

RESEARCH ARTICLE

Sağlıklı, ishaller ve prematüre buzağlarda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisi

Şebnem Canikli Engin¹, Mutlu Sevinç¹, Hasan Güzelbekteş²

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Kırgızistan-Türkiye Manas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bişkek,

Kırgızistan Geliş:26.04.2017, Kabul: 23.06.2017

*sebnemcanikli@gmail.com

The effects on abomasal emptying rate of erythromycin and bethanechol in healthy, premature and diarrheic calves

Eurasian J Vet Sci, 2017, 33, 4, 228-234

DOI:10.15312/EurasianJVetSci.2017.165

Öz

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı, ishaller ve prematüre buzağlarda, prokinetik ajanlardan olan eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranı üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

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

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

Öneri: Klinik ve laboratuvar bulgular temelinde prematüre buzağlara 10 mg/kg dozunda eritromisin IM uygulamasının daha hızlı abomazal boşalma sağlayabileceği ifade edilebilir.

Anahtar kelimeler: Abomazal boşalma, betanekol, buzağı, eritromisin

Abstract

Aim: In this study, it is aimed that to be defined the effect of erythromycin and bethanechol which are from prokinetic agent on the value of discharge for the calves that are healthy, diarrheic and premature.

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

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

Conclusion: According to clinical and laboratory findings, it may be stated that the application of 10 mg/kg dose of erythromycin IM has provided faster abomasal emptying in premature calves.

Keywords: Abomasal emptying, bethanechol, calf, erythromycin

Giriş

Dünyanın her tarafında olduğu gibi ülkemiz sığır yetiştiriciliğinin de en önemli sorunlarından birisi olan prematüre doğumlar ve buzağı ishalleri, gastrointestinal sistem (GIS) motilite problemine neden olmaktadır (Hall ve ark 1992, Bleul 2009). GIS'deki motilite bozuklukları birçok komplikasyona neden olur. Abomazal motilitedeki bozulmanın sütçü sığırlarda sola abomazum deplasmanı, abomazal volvulus, abomazum konstipasyonu ve buzağılarda da abomazal timpani gibi abomazal bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Komplikasyonun şiddetine bağlı olarak kondüsyon kaybı ve bazen ölümler görülebilmektedir (Roussel ve ark 1994).

Ruminantlarda GIS motilite yetersizliği, verim düzeyi ve ekonomiyi etkileyen önemli abdominal bozukluklardır. Bu bozuklukların tedavisinde kullanılan prokinetik ilaçlar, gastrik, pilorik ve ince bağırsak motilitesinin restorasyon, koordinasyon ve stimülasyonunda kullanılmaktadır. Veteriner saha ve beşeri hekimlikte GIS'deki motilite bozukluklarının tedavisinde prokinetik ilaçlar önemli rol oynar. Prokinetik ilaçlar insan ve tek mideli hayvanlarda olduğu gibi abomazal hipomotilite veya sekum dilatasyonu/dislokasyonu gibi motilite yetersizliği olan ruminantlarda da kullanımı tavsiye edilmektedirler (Smith ve ark 2005, Van Metre ve ark 2005, Constable ve ark 2006).

Prokinetik ilaçların GIS motilitesi üzerine etkinlikleri ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı insan, köpek ve laboratuvar hayvanlarında yapılmıştır. Model olarak insanların kullanıldığı çalışmaların köpekler için de uygun olduğu belirlenmiştir. Bu her iki türün anatomik özellikleri ve GIS'deki motilite şekli birbirine benzerdir. Son yıllarda eritromisin, betanekol, neostigmin ve metoklopramid gastrointestinal hipomotiliteden şüpheli sığırların tedavisinde de kısmen kullanılmaktadır. Fakat buzağılarda motilite üzerine prokinetik ilaçların terapotik etkileri ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Mevcut bilgilerin önemli kısmı da diğer hayvan türlerinde elde edilmiş veriler temelindedir.

Betanekol klorid: Karbokolün metil türevidir ve M2 reseptörlerini uyararak muskarinik reseptör agonisti (parasempatimimetik) etkinlik gösterir. Üriner ve GIS'de düz kas hücrelerini uyararak kontraksiyon artışına neden olur (Roussel ve ark 1994, Steiner ve Roussel 1995).

Eritromisin: Veteriner Hekimlikte kullanım alanı bulan makrolid grubu bir antibiyotik olup, bakterilerde protein sentezini engelleyerek bakteriostatik etki gösterir. Ayrıca bu ilaç motilin reseptör agonisti olarak insan, at, sığır ve köpeklerde GI prokinetik ilaç olarak kullanılmaktadır (Itoh ve ark 1984, Cachet ve ark 1987, Omura ve ark 1987). Gastrointestinal motiliteyi değerlendirme teknikleri: Sığırlarda GI motilitenin değerlendirilmesi amacıyla kobalt-EDTA, polietilen glikol, fe-

nol red gibi absorbe olmayan işaretleyici boya solüsyonları, duodunal re-entrant kanül uygulanması, radyografi, nükleer sintigrafi, elektromyografi, abomazal pH'nın ölçümü, abomazal lüminal basınç değişimleri, ultrasonografi, asetaminofen absorpsiyon testi ve glikoz absorpsiyon testi gibi in vivo teknikler kullanılmaktadır (Lohmann 2000, Nappert ve Lattimer 2001, Marshall ve ark 2005, Schear ve ark 2005).

Asetaminofen absorpsiyon testi sıvı gıdaların boşalma oranını değerlendiren güvenilir bir testtir. Asetaminofen oral yolla verildiğinde proksimal ince bağırsaklardan absorbe edilir. Asetaminofen absorpsiyon testi ucuz, güvenilir ve sintigrafiden daha pratiktir. Ayrıca daha kolay şekilde gastrik boşalmayı değerlendiren bir testtir. (Marshall ve ark 2005, Schear ve ark 2005, Sen ve ark 2006b). Bu amaç doğrultusunda asetaminofen absorpsiyon testi atlar (Lohmann 2000), sağlıklı buzağılar (Marshall ve ark 2005, Schear ve ark 2005, Sen ve ark 2006ab, Marshall 2009) ve ishalleri buzağılar için de kullanılmıştır (Sen ve ark 2009). Ayrıca sağlıklı buzağılarda Sen ve ark (2006b) tarafından abomazal boşalma oranını değerlendirmek için glikoz absorpsiyon testi de kullanılmıştır. Sunulan bu çalışmada sağlıklı, ishalleri ve prematüre buzağılarda prokinetik ilaçlardan eritromisin ve betanekolün GI motilite üzerine etkileri, asetaminofen ve glikoz absorpsiyon testi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda bu ilaçların buzağılarda abomazal atoni, ileus ve motilite bozukluklarında kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada sağlıklı, ishalleri ve prematüre buzağı olmak üzere üç ayrı grup oluşturuldu ve toplam 29 adet buzağı kullanıldı. Çalışma gruplarını Konya bölgesindeki yerel bir çiftlikten temin edilen 5 adet sağlıklı buzağı, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen 12 adet ishalleri ve 12 adet prematüre buzağı oluşturdu. Tüm gruplar için ayrı çalışma protokolü uygulandı.

Sağlıklı buzağı çalışma protokolünde 5 adet sağlıklı buzağı kullanıldı. Bu 5 buzağı önce kontrol grubu çalışmasına alınarak 0. dk kan örnekleri alındı sonra her buzağıya iki litre süt ikamesi (kontrol) içirildi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. 48 saat sonra aynı 5 buzağı betanekol grubu çalışmasında kullanılarak 0. dk kan örnekleri alınmasını takiben intra muscular (IM) olarak 0,07 mg/kg betanekol uygulaması yapıldı ve 30 dakika sonra iki litre süt ikamesi içirildi. 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Bu çalışmanın ardından yine 48 saat ara verilerek aynı 5 buzağı eritromisin grubu çalışmasına alındı. İlk olarak 0. dk kan örnekleri alındıktan sonra buzağılara 10 mg/kg IM eritromisin uygulandı ve 30 dakika sonra iki litre süt ikamesi içirildi. 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri alındı. İshalleri buzağı çalışma protokolünde buzağılar üç gruba ayrıl-

dı. Her grup için 4 adet buzağı olmak üzere toplam 12 adet ishali buzağı kullanıldı. Kontrol grubunda yer alan her ishali buzağıdan 0. dk kan örnekleri alındı, ardından bir litre süt ikamesi içirildi fakat, herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı ve 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Betanekol grubunda bulunan her ishali buzağıdan 0. dk kan örnekleri alındı, ardından 0,07 mg/kg IM betanekol uygulandıktan 30 dakika sonra bir litre süt ikamesi içirildi ve 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Eritromisin grubu çalışmasındaki ishali buzağlardan 0. dk kan örnekleri alınmasını takiben 10 mg/kg IM eritromisin uygulandıktan 30 dakika sonra bir litre süt ikamesi içirildi ve 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı.

Prematüre buzağı çalışma protokolünde buzağlar üç gruba ayrıldı. Her grup için 4 buzağı olmak üzere, toplam 12 adet prematüre buzağı kullanıldı. Kontrol grubundaki tüm prematüre buzağlardan 0. dk kan örnekleri alındı ve 500 ml süt ikamesi içirildi, herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Betanekol grubundaki tüm prematüre buzağlardan önce 0. dk kan örnekleri alındı, ardından 0,07 mg/kg IM betanekol uygulandı ve 30 dakika sonra 500 ml süt ikamesi içirilerek 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Eritromisin grubundaki tüm prematüre buzağlardan 0. dk kan örnekleri alınmasını takiben 10 mg/kg IM eritromisin uygulandı ve 30 dakika sonra 500 ml süt ikamesi içirildi. 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda kan örnekleri toplandı.

Çalışmaya alınan 3 gruptaki tüm buzağlara, çalışma esnasında içirilen tüm süt ikamesi içerisinde 50 mg/kg asetaminofen ve 25 gram/L glikoz ilavesi yapıldı.

Örnek toplama ve kan analizleri: Plazma asetaminofen ve glikoz konsantrasyonunun belirlenmesi için çalışmada kullanılan tüm buzağlardan, süt ikamesi verilmeden önce (0.değer) ve süt ikamesi verildikten sonraki 30, 60, 90, 120, 180, 240 ve 300. dakikalarda Vena Jugularis'den kan örnekleri alındı. Ayrıca deneme süresince solunum sayıları ve kalp vuruş sayıları kaydedildi. Bu çalışma plazma asetaminofen konsantrasyonu ölçümü, hazır ticari kolorimetrik kiti (Procedure No 430; Sigma Chemical Co, St. Louis MO), glikoz konsantrasyonu hazır ticari kiti (ads Analytic Diagnostic Systems GOD-PAP Cat No:15200) ile spektrofotometrik olarak belirlendi. AUC (eğrinin altındaki alan) değerinin hesaplanmasında log/linear trapezoidal yöntem uygulandı. Asetaminofen ve glikoz için maksimum konsantrasyon (Cmaks) ve maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmaks), her bir uygulama grubunun eğrinin altında kalan (AUC) değerleri ile çizilen zaman konsantrasyon eğrisinin direk bakışı ile elde edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak sunuldu. Tmax, Cmax ve AUC değerleri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc olarak Duncan testi ile istatistiksel önem kontrolü yapıldı. P<0,05 istatistiksel önem sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya alınan tüm buzağların genel durumlarında, solunum sayıları ve kalp vuruş sayılarında belirgin bir değişiklik oluşmadı. Sağlıklı buzağlar içerisinde betanekol kullanılan grupta iki buzağıda ve eritromisin kullanılan gruptaki bir buzağıda denemenin 120. dakika ve sonrasında yoğun olmayan ishal gözlemlendi. Oluşan ishal buzağlarının genel durumlarını kötüleştirecek düzeyde olmadı ve bu yüzden deneme süresince farklı herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. İshali buzağı grubu içerisinde betanekol kullanılan iki, eritromisin kullanılan bir buzağının dışkıının daha sulu kıvama geldiği

Tablo 1. Sağlıklı, prematüre ve ishali buzağlardan alınan kan asetaminofen absorpsiyon testi Tmax, Cmax ve AUC değerleri

	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
T_{max} (h)			
Sağlıklı çalışma grubu	3,20 \pm 0,37	3,53 \pm 0,76	3,90 \pm 0,74
Prematüre çalışma grubu	4,25 \pm 0,470	3,75 \pm 0,47	3,50 \pm 0,64
İshali çalışma grubu	3,00 \pm 0,57	2,87 \pm 0,77	3,62 \pm 0,74
C_{max} (μg/ml)			
Sağlıklı çalışma grubu	5,95 \pm 0,35	5,69 \pm 0,33	6,54 \pm 0,42
Prematüre çalışma grubu	23,90 \pm 4,79b	35,50 \pm 1,48a	33,50 \pm 3,05ab
İshali çalışma grubu	15,50 \pm 2,99	20,44 \pm 4,76	21,10 \pm 2,01
AUC (h* μg/ml)			
Sağlıklı çalışma grubu	20,50 \pm 0,55	20,10 \pm 1,74	23,30 \pm 1,99
Prematüre çalışma grubu	84,40 \pm 21,30	130,00 \pm 10,60	123,00 \pm 14,10
İshali çalışma grubu	80,10 \pm 28,90	73,10 \pm 16,50	140,00 \pm 51,70

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

Tablo 2. Sağlıklı, prematüre ve ishallerli buzağılardan alınan kan glikoz absorpsiyon testi Tmax, Cmax ve AUC değerleri

	Kontrol	Eritromisin	Betanekol
T_{max} (h)			
Sağlıklı çalışma grubu	4,00±0,00	2,70±0,96	1,80±0,80
Prematüre çalışma grubu	3,62±0,74	2,75±0,85	1,87±0,42
İshallerli çalışma grubu	2,00±0,91	2,50±0,60	2,37±0,68
C_{max} (µg/ml)			
Sağlıklı çalışma grubu	125,11±7,09	116,91±12,00	109,00±13,90
Prematüre çalışma grubu	89,50±7,33 ^b	152,00±26,80 ^a	107,00±12,40 ^{ab}
İshallerli çalışma grubu	123,00±0,11	133,75±35,80	153,00±55,90
AUC (h* µg/ml)			
Sağlıklı çalışma grubu	525,68±36,10	442,92±54,70	409,20±44,90
Prematüre çalışma grubu	388,00±39,80	635,56±134,00	475,12±47,70
İshallerli çalışma grubu	490,93±46,80	513,68±103,00	608,68±229,00

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

gözlemlendi (180. dk sonrası). Prematüre buzağı betanekol ve eritromisin gruplarında, ilaçların uygulanmasından sonra her iki grupta da 180. dk dan itibaren dışkılamanın başladığı gözlemlendi.

Asetaminofen absorpsiyon testi için Tmax, Cmax ve AUC değerleri Çizelge 1'de verilmiştir. Araştırma sonucunda elde edilen asetaminofen maksimum konsantrasyonu (Cmax), maksimum konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmax) ve eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri incelendiğinde; prematüre buzağılarda, eritromisin ve betanekol Cmax değerinin kontrol gruba kıyasla yükseldiği ancak, sadece eritromisin grubunda istatistiksel fark (P<0,05) alındığı belirlendi. İstatistiksel fark olmamakla birlikte (P>0,05) kontrol grubu ile kıyaslandığında eritromisin ve betanekol Tmax değerinin kısaldığı, AUC değerinin yükseldiği belirlendi.

İshallerli buzağı kontrol grubuna göre eritromisin uygulanan ishallerli buzağı grubunda Tmax değerinin düştüğü, betanekol uygulanan grupta ise arttığı gözlemlendi (P>0,05). İshallerli buzağı grubunda kontrol grubuna göre eritromisin ve betanekol Cmax değerlerinin yükseldiği gözlemlendi (P>0,05). İshallerli buzağı grubunda AUC değeri incelendiğinde kontrol grubuna göre eritromisin grubunda düştüğü, betanekol grubunda ise yükseldiği belirlendi (P>0,05). Sağlıklı buzağılarda Tmax süresinde kontrol grubu ile kıyaslandığında eritromisin ve betanekol grubunda uzama belirlendi (P>0,05). Sağlıklı kontrol grup Cmax düzeyinin eritromisin grubundan yüksek (P>0,05), betanekol grubundan düşük olduğu gözlemlendi (P>0,05). Sağlıklı grubun AUC değerinin ise eritromisin grubunda yüksek, betanekol grubunda düşük olduğu tespit edildi (P>0,05). Araştırma protokolüne göre tüm gruplardaki glikoz Tmax, Cmax ve AUC değerleri incelendiğinde; sağlıklı ve prematüre buzağı çalışma gruplarında eritromisin

ve betanekolün istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte (P>0,05), daha kısa sürelerde Tmax değerine ulaştığı tespit edilirken, ishallerli grupta ise daha uzun Tmax değerine ulaştığı belirlendi. Sağlıklı kontrol grup Cmax düzeyinin eritromisin ve betanekol grubundan yüksek olduğu ancak, ishallerli kontrol grup Cmax değerinin eritromisin ve betanekol grubundan düşük olduğu belirlendi (P>0,05). Asetaminofen absorpsiyon testinde olduğu gibi glikoz absorpsiyon testinde de prematüre grupta betanekol ve eritromisin Cmax düzeyinin kontrol grup Cmax düzeyinden yüksek olduğu ancak, eritromisin grubunda istatistiksel fark (P<0,05) tespit edildiği belirlendi. Eritromisin ve betanekol AUC düzeyinin sağlıklı grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu, prematüre ve ishallerli gruplarda ise kontrol grupları ile kıyaslandığında yüksek olduğu tespit edildi ancak, belirlenen değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmadı (P>0,05).

Tartışma

Asetaminofen absorpsiyon testine göre Tmax, Cmax ve AUC değerlerine bakıldığında; sağlıklı çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisinin istatistiksel olarak önemli olmayan değişiklikler gösterdiği ve abomazal boşalma oranına bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge1). Nouri ve ark (2008) çalışmalarında buzağılarda eritromisin asetaminofen absorpsiyon testine göre abomazal boşalma oranını artırdığını belirlemişlerdir. Farklı bir çalışmada sağlıklı buzağılarda betanekolün hızlı abomazal boşalma sağladığı ifade edilmiştir (Güzelbekteş ve ark 2009). Bu heterojen sonuçlar ruminantlarda Gİ motilite düzenleyen ilaçlar ile ilgili daha başka araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Prematüre çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün, Tmax ve AUC değerlerinde (P>0,05) sadece rakamsal olarak belirgin değişimlere neden olduğu belirlen-

di. Bu grupta Cmax düzeyi eritromisin uygulananlarda istatistiksel olarak ($P<0,05$) önemli ölçüde yüksek belirlenirken, betanekol uygulananlarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek belirlendi ($P>0,05$). Prematüre buzağılarda Tmax, Cmax ve AUC birlikte değerlendirildiğinde eritromisinin betanekole kıyasla daha iyi abomazal boşalma sağladığı söylenebilir. İshalli buzağı çalışma grubunda eritromisinin istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0,05$) kontrol grubuna göre abomazal boşalma oranını kısmen hızlandırdığı ifade edilebilir. Başka bir çalışmada da Marshall

ve ark (2005) bildirdiği gibi, plazma Tmax ve AUC değerlerinin abomazal boşalma hızının değerlendirilmesinde gerçek tahmini sonuç vereceği görüşü ile uygunluk göstermektedir ancak, betanekolün Tmax değerine bakıldığında kontrol grubuna göre abomazal boşalma oranını hızlandırmadığı görülmektedir.

Glikoz absorpsiyon testi Tmax, Cmax ve AUC değerlerine göre tüm gruplarda eritromisin ve betanekolün abomazal boşalma oranına etkisi asetaminofen absorpsiyon testi ile benzer sonuçlar gösterdiği belirlendi (Çizelge 2). Her iki teste göre de uygulanan ilaçların prematüre ve ishalli buzağı çalışma gruplarında, kontrol grubuna göre abomazumdan daha hızlı boşalma sağladığı ve Cmax düzeyine ulaştığı tespit edildi. Bu araştırma ile ilk kez prematüre buzağılarda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde asetaminofen ve glikoz absorpsiyon testi kullanılmış ve bu testlerin prematüre buzağılarda da kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Araştırmada tüm gruplardaki asetaminofen ve glikoz absorpsiyon testleri Cmax, Tmax ve AUC değerleri incelendiğinde; prematüre çalışma grubunda eritromisin ve betanekolün kısa sürede Tmax değerine ($P>0,05$) ulaştığı tespit edildi (Çizelge 1, 2). Benzer şekilde eritromisin uygulanan prematüre grupta asetaminofen ve glikoz absorpsiyon testleri Cmax değerlerinin istatistiksel olarak ($P<0,05$) en yüksek konsantrasyona ulaştığı, AUC değerinin ise ($P>0,05$) yükseldiği gözlemlendi (Çizelge 1, 2). Farklı hayvan türlerinde betanekolün prokinetik etkileri ile ilgili araştırmalar olmasına rağmen, buzağılarda abomazal boşalma oranına etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (Steiner 2003). Niederberger ve ark (2010) GI motilite bozukluğu olan sığırlarda prokinetik bir ilaç olarak betanekol ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Özellikle ishalli ve prematüre buzağılarda eritromisin ve betanekolün prokinetik etkinliği ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada da betanekolün prokinetik etkinliği diğer araştırmalarda da bildirildiği gibi belirgin şekilde ortaya konamamıştır. İlacın etkinliğinin aydınlatılması için daha çok denek kullanılması ve daha fazla araştırma yapılması gerekebilir. Sığırlarda betanekolün spontan olarak gelişen sekum dilatasyonu ve torsiyonunun medikal ve operasyon sonrası tedavisinde uygun motilite düzenleyicisi olabileceği belirtilmektedir (Steiner ve ark 1999). Başka bir araştırmada, Steiner ve ark (1995) sağ-

lıklı sığırlarda betanekolün ileosekakolik bölgenin myoelektrik aktivitesini artırdığını ifade etmişlerdir. Roussel ve ark (1994) yaptıkları bir çalışmada betanekolün abomazum ve duodenumun myoelektrik aktivitesini artırdığını fakat, abomazal boşalma oranını değiştirmedeğini belirtmektedirler. Farklı çalışmalarda sağlıklı buzağılarda sisaprid, betanekol ve betanekol/sisaprid (miks) uygulamasının, betanekolün sisaprid ve kombine uygulamalarına göre daha hızlı abomazal boşalma sağladığı ifade edilmiştir (Güzelbektes ve ark 2009, Coskun ve ark 2011). Sunulan bu araştırmanın sonuçları Roussel ve ark (1994) ile uyumluluk gösterirken, Güzelbektes ve ark (2009) ve Coskun ve ark (2011) yaptıkları araştırmalar ile uyumluluk göstermemiştir. Mevcut ve diğer araştırmalar arasında betanekolün abomazal boşalma oranı üzerinde etkinliği ile ilgili benzer sonuçların bulunmaması, Steiner (2003)'ünde ifade ettiği gibi betanekolün abomazal boşalma oranı üzerine etkinliğinin tartışılabilir durumunun devam ettiğini göstermektedir.

Sütçü sığırlara eritromisin (0,1-1 mg/kg IV, veya 1-10 mg/kg IM) uygulanması sonucunda abomazal, plorik antrum ve duodenum intraluminal basıncında artma sağladığı belirlenmiştir (Huhn ve ark 1998, Wittek ve ark 2008). Nouri ve ark (2008) yaptıkları bir çalışmanın sonucunda eritromisin abomazal boşalma oranını artırdığını belirlemişlerdir. Constable ve ark (2006) sağlıklı buzağılara yüksek doz eritromisin (8,8 mg/kg IM) kullanılmasının abomazal luminal basınç frekansı ve abomazal intraluminal basıncında artma, abomazal boşalma zamanında ise %37 oranında azalma sağladığını belirlemişlerdir. Mevcut araştırmada ise eritromisin sağlıklı buzağılarda Constable ve ark (2006) ve Nouri ve ark (2008) görüşlerinin aksine abomazal boşalma oranına bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Oysa prematüre gruptaki buzağılarda eritromisin uygulaması sonrasında asetaminofen ve glikoz absorpsiyon testi değerlendirildiğinde, Tmax, Cmax ve AUC konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla, Tmax değerine daha kısa sürede ($P>0,05$) ve daha yüksek Cmax ($P<0,05$) ve AUC ($P>0,05$) değerlerine ulaştığı belirlenmiştir (Çizelge 2). Itoh (1997) yaptığı çalışmada eritromisin proksimal ince bağırsaklarda ve pilorik antrumda, motilin reseptörlerine bağlanarak motiline benzer etkinlik göstererek gastrik boşalmayı hızlandırdığını bildirmiştir. Bu araştırmanın sonuçları Itoh (1997)'un bulguları ile paralellik arz etmektedir.

Öneriler

Prematüre ve ishalli buzağılarda 10 mg/kg (IM) eritromisin uygulamasının abomazal boşalma hızını artırabileceği söylenebilir. Bu araştırmada uygulanan prokinetik ilaçların (eritromisin ve betanekol) doz rejiminde kullanılmasının sağlıklı, ishalli ve prematüre buzağılarda genel durumu olumsuz etkileyecek herhangi bir klinik probleme neden olmayacağı ancak, sağlıklı grupta eritromisin kullanılan bir buzağıda ve betanekol kullanılan iki buzağıda tedavi gerektirmeyecek

düzeyde dışkı kıvamında yumuşama gözlemlenmiştir. Yeni doğanlarda ve mekonyum konstipasyonu şüpheli buzağularda eritromisin uygulamasının dışkılamanın daha erken başlatılmasında faydalı olabileceği tespit edilmiştir. Abomazal hipomotiliteden şüpheli (prematüre vs.) buzağulara oral süt beslemesinden önce eritromisin uygulamasının abomazal içeriğinin boşalmasında faydalı olabileceği gözlemlenmiştir. Bu araştırma ile ilk kez prematüre buzağularda abomazal boşalma oranının değerlendirilmesinde glikoz ve asetaminofen absorpsiyon testlerinin kullanılabileceği belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada da betanekolün buzağulardaki etkinliği tam olarak ortaya konulamamış ve eritromisine göre herhangi bir üstünlüğü belirlenememiştir.

Teşekkür

Araştırma özeti ICAVS 2016:18th Int. Conf. on Animal and Veterinary Sciences, Jan 28-29 2016, Dubai UAE, kongresinde oral sunum yapıldı ve kongre kitapçığına basıldı.

Bu araştırma SÜBAP koordinatörlüğü tarafından desteklenen (Proje No:09202022) "Sağlıklı, İshalli ve Prematüre Buzağularda Eritromisin ve Betanekolün Abomazal Boşalma Oranına Etkisi" isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

Kaynaklar

- Bleul U, 2009. Respiratory Distress Syndrome in Calves. *Vet Clin Food Anim*, 25, 179-193.
- Cachet T, Roets E, Hoogmartens J, Vanderhaeghe H, 1987. Separation of novel derivatives from commercial erythromycin samples by thin-layer chromatography. *J Chromatogr*, 403, 343-349.
- Constable PD, Wittek T, Ahmed A, Marshall TS, Sen I and Nouri M, 2006. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. 24. World Buatric congres, Nice/France.
- Coskun A, Güzelbekteş, H, Elmas M, Altunok V, Koç Y, Sen I, 2011. The Effects of Hight/Low Dose Cisapride, Bethanecol, and Theirs Combination on Abomasal Motility and Emptying Rate of Healthy Calves. 19th International Congress of Mediterranean federation of health and production of Ruminants, Belgrade/Serbia.
- Güzelbekteş H, Altunuok V, Koç Y, Elmas M, Coskun A, Şen İ, 2009. Sisaprid ve Betanokolün Sağlıklı Buzağularda Abomazum Motilite ve Boşalma Oranına Etkisi. VIII. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Efes/İZMİR.
- Hall GA, Jones PW, Morgan JH, 1992. Calf diarrhoea, chapter 12, in "Bovine Medicine Disease and Husbandry of Cattle" Editors, AH Andrews, RW Blowey, H Boyd, RG Eddy, 1st Ed, Blackwell Science Ltd, Oxford,
- Huhn JC, Nelson DR, Constable PD, 1998. Prokinetic properties of erythromycin lactobionate in cattle. *Proc XXth WBC*, Sidney, Australia, pp: 177- 181.
- Itoh Z, 1997. Motilin and clinical application. *Peptides*, 18, 593-608.

- Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K, 1984. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol*, 247, 688-94.
- Lohmann K, Roussel A, DVM, Cohen N, Boothe D, Rakestraw P, Walker M, 2000. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 310-315.
- Marshall TS, 2009. Abomasal Ulceration and tympani of calves. *Vet. Clin. Food Anim*, 25, 209-220.
- Marshall TS, Constable PD, Cronchik S, 2005. Determination of abomasal emptying rate in suckling calves by use of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption. *Am Vet Res*, 66, 364-374.
- Nappert G, Lattimer JC, 2001. Comparison of abomasal emptying in neonatal calves with a nuclear scintigraphic procedure. *Can J Vet Res*, 65, 50-4.
- Niederberger MD, Hirsbrunner G, Steiner A, Brechbühl M and Meylan M, 2010. In vitro effects of bethanecol on abomasal and duodenal smooth muscle preparations from dairy cows with left displacement of the abomasum and from healthy dairy cows. *Vet J*, 184, 88-94.
- Nouri M, Hajikolaee MR, Constable PD, Omid A, 2008. Effect of erythromycin and gentamicin on abomasal emptying rate in suckling calves. *J Vet Intern Med*, 22, 196-201.
- Omura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, 1987. Macrolides with gastro-intestinal motor stimulating activity. *J Med Chem*, 30, 1941-1943.
- Roussel AJ, Brumbaugh GW, Waldron RC, Baired AN, 1994. Abomasal and duodenal motility in yearling cattle after administration of prokinetic drugs. *Am J Vet Res*, 5, 111-115.
- Schear S, Herrli-Gygi M, Kosmeas N, Steiner A, 2005. Characteristics of Acetaminophen Absorption in Healthy Unweaned Calves as an Indirect Measurement of the Oroduodenal Transit Rate of Liquid Meals. *J Vet Med A*, 52, 325-32.
- Sen I, Altunok V, Ok M, Coskun A, Constable PD, 2009. Efficacy of oral rehydration therapy solutions containing sodium bicarbonate or sodium acetate for treatment of calves with naturally acquired diarrhea, moderate dehydration, and strong ion acidosis. *J Am Vet Med Assoc*, 234, 926-34.
- Sen I, Constable PD, Marshall TS, 2006a. Effect of milk replacer temperature on abomasal emptying rate in suckling Holstein-Frisian calves. *WBC*, Nice, France.
- Sen I, Constable PD, Marshall TS, 2006b. Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomasal emptying rate in calves. *Am J Vet Res*, 67, 1377-84.
- Smith MA, Edwards GB, Dallap BL, Cripps PJ, Proudman CJ, 2005. Evaluation of the clinical efficacy of prokinetic drugs in the management of post-operative ileus: can retrospective data help us. *The Veterinary Journal*, 170, 230-236.
- Steiner A, 2003. Modifiers of gastrointestinal motility of cattle. *Vet Clin Food Anim*, 19, 647-660.
- Steiner A, Meylan M, Eicher R, 1999. New aspects on the etiopathogenesis and treatment of cecal dilatation/dislocation in cows-a review. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 141, 419-22.

- Steiner A, Roussel AJ, 1995. Drugs coordinating and restoring gastrointestinal motility and their effect on selected hypodynamic gastrointestinal disorders in horses and cattle. *Zentralbl Veterinarmed A*, 42, 613-631.
- Steiner A, Roussel AJ, Martig J, 1995. Effect of bethanechol, neostigmine, metoclopramide, and propranolol on myoelectric activity of the ileocolonic area in cows. *American Journal of Veterinary Research*, 56, 1081-1086.
- Van Metre DC, Callan RJ, Holt Tn, Garry FB, 2005. Abdominal emergencies in cattle. *Vet Clin North Am, Food Animal Pract*, 21:655-696.
- Wittek T, Tischer K, Gieseler T, Fürll M, Constable PD, 2008. 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. *J Am Vet Med Assoc*, 232, 418-23.