

Süt Sığırlarında Geçirgen Bağırsak Sendromu: Geleneksel Derleme

Leaky Gut Syndrome in Dairy Cattle: Traditional Review

 Elif Zeynep OĞUZ^a,  Fatma KARAKAŞ OĞUZ^a

^aBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD, Burdur, Türkiye

ÖZET Süt sığırlarında ketozis, asidoz gibi verimliliği olumsuz etkileyen çeşitli stres faktörleri vardır. Bu faktörler, geçirgen bağırsak sendromuna neden olabilmektedir. Bağırsak, karmaşık ve sürekli değişen ortamı kalıcı olarak algılayan, işleyen ve ona tepki veren bir duyu organıdır. Bağırsak bir bariyer ve endokrin organ olmasının yanı sıra birincil lenfoid organdır. İntestinal sistem zararlı etkenlere karşı bariyer görevi görürken, besin maddelerinin ve diğer bileşiklerin seçici emilimini içeren birçok hayati fonksiyona sahiptir. Bağırsak duvarını koruyan fiziksel ve kimyasal olmak üzere 2 tür bariyer vardır. Fiziksel bariyerler, bağırsak mukozasını kaplayan goblet hücreleri tarafından salgılanan viskoz bir mukustan oluşur. Kimyasal bariyer ise bu mukus tabakası içerisinde bulunur. Mukus tabakası içinde, epitelde paneth hücreleri tarafından üretilen antimikrobiyal peptidler ve rejenera adacık kaynaklı 3 (Reg3) molekülü bulunur. Kimyasal bariyer molekülleri, bağırsak mikroorganizmalarının parçalanmasını ve bağırsak duvarına nüfuz etmesini engellemek için çalışır. Bağırsak yüzeyinde bariyer görevi gören başka faktörler de vardır. Bunlar, mukoza yüzeyindeki sıkı bağlantı odaklarını oluşturan fosfolipidler, proteinler ve lenfositlerin de dâhil olduğu bağırsak immün sistemi ve bağırsak mikrobiyotasıdır. Bağırsak bariyerinin bozulmasıyla birlikte lipopolisakkaridlerin kana geçmesi istenmeyen sonuçlara sebep olmaktadır. Bu stres faktörlerini önlemede besleme ön plana çıkmaktadır. Bu derlemede, geçirgen bağırsak sendromu ve bu sendroma sebep olan etkenleri önlemeye dair bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT Various stress factors adversely affect productivity, such as ketosis and acidosis in dairy cattle. These factors can cause leaky gut syndrome. The gut is a sensory organ that permanently perceives, processes and responds to the complex and ever-changing environment. In addition to being a barrier and endocrine organ, the intestine is the primary lymphoid organ. While the intestinal tract acts as a barrier against harmful agents, it has many vital functions, including selective absorption of nutrients and other compounds. Two types of barriers, physical and chemical, protect the intestinal wall. Physical barriers consist of a viscous mucus secreted by the goblet cells lining the intestinal mucosa. The chemical barrier is found in this mucus layer. Within the mucus layer are antimicrobial peptides produced by paneth cells in the epithelium and 3 (Reg3) molecules from regenerated islets. Chemical barrier molecules prevent intestinal microorganisms from breaking down and penetrating the intestinal wall. Other factors act as a barrier on the intestinal surface. These are the intestinal immune system and microbiota, including the phospholipids, proteins and lymphocytes forming tight junctional foci on the mucosal surface. With the deterioration of the intestinal barrier, the passage of lipopolysaccharides into the blood causes undesirable results. Nutrition comes to the fore in preventing these stress factors. This review aims to give information about leaky gut syndrome and the prevention of factors causing it.

Anahtar Kelimeler: Stres faktörleri; besleme; geçirgen bağırsak sendromu; süt sığırı

Keywords: Stress factors; nutrition; leaky gut syndrome; dairy cattle

Bir ineğin yaşamında sıcaklık stresi, ketozis, asidoz ve yem kısıtlaması gibi verimi olumsuz etkileyen çeşitli stres faktörleri vardır.¹ Belirtilen hastalıkların farklı kökenleri olmasına rağmen aralarındaki ortak nokta, artan inflamatuvar üretimidir. Yapılan çalışmalar, bağırsakta üretilen lipopolisakkaridin (LPS) bu durumlara sebep olduğunu göstermektedir. Bu sebepten dolayı hayvan

sağlığını ve refahını izlemek ve beslenme ile ilgili herhangi bir müdahalenin hayvan performansı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için gastrointestinal (GI) sistem işlevinin tanımlanması çok önemlidir.²

Geçirgen bağırsak sendromu, fiziksel stres faktörleri, bağırsağa kan akışının azalması, inflamatuvar hastalıklar ve patojenik enfeksiyonlar

Correspondence: Elif Zeynep OĞUZ

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD, Burdur, Türkiye

E-mail: elifzeynep5023@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 22 Sep 2022

Received in revised form: 07 Mar 2023

Accepted: 09 Mar 2023

Available online: 20 Mar 2023

2146-8850 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gibi farklı sebeplerden ortaya çıkan bir sorundur. Normal şartlarda bağırsakta bulunan sıkı bağlar, sadece sindirilmiş besin maddeleri, mineral ve vitaminlerin geçişine izin verir. Bu sıkı bağların açılmasıyla geçirgen bağırsak sendromu olarak tanımlanan durum ortaya çıkmaktadır. Sıkı bağların açılmasıyla birlikte toksinler, mikroorganizmalar, sindirilmemiş yem parçaları gibi istenmeyen maddelerin geçişine imkân sağlanmış olmaktadır. Bağırsak bariyerinin tehlikeye girmesiyle beraber mikrobiyal toksinler ve patojenlerin de içinde bulunduğu zararlı lümen içeriğine karşı artık koruma sağlayamaması sonucunda hastalıklar ortaya çıkmaktadır.³ Bu derlemede, geçirgen bağırsak sendromu ve bu sendroma sebep olan etkenleri önlemeye dair bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

GEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMUNUN OLUŞUM MEKANİZMASI

Serbest radikallerden reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] ve reaktif nitrojen türleri [reactive nitrogen species (RNS)] normal hücre metabolizmaları tarafından üretilir. Serbest radikaller lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler gibi makro molekülleri etkileyerek oksidatif hasara neden olabilen, reaktif kimyasal ürünlerdir.

Oksidatif stres hastalıklarda hücrel ve moleküler doku hasarı oluşum mekanizmalarının bir parçasıdır. Normal koşullarda oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasıyla birlikte lipid peroksidasyonu ve serbest radikal/reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkması sonucu organizmada hücrel hasar oluşumudur. Oksidatif strese karşı organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişerek fonksiyonlar önemli oranda aksar. Pek çok hastalığın patogeneğinde kritik bir öneme sahip olduğundan hastalığın şiddeti artar.⁴

Normal oksidatif hücrel metabolizmanın bir yan ürünü olan ROS'un ve RNS'nin z gibi bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronla oldukça reaktiftir. Savunma mekanizmalarını barındıran yüksek ROS/RNS seviyeleri, hücrel redoks potansiyelinde

bozulmalara yol açar.⁵ Bu durum, hücrel bileşenlere (proteinler, DNA ve zarlar gibi) zarar verebilir, enzim fonksiyonlarını değiştirebilir ve ayrıca bir dizi hastalığa yol açan sinyal molekülleri olarak hareket edebilir. GI sistem önemli bir ROS kaynağıdır.⁶ Normal şartlardaki üretimin yanında, özellikle hastalıklı bir durumdaki bağırsak mikroorganizmaları ROS üretir. Oksidatif stres, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gastroduodenal ülserler ve GI maligniteleri gibi çeşitli patofizyolojik bağırsak hastalıklarından sorumludur.⁷

Bağırsak lümeni, dokulardan mukozal bariyer adı verilen tek bir hücre tabakası ile ayrılır ve kan damarlarıyla besin madde alışverişine yardımcı olur. Bu hücrelerin hücre dışı boşluğunun sıkı bağlantılar ile kapatılması, seçici geçirgenliğe izin verir ve çoğu büyük molekül ve patojenin girişini engeller.⁸ Oksidatif stres gibi çeşitli patofizyolojik koşullar, bu epitel bariyerin geçirgenliğinin artmasıyla sonuçlanabilir veya onu "sızdıran" hâle getirebilir. Bu durumda, patojenlerin onların endotoksinlerinin ve LPS gibi diğer antijenlerin kan dolaşımına translokasyonunu kolaylaştırabilir. Aynı zamanda enterik sinirlere ve bağışıklık hücrelerine erişmelerini sağlayabilir.⁹ Özellikle yararlı anaerobların yoğunluğunun azalmasıyla birlikte fakültatif anaerobik fırsatçı patojenlerin artması sonucunda bağırsak mikrobiyal dengesinde bir dengesizlik oluşur. "Geçirgen bağırsak sendromu", GI inflamasyonları, otoimmünite, metabolik sendromlar, nörodejeneratif ve bulaşıcı hastalıklar gibi istenmeyen durumlara yol açar.⁷

GEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMUNUN OLUŞUMUNA ETKİ EDEN ETMENLER

Çiftlik hayvanlarının yaşadığı birden fazla durum, geçirgen bağırsak sendromuna neden olma potansiyeline sahiptir.¹⁰ GI sistem bariyer fonksiyonunun tehlikeye girdiği bu durumlar arasında sütten kesme, sıcaklık stresi ve rumen asidozu yer alır.¹¹⁻¹⁸ Bunlara ek olarak azaltılmış yem tüketimi de çiftlik hayvanlarında bağırsak bariyer bütünlüğüne zarar verir.^{15,19}

Sıcaklık stresi, dünyanın pek çok bölgesinde özellikle sıcak iklimlerde veya yaz aylarında süt

sığırlarının performans ve verimlilik özelliklerini olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür.²⁰ Sıcaklık stresi sırasında, ısıyı dağıtmak için kan akışı iç organlardan çevreye yönlendirilir ve bu durum bağırsak hipoksisine yol açar.²¹ Enterositler, hipoksiye ve besin kısıtlamasına özellikle duyarlıdır. Bu durum, adozin trifosfat tükenmesine ve oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır.² Oksidatif stresin artması sıkı bağların gevşemesine ve sonuçta bağırsak bariyer fonksiyonunu azaltan büyük morfolojik değişikliklere katkıda bulunur.¹⁵ Bu da lümen içeriğinin portal ve sistemik kana geçişinin artmasına neden olur.^{15,22}

Bir endotoksin olan LPS, gram-negatif bakterilerin dış zarına gömülü, lümen içeriğinde bol ve üretken olan bir glikolipittir ve birçok türde iyi karakterize edilmiş güçlü bir bağışıklık uyarıcısıdır.² LPS bağırsak bariyer fonksiyonun bozulması ile kana geçmektedir.²³ LPS bağlayıcı protein (LBP) doğuştan gelen bağışıklık sisteminde görev almaktadır. LPS, LPS'nin amfipatik lipid A kısmına bağlanarak, LPS monomerizasyon sürecini kolaylaştırır. Bağışıklık sistemi aktivasyonu, LBP ve LPS kompleksinin, CD14 (başkalaşım kümesi 14) ve Toll benzeri reseptör 4 ile birlikte LPS'yi uzaklaştırma ve detoksifikasyonu ile başlar. Bu nedenle LBP, LPS infiltrasyonu için bir biyobelirteç olarak kullanılır.²⁴ Sıcaklık stresi sırasında kan dolaşımında endotoksin infiltrasyonunun gerçekleştiği bildirilmiştir.²⁵ Bu durumun, sıcak çarpması hastaları arasında yaygın olduğu bildirilmiştir.²⁶ Bağırsak bakteri sayısındaki azalma veya plazma LPS'leri nötralizasyonunun sıcaklık stresi patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür.² İneklerde LPS/endotoksemisinin daha yüksek insülin sirkülasyonu sergilediği bulunmuştur. Yem tüketiminin azalması ve inflamatuvar biyobelirteçler, sıcaklık stresi altındaki ineklerde artan geçirgen bağırsağın göstergesidir. Bu nedenle geçirgen bağırsak sendromuyla birlikte artan LPS, besin madde dağılımını önemli ölçüde değiştirebilir.²³

Yem kısıtlaması ve hayvancılıktaki bazı uygulamalar (örneğin sıcaklık stresi, sütten kesme, ulaşım, aşırı kalabalık, kısıtlama, sosyal izolasyon/karıştırma) ile ilişkili stres, hayvancılıkta sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve GI sistemdeki geçirgenliğin artmasıyla ilişkilidir.^{27,28} Yapılan bir

çalışmada, ad libitum yem tüketiminin %40'ı ile beslenen ineklerde bağırsak sağlığının azaldığını gösteren, bağırsak geçirgenlik belirteci krom etilen diammin tetraasetikasinin artmış görünümünün yanı sıra ileum villus yüksekliğinin ve kript derinliğinin kısaldığı görülmüştür. Kortikotropin salma faktörü [corticotropin releasing factor (CRF)] sisteminin stres kaynaklı geçirgen bağırsakta yer alan mekanizma olabileceği gösterilmiştir. CRF ürokortin (1, 2 ve 3) ve bunların G-protein çifti reseptörleri CRF1 ve CRF2 dâhil olmak üzere CRF sinyal ailesinin diğer üyeleri, iyon, su ve mukus sekresyonu ve emilimindeki değişimlerin yanı sıra iltihaplanma, değişmiş bağırsak hareketliliği ve geçirgenliği dâhil olmak üzere strese bağlı bağırsak değişikliklerinin ana sebepleri olarak tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin büyük ölçüde bağırsak mast hücreleri tarafından düzenlendiği görülmektedir. Mast hücreleri, hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklığın önemli araçlarıdır. Mast hücreleri, duygusal stres ile bağırsak disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabilecek olan CRF1 ve CRF2 nöropeptidleri için reseptörleri eksprese eder. Ayrıca mast hücreleri, aktivasyon üzerine, esas olarak degranülasyon yoluyla salınan çeşitli proinflamatuvar mediyatörleri (yani interferon gama ve tümör nekrozis faktör alfa) sentezler. Aşırı mast hücre degranülasyonu, farklı bağırsak inflamatuvar bozukluklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar.²

Artan yem kısıtlaması, dolaşımdaki akut faz protein seviyelerini artırmış, bağırsak villus morfolojisini değiştirmiştir. Bunlara ek olarak da bağırsak geçirgenliğini etkilediği ve inflamasyonun biyobelirteçlerini artırdığı sonucuna varılmıştır.¹⁰

İneklerde doğumu takiben inflamatuvar belirteçlerin arttığı rapor edilmiştir. Muhtemelen buzağılamayı takip eden inflamatuvar durum normal besin maddesi dağılımını bozar ve üretkenliğe zarar verir.²⁹ Yalnızca ketozis tanısı konan ve başka hiçbir sağlık sorunu olmayan ineklerde inflamatuvar belirteçlerin arttığı bildirilmiştir. Sağlıklı ineklerle karşılaştırıldığında, ketotik inekler buzağılamadan önce dolaşımdaki LPS, LBP, serum amiloid A ve haptoglobulin gibi doğum sonrası akut faz proteinlerini de arttığı bildirilmiştir.³⁰ Bununla birlikte görünüşte sağlıklı inekler bile doğum sonrası bir dereceye kadar

iltihaplanma yaşarlar.³¹ İnflamatuar yanıtın büyüklüğü ve kalıcılığı, geçiş dönemi inek performansını etkiler.³² Endotoksin çeşitli yerlerden kaynaklanabilir ve geçiş dönemindeki süt ineklerinde bariz kaynaklar arasında uterus (metritis) ve meme bezi (mastitis) bulunur. Bu süre zarfında ortaya çıkan tepkilerin (rumen asidozu, azalan yem tüketimi ve psikolojik stres) bağırsak bariyer fonksiyonunu tehlikeye atabileceğinden, bağırsak aşırı geçirgenliğinin süt ineklerinde periparturient inflamasyondan da sorumlu olabileceği düşünülmüştür.²

Daha önce de belirtildiği gibi geçiş dönemini başarıyla tamamlayan ineklerde bile hafif inflamasyon gözlenir, bu da bir miktar inflamasyonun inek sağlığında önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür.² Önceki raporlar endojen inflamasyonu bloke etmenin [steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (nonsteroidal anti-inflammatory drug “NSAID”) uygulanması yoluyla] olumsuz sonuçlarının (örneğin ateş, ölü doğum, plasenta tutulması, metritis) görülme sıklığını artırmabileceğini ve verimi azaltabileceğini göstermiştir.³³ Bağırsak geçirgenliğinin artması süt ineklerinde doğum öncesi iltihaplanmaya da sebep olabilir. Bu süre zarfında ortaya çıkan tepkiler (rumen asidozu, azalan yem alımı ve psikolojik stres) bağırsak bariyer fonksiyonunu tehlikeye atabilir.²

Geçiş dönemindeki bir süt ineği, buzağılama sonrası yüksek kaba yem içeren rasyondan yüksek konsantrasyonlu yem içeren rasyona geçiş yapar.² Fermente olabilen karbonhidratlardaki artışlar ve kuru madde tüketimi, kısa zincirli yağ asitleri ve laktik asit oluşumunu uyardığı için bu rumen asidozunu başlatma potansiyeline sahiptir.³⁴ Rumen asidozu, kuru madde tüketiminin azalması, süt veriminin azalması, süt yağı depresyonu, laminitis ve karaciğer apseleri gibi sağlık sorunları eşlik ettiği ve potansiyel olarak da ölüm ile sonuçlanabilecek bir sorundur.³⁵ Rumen asidozunu ve sağlık bozukluklarının gelişimini birbirine bağlayan mekanizmalar tam olarak açık değildir. Ancak yapılan çalışmalar epitel hasarı ile ilişkili inflamasyonun ve buna bağlı LPS geçişinin, rumen asidozuyla bağlantılı üretim kayıplarından kısmen sorumlu olduğunu göstermiştir.¹⁷ Birçok hipotez LPS geçişinin

doğrudan rumen epitelinde gerçekleştiğini varsaymasına rağmen diğerleri arka bağırsakta LPS geçişinin potansiyel bir periferik inflamasyon kaynağı olduğuna işaret etmektedir.^{18,36,37} Rumen asidozu, yonca peletleri veya yüksek taneli rasyonlar kullanılarak uyarıldığında, periferik inflamasyonun artması, rumen asidik koşullarının benzer takviyeli gruptan bağımsız olarak yalnızca yüksek taneli grupta gözlenmiştir. Aynı zamanda arka bağırsağın da nişasta akışını artırdığı ve bu nedenle, potansiyel olarak arka bağırsak asidozuna neden olduğu bildirilmiştir.² Doğumdan sonra dışkı pH'sinde en büyük düşüşe sahip ineklerin daha az yem tükettiğini, daha az süt ürettiğini, daha büyük bir akut faz protein yanıtına sahip olduğunu ve doğumdan sonra dışkı pH'sinde hafif bir düşüş olan ineklere kıyasla esterleşmemiş yağ asiti ve beta hidroksi bütirik asit arttığını bildirilmiştir.²

Aspirin (asetilsalisilik asit), laboratuvar hayvanları ve insanlarda artan bağırsak geçirgenliğine ve sıkı bağlantı hasarına yol açar. Mukozal hasara neden olduğu bilinen ve sızdıran bağırsağı başlatmak için bir model olarak kullanılan aspirin, NSAID bir ilaçtır.³⁸ Aspirin, siklooksijenaz [cyclooxygenase (COX)-1] ve COX-2 izoenzimlerinin aktif bölgesine kovalent olarak bağlanır.³⁹ COX, araşidonik asitten prostaglandin üretimi için kullanılır. Prostaglandinler, ağrı ve iltihaplanma ile ilişkili olmasının yanı sıra koruyucu mukus üretimini indükler ve mukozal onarım sağlar.⁴⁰ İnsanlarda aspirinin sık veya yoğun kullanımının GI sistem bariyer işlev bozukluğuna ve ülserasyona neden olduğu bilinmektedir.^{38,39,41} GI sistem disfonksiyonu ve ülserasyon, inflamasyon tarafından işaret edilen bir bağışıklık tepkisine neden olur. Bu nedenle NSAID'lerin kullanımı sonunda ince bağırsak iltihabına ve buna bağlı kan ve protein kaybına neden olabilir.⁴² Aspirin sığırlarda yaygın analjezik olarak kullanılır; önerilen maksimum doz, 24 saatlik et ve süt bırakma dönemiyle birlikte her 12 saatte bir 100 mg/kg'dır.⁴³ Briggs ve ark., süt sığırlarına 2 doz 100 mg/kg aspirini 12 saat arayla uygulamışlardır. İdrarla atılan Cr miktarı, Cr'nin absorpsiyon ve eliminasyon kinetiğine dayalı olarak büyük miktarda GI sistem bariyeri disfonksiyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir.³⁹

GEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMUNU ÖNLEMENE YÖNELİK BESLEME YAKLAŞIMLARI

Besleme dengesinin yanı sıra rasyon bağışıklığı, bağırsak mikrobiyotası gelişimini ve nöroendokrin süreçleri kontrol eder.⁴⁴ Rasyon bileşenleri birden fazla sisteme sinyal görevi görür ve bu sinyaller süt ineği sağlığını ve performansını etkiler.⁴⁵

BİKARBONAT

Yaz aylarında artan sıcaklık sonucunda oluşan asidoz, bağırsak sorunlarını şiddetlendirebilir. Bu, kandaki karbondioksiti azaltan ve kanda 1:20 bikarbonat/karbondioksit oranını korumak için böbreğin bikarbonat salgılama ihtiyacını artıran artan solunum hızı ile açıklanabilir. Böbrek tarafından artan bikarbonat salgılanması, tükürükte rumen pH'yi tamponlamak için kullanılabilir miktarı azaltır. Ek olarak azalan yem tüketimi, tükürük üretiminin önemli bir uyarıcısı olan geviş getirme süresinin azalmasına neden olur. Bu nedenle sıcaklık stresi altındaki sığırların, rumen asidozuna karşı artan duyarlılığı, rasyon bikarbonat takviyesi ile önenebilir.⁴⁶

GLUTAMİN

Glutamin, amonyak ve glutamattan oluşabileceği için şartlı olarak esansiyel olmayan bir amino asittir. Bağırsak hücreleri için birincil enerji kaynağıdır.⁴⁷ Caroprese ve ark. tarafından yapılan bir araştırma, sıcaklık stresi altında glutamin takviyesinin süt, yağ, protein ve kazein verimini iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca gözlenen düşük somatik hücre sayısından sorumlu olan hücre aracılı bağışıklık tepkisinde iyileşme gözlenmiş ve bu bilgi sonucunda mastitisin hafifletilmesinde glutaminin bir rolünün olabileceği bildirilmiştir.⁴⁸

ÇİNKO

Rasyonda çinko, normal bağırsak bariyer işlevi için gereklidir ve takviye çinko, çeşitli hayvan modellerinde ve artan bağırsak geçirgenliği ile karakterize insan hastalıklarında faydalıdır. Yapılan çalışmalar sıcaklık stresi altında büyüyen domuzlarda çinko kullanımının sıcaklık stresinin bağırsak bütünlüğü üzerindeki etkilerini kısmen

hafifletebileceğini göstermiştir.¹ Çinkonun bağırsak bütünlüğünü iyileştirdiği mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Bununla beraber sıkı bağlantı proteinlerini artırarak düzenlediği, metalloproteinlerin uyarılması yoluyla antioksidan olarak bir rol oynadığı ve artan antimikrobiyal maddelerin β-defensinler olarak ekspresyonunu sağladığı bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

ANTIOKSIDANLAR

Oksidatif stres ince bağırsakta hipoksiye ve serbest radikal üretimine yol açar.²¹ Antioksidanlar, serbest radikalleri temizleyen ve böylece oksidatif hasarı önleyen/azaltan bileşiklerdir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz, katalaz, hücresel oksidan ve antioksidan fonksiyonların sürdürülmesinde önemli roller oynayan yüksek moleküler ağırlıklı antioksidan enzimlerden bazılarıdır.⁵² Ayrıca bağırsak iltihabı, antioksidan kapasite kaybına yol açar.⁵³ Bu nedenle selenyum ve A, E ve C vitaminleri gibi antioksidan takviyesi oksidatif stresi potansiyel olarak azaltabilmektedir.⁴⁶

A vitamini, mukozal hasarın etkilerini azaltabilir.⁵⁴ A vitamini eksikliği, bağırsakta bağışıklık ve bütünlük üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir.⁵⁵ Rasyonda A vitamini, sıcaklık stresi sırasında etlik piliçlerde canlı ağırlık artışını ve yemden yararlanma oranını artırma potansiyeline sahiptir. Bu etki A vitamini çinko ile birleştirildiğinde daha da artırmıştır.⁵⁶

E vitamini yağda çözünür ve zarlarda mevcut olduğundan zincirleme reaksiyonu ve lipid oksidasyonunu önleyerek, hücresel membran bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar.⁵² E vitamini takviyesi, bağırsak bakteriyel geçişini azaltmış ve radyasyona bağlı bağırsak hasarında korunmayı artırmıştır.⁵⁷ Bu takviye ayrıca A vitamini serum konsantrasyonlarını artırır. Bu durum, E vitamininin vitamin düzeyi üzerinde koruyucu bir rolü olduğunu düşündürür.⁵⁸ Sıcaklık stresi altında C ve E vitamini ile takviye edilmiş Japon bıldırcınlarında da gelişmiş üretim performansı göstermiştir. Sıcaklık stresine maruz kalan çeşitli çiftlik hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada, E vitamini ve Se takviyesi araştırıldı ve domuzlar için genellikle rasyona önerilenlerden daha yüksek Se (1,0 ppm) ve

E vitamininin (200 IU kg¹) bağırsak sızıntısını azalttığı bildirildi.⁵²

C vitamininin, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda ve sıcaklık stresi altındaki süt veren ineklerde azaldığı bildirilmiştir. Takviye edilen C vitamini, sıcaklık stresi altında tokoferoksil radikallerini aktif E vitamini formuna indirgeyerek olumlu etkiler göstermiştir.^{53,58}

Selenyum, hücrede önemli bir serbest radikalleri azaltıcı bir sistem olan glutasyon peroksidaz gibi selenoproteinlerin bir parçasıdır. Selenoproteinler ayrıca hücre büyümesinde de önemli bir rol oynar. Çünkü eksiklik, yüksek enterosit devir hızı nedeniyle bağırsak bütünlüğü ile ilgili olabilecek DNA hasarı ve zayıf hücre döngüsü kontrolü ile bağlantılıdır. İnce bağırsak hasarı ile karakterize çölyak hastalığı olan hastalarda, selenyum eksikliği, ROS'un artmasına ve inflamasyona yol açabilen zayıf emilim nedeniyle bir risk faktörüdür. Selenyum takviyesi, lipid peroksidasyonunu ve bağırsak mukozasında epitel hasarını azaltma ve bakteriyel geçişi önleme potansiyeline sahiptir. Sıcaklık stresi altında selenyum enjekte edilen koyunlar, kontrol grubuna kıyasla daha az canlı ağırlık kaybı görülmüştür.⁵⁹

Yukarıda sıralanan antioksidan bileşiklerin birçoğu, kendi aralarında veya çinko gibi minerallerle sinerjik etkilere sahiptir.⁵⁸ Geviş getiren hayvanlarda bu konuya yönelik yem katkı maddesinin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.⁴⁶

KROM

Krom, insülinin glikoz, lipid ve protein metabolizması üzerindeki etkisini kolaylaştıran inorganik bir besin maddesidir. Sıcaklık stresi altında glikoz kullanımı baskın olduğundan, krom takviyesi sıcaklık stresine maruz kalan hayvanlarda termal toleransı veya üretimi iyileştirebilir.⁴⁶ Bununla birlikte sıcaklık stresi altında krom takviyesinin bir etkisi de yem alımındaki artıştır.⁶⁰ Bu durum, sıcaklık stresinin olumsuz sonuçlarını iyileştirmenin nasıl görüldüğünün önemli bir yönü olabilir.⁴⁶

FERMENTASYON DEĞİŞTİRİCİLER

Sıcaklık stresi altındaki ineğin glikoz ihtiyacı arttığı için rumen propiyonat üretimini güvenli bir şekilde artması için uygun bir rasyon hazırlanmalıdır. Ek

tahıl veya yemin işlenmesi propiyonat üretimini artırabilmesine rağmen bu yöntemler rumen pH'yi de düşürebilir ve sıcaklık stresi altındaki inekler, çeşitli nedenlerle zaten rumen asidozuna eğilimlidir. Sonuç olarak monensin ve diğer iyonoforlar gibi takviyeler, emilim sonrası karbonhidrat durumunu artırmanın etkili bir yöntemidir. Rumensin takviyesi ile beslemenin aslında öğün sıklığını artırarak rumen pH'yi artırdığını göstermektedir.⁴⁶ Ancak Avrupa Birliğinde 1 Ocak 2006 yılında Türkiye de ise 21 Ocak 2006 26056 sayılı kanun ve 3 Mayıs 2007 26511 sayılı kanun ile antibiyotik büyüme faktörlerinin tümü yasaklanmıştır.⁶¹

BETAİN

Trimetilglisin olarak da bilinen betain, sodyum potasyum pompa aktivitesini azaltarak ozmotik strese karşı koruma potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda sıcaklık stresi altındaki hayvanlarda çeşitli faydalı etkiler gösterebilen bir ozmotik basıncı düzenleyici ve metil donörüdür.⁶² Betain takviyesi hem sağlıklı hem de koksidiyozla enfekte olmuş kanatlılarda bağırsak bütünlüğünü iyileştirir.⁶³ Betain, tavşanlarda sıcaklık stresinin kilo alımı, bağırsaklık ve vücut ısısı endeksleri üzerindeki etkilerini iyileştirmiştir.⁶⁴ Betain takviye edilen termonötral orta laktasyondaki süt ineklerinde, süt veriminde artış, süt protein yüzdesinde düşüş ve süt yağ asidi profilinde değişiklik yaşanmıştır.⁶⁵ Sıcaklık stresi altındaki domuzların rasyonlarına betain takviyesinin (%0,125) ileumda geçirgenliği ve bağırsak geçirgenliğindeki artışı azalttığı bildirilmiştir.⁶⁶ Bitirme dönemi Ross-308 piliçlerde betain takviyesinin etkilerini araştırılmış ve betain (%0,1) takviyesinin sıcaklık stresinin bazı olumsuz etkilerini hafiflettiğini, bağırsak bariyer fonksiyonunu ve bağırsak sağlığını iyileştirdiği ortaya konmuştur.⁶⁷

BESLEME YÖNTEMLERİ İLE SICAK STRESİNİN ÖNLENMESİ

Besleme, sıcaklık stresini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Rasyon formülasyonu ve besleme programlarındaki değişiklikler, süt inekleri üzerindeki sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini azaltmaya yardımcı olabilir.²⁰ Sıcaklık stresi altında, süt ineklerinde yem tüketiminde önemli bir azalma

ve alınan enerjinin laktasyon dönemindeki gereksinimini karşılayamadığı için negatif enerji dengesi ile sonuçlanır. Bu soruna geleneksel yaklaşım, enerji açığını iyileştirmek ve termojenezi azaltmak için rasyona yağ takviyesidir.⁶⁸ Laktasyondaki süt ineklerinin rasyonuna yağ ilavesi yaygın bir uygulamadır. Daha yüksek enerji yoğunluğu ve yüksek yağ içeren rasyonların ısı artışı azaltma potansiyeli, özellikle sıcak havalarda faydalı olabilir. Sıcak ortamda ineklerin protein ihtiyacı arttığı ve kuru madde alımı azaldığı için yaz aylarında laktasyondaki ineklere verilen protein her zaman yeterli olmamaktadır.^{20,69} Bu nedenle rasyonların enerji ve baypas protein içeriklerinin artırılması, süt ineklerinin sıcak ortamda performanslarının sürdürülebilmesi için önemlidir.²⁰

SONUÇ

Hayvan sağlığını ve refahını korumak için yeterli bir GI bariyer gereklidir. Geviş getiren hayvanlarda, bağırsak epitelyal bariyer işlevinin bozulması hastalıklara karşı duyarlılığı ve mortaliteyi artırır. Aynı zamanda yaşamı boyunca verimliliği olumsuz etkiler. Araştırmalar, geçiş döneminde sıcaklık stresine maruz kalmanın veya yem tüketiminin kısıtlanmasının bağırsak geçirgenliğini tetiklediğini, LPS alımına sebep olduğunu, bunun sonucunda da insülin uyarımının meydana gelmesiyle glikoz ve yağ metabolizmasını etkileyen sistematik inflamasyona yol açtığını bildiriyor.

Rasyonun besin madde içeriği süt ineği sağlığını, performansını etkilemesinin yanı sıra

bağışıklığı, bağırsak mikroflora gelişimini ve nöroendokrin süreçleri kontrol eder. Süt ineğinin çeşitli fizyolojik ve çevresel zorluklara verdiği tepkileri kontrol etme yollarının başında bunlara yönelik besleme yöntemleri ve yem katkı maddeleri bulunmaktadır. Yapılan literatür taramaları sonucunda bu konudaki yapılan çalışmaların yetersiz kaldığı ve bu konu üzerinde daha çok çalışma yapılması gerektiği görülmüştür.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Fatma Karakaş Oğuz, Elif Zeynep Oğuz; **Tasarım:** Elif Zeynep Oğuz; **Denetleme/Danışmanlık:** Fatma Karakaş Oğuz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Elif Zeynep Oğuz; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Karakaş Oğuz, Elif Zeynep Oğuz; **Kaynak Taraması:** Elif Zeynep Oğuz; **Makalenin Yazımı:** Elif Zeynep Oğuz; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Karakaş Oğuz.

KAYNAKLAR

1. Sanz-Fernandez MV, Stoakes SK, Johnson JS, Abuajamieh M, Seibert JT, Pearce SC, et al. Heat Stress: What's the Gut Got To Do With It? Herd Health and Nutrition Conferences. 2015. [\[Link\]](#)
2. Rodriguez-Jimenez S, Horst EA, Mayorga EJ, Kvidera SK, Abeyta MA, Goetz BM, et al. The what, why, and physiologic cost of leaky gut syndrome. American Association of Bovine Practitioners Proceedings of the Annual Conference. 2019;165-71. [\[Link\]](#)
3. Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the "Leaky Gut" in Health and Disease. *J Equine Vet Sci.* 2017;52:10-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri [Oxidative stress in veterinary medicine and effects in some important diseases]. *Avkae Derg.* 2013;3(1):69-75. [\[Link\]](#)
5. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1245049. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev.* 2014;94(2):329-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Dam B, Misra, Banerjee S. Role of Gut Microbiota in Combating Oxidative Stress. In: Chakraborti S, Chakraborti T, Chattopadhyay D, Shaha C, eds. *Oxidative Stress in Microbial Diseases.* 1st ed. Singapore: Springer; 2019. p.45-9. [\[Link\]](#)
8. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1075-83. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
9. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008;8(4):274-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Kvidera SK, Dickson MJ, Abuajamieh M, Snider DB, Fernandez MVS, Johnson JS, et al. Intentionally induced intestinal barrier dysfunction causes inflammation, affects metabolism, and reduces productivity in lactating Holstein cows. *J Dairy Sci.* 2017;100(5):4113-27. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Boudry G, Péron V, Le Huërou-Luron I, Lallès JP, Sève B. Weaning induces both transient and long-lasting modifications of absorptive, secretory, and barrier properties of piglet intestine. *J Nutr.* 2004;134(9):2256-62. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Moeser AJ, Klok CV, Ryan KA, Wooten JG, Little D, Cook VL, et al. Stress signaling pathways activated by weaning mediate intestinal dysfunction in the pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G173-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Baumgard LH, Rhoads RP Jr. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annu Rev Anim Biosci.* 2013;1:311-37. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Ruiz-González A, Rico DE, Rico JE. Modulation of fecal metabolites by heat stress and diet, and their association with inflammation and leaky gut markers in dairy cows. *Metabolites.* 2022;12(2):142. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
15. Pearce SC, Mani V, Boddicker RL, Johnson JS, Weber TE, Ross JW, et al. Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. *PLoS One.* 2013;8(8):e70215. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Emmanuel DG, Madsen KL, Churchill TA, Dunn SM, Ametaj BN. Acidosis and lipopolysaccharide from *Escherichia coli* B:055 cause hyperpermeability of rumen and colon tissues. *J Dairy Sci.* 2007;90(12):5552-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Khafipour E, Krause DO, Plaizier JC. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *J Dairy Sci.* 2009;92(3):1060-70. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Minuti A, Ahmed S, Trevisi E, Piccioli-Cappelli F, Bertoni G, Jahan N, et al. Experimental acute rumen acidosis in sheep: consequences on clinical, rumen, and gastrointestinal permeability conditions and blood chemistry. *J Anim Sci.* 2014;92(9):3966-77. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Zhang S, Albornoz RI, Aschenbach JR, Barreda DR, Penner GB. Short-term feed restriction impairs the absorptive function of the reticulo-rumen and total tract barrier function in beef cattle. *J Anim Sci.* 2013;91(4):1685-95. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Atrian P, Shahryar HA. Heat stress in dairy cows (a review). *Research in Zoology.* 2012;2(4):31-7. [\[Link\]](#)
21. Hall DM, Baumgardner KR, Oberley TD, Gisolfi CV. Splanchnic tissues undergo hypoxic stress during whole body hyperthermia. *Am J Physiol.* 1999;276(5):G1195-203. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Hall DM, Buettner GR, Oberley LW, Xu L, Matthes RD, Gisolfi CV. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):H509-21. [\[PubMed\]](#)
23. Sammad A, Wang YJ, Umer S, Lirong H, Khan I, Khan A, et al. Nutritional Physiology and Biochemistry of Dairy Cattle under the Influence of Heat Stress: Consequences and Opportunities. *Animals (Basel).* 2020;10(5):793. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
24. Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *J Proteomics.* 2012;75(14):4207-31. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Graber CD, Reinhold RB, Breman JG, Harley RA, Hennigar GR. Fatal heat stroke. Circulating endotoxin and gram-negative sepsis as complications. *JAMA.* 1971;216(7):1195-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Leon LR. Heat stroke and cytokines. *Prog Brain Res.* 2007;162:481-524. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Chen Y, Arsenault R, Napper S, Griebel P. Models and methods to investigate acute stress responses in cattle. *Animals (Basel).* 2015;5(4):1268-95. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Pederzoli RA, Van Kessel AG, Campbell J, Hendrick S, Wood KM, Penner GB. Effect of ruminal acidosis and short-term low feed intake on indicators of gastrointestinal barrier function in Holstein steers. *J Anim Sci.* 2018;96(1):108-25. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Bertoni G, Trevisi E, Han X, Bionaz M. Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2008;91(9):3300-10. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Abuajamieh M, Kvidera SK, Fernandez MV, Nayeri A, Upah NC, Nolan EA, et al. Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Res Vet Sci.* 2016;109:81-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Humblet MF, Guyot H, Boudry B, Mbayahi F, Hanzen C, Rollin F, et al. Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(2):188-93. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Trevisi E, Minuti A. Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. *Res Vet Sci.* 2018;116:47-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

33. Newby NC, Leslie KE, Dingwell HDP, Kelton DF, Weary DM, Neuder L, et al. The effects of periparturient administration of flunixin meglumine on the health and production of dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2017;100(1):582-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Enemark JM. The monitoring, prevention and treatment of sub-acute ruminal acidosis (SARA): a review. *Vet J.* 2008;176(1):32-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Kleen JL, Hooijer GA, Rehage J, Noordhuizen JP. Subacute ruminal acidosis (SARA): a review. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003;50(8):406-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Guo J, Chang G, Zhang K, Xu L, Jin D, Bilal MS, et al. Rumen-derived lipopolysaccharide provoked inflammatory injury in the liver of dairy cows fed a high-concentrate diet. *Oncotarget.* 2017;8(29):46769-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Li S, Khafipour E, Krause DO, Kroeker A, Rodriguez-Lecompte JC, Gozho GN, et al. Effects of subacute ruminal acidosis challenges on fermentation and endotoxins in the rumen and hindgut of dairy cows. *J Dairy Sci.* 2012;95(1):294-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Lambert GP, Schmidt A, Schwarzkopf K, Lanspa S. Effect of aspirin dose on gastrointestinal permeability. *Int J Sports Med.* 2012;33(6):421-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Briggs NG, Brennan KM, Funnell BJ, Nicholls GT, Schoonmaker JP. Use of aspirin to intentionally induce gastrointestinal tract barrier dysfunction in feedlot cattle. *J Anim Sci.* 2020;98(9):skaa264. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Takeuchi K, Amagase K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):2002-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, Peters TJ, Levi AJ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut.* 1986;27(11):1292-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993;104(6):1832-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Gingerich DA, Baggot JD, Yearly RA. Pharmacokinetics and dosage of aspirin in cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 1975;167(10):945-8. [[PubMed](#)]
44. Bravo DM, Wall EH. The rumen and beyond: Nutritional physiology of the modern dairy cow. *J Dairy Sci.* 2016;99(6):4939-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Bradford BJ, Yuan K, Ylloja C. Managing complexity: Dealing with systemic crosstalk in bovine physiology. *J Dairy Sci.* 2016;99(6):4983-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Stoakes SK, Abuajamieh M, Sanz-Fernandez V, Seibert JT, Nolan E, Rhoads RP, et al. Evaluating compounds with influence in the gut. In *Proceedings of the 75th annual Minnesota Nutrition Conference.* 2014. p.33-48.
47. Singleton KD, Wischmeyer PE. Oral glutamine enhances heat shock protein expression and improves survival following hyperthermia. *Shock.* 2006;25(3):295-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Caroprese M, Albenzio M, Marino R, Santillo A, Sevi A. Dietary glutamine enhances immune responses of dairy cows under high ambient temperature. *J Dairy Sci.* 2013;96(5):3002-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Zhang B, Guo Y. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *Br J Nutr.* 2009;102(5):687-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Wang X, Valenzano MC, Mercado JM, Zurbach EP, Mullin JM. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):77-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Mao X, Qi S, Yu B, He J, Yu J, Chen D. Zn(2+) and L-isoleucine induce the expressions of porcine β -defensins in IPEC-J2 cells. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):1547-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Chauhan SS, Rashamol VP, Bagath M, Sejian V, Dunshea FR. Impacts of heat stress on immune responses and oxidative stress in farm animals and nutritional strategies for amelioration. *Int J Biometeorol.* 2021;65(7):1231-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Buffinton GD, Doe WF. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med.* 1995;19(6):911-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Elli M, Aydin O, Bilge S, Bozkurt A, Dagdemir A, Pinarli FG, et al. Protective effect of vitamin A on ARA-C induced intestinal damage in mice. *Tumor.* 2009;95(1):87-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Yang Y, Yuan Y, Tao Y, Wang W. Effects of vitamin A deficiency on mucosal immunity and response to intestinal infection in rats. *Nutrition.* 2011;27(2):227-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Kucuk O, Sahin N, Sahin K. Supplemental zinc and vitamin A can alleviate negative effects of heat stress in broiler chickens. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(3):225-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Singh PK, Wise SY, Ducey EJ, Fatanmi OO, Elliott TB, Singh VK. α -Tocopherol succinate protects mice against radiation-induced gastrointestinal injury. *Radiat Res.* 2012;177(2):133-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Sahin K, Kucuk O, Sahin N, Sari M. Effects of vitamin C and vitamin E on lipid peroxidation status, serum hormone, metabolite, and mineral concentrations of Japanese quails reared under heat stress (34 degrees C). *Int J Vitam Nutr Res.* 2002;72(2):91-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Alhidary IA, Shini S, Al Jassim RA, Gaughan JB. Effect of various doses of injected selenium on performance and physiological responses of sheep to heat load. *J Anim Sci.* 2012;90(9):2988-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Al-Saiady MY, Al-Shaikh MA, Al-Mufarrej SI, Al-Showeimi TA, Mogawer HH, Dirrar A. Effect of chelated chromium supplementation on lactation performance and blood parameters of Holstein cows under heat stress. *Animal Feed Science and Technology.* 2004;117(3-4):223-33. [[Link](#)]
61. Tuncer Hİ. Karma yemlerde kullanımı yasaklanan hormon, antibiyotik, antikoksidiyal ve ilaçlar [To banned usage of hormones, antibiotics, antitoxidials and drugs in compound animal feed]. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi.* 2007;47(1):1-9. [[Link](#)]
62. Cronje P. Heat stress in livestock-the role of the gut in its aetiology and a potential role for betaine in its alleviation. *Recent Advances in Animal Nutrition in Australia.* 2005;15:107-22. [[Link](#)]
63. Kettunen H, Tiihonen K, Peuranen S, Saarinen MT, Remus JC. Dietary betaine accumulates in the liver and intestinal tissue and stabilizes the intestinal epithelial structure in healthy and coccidia-infected broiler chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;130(4):759-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Hassan RA, Ebeid TA, Abd El-Lateif AI, Ismail NB. Effect of dietary betaine supplementation on growth, carcass and immunity of New Zealand White rabbits under high ambient temperature. *Livestock Science.* 2011;135(2-3):103-9. [[Link](#)]
65. Peterson SE, Rezamand P, Williams JE, Price W, Chahine M, McGuire MA. Effects of dietary betaine on milk yield and milk composition of mid-lactation Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 2012;95(11):6557-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

66. Gabler N, Frouel S, Awati A, Owusu-Asiedu A, Amerah A, Patridge G, et al. Betaine mitigates intestinal permeability in growing pigs induced by heat stress. In: Australasian Pig Science Association, Pluske JR, Pluske JM, eds. *Manipulating Pig Production XIV: Proceedings of the Fourteenth Biennial Conference of the Australasian Pig Science Association (APSA)*, Melbourne, Australia, 24th-27th November, 2013. Australia: Australasian Pig Science Association, Werribee, Vic.; 2013. p.24-7.
67. Shakeri M, Cottrell JJ, Wilkinson S, Zhao W, Le HH, McQuade R, et al. Dietary Betaine Improves Intestinal Barrier Function and Ameliorates the Impact of Heat Stress in Multiple Vital Organs as Measured by Evans Blue Dye in Broiler Chickens. *Animals (Basel)*. 2019;10(1):38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Min Y, Ma X, Sankaran K, Ru Y, Chen L, Baiocchi M, et al. Sex-specific association between gut microbiome and fat distribution. *Nat Commun*. 2019;10(1):2408. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Kurihara M, Shioya S. Dairy cattle management in a hot environment. Food and Fertilizer Technology Center. 2003. [[Link](#)]