazla ise abomazal luminal pH'yı arttırmakta (Smith ve diğerleri, 2012) ve abomazal boşalmayı azaltabilmektedir (Smith ve Berchtold, 2014). Meydana gelen bu değişiklikler (pH artışı ve abomazal boşalmanın azalması) enteropatojenik bakterilerin bağırsaklarda kolonize olmasına neden olabilmektedir (Smith, 2009). Özet olarak, yüksek kalorili ve osmolariteli besinlerin düşük osmolariteli besinlere kıyasla boşalmayı daha yavaş gerçekleştireceği beklenebilir.

2.1.7. İntraabomazal Basınç

Luminal basınç da gastrik boşalma üzerine etki eden önemli bir etken olarak bilinmektedir. Köpeklerde yapılmış olan eski bir çalışmada, luminal basınç ve boşalma hızının artışı arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Strunz ve Grossman, 1978). Araştırmacılar, midenin luminal basıncının ve plorik antrum kontraksiyonlarının gastrik boşalmayı etkilediğini bildirmişlerdir (Burgstaller ve diğerleri, 2017). Çalışma sonucunda çıkan bu bilgiler sindirilen içeriğin pylorusa doğru akışının düzenleyen besinlerin karakteristiğine bağlı olarak, gastrik motilitenin kontrolü ile ilişkili yapılan sonraki araştırmalarla da doğruluğu ispatlanmıştır (Keinke ve diğerleri, 1984; Anvari ve diğerleri, 1995). Ruminantlarda ise, abomazumun yapısının (corpus abomasi) abomazal boşalma süresince önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Cottrell ve Stanley, 1992). Basıncı algılayarak ölçümünü sağlayan reseptörler pylorik antrumda ve duodenumun kranialinin bir kısmında lokalize olmakta (Cottrell ve Reynolds, 1994; Phillipson, 1952) ve hem ruminantlarda hem de monogastrik hayvanlarda boşalma üzerine etki etmektedir (Bell 1980; Treacy ve diğerleri, 1996).

2.1.8. Abomasal pH

Abomazal pH'nın abomazal boşalma üzerine ne derecede etki ettiği belirsizdir ve kesin değildir. Bell ve Watson (1976), gastrik pH'nın önemli bir rolü oynadığı söylemesine rağmen Ehrlein ve Hill (1970) ise abomazal pH'nın buzağularda abomazal motilite ve boşalma üzerinin çok ufak bir etkisinin olduğunu söylemişlerdir. Luminal pH düzeyinin 10'dan yüksek ve 2'den düşük olmasının buzağularda abomazal boşalmayı inhibe ettiği bilinmektedir (Bell ve diğerleri, 1981b). Abomazum pH'sının çok düşük olması da abomazal ülser oluşumuna zemin

hazırlaması nedeniyle bir risk faktörü olması yanında asidik ortam da intestinal sistemde patojenik olan bazı bakterilerin kolonizasyonunu engellemek adına bir bariyer görevi görür (Constable ve diğerleri, 2005). Abomazal pH'nın 5'in üzeri ne çıkması patojenik Escherichia coli ve Salmonella türlerinin ortamda daha uzun süre kalmasına olanak sağlayarak intestinal sistemde kolonize olmasına neden olur ve bu durumun ishalli buzağılarda meydana gelmesi daha olasıdır (Constable ve diğerleri, 2005). Süt ile beslenen buzağılarda ise prepanial periyotta (besin alımından önce) düşük luminal pH mevcuttur ve süt emmeyi ya da süt ikame yemlerinin alımını takiben 6 saat sonra hızlı bir şekilde luminal pH'da artış gözlenir (Ahmed ve diğerleri, 2002). Süt ya da süt ikame yemleriyle beslemeyi takiben abomasal pH 2 saate kadar yüksek düzeyde seyrederek ve 7-9 saat sonra besin alımı öncesi düzeyine geri düşer (Constable ve diğerleri, 2005; Marshall ve diğerleri, 2005). Benzer bulgular, yapılan diğer çalışmalarda da ortaya konulmuş ve besin alımı öncesi pH 1,3 düzeyinde olduğu ve süt ikame yemlerinin alımını takiben 8 saat içerisinde kademeli olarak pH düzeyi 5,8'e çıktığı bildirilmiştir (Smith ve diğerleri, 2012). Başka bir araştırmada da süt ikame yemleriyle besleme sıklığının abomazal pH'ya olan etkileri değerlendirilmiştir (Ahmed ve diğerleri, 2002). Çalışmada, vücut ağırlığının

%12'si kadar süt ikame yemi verilen buzağuların 24 saatlik süreçte günde 2 kez beslenenlerde 3,44, 3 kez besleme yapılanlarda 3,69, 4 kez beslenenlerde 3,64 ve 8 kez beslenenlerde 3,67 olduğu görülmüştür. Çalışmada minyatür cam pH elektrotları kullanılmış ve abomazal kanulle pH ölçümü gerçekleştirilmiştir. Yüksek bikarbonat içeriğine sahip OES içeren solüsyonlarının uygulanması sonucunda pH'nın 1,3' ten 7,5'e hızlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür (Smith ve diğerleri, 2012).

Asidik süt ikame yemleriyle beslenen buzağılarda günün büyük çoğunluğunda asidik olmayan süt ikame yemleriyle beslenen buzağılara göre pH düzeyi 4'ün altında seyrettiği bildirilmiştir (Woodford ve diğerleri, 1987). Ayrıca, bu çalışmadaki buzağuların süt ikame yeminin vücut ağırlığının %10'u kadar verildiği ve asidik ikame yemlerinin adlibitum olarak verilerek 2 farklı besleme programına tabi tutulduğu unutulmamalıdır. $pH < 4$, bağırsakta Escherichia coli veya Salmonella türleri gibi potansiyel olarak patojenik bakterilerle kolonizasyonun önlenmesi için kritik bir pH olarak kabul edilirse, asitlenmiş bir süt ikame maddesi ile beslenen buzağuların abomasal pH'ı istenen aralığa yakın tutmaktadır (Woodford ve diğerleri, 1987).

2.1.9. Diyet Kaynaklı Protein

Ticari olarak üretilmiş olan sütler pahalı olmalarından dolayı modern işletmelerde süt ikame yemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle Asya ülkelerinde üretilen yağsız sütler süt ikame yemlerinde kullanılan ana protein kaynağını oluşturmaktadır. Ekonomik sebeplerden dolayı bitkisel kaynaklı proteinler daha sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bazı araştırmalarda soya ve buğday kaynaklı proteinlerin 4 haftalık ve üzerindeki yaşlardaki buzağılarda kullanımının daha uygun olduğunu bildirmektedir (Montagne ve diğerleri, 2001). Buzağılarda abomazal boşalma üzerine farklı protein kaynaklarının kullanımlarının etkileri tartışmalıdır ve alımın farklı olmasıyla ve buzağuların yaşıyla ilişkili olabilmektedir (Burgstaller ve diğerleri, 2017). Peynir altı suyu ya da %30-50 kadar buğday kaynaklı ham protein içeren süt ikame yemleri ile beslenen buzağılarda klinik, metabolik ve verimlilik üzerine yapılan çalışmalarda abomazal boşalma zamanı üzerine bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (Ortigue-Marty ve diğerleri, 2003; Terui ve diğerleri (1996).

Buna karşın yapılan başka bir çalışmada ise soya ve patates kaynaklı protein içeren süt ikame yemleriyle (kısmen, %52 kadarı) beslenen buzağılarda ishal olduğu ve yem alımının azaldığı bildirilmiştir. Bu besinler protein ya da kazeinden daha düşük düzeyde sindirilebilmektedir (Branco-Pardal ve diğerleri, 1995). Kısmen ya da tamamen buğday kaynaklı protein içeren süt ikame yemleriyle ilgili yapılan araştırmada abomazal ve duodonal sonda ile uygulanmış ve yağsız süt veya peynir altı suyu tozu ile karşılaştırıldığında abomazal boşalmayı arttırdığı gösterilmiştir (Toullec ve Formal, 1998). Yapılan bazı çalışmalarda buna benzer sonuçlar süt ikame yemlerinin protein içeriği olarak %100 buğday proteini, %50-50 soya ve buğday proteini ile %50-50 buğday ve balık kaynaklı protein kullanılarak karşılaştırılmış ve balık ya da soya kaynaklı süt ikame yemlerinin boşalma üzerine daha hızlı etki ettiği görülmüştür (Gaudreau ve Brisson, 1980). Caugant ve diğerleri (1994) 3 farklı süt ikame yeminin abomazal boşalma üzerine olan etkisini incelemiş ve herhangi bir fark bulamamıştır.

Ayrıca, hidrolize edilmiş soya, konsantre soya ve patates konsantresi dahil bitkisel kaynaklı proteinler üzerine yapılan daha ileri çalışmalarda, sindirilmemiş oligopeptid, aminoasit, beta- konglisinin ve glisinin osmotik etkileriyle ilişkili olan jejenuma geçişin daha kısa olduğunu göstermişlerdir. Jejenumdaki sindirilmemiş besinlerin artan hacmi sindirilen bitkisel kaynaklı proteinlerin sindirimi için gerekli sindirim enzimlerinin azalmasının ve abomazal boşalma hızının artışının birlikte işleyişiyle ilişkili olmasının sonucudur (Montagne

ve diğerleri, 2001). Farklı bir araştırmada ise, % 7.7 buğday bazlı protein kapsayan süt ikame yemleriyle beslemesi yapılan buzağılarda sadece süt proteini ile beslenen buzağılara kıyasla abomazal boşalmanın önemli derecede daha hızlı olduğu ortaya konmuştur ve klinik parametreler ve canlı ağırlık artışı arasında ise herhangi bir farklılık olmadığı göstermişlerdir (Witteck ve diğerleri, 2016). Boşalma zamanını etkileyen bir diğer unsurlardan bir tanesi de besinlerin alım düzeyidir ve bu ilk yapılan çalışmalarda özellikle adlibitum beslenen buzağılarda etki oluşturmasa da adlibitum beslenen buzağılarda fazla olabilmektedir. Yapılan birçok çalışma neticesinde farklı farklı sonuçlar ortaya çıkmakta ve özellikle farklılık proteinlerin sindirilebilirlik derecesi, çözünürlüğü ve içeriği farklı olmaktadır. Sonuçlar protein kaynaklarının ne derece eklendiğine de bağlı olmaktadır. Ayrıca sonuçlara bakarak abomazal boşalma üzerine olan etkileri bakımından 4 haftalık yaş ve üzerindeki buzağılarda süt harici uygun protein kaynaklarının kullanımıyla ilişkili olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.10. Glikoz, İnsülin ve Süt Yağı

İnsülin ve glikozun periferik konsantrasyonlarındaki artışlar buzağılarda abomazal boşalma hızını ve elektrik aktivitesini azaltmaktadır (McLeay ve Bell, 1980). İnsülin salınımıyla ilişkili olarak glikoz konsantrasyonunun azalması sonucunda abomazal boşalma hızı ruminasyon yapan hayvanlarda nöral geri bildirim mekanizmalarıyla hızlandırılır (Holtenius ve diğerleri, 2000; Meirhaeghe ve diğerleri, 1988). Düşük glikoz ihtiva eden OES buzağılara verilerek yüksek glikoz içeren OES'lere göre abomazal boşalma hızı üzerine daha hızlı boşalmayı sağlamaktadır (Nouri ve Constable, 2006) ve yüksek glikoz içeren OES'lerin hipoglisemik buzağılarda sağaltım bağlamında kullanılabilir uygun solüsyon olarak ortaya çıkmaktadır. Süt ve süt ikame yemlerinin yağ içeriğinin abomazal boşalmayı ne derecede etkilediğine dair çok az düzeyde bilgi mevcuttur. Yapılmış bir çalışmada; süt ikame yemlerinde mevcut olan %5-25 arası domuz yağının 4-6 haftalık buzağılarda abomazal boşalma üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ortaya koyulmuştur fakat monogastrik hayvanlarda bu durum tam aksi yöndedir (Gaudreau ve Brisson, 1980). Doymamış bitkisel yağlar, tereyağı ya da doymuş yağ olarak mısır yağının süt ikame besinlerinde kullanımının 3-6 haftalık yaştaki buzağılarda abomazal boşalma üzerine herhangi bir etkisinin bulunmamaktadır. Araştırmacılar, rasyondaki doymamış yağ düzeyinin abomazal boşalma üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir (Gaudreau ve Brisson, 1978). Ayrıca, yağ konsantrasyonundaki değişikliklerin, laktoz veya mineral konsantrasyonu gibi diğer parametrelerde de değişikliklere neden olabileceği ve

birleşik etkilerin meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır.

2.2. Abomazal Boşalmanın Ölçüm Metodları

Birçok yöntem buzağılarda abomazal boşalmanın belirlenmesinde kullanılabilir. Nükleer sintigrafi gibi deneysel yöntemler mevcut olup uygulanması sınırlıdır ve saha koşullarında da kullanılabilir yöntemler de bulunmaktadır. Abomazal boşalmanın belirlenmesinde farklı ve birçok teknik bulunmaktadır ve direkt, indirekt ya da invaziv ve non-invaziv olarak farklı yöntemleri bulunmaktadır. Katı ya da sıvı abomazal içerik için kullanılabilir testler de bulunmaktadır.

2.2.1. Abomazal Boşalmanın Belirlenmesinde Kullanılan Direkt Ölçümler

Abomazal boşalmada kullanılan direkt invaziv ölçümler deneysel olarak geliştirilmiştir fakat rutinde tanı amacıyla kullanımı pek mümkün değildir. İlk olarak; sondalar abomazuma gönderilir ve duodenuma geçen besin miktarının ölçümü yapılır (Ash, 1964; Sissons ve Smith, 1978; Wanderley ve diğerleri, 1985). Genel manada, kullanılan bu ilk teknikler çokça eleştirilmiştir. Bu yöntemle ilgili en büyük eleştirilerden birisi yerleştirilen sondanın intestinal kanala penetre olması ve boşalmaya etki edecek düzeyde enterik sinir sisteminde hasar oluşturabileceğidir (Ruckebusch ve Kay, 1971; Komarek, 1981; Poncet ve Ivan, 1984).

2.2.1.1. Abomazal Boşalmanın Görüntüleme Teknikleri ile Ölçümü

Kontrast madde verilerek radyografik değerlendirilme buzağılarda ve yetişkin ineklerde abomazal boşalmanın ölçümünde kullanılabilir (Mylrea, 1966; Nagel, 1965). Örnek verilecek olursa, Bell ve diğerleri (1977), radyopak bir sıvı olan baryum sülfat kullanarak radyografik değerlendirme yapmıştır. Bu metot çok kullanışlıdır ama sadece sınırlı ve niteliksel ölçüde sonuçlar vermektedir. Kantitatif (nicel) sonuçlar kontrast madde kullanılarak içeriğin abomazumdan bağırsaklara geçişinin değerlendirilmesinde doğru bir sonuç yansıtmamaktadır.

2.2.1.1.1. Nükleer Sintigrafi

Technetium 99m ile nükleer sintigrafi beşerî hekimlikte gastrik boşalmada kullanılan altın standart yöntemlerden biridir (Maurer, 2012) ve buzağılarda da abomazal boşalma üzerine ölçümlerde kullanılmaktadır (Marshall ve diğerleri, 2005; Nappert ve Lattimer, 2001). Tchnetium 99m, kısa yarılanma ömrüne sahip olan bir ajandır fakat farklı enerji durumlarında radyasyon yaymakta ve gastrik boşalmanın hem sıvı hem de katı fazında etki etmektedir. Sintigrafik ölçümler abomazal boşalma üzerine daha doğru sonuçlar vermesine ve altın standart olarak kabul görmesine rağmen bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Maliyeti ve ekipmanlarının pahalı olması rutin kullanıma pek uygun değildir. Nükleer maddenin kullanımı dokularda kalıntılara neden olabilmektedir. Hayvanlarda kullanım alanı yoktur ve kullanılan hayvanlar çalışma sonrasında ötenaziye tabi tutulurlar. Sintigrafik ölçümler saha koşullarına ve buzağılara uygun bir yöntem olmadığından dolayı farklı yöntemler de geliştirilmiştir.

2.2.1.1.2. Abomazumun Boyutlarının Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Buzağılarda abomazumun ultraasonografi ile değerlendirilerek abomazumun hacminin ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi pratikte hızlı ve kolay bir yöntemdir. Normal besin alımıyla birlikte alımdan önce ve sonrası karşılaştırıldığında buzağılarda abomazal boşalmanın değerlendirilmesinde doğru sonuç veren bir metottur (Wittek ve diğerleri, 2005a). Buzağılarda abomazal boşalma hızının ultrasonografi ile değerlendirilmesi için; abdomenin ventralindeki kılların kesilmesi gerekir. Ultrasonografi için 3,5 MHz'lik bir prob kullanılır ve sektör prob abdomenin ventral kısmına tutularak enine ve sagittal olarak tutularak gerekli ölçümler yapılır. Ultrasonografik ölçüm buzağının süt emmeye başlamasından hemen önce yapılır ve süt emmeye başladığında da periyodik olarak ölçüme devam edilir. Abomazumun şekli elipsoid olarak düşünülebilir ve bu elipsoid hacmin hesaplanması için abomazal hacim hesaplanır (Wittek ve diğerleri, 2005a). Doğrusal olmayan regresyon kullanılarak abomazal hacim ölçümü yapılarak abomazal boşalmanın yarılanma zamanını hesaplanması için güç üslü bir denklem kullanılabilir. Abomazumdaki pıhtı haline gelen içerik görülebilir ve ultrason ile ölçülebilir (Miyazaki ve diğerleri, 2009). Sağlıklı buzağılar ile ruminal içicilik gelişen buzağılarda ön midelerin ultrason kullanılarak değerlendirilmesi yaşamlarının ilk 100 gününde bazı araştırmacılar tarafından yapılmıştır (Braun ve Gautschi, 2013). Ultrasonografi ile buzağılarda süt emmeden sonra abomazumdaki süt hacmi ile toplam süt alımı arasındaki süt hacmi

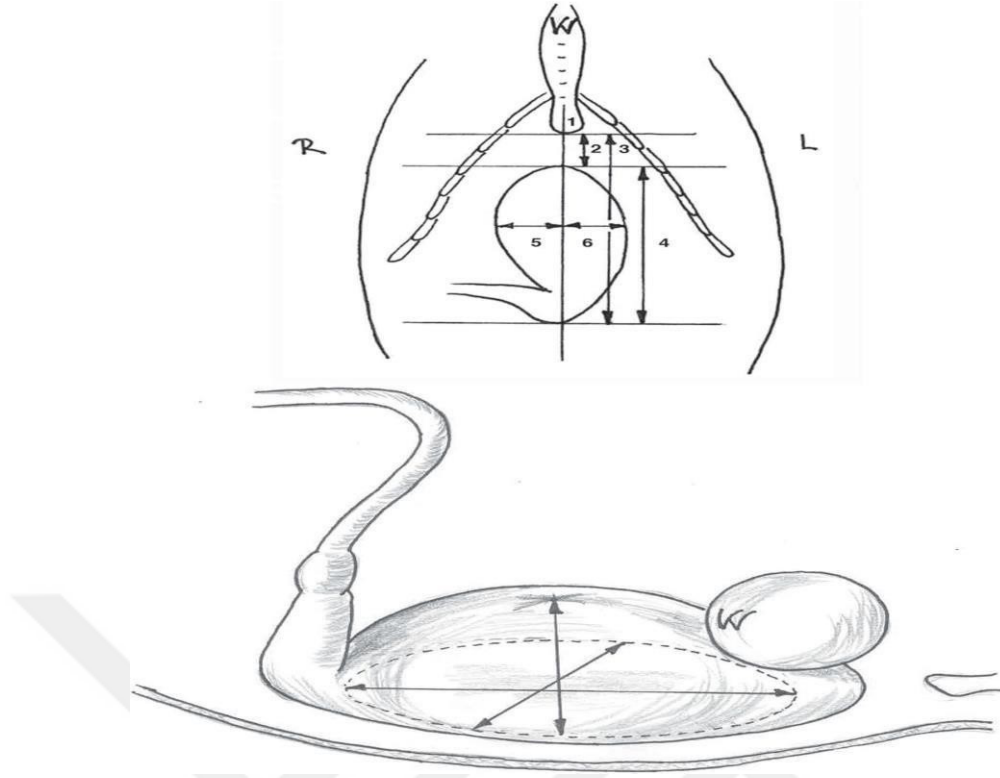
farklılığının ölçümü ile rumendeki süt hacmi ortaya konularak ölçümü yapılmaktadır (Labussière ve diğerleri, 2014).

2.2.1.1.3. Elektromyografi

Elektromyografi (EM) intestinal duvardaki ve midedeki hareketliliği değerlendirmek için elektriksel potansiyeldeki farklılıkları analiz eder ve kaydeder. Yapılan çalışmalarda midenin kassel tabakasının kontraksiyonu ve elektriksel sinyalleri arasındaki ilişki uygun şekilde yorumlanmamıştır (Pfaffenbach ve diğerleri, 1998; Sanmiguel ve diğerleri, 1998). Bir çalışmada, preruminantlarda içeriğin akışı ve myoelektriksel aktivite arasındaki ilişki incelenmiştir (Sissons, 1983). Çalışmaya göre, buzağının tükettiği süt miktarından etkilenmeden abomazal duvarın dakikada 3.4-4 (3.4-4 hareket-çıkış/dk) arasında potansiyel farklılıklar olduğunu bildirilmiştir. Bu hareket abomazumda içeriğin karışması olarak değerlendirilir, duodona geçiş yapanları kapsamaz. Ayrıca, çalışmada pylorik antrumdaki elektriksel aktivitenin Bell ve Grrivel (1975)' in çalışmasında da belirttiği gibi ince bağırsak duvarına taşınmasından sorumlu olduğu bulunmuştur.

2.2.1.1.4. pH Görüntüleme

Abomazal pH ölçümü invaziv bir tekniktir ve bir ya da daha fazla cerrahi sonda (kanül) abomazuma ya da pylorik antruma gönderilir. Sütten kesilmemiş buzağılarda abomazal pH'nın görüntülenmesi ile luminal pH' nın besleme öncesi değere 1 pH aralıklı geri gelmesinin değerlendirilmesiyle ölçülen ve boşalma hızının değerlendirildiği bir metottur (Marshall ve diğerleri, 2008). Luminal pH' da meydana gelen artışlar sıvı besinlerin yüksek pH'ya sahip olmasından dolayıdır ve pH' nın beslemeden sonra eski haline dönmesi midenin tamamen boşalmasıyla meydana gelir. Bu yöntem bazı araştırmacılar tarafından da uygulanmıştır (Ahmed ve diğerleri, 2001, 2002; Constable ve diğerleri, 2005; Smith ve diğerleri, 2012). Doğruluk payı ultrasonografi ya da asetaminofen testi kadar fazla olmasa da besleme sonrası pH' da meydana gelen değişikliklerin izlenmesi abomazal boşalma bakımından uygun bir yöntem olarak kabul edilebilir.



Şekil 1. Buzağılarda abomazal yüzey üzerinde ölçümü (Wittek ve diğerleri, 2005a)

- A) Buzağılarda abdominal bölgenin ventralden gösterimi R ve L: buzağının sırasıyla sağ ve sol tarafı. 1: Processus Xiphoidalis; 2: Abomasumun cranial ucu; 3: Abomasumun kaudal ucu; 4: Abomasumun sol tarafı; 5: Abdomenin orta hattının sağındaki abomasumun kapladığı yer, genişliği; 6: Abdomenin orta hattının solunda abomasumun kapladığı yer, genişliği. B) Buzağının başı sağa bakacak biçimde abdominal bölgenin sağ lateralden görünümü

2.2.2. Abomazal Boşalmanın Ölçümünde İndirekt Testler

Abomazal boşalma üzerine olan indirekt ölçümler tekniklerin içeriğin abomazumdan hızlı mı yavaş mı boşaldığını direkt olarak ölçümlenmeyen tekniklerdir ve boşalma hızına bakılarak sıkı bir şekilde kontrol edilen ölçüm tekniğini ifade eder. Abomazum motilitesi ve boşalmasının indirekt olarak ölçümü rezorbsiyon testleri kullanılarak belirlenebilir. Rezorbsiyonda kullanılan sıvılar abomazumdan değil incebağırsaklar tarafından emilir, metabolize edilemez bu yüzden kandaki düzeylerine bakılarak değerlendirilebilir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda bu bağlamda asetaminofen ve d-ksiloz kullanılarak bu değerlendirme yapılabilmektedir (Heading ve diğerleri, 1973; Maddern ve diğerleri, 1985; Sanaka ve diğerleri, 1997). İnsanlarda gastrik boşalmanın ölçümünde C-octan asit, C-asetik asit ve C-triolen nefes testi gibi başka rezorbsiyon testleri de kullanılmaktadır (Braden ve diğerleri, 1995; Choi ve diğerleri, 1997; King ve diğerleri, 1982). Kullanılan bu değerlendirmelerden

bazıları ishelli buzağularda bağırsaklardaki absorpsiyon kapasitesinin ölçümü bakımından da uyarlaması yapılmıştır (Holland ve diğerleri, 1986).

Rezorpsiyonda kullanılan test solusyonları suda çözünebilir niteliktedir ve sindirimin sıvı kısmının doğru bir şekilde ölçümünde kullanılmaktadır (Maddern ve diğerleri, 1985) fakat katı fazın ölçümünde doğru bir sonuç ortaya çıkarmaz. Sığırlarda abomazal içeriğin %94-97'si sıvıdır ve abomazal boşalma ölçümünde absorpsiyon testlerinin güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır (Maddern ve diğerleri, 1985).

2.2.2.1. Asetaminofen Absorpsiyon Farmakokinetiği

Asetaminofen, beşerî hekimlikte insanlarda analjezik ve antipiretik olarak kullanılan bir ajandır. Oral alımı takiben ince bağırsaklardan emilimi gerçekleşir. Asetaminofen absorpsiyonun ortaya çıkması, anlaşılması sütten kesilmemiş buzağulardaki eliminasyon hızından çok daha hızlıdır. Maksimal asetaminofen konsantrasyonu (C_{max}) ve maksimal asetaminofen konsantrasyon zamanı (T_{max}) oral alımı takiben abomazal boşalma hızına bağlı olarak değişir. Asetaminofen absorpsiyonu sütle beslenen buzağularda abomazal boşalmanın ölçümünde kullanıldığı bildirilmiştir ve T_{max} düzeyi boşalma hızı bakımından en doğru bilgiyi vermektedir. Schaer ve diğerleri (2005), yapmış olduğu çalışmada sütten kesilmemiş buzağularda T_{max}/C_{max} oranının en iyi indikatör olduğunu iddia etmektedir. Bu iddia yüksek R^2 değeri (0.88) ile 2 indikatör arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösteren regresyon analizi kullanılarak ortaya atılmıştır. Ayrıca, R^2 değeri T_{max}/C_{max} için tercih edilen yöntem olarak kalan T_{max} ($R^2=0.91$)'dan daha düşük bir değerdir (Constable ve diğerleri, 2006). Asetaminofen testinde prosedür Marshall ve diğerleri (2005) yapmış olduğu çalışmada açıklanmıştır. Testte kullanılan ajan 50 mg/kg dozda taşıyıcı bir sıvıyla karıştırılarak (süt ve süt ikame besinleri) uygulanır. Buzağularda genellikle sulcus özafagus'un kapanmasını da sağlamak için emme yoluyla uygulanır. Verilen ajan abomazumdan geçtikten sonra emilir ve dolaşıma katılır. *Vena jugularis*'ten kan örnekleri toplanır ve plazmada asetaminofen konsantrasyonları değerlendirilir. Burada önemli noktalardan biri örnekleme işlemlerinin sıklığıdır ve doğrusal olmayan regresyon için maksimal asetaminofen konsantrasyonunun uygulama öncesinde ve sonrasında belirli zamanlarda kan örneklerinin alınması önem arz etmektedir. C_{max} ve T_{max} değerleri zamana bağlı olarak plazma asetaminofen konsantrasyonuna bakılarak değerlendirilir. Boşalma hızının kesin olarak belirlenebilmesi için, güçlü üssel sayı asetaminofen konsantrasyon-zaman eğrisi modeline modifikasyonunun ilk türevi kullanılır (Constable ve diğerleri, 2006).

Bu yaklaşım asetmainofen konsatrasyon-zaman ilişkisi temeline bağlıdır, kümültatif doz eğrisi olarak ve sintigrafik boşalma eğrisinin ters analogudur. Modifiye güçlü üssel denklemin ilk türevi gastrik boşalmaya odaklanır ve sonraki süreçte ince bağırsaklardan belirli ajanın emilimine bağlıdır ve sonuç olarak abomazal boşalmanın değerlendirilmesi için kavramsal olarak uygun bir model olarak kabul edilir. Karşılaştırma için, oral absorbsiyon farmakokinetiğini tanımlamak için kullanılan geleneksel tek kompartmanlı açık model aynı anda mide boşalmasını, ince bağırsak absorbsiyonunu ve sistemik klirensi dikkate alınır ve bu nedenle abomasal boşalma oranının daha düşük kesinlikte tahminlenmesini sağlar (Marshall ve diğerleri, 2005).

Asetaminofen absorbsiyon testinde, ajan suda çözünebilir bir maddedir ve sadece sıvı fazda boşalma hızının tahminlenmesine olanak sağlar; yarı katı ya da katı fazlarda testin bir geçerliliği yoktur. Asetaminofen absorbsiyon testin, basit, doğru ve non-invaziv bir metod olması hasebiyle saha şartlarında da uygun ve pratik olarak abomazal boşalma hızının değerlendirilmesinde uygulanabilecek bir testtir. Buzağılardaki nükleer sintigrafi testine benzer sonuçlar ortaya çıkaran ve veteriner sahada kabul gören bir yöntemdir (Marshall ve diğerleri, 2005).

2.2.2.2. D-Ksiloz Absorbsiyon Farmakokinetiği

D-ksiloz doğal bir pentoz şekeridir ve asetaminofenin yerine abomazal boşalma hızının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir ajandır. D-ksiloz, temel olarak abomazal boşalma oranından etkilenir ve ayrıca ince bağırsakların motilitesinden de etkilenmekte ve yüzeyi absorbsiyon için uygun olup ince bağırsaklardaki bakteriyel flora da d-ksiloz konsantrasyon- zaman ilişkisine etki edebilmektedir. D-ksiloz absorbsiyon testi ilk olarak prosedürde özellikle insanlarda malabsorbsiyonda kullanılmaktadır. Bu kullanımı takiben, yetişkin sığırlarda da malabsorbsiyon testi amacıyla da kullanılmış (Pearson ve Baldwin, 1981) aynı zamanda da buzağılarda da kullanımı gerçekleştirilmiştir (Seegraber ve Morrill, 1979; Mir ve diğerleri, 1993; Nappert ve diğerleri, 1993). Wittek ve diğerleri (2005b), abomazal boşalma oranının bir belirteci olarak maksimal d-ksiloz konsantrasyonu için zamanın doğru bir şekilde tahmin edilebilmesi amacıyla farmakokinetik bir model ortaya koymuştur. D-ksiloz absorbsiyon testi, temelinde duodenum ve proximal jejunumda aktif ve pasif transporta bağlıdır fakat absorbsiyonu sığırlarda yeterli ve etkili düzeyde olmamaktadır. Oral olarak d-ksiloz alımını takiben laktasyondaki sığırlarda ve buzağılarda

yaklaşık olarak sadece %10-20'si dolaşıma katılmaktadır. Sütten kesilmemiş buzağılarda d-ksiloz absorpsiyon testinde, vücut ağırlığının kilogram başına 0.5-1.3 gr dozunda %4,6-10'luk olarak tek başına ya da sıvı gıdalarda verilmektedir. Neonatal dönemdeki 6 haftalık buzağılarda süte 0.5 gr/kg dozunda uygulanarak yapılan çalışmada oral kullanımını takiben maksimal D-ksiloz konsantrasyonun 150. dakikada olduğu görülmüştür (Seegraber ve Morrill, 1979). Aynı şekilde 8 günlük buzağılara ise 1.3 gr/kg dozda ve %4,6'lık solüsyon olarak verildiğinde 180-240. dakikada maksimal konsantrasyona ulaştığı ve 1-6 haftalık buzağılarda ise 0.5 gr/kg dozda %10'luk solüsyon olarak uygulandığında ise 90. dakikada ulaştığı bildirilmektedir (Mir ve diğerleri, 1993; Nappert ve diğerleri, 1993).

2.2.2.3. Dilüsyon (Seyreltme) Testleri

Dilüsyon testlerinde fenol kırmızısı ve polietilen glikol kullanılmakta olup bazı çalışmalarda abomazal boşalma hızı değerlendirilmiştir (Beckers ve diğerleri, 1988; George, 1968; Hunt, 1974). Spektrel fotometrik ölçüm metodu kullanılarak ölçülen fenol kırmızısı sadece berrak saf sıvılarla kullanılarak oluşturulduğu için buzağılarda süt veya süt ikame yemlerinin kullanımı ortaya sorunlar çıkarmaktadır. Fenol kırmızısı dilüsyon testinde abomazal sekresyon hızının tüm testlerdeki maddeler için aynı olduğunu varsayar ve buzağılarda farklı süt ve süt ikame yemlerinin kullanımından dolayı farklılıklar oluşacak ve doğru sonuçlar ortaya çıkarmayacaktır. Bu varsayım ya da çıkarım üzerine farklı pH değerine, osmolariteye ve tampon kapasitesine sahip solüsyonlar da geçersiz hale gelmektedir (Marshall ve diğerleri, 2005). Krom-EDTA (Krom-Ethylene diamine tetra acetic), kobalt-EDTA, polietilen glikol, iterbiyum asetat ve iterbiyum klorid abomazal boşalma hızının değerlendirilmesinde kullanılan diğer maddelerdendir (Siddons ve diğerleri, 1985; Poncet ve Al Abd, 1984; Van Bruchem ve diğerleri, 1984).

2.2.3. Diğer Testler

Mide ve bağırsak seslerinin kaydı ve analizi (Yuki ve diğerleri, 2002), iç akım-direnç tarama, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (McClelland ve Sutton, 1985; Schwizer ve diğerleri, 2002) gibi diğer yaklaşımlar tanısal testler insanlarda rutin olarak gastrik boşalmanın takibinde kullanılsa da henüz ruminantlar için yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3. Biyomedikal Zeolit Uygulamaları

Yapılan çalışmalara atıfta bulunularak, doğal zeolitler biyotıpta geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır. Zeolit ilaç olarak uygulanırken, toksikolojik etkileri ön değerlendirmelere tabi tutularak; hayvan beslemesinde tamamlayıcı, tıpta ise yardımcı madde olarak kullanılmaktadır. Literatürde birçok çalışmada, hayvanlara ve insanlara birkaç ay yapılan zeolit (genellikle klinoptilolit benzeri volkanik küller) uygulamasının biyokimyasal ve hematolojik profillerinde zararlı reaksiyon veya ters değişim bulgularına rastlanılmadığını gösteren çalışmalar bulunabilmektedir (Alexopoulos diğerleri, 2007; Anonymous, 2003; Martin-Kleiner ve diğerleri, 2001). Ek olarak; erionitin aksine klinoptilolit kristalleri lifli olmayan bir morfolojiye sahip olduğundan, mezotelyoma indüksiyonu açısından oldukça güvenilirdir (Adamis ve diğerleri, 2000; Özesmi ve diğerleri, 1985; Temel ve Gündoğdu, 1996).

Bu nedenle klinoptilolit benzeri volkanik küllerin (CPT) birçok ülkenin kodekslerinde kabul gördüğü ve spesifik ilaç üretimi ve pazarlamasına izin verildiği bilinmektedir.

Biyomedikal uygulamalarda zeolitinin etkinliği, iyon değiştirici ve emici olarak yapısının bütünlüğü ile güçlü şekilde bağlantılıdır. Mide pH' sının çok düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, özellikle oral uygulamalarda zeolitinin aside olan direnci zorunlu bir ön koşuldur. Bu şabazit ve alüminli fillipsite kıyasla klinoptilolit ve modernit gibi silisli zeolitlerin biyotıpta tercih edilmelerinin ana sebebidir.

Yaşam bilimlerinde doğal zeolit çalışmalarında, kullanımının özgünlüğünü değerlendirmek ve gerekli olduğunda uygun değişiklikleri planlamak için materyalin ön tanımlamasını içermesi gerekmektedir. Ne yazık ki, çoğu çalışmada bu konuya dikkat edilmemektedir. Zeolitik materyal çoğunlukla orjinal formunda kullanılmakta, bir yandan yeniden üretilmeyen ve önemsiz materyaller kullanıldığında güvenilir olmayan sonuçlar elde edilmektedir. Birkaç çalışma ve/veya uygulamada materyalin karakterizasyonuna ve standardizasyonuna dikkat edilir. Genellikle uygun işlem sayesinde (örneğin, iyon değişimi kapsamlı öğütme vb) güvenli ve kesin sonuçlarla kullanılabilen bir ürün elde etmek için bir protokol oluşturulur. Daha yüksek standardizasyon derecesi sunan tribomekanik olarak aktive edilmiş bir zeolit piyasada bulunmaktadır ve bazen deneyler için kullanılmaktadır (Ivkovic ve diğerleri, 2004).

2.3.1. Zeolit ve Veteriner Sahada Kullanımı

Zeolitler, oksijen atomları tarafından mikrosporlu bal peteği yapısı gibi üç boyutlu çerçevelere bağlanan SiO_4 ve AlO_4 'ten oluşan doğal, nemli, kristalli alüminyum yapılarıdır. Alüminyum varlığına bağlı şekillenen negatif yüklü çerçeve sayesinde nötr hale getirmeyen anyonlar ile dengelenmektedir. Bu katyonlar zeolite ağının bir parçası olmayıp diğer katyonlarla da yer değiştirebilmektedir (Rhodes, 2010). Zeolitler, biyoteknoloji (çeşitli molekülleri ayırmak ve sınıflandırmak, su ve havayı arıtmak, radyoaktif kirleticileri uzaklaştırmak, atık enerji toplamak, çevreyi korumak vb.) ve tıpta (insan ve hayvan organizmasının detoksifikasyon, çiftlik hayvanlarının beslenme durumunun ve immunitenin iyileştirilmesi, biomarkırların belirlenmesi vb.) moleküler ayrımlar gibi çeşitli teknolojik alanlarda kullanılmıştır (Bacakova ve diğerleri, 2018). Zeolitler, katyonları ve bazı anyonları bağlama yeteneklerinden dolayı endüstri ve tarımda adsorban olarak yaygın kullanıma sahip doğal minerallerdir (Mumpton, 1999). Birçok doğal zeolit türü olmasına rağmen biyolojik aktifliği en yüksek olan klinopitolit veteriner saha da detoksifiye edici (mikotoksinler ve ağır metaller dahil), antioksidan, hemostatik, ishal önleyici, büyümeyi teşvik edici, antiviral, antibakteriyel ve immün sistemi uyarıcı ajan olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Pavelić ve diğerleri, 2001; Valpotic ve diğerleri, 2016). Klinopitolitler ağır metallerin (Cu^{2+} , Zn^{2+} veya Ag^+ vb.) aliminosilikat yapıdaki zeolit kafeslerinden ağır salınımına bağlı mikroorganizmaların inaktive olmasına katkı sağlayarak antimikrobiyal etki göstermektedir (Ferreira ve diğerleri 2012; Hrenovic ve diğerleri, 2013). Klinopitolitler süt ineklerinde metabolik, endokrin ve antioksidatif mekanizmayı modüle etmesine bağlı olarak sağlık, üreme ile ilişkili parametrelerin iyileştirilmesi ve süt verimi gibi birçok parametre üzerinde olumlu etki yapacağı bildirilmektedir (Karatzia ve diğerleri, 2013). Sentetik zeolitlerden olan zeolit A (sodyum aliminosilikat) sindirim sırasında diyetdeki kalsiyumu absorbe ederek sindirim kanallarından emilimi engelleyerek dışkı ile atılmasını sağlarken bunun yanında kalsiyum homeostasisinde rol oynayan Mg ve P emilimini engellediği bildirilmektedir (Grabherr ve diğerleri, 2009a; Thilising ve diğerleri, 2006). Bu etkiler baz alındığında yetersiz kalsiyum düzeyine sahip (<20 g/d emilebilir kalsiyum) prepartum diyeti ile beslenmeye benzer şekilde kalsiyum homeostatik mekanizmalarını aktive ettiği düşünülen bir negatif kalsiyum dengesi durumu yaratarak diyetten kalsiyumun bağırsak emiliminin etkinliğini artıran, renal kalsiyum atılımını azaltan ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyaran paratiroid hormon salgılanmasını uyarmaktadır (Goff, 2008). Bu durum diyetten zeolitin çıkarılmasıyla birlikte kalsiyum ihtiyacının artmasına bağlı olarak diyetten daha fazla kalsiyum emilmesi ve laktasyonun başlangıcında kemik

kalsiyum depolarının hızlı mobilizasyonu için gerekli ortamı sağlamaktadır. Doğum öncesi 4 hafta kalsiyum alan inekler doğum sonrası kan kalsiyum seviyesi normokalsemik seyretmesinden dolayı bu dönemdeki ineklerde subklinik ve klinik hipokalsemi riskinin azaldığı bildirilmektedir (Kerwin ve diğerleri, 2019; Thilsing-Hansen ve Jørgensen, 2001; Thilsing ve diğerleri, 2007).

Son yıllarda zeolit hayvan besleme alanında hayvanların verim performansını artırmak ve mikotoksinleri bağlamak gibi kriterlere bağlı olarak hem sentetik hem de doğal şekliyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Trckova ve diğerleri, 2004; Papaioannou ve diğerleri, 2005; Alıç Ural ve Erdoğan, 2016). Alkali ve alkali toprak katyonlarının hidratlı alüminosilikatların uygun molekülleri absorbe etmesi veya moleküler elek görev görmesi, yapılarında bir değişiklik olmadan yapısındaki katyonları değiştirmesinden dolayı hayvan beslemede yaygın olarak kullanılmaktadır (Filippidis ve diğerleri, 1996; Mumpton ve Fishman 1977). Zeolitin hayvanlarda üretim verimi ve sağlığı üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra kullanılan zeolitin rumino-bağırsak bölümünde hidrolize olup olmadığı ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Bağırsak bölümünde hidrolize olması durumunda salınan alüminyum başta fosfor olmak üzere birçok mineralin emilimini engellemektedir (Allen, 1984). Bu durum doğal zeolitlerde gözlenmemesine rağmen sentetik zeolit alan ineklerin rumenlerinde alüminyum düzeyinde artış olduğu ve bu durumda sentetik zeolitin hidrolize olduğu ile ilişkili kanıt niteliğitaşımaktadır (Grabherr ve diğerleri, 2009b). Sentetik zeolitle beslenen ineklerde diyet fosfor biyoyararlanımının azaldığı ve kan serum fosfor düzeyinde önemli azalma olduğu bildirilmektedir (Grabherr ve diğerleri, 2009b). İyon değiştirme özelliklerinden dolayı doğal zeolitler, asidik veya bazik sulu çözeltilere eklendiğinde düzenleyici faktörler olarak işlev gördüğü bununla birlikte bazı araştırmacıların fermantasyon modellerini değiştirmek ve subakut ruminal asidozisin önlenmesi için rumen içeriğinin pH'ını düzenlemek amacıyla kullanım yapsa da çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (Filippidis ve diğerleri, 1996). Ruminantlarda zeolitin rumen pH ile ilgili çelişkili sonuçlar çıkmasına rağmen doğal ve sentetik zeolitlerin rumen uçucu yağ asitleri üzerinde farklı etkilerinin olduğu bununla birlikte Bazı çalışmalarda zeolitlerin propiyonat oranını artırdığı, bazılarında ise propiyonat ve valerat oranını azalttığı, asetat oranını artırdığı bildirilmektedir (McCollum ve Galyean, 1983; Galyean ve Chabot 1981; Sweeney ve diğerleri, 1984).

2.3.2. Alkali Karaktere Dayalı Uygulamalar

Alkali karakter sergilediğinden dolayı en eski uygulamalarda CPT tıbbi kullanımda tercih edilmiştir. Aslında CPT yapılan çalışmalarda ulaşılan sonuçlara göre gastrik dispepsi ve gastrik-duodenal ülser tarafından üretilen hiperasiditeye maruz kalan hastalarda antiasit olarak çalışabilmektedir. Ayrıca, mide enzimlerinden olan pepsinin aşırı asiditenin nötralizasyonu sırasında yapısal dengesinde bozukluk meydana gelmeden nötralizasyonun gerçekleştiği kanıtlanmıştır (Llanio ve diğerleri, 1993; Rodriguez-Fuentes ve diğerleri, 2006). Zeolitin, 0,5 M Na₂CO₃ solüsyonu ile hidrotermal işleme elde edilen CPT bazlı bir ilacın kullanılmasıyla antiasit etkileri artırılabilir (sıcaklık: 100 °C, katı-sıvı oranı: 0,5, süre: 1 saat). Geliştirilmiş nötralize edici özellikler, zeolit aracılığıyla Na⁺ zenginleştirmesinden kaynaklanabilmektedir (Rivera ve diğerleri, 1998). Küba da CPT bazlı Neutacid ticari ismi ile antiasit özelliklere sahip bir ürün piyasada bulunmaktadır.

2.3.3. Katyon Değişimine Dayalı Uygulamalar

Zeolit moleküllerindeki (genellikle Na⁺, K⁺, Ca²⁺ ve Mg²⁺) ekstra çerçeve katyonlarının doğasına ve konsantrasyonuna, katyon değişim kapasitesi ile seçiciliğine ve vücut sıvılarının katyonik ortamına bağlı olarak, bir dizi denklem tepkimeleri gerçekleşir. Buna göre; denklem olumlu veya olumsuz bir süreç izleyebilir, yani zararlı (veya yararlı) katyonların uzaklaştırılmasını ve organizmaya istenilen (veya istenmeyen) türlerin eklenmesini destekleyebilir. Başka bir yandan da rapor edilen klinoptilolitin seçicilik modeli göz önüne alındığında, CPT'nin bir Narich formunun, örneğin, bir sıvıdan NH₄⁺'yı uzaklaştırabildiği açıktır. Buna karşılık, bir Zn-formu CPT, biyolojik ortama Zn²⁺ salabilir. Elbette doğal, değiştirilmemiş bir CPT kullanırsak, yerli ekstra çerçeve katyonlarının seçicilik dizisine dayalı olarak, yani K >Na>Ca> Mg, değişim sırasında etkileşimlerin meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle klinoptilolitte hakim olan K⁺ varlığı, NH₄⁺ alımını desteklemeyebilir ve CPT'yi daha az etkili hale getirebilmektedir. CPT uygulamasıyla birlikteserumdaki ve/veya tam kandaki Na⁺ ve K⁺ konsantrasyonunu da etkilenmektedir, bu bilgiler ışığında CPT ile beslenen sığırlarda bu iki katyonun seviyeleri değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Hutcheson, 1984).

Özetle, katyon değişimi ile ilgili olarak, zeolitin doğru katyonik formda olması veya

etkinliklerini geliştirmek için değişim yoluyla değiştirilmiş olması koşuluyla, doğal zeolitlerin aşağıdaki faaliyetleri önerilmiştir ve biyomedikal alanlarda bilimsel bir temeli vardır.

2.3.3.1. NH₄⁺ ile Etkileşim

Literatürde, hayvancılıkta hiperammonemiyi kontrol etmek için koyunlarda CPT'nin başarılı uygulaması bildirilmiştir (Pond, 1984). White ve Ohlrogge (1974), CPT tarafından dolaşımdan NH₄⁺ çekilmesinin ve daha sonra serbest bırakılmasının, azotun geviş getiren hayvanlar tarafından daha iyi kullanılmasına ve dolayısıyla yemde bulunan azotun hayvansal proteine tam anlamıyla eksiksiz bir şekilde dönüştürülmesine izin verdiğini kanıtlamıştır. Bu sonuçlar daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir (Bergero ve diğerleri, 1997).

2.3.3.2. Belirgin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri Olan Katyonların Salınımı

Ag⁺, Cu²⁺ ve/veya Zn²⁺ ile zenginleştirilmiş CPT'nin in vitro olarak bir dizi gram negatif (örn. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*) ve gram pozitif bakterilere (örn. çeşitli *Streptococcus spp.* ve *Enterococcus faecalis*) ve *Candida albicans* gibi bazı mantarlara karşı etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (De La Rosa-Gomez ve diğerleri, 2008; Kirov ve diğerleri, 1997; Rivera-Garza ve diğerleri, 2000; Top ve Ülkü, 2004). Zeolitin antibakteriyel ve/veya antifungal etkinliği, katyonların, yararsız veya zehirli aşırılıklardan kaçınarak, harekete geçmek için yeterli miktarlarda kademeli olarak salınmasına atfedilir (Rivera-Garza ve diğerleri, 2000). Katyon değişimli CPT, genel amaçlı ve geniş spektrumlu dezenfektan olarak önerilmektedir (Rodri'guez-Fuentes, 2004), ayrıca topikal kullanım için kaplama malzemesi şeklinde kullanımında bulunmaktadır. Diş hekimliğinde, sentetik zeolit A bazlı, halihazırda kayıtlı bir ilaca (Zeomik®) benzer şekilde özel kullanımlar önerilmektedir (Kawahara ve diğerleri, 2000; Matsuura ve diğerleri, 1997; Matsumura ve diğerleri, 2003). Klinoptilolit aslında Ag⁺ için zeolit A'dan daha az seçici olduğunu ve bu nedenle serbest bırakılmasında daha etkili olduğunu kanıtladı (Kirov ve diğerleri, 1997). Doğal veya sentetik antibakteriyel zeolitleri içeren yağ bazlı cilt bakım bileşimleri de araştırmalarda değerlendirilmektedir.

2.3.4. Emilime Bağlı Uygulamalar

Biyolojik süreçlerde yer alan moleküller genellikle zeolit içerisine giremeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle fiziksel emilim, biyotıpta doğal zeolitlerin doğrudan uygulanması için sınırlı düzeyde ilgi çeken bir özelliktir. Ancak zeolitler, biyomedikal süreçlerde rol oynayan küçük moleküllerle etkileşime girebilir. Su emilimine bağlı hemostatik ve bakterisidal aktivitelerle ilgili olarak burada iki örnek rapor edilmiştir. Bu örnekler, sırasıyla zeolit kristalleri üzerinde yüzey (ve muhtemelen iç) emilimini ve gözenekli kaya matrisinde emilimi ve salınımını içermektedir. Ek olarak, diyabet tedavisi için talep edilen bir uygulama da açıklanmaktadır (Collela, 2011).

2.3.4.1. Bakterisidal Aktivite

Yakın tarihli bir araştırmaya göre, termal aktivasyondan sonra yüklenen CPT, fizyolojik koşullar altında deneysel *E. coli* ve *B. subtilis* kültürlerine kademeli olarak nitrik oksit salınımı yaparak bakterisidal bir etki oluşturmaktadır.

2.3.4.2. Antihiperglisemik Aktivite

Invivo testler, orijinal haliyle CPT'nin hasta laboratuvar hayvanlarının birçok diyabetik semptomu üzerinde olumlu etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte zeolitler polar karakterine rağmen, glikozu emme konusunda oldukça başarılıdırlar. (Pavelic ve Hadzija, 2003). Aksine, şiddetli hidrotermal koşullar altında bir FeSO_4 çözeltisi ile modifiye edilen CPT bazlı bir malzeme için glikozu karşıdikkate değer bir seçicilik iddia edilmektedir (Conception-Rosabal ve diğerleri, 1997). İkinci bir yayına göre (Conception-Rosabal ve diğerleri, 2000), çerçeve içinde yer alan değiş tokuş edilen Fe^{2+} ve FeSO_4 ile güçlü bir kompleks oluşumu yoluyla glikoz klinoptilolit içerisine adsorbe edilmektedir. Tüm bu veriler in vitro olarak toplanmıştır; bu nedenle in vivo olarak doğrulanmaları gerekir. Glikoz molekülünün (0.88 nm) boyutunun en büyük klinoptilolit kanalından oldukça büyük olduğu düşünüldüğünde, absorpsiyon mekanizması hakkında da bazı şüpheler ortaya çıkmaktadır.

2.3.5. Dış Yüzey Aktivitesine Dayalı Uygulamalar

Zeolit tarafından meydan getirilen terapötik ve profilaktik etkinin çoğu dış yüzey aktivitesiyle bağlantılıdır. Dış katyon değişim kapasitesi aslında zeolit yüzeylerini değiştirmektedir ve bu işleme dolaylı olarak katılmaktadır. Bu nedenle, zeolit aktivitesini geliştirip genişletmek için hem orijinal hem de yüzey aktif madde ile değiştirilmiş zeolit dış yüzeyi (örneğin, yüzey aktif madde katyonlarının kullanımı yoluyla), sırasıyla hidrofobik ve hidrofilik moleküller veya sadece hidrofilik moleküller ile etkileşim için oldukça önem arz etmektedir. Doğal zeolitlerin çalıştığı ortamların farklılık göstermesine bağlı olarak, ilaçların salınımının geciktirilmesi, zararlı türlerin yok edilmesi gibi bir dizi olası kullanımla sonuçlanır.

Çoğunlukla yüzey aktivitesine bağlı olarak CPT'nin tatmin edici uygulamaları aşağıda özetlenmiştir.

2.3.5.1. Antidiyareik aktivite

Çiftlik hayvanları zeolit takviyeleri ile birlikte beslendiğinde görülen ilk etkilerden birisidir. Saflaştırılmış CPT'nin terapötik etkisi insanlarda farmakolojik ve klinik çalışmalar ile mikrobiyolojik testler de dahil olmak üzere kapsamlı araştırmalar yapılarak gösterilmiştir (Rodriguez-Fuentes ve diğerleri, 1997). Zeolitin bu ve diğer hastalıklardan sorumlu endojen ve eksojen maddeleri emme kapasitesine sahip elektrik yüklü dış yüzeyi aracılığıyla hareket etmesi muhtemeldir. İshal önleyici etkisi özellikle safra asitlerinin emilimi ile alakalı olacaktır. İshale karşı sağlık koşullarının iyileştirilmesi, eğer varsa mikotoksinlerin mide bağırsak kanalından çıkarılmasına da bağlı olabilir. Bu araştırmanın sonucunda, 1995 yılında Küba Uyuşturucu Kontrol Ajansı tarafından onaylanan ve o tarihten beri piyasada olan Enterex adlı CPT bazlı bir ilacın üretilmesine yol açmıştır. CPT ile beslenen buzağılarda yapılan bir çalışmada (Sadeghi ve Shawrang, 2008), ishale ilişkili olarak ya intestinal lumenden osmotik basınç üzerinde etki oluşturarak metabolik asidozis üzerine etki etmesi ya da in vitro olarak *E. coli* üzerine yapılan çalışmada ise (Ramu ve diğerleri, 1997) bazı toksinleri bağlanarak ortamdan uzaklaştırılması gibi pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Özellikle ruminantlarda protozer kökenli hastalıkların sağaltımında *Cryptosporidium spp.* başta olmak üzere *Emiria spp.* ve *Giardia spp.* ile enfekte hayvanlarda parazitlerin kendisinin ya da kistlerinin bünyesinde barındırdıkları suyu çekmek sureti ile dehidre ettikleri ve söz konusu etkenler ile enfeste olmuş hayvanlarda

sağaltımda başarılı sonuçlar doğurduğunu belirtir araştırmalar bulunmaktadır (Ayan ve diğerleri 2018; Ramu ve diğerleri, 1997 Rodriguez-Fuentes ve diğerleri, 1997).

2.4. Zeolit ve Gastro-intestinal Motilite

Yetişkin sığırlarda ve sütle beslenen buzağılarda hipokalsemi (Daniel, 1983; Madison ve Troutt, 1988; Vlaminck ve diğerleri, 1984a), endotoksemi (Meirhaeghe ve diğerleri, 1988; Vlaminck ve diğerleri, 1985; Kaze ve diğerleri, 2004), alkemi (Poulsen ve Jones, 1974a,b), hiperglisemi ve hiperinsülinemi (Holtenius ve diğerleri, 1998; Türck ve Leonhard-Marek,2010) gibi birçok faktörlerle beraber abomazal lumen osmolarite artışı ve enerji içeriğinin artışı (Constable ve diğerleri, 2009; Nouri ve Constable, 2006; Sen ve diğerleri, 2006b) gibi birçok durumun abomazal boşalmayı geciktirdiği gösterilmiştir.

Yetişkin ruminantlarda ve sütle beslenen buzağılarda abomazal boşalmanın değerlendirilmesinde sıvı nitelikteki maddeler; katı ya da yarı katı maddelere kıyasla daha etkili şekilde kullanılmaktadır (Witteck ve diğerleri, 2005c; Wittek ve diğerleri, 2007). Gastrik sıvı boşalma hızının (dolayısıyla abomazal boşalma) midenin tonusu ve antrumun kasılabilirliği, pylorik ve duodonal direnç ile gastroduodonal uyum arasındaki etkileşime bağlı olarak değerlendirildiği kabul edilir ve mide ile duodonum arasındaki basınç değişimi de alınan sıvı nitelikteki gıdanın mideden boşalma hızı üzerine etkili en önemli durumlardan biridir (Kelly, 1980; Low, 1990). Katı nitelikteki gıdaların alındıktan sonra antral kasılmada aşırı bir artış meydana gelerek gastrik boşalma hızı kontrol edilmektedir (Kelly, 1980).

2.5. Abomazal Hipomotilite Üzerine Etkisi Bilinen Sağaltım Ajanları

Makrolidler, 12, 13, 14, 15 ve 16 üyeli gruplar ile bir ya da daha fazla şeker ya da deoksi şekerin lakton halkasına bağlandığı ve bu bağlanmanın gerçekleştiği makrosiklik lakton halkasına göre sınıflandırılan antimikrobiyal ajandır. Eritromisin (14 üyeli), Gamitromisin (15 üyeli), Spiramisin (16 üyeli), Tilmikosin (16 üyeli), Tulatromisin (13 ve 15 üyeli) ve Tilosin (16 üyeli) farklı ülkelerde farklı varyasyonlarda hazırlanıp onaylanmış ve veteriner sahada kullanılan makrolid grubunda bulunan antimikrobiyal ajanlardır. Makrolidlerin antimikrobiyal etkilerinden daha ziyade farmakodinamik olarak antiinflamatuvar ve immunmodülatör etkileri gibi klinik olarak yararlı olabilecek özellikleri de bulunmaktadır (Buret, 2010). Yapılan

laboratuvar çalışmalarında da bu farmakodinamik etkilerinin yanında prokinetik etkilerinin olduğu da gösterilmiştir. Özellikle Eritromisin'in prokinetik etkisi belirgin nitelikte olup hayvanlar üzerinde ve beşerîde geniş kapsamda araştırılmıştır. Eritromisin, sindirimle ilişkili ilerleyici motor kompleksinin faz III'ünü uyarır, antral kasılmaların genişliğini artırır ve bir seri antrodedonal kontraksiyonun gelişimini sağlar (Annese ve diğerleri, 1992; Itoh ve diğerleri, 1984a). Eritromisin, öncelikle prokinetik etkisini pylorik girişte ve ince bağırsakların proksimalinde motilin reseptörlerine bağlanarak motilin reseptör agonisti şeklinde gösterir (Itoh, 1997). Motilin ise deudono-jejenal mukozada bulunan endokrin hücrelerden belirli aralıklarla salınan ve 22 amino asit içeren bir peptittir. Böylelikle sindirimle ilişkili süreçte de memeli gastrointestinal sisteminde ilerleyici motor kompleksinin başlatılmasına sağlar. Burada da motilin reseptörleri ile gastrik boşalmanın düzenlenmesi arasındaki etkileşime giren motilid olarak da bilinen peptid olmayan motilin agonist grupları da ilgi çekici olarak değerlendirilmektedir (Itoh, 1997).

Wittek ve Constable (2005) tarafından randomize kontrollü olarak yapılan ilk çalışmada eritromisin'in antimikrobiyal dozunda kullanıldığında prokinetik olarak etki ettiği gösterilmiştir. Eritromisin'in 8,8 mg/kg dozunda kas içi yolla süt emen sağlıklı 6 buzağıda uygulanmış ve ortalama lumen basıncı, abomasal motilite ve boşalma hızında hızlı ve ani şekilde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Farklı şekilde ise, Eritromisin'in 0,88 mg/kg dozunda (kas içi) kullanılan benzer çalışmalarda lumen basıncında ve boşalma hızından bir etki görülmediği bildirilmiştir (Wittek ve Constable, 2005d). Eritromisin'in abomazal boşalma hızını arttıran mekanizma luminal basıncın dalga sıklığının artışı ve ortalama lumen basıncının da artışıyla beraber antrodedonal koordinasyonun artışıyla ilişki olduğu düşünülmektedir (Wittek ve Constable, 2005d). Önceki çalışmayı takiben Nouri ve Constable (2007) sütle beslenen ve 35 günlükten küçük 7 tane Holstein-Friesian ırkı buzağılarda Eritromisin, Tilmikosin ve Tilosin'i önerilen dozlarda uygulayarak abomazal boşalma üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Buzağılar çapraz çalışma kapsamında 4 gruba ayrılmıştır (2 mL salin solüsyonu [%0,9 NaCl]; Eritromisin, 8,8 mg/kg, Kas içi; Tilmikosin, 10 mg/kg, Derialtı; Tilosin, 17,6 mg/kg, Kas içi). Eritromisin, Tilmikosin ve Tilosin uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farmakokinetik olarak ölçülebilir maksimal plazma asetaminofen konsantrasyonuna ulaşma zamanına bağlı olarak hızlı bir boşalma meydana geldiği bildirilmiştir. Ultrasonografide ise Eritromisin uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla abomazal boşalma yarı zamanının daha kısa olduğu belirlenmiştir. Tilmikosin ve Tilosin'in de abomazal boşalma hızında artışa neden olmasının rağmen kontrol grubuna göre ultrasonografik değerlendirmede önemli olmadığı

belirlenmiştir (Nouri ve Constable, 2007). Bu çalışma sonucunda, Eritromisin'in süt emen buzağılarda prokinetik etkilerinin araştırıldığı bir önceki çalışmayla uyumlu olduğu ve ilk kez 16 üyeli lakton halkasına sahip 2 Makrolid grubu antimikrobiyal ajanın (Tilmikosin ve Tilosin) önerilen dozlarda kullanıldığında Eritromisin'e göre daha az da olsa prokinetik etkilerinin bulunduğunu ortaya çıkarılmıştır. Sağlıklı buzağılarda Eritromisin'in prokinetik etkileri Nouri ve diğerleri'nin (2008) randomize kontrollü yapmış olduğu çalışmada da gösterilmiştir. Holstein Friesian ırkı 5 buzağı (8-15 günlük yaşta) karışık olarak 4 gruba ayrılarak kontrol için 2 mL 0,9 NaCl uygulaması, 8,8 mg/kg Eritromisin uygulaması, düşük doz (4,4 mg/kg) Gentamisin uygulaması ve yüksek doz (6,6 mg/kg) Gentamisin uygulaması yapılmıştır. Farmakokinetik olarak maksimal plazma asetaminofen konsantrasyonunun daha kısa olarak bulunmasıyla abomazal boşalmayı artıran Eritromisin'e göre düşük ve yüksek doz Gentamisin uygulamalarında abomazal boşalmada herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir (Nouri ve diğerleri, 2008). Başka bir çalışmada Holstein- Friesian ırkı 15 günlükten küçük 6 erkek buzağıda da Eritromisin ve İvermektin'in parenteral uygulamasına bağlı olarak abomazal boşalma üzerine olan etkileri araştırılmıştır (Afshari ve diğerleri, 2009). İvermektin de makrosiklik lakton halkasına sahip olarak sınıflandırılrsa da parazitik aktivitesi ile ilişkili Eritromisin'den yapısal olarak birçok farkı bulunmaktadır. Çapraz çalışmada buzağılar Eritromisin, 8,8 mg/kg, kasiçi; İvermektin 200 µg/kg, intravenöz; Kontrol, 2 mL %0,9 NaCl, kasiçi uygulamalarına bağlı olarak 3 farklı gruba ayrılmıştır. Buzağılar bir örnek olarak içerisinde 50 mg/kg dozda Asetaminofen içeren 2 litre süt ile beslenmiş ve 30 dakika sonra periyodik aralıklarda vena jugularis'ten kan örnekleri toplanmış. Abomazal boşalma hızı maksimal asetaminofen plazma konsantrasyonunun tespitine bağlı olarak değerlendirilmiştir. Eritromisin ve İvermektin uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla abomazal boşalma hızının önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Afshari ve diğerleri, 2009). Damar içi İvermektin uygulanmasına bağlı olarak abomazal boşalmada meydana gelen küçük artışın klinik olarak önemi İvermektin'in etiket olarak sadece derialtı, oral ve topikal uygulamalarının bulunması sebebiyle henüz belirlenememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

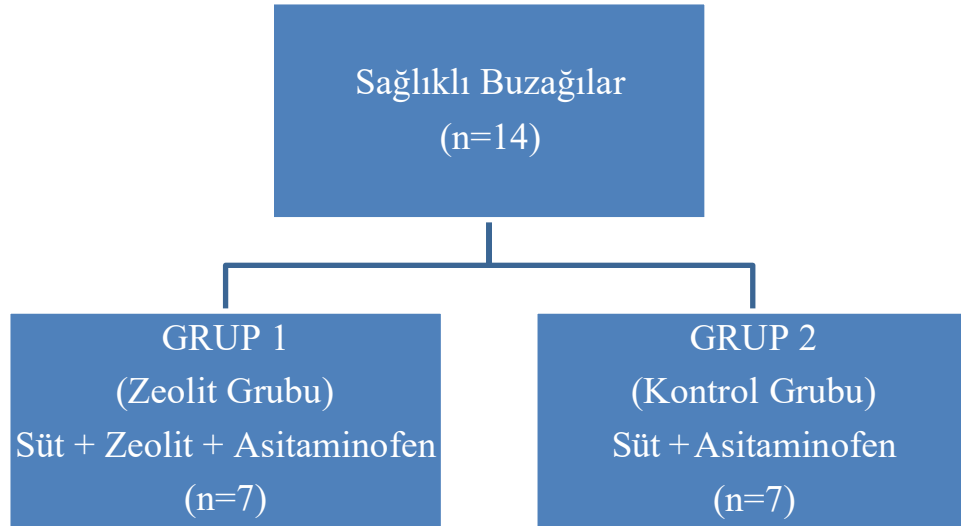
3.1.1. Hayvan Materyali

Planlanan tez çalışmasının hayvan materyalini holştayn ırkı, her iki cinsiyetten, süt emme dönemindeki (10-20 günlük) sağlıklı olduğu belirlenen buzağular oluşturdu. Hayvanların sağlıklı olduklarına hasta sahibinden alınan anamnez bilgileri ve genel klinik muayeneleri kapsamında yapılan değerlendirmeler doğrultusunda karar verilerek, çalışmaya dahil edildi. Hayvanlar Aydın ili merkez ilçede bulunan süt sığırcılığı yapılan bir işletmeden temin edildi. Çalışmaya alınan hayvanlar profilaktik amaçla süt içerisine zeolit ve asetaminofen ilavesi yapılan (Grup I, n=7) ve yalnızca süt içerisine asetaminofen ilavesi yapılan hayvanlar (Grup II, n=7) olacak şekilde gruplara ayrılarak toplam 14 hayvandan oluşturuldu.

Grup I: Zeolit grubu (n=7): Söz konusu gruba alınan hayvanların laboratuvar ve klinik bulgular temelinde yapılan değerlendirmelerinde sağlıklı olduğuna karar verilerek sabah sütlerinin içerisine zeolit ve asetaminofen ilavesi yapıldı.

Grup II: Sağlıklı kontrol grubu (n=7): Gruba dahil edilen hayvanların klinik ve anamnez bulgularında herhangi bir hastalık geçmişinin olmadığı mevcut durumda sağlıklı olduğu belirlenen hayvanların sabah sütlerinin içerisine asetaminofen ilavesi yapıldı.

Her iki gruba da seçimleri yapılan hayvanların genel sağlık muayeneleri kapsamında kalp vurum sayısı, solunum sayısı, beden ısısı, kulak, nasal ve lakrimal skorları ile birlikte perianal bölge temizlik skorları kayıtları gerçekleştirildi. Skorlama işlemleri gerçekleştirilerek gruplara alınan hayvanlar klinik işlem prosedürüne uygun olarak çalışmaya alındı.



Şekil 2. Grup ayrımları ve kullanılan protokoller.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü

Çalışma kapsamında değerlendirilmeye alınan hayvanlar akşam süt emme işleminin ardından 12 saat boyunca aç bırakıldı ve adlibitum su alımı dışında herhangi bir oraluygulama yapılmadı. Grup I' de bulunan buzağuların biberonlarına süt ile zeolit (1 gr/kg, Natmin 9000, Türkiye), (Ural ve diğerleri, 2016), ve asetaminofen (50 mg/kg) (Parol tablet, Atabay Kimya San. ve Tic. AŞ, İstanbul, Türkiye) karıştırıldıktan sonra besleme işlemi gerçekleştirildi. Grup II' de yer alan buzağularda benzer şekilde 12 saatlik açlık gerçekleştirildikten sonra içeceği sütün içerisine asetaminofen (50 mg/kg, Marshal ve diğerleri, 2005) ilavesi yapılarak besleme işlemi gerçekleştirildi.

3.2.2. Örnekleme İşlemleri

Sağlıklı olarak çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ve zeolit grubundaki buzağulardan kan örnekleri besleme işlemi başlamadan hemen önce (0. dk) ve besleme işlemi

gerçekleştirildikten sonraki 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örneklemeleri gerçekleştirildi. Tekniğine uygun olarak *V.jugularis* üzerine yerleştirilen İV katater yardımı ile gerçekleştirilip her seferinde 2 mL olacak şekilde toplamda 16 mL kan örneği Lithyum Heparin ihtiva eden tüplere alındı. Gerçekleştirilen örnekleme işlemi Şekil 4 üzerinde özetlendi.



Şekil 3. Klinik uygulama prosedürü akış şeması.



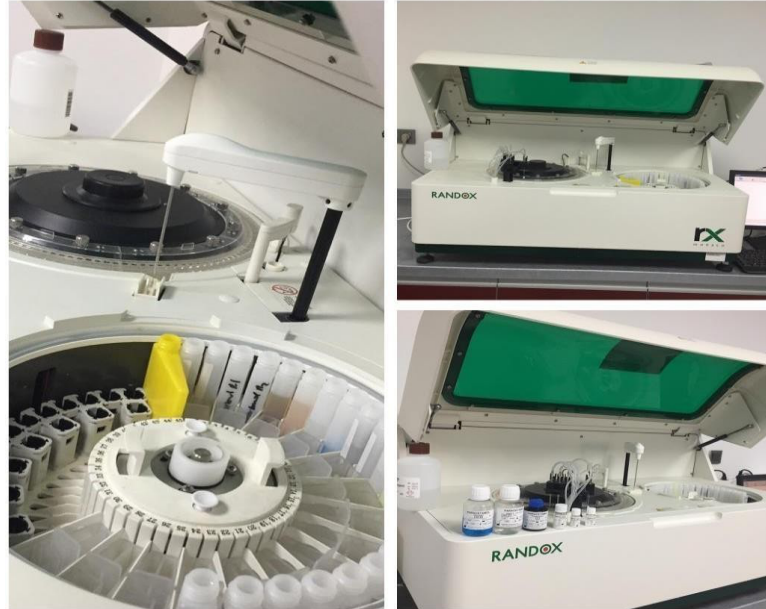
Resim 1. Kan örneklerinin alınması.

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

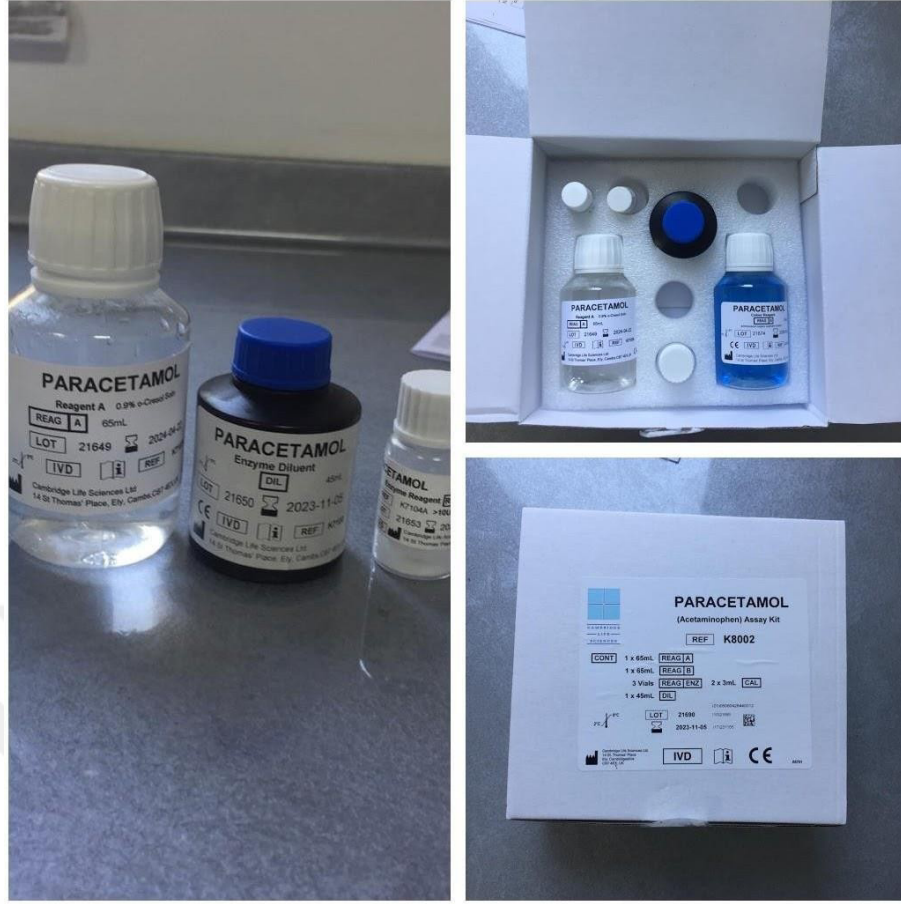
Örnekler lityum heparin içeren tüplere alınıp, santrifüj aracılığı (Hettich, Almanya) ile plazma örnekleri ayrıştırılıp ependorf tüplere aktarıldı. Tüm plazma örnekleri analiz yapılıncaya kadar -20 °C saklandı. Asetaminofen seviyelerinin değerlendirilmesinde ticari test kitlerinden yararlanılarak enzimatik kolorimetrik yöntem kullanıldı.

3.2.3.1. Spektrofotometrik Yöntem

Asetaminofen ölçümlerinin gerçekleştirilmesi amacı ile plazma örnekleri maksimum iki hafta süre ile saklandı. Ölçümler spektrofotometrik analiz metodu prensibine dayalı olarak otoanalizör (Randox, İngiltere) yardımı ile ticari test kitleri (Cambridge Life Sciences, İngiltere, LOT: 21690) kullanılarak üretici firmanın tanımladığı şekilde gerçekleştirildi. Bu kapsamda kontrol solüsyonlarından kalibrasyon işlemleri tamamlandıktan sonra reaktif 1 den 100 µL ve numuneden 7 µL alınarak karıştırılıp 180 saniye 37 °C' de inkube edildi. Yüz sekseninci saniyede reaktif 2 90 µL ve reaktif 3 90 µL olacak şekilde ilk karışımın içerisine eklenip 480. saniyede 620 nm dalga boyunda okuma işlemleri gerçekleştirildi.



Resim 2. Kullanılan otoanalizör (Randox,İngiltere).



Resim 3. Ölçümler için kullanılan ticari test kitleri (Cambridge Life Sciences, İngiltere, LOT: 21690)

3.2.4. İstatiksel Analiz

Planlanan çalışma kapsamında elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Maksimum plazma asetaminofen konsantrasyonu (C_{max}), maksimum plazma asetaminofen konsantrasyonu zamanı (T_{max}) ve eğrinin altındaki konsantrasyon alanı (AUC) farklı zaman dilimlerinde olacak şekilde her iki grupta da belirlendi. Farmakokinetik parametrelerin belirlenmesinde Pksolver (Zhang ve diğerleri, 2010) programından yararlanıldı. Abomazal boşalma oranlarının karşılaştırılmasında C_{max} , T_{max} ve AUC değerlerinin karşılaştırılmasından yararlanıldı. Bu kapsamda her iki gruptan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde T testinden yararlanılarak non-parametrik Mann-Whitney U testi ile sonuçların sağlamaları gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 (IBM, Amerika) programından yararlanılıp, $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı olacak şekilde kabul edildi.

4. BULGULAR

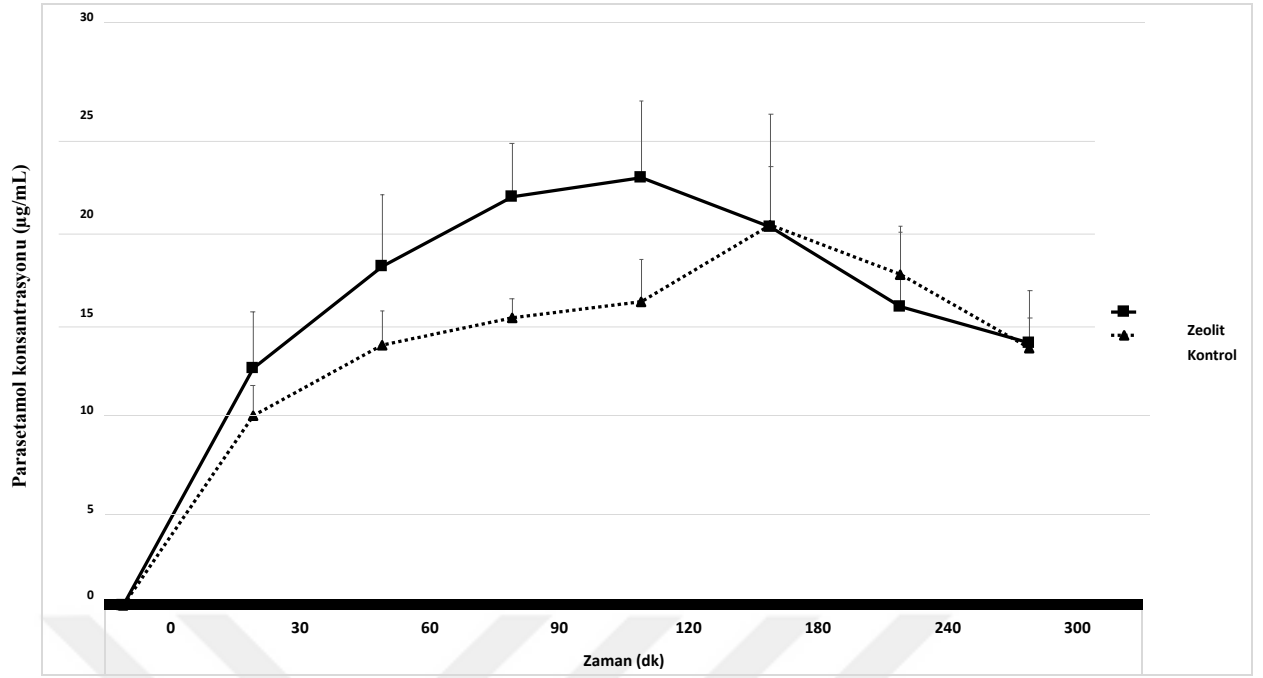
4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen buzağuların çalışma öncesindeki gün akşam süt ile besleme işlemleri gerçekleştirildikten sonra 12 saat aç bırakıldı. Açlık dönemi süresinde buzağular yalnızca ad libitum su tüketimi gerçekleştirdiler. Açlık sonrası sabah beslemesi öncesi klinik muayeneleri gerçekleştirildi ve buzağuların kalp atımı, solunum sayısı, beden ısısı gibi klinik parametreleri yanı sıra dışkı skorları belirlenerek kayıt altına alındı. Bu kapsamda buzağuların her iki grupta da beden ısılarının ortalama 38,7 °C olduğu kalp frekanslarının ortalama 120,4 vuruş/dk seviyesinde seyrettiği belirlendi. Çalışma gruplarında bulunan buzağuların hemen tamamının dışkılarının katı kıvamda olduğu ve ortalama 2 saatte bir kez dışkılama gerçekleştirdiği perianal bölgelerinin dışkı ile kirlenmemiş olduğu tespit edildi. Klinik muayenelerin hemen akabinde alınan 0. dk kan örneklerindeki hematolojik değerlendirmelerde buzağuların sağlıklı oldukları belirlendi.

Araştırmada kullanılan buzağuların klinik değerlendirmeleri her örnekleme zamanlarında (30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300.dk) tekrar edildi ve özellikle dışkılama sürelerinde ve dışkı kıvamlarında değişimin olmadığı belirlendi. Deneysel çalışma aşamasının ve örnekleme işlemlerinin sonunda buzağuların tamamında genel durumlarında bozulmayı tanımlayan herhangi bir klinik tabloya rastlanmadı.

4.2. Asetaminofen Absorbsiyon Testi Bulguları

Çalışmamız sonucunda elde edilen asetaminofen absorpsiyon testi sonuçlarının farmakokinetik değerlendirmelerinde maksimum konsantrasyon (C_{max}), maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (T_{max}) ve eğri altında kalan AUC değerlerine ait veriler Tablo 2 ve Şekil 4'te sunuldu.



Şekil 4. Plazma asetaminofen konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimi (Ort ± SH)

Söz konusu farmakokinetik parametreler incelendiğinde zeolit uygulanan ve kontrol grubu buzağılarında Cmax değerlerinin zeolit uygulanan grupta daha yüksek olduğu ancak her iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel bir öneminin ($p > 0.05$) bulunmadığı belirlendi. Her iki grupta bulunan buzağuların maksimum konsantrasyona ulaşma süreleri incelendiğinde ise zeolit uygulamasının Tmax süresinin kontrol grubu buzağularına göre anlamlı derecede ($p = 0.038$) düşük olduğu ve zeolit uygulanan buzağılarda asetaminofen emiliminin daha hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyonlarda şekillendiği tespit edilmiştir.

Tablo 2. Zeolit kullanılan buzağılarda abomazal boşalma zamanına ait farmakokinetik veriler

	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm SE$	Zeolit (n=7) $\bar{X} \pm SE$	P değeri
C max (µg/mL)	20,97 ± 1,12	24,63 ± 1,76	0,128
T max (dk)	175,71 ± 16,60	120,0 ± 11,34	0,038
AUC ₆₀ (µg*dk) /mL	516,54 ± 24,81	656,7 ± 53,55	0,073
AUC ₉₀ (µg*dk) /mL	959,16 ± 36,78	1260,11 ± 89,82	0,017
AUC ₁₂₀ (µg*dk) /mL	1436,34 ± 51,10	1935,66 ± 123,10	0,007
AUC ₁₈₀ (µg*dk) /mL	2540,46 ± 96,11	3238,39 ± 218,24	0,026
AUC ₂₄₀ (µg*dk) /mL	3689,34 ± 148,30	4331,59 ± 321,41	0,097
AUC ₃₀₀ (µg*dk) /mL	4640,08 ± 186,61	5237,12 ± 392,19	0,259

Asetaminofen konsantrasyonlarının eğrinin altında kalan alan açısından AUC_{300} [$\mu\text{g}\cdot\text{dk}/\text{mL}$] değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmesine rağmen özellikle AUC_{90} , AUC_{120} , ve AUC_{180} dakikalardaki ölçümlerinin zeolit uygulanan grupta anlamlı ($p<0.05$) derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 2., Şekil 4.).



5. TARTIŞMA

Zeolit mineralleri anyonik ve katyonik yapılarda iyi tanımlanan üzerinde boşluklar ve kanallar ihtiva eden absorban niteliği yüksek gözenekli hidratlı aminosilikat yapıda mikroporöz doğal bileşiklerdir (Sangeetha ve Baskar, 2016). Zeolit mineralinin sahip olduğu bu eşsiz mikroporöz yapı onu dünyada kullanılan en önemli inorganik katyon değişimcisi haline getirmekte ve bu kapsamda da sanayinin birçok alanında farklı amaçlarda kullanılabilir özellikleri beraberinde getirmektedir. Bunlardan başlıcaları kirli suların arıtılması, kataliz süreçleri, nükleer atıkların bertarafı, ziraat, yem katkı maddeleri ve diğer biyokimyasal uygulamalar olarak özetlenebilir (Sangeetha ve Baskar, 2016). Zeolitin özellikle medikal anlamda kullanılan formunun iyon değişimi ve absorpsiyon kapasitesi nedeni ile klinoptilolit olduğu ifade edilmektedir (Mumpton, 1999; Nadziakiewicz ve diğerleri, 2019; Pavelic ve diğerleri, 2018). Klinoptiloliti eşsiz kılan bu özelliklerinin başında iyon değişim kapasitesinin yüksekliği toksik ajanların uzaklaştırılması olarak nitelendirilmektedir. Sahip olduğu bu özellikleri özellikle sindirim ile ilişkili olarak ve aşırı derecede farklı flora ve faunalarda üretimi gerçekleşen amonyak ve diğer gazların absorpsiyonu, karbondioksit ve hidrojen sülfür gibi gazların da ortamdan emilerek uzaklaştırılmasına bağlı olarak gerçekleştirdiği bilinmektedir (Mastinu ve diğerleri, 2019; Pavelic ve diğerleri, 2018). Özellikle ruminant sahada erişkin sütçü sığırlarda klinoptilolit kullanımına bağlı olarak rumen fermentasyon süreçlerinin regüle edildiği ve besin bileşenlerinin absorpsiyonunda olumlu yönde değişimleri beraberinde getiren sonuçların yansımaları ifade edilmektedir (Dschaak ve diğerleri, 2010). Erişkin ruminantların rasyon bileşenleri içerisine ilave edilen zeolitin amonyak gibi bileşenleri absorban yeteneği ve oluşturduğu nitrojen tuzağı sayesinde istenmeyen ya da aşırı sentezlenen uçucu yağ asitlerinin de miktarlarındaki azalmaları sağlayarak gerçekleştirildiği rapor edilmektedir (Pavelic ve diğerleri, 2018). Klinoptilolitin erken dönem laktasyondaki sütçü sığırların genellikle yönetimsel hatalara bağlı bireysel anlamda da metabolik değişikliklere bağlı olarak şekillenen negatif enerji dengesizliği ve onun doğurduğu sonuçlara bağlı hastalıkların insidansının azaltılmasındaki önemi de araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (Kervin ve diğerleri 2019).

Klinoptilolitin klinik etkileri yalnızca ifade edilen kadar olmayıp beraberinde sahip olduğu absorban özellikleri ile ilişkili olarak da akut inflamatorik süreçlerde görev alan yangısal

mediatörlerinde düzeylerinde azalmalara yol açarak enflamatorik süreçlere de organizmanın lehine yön verecek iyileştirmeleri kapsamaktadır. Akut enflamasyon süreçlerinde ve immun yanıt ile ilişki içerisinde bulunan komplement 3, FN1, protrombin, alfa 1B glikoprotein haptoglobulin, seruloplazmin, beta-2-glikoprotein 1 gibi parametrelerin değerlendirildiği araştırmada klinoptilolit ile beslenen sığırlarda seviyelerinin düşük seyrettiği belirlenmiştir (Maity ve diğerleri, 2021). Geçiş dönemindeki sığırlarda düşük dereceli enflamatuvar toksemnin bulunduğu ve postpartum hastalıklara zemin oluşturabilecek yapıda değişimleri beraberinde getirdiği tanımlanmaktadır (Witteck ve diğerleri, 2004). Söz konusu araştırmalar ışığında klinoptilolit multikompleks etiyolojiye sahip postpartum hastalık kompleksleri açısından profilaktik etkilerini yukarıda bahsedilen patogenetik süreçler ile sağladığı hipotezini doğrular niteliktedir. Araştırmacılar yangısal proteinlerin seviyelerindeki değişimleri negatif enerji dengesizliği içindeki sığırlarda yalnızca serum örneklerinde değil beraberinde süt içerisinde de aşırı miktarda sentezlenebileceklerini ifade etmektedirler (Jain ve diğerleri, 2011; Kaya ve diğerleri, 2016; Mellouk ve diğerleri, 2019; Soares ve diğerleri, 2021).

Ruminantlar açısından neonatal dönem olarak kabul edilen doğumdan sonraki ilk 21 günlük süre içerisinde buzağı ishalleri ve ishale bağlı doğan sonuçlar yetiştiricilerin ekonomik anlamda bu dönemi yönetmesini zorlaştırmaktadır (Constable ve diğerleri, 2021). Bu kapsamda buzağı ishalleri ile mücadelede ishal durumu şekillendikten sonra kullanılan antibiyotik ve diğer ajanların kullanımı gerek antimikrobiyel direnç konusunun gerekse de ekonomik giderler ile ilişkili olarak görünmeyen kayıpların düzeylerini sürekli etkileyen faktörler olarak yetiştiricilerin karşısına çıkmaktadır (Farina ve diğerleri, 2019). Son yıllarda hastalıkların sağaltım yönü ile yapılan bilimsel gelişmelerin yanında profilaktik önlemlerin artırılmasına yönelik uygulamaların giderek arttığı özellikle yüksek insidansda gözlemlenen buzağı yetiştiriciliğinde de profilaktik açıdan yapılan uygulamaların düzeylerinin de artış gösterdiği gözlemlenmektedir. Klinoptilolit gibi medikal önemi yüksek ajanlarında da yetiştiricilik anlamında profilaktik aşamalarda yalnızca yem katkısı olarak erişkin sığırlarda değil buzağılarda da ishalin yönetimi anlamında kullanılmaya başlandığı gözlemlenmektedir (Grce ve Pavelic, 2005; Cerbu ve diğerleri, 2020). Kliniopilolitin antiviral etkilerinin yanında beşerî de anti-diaretik olarak da kullanıldığı belirtilmektedir (Rodríguez-Fuentes ve diğerleri, 1997). Bahsedilen profilaktik etkilerinin yanında klinoptilolit doza bağlı olarak değişmekle birlikte yeni doğan buzağılarda kolostrum ile birlikte verilmesinin buzağılardaki pasif transfer immunitasını olumlu yönde etkilediğini ve buzağının erken neonatal dönem sağlığı üzerine olumlu etkileri üzerine araştırmalar mevcuttur (Marc ve diğerleri, 2018). Klinoptilolit

kolostrum emilimindeki bu etkisinin sütün sindirimi aşamasında ortaya çıkan olumsuz dekompozit ürünlerin eliminasyonu ile makro moleküllerin bağırsak lümeninden daha hızlı emilmesine yardımcı olması, buzağuların gastrointestinal alanlarında bulunan enteropatojenlerin kolonize olmasını minimize etmesi ve enterositlerin bahsedilen etkiler altında gelişimini olumlu yönde etkileyerek immunglobulin emilimine pozitif etki sağlaması ile açıklanmaktadır (Papaioannou ve diğerleri, 2005; Zercula ve diğerleri, 2010). Araştırmamız kapsamında kullanılan buzağular profilaktik amaçla daha önce klinoptilolit kullanılan buzağılardan seçilmemiş olup ilk uygulamanın nasıl bir etki doğurduğunun belirlenmesi üzerine kurgulanmıştır. Bu kapsamda buzağılara uygulanan klinoptilolit sonrasında klinik olarak dışkı kıvamında bir değişim olmadığı klinik olarak da gerek kalp atımlarında gerekse de solunum sayılarında fark edilebilir değişimlerin bulunmadığı tespit edilmiştir.

Konu ile ilgili yapılmış araştırmalar incelendiğinde eritromisin ve betanekol uygulamalarının ishelli buzağılarda uygulanması sonrasında dışkı kıvamının daha da kötüleştiği ve dışkılama sıklığının arttığı prematüre buzağılarda ise dışkılamamanın uygulamanın akabindeki 180. dakikada başladığı belirtilmektedir (Engin, 2014). Benzer şekilde buzağılarda değişen dozlarda sisaprid, betanekol ve her iki ilacın kombine halde kullanımlarında da buzağuların araştırmanın 180. dakikasından sonra ishal durumunun gözlemlendiği rapor edilmektedir (Güzelbekteş ve diğerleri, 2017). Araştırmamız sonuçları ile kıyaslandığında klinoptilolit uygulanan buzağuların dışkı kıvamlarında bir değişim belirlenmediği herhangi bir ishal tablosunun şekillenmediği tespit edilmiştir. Bu farklılık klinoptilolit zaten ishal oluşumunu engelleyen ve yukarıdaki çalışmalarda da bahsedilen absorban özelliklerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Abomazal motilite bozuklukları sütçü sığırlarda yaygın olarak görülmekte ve etiyojisinde sıklıkla yetişkin sığırlarda abomazumun sola deplasmanı, abomazal volvulus ve abomazal şişkinlik rol oynarken buzağılarda ise abomazal timpani abomazumun motilitesinde bozukluklarına yol açabilmektedir (Constable ve diğerleri, 1992). Hipokalsemi, endotoksemi, alkemi, hiperglisemi ve abomazal luminal ozmolaritesindeki artış ve enerji ihtiyacı gibi birçok faktör sığırlarda abomazal boşalmayı geciktiren etmenler arasında yer almaktadır (Constable ve diğerleri, 2009; Holtenius ve diğerleri, 1998; Madison ve Troutt, 1988; Nouri ve Constable, 2006; Poulsen ve Jones, 1974a; Sen ve diğerleri, 2006b; Vlaminck ve diğerleri, 1985). Sığırlarda gelişen abomazumun sola deplasmanı (Witteck ve diğerleri, 2005c; Wittek ve diğerleri, 2008b; Wittek ve diğerleri, 2009) ve abomazal volvulus (Witten ve diğerleri, 2005; Wittek ve diğerleri, 2008) abomazal boşalmayı geciktirir ve sola deplasmanın cerrahi müdahalesini takiben gecikme

daha da artar (Wittek ve diğeri, 2008b). Bu yüzden abomazal motilite bozukluğu Őüphesi bulunan sığırda uyarım, koordinasyon ve abomazal motilitenin tekrardan sağlanması için prokinetik ajanların uygulanabilirliği klinik olarak yarar sağlayabilmektedir. Eritromisin, neostigmin, bethenekol ve metoklopromid gibi ajanlar gastrointestinal motilitenin azaldığı durumlarda sağaltıma yardımcı olabilmektedir (Braun ve diğeri, 1990; Dardillat ve Ruckebusch, 1973; Huhn ve diğeri, 1998; Roussel ve diğeri, 1994; Wittek ve diğeri, 2008a; Wittek ve diğeri 2008b; Wittek ve Constable, 2005d) Makrolid grubu bir antibiyotik ajan olan eritromisin g¼c¼l¼ prokinetik etki gösterebilmektedir (Constable ve diğeri, 2012; Wittek ve Constable, 2005d.).

Makrolidler, 12, 13, 14, 15 ve 16 üyeli gruplar ile bir ya da daha fazla Şeker ya da deoksi Şekerin lakton halkasına bağlandığı ve bu makrosiklik lakton halkasına göre sınıflandırılan antimikrobiyal ajandır (Giguère, 2006). Hayvanlarda ve insanlarda 12 üyeli lakton halkalı makrolidlerin klinik olarak kullanımı bulunmamaktadır. Tulatromisin 3 polar amin grubundan oluşan özel kimyasal yapı içeren 13 üyeli (%10) ve 15 üyeli (%90) makrolid halkanın karıŐımı yarı sentetik bir ajandır (Benchaoui ve diğeri, 2004; Evans, 2005). Eritromisin, Oleandomisin ve Klaritromisin ise doğal orijinle olmasıyla birlikte 14 üyeli grupta bulunmaktadır. Eritromisin insanlarda ve evcil hayvanlarda yaygın bir Şekilde kullanılmakta ve tipik makrolid olarak değerlendirilmetedir.

Makrolid grubu antibiyotikler ribozomun 50-S alt birimine geri d¼n¼Ő¼ml¼ bağlanır ve transpeptidasyonu ve translokasyonu inhibe ederek tamamlanmamıŐ polipeptid zincirlerin erken ayrılmasına yol açarak bakteriyostatik etki g¼sterir (Giguère, 2006). Makrolidlerin antimikrobiyal etkilerinden daha ziyade farmakodinamik olarak antiinflamatuvar ve immunmod¼lat¼r etkileri gibi klinik olarak yararlı olabilecek özellikleri de bulunmaktadır (Buret, 2010; Giguère, 2006; Hawkyard ve Koerner, 2007). Ayrıca Makrolid grubu antibiyotiklerin başta Eritromisin (Annese ve diğeri, 1992; Fraser ve diğeri, 1992; Huhn ve diğeri, 1998; Itoh ve diğeri, 1984a; Nouri ve Constable, 2007; Ringger ve diğeri, 1996; Tomomasa ve diğeri, 1986; Wittek ve diğeri, 2008a; Wittek ve diğeri, 2008b;) daha seyrek olarak da Klaritromisin (Bortolotti ve diğeri, 1999), Tilmikosin (Nouri ve Constable, 2007), Azitromisin (Larson ve diğeri, 2010) ve Tilosin (Nouri ve Constable, 2007) olmak üzere prokinetik etkileri de bulunmaktadır. Spiramisin'in gastrointestinal motilite üzerine yapılan önceki çalışmalarda herhangi bir etkisinin olmadığı g¼sterilmiŐtir (Itoh ve diğeri 1984b, 1985; Qin ve diğeri, 1986). Eritromisin'in yapısına benzer olacak Şekilde, lakton halkasının C-5 aminno-Şeker yapısının bulunmasıyla ilişkili olarak hipotez gereği

Spiramisin ve Tulatromisin'in süt emen buzağılarda abomazal boşalmayı artıracığı düşünülebilir. Bu hipoteze destek olarak, süt emen buzağılarda Makrolidlerden Spiramisin'in yapısıyla ilişkili olarak gösterilen çalışma mevcuttur (Nouri ve Constable, 2007).

Abomazal boşalma zamanının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde özellikle eritromisinin bilinen prokoinetik özelliklerinin bulunması ile ilişkili olarak çalışma grupları içerisinde negatif kontrol grubu olarak tanımlandığı görülmektedir (Nouri ve diğerleri, 2008; Shabbooe ve Ghane, 2022). Araştırmamız kapsamında abomazal boşalma üzerine etkinliği değerlendirilen klinoptilolit üzerine planlanan araştırmada gruplandırma işlemi sırasında yalnızca kontrol ve klinoptilolit gruplarının oluşturulması çalışmayı kısıtlayan bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Güncel çalışmalar göz önüne alındığında söz konusu gruplara eritromisin gibi prokoinetik etkinliği bilinen (Braun ve diğerleri, 1990; Dardillat ve Ruckebusch, 1973; Huhn ve diğerleri, 1998; Roussel ve diğerleri, 1994; Wittek ve diğerleri, 2008a; Wittek ve diğerleri 2008b; Wittek ve Constable, 2005d) bir negatif kontrol grubun daha oluşturulmasının karşılaştırmalı sonuçların yorumlanmasına yardımcı olabilecektir. Ancak çalışmanın yüksek lisans tezi ile sınırlı bütçesi sebebi ile söz konusu hayvan materyal sayısı sağlanamamış olup bu eksiklik bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Araştırmamız kapsamında 1 gr/kg dozda uygulanan klinoptilolitin abomazal boşalma zamanı üzerine olan etkileri asetaminofen absorpsiyon testi ile belirlenmiştir. Bu kapsamda değerlendirilen farmakokinetik parametreler incelendiğinde Cmax değerinin klinoptilolit uygulanan grupta daha yüksek olduğu ancak Cmax değerleri açısından her iki grupta da istatistiksel anlamlı değişimlerin bulunmadığı tespit edildi. Gruplar arasında maksimum konsantrasyona ulaşma süresi incelendiğinde ise klinoptilolit uygulanan buzağılarda Tmax süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve asetaminofen emiliminin hızlı bir şekilde gerçekleştiği tespit edildi. Eğrinin altında kalan alan açısından ise AUC₃₀₀ [(µg*dk)/mL] değerinde anlamlı farklılığın bulunmadığı ancak AUC₉₀, AUC₁₂₀, ve AUC₁₈₀. dakikalardaki ölçümlerinin zeolit uygulanan grupta anlamlı (p<0.05) derecede yüksek olduğu tespit edildi. Söz konusu değişimler değerlendirildiğinde klinoptilolit uygulamasının abomazumdaki boşalmayı kısmen hızlandırdığı belirlendi. Ancak AUC₃₀₀. dakika dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması, abomazal boşalma zamanındaki değişimler ile ilişkili olarak klinik yansımaların şekillenmemesini açıklayabilir. Eritromisin, tilozin ve tilmikosin kullanıma bağlı olarak abomazal boşalma hızının arttığı ve söz konusu ajanların prokoinetik etkilerinin belirlendiği araştırmada kontrol grubuna göre Cmax değerlerinde istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı Tmax değerlerinin ise belirgin kontrol

grubuna göre anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlenmiştir (Nouri ve Constable, 2007). Benzer şekilde parenteral gentamisin ve eritromisin uygulanan buzağılarda da Tmax değerlerinin anlamlı derecede kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir (Nouri ve diğerleri, 2008). Abomazum pH' sı ve ozmolaritedeki değişimlere bağlı olarak ishali buzağılarda oral rehidrasyon solüsyonlarının kullanıldığı farklı bir araştırmada ise süt ikame ile beslenen buzağılarda Cmax konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı farklılıkların oluşmamasına rağmen, Tmax sürelerinde anlamlı derecede kısalmaların meydana geldiğini ve gerek sodyum asetat gerekse de sodyum bikarbonat ihtiva eden oral rehidrasyon solüsyonlarının çok hızlı bir şekilde abomazumdan duodenuma geçtikleri tespit edilmiştir (Marshall ve diğerleri, 2008). Araştırmamız kapsamında da yukarıda atfedilen çalışma sonuçlarına benzerlik gösterecek şekilde Cmax konsantrasyonlarında anlamlı farklılıklar bulunmaz iken Tmax sürelerinde istatistiksel anlamlı azalmaların bulunduğu tespit edilmiştir. Abomazal boşalmanın yalnızca makrolit grubu antibiyotiklerin yanında monogastrik hayvanlarda gastrokinetik etkileri ile bilinen metakloropamid ve neostigmin ile yapılan karşılaştırılmasında, neostigmin ve metakloropamidin abomazal boşalma zamanında anlamlı derecede değişimlere neden olmadığı belirtilmektedir (Wittek ve Constable, 2005). Metakloropamidin belirlenen etkisinin monogastrik hayvanlardan farklı olarak doza bağımlı buzağılarda şekillenen sentral etkiler nedeni ile oluştuğu belirtilmektedir (Zdelar ve diğerleri 1979; Guard ve diğerleri, 1988; Wittek ve Constable, 2005d). Benzer şekilde araştırmamız sonuçları ile karşılaştırıldığında çok farklı dozlarda kullanım potansiyeline sahip olan klinoptilolitin farklı dozlar temelinde gruplandırılarak yeni çalışmalarla doza bağımlı değişimlerinin de değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak klinoptilolitin 1g/kg dozda sağlıklı buzağılara oral uygulanmasının abomazal boşalma zamanını kısmi düzeyde, olumsuz bir klinik tablo oluşturmayacak şekilde hızlandırdığı tespit edilmiştir. Söz konusu tablo pratik sahada ishali profilaksisi ve sağaltımında kullanılan klinoptilolitin buzağılarda abomazal boşalma üzerine olumsuz bir klinik etkinlik ortaya çıkarmadığı ve güvenle kullanılabilir bir ajan olduğunu göstermektedir. İleride gerçekleştirilecek çalışmalarda prokinetik etkileri bulunan diğer etken maddelerin de dahil edilerek farklı dozlarda farklı Zeolit (doğal ve/veya sentetik) formları ya da alüminyum silikat bileşenlerinin eklendiği ile daha fazla grupla karşılaştırmalı sonuçlarının değerlendirilmesinin fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abe, M., Iriki, T., Kondoh, K., Shibui, H. (1979). Effects of nipple or bucket feeding of milk- substitute on rumen by-pass and on rate of passage in calves. *British Journal of Nutrition*, 41(1), 175-181.
- Adamis, Z., Tatrai, E., Honma, K., Six, E., Ungvary, G. (2000). In vitro and in vivo tests for determination of the pathogenicity of quartz, diatomaceous earth, mordenite and clinoptilolite. *Annals of Occupational Hygiene*, 44(1), 67-74.
- Adams, H. R. (1996). Physiologic, pathophysiologic, and therapeutic implications for endogenous nitric oxide. *Journal of the American Veterinary Medical Association (USA)*, 209(7), 1297-1302.
- Afshari, G. R., Nouri, M., Hassan, E. B., Mokhber-Dezfooli, M. R., Constable, P. D. (2009). Effect of parenteral administration of ivermectin and erythromycin on abomasal emptying rate in suckling calves. *American Journal of Veterinary Research*, 70(4), 527-531.
- Ahmed, A. F., Constable, P. D., Misk, N. A. (2001). Effect of orally administered cimetidine and ranitidine on abomasal luminal pH in clinically normal milk-fed calves. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10), 1531-1538.
- Ahmed, A. F., Constable, P. D., Misk, N. A. (2002). Effect of feeding frequency and route of administration on abomasal luminal pH in dairy calves fed milk replacer. *Journal of Dairy Science*, 85(6), 1502-1508.
- Alexopoulos, C., Papaioannou, D. S., Fortomaris, P., Kyriakis, C. S., Tserveni-Goussi, A., Yannakopoulos, A., Kyriakis, S. C. (2007). Experimental study on the effect of in-feed administration of a clinoptilolite-rich tuff on certain biochemical and hematological parameters of growing and fattening pigs. *Livestock Science*, 111(3), 230-241.
- Alıç Ural, D., ve Erdoğan, H. (2016). Siyah alaca ineklerde rasyona % 3 ve % 4 klinoptilolit takviyesinin aminotransferaz enzim düzeyleri üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11, 319-326.

- Alic, D., Aysul, N., Gültekin, M. (2016). The Efficacy of Oral Administration of Clinoptilolite Against Naturally Occuring Giardiasis in Calves. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(4), 288-293.
- Allen, V. G. (1984). Influence of dietary aluminum on nutrient utilization in ruminants. *Journal of Animal Science*, 59(3), 836-844.
- Annese, V., Janssens, J., Vantrappen, G., Tack, J., Peeters, T. L., Willemsse, P., Van Cutsem, E. (1992). Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology*, 102(3), 823-828.
- Anvari, M., Dent, J., Malbert, C., Jamieson, G. G. (1995). Mechanics of pulsatile transpyloric flow in the pig. *The Journal of Physiology*, 488(1), 193-202.
- Appleby, M. C., Weary, D. M., Chua, B. (2001). Performance and feeding behaviour of calves on ad libitum milk from artificial teats. *Applied Animal Behaviour Science*, 74(3), 191- 201.
- Ash, R. W. (1964). Abomasal secretion and emptying in suckled calves. *The Journal of Physiology*, 172(3), 425.
- Ayan, A., ve Erdoğan, S. (2019). Giardia Duodenalis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Klinoptilolit ile Antiparaziter Kür Sağlanabilir Mi?. *Kocatepe Veterinary Journal*, 12(3), 305-309.
- Bacakova, L., Vandrovcova, M., Kopova, I., Jirka, I. (2018). Applications of zeolites in biotechnology and medicine—a review. *Biomaterials Science*, 6(5), 974-989.
- Baker, J. S. (1979). Abomasal impaction and related obstructions of the forestomachs in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 175(12), 1250-1253.
- Beckers, E. J., Rehner, N. J., Brouns, F., Ten Hoor, F., Saris, W. H. (1988). Determination of total gastric volume, gastric secretion and residual meal using the double sampling technique of George. *Gut*, 29(12), 1725-1729.
- Bell, F. R. (1980). The mechanisms controlling abomasal emptying and secretion. In *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants*, 81-100.
- Bell, F. R., Green, A. R., Wass, J. A. H., Webber, D. E. (1981a). Intestinal control of gastric function in the calf: the relationship of neural and endocrine factors. *The*

- Journal of Physiology*, 321(1), 603-610.
- Bell, F. R., Holbrooke, S. E., Titchen, D. A. (1977). A radiological study of gastric (abomasal) emptying in calves before and after vagotomy. *The Journal of Physiology*, 272(2), 481- 493.
- Bell, F. R., Holbrooke, S. E., Titchen, D. A. (1977). A radiological study of gastric (abomasal) emptying in calves before and after vagotomy. *The Journal of Physiology*, 272(2), 481- 493.
- Bell, F. R., Nouri, M., Webber, D. E. (1981b). The interplay between hydrogen ions, bicarbonate ions and osmolarity in the anterior duodenum modulating gastric function in the conscious calf. *The Journal of Physiology*, 314(1), 331-341.
- Bell, F. R., ve Grivel, M. L. (1975). The effect of duodenal infusion on the electromyogram of gastric muscle during activation and inhibition of gastric emptying. *The Journal of Physiology*, 248(2), 377-391..
- Bell, F. R., ve McLeay, L. M. (1978). The effect of duodenal infusion of milk, casein, lactose and fat on gastric emptying and acid secretion in the milk-fed calf. *The Journal of Physiology*, 282(1), 51-57..
- Bell, F. R., ve Razig, S. A. D. (1973). Gastric emptying and secretion in the milk-fed calf. *The Journal of Physiology*, 228(2), 499-512..
- Bell, F. R., ve Watson, D. J. (1976). The influence of gastric distension and the duodenal infusate on the pattern of stomach (abomasal) emptying in the preruminant calf. *The Journal of Physiology*, 259(2), 445-456..
- Bell, F. R., ve Webber, D. E. (1979). A comparison of duodenal osmolality and energy content as controlling factors of gastric emptying in the calf. *The Journal of Physiology*, 297(1), 379-385..
- Benchaoui, H. A., Nowakowski, M., Sherington, J., Rowan, T. G., Sunderland, S. J. (2004). Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(4), 203-210.
- Bergero, D., Rumello, G., Sarra, C., D'Angelo, A., Kirov, G., Filizova, L., Petrov, O. (1997). Effect of natural clinoptilolite or phillipsite in the feeding of lactating dairy cows. *Natural Zeolites–Sofia*, 95, 67-72.
- Bortolotti, M., Mari, C., Brunelli, F., Sarti, P., Miglioli, M. (1999). Effect of intravenous

- clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility of patients with functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* gastritis. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(12), 2439-2442.
- Braden, B., Adams, S., Duan, L. P., Orth, K. H., Maul, F. D., Lembcke, B., ... Caspary, W. F. (1995). The [13C] acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology*, 108(4), 1048-1055.
- Branco-Pardal, P., Lallès, J. P., Formal, M., Guilloteau, P., Toullec, R. (1995). Digestion of wheat gluten and potato protein by the preruminant calf: digestibility, amino acid composition and immunoreactive proteins in ileal digesta. *Reproduction Nutrition Development*, 35(6), 639-654.
- Braun, U., Steiner, A., Kaegi, B. (1990). Clinical, haematological and biochemical findings and the results of treatment in cattle with acute functional pyloric stenosis. *The Veterinary Record*, 126(5), 107-110.
- Braun, U., ve Gautschi, A. (2013). Ultrasonographic examination of the forestomachs and the abomasum in ruminal drinker calves. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55(1), 1-8.
- Buret, A. G. (2010). Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 74(1), 1-10.
- Burgstaller, J., Wittek, T., Smith, G. W. (2017). Invited review: Abomasal emptying in calves and its potential influence on gastrointestinal disease. *Journal of Dairy Science*, 100(1), 17-35.
- Engin, Ş. C., Sevinç, M., & Güzelbekteş, H. (2017). Sağlıklı, ishali ve prematüre buzağılarda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 33(4), 228-234.
- Caugant, I., Petit, H. V., Ivan, M., Bard, C., Savoie, L., Toullec, R., ... Yvon, M. (1994). In vivo and in vitro gastric emptying of milk replacers containing soybean proteins. *Journal of Dairy Science*, 77(2), 533-540.
- Cerbu, C., Ilaş, V. A., Czopowicz, M., Potârniche, A. V., Bodart-Nieva, E. P., Mureşan, E. A., ... Pall, E. (2020). The use of activated micronized zeolite clinoptilolite as a possible alternative to antibiotics and chestnut extract for the control of undifferentiated calf diarrhea: An in vitro and in vivo study. *Animals*, 10(12), 2284.

- Choi, M. G., Camilleri, M., Burton, D. D., Zinsmeister, A. R., Forstrom, L. A., Nair, K. S. (1997). [13C] octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology*, 112(4), 1155-1162.
- Concepción-Rosabal, B., Balmaceda-Era, J., Rodríguez-Fuentes, G. (2000). Characterization of Fe²⁺-containing natural clinoptilolite and its interaction with saccharides. *Microporous and Mesoporous Materials*, 38(2-3), 161-166.
- Concepcion-Rosabal, B., Rodríguez-Fuentes, G., Simon-Carballo, R. (1997). Development and featuring of the zeolitic active principle FZ: a glucose adsorbent. *Zeolites*, 19(1), 47-50.
- Constable, P. D., Ahmed, A. F., Misk, N. A. (2005). Effect of suckling cow's milk or milk replacer on abomasal luminal pH in dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 97-102.
- Constable, P. D., Grünberg, W., Carstensen, L. (2009). Comparative effects of two oral rehydration solutions on milk clotting, abomasal luminal pH, and abomasal emptying rate in suckling calves. *Journal of Dairy Science*, 92(1), 296-312.
- Constable, P. D., Nouri, M., Sen, I., Baird, A. N., Wittek, T. (2012). Evidence-based use of prokinetic drugs for abomasal disorders in cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 28(1), 51-70.
- Constable, P. D., Trefz, F. M., Sen, I., Berchtold, J., Nouri, M., Smith, G., Grünberg, W. (2021). Intravenous and oral fluid therapy in neonatal calves with diarrhea or sepsis and in adult cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 603358.
- Constable, P. D., Wittek, T., Ahmed, A. F., Marshall, T. S., Sen, I., Nouri, M. (2006, October). *Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents* [Conference Presentation]. In Proceedings of the XXIV World Buiatrics Congress, Nice, France.
- Constable, P.D., Miller, G.Y., Hoffsis, G.F., Hull, B.L., Rings, D. M. (1992). Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 1184–1192.
- Cottrell, D. F. (1994). Vagal reflex inhibition of motility in the abomasal body of sheep by antral and duodenal tension receptors. *Veterinary Research Communications*,

18(4), 319- 330.

- Cottrell, D. F., ve Reynolds, G. W. (1994). Electrophysiological characteristics of tension receptors in the abomasal antrum of sheep. *Veterinary Research Communications*, 18(3), 225-238.
- Cottrell, D. F., ve Stanley, H. G. (1992). An excitatory body-antral reflex in the sheep abomasum. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 77(4), 565-574.
- Daniel, R. C. W. (1983). Motility of the rumen and abomasum during hypocalcemia. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 47(3), 276.
- Dardillat, C., ve Ruckebusch, Y. (1973). Aspects fonctionnels de la jonction gastro-duodénale chez le veau nouveau-né. In *Annales de Recherches Vétérinaires*, 4(1), 31-56.
- De la Rosa-Gomez, I., Olgún, M. T., Alcántara, D. (2008). Bactericides of coliform microorganisms from wastewater using silver-clinoptilolite rich tuffs. *Applied Clay Science*, 40(1-4), 45-53.
- Dietz, O., Nagel, E., Petzka, H., Schenk, R., Bergmann, V. (1970). Untersuchungen zur Vagusfunktion, zur Vagusbeeinflussung und zu Vagusausfällen am Verdauungsapparat des erwachsenen Rindes. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin*.
- Dschaak, C. M., Eun, J. S., Young, A. J., Stott, R. D., Peterson, S. (2010). Effects of supplementation of natural zeolite on intake, digestion, ruminal fermentation, and lactational performance of dairy cows. *The Professional Animal Scientist*, 26(6), 647-654.
- Ehrlein, H. J., ve Hill, H. (1970). Einflüsse des Labmagen- und Duodenalinhaltes auf die Motorik des Wiederkäuermagens. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 17(6), 498- 516.
- Evans, N. A. (2005). Tulatromycin: An overview of a new triamylide antimicrobial for livestock respiratory disease. *Veterinary Therapeutics*, 6, 83-95.
- Farina, M., Brundu, A., Bonferoni, M. C., Juliano, C., Rassa, G., Gavini, E., Cerri, G. (2019). Antibacterial activity of Na-clinoptilolite against *Helicobacter pylori*: in-vitro tests, synergistic effect with amoxicillin and stability of the antibiotic

- formulated with the zeolite. *Microporous and Mesoporous Materials*, 288, 109592.
- Ferreira, L., Fonseca, A. M., Botelho, G., Almeida-Aguiar, C., Neves, I. C. (2012). Antimicrobial activity of faujasite zeolites doped with silver. *Microporous and Mesoporous Materials*, 160, 126-132.
- Filippidis, A., Godelitsas, A., Charistos, D., Misaelides, P., Kassoli-Fournaraki, A. (1996). The chemical behavior of natural zeolites in aqueous environments: Interactions between low- silica zeolites and 1 M NaCl solutions of different initial pH-values. *Applied Clay Science*, 11(2-4), 199-209.
- Fraser, R., Shearer, T., Fuller, J., Horowitz, M., Dent, J. (1992). Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric, and duodenal motility. *Gastroenterology*, 103(1), 114-119.
- Galyean, M. L., ve Chabot, R. C. (1981). Effects of sodium bentonite, buffer salts, cement kiln dust and clinoptilolite on rumen characteristics of beef steers fed a high roughage diet. *Journal of Animal Science*, 52(5), 1197-1204.
- Gaudreau, J. M., ve Brisson, G. J. (1978). Abomasum emptying in young dairy calves fed milk replacers containing animal or vegetable fats. *Journal of Dairy Science*, 61(10), 1435- 1443.
- Gaudreau, J. M., ve Brisson, G. J. (1980). Abomasum emptying in dairy calves fed milk replacers with varying fat and sources of protein. *Journal of Dairy Science*, 63(3), 426- 440.
- George, J. D. (1968). New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double sampling test meal. *Gut*, 9(2), 237.
- Giguere, S. (2006). Lincosamindes, macrolides, and pleuromutilins. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4th ed, Wiley-Blackwell, Ames, IA, 179-190.
- Godden, S. M., Fetrow, J. P., Feirtag, J. M., Green, L. R., Wells, S. J. (2005). Economic analysis of feeding pasteurized nonsaleable milk versus conventional milk replacer to dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(9), 1547-1554.
- Goff, J. P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176(1), 50-57.

- Grabherr, H., Spolders, M., Fürll, M., Flachowsky, G. (2009b). Effect of several doses of zeolite A on feed intake, energy metabolism and on mineral metabolism in dairy cows around calving. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 93(2), 221-236.
- Grabherr, H., Spolders, M., Lebzien, P., Hüther, L., Flachowsky, G., Fürll, M., Grün, M. (2009a). Effect of zeolite A on rumen fermentation and phosphorus metabolism in dairy cows. *Archives of Animal Nutrition*, 63(4), 321-336.
- Gree, M., ve Pavelić, K. (2005). Antiviral properties of clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials*, 79(1-3), 165-169.
- Gregory, P. C., Rayner, D. V., Wenham, G. (1984). Initiation of migrating myoelectric complex in sheep by duodenal acidification and hyperosmolarity: role of vagus nerves. *The Journal of Physiology*, 355(1), 509-521.
- Guard, C., Schwark, W., Kelton, D., Dobson, A. (1988). Effects of metoclopramide, clenbuterol and butorphanol on ruminoreticular motility of calves. *The Cornell Veterinarian*, 78(1), 89-98.
- Güzelbekteş, H., Altunok, V., Yılmaz, K. O. Ç., Elmas, M., İsmail, Ş. E. N. (2017). Sağlıklı buzağılarda yüksek ve düşük doz sisaprid ve betanekol'ün abomazum motilite ve boşalma oranına etkisi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 7(1), 1-11.
- Habel, R. E. (1956). A study of the innervation of the ruminant stomach. *Cornell Veterinarian*, 46, 555-633.
- Hawkyard, C. V., ve Koerner, R. J. (2007). The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(3), 347-358.
- Heading, R. C., Nimmo, J., Prescott, L. F., Tothill, P. (1973). The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *British Journal of Pharmacology*, 47(2), 415.
- Hoflund, S. (1940). Untersuchungen über Störungen in den Funktionen der Wiederkäuermagen, durch Schädigungen des n. vagus verursacht, *Svensk Veterinartidskrift Supplement*, 45(1), 1-59.
- Holland, R. E., Herdt, T. H., Refsal, K. R. (1986). Breath hydrogen concentration and

- small intestinal malabsorption in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 47(9), 2020-2024.
- Holtenius, K., Jacobsson, S. O., Holtenius, P. (1998). Effects of intravenous infusion of glucose and pancreatic glucagon on abomasal function in dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 39(2), 291-300
- Holtenius, K., Sternbauer, K., Holtenius, P. (2000). The effect of the plasma glucose level on the abomasal function in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 78(7), 1930-1935.
- Hopkins, B. A. (1997). Effects of the method of calf starter delivery and effects of weaning age on starter intake and growth of Holstein calves fed milk once daily. *Journal of Dairy Science*, 80(9), 2200-2203.
- Hrenovic, J., Milenkovic, J., Goic-Barisic, I., Rajic, N. (2013). Antibacterial activity of modified natural clinoptilolite against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microporous and Mesoporous Materials*, 169, 148-152.
- Huhn, J. C., Nelson, D. R., Constable, P. D., Morin, D. E. (1998). *Prokinetic properties of erythromycin lactobionate in cattle. Proceedings World Buiatrics Congress*, 177-181.
- Hunt, J. N. (1974). A modification to the method of George for studying gastric emptying. *Gut*, 15(10), 812.
- Hunt, J. N., ve Stubbs, D. F. (1975). The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *The Journal of Physiology*, 245(1), 209-225.
- Hutcheson, D. P., Pond, W. G., Mumpton, F. A. (1984). Addition of clinoptilolite to the diets of feeder cattle. *Zeo-Agriculture: Use of Natural Zeolite in Agriculture and Aquaculture (WG Pond & FA Mumpton, editors) Westview Press, Boulder, Colorado, USA*, 189-193.
- Itoh, Z. (1997). Motilin and clinical application. *Peptides*, 18(4), 593-608.
- Itoh, Z., Nakaya, M., Suzuki, T., Arai, H., Wakabayashi, K. (1984a). Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 247(6), 688-694.
- Itoh, Z., Suzuki, T., Nakaya, M., Inoue, M., Arai, H., Wakabayashi, K. (1985). Structure-

- activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 248(3), 320-325.
- Itoh, Z., Suzuki, T., Nakaya, M., Inoue, M., Mitsuhashi, S. (1984b). Gastrointestinal motor- stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 26(6), 863-869.
- Ivkovic, S., Deutsch, U., Silberbach, A., Walraph, E., Mannel, M. (2004). Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system. *Advances in Therapy*, 21(2), 135-147.
- Jahnberg, T., Abrahamsson, H., Jansson, G., Martinson, J. (1977). Vagal gastric relaxation in the dog. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12(2), 221-224.
- Jain, S., Gautam, V., Naseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 118.
- Jensen, M. B., Duve, L. R., Weary, D. M. (2015). Pair housing and enhanced milk allowance increase play behavior and improve performance in dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 98(4), 2568-2575.
- Karatzia, M. A., Katsoulos, P. D., Karatzias, H. (2013). Diet supplementation with clinoptilolite improves energy status, reproductive efficiency and increases milk yield in dairy heifers. *Animal Production Science*, 53(3), 234-239.
- Kawahara, K., Tsuruda, K., Morishita, M., Uchida, M. J. D. M. (2000). Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions. *Dental Materials*, 16(6), 452- 455.
- Kaya, S., Merhan, O., Kacar, C., Colak, A., Bozukluhan, K. (2016). Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Veterinary World*, 9(10), 1056.
- Kaze, C., Mevissen, M., Hirsbrunner, G., Steiner, A. (2004). Effect of endotoxins on contractility of smooth muscle preparations from the bovine abomasal antrum. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 111(1), 28-35.
- Keinke, O., Schemann, M., Ehrlein, H. J. (1984). Mechanical factors regulating gastric emptying of viscous nutrient meals in dogs. *Quarterly Journal of Experimental*

Physiology: Translation and Integration, 69(4), 781-795.

- Kelly, K. A. (1980). Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 239(2), 71-76.
- Kertz, A. F., ve Loften, J. R. (2013). A historical perspective of specific milk-replacer feeding programs in the United States and effects on eventual performance of Holstein dairy calves. *The Professional Animal Scientist*, 29(4), 321-332.
- Kerwin, A. L., Ryan, C. M., Leno, B. M., Jakobsen, M., Theilgaard, P., Barbano, D. M., Overton, T. R. (2019). Effects of feeding synthetic zeolite A during the prepartum period on serum mineral concentration, oxidant status, and performance of multiparous Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 102(6), 5191-5207.
- Khan, M. A., Weary, D. M., Von Keyserlingk, M. A. G. (2011). Invited review: Effects of milk ration on solid feed intake, weaning, and performance in dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 94(3), 1071-1081.
- King, C. E., Snook, L. B., Toskes, P. P., Brookeman, V., Liberatori, E. (1982). Safety Of Co2- (Co-14) Breath Tests-Dosimetry Evaluation Of C-14 Triolein. In *Gastroenterology*, Independence Square West Curtis Center, Ste 300, Philadelphia, Wb Saunders, 82(5), 1100-1100.
- Kirov, G. N., Terziiski, G., Kirov, G., Filizova, L., Petrov, O. (1997). Comparative study of clinoptilolite and zeolite A as antimicrobial agents. *Natural Zeolite-Sofia*, 95,133-141.
- Komarek, R. J. (1981). Intestinal cannulation of cattle and sheep with a T-shaped cannula designed for total digesta collection without externalizing digesta flow. *Journal of Animal Science*, 53(3), 796-802.
- Kraljević Pavelić, S., Simović Medica, J., Gumbarević, D., Filošević, A., Pržulj, N., Pavelić, K. (2018). Critical review on zeolite clinoptilolite safety and medical applications in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1350.
- Kuiper, R., ve Breukink, H. J. (1988). Myo-electric activity patterns on the abomasal body in the adult cow recorded with stainless steel electrodes. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 35(1-10), 340-346.
- Labussière, E., Berends, H., Gilbert, M. S., Van den Borne, J. J. G. C., Gerrits, W. J. J. (2014). Estimation of milk leakage into the rumen of milk-fed calves through an

- indirect and repeatable method. *Animal*, 8(10), 1643-1652.
- Larson, J. M., Tavakkoli, A., Drane, W. E., Toskes, P. P., Moshiree, B. (2010). Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 16(4), 407.
- Le Huërou-Luron, I., Gestin, M., Le Dréan, G., Rome, V., Bernard, C., Chayvialle, J. A., Guilloteau, P. (1998). Source of dietary protein influences kinetics of plasma gut regulatory peptide concentration in response to feeding in preruminant calves. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 119(3), 817-824.
- Llanio, R., Gonzalez-Carbajal M. Rodriguez G. (1993) *Neutacid: un nuevo antiacido cubano* [Conference Presentation Abstract]. Gastro '93, XXIII Pan American Congress of Digestive Disease, Buenos Aires, Argentina.
- Lohakare, J. D., Südekum, K. H., Pattanaik, A. K. (2012). Nutrition-induced changes of growth from birth to first calving and its impact on mammary development and first-lactation milk yield in dairy heifers: A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 25(9), 1338.
- Low, A. G. (1990). Nutritional regulation of gastric secretion, digestion and emptying. *Nutrition Research Reviews*, 3(1), 229-252.
- Maddern, G., Miners, J., Collins, P. J., Jamieson, G. G. (1985). Liquid gastric emptying assessed by direct and indirect techniques: radionuclide labelled liquid emptying compared with a simple paracetamol marker method. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 55(2), 203-206.
- Madison, J. B., ve Troutt, H. F. (1988). Effects of hypocalcaemia on abomasal motility. *Research in Veterinary Science*, 44(2), 264-266.
- Maity, S., Rubić, I., Kuleš, J., Horvatić, A., Đuričić, D., Samardžija, M., ... Mrljak, V. (2021). Integrated metabolomics and proteomics dynamics of serum samples reveals dietary zeolite clinoptilolite supplementation restores energy balance in high yielding dairy cows. *Metabolites*, 11(12), 842.
- Malbert, C. H., ve Mathis, C. (1994). Antropyloric modulation of transpyloric flow of liquids in pigs. *Gastroenterology*, 107(1), 37-46.

- Malbert, C. H., ve Ruckebusch, Y. (1988). Gastroduodenal motor activity associated with gastric emptying rate in sheep. *The Journal of Physiology*, 401(1), 227-239.
- Malbert, C. H., ve Ruckebusch, Y. (1991). Abomasal emptying in adult ruminants [tanspyloric flow, viscosity]. *Reproduction Nutrition Development*, 31(1), 1-25.
- Marc, S., Kirovski, D., Mircu, C., Hutu, I., Otavă, G., Paul, C., ... Tulcan, C. (2018). Serum protein electrophoretic pattern in neonatal calves treated with clinoptilolite. *Molecules*, 23(6), 1278.
- Marshall, T. S., Constable, P. D., Crochik, S. S., Wittek, T. (2005). Determination of abomasal emptying rate in suckling calves by use of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption. *American Journal of Veterinary Research*, 66(3), 364-374.
- Marshall, T. S., Constable, P. D., Crochik, S. S., Wittek, T., Freeman, D. E., Morin, D. E. (2008). Effect of suckling an isotonic solution of sodium acetate, sodium bicarbonate, or sodium chloride on abomasal emptying rate and luminal pH in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 69(6), 824-831.
- Martin-Kleiner, I., Flegar-Meštrić, Z., Zadro, R., Breljak, D., Janda, S. S., Stojković, R., ... Boranić, M. (2001). The effect of the zeolite clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 39(7), 717-727.
- Mastinu, A., Kumar, A., Maccarinelli, G., Bonini, S. A., Premoli, M., Aria, F., ... Memo, M. (2019). Zeolite clinoptilolite: Therapeutic virtues of an ancient mineral. *Molecules*, 24(8), 1517.
- Matsumura, Y., Yoshikata, K., Kunisaki, S. I., Tsuchido, T. (2003). Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(7), 4278-4281.
- Matsuura, T., Abe, Y., Sato, Y., Okamoto, K., Ueshige, M., Akagawa, Y. (1997). Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver-zeolite. *Journal of Dentistry*, 25(5), 373-377.
- Maurer, A. H. (2012). Advancing gastric emptying studies: standardization and new parameters to assess gastric motility and function. Kirsten Bouchelouche and M. Michael Sathekge (eds), In *Seminars in Nuclear Medicine*, WB Saunders, 42(2), 101-112.

- McClelland, G. R., ve Sutton, J. A. (1985). Epigastric impedance: a non-invasive method for the assessment of gastric emptying and motility. *Gut*, 26(6), 607-614.
- McCollum, F. T., ve Galyean, M. L. (1983). Effects of clinoptilolite on rumen fermentation, digestion and feedlot performance in beef steers fed high concentrate diets. *Journal of Animal Science*, 56(3), 517-524.
- McLeay, L. M., ve Bell, F. R. (1980). Effect of cholecystokinin, secretin, glucagon, and insulin on gastric emptying and acid secretion in the calf. *American Journal of Veterinary Research (USA)*.
- Meirhaeghe, H. V., Deprez, P., Hende, C. V. D., Muylle, E. (1988). The influence of insulin on abomasal emptying in cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 35(1-10), 213- 220.
- Mellouk, N., Rame, C., Naquin, D., Jaszczyszyn, Y., Touzé, J. L., Briant, E., ... Dupont, J. (2019). Impact of the severity of negative energy balance on gene expression in the subcutaneous adipose tissue of periparturient primiparous Holstein dairy cows: Identification of potential novel metabolic signals for the reproductive system. *PLoS One*, 14(9), e0222954.
- Meylan, M., Georgieva, T. M., Reist, M., Blum, J. W., Martig, J., Georgieva, I. P., Steiner, A. (2004). Distribution of mRNA that codes for subtypes of adrenergic receptors in the gastrointestinal tract of dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1142-1150.
- Miller-Cushon, E. K., Bergeron, R., Leslie, K. E., DeVries, T. J. (2013). Effect of milk feeding level on development of feeding behavior in dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 96(1), 551-564.
- Mir, P. S., Burton, J. H., Burnside, E. B., Wilkie, B. N. (1993). Effects of processing methods for soybean meal used in milk replacers on intestinal xylose uptake and serum antibody to soybean antigen when fed to calves of various ages. *Canadian Journal of Animal Science*, 73(1), 191-200.
- Miyazaki, T., Miyazaki, M., Yasuda, J., Okada, K. (2009). Ultrasonographic imaging of abomasal curd in preruminant calves. *The Veterinary Journal*, 179(1), 109-116.
- Montagne, L. T. R. L., Toullec, R., Lallès, J. P. (2001). Intestinal digestion of dietary and endogenous proteins along the small intestine of calves fed soybean or potato.

- Journal of Animal Science*, 79(10), 2719-2730.
- Mumpton, F. A. (1999). La roca magica: Uses of natural zeolites in agriculture and industry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3463-3470.
- Mumpton, F. A., ve Fishman, P. H. (1977). The application of natural zeolites in animal science and aquaculture. *Journal of Animal Science*, 45(5), 1188-1203.
- Mylrea, P. J. (1966). Digestion in young calves fed whole milk ad lib. and its relationship to calf scours. *Research in Veterinary Science*, 7, 407-416.
- Nadziakiewicz, M., Kehoe, S., Micek, P. (2019). Physico-chemical properties of clay minerals and their use as a health promoting feed additive. *Animals*, 9(10), 714.
- Nagel, E. (1965). *Zur Problematik der Röntgenographie des Labmagens erwachsener Rinder: (Mit 70 Abb.)*, Doctoral dissertation, Leipzig, Germany.
- Nappert, G., Hamilton, D., Petrie, L., Naylor, J. M. (1993). Determination of lactose and xylose malabsorption in preruminant diarrheic calves. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 57(3), 152.
- Nappert, G., ve Lattimer, J. C. (2001). Comparison of abomasal emptying in neonatal calves with a nuclear scintigraphic procedure. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 65(1), 50.
- Nouri, M., Hajikolaee, M. R., Constable, P. D., Omid, A. (2008). Effect of erythromycin and gentamicin on abomasal emptying rate in suckling calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 196-201.
- Nouri, M., ve Constable, P. D. (2006). Comparison of two oral electrolyte solutions and route of administration on the abomasal emptying rate of Holstein-Friesian calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 620-626.
- Nouri, M., ve Constable, P. D. (2007). Effect of parenteral administration of erythromycin, tilimicosin, and tylosin on abomasal emptying rate in suckling calves. *American Journal of Veterinary Research*, 68(12), 1392-1398.
- Okine, E. K., Mathison, G. W., Kaske, M., Kennelly, J. J., Christopherson, R. J. (1998). Current understanding of the role of the reticulum and reticulo-omasal orifice in the control of digesta passage from the ruminoreticulum of sheep and cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 78(1), 15-21.

- Ollivett, T. L., Nydam, D. V., Linden, T. C., Bowman, D. D., Van Amburgh, M. E. (2012). Effect of nutritional plane on health and performance in dairy calves after experimental infection with *Cryptosporidium parvum*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(11), 1514-1520.
- Ortigues-Marty, I., Hocquette, J. F., Bertrand, G., Martineau, C., Vermorel, M., Toullec, R. (2003). The incorporation of solubilized wheat proteins in milk replacers for veal calves: effects on growth performance and muscle oxidative capacity. *Reproduction Nutrition Development*, 43(1), 57-76.
- Özesmi, M., Patiroglu, T. E., Hillerdal, G., Özesmi, C. (1985). Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Occupational and Environmental Medicine*, 42(11), 746-749.
- Papaioannou, D., Katsoulos, P. D., Panousis, N., Karatzias, H. (2005). The role of natural and synthetic zeolites as feed additives on the prevention and/or the treatment of certain farm animal diseases: A review. *Microporous and Mesoporous Materials*, 84(1-3), 161-170.
- Pasricha, P. J., ve Parkman, H. P. (2015). Gastroparesis: definitions and diagnosis. *Gastroenterology Clinics*, 44(1), 1-7.
- Pavelić, K., Hadžija, M. (2003). Medical applications of zeolites. Scott M. Auerbach, Kathleen A. Carrado, Prabir K. Dutta (Eds), *Handbook of zeolite science and technology*, 2003, 1204, 1453-1491.
- Pavelić, K., Hadžija, M., Bedrica, L., Pavelić, J., Đikić, I., Katić, M., ... Čolić, M. (2001). Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *Journal of Molecular Medicine*, 78(12), 708-720.
- Pearson, E. G., ve Baldwin, B. H. (1981). D-xylose absorption in the adult bovine. *The Cornell Veterinarian*, 71(3), 288-296.
- Pfaffenbach, B., Adamek, R. J., Lux, G. (1998). The value of electrogastrography for the diagnosis of gastroenterologic function. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 123(28-29), 855-860.
- Pfannkuche, H., Reiche, D., Hoppe, S., Schemann, M. (2002). Cholinergic and noncholinergic innervation of the smooth muscle layers in the bovine abomasum. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of*

Anatomists, 267(1), 70- 77.

- Phillipson, A. T. (1952). The passage of digesta from the abomasum of sheep. *The Journal of Physiology*, 116(1), 84.
- Poncet, C., ve ABD, A. A. (1984). Particulate and fluid passage studies in sheep fed a hay- based diet. *Canadian Journal of Animal Science*, 64(5), 77-79.
- Poncet, C., ve Ivan, M. (1984). Effect of duodenal cannulation in sheep on the pattern of gastroduodenal electrical activity and digestive flow. *Reproduction Nutrition Développement*, 24(6), 887-902.
- Pond, W. G. (1984). Protection against acute ammonia toxicity by clinoptilolite in mature sheep. *Nutrition Reports International*.
- Poulsen, J. S. D., ve Jones, B. E. (1974a). The influence of metabolic alkalosis and other factors on the abomasal emptying rates in goats and cows. *Nordisk Veterinaermedicin*, 26, 22– 30.
- Poulsen, J. S. D., ve Jones, B. E. V. (1974b). Beitrag zur Labmagenverlagerung: Einfluss der Kalzium-Ionen und der metabolischen Alkalose auf die Entleerungsgeschwindigkeit des Labmagens. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr*; 81, 562–3.
- Qin, X. Y., Pilot, M. A., Thompson, H. H., Maskell, J. P. (1986). Comparison of the side effects and gastrointestinal motility observed after administration of erythromycin and josamycin to dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 18(6), 747-756.
- Radcliff, R. P., Vandehaar, M. J., Chapin, L. T., Pilbeam, T. E., Beede, D. K., Stanisiewski, E. P., Tucker, H. A. (2000). Effects of diet and injection of bovine somatotropin on prepubertal growth and first-lactation milk yields of Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 83(1), 23-29.
- Ramu, J., Clark, K., Woode, G. N., Sarr, A. B., Phillips, T. D. (1997). Adsorption of cholera and heat-labile Escherichia coli enterotoxins by various adsorbents: An in vitro study. *Journal of Food Protection*, 60(4), 358-362.
- Rhodes, C. J. (2010). Properties and applications of zeolites. *Science Progress*, 93(3), 223-284.
- Rincker, L. D., VandeHaar, M. J., Wolf, C. A., Liesman, J. S., Chapin, L. T., Nielsen, M. W. (2011). Effect of intensified feeding of heifer calves on growth, pubertal age,

- calving age, milk yield, and economics. *Journal of Dairy Science*, 94(7), 3554-3567.
- Ringger, N. C., Lester, G. D., Neuwirth, L., Merritt, A. M., Vetro, T., Harrison, J. (1996). Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 57(12), 1771-1775.
- Rivera, A., Rodriguez-Fuentes, G., Altshuler, E. (1998). Characterization and neutralizing properties of a natural zeolite/Na₂CO₃ composite material. *Microporous and Mesoporous Materials*, 24(1-3), 51-58.
- Rivera-Garza, M., Olgum, M. T., Garcia-Sosa, I., Alcántara, D., Rodriguez-Fuentes, G. (2000). Silver supported on natural Mexican zeolite as an antibacterial material. *Microporous and Mesoporous Materials*, 39(3), 431-444.
- Rodriguez-Fuentes, G., Barrios, M. A., Iraizoz, A., Perdomo, I., Cedre, B. (1997). Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. *Zeolites*, 19(5-6), 441-448.
- Rodriguez-Fuentes, G., Denis, A. R., Álvarez, M. A. B., Colarte, A. I. (2006). Antacid drug based on purified natural clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials*, 94(1-3), 200-207.
- Romanski, K. W. (2002). Characteristics and cholinergic control of the 'minute rhythm' in ovine antrum, small bowel and gallbladder. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(6), 313-320.
- Roussel, A. J., Brumbaugh, G. W., Waldron, R. C., Baird, A. N. (1994). Abomasal and duodenal motility in yearling cattle after administration of prokinetic drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 55(1), 111-115.
- Ruckebusch, Y., ve Kay, R. N. B. (1971). Etude critique de la motricité gastrique chez les bovins. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 2(1), 99-136.
- Ruckebusch, Y., ve Pairet, M. (1984). Duodenal bulb motor activity in sheep. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 31(1-10), 401-413.
- Sadeghi, A. A., ve Shawrang, P. (2008). Effects of natural zeolite clinoptilolite on passive immunity and diarrhea in newborn Holstein calves. *Livestock Science*, 113(2-3), 307-310.
- Sanaka, M., Koike, Y., Yamamoto, T., Mineshita, S., Yamaoka, S., HIRAMA, S., ...

Yamanaka,

M. (1997). A reliable and convenient parameter of the rate of paracetamol absorption to measure gastric emptying rate of liquids. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35(11), 509-513.

Sangeetha, C., ve Baskar, P. (2016). Zeolite and its potential uses in agriculture: A critical review. *Agricultural Reviews*, 37(2), 101-108.

Sanmiguel, C. P., Mintchev, M. P., Bowes, K. L. (1998). Electrogastrography: a noninvasive technique to evaluate gastric electrical activity. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 12(6), 423-430.

Schaer, S., Herrli-Gygi, M., Kosmeas, N., Boschung, H., Steiner, A. (2005). Characteristics of acetaminophen absorption in healthy unweaned calves as an indirect measurement of the oroduodenal transit rate of liquid meals. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 52(7), 325-332.

Schulze-Delrieu, K., ve Brown, C. K. (1985). Emptying of saline meals by the cat stomach as a function of pyloric resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 249(6), 725-732.

Schwizer, W., Steingötter, A., Fox, M., Zur, T., Thumshirn, M., Bösigler, P., Fried, M. (2002). Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. *Gut*, 51(1), 59-62.

Seegraber, F. J., ve Morrill, J. L. (1979). Effect of soy protein on intestinal absorptive ability of calves by the xylose absorption test. *Journal of Dairy Science*, 62(6), 972-977.

Sen, I., Constable, P. D., Marshall, T. S. (2006a). *Effect of Milk Replacer Temperature on Abomasal Emptying Rate in Suckling Holstein-Frisian Calves*. WBC, Nice, France.

Sen, I., Constable, P. D., Marshall, T. S. (2006b). Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomasal emptying rate in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1377-1384.

Shabboie, Z., ve Ghane, M. (2022). Effect of erythromycin on abomasal emptying in suckling lambs with experimental endotoxemia. *Small Ruminant Research*, 207, 106593.

Siddons, R. C., Paradine, J., Beever, D. E., Cornell, P. R. (1985). Ytterbium acetate as a

- particulate-phase digesta-flow marker. *British Journal of Nutrition*, 54(2), 509-519.
- Sissons, J. W. (1983). Effect of feed intake on digesta flow and myoelectric activity in the gastrointestinal tract of the preruminant calf. *Journal of Dairy Research*, 50(4), 387-395.
- Sissons, J. W., ve Smith, R. H. (1978). Measurement of flow and sampling of digesta in the preruminant calf. *The Journal of Physiology*, 283(1), 307-317.
- Smith, G. W. (2009). Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 55-72.
- Smith, G. W., Ahmed, A. F., Constable, P. D. (2012). Effect of orally administered electrolyte solution formulation on abomasal luminal pH and emptying rate in dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(8), 1075-1082.
- Smith, G. W., ve Berchtold, J. (2014). Fluid therapy in calves. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 30(2), 409-427.
- Soares, R. A. N., Vargas, G., Muniz, M. M. M., Soares, M. A. M., Cánovas, A., Schenkel, F., Squires, E. J. (2021). Differential gene expression in dairy cows under negative energy balance and ketosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 104(1), 602-615.
- Soberon, F., Raffrenato, E., Everett, R. W., Van Amburgh, M. E. (2012). Preweaning milk replacer intake and effects on long-term productivity of dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 95(2), 783-793.
- Soberon, F., ve Van Amburgh, M. E. (2013). Lactation Biology Symposium: The effect of nutrient intake from milk or milk replacer of preweaned dairy calves on lactation milk yield as adults: A meta-analysis of current data. *Journal of Animal Science*, 91(2), 706- 712.
- Songer, J. G., ve Miskimins, D. W. (2005). Clostridial abomasitis in calves: Case report and review of the literature. *Anaerobe*, 11(5), 290-294.
- Spring, C., Mevissen, M., Reist, M., Zulauf, M., Steiner, A. (2003). Modification of spontaneous contractility of smooth muscle preparations from the bovine abomasal antrum by serotonin receptor agonists. *Journal of Veterinary Pharmacology and*

Therapeutics, 26(5), 377-385.

- Strunz, U. T., ve Grossman, M. I. (1978). Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 235(5), E552.
- Sun, W. M., Doran, S., Jones, K. L., Ooi, E., Boeckxstaens, G., Hebbard, G. S., ... Horowitz, M. (1998). Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 275(5), G1173-G1178.
- Sweeney, T. F., Cervantes, A., Bull, L. S., Hemken, R. W. (1984). Effects of dietary clinoptilolite on digestion and rumen fermentation in steers. *Zeo-Agriculture Use of Natural Zeolites in Agriculture And Aquaculture*, 177-187.
- Temel, A., ve Gündoğdu, M. N. (1996). Zeolite occurrences and the erionite-mesothelioma relationship in Cappadocia, central Anatolia, Turkey. *Mineralium Deposita*, 31(6), 539- 547.
- Terui, H., Morrill, J. L., Higgins, J. J. (1996). Evaluation of wheat gluten in milk replacers and calf starters. *Journal of Dairy Science*, 79(7), 1261-1266.
- Thilsing, T., Jørgensen, R. J., Poulsen, H. D. (2006). In vitro binding capacity of zeolite A to calcium, phosphorus and magnesium in rumen fluid as influenced by changes in pH. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53(2), 57-64.
- Thilsing, T., Larsen, T., Jørgensen, R. J., Houe, H. (2007). The effect of dietary calcium and phosphorus supplementation in zeolite A treated dry cows on periparturient calcium and phosphorus homeostasis. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54(2), 82-91.

- Thilsing-Hansen, T., ve Jørgensen, R. J. (2001). Hot topic: prevention of parturient paresis and subclinical hypocalcemia in dairy cows by zeolite A administration in the dry period. *Journal of Dairy Science*, 84(3), 691-693.
- Thomas, J. E. (1957). Mechanics and regulation of gastric emptying. *Physiological Reviews*, 37(4), 453-474.
- Thomas, J. E., Crider, J. O., Mogan, C. J. (1934). A study of reflexes involving the pyloric sphincter and antrum and their role in gastric evacuation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 108(3), 683-700.
- Tomomasa, T. T. H. K. Z., Kuroume, T., Arai, H., Wakabayashi, K., Itoh, Z. (1986). Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Digestive Diseases and Sciences*, 31(2), 157-161.
- Top, A., ve Ülkü, S. (2004). Silver, zinc, and copper exchange in a Na-clinoptilolite and resulting effect on antibacterial activity. *Applied Clay Science*, 27(1-2), 13-19.
- Toullec, R., ve Formal, M. (1998). Digestion of wheat protein in the preruminant calf: ileal digestibility and blood concentrations of nutrients. *Animal Feed Science and Technology*, 73(1-2), 115-130.
- Trckova, M., Matlova, L., Dvorska, L., Pavlik, I. (2004). Kaolin, bentonite, and zeolites as feed supplements for animals: health advantages and risks. *Veterinarni Medicina*, 49(10), 389.
- Treacy, P. J., Jamieson, G. G., Dent, J. (1996). The effect of duodenal distension upon antro- pyloric motility and liquid gastric emptying in pigs. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 66(1), 37-40.
- Türck, G., ve Leonhard-Marek, S. (2010). Potassium and insulin affect the contractility of abomasal smooth muscle. *Journal of Dairy Science*, 93(8), 3561-3568.
- Valpotic, H., Terzic, S., Vince, S., Samardzija, M., Turk, R., Lackovic, G., ... Valpotic, I. (2016). In-feed supplementation of clinoptilolite favourably modulates intestinal and systemic immunity and some production parameters in weaned pigs. *Veterinarni Medicina*, 61(6), 317-327.
- Van Bruchem, J., Van der Lende, T., De Swart, J. G., Bangma, G. A. (1984). Abomasal emptying in sheep as related to the amount of protein entering the abomasums. *British Journal of Nutrition*, 52(1), 123-129.

- Vandeplassche, G., Claeys, M., Oyaert, W., Houvenaghel, A. (1982a). Biotransformation of arachidonic acid by the antrum pyloricum of the bovine abomasum. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 256(2), 320-323.
- Vandeplassche, G., Claeys, M., Oyaert, W., Houvenaghel, A. (1984). Influence of prostaglandins on bovine abomasum: biosynthesis and in vitro motility experiments. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 14(1), 15-24.
- Vandeplassche, G., Oyaert, W., Houvenaghel, A. (1982b). The influence of prostaglandins on in vitro motility of the fundus and the pyloric sphincter of the bovine abomasum. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 260(2), 306-308.
- Vlaminck K, van den Hende C, Oyaert W, Muylle, E., Nuytten, J. (1984a). Left-sided abomasal displacement: Hypocalcemia as a possible cause of diminished gastrointestinal motility. *Vlaams Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 53(1), 4-12.
- Vlaminck, K., Van Den Hende, C., Oyaert, W., Muylle, E. (1984b). Studies on Abomasal Emptying in Cattle* II. Effect of Infusions in Duodenum and Abomasum on Electromyographic Complexes, Pressure Changes and Emptying of the Abomasum. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 31(1-10), 676-682.
- Vlaminck, K., Van Meirhaeghe, H., Van den Hende, C., Oyaert, W., Muylle, E. (1985). Einfluß von Endotoxinen auf die Labmagenentleerung beim Rind. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 92, 392-395.
- Wanderley, R. C., Theurer, C. B., Rahnema, S., Noon, T. H. (1985). Automated long-term total collection versus indicator method to estimate duodenal digesta flow in cattle. *Journal of Animal Science*, 61(6), 1550-1558.
- Wise, G. H., ve LaMaster, J. P. (1968). Responses of calves to open-pail and nipple-pail systems of milk feeding. *Journal of Dairy Science*, 51(3), 452-456.
- Wittek, T. (2010). A review on stimulation of abomasal motility and emptying after surgical correction of left displaced abomasum or abomasal volvulus. *Praktische Tierarzt*, 91(10), 892-898.
- Wittek, T., Constable, P. D., Marshall, T. S., Crochik, S. S. (2005a). Ultrasonographic measurement of abomasal volume, location, and emptying rate in calves. *American*

- Journal of Veterinary Research*, 66(3), 537-544.
- Wittek, T., Constable, P. D., Morin, D. E. (2005b). Ultrasonographic assessment of change in abomasal position during the last three months of gestation and first three months of lactation in Holstein-Friesian cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(9), 1469-1475.
- Wittek, T., Ernstberger, M., Muckenhuber, M., Flöck, M. (2016). Effects of wheat protein in milk replacers on abomasal emptying rate in calves. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100(2), 264-270.
- Wittek, T., Füll, M., Constable, P. D. (2004). Prevalence of endotoxemia in healthy postparturient dairy cows and cows with abomasal volvulus or left displaced abomasum. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 574-580.
- Wittek, T., Locher, L. F., Alkaassem, A., Constable, P. D. (2009). Effect of surgical correction of left displaced abomasum by means of omentopexy via right flank laparotomy or two- step laparoscopy-guided abomasopexy on postoperative abomasal emptying rate in lactating dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(5), 652-657.
- Wittek, T., Schreiber, K., Füll, M., Constable, P. D. (2005c). Use of D-xylose absorption test to measure abomasal emptying rate in healthy lactating Holstein-Friesian cows and in cows with left displaced abomasum or abomasal volvulus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 905-913.
- Wittek, T., Sen, I., Constable, P. D. (2007). Changes in abdominal dimensions during late gestation and early lactation in Holstein-Friesian heifers and cows and their relationship to left displaced abomasum. *Veterinary Record*, 161(5), 155-161.
- Wittek, T., Tischer, K., Körner, I., Sattler, T., Constable, P. D., Füll, M. (2008a). Effect of preoperative erythromycin or dexamethasone/vitamin C on postoperative abomasal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of abomasal volvulus. *Veterinary Surgery*, 37(6), 537-544
- Wittek, T., ve Constable, P. D. (2005d). Assessment of the effects of erythromycin, neostigmine, and metoclopramide on abomasal motility and emptying rate in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 66(3), 545-552.
- Wittek, T., Tischer, K., Gieseler, T., Füll, M., Constable, P. D. (2008b). Effect of

- preoperative administration of erythromycin or flunixin meglumine on postoperative abomasal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of left displacement of the abomasum. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(3), 418-423.
- Woodford, S. T., Whetstone, H. D., Murphy, M. R., Davis, C. L. (1987). Abomasal pH, nutrient digestibility, and growth of Holstein bull calves fed acidified milk replacer. *Journal of Dairy Science*, 70(4), 888-891.
- Yasuda, K., Ono, K., Sasaki, N., Hayashi, T., Motoyoshi, S., Hasegawa, A., Tomoda, I., (1988). Effect of concentrated feeding on plasma gastrin levels and abomasal acid secretion in an adult cow. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 50(4), 963–965.
- Yuki, M., Adachi, K., Fujishiro, H., Uchida, Y., Miyaoka, Y., Yoshino, N., ... Kinoshita, Y. (2002). Is a computerized bowel sound auscultation system useful for the detection of increased bowel motility?. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1846.
- Zabielski, R., Dardillat, C., Le Huerou-Luron, I., Bernard, C., Chayvialle, J. A., Guilloteau, P. (1998). Periodic fluctuations of gut regulatory peptides in phase with the duodenal migrating myoelectric complex in preruminant calves: effect of different sources of dietary protein. *British Journal of Nutrition*, 79(3), 287-296.
- Zarcula, S., Tulcan, C., Samanc, H., Kirovski, D., Cernescu, H., Mircu, C. (2010). Clinical Observations In Calves Fed Colostrum Supplemented With Clinoptilolite. *Structure*, XLIII (2), 8, 9.
- Zdelar, F., Hahn, V., Martinic, B., Dzekov, R. (1979). Effect of the antiemetic metoclopramide on the digestive tract of fattening calves, and its use in digestive disorders. *Veterinarski Glasnik*, 33, 761-766.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Xie, S. (2010). PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 99(3), 306-314.