

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BASİT İNDİGESYONLU SIĞIRLARDA SERUM METİLMALONİK
ASİT VE B₁₂ VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN TANISAL ÖNEMİ**

Veteriner Hekim Vedat BALDAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdullah KAYA

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BASİT İNDİGESYONLU SIĞIRLARDA SERUM
METİLMALONİK ASİT VE B₁₂ VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
TANISAL ÖNEMİ**

Veteriner Hekim Vedat BALDAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdullah KAYA

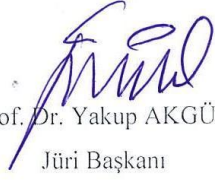
VAN-2018

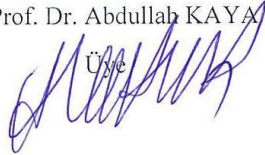
Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2017-6163 nolu proje olarak desteklenmiştir.


T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BASİT İNDİGESYONLU SIĞIRLARDA SERUM METİLMALONİK ASİT VE
B₁₂ VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN TANISAL ÖNEMİ**

Veteriner Hekim Vedat BALDAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ


Prof. Dr. Yakup AKGÜL
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Abdullah KAYA

Üye


Doç. Dr. Hasan İCEN
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
19/07/2018


TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın t¼m aőamalarında maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, akademik hayatımın başlamasında bana rehberlik eden danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah KAYA'ya, Ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Yakup AKGÜL'e, Prof. Dr. Süleyman KOZAT'a ve hocam Prof. Dr. Tekin ŞAHİN'e teşekkür ederim. Üniversite hayatımın başında tanıştığımız ilk günden bugüne kadar bana sadece hoca değil aynı zamanda rehber olan sayın Doç. Dr. Cumali ÖZKAN hocama her türlü desteklerinden dolayı teőekkür¼ bir borç bilirim. Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen değerli aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

<u>Teşekkür.....</u>	<u>III</u>
<u>İçindekiler</u>	<u>IV</u>
<u>Simgeler ve Kısaltmalar.....</u>	<u>VI</u>
<u>Şekiller Listesi</u>	<u>VII</u>
<u>Tablolar Listesi</u>	<u>VIII</u>
<u>1. GİRİŞ.....</u>	<u>1</u>
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	<u>3</u>
2.1. <u>Basit İndigesyon.....</u>	<u>3</u>
2.1.1. <u>Tanım.....</u>	<u>3</u>
2.1.2. <u>Etiyoloji</u>	<u>3</u>
2.1.3. <u>Epidemiyoloji</u>	<u>4</u>
2.1.4. <u>Patogenez.....</u>	<u>5</u>
2.1.5. <u>Klinik bulgular.....</u>	<u>6</u>
2.1.6. <u>Tanı.....</u>	<u>7</u>
2.1.7. <u>Ayırıcı tanı.....</u>	<u>8</u>
2.1.8. <u>Tedavi</u>	<u>9</u>
2.1.9. <u>Prognoz.....</u>	<u>11</u>
2.1.10. <u>Korunma</u>	<u>12</u>
2.2. <u>Metilmalonik Asit</u>	<u>12</u>
2.2.1. <u>Metilmalonik asit biyokimyası</u>	<u>13</u>
2.2.2. <u>Metilmalonik asit metabolizması</u>	<u>13</u>
2.2.3. <u>Metilmalonik asidemi ve nedenleri</u>	<u>15</u>
2.2.4. <u>Metilmalonik asidin tanısal önemi</u>	<u>17</u>
2.2.5. <u>Metilmalonik asit ve nörolojik hasar</u>	<u>18</u>
2.3. <u>Vitamin B₁₂</u>	<u>19</u>
2.3.1. <u>B₁₂ vitamininin tanımı ve tarihçesi</u>	<u>19</u>
2.3.2. <u>B₁₂ vitamininin etki şekli.....</u>	<u>19</u>
2.3.3. <u>Vitamin B₁₂ emilimi, depolanması ve eliminasyonu.....</u>	<u>20</u>
2.3.4. <u>B₁₂ vitamininin besinsel kaynakları</u>	<u>21</u>
2.3.5. <u>B₁₂ vitamininin eksikliği.....</u>	<u>22</u>

3. <u>GEREÇ VE YÖNTEM</u>	24
3.1. <u>Gereç</u>	24
3.1.1. <u>Hayvan materyali</u>	24
3.1.2. <u>Çalışmada kullanılan malzemeler</u>	24
3.2. <u>Yöntem</u>	24
4. <u>BULGULAR</u>	27
4.1. <u>Klinik Bulgular</u>	27
4.2. <u>Laboratuar Bulguları</u>	31
5. <u>TARTIŞMA VE SONUÇ</u>	34
<u>ÖZET</u>	41
<u>SUMMARY</u>	42
<u>KAYNAKLAR</u>	43
<u>ÖZGEÇMİŞ</u>	52
<u>EKLER</u>	53
<u>EK 1. Etik Kurul Raporu</u>	53
<u>EK 2. İntihal Raporu</u>	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

MMA	: Metilmalonik Asit
RPT	: Retiküloperitonitis Travmatik
L	: Litre
IV	: IntraVenöz
SC	: Subcutan
SAM	: S-adenozil Metionin
MCM	: Metilmalonil KoA Mutaz
TCA	: Trikarboksilik Asit
AdoKbl	: 5-deoksiadenozilkobalamin
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Çalışması
Hcy	: Homosisteyin
FA	: Folik Asit
ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
Kbl	:Kobalamin
Co	: Kobalt
İF	: İntrensik Faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
TCI	: Transcobalamin I
TCII	: Transcobalamin II
TCIII	: Transcobalamin III

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Metilmalonik asidin iskelet formülü.....	13
Şekil 2.	Metilmalonik asit oluşum yolağı. Kobalamin eksiklik durumlarında yolak sağ tarafa kayarak MMA'yı geri dönüşsüz olarak oluşturur.....	15
Şekil 3.	İntraselüler kobalamin metabolizması ve defektleri.....	16
Şekil 4.	Metilmalonik asit düzeylerinin ELISA cihazıyla ölçümü.....	26

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Yapılan indigesyon muayenesi.....	25
Tablo 2.	İndigesyonlu sığırlarda alınan klinik muayene bulguları.....	28
Tablo 3.	Kontrol grubu sığırlardan alınan muayene verileri.....	31
Tablo 4.	MMA ve Vit B ₁₂ parametreleri ve kendi aralarındaki istatistik değerleri.....	32
Tablo 5.	Kontrol grupları arasındaki korelasyon.....	32
Tablo 6.	İndigesyon grupları arasındaki korelasyon.....	33

1. GİRİŞ

Dünyadaki hızlı nüfus artışına paralel olarak, beslenme ve gıda sorunu hızla artmaktadır. Temel gıda olan ete talebin artması nedeniyle, hayvancılık her geçen gün stratejik bir üretim dalı olarak öne çıkmaktadır. Dünyada gelişen teknoloji ve sanayileşme politikalarına rağmen, hayvancılık sektörü ülke ekonomileri içinde önemini korumaktadır (Sakarya ve Aydın, 2011).

Dünya nüfusunun gereksinimlerini karşılayabilmek için hayvansal gıda üretiminin artırılması, devletlerin ilk hedefleri arasında yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerin izlediği hayvancılık politikalarına bakıldığında, bu ülkelerin söz konusu sektörlerde gerçekleştirilen ulusal üretimlerini istikrarlı bir yapıya kavuşturdukları ve ihracatçı bir konuma geldikleri görülmektedir (Sakarya ve Aydın, 2011). Bu çalışmada, hayvansal gıda üretiminde en büyük katkıyı sağlayan sığırcılığın, basit indigesyon hastalığı ve verim kayıpları ile bu hastalığın teşhisi üzerinde durulacaktır.

Sığır, dünyanın hemen her yerinde yetiştirilebilmektedir. Sığır insanlar için sadece et, süt gibi besin maddeleri üretmekle kalmamış, derisi, tırnağı, boynuzu ve gübresiyle de insanların hizmetinde olmuştur. Zira sığır, insanlar tarafından doğrudan değerlendirilme imkânı olmayan kaba yemleri hayvansal proteine dönüştürür ve süt ile ette birim başına verimi en yüksek türdür (Sakarya ve Aydın, 2011).

Sığır hastalıkları, hayvansal gıda üretimini azaltan ve gıda kalitesini düşüren en önemli etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Şimşek ve Kaya (2007), hayvan hastalıklarının mevsimlere göre insidansının belirlenmesi için yaptığı bölgesel bir çalışmada hayvanlarda, hastalıkların % 37.68 oranıyla en fazla ilkbahar mevsiminde yoğunlaştığı ve bununla % 16.09'unu sindirim sistemi hastalıkları teşkil ettiğini saptamışlardır. Hastalıkların genellikle ilkbahar mevsiminde insidanslarının daha yüksek bulunması doğumların bu mevsimde yoğunlaşması, mevsim değişikliği ile havadaki rutubet oranının artması, beslenme yetersizliği ve hayvanların meraya çıkmasıyla birlikte ani rasyon değişikliklerinin olmasına bağlanabilir (Şimşek ve Kaya, 2007).

Sığırlarda ön mideler yaklaşık 150 lt maksimum kapasiteye sahiptir. Bu kapasite diyaframdan başlayarak geriye doğru büyük bir alan kapsamakta olup anatomik olarak en büyük sistemdir. Ön midelerin düzgün çalışması genel sağlık açısından önemlidir. Sadece sindirim sistemi değil, diğer doku ve organlarda meydana gelen hastalıklarda da bu sistem etkilenmektedir. Bu nedenle sindirim sisteminin fizyolojik fonksiyonları ruminantlarda genel sağlık açısından önem arz etmektedir. Sığırlarda ön midelerde oluşan patolojik durumlar indigesyonlara sebep olur ve bu da hayvanlarda et ve süt veriminde azalmalara yol açar. Verim kayıplarıyla ekonomik yönden işletmelere zarar vermektedir (Başbuğan ve Yüksek, 2014).

İndigesyonlarda tanı amacıyla birçok biyokimyasal parametre çalışılmıştır. İndigesyonların şiddeti ve süresi ile ilişkili çalışmalara ihtiyaç vardır. Metilmalonik asit (MMA), mide tembellikleri, bağırsaklara bağlı malabsorbsiyon, bozulmuş sindirim veya yetersiz beslenmeye bağlı vitamin B₁₂ eksikliklerinde serum, plazma ve idrarda düzeyi artar (Gebarski et al, 1983; Specker et al, 1990; Elin and Winter, 2001). Bu çalışma ile basit indigesyonlu sığırlarda rumen atonisine bağlı ilk defa metilmalonik asit ve B₁₂ vitamin düzeylerinin değişimleri ve tanısasal önemi ortaya konulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Basit İndigesyon

2.1.1. Tanım

Basit indigesyon beslemede kullanılan yemin kalitesi, miktarı ve içeriğinde ani değişim, düzensiz yemleme, yem kalitesindeki bozulma ve diğer faktörlere bağlı ön mide motilitesi veya fermentatif aktivitesinde gözlenen küçük çaplı anormalliklerdir (Garry, 2009; Constable, 2010).

Ön midelerde başlangıçta anormal bir fermantasyon olmaksızın birçok biyokimyasal faaliyet aksar, hatta tamamen durur. Yani ön midelerdeki total biyolojik aktivite düşer. Basit ön mide disfonksiyonu, ruminantların en çok görülen hastalığıdır. Öncelikle yemleme hatalarına bağlı olarak oluşan ve genellikle subklinik seyreden bu hastalığa kalitatif ve kantitatif açlık çeken hayvanlarda rastlanır (Gül, 2012).

2.1.2. Etiyoloji

Ruminantlarda her türlü beslemede, o rasyonun terkbine uygun bir ön mide mikroflorasına ihtiyaç vardır. Rasyon değişikliğinde ön mide mikroflorasının yeni duruma adaptasyonu için yaklaşık 10-14 güne ihtiyaç vardır. Bu nedenle rasyondaki ani değişiklikler önemli sindirim bozukluklarına yol açmaktadır (Gül, 2012). Yüksek veya düşük kaliteli yeme ani geçişler, konsantre yemden yeşil mera beslemelerine veya tam tersine ani geçişlerde yaygın olarak gözlenir (Radostits ve ark., 2007; Constable, 2010; Poock, 2011). Yüksek kaliteli rasyona ani geçişler sığırların taze tahıl taneli meraya geçişi, tane yemlerin büyük miktarlarının kazara alınması, besi sığırlarına yüksek düzeyde tahıl içeren rasyon verilmesi, sütçü sığırlara yüksek oranda lezzetli mısır veya ot silajı gibi gıdaların aşırı miktarları ile besleme ve ineklerin sindirebileceğinden daha fazla konsantre yemle beslenmesini içerir (Thomson, 1967; Smith, 2009). Subakut rumen asidozu da öne sürülen nedenlerdendir (Foster, 2013). Düşük kaliteli gıdaya ani geçişler veya uzun süreli besleme kapsamında ince kıyılmış saman, altlık, bodur ot ve maki gibi sindirilemeyen veya sindirimi zor kalitesiz kaba yemlerin ani olarak aşırı miktarların yenilmesi veya bu kaba yemlerle uzun süreli besleme veya sadece protein

oranı düşük tahıl rasyonları ile besleme değerlendirilebilir (Constable, 2010; Foster, 2013).

Bozulmuş, donmuş, aşırı ısınmış, çürük veya küflü buğday, yem, saman, sorgum koçanı veya silajların kullanılması, aminleri (histamin, tryptamin vb.) ihtiva eden albümince zengin silajların verilmesi, büyük miktarlarda ıslak ot alımı, rasyona üre ilavesine ani geçiş, rumen florasını bozan uzun süreli veya yoğun oral antibiyotik, sülfonamid ve dezenfektan kullanımı, besi sığırlarında monensin sodyum içeren rasyonlara ani geçiş, süt inekleri için hazırlanmış olan linkomisinle (% 0.005 mg/kg) kontamine konsantre rasyonlar, herbisit, pestisid veya koruyucu ilaç içeren yemlerin alımı hastalığın oluşumunda sorumlu tutulmaktadır (Aytuğ ve ark., 1991; Smith, 2009; Foster, 2013; Altuğ, 2014).

Bununla beraber hayvanların yerlerinin sık sık değiştirilmesi, sıra kavgası, huzursuzluk, gürültü, ahır ısısının yüksek olması, yemleme ve sulama tekniklerinin uygun olmaması gibi dış etmenler de önemli bir etkiye sahiptir (Gül, 2012).

2.1.3. Epidemiyoloji

Sığırlarda sindirim sistemi hastalıkları ve bu kapsamda da indigesyonların büyük oranda gözlendiği bildirilmektedir (Sekin ve ark., 1996; Pallab ve ark., 2012). Sekin ve ark. (1996) yapmış olduğu retrospektif çalışmada, sığırlarda ön mide hastalıklarının % 39.6 ile önemli bir oranda gözlendiğini ve bu grupta ise % 28.3 ile ilk sırada indigesyonların bulunduğunu belirlemiştir.

Basit indigesyon beslenmedeki kalite ve miktar değişkenliği nedeniyle küçük çaplı aile işletmelerindeki süt sığırları ile ahır besisi yapılan etçi ırklarda ve otlatılmayan sığırlarda, büyük çaplı işletmelerdeki sığırlara veya daha az yoğun beslenen ve otlatılan sığırlara göre daha yaygın gözlenir (Radostits ve ark., 2007; Grünberg ve Constable, 2009; Constable, 2010). Bu hayvanlarda hastalık, bir veya birkaç hayvanda ortaya çıkabileceği gibi, aynı anda birçok hayvanda da gözlenebilir (Garry, 2009; Constable, 2010). Ancak tüm sürüde aynı tür besleme yapılırsa dahi, hastalık sadece bir yada birkaç hayvanda ortaya çıkar (Garry, 2009). Basit indigesyon herhangi bir zamanda veya laktasyonun herhangi bir döneminde oluşabilir. Ancak, ileri gebelerde ve doğum sonrası

ilk haftalarda yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir (Turgut ve Ok, 1997; Divers ve Peek, 2008).

2.1.4. Patogenez

Sığırlarda yem değişikliği rumendeki mikrobiyel populasyonun değişimini tetiklemektedir (McAllister, 2000). Ruminal mikroflora normal olarak sürekli bir değişim halindedir. Mikroflora karakteristikleri beslenme sıklığı, yemin yapısı ve su alımı ile düzenlenir. Bu nedenle mikroflora da günlük değişimler meydana gelebilir ve beslenmedeki küçük çaplı veya kademeli değişime kolaylıkla adapte olabilir (Eddy, 2004; Grünberg ve Constable, 2009). Ancak, yem veya yem maddelerindeki hızlı değişime ruminal mikroflora metabolik olarak adapte olamaz ve fermantasyon üzerine inhibitör etkili bazı maddeler üretilir. Bu durum hızla intraruminal sıvı ortamında değişime veya fermantasyon modelinde inhibisyona yol açar. Beslenme veya fermantasyon ürünlerinin etkisiyle akut, fakat geçici olarak rumen fermantasyonu ve motilitede azalma oluşur. Rumendeki motilite bozukluklarında retikulorumenin primer ve sekonder siklus kontraksiyonlarından sorumlu beyindeki refleks merkezleri inhibe edilebilir (Leek, 1983; Garry, 2009; Smith, 2009).

Yemlemedeki anormalliğe bağlı primer atoni oluşumunun mekanizmasını açıklamak zordur. Ancak, aşırı tane yem alımı, yüksek proteinli yemlerin aşırı tüketimi veya protein kokuşması ve bozuk gıdalarla beslenmeye bağlı içeriğin pH'sındaki küçük veya belirgin değişiklikler (asidite veya alkalite artışı), sindirilemeyen gıdanın birikimine bağlı fiziksel etkiler, rumende değişen şartlara bağlı (aşırı tane yem alımı, proteince zengin yemlerin kokuşması gibi) üretilen toksik aminler (histamin vb) ve amidlerin üretimi, rumenin motilitesini baskılayarak veya engelleyerek ruminal atoniye neden olabilir (Aytuğ ve ark., 1991; Eddy, 2004; George ve ark., 2006; Radostits ve ark., 2007).

İndigesyonda B vitaminleri yetersizliği rumen mikroflorasının inaktivitesi nedeniyle oluşur. Çünkü rumen mikroorganizmaları vücutta birçok önemli metabolik reaksiyonlar için konak hayvana gerekli olan B vitamini sağlarlar (George ve ark., 2006).

2.1.5. Klinik bulgular

Hastalık nispeten hafif bozukluklara yol açar. Ancak etkilenen hayvanlar arasında şiddeti değişebilir. Basit indigesyonun ilk klinik belirtisi iştahsızlık ve laktasyondaki hayvanlarda eş zamanlı süt verimi azalmasıdır (Gül, 2006; Constable, 2010; Walia ve ark., 2011).

Hayvanların görünüşü değişmez, fakat hafif bir depresyon ve durgunluk gözlenebilir. Beden ısı, kalp frekansı ve solunum genellikle normal sınırlar içindedir. Hidrasyonda belirgin değişiklik gözlenmez (Aytuğ ve ark., 1991; Irmak ve ark., 1998; Eddy, 2004; George ve ark., 2006).

Ruminasyon azalır veya durur, ruktus gözlenmez, rumen kontraksiyonlarının gücü ve sıklığı genellikle (1-2 adet/5 dk) azalır hatta bazen neredeyse durur. Ancak, bazı sığırlarda rumen kontraksiyon oranları artmış, ancak kontraksiyon gücü azalmıştır. Bariz abdominal dolgunluk yoktur, rumen genellikle sert ve hamur kıvamındadır. Donmuş ve bozuk gıdalar veya alerjide, orta derecede bir timpani gelişebilir (Irmak ve ark., 1998; Divers ve Peek, 2008). Bazı durumlarda (özellikle silajla besleme sonrası) büyük ölçüde genişleyen rumene bağlı hafif sancı birkaç saat boyunca görülebilir (Batmaz, 2010).

Basit indigesyon aşırı tahıl beslenmesine bağlıysa ruminal hipomotilite veya atoni ile sonuçlanır. Rumenin mutlaka dolu olması gerekmez ve aşırı sıvı içerebilir. Özellikle saman impaksiyonunda rumen ve abdomende büyük gerginlik gözlenir. Plasenta yeme ile ilişkili ise rumen stazı, ishal, içerik pH'sında artış ve rumen protozoa florasında tahribat oluşumu ile seyreden şiddetli hastalık tablosu oluşabilir (Thomson, 1967; Radostits ve ark., 2007; Constable, 2010).

Klinik bulgularda diğer önemli bir değişiklikte defekasyonda görülmektedir. Dışkı genellikle miktar olarak azalır ve hastalığın ilk gününde normale göre daha kurudur. Bununla birlikte, genellikle klinik bulguların başlangıcından itibaren 12-48 saat hacimli, normalden daha gevşek ve yaygın olarak kötü kokulu ishal gözlenir. Basit indigesyon yetişkin sığırlarda ishalin en yaygın nedeni olarak düşünülür. Beslenme şekline bağlı olarak dışkının kıvamı farklılık arz edebilir. Silajla aşırı beslemede normal

kıvamda veya sert ve miktarı azalmış olmasına rağmen, aşırı tahılla beslemede yumuşak, sulu ve kötü kokuludur (Radostits ve ark., 2007; Grünberg ve Constable, 2009; Batmaz, 2010).

2.1.6. Tanı

Basit indigasyon tanısı anamnez, klinik bulgular, rumen içerik bulguları ve gastrointestinal disfonksiyonun diğer nedenlerinin elimine edilmesi temelinde konur. Anamnezde yemin yapısı, miktarı veya verilme sıklığındaki ani bir değişiklik sonrası birden fazla hayvanın etkilenmesi sonucu anoreksi ve süt veriminde azalmanın varlığı önemli tanısal parametrelerdir. Ancak anamnezde yem değişimi yoksa ve sadece bir hayvan etkilenmişse tanı çok daha zordur (Eddy, 2004). Bu durumda diğer hastalıkların eliminasyonu ile teşhis edilir. Anoreksi ve süt veriminde azalmaya ilaveten ön mide hipomotilite ve atonisinin varlığı önemli tanı kriterleridir. Ancak, tanı rumen sıvısı alınması ve muayenesi ile doğrulanır (Divers ve Peek, 2008; Garry, 2009; Grünberg ve Constable, 2009).

Rumen sıvısı hafifçe viskozdan ziyade suludur, kokusu genellikle küf, iğrenç protein bozuşması ya da ekşidir. Rumen sıvısının pH'sı değişebilir, fakat genellikle dramatik değildir. Ancak pH değişimlerine neden olan gıda maddeleri onların fermentatif bozulma sonuçlarına göre farklılık arz edebilir. Basit indigasyonda pH azalabilir veya hafif (>6.5-7.5) artabilir. Rumen içerik pH'sında hafif bir artış (>7) veya azalış(<6) faydalı olabilirse de, normal pH değerlerinin (5.5-6.8) kaba (6.0-6.8) veya tane (5.4-6.0) yemle beslenme durumuna göre değişmesi nedeniyle tanısal amaçla pratik kullanımı zordur (Başoğlu, 1998; Steen, 2001; Herdt, 2007; Garry, 2009).

Ruminal mikrobiyel inaktivite belirtileri yaygındır. Bu durum prozoaların sayı, büyüklük ve aktivitesinde azalma, azalan bakteriyel aktivitenin yansımaları olarak metilen mavisi indirgeme süresinde uzama ile ortaya konabilir. Dabak metilen mavisi indirgenme testinin basit indigasyonlu sığırlarda önemli derecede uzadığını, testin tanıya yardımcı ve kullanışlı bir yöntem olduğunu bildirmiştir. Metilen mavisi indirgenme testi süresi normal değerlerinin hayvanın ve beslenme şekline göre değiştiği (saf konsantre yemle beslemede 1 dk, karışık besleme 3 dk, kuru ot la besleme 3-6 dk) de göz önünde bulundurulmalıdır (Garry, 2009; Dabak, 2009). Rumen sıvısı

sedimentasyon testinde (normal hayvanlarda süre 3-9 dk) beslenme partiküllerinin sedimentasyonun hızlı bir şekilde oluşması büyük inaktiviteyi gösterir. Steen indigesyon tanı kriterlerini süt ketotest 0 veya 1 ve rumen sıvısı parametrelerinden (metilen mavisi indirgeme süresi >3 dk, az sayıda büyük veya küçük protozoa, azalan protozoon aktivitesi) en az birisinde sapma olarak bildirmiş, sedimentasyon süresinin ise kullanılan metotlarla değerlendirilmesinin zor olduğunu ve tanısal parametre olarak değerlendirilemeyeceğini ifade etmiştir. Flotasyon süresinde ki uzama (normali 20-35 dk) ise daha az şiddetli inaktiviteye işaret eder. Benzer şekilde rumen sıvısı selüloz sindirim testinde 30 saati aşan sindirim süresi de anormalliği gösterir. Ancak, uzun süre gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımı azdır. Rumen sıvısı klor konsantrasyonunun yükselmesi (>30 mmol/L) zayıf ön mide aktivitesine ilave katkı sağlayan parametre olarak abomasal reflünün karakterize edilmesine yardımcı olur (İmren, 1997; Başoğlu, 1998; Steen, 2001; Radostits ve ark., 2007).

Rutin laboratuvar testlerinin yararlılığı sınırlıdır. Diğer ön mide hastalıklarında elektrolit düzeylerinde ve asit-baz dengesinde gözlenen değişimler basit indigesyonda gözlenmez. Hipokalsemi ruminal indigesyonda beklenen biyokimyasal anormalliktir. Ayrıca, Irmak ve ark. plazma tiamin HCl konsantrasyonlarının kontrollere (1.70 µg/L) göre basit indigesyonlu sığırlarda (0.50 µg/L) önemli derecede azaldığını, azalan tiamin konsantrasyonları ile rumen sıvısı bakteri protozoa sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Basit indigesyon olgularında yüksek süt verimli ineklerde sütte düşük protein düzeyinin çok tipik olduğu da bildirilmektedir (İllek, 1995; Balıkçı ve Yılmaz, 1999).

2.1.7. Ayırıcı tanı

Basit indigesyon ruminal atoninin yaygın bulgu olduğu ön mide ve abomasum hastalıkları ile sekonder ruminal atoniye neden olan diğer hastalıklardan ayrılmalıdır. Ayırıcı tanıda ketozis, retiküloperitonitis travmatika (RPT), Abomasum deplasmanları (özellikle sol), vagal indigesyon, abomasal veya sekokolik volvulus, rumen asidozu, alkaloz ve kokuşması, hipokalsemi, fitobezoarlar, özefagus lezyonları ve sekonder indigesyona neden olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kapsamlı anamnez, klinik muayene, rumen içerik muayeneleri ve laboratuvar bulguları ile bu hastalıklardan ayrımı söz konusudur (Eddy, 2004; Radostits ve ark., 2007; Chanie ve Tesfaye, 2012).

Ketozis özellikle doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde ortaya çıkar. Ketonemi, ketonüri (özellikle) ve ketolakti mevcuttur. RPT'de genellikle iştah ve süt üretiminde ani ve belirgin azalma ile birlikte abdominal ağrı ve yüksek ateş mevcuttur. Abomasum deplasmanları genellikle eş zamanlı oskultasyon ve perküsyonda deplase abomasuma karakteristik "ping" sesi varlığı ile elimine edilebilir. Ayrıca ketozis, RPT, abomasum deplasmanında sadece bir hayvan etkilenir. Vagal indigesyon, abomasal volvulus ve sekokolik volvulus ileri düzeyde bozukluk olup, bu hastalıklara özgü bulgularla ayrımı mümkündür (Aytuğ ve ark., 1991; Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008; Grünberg ve Constable, 2009).

Basit indigesyon ve diğer fermantasyon bozuklukları arasındaki fark çoğunlukla bir derece meselesidir. Rumen asidozu basit indigesyondan daha şiddetli bulguların varlığı (depresyon, dehidratasyon, taşikardi, sendeleme, yatma ile karakterize) ve rumen içerik pH'sının 5,5'un altına bariz düşüşü ile ayırt edilir. Rumen alkalozu ve kokuşmasında da bulgular daha şiddetlidir ve tanısal öneme sahip içerik özellikleri (pH, renk, koku vb) söz konusudur (Gül, 2006; Smith, 2009).

Sekonder indigesyona neden olan durumlar (septisemi ya da endotoksemi, koliform mastitis, abomasal-metabolik veya ateşli hastalıklar) da rumen atonisine neden olabilir. Bunlar basit indigesyona benzemekle birlikte hastalık başlangıcı tipik olarak daha çok kroniktir ve primer hastalığa özgü bulgular gözlenir (Garry, 2009).

2.1.8. Tedavi

Tedavinin temel amacı normal gastrointestinal motilite ve intraruminal ortama mümkün olduğunca hızlı ulaşılmasıdır. Uygulanacak tedavi ön mide fonksiyonları ve rumen sıvısı özelliklerinin dikkatli bir değerlendirilmesi ile yönlendirilebilir (Turgut ve Ok, 1997; Divers ve ark., 2008).

Hafif vakalarda herhangi bir tedavi uygulanmaksızın, sadece soruna neden olan beslemenin ortadan kaldırılması, taze, iyi kalitede ve lezzetli kuru ot verilmesiyle çoğunlukla 1-3 gün içinde spontan iyileşme söz konusudur. Çünkü hafif rumen distansiyonu aktif rumen motor aktivitesi için primer uyarımlardan biridir. Ayrıca, oral sıvı, indigesyonun çoğu durumlarında faydalı olan diğer tedavilerin (laksatif-antiasit-

ruminotorik) uygulanmasına olanak sağlar (Radostits ve ark., 2007; Garry, 2009; Constable, 2010).

Ruminal mikroorganizmaların sayı veya aktivitesi azalmışsa, rumen 24 saatten fazla atonikse, uzun süre anoreksi söz konusuysa veya hayvanlarda özellikle pH'da bariz değişiklikler varsa, taze süzölmüş rumen içeriğinden yetişkin bir inek için en az 3 L ve ideal olarak 8-16 L rumen içerik transferi gereklidir (Radostits ve ark., 2007; Grünberg ve Constable, 2009). Şiddetli bir şekilde etkilenen sığırlarda üst üste birkaç gün nakil yapılabilir. En iyi sonuçlar 20-30 L su ile rumen lavajı yapılarak yoğunluğu düşük içeriğin sifonla alınması sonrası yapılan nakille elde edilir (Grünberg ve Constable, 2009).

Probiyotik preparatların uygulaması rumen içerik nakli için rumen sıvısı elde edilemez ise yararlı olabilir. Ancak, sadece bir ya da birkaç mikrobik tür içerdiğinden rumen sıvısı naklinin bir alternatifi değildir. Ayrıca, kurutulmuş rumen içeriğini içeren katı ticari formulasyonların kullanılması bazı bakterileri ve onların aktivitesi için gerekli substratları sağlayabilir (Altuğ, 2014).

Parasempatomimetiklerin ruminoretikuler aktiviteyi veya hareketleri artırıcı veya uyarıcı amaçla kullanılabileceği bildirilmektedir. Neostigmin hipomotile durumlarında ritim ve koordinasyonu sağlamaksızın primer kontraksiyon gücünü artırarak yararlı olabilir. Bu amaçla neostigmin 2.5 mg/45 kg canlı ağırlık dozunda oldukça etkilidir (George ve ark., 2006; Radostits ve ark., 2007; Grünberg ve Constable, 2009).

Laksatif tedavi rumenden indigestiyona neden olan materyalin tamamen boşaltılmasını sağlamak için 2-3 gün boyunca azalan bir dozda uygulanabilir. Bu amaçla parafin likit 500-1000 ml verilebilir. Magnezyum sülfat yetişkin inek başına 0.5-1.0 kg oldukça etkilidir, kolay bulunabilir ve ucuzdur. Rumen içeriğinin yumuşatılması amacıyla ise keten tohumu maserasyonu verilebilir (Gül, 2006; Radostits ve ark., 2007; Divers ve Peek, 2008).

Kalsiyum çözeltileri tüm basit indigestyon olgularında uygulanabilir. Çünkü anoreksi ve gastrointestinal staza bağlı süt üretimindeki azalmadan kaynaklanan

kalsiyum kaybı sıklıkla hipokalsemiye yol açar. Kalsiyum boroglukonat 500 ml IV veya SC dört farklı bölgeye bölünmüş olarak tatbik edilebilir. Ancak uzun süreli etki sağlanması için SC uygulanmalıdır (Turgut ve Ok, 1997; Divers ve Peek, 2008).

Normal rumen fonksiyonu yeniden tesis edilinceye kadar B vitamini kombinasyonları, thiamin ve rumen mikrobiyal sentezi için gerekli iz elementler yararlı olabilir. Rumen mikroorganizmaları, konakçı hayvanın vücuttaki birçok önemli metabolik reaksiyonu için ihtiyaç duyduğu B vitaminlerini sağlar. İndigesyon sırasında ruminal mikrofloranın inaktivitesi söz konusudur ve bu nedenle de hücre metabolizmasının etkilerini azaltan B vitaminleri sıkıntısı vardır. Bu nedenle, sığırlarda basit indigesyon vakalarını tedavi etmek için klorfenaramine maleat ve B vitaminlerinin bir kombinasyonu etkili bir şekilde kullanılabilir (Georg ve ark., 2006). George ve ark. Basit indigesyonlu sığırlarda antihistaminik (klorfenaramin maleat) ve B kompleks vitamin kombinasyonları ile tedavi sonrası 4 saat içinde ani bir klinik iyileşme gözlendiğini bildirmişlerdir (Georg ve ark., 2006; Garry, 2009).

İştahsız hayvanlar ve etkilenen hayvanlar yemeye başladığında, iyi kaliteli kuru ot, saplı çayır, kuru yulaf veya hububat samanı gibi kaba yemler verilmelidir. Çünkü hastalar sık sık yonca veya enerjice yoğun konsantre yemlerden daha fazla bunları tercih eder. İyi kaliteli yonca veya yonca samanı, yeşil yem ve konsantre yem iştah açıcı olarak rasyona eklenebilir (Radostits ve ark., 2007; Grünberg ve Constable, 2009).

2.1.9. Prognoz

Basit indigesyonun genellikle basit olaylarda prognozu iyidir. Vakaların çoğu yaklaşık 1-2 gün içinde kendiliğinden veya zamanında müdahale ile basit tedavilerle (genellikle hafif sürgütler) iyileşir (Radostits ve ark., 2007; Smith, 2009; Constable, 2010). Tedaviye yanıtın ölçüsü olarak hastanın tam rasyonu yemeye başladığı zamanın değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviye cevap verenler <1 gün (% 33), <2 gün (% 45) olarak, tedaviye cevap vermeyen inekler ise ≥ 3 gün (% 22) olarak gruplandırılmıştır. Tedaviye 2-3 gün içinde cevap alınamazsa indigesyona neden olan ciddi hastalıklar (sol abumasum deplasmanı, kronik indigesyon, kronik akciğer apseleri) değerlendirilmelidir (Turgut ve Ok, 1997; Steen, 2001).

2.1.10. Korunma

Basit indigesyonun önlenmesi her zaman kolay değildir. En iyi koruma hızlı rasyon değişikliklerinden kaçınılması ve değişikliklerin aşamalı bir tarzda yapılmasıdır. Yeni gıdalar başlangıçta küçük miktarlarda ilave edilmeli ve günden güne artırılmalıdır (Aytuğ ve ark., 1991; Eddy, 2004; Grünberg ve Constable, 2009; Poock, 2011). Bu durum rumen bakteri popülasyonlarının rasyona uyumunu sağlar. Büyük rasyon geçişleri (laktasyondaki inek rasyonlarından kurudaki inek rasyonlarına geçiş gibi) yaklaşık üç haftalık bir adaptasyon döneminde yapılmalıdır. Besleme sıklığı artırılmalıdır. Rumen tamponlarının (örn; ham fiber, sodyum bikarbonat) ilavesi risklerin azaltılmasına yardımcı olur. Konsantre ve samanın 1/1 oranındaki rasyonuyla 6 ay süreyle beslenen sığırlarda, gönüllü kuru madde alımı % 100'ün altında olduğu zaman (% 60-80) basit indigesyon gelişiminin olmadığı, gönüllü kuru madde alımı % 100 olduğunda 3 ve % 120 olduğunda ise 11 olguda basit indigesyon geliştiği belirlenmiştir (George ve ark., 2006; Poock, 2011).

2.2. Metilmalonik Asit

Metilmalonik asit (MMA), metilmalonik asidemi (görülme sıklığı 1:48 000 canlı doğum) olarak bilinen bir grup kalıtsal hastalık için özgül tanı koydurucu bir belirteçtir (Şeneş, 2013). Metilmalonik asideminin sonradan kazanılan nedenleri ise daha sık görülür. Plazma ve idrarda artmış MMA, mide atonisi, bağırsaklara bağlı malabsorbsiyon, bozulmuş sindirim veya yetersiz beslenmeye bağlı vitamin B₁₂ eksikliklerinde görülür. Aynı zamanda renal yetmezlik, hipovolemi ve ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması da vücut sıvılarında metilmalonik asit düzeyinin artmasına sebep olmaktadır (Snow, 1999; Magera ve ark., 2000; Şeneş, 2013).

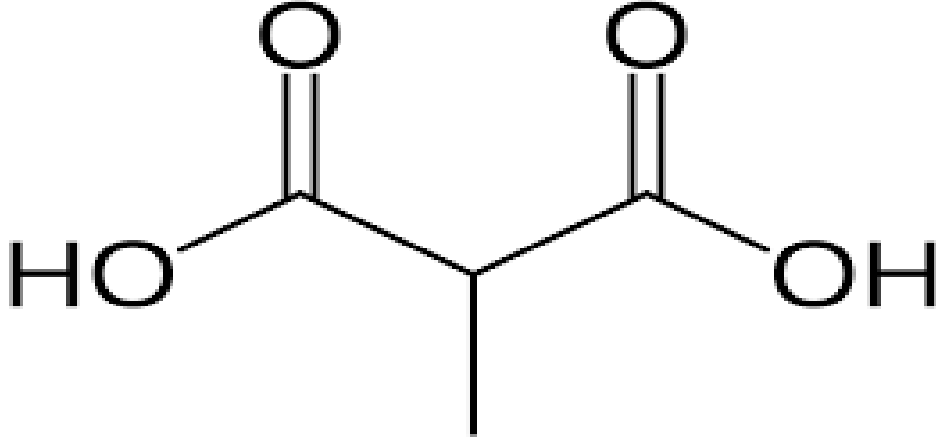
Metilmalonil KoA mutaz'ın kofaktör olarak adenzilkobalamine ihtiyaç duyması nedeniyle, kobalamin metabolizmasındaki bozukluklarda hücre dışı MMA seviyesi idrarda ve plazmada artış gösterir (Barness et al, 1963; İspir, 2012). Bu artış nedeniyle metilmalonik asit tayini, B₁₂ vitamininin eksikliğinde öncelikli tercih edilen fonksiyonel göstergesidir (Akış, 2012).

MMA'nın ağır formu yaşamın ilk günlerinde bulgu verirken, hastalığın hafif formu bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ise enfeksiyonla veya büyük miktarda protein alımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Geç başlangıçlı hastalarda belirti ve bulgular erken başlangıçlı hastalara göre daha ılımlıdır ve doğal protein toleransları daha yüksektir (Aygün ve ark., 2015).

Açıklanamayan metabolik asidozu ve baz açığı olan tüm bebek ve çocuklarda ayırıcı tanıda organik asidemiler düşünülmelidir. MMA, organik asidemiler içinde en sık olarak görülmektedir (Olukman ve ark., 2011).

2.2.1. Metilmalonik asit biyokimyası

MMA, düşük molekül ağırlıklı (118 g/mol), doymuş, oldukça polar, plazma proteinlerine bağlanmayan bir dikarboksilik asittir.



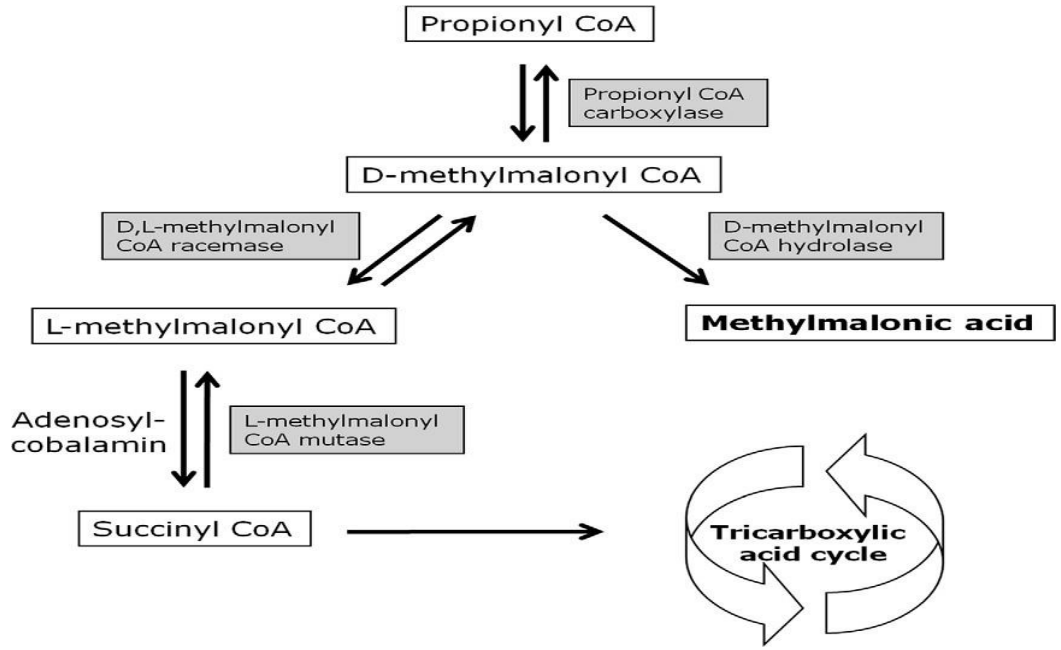
Şekil 1. Metilmalonik asidin iskelet formülü.

2.2.2. Metilmalonik asit metabolizması

MMA'nın hücre içi öncül molekülü D-metilmalonil KoA'dır. D-metilmalonil KoA valin, izolösin, treonin ve metiyonin gibi aminoasitlerin, tek karbonlu yağ asitlerinin, kolesterol ve timidinin metabolik yollarının kesişme noktasında yer alan bir moleküldür. Bunların karbon iskeletleri trikarboksilik asit döngüsünün bir ara ürünü olan süksinil KoA vermek üzere yıkılır (Şeneş, 2013).

Metiyonin, metil grubunu S-adenozil metiyonin (SAM) aracılığıyla bağışlar ve dört karbon atomundan üçü propiyonil KoA olarak propiyonata dönüştürülür. İzolösin son ürün olarak bir molekül asetil KoA, bir molekül propiyonil KoA oluşturmak üzere önce transaminasyona sonra da oksidatif dekarboksilasyona uğrar. Valin de benzer şekilde transaminasyon ve dekarboksilasyondan sonra geri kalan karbon iskeleti bir seri oksidasyon reaksiyonu ile metilmalonil KoA'ya dönüştürülür. Treonin, propiyonil KoA'ya dönüştürülür. Tüm bu moleküllerin metabolizmaları sırasında oluşan propiyonil KoA, propiyonil KoA karboksilaz tarafından önce Dmetilmalonil KoA'ya bu molekül de metilmalonil KoA rasemaz tarafından Lmetilmalonil KoA'ya dönüştürülür. Epimerize olan L-metilmalonil KoA ise metilmalonil KoA mutaz (MCM) ile süksinil KoA'ya çevrilir.

Tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitleri karboksil ucundan oksidize olur ve β -oksidasyondan sonra kalan 5 karbonlu yapı asetil KoA ve propiyonil KoA'ya dönüşür. Asetil KoA direkt Trikarboksilik Asit (TCA) siklusuna girerken propiyonil KoA, L-metilmalonil KoA ve ardından MCM ile süksinil KoA'ya dönüşür. Bu reaksiyon adenozil kobalamin bağımlı bir reaksiyondur. Kobalamin eksiklik durumlarında D-metilmalonil KoA, Dmetilmalonil KoA hidrolazın katalizlediği bir reaksiyonla geri dönüşümsüz olarak metilmalonik aside dönüşür (Schneede ve Ueland, 1993; Şeneş, 2013).



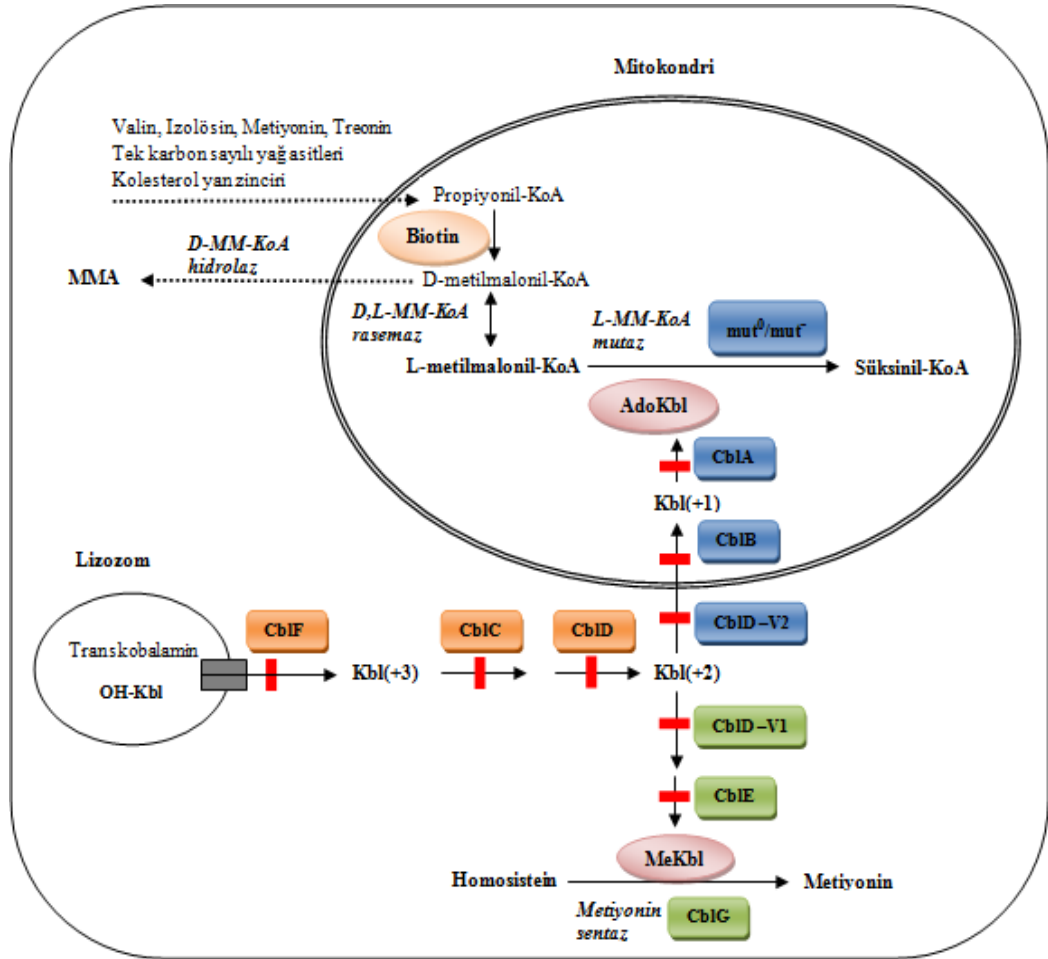
Şekil 2. Metilmalonik asit oluşum yolağı. Kobalamin eksiklik durumlarında yolak sağ tarafa kayarak MMA'yı geri dönüşümsüz olarak oluşturur (Berghoff et al., 2012).

2.2.3. Metilmalonik asidemi ve nedenleri

Metilmalonik Asidemi (MMA), metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünde bozukluk sonucu ortaya çıkan ve metilmalonik asidin plazmada birikimi ve idrardan atılımının artmasıyla sonuçlanan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır (Kumru ve Hişmi, 2014).

Normal koşullar altında MMA fizyolojik sınırlarda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümünün blokajı nedeniyle kan ve idrarda metilmalonik asit birikimiyle karakterize otozomal resesif geçişli hastalıktır (Gebarski ve ark., 1983). Metilmalonik asidemi bir organik asit metabolizması bozukluğudur.

Vücut sıvılarında MMA konsantrasyonları başlıca iki nedenle yükselmektedir. Birincisi; propiyonik asit katabolizmasında anahtar bir enzim olan mitokondrial L-metilmalonil-KoA mutaz'ın koenzimi 5-deoksiadenozilkobalamin (AdoKbl) eksikliğinde ortaya çıkan “kalıtsal olmayan B₁₂ vitamini eksikliği” durumudur. İkincisi ise; L-metilmalonil-KoA mutaz (MCM) eksikliği ya da AdoKbl transportunda veya sentezindeki kalıtsal defektlerden oluşan ve “metilmalonik asidüriler” olarak adlandırılan heterojen bir grup bozuklukta (Şekil 2) (Kölkel ve ark., 2005; Akış, 2012).



Şekil 3. İntraselüler kobalamin metabolizması ve defektleri (Manoli and Venditti, 2005).

Metilmalonik asidüriye neden olan genetik mutasyonlar arasında L-Metilmalonil KoA mutaz mutasyonu, 5' adenzilkobalamin sentez bozukluğu, D-metilmalonil KoA'nın, L-metilmalonil KoA'ya dönüşümünü sağlayan rasemaz enzim mutasyonu yer alır (Schneede ve Ueland, 1993; Şeneş, 2013).

MMA'nın kanda belirgin artışı ile bu hastalık gruplarında ketoasidoz, letarji ve koma görülür. Uzun dönem metabolik bozukluklar fiziksel ve mental geriliğe neden olur. Ensefalopatiyle birlikte bazal ganglionlarda simetrik nekrotik lezyonlar oluşur (Roodhooft ve ark., 1990; Şeneş, 2013).

2.2.4. Metilmalonik asidin tanısal önemi

1962 senesinde Cox ve White MMA atılımının B₁₂ vitamini eksikliği için sensitif bir indeks olabileceğini göstermişlerdir (Marcell et al, 1985). Buna karşın B₁₂ vitamini ve MMA arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi ise 1980'lerin sonunu bulmuştur (Specker et al, 1990). Serum B₁₂ vitamini ölçümünün ve Schilling testinin aksine artmış serum ve idrar MMA düzeyleri doku B₁₂ vitamini aktivitesinin göstergesidir (Elin et al, 2001).

İndigesyonda B vitaminleri yetersizliği rumen mikroflorasının inaktivitesi nedeniyle oluşur. Rumen mikroorganizmaları vücut için önemli metabolik reaksiyonlar için gerekli olan B vitaminlerini sağlarlar (Gebarski ve ark., 1983).

Vitamin B₁₂ eksikliğinde, adenzilkobalaminin metilmalonil KoA mutazın kofaktörü olması nedeniyle, kanda metilmalonik asit birikmesine neden olur. Vitamin B₁₂ eksikliğinde serum vitamin B₁₂ düzeylerindeki azalma ölçülebilir hale gelmeden önce serum ve idrar MMA konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Bu nedenle MMA, doku düzeyindeki vitamin B₁₂ eksikliğini göstermesi açısından son derece önemli bir tanısal belirteçtir (Gebarski ve ark., 1983; Şeneş, 2013).

B₁₂ vitamin eksikliğinin belirlenmesinde serum MMA ölçülmesinin, serum B₁₂ vitamini ölçümüne göre bazı üstünlükleri bulunmaktadır. Bunlar;

- 1) Örneklerdeki metilmalonik asit, B₁₂ vitamininden daha stabildir.

2) Serum MMA konsantrasyonları serum B₁₂ konsantrasyonundan 1000 kat daha fazladır.

3) B₁₂ vitamin eksikliğinde MMA analizi ile ölçülen azalan bir konsantrasyondan ziyade artan bir konsantrasyondur.

4) Doku B₁₂ durumunu serum MMA düzeyleri, B₁₂ vitamin konsantrasyona göre daha iyi yansıtır.

Bu nedenle B₁₂ vitamin eksikliğinin erken aşamasında (subklinik), serum B₁₂ vitamin konsantrasyonunun azalması sıklıkla MMA konsantrasyonları artmaktadır (Klee, 2000; Kushnir et al, 2001). Tüm bu nedenlerden dolayı, MMA ölçümü B₁₂ vitamin konsantrasyonu ölçümüne göre tanısal doğruluğu daha yüksek ve daha iyi bir belirteçtir. Özellikle subklinik B₁₂ vitamini yetmezliği tanımı aydınlatmada yardımcı bir parametredir (Klee, 2000; Akış, 2012). ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES) subklinik eksikliğin değerlendirilmesinde, dolaşımdaki B₁₂ konsantrasyonlarını göstermede tercihen B₁₂ vitamini ölçümü (holoTC ve B₁₂ vitamini arasından) ve B₁₂ vitamin eksikliğinin fonksiyonel metabolik belirteçlerinden tercihen MMA ölçümü (Hcy ve MMA arasından) olmak üzere en az iki biyobelirteç kullanılmasını önermektedir (Yetley et al, 2011; Akış, 2012).

2.2.5. Metilmalonik asit ve nörolojik hasar

Beyin dokusu özellikle vitamin B₁₂ ve Folik Asit (FA) eksikliklerine duyarlıdır. Miyelin ve nörotransmitterler gibi nöroaktif maddelerin transmetilasyonu bu vitaminlerin eksikliğinde bozulur (Wolters ve ark., 2004). Vitamin B₁₂ eksiklik belirteci olan MMA, MCM mutasyonları ve vitamin B₁₂ eksiklikleri gibi durumlarda biriktiği zaman, nörolojik hasara neden olur. MMA beyinde nörotoksik etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda MMA'nın *in vitro* şartlarda süksinat dehidrogenazı, β-hidroksibütirat dehidrogenazı, solunum zinciri komplekslerini inhibe ettiği, karbondioksit üretimini ve oksijen tüketimini azalttığı ve laktat üretimini artırdığı ve adenosin trifosfat (ATP)/adenosin difosfat (ADP) oranını azalttığı gösterilmiştir (Malfatti ve ark., 2003). Bunların yanında MMA'nın *in vitro* şartlarda beyinde serbest radikal aracılı mekanizma ile Na, K-ATPase'ı inhibe ettiği de gösterilmiştir (Wolters ve ark., 2004). Ayrıca

MMA'nın serebral korteks hücre iskelet proteinlerinde fosforilasyonu artırarak nörotoksik etki gösterebileceği de vurgulanmıştır (De Almeida ve ark., 2003).

2.3. Vitamin B₁₂

2.3.1. B₁₂ vitamininin tanımı ve tarihçesi

Kobalamin (Kbl) olarak da bilinen B₁₂ vitamini, yalnızca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve suda eriyen bir vitamindir. B₁₂ vitamini ilk kez 1947 yılında İngiltere'de Dr. E. Lester Smith tarafından karaciğerden izole edilmiştir (Smith et al, 1952; Okuda, 1999). 1948-1949'da yapılan çalışmalar ile sığır karaciğerinden kırmızı kristalize saf vitamin B₁₂ elde edilmiş ve tanımlanmıştır. Kırmızı renkli kristal bir bileşiktir. 1955 yılında da vitamin B₁₂'nin kristal yapısı x ışını kristalografisi kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışma 1964 yılında Nobel kimya ödülünü kazanmıştır (Hodgkin ve ark., 1955; Leal, 2004; Güngören, 2008; Akış, 2012).

Vitamin B₁₂ eritrositlerin olgunlaşması için ihtiyaç duyulan suda çözünen bir hematopoietik vitamindir. Daha önceleri ekstrinsik faktör veya antipernisyöz faktör olarak yaptığı etkisi ile biliniyordu. Mikrogram ile ölçülecek çok ufak miktarları ile etki yapar. Homosisteini metiyonine dönüştüren kritik metil transfer reaksiyonu ve L-metilmalonil Ko-A'yı süksinil Ko-A'ya dönüştüren özel bir reaksiyon için koenzim olarak fonksiyon görür (Bingöl, 1997; Şenes, 2013).

2.3.2. B₁₂ vitamininin etki şekli

B₁₂ vitamini koenzimine ihtiyaç gösteren (metilmalonil-Ko-A mutaz) enzimler substratta 1,2 numaralı karbon atomları arasında hidrojen atomunun yer değiştirmesini sağlarlar. Buna karşılık karbon atomundan ayrılan hidrojen atomu yerine karşılıklı olarak hidroksil, karboksil, amino veya alkil gurubu nakledilir. B₁₂ vitamini koenzimi ribonükleozit-5-fosfattan oksijen ayrılması suretiyle ikinci karbon atomunun indirgenmesini sağlar. Koenzim B₁₂ bakterilerde karbon oksijen bağlarının parçalanmasını da gerçekleştirir. Veya D-Alfa-lizin mutaz da olduğu gibi karbon azot bağının parçalanmasını sağlayabilir. B₁₂ vitamininin diğer önemli bir fonksiyonu kobalt atomuna bağlanan 5-Deoksiadenozil gurubu yerine bir metil gurubu girmesiyle meydana gelen metilkobalaminin metil gurubunu başka bir substrata nakletmesidir.

örneğin kobalamin N5-metiltetrahydrofolatdan aldığı CH₃ gurubunu belirli alıcılara nakleder. Metil alıcısı olarak homosistein metilkobalaminden yararlanmak suretiyle metionine dönüşür. Metilkobalaminden yararlanarak bakteriler, metan ve asetik asit teşekkülünü sağlayabilirler (Bingöl, 1997).

2.3.3. Vitamin B₁₂ Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

B₁₂ vitamini diyetle alınan yiyeceklere bağlı şekilde bulunur (İspir, 2012). B₁₂ vitamini emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar söz konusudur. İnce bağırsaklara fizyolojik miktarlardan daha fazla B₁₂ vitamini ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsik faktör (IF) gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarlardaki B₁₂ vitamininin emilimi bu yolla olur (Sayar, 2010; Dündar, 2003). Mideden salınan hidroklorik asit etkisiyle yiyeceklerden serbestleşen B₁₂ vitamini haptokorrine (R protein, tükürük proteini) bağlanır. İleumda haptokorin pankreatik enzimlerin etkisiyle parçalanır ve B₁₂ vitamini yeniden serbestleşir. Serbestleşen B₁₂ vitamini gastrik mukoza parietal hücrelerinden salınan, glikoprotein yapıdaki intrinsik faktöre (İF) bağlanır (İspir, 2012). B₁₂ vitamini-İF kompleksi distal ileuma geldiğinde, mukozal epitelyal hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre içine girer (Hall, 1979; Şenes, 2013). Mukozal epitelyal hücrelerin içinde, B₁₂ vitamini-İF kompleksi ayrılarak B₁₂ vitamini transkobalamin II (TCII)'ye bağlanır (Russel-Jones and Alpers, 2002). B₁₂-TCII kompleksi hücre membranındaki TCII reseptörüne bağlanarak mukozal kapillere ve oradan da portal vene taşınır (Hall, 1979; Davis, 1985). Portal vendeki kanın karaciğerden geçişi esnasında hepatositler B₁₂ vitamininin tamamına yakını alırlar. Hepatositlerce alınan B₁₂ vitamini burada depolanır ve ihtiyaca bağlı olarak buradan salınır. Eğer B₁₂ vitamin depoları dolmuşsa dolaşımdaki fazla miktar böbrekler yoluyla atılır (Hall, 1979).

Rumende yeterli düzeyde B₁₂ vitamini sentezlenebilmesi için rumen sıvısındaki kritik kobalt (Co) düzeyi 20 ng/mL, normalde beklenen Co değeri ise 40 ng/mL düzeylerindedir. Ruminantlar, monogastriklere göre dokuların ihtiyacı olan glikozu elde etme konusunda glikoneogenezise daha çok bağımlı olmalarından dolayı, B₁₂ vitamini eksikliğine daha duyarlıdır. Kobalt olmayan rasyonlarla beslenen ruminantlarda ve ön mide atonisine bağlı indigestiyonlarda, rumendeki B₁₂ vitamini düzeyi hızla düşmektedir (Gültepe ve ark., 2017).

Plazmada B₁₂ vitamini taşınmasını sağlayan en önemli protein olan transkobalamin II (TCII) bir β-globulindir. Her B₁₂ vitamini için tek bir bağlanma bölgesi vardır (Seetharam and Li, 2000). TCII B₁₂ vitamini haricinde fizyolojik olarak inaktif olan diğer kobalaminleri de bağladığı için spesifitesi İF'den daha azdır. TCII B₁₂ vitaminini dokulara hücre membranlarında bulunan reseptörler yoluyla taşır ve hücreye TCII-B₁₂ vitamin kompleksi pinositoz yoluyla girer (Seetharam and Li, 2000). Hücre içindeki lizozomal proteoliz sonucunda TCII parçalanır ve B₁₂ vitamini serbestleşir. Plazmadaki bağlanmamış B₁₂ vitamini de hücrelere girebilmektedir ancak bu işlem B₁₂ vitamininin dokulara taşınmasında etkili bir yol değildir (Seetharam and Li, 2000). TCII'den başka taşıyıcı proteinler TCI ve III' de B₁₂ vitaminini bağlar ancak bu taşıyıcı proteinler vitamene sıkı şekilde bağlanırlar ve hücre içine alınamazlar (İspir, 2012).

Bazı durumlarda, oluşan B₁₂ vitamini yeterince emilmeyebilir. Özellikle, kolsişin, etanol, paraaminosalisilik asit, neomisin ve insanlarda ağızdan alınan gebeliği önleyici ilaçlar, bu vitaminin emilimini engeller. Yine, rasyona bağlı enteritis, ileumun çıkarılması, B₁₂ vitamininin kongenital malabsorbsiyonu gibi durumlarda da emilimin aksadığı görülmektedir (Altınsoat, 2001).

2.3.4. B₁₂ vitamininin besinsel kaynakları

B₁₂ vitamini sadece bakteriler, mantarlar ve tarafından sentezlenebilir; mayalar, bitkiler, ve insanlar sentezleyemezler. Hayvanlarda ise at, kedi, köpek gibi monogastrik hayvanların dışarıdan alması gerektiği halde geviş getirenlerde buna gerek yoktur. Çünkü, kobalt varlığında rumende bulunan *Selemonas*, *Peptostreptococcus* ve *Butyrivibrio* grubu bakteriler bu vitamini sentezleyebilir (Goodman et al, 1992). Oluşan B₁₂ vitamininin sadece % 3-15' i kobalamin şeklindedir (Altınsoat, 2001). İnsanlar için B₁₂ vitamin kaynağı tamamen diyetsel alıma bağlıdır. İnsanların diyetindeki B₁₂ vitamini sadece hayvansal kaynaklı gıdalarda yaygın olarak bulunur. Bu gıdalardaki B₁₂ vitamini hayvanların bağırsaklarında ve işkembelerinde bulunan bakteriler tarafından sentezlenir. Zengin B₁₂ kaynakları, hayvan organ etleri (özellikle karaciğer ve böbrek), mantar, yumurta, süt ve süt ürünleri ile midye, istiridye, ahtapot, balık ve balık yumurtası gibi deniz ürünleridir (İspir, 2012). Bitkisel kaynaklı gıdalar normalde B₁₂ vitamini içermezler, ancak fermante ürünlerde veya bakteriyel kontaminasyona bağlı olarak çok küçük miktarlarda bulunabilir. Hayvanlarda B₁₂ vitamini, bakteriyel sentez

dışında mikrobiyal kontaminasyonlu bitkilerin veya kobalamin içeren hayvansal dokuların alınması ile de sağlanır (Herbert, 1988; Ball, 2004; Watanabe, 2007).

B₁₂ vitamini besinlerde birkaç formda bulunmaktadır. Et ve balık çoğunlukla adenzilkobalamin ve hidroskobalamin içerirken, süt ürünlerinde bu formların yanısıra metilkobalamin de bulunur. Sütte diğer formlara kıyasla daha fazla hidroskobalamin bulunmaktadır. Siyanokobalamin yalnızca yumurta beyazı, peynir ve haşlanmış mezgıt balığında küçük miktarlarda bulunur (Ball, 2004).

2.3.5. B₁₂ vitamininin eksikliği

Vitamin B₁₂'nin, en önemli fonksiyonu Folik asit ile birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemesidir. Bununla beraber nörolojik işlevlerde önemli rol üstlenmesi nedeni ile eksikliğinde hematolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar görülür. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar genellikle geri döndürülebilir (Oh and Brown, 2003; Maralcan ve Ellidokuz 2004). Kobalaminin sindirim yolu ile emilmesini sağlayan ve mide öz suyunda bulunan glikoprotein yapısındaki intrinsik faktörün kalıtsal olarak bulunmayışı sonucu insanlarda pernisiyöz anemi görülür (Asi, 1999). Megaloblastik anemi vitamin B₁₂ eksikliğinin klasik bulgusudur. Fakat yeni çalışmalarda vitamin B₁₂ eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğu kez olmadığı bildirilmiştir. Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı komplikasyonlar, vitamin verilmesi ile tamamen düzelir (Özlü, 2006; Güngören, 2008). Nörolojik komplikasyonlar en endişe verici durumdur (Babior ve Bunn, 1991). Ayrıca ilerleyen olgularda tedaviden etkilenmeme riski de taşımaktadır (Soysal, 2001). 60 yaşından büyük kimselerde sıkça nörolojik tablo ortaya çıkar (Güngören, 2008). Yapılan çalışmalarda vitamin B₁₂ eksikliğinin, normal kemik iliği ve kan hücre değerlerine rağmen psikiyatrik bozukluk yapabileceği belirtilmiştir (Dommissse, 1991).

Vitamin B₁₂ eksikliği olan insanlarda gastrointestinal sistem (GİS) bulgularına oldukça sık rastlanır. GİS epiteli aynı kemik iliğinde olduğu gibi sürekli yenilenme potansiyeline sahip ve artmış DNA sentezi nedeniyle vitamin B₁₂ eksikliğine son derece hassastır. GİS belirtilerindeki sıklığın diğer bir nedeni de malabsorbsiyona neden olan GİS hastalıklarının çoğu zaman vitamin B₁₂ eksikliğine de yol açmasıdır. Vitamin B₁₂ eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GİS'de otonomik disfonksiyona neden olabilir

ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare, iştahsızlık, glossite bağlı dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat almama, hunter dili (kırmızı-papillar atrofik dil) görülebilmektedir (Wintrobe et al, 1981; Babior ve Bunn., 1991; Güngören, 2008).

Ruminantlarda normal şartlarda kobalamin yetersizliği genellikle söz konusu olmayabilir. Ancak mide tembelliklerinde, bozulmuş sindirim veya yetersiz beslenme ve bağırsaklara bağlı malabsorbsiyonlarda B₁₂ vitamini eksikliği görülmektedir (İmren ve ark., 1991; Karagl ve ark., 2000). B₁₂ vitaminini sentezleyebilen hayvanların n midelerinde, oluşumdan sorumlu bakterilerin yetersizliği veya mideden İF salınmasındaki aksaklıklar da B₁₂ vitamin yetersizliğinin başlıca nedenidir (Altınsaat, 2001). B₁₂ vitaminin eksikliğine bağlı olarak kabızlık, nöral bozukluklar, iştah kaybı, kilo kaybı, halsizlik, denge bozukluğu, ağız ve dilde yaralanmalara neden olur (Kılıçkap, 2012). Kobalamin, eritrositlerin megaloblast safhasından sonra olgunlaşması için gerekli bir vitamindir (Asi, 1999). B₁₂ vitamini gebelik sırasında plasentaya ve sonrada anne sütüne geçer. Bunun için gebelik sırasında ve doğumdan sonra kobalamin ihtiyaı karşılanmalıdır (Kılıçkap, 2012). Gerekli olan ihtiyaç giderilmezse kalıcı nörolojik hasarlara sebep olur. Kobalamin, folat ve piridoksin homosistein metabolizmasında görev alır (Ruaux ve ark., 2005). Vitamin B₁₂ eksikliğinde metiyonin sentetazın yetersiz fonksiyonu sonucu homosistein seviyesi yükseldiği rapor edilmektedir (Graham and O'Callaghan, 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniğine, 2017 yılının şubat-haziran döneminde getirilen ve basit indigesyon teşhisi konulan sığırlar üzerinde gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışmanın hayvan materyalini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniğine hastalık şüphesi ile getirilen ve yapılan muayeneler sonucunda basit indigesyon teşhisi konulan 2-7 yaşında, farklı ırk ve cinsiyete sahip 40 sığır hasta grubunu, vatandaşların elinde bulunan ve yapılan muayene sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen 10 adet sığır kontrol grubunu oluşturdu.

3.1.2. Çalışmada kullanılan malzemeler

- Antikoagülsüz hematoloji tüpü (Hema&Tube®)
- Serum saklama tüpü (Eppendorf)
- Santrifüj cihazı (Rotofix32®-Hettich)
- ELISA cihazı (ELISA Reader®-DAS)
- MMA kiti (Bovine Methylmalonik Acid (MMA) ELISA Kit, Catalog No: YLA0345BO)
- Biyokimya hormon cihazı (Architect Ci 16200® Abbott)

3.2. Yöntem

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen ve İndigesyon ön tanısı konulan sığırlardan tanı amacıyla içerik sondası ile rumen içeriği ve biyokimyasal parametrelerin analizi için antikoagülsüz tüplere (Hema&Tube®) vena jugularisten prosedürüne uygun kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirilerek oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra santrifüj cihazında (Rotofix32®-Hettich) 3500 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri çıkarıldı.

Elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analizleri yapılncaya kadar serum saklama tüplerinde (Eppendorf) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuar'ında bulunan derin dondurucuda -20 C^o'de muhafaza edildi.

Anamnezle belirlenen hasta sığırlardan rumen içerik sondasıyla usulüne uygun alınan rumen içeriğinin rengi, kokusu, kıvamı ve pH'sına bakıldı ve kayıt altına alındı. Mikrobiyal fauna hareketleri (canlılık, hareket, yoğunluk) için mikroskopta bakılıp kayıt altına alındı (Tablo 1).

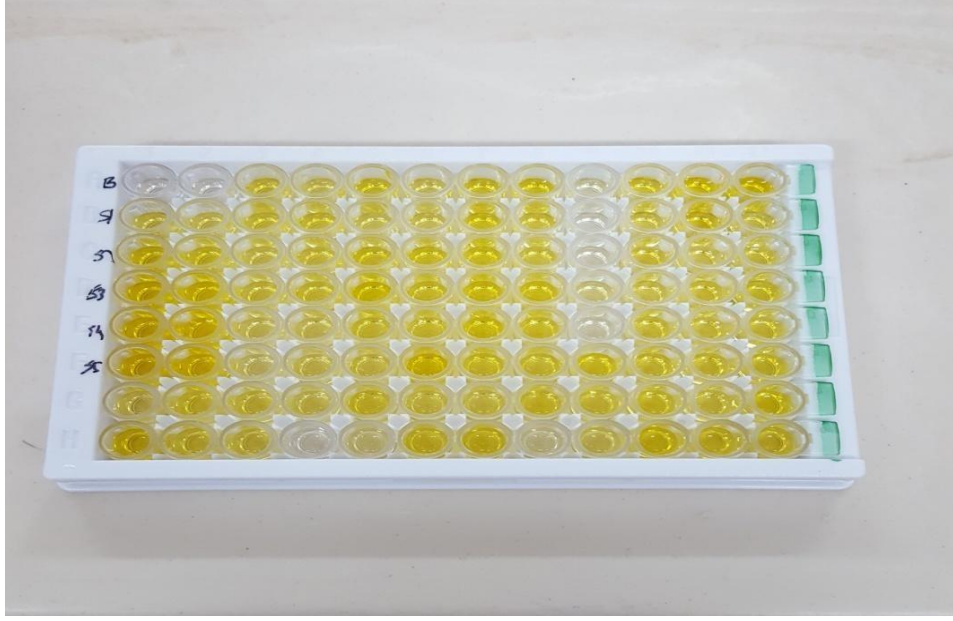
Tablo 1. Yapılan indigesyon muayenesi

	Rumen içerik bulguları				İnfusoria kontrolü	Rumen Hareketi/5dk	Rumen Kontraksiyon Gücü	Kalp Frekansı/dk
	pH	Kıvam	renk	koku				

Muhafaza edilen serumlar Metilmalonik Asit ve B₁₂ vitamin düzeylerinin ölçümü için çözdürüldü. Metilmalonik Asit analizi (Bovine Methylmalonik Acid (MMA) ELISA Kit, Catalog No: YLA0345BO) kullanılarak test kitlerinin prosedüründe belirtildiği şekilde ölçümleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuarında, ELISA cihazıyla (ELISA Reader[®]-DAS) yapıldı (Şekil 4).

Serum örneklerinde metilmalonik asit düzeyleri, ELISA metodu ile belirlendi. Bu amaçla örneklerden 40 µl alınıp üzerine 10 µl MA antikorları ilave edildi, sonra 50 µl streptavidin-HRP solusyonu ilave edildi. Sızdırmaz membran ile örtülüp karışması

için hafifçe çalkalanıp 37 °C'de 60 dakikalık inkubasyona bırakıldı. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra kromogen A ve B solüsyonlarından her kutucuğa (well) 50 µl eklenip ışıktan korunarak 37 °C'de 10 dk inkübe edildi. Daha sonra 50 µl stop solüsyonu ekleyip 450 nm'de ELİSA cihazında (ELISA reader®-DAS) okundu.



Şekil 4. Metilmalonik asit düzeylerinin ELISA cihazıyla ölçümü.

B₁₂ vitamini için serum örnekleri toplu olarak Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hastahanesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı Hormon Biriminde 'Architect Ci 16200® Abbott' adlı cihazda kimyasal immün analiz yöntemi ile ölçüldü.

3.3. İstatistik Analizleri

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi kullanıldı. Özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı. Tüm hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen sığırlar, sistemik olarak klinik yönden muayene edildi. Süt veriminde düşüş, 3 günden bir haftaya kadar değişen sürede yem ve su tüketiminin az veya hiç olmadığı, halsizlik, genel durum bozukluğu, tüylerde karışıklık, rumende atoni ve bazı olgularda ishalin olduğu saptandı.

Hasta hayvanlardan klinik muayene olarak vücut ısısı, kalp frekansı, rumen hareketleri, rumen kontraksiyon gücü ve rumen içerik sondasıyla alınan içeriğin muayenesi sonucu ortaya çıkan bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İndigesyonlu sığırların klinik ve rumen içerik bulguları.

	Rumen içerik bulguları							Rumen Hareketi/5dk	Rumen Kontraksiyon Gücü	Kalp Frekans/dk	
	pH	kıvam	renk	Koku	İnfusoria kontrolü						
					C	Y	H				
1	6	Boza-yoğun	Boza	Ekşi-pis	-	-	-	0	Yok	60	38,6
2	8	Vizkoz	kahverengi	Kokuşmuş	-	-	-	4	Orta	53	39,8
3	6	Çok sulu	Sarı-yeşil	Keskin ekşimsi	+	-	-	3	Zayıf	90	37,2
4	6	Sulu	Sarı-kahverengi	ekşimsi	-	-	-	0	Yok	80	39,0
5	7	Vizkoz	Sarı kahverengimsi	Aromatik	+	-	+	6	Orta	96	39,1
6	7	Yoğun	Koyu yeşil	kokuşmuş	-	-	-	0	Yok	70	38,0
7	8	Vizkoz	Sarı-	Aromatik	-	-	-	0	Yok	73	38,5
8	7	Vizkoz	Kahverengi	Aromatik	+	-	-	5	Orta	82	39,0
9	6	Vizkoz	Koyu kahverengi	Hafif kokuşma	-	-	-	0	Yok	54	38,7
10	7	Vizkoz	Kahverengi	Ekşimsi	+	-	-	2	Zayıf	84	39,8
11	6	Sulu	Açık yeşil	Ekşi-pis	+	-	-	2	Zayıf	72	38,8
12	7	Sulu	Yeşilimtrak	Aromatik	+	-	-	3	Zayıf	80	39,1
13	7	Vizkoz	Koyu-yeşil	Kokuşma	-	-	-	0	Yok	75	38,5
14	7	Sulu	Kahverengi	Küf	-	-	-	1	Çok zayıf	64	38,4
15	7	Vizkoz	Koyu yeşil	Ekşimsi	-	+	-	4	Zayıf	62	39,3
16	7	Sulu	Kahverengi	Ekşimsi	+	-	+	3	Zayıf	60	39,0
17	7	Sulu	Kahverengi	Ekşimsi	-	-	-	3	Zayıf	80	40,1

18	7	Sulu	Koyu yeşil	Ekşimsi	-	-	-	0	Yok	90	38,1
19	6	Sulu	Koyu yeşil	Ekşi- kokuşma	-	+	-	5	Zayıf	82	39,9
20	7	Vizkoz	Sarı-yeşil	Kokuşma	-	+	-	4	Zayıf	76	40,0

C: Canlılık

Y: Yoğunluk

H: Hareket

Tablo 2'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 2'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 2 (devamı). İndigesyonlu sığırların klinik ve rumen içerik bulguları.

	Rumen içerik bulguları							Ru men Harek eti/5d k	Rumen Kontra ksiyon Gücü	K alp Frek ansı/ dk	
	pH	kıvam	Renk	Koku	İnfusoria kontrolü						
					C	Y	H				
21	7	Vizkoz	Kahverengi	Normal	-	+	-	5	Zayıf	64	38,7
22	6	Sulu	Kahverengi	Küf	-	+	-	5	Orta	68	40,0
23	7	Vizkoz	Kahverengi	Ekşimsi	-	+	-	5	Orta	72	38,7
24	6	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	+	-	-	2	Orta	64	39,0
25	7	Sulu	Yeşilimtrak	Küf	-	-	-	0	Yok	95	39,7
26	7	Sulu	Kahverengi-yeşil	Keskin küf	+	-	+	4	Zayıf	76	37,2
27	7	Sulu	Koyu Yeşil	Küf	-	-	-	0	Yok	60	38,3
28	8	Sulu	Kahverengi	Küf	-	-	-	3	Zayıf	82	38,1
29	7	Sulu	Kahverengi	Aromatik	+	-	+	3	Orta	68	38,2
30	8	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	-	-	-	2	Az	54	40,8
31	6	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	-	-	-	0	Yok	100	40,4
32	6	Sulu	Kahverengi	Hafif kokuşma	-	-	-	4	Orta	84	39,5
33	7	Akışkan	Koyu Yeşil	Keskin	-	-	-	1	Zayıf	71	39,5
34	6	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	-	+	-	2	Zayıf	75	38,4
35	6	Sulu	Sarımtırak	Keskin ekşi	+	-	-	5	Zayıf	64	38,5
36	7	sulu	Koyu yeşil	keskin	+	-	-	7	Güçlü	72	39,7
37	7	Sulu	Kahverengi	Keskin	+	-	+	6	Orta	80	39,1

38	6	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	+	-	+	7	Orta	104	38,0
39	7	Sulu	Kahverengi	Kokuşma	+	-	+	4	Orta	76	38,7
40	7	Sulu	yeşilimtrak	Küf	-	-	-	3	Zayıf	60	38,2

C: Canlılık

Y: Yoğunluk

H: Hareket

Tablo 2'de görüldüğü üzere alınan içerikten yapılan muayenede pH değeri, 6-8 aralığında ölçülmüştür. İçeriğin kıvamı genel olarak viskoz dan sulu ya kadar

değişkenlik göstermektedir. Alınan taze rumen içeriğinin rengi çoğunlukla kahverengi bazen de yeşilimsi ve sarımsı olduğu gözlemlenmiştir. Rumen içeriğinin kokusu ise daha çok keskin ekşimsi, bazılarında ise kokuşma ve küf kokusu olduğu görülmüştür. İnfusorlar, yoğunluk, canlılık ve hareketlerine bakıldı ve (+, -) olarak değerlendirilerek genellikle yoğunlukları orta derecede veya daha az, hareketleri ise az ve ya hiç yoktu, canlılık da genellikle negatif olarak saptandı. İnfusorlar hareket açısından yapılan değerlendirmede (+/-) olarak saptandı.

Kontrol grubu için, belirlenen sığır işletmesinden sistemik muayeneleri yapıp sağlıklı olduğuna karar verilen 10 sığır seçildi. Kontrol grubu sığırlarda yapılan bazı muayene verileri, rumen hareket sayıları, rumen kontraksiyon gücü, kalp frekansı ve vücut ısısı gibi değerler ölçülmüş olup, tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Kontrol grubu sığırların klinik ve rumen içerik verileri.

	Rumen içerik bulguları							Rumen Hareketi /5dk	Rumen Kontraksiyon Gücü	Kalp Frekansı /dk	K
	pH	kıvam	renk	Koku	İnfusoria kontrolü						
					C	Y	H				
1	7	Vizkoz	Yeşilimtrak	Aromatik	+	+	+	10	Güçlü	88	39,7
2	6	Vizkoz	kahverengimsi	Aromatik	+	+	+	9	Güçlü	96	38,8
3	7	Vizkoz	Yeşilimtrak	Aromatik	+	+	+	10	Güçlü	92	38,9
4	7	Vizkoz	Kahverengimsi	Aromatik	+	+	+	12	Güçlü	88	39,1
5	7	Vizkoz	Yeşilimtrak	Aromatik	+	+	+	13	Güçlü	80	38,3
6	7	Yoğun	Koyu yeşil	Aromatik	+	+	+	12	Güçlü	72	38,1
7	7	Vizkoz	Yeşilimtrak	Aromatik	+	+	+	12	Güçlü	92	38,2
8	7	Vizkoz	Kahverengimsi	Aromatik	+	+	+	13	Güçlü	72	38,0
9	7	Vizkoz	Koyu yeşil	Aromatik	+	+	+	10	Güçlü	108	38,8
10	7	Vizkoz	Yeşilimtrak	Aromatik	+	+	+	8	Güçlü	80	38,0

Hepsinde genel durumun çok iyi olduğu gözlemlendi, rumen hareketleri normal değerlerde (7-14/5 dk) olup ortalama olarak 10.6/5 dk dır. Rumen kontraksiyon gücü hepsinde güçlü, kalp frekansı'nın ortalama değerleri 84.4/dk ve vücut ısısı da normal değerlerde olup ortalama olarak 38.3 °C olarak ölçülmüştür.

Kontrol grubu sığırlarda rumen içerik muayenesi yapmak için alınan rumen sıvısının pH değeri, 6-7 aralığında ölçülmüştür. Rumen içeriği viskoz kıvamında olup rengi ise genellikle yeşilimtrak ve kahverengimsi görünümündedir. Rumen içeriğinin kokusu ise normal olup aromatik bir koku özelliğine sahiptir. İnfusoriaların durumunu tespit etmek için taze olarak alınan rumen içeriğine mikroskopta bakıldı; hepsinde

infusorialar canlı, hareketli ve yoğunlukları yeterli derecede olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

4.2. Laboratuvar Bulguları

Çalışmada indigesyonlu ve kontrol grubu sığırların MMA ve Vitamin B₁₂ düzeyleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İndigesyonlu sığırlarda serum MMA ve Vit B₁₂ değerleri.

Parametreler	Kontrol (n=10)		İndigesyon (n=40)		
	(Xmin-Xmax)	Ortalama ($\bar{X} \pm Sx$)	(Xmin-Xmax)	Ortalama ($\bar{X} \pm Sx$)	
Metilmalonik asit(μ mol/L)	17.64-76.65	45.89 \pm 5.65	8.08-190.85	75.99 \pm 5.86	.017 P<0.05
Vit B ₁₂ (pg/ml)	142-264	207.20 \pm 13.51	83-281	199.02 \pm 7.96	.639 P>0.05

İndigesyonlu grupta Metilmalonik Asit (MMA) düzeyleri (75.99 \pm 5.86), kontrol grubu MMA düzeylerine (45.89 \pm 5.65) göre yaklaşık % 66 arttığı tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (P<0.05). İndigesyonlu grupta Vitamin B₁₂ düzeyleri (199.02 \pm 7.96), kontrol grubuna (207.20 \pm 13.51) göre azalmasına rağmen istatistiksel bir önem tespit edilmemiştir (P>0.05).

Tablo 5. Kontrol grubu hayvanlarda MMA ve Vitamin B₁₂ düzeyleri arasındaki korelasyon.

		K_MMA	K_B ₁₂
K_MMA	Pearson Correlation	1	-.248
	N	10	10
K_B ₁₂	Pearson Correlation	-.248	1
	N	10	10

Kontrol gruplarındaki vitamin B₁₂ normal değerlerde ölçülürken metilmalonik asit ise daha düşük olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre MMA ve Vitamin B₁₂ arasında negatif bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. İndigesyonlu grubun MMA ve Vitamin B₁₂ düzeyleri arasındaki korelasyonu.

	İ_MMA	İ_B ₁₂
İ_MMA		
Pearson Correlation	1	-,168
N	40	40
İ_B ₁₂		
Pearson Correlation	-,168	1
N	40	40

İndigesyon grubundaki sığırlarda vitamin B₁₂ düzeyi azalırken metilmalonik asit seviyesinin ise kontrol grubuna göre yaklaşık % 66 daha fazla arttığı tespit edildi. Metilmalonik asit ile Vitamin B₁₂ düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada hayvansal gıda üretiminde çok önemli bir yere sahip olan sığırlar insanlar tarafından doğrudan değerlendirilme imkanı olmayan kaba ve selülozca zengin yemleri hayvansal proteine dönüştürme kapasitesine sahiptir. Ruminantlarda sindirim sisteminin sağlıklı çalışması ile verim arasında pozitif bir korelasyon vardır (Başoğlu, 1998). Ön mide hastalıkları, sığırların sindirim sistemi hastalıkları içerisinde önemli bir yere sahiptir (İmren, 1978; Garry, 2002; Dabak, 2009).

Şimşek ve Kaya'nın (2006), Van ili ve çevresinde 2000-2003 yılları arasında görülen hastalıkların insidansının belirlenmesi için yaptıkları bir çalışmada, sindirim sistemi hastalıkları % 16.09, dolaşım sistemi hastalıkları % 1.32, üriner sistem hastalıkları % 0.66, solunum sistemi hastalıkları % 10.66, sinir sistemi hastalıkları % 0.36, deri hastalıkları % 0.69 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, mevsimler baz alınarak tüm hastalıkların insidansını incelemiş ve hastalıkların % 37.68 oranıyla en fazla ilkbahar mevsiminde yoğunlaştığı, yaz ve kış mevsimlerinde ise sırasıyla % 26.32, % 17.68 oranında hastalık olduğu, en düşük hastalık insidansının sonbahar mevsiminde (% 16.52) görüldüğünü saptamışlardır.

Sekin ve ark'larının (1996), 1992-1997 yılları arasında Van ve çevresinde sığır hastalıkları insidansının belirlenmesi için yaptıkları bir çalışmada; hastalıkların yerleştikleri sistemlere göre Van Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen hayvanlarda en çok sindirim sistemi (% 57.1) ve en az üriner sistem (% 0.8) hastalıkları tanısı konulduğunu saptamışlardır. Sindirim sistemi hastalıkları içinde ön mide hastalıkları (% 39.6) önemli bir yer tutmakta olduğunu, indigesyonların bu sindirim sistemi hastalıklarının % 28.3'nü oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Basit indigesyon; genellikle rasyona kalitatif ya da kantitatif bir değişime bağlı olarak ortaya çıkan, hem besi hem de süt sığırcılığında yaygın olarak gözlenen ön mide hareketlerinin ve fonksiyonlarının aksamasıdır (İmren, 2003; Dodurka, 2012). Sığırların ani yem değişikliği, yem kalitesindeki bozulma ve yemlemedeki düzensizlik sebebiyle ön midelerindeki mikrofaunanın yeni besine uyum sağlayamamasından ileri gelen ön midelerin atonisi, iştahsızlık, rumen hareketlerinin azalması, hafif bir timpani, kabızlık

bazen ishalle seyreden bir sindirim sistemi hastalığıdır (Aytuğ ve ark., 1991; Balıkçı ve Yılmaz, 1999; Dabak, 2009).

Sindirimi zor kaba yem ve beyaz saman içeren rasyonlar, ani rasyon değişiklikleri, meradan ahır veya ahırdan mera besisine hızlı geçişler, rasyonda enerji miktarının artması, tek yönlü beslenmesi, özellikle protein tüketimindeki yetersizlik, küflü, donmuş, kirlenmiş ve fazla miktarda tahıl içeren rasyonların tüketilmesi, doğum yapan ineklerin plasentalarının yenmesi, uzun süreli antibiyotik, sülfonamid veya dezenfektanların kullanılması ve ahırda fazla tutulma neticesinde hareketsizlik veya yem tüketiminin azalmasına neden olan bazı hastalıklar (ön mide veya abomasum disfonksiyonları ve diğer organ hastalıkları gibi) nedeniyle rumen mikroorganizmalarının adaptasyonunun bozulması sonucu meydana gelir (Balıkçı ve Yılmaz, 1999; Batmaz, 2010; Dodurka, 2012; Gül, 2012).

Yapılan bu çalışmada, hayvanlardan alınan anamnez bilgilerine göre hayvanların çoğu sadece beyaz samanla beslendiği yada saman ve arpa ile tek yönlü bir beslenmeye tabi tutulduğu tespit edilmiştir. Bazen de ani rasyon değişikliklerinin yapıldığı, kokuşmuş bozuk yemlerin yenmesi sonucu, 2 ile 14 gün arasında bir iştahsızlığın ortaya çıktığı, hayvanda verim düşüklüğünün olması araştırmacıların (Thomson, 1967; Smith, 2009; Constable, 2010; Batmaz, 2010) sığırlarda basit indigesyon etiyojisi için bildirdikleri nedenlerle benzerlik göstermektedir. Klinik değerlendirme sonrası indigesyondan şüphelenilen sığırlarda kesin tanı koyabilmek için, rumen içerik sondasıyla usulüne uygun alınan rumen içeriğinin kıvamı çoğunlukla sulu olduğu, kokusunun ekşimsi, kokuşmuş ve küf kokusunda olduğu, renginin ise genellikle kahverengi olduğu, bazılarında ise yeşilimtıraktan sarımtırağa kadar değişkenlik arz ettiği tespit edildi. Bu çalışmadaki sığırlarda rumen içerik pH'sı 6-8 aralığında ölçülmüştür. Bu da gösteriyor ki basit indigesyonlu sığırlarda pH değeri geniş bir skalaya sahip olup normal değerden asidik veya alkalik yöne kayabilmektedir. Elde edilen bu veriler, araştırmacıların (Başoğlu, 1998; Steen, 2001; Herdt, 2007; Garry, 2009; Gül, 2012; Altuğ, 2014) bildirdikleri bulgularla benzerlik göstermektedir.

İndigesyon tanısı amacıyla bakılması gereken önemli başka bir parametre de; rumen içeriği infusoriarın durumudur. İnfusoriarın genellikle yoğunluk, canlılık ve hareketlerine bakıldı. İndigesyonlu sığırlarda infusoriarın yoğunluğu azalmış veya hiç

bulunmamakta, canlı olanların hareket kabiliyeti çok zayıf veya hiç olmadığı tespit edildi. Kontrol grubu sığırlarda ise infusoralar çok yoğun olup canlılık ve hareket kabiliyetlerinin yüksek olduğu görüldü. Tespit edilen bu bulgular, araştırmacıların (Garry, 2009; Dabak, 2009; Batmaz, 2010; Altuğ, 2014) bulgularıyla paralellik arz etmektedir.

Metilmalonik asit (MMA) izolösin, valin, metionin ve treonin gibi dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasındaki bozukluk sonucu artan, tanısal önemi olan bir parametredir. MetilmalonilKoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünde bozukluk sonucu kanda ve idrarda biriken metilmalonik asit santral sinir sistemine, böbrek ve kemik iliğine toksik etki göstermektedir (Aygün ve ark., 2015).

Vitamin B₁₂ eksikliği gastrointestinal sistemde otonomik disfonksiyon, motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare ve iştahsızlık ve nörolojik komplikasyonlara yol açar. Vücut hücrelerinde vitamin B₁₂ eksikliği nedeniyle MetilmalonilKoA süksinil-KoA'ya dönüşemez. Bu nedenle vücut sıvılarında (serum, plazma ve idrar) metilmalonik asit seviyesi artar (Wintrobe et al, 1981; Babior and Bunn, 1991; Schneede ve Ueland, 1993; Kılıçkap, 2012).

L-metilmalonil KoA'nın, kofaktör olarak adenoilkobalaminin kullanıldığı metilmalonil KoA mutaz enzimi ile izomerizasyonu ve bu reaksiyonun Folik asit (FA) metabolizmasından bağımsız olması, kobalamin eksikliğinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak MMA'nın önemini artırmıştır. Serum veya plazmada ölçülen MMA konsantrasyonu sıklıkla kobalamin eksiklik belirteci olarak kullanılır. Kobalamin eksikliğinden başka MMA artışına neden olarak bilinen, birçok klinik durum vardır. Ön mide tembellikleri, bozulmuş böbrek fonksiyonları, dehidrasyon durumları, kalıtsal metilmalonik asidüriler ve MMA'nın öncül molekülü olan propiyonik asit üretimine neden olan ince bağırsaktaki aşırı bakteri üremesi bunlar arasında yer almaktadır (Bolann et al, 2000).

Berghoff ve ark'larının (2012), farklı hastalıklara (sindirim sistemi hastalıkları, böbrek yetmezliği, dolaşım hastalıkları, anemi, dehidrasyon) sahip 555 köpekte kobalamin ve metilmalonik asit serum konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptığı bir çalışmada; kontrol grubu (43 adet) köpeklerde ortalama serum metilmalonik konsantrasyonu 697.8 mmol/L dır. Ortalama serum kobalamin

konsantrasyonu 539 ng/L dir. Araştırmacılar 555 köpeğe ait serum örnekleri serum kobalamin konsantrasyonlarına göre (<150 ng/L - 1000 ng/L) gruplandırılmış olup grup 1 ve 2'deki köpekler (sırasıyla kobalamin <150 ve <151-250 ng / L), diğer tüm köpek gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek serum metilmalonik konsantrasyonlarına (1328.0 ve 1033.0 mmol/L) sahip olduğunu (P<0.05) belirtmişler. Kobalamin ve MMA arasında güçlü negatif bir korelasyonun (P<0.0001) olduğunu açıklamışlardır.

Bu çalışmada yapılan analizler sonucunda, kontrol grubu MMA en yüksek 76.65 µmol/L, en düşük 17.64 µmol/L olarak ölçülüp ortalama değeri 45.89±5.65 µmol/L olarak saptandı. İndigesyonlu gruptaki sığırların en yüksek MMA değeri 190.85 µmol/L, en düşük 8.08 µmol/L olarak belirlendi. İndigesyonlu sığırlarda ortalama MMA değeri ise 75.99±5.86 µmol/L olduğu ölçüldü. Dolayısıyla indigesyonlu sığır grubunun MMA değerinin, Kontrol grubundaki sığırlara göre önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi. MMA düzeyindeki bu yükseklik, sığırdaki basit indigesyonun erken tanısı ve B₁₂ vitamin yetersizliği için anlamlı bir bulgu olduğunu ve indigesyonların süresi ve şiddetini belirleme açısından önemli bir tanısal belirteç olabileceğini göstermektedir. B₁₂ vitamini yetmezliğinde serum MMA düzeyinin artışı bildirilen araştırmacıların (Wintrobe et al, 1981; Babior and Bunn, 1991; Schneede ve Ueland, 1993; Berghoff ve ark., 2012; Akış, 2012; Şenes, 2013) bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

B₁₂ vitamini ve Folik asit, hematopoetik hücrelerde, gastrointestinal, ürogenital ve sinir sisteminde DNA sentezi gibi oldukça önemli metabolik olaylarda rol alırlar. Eksikliklerinde ciddi ve farklı klinik bulgular görülür ve hızlı proliferasyon alan tüm dokular etkilenirler (Altay ve Çetin, 1995; Öncel ve ark., 2006; Güngören, 2008).

Sindirim sisteminde otonomik disfonksiyon, motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare, iştahsızlık, vitamin B₁₂ eksikliğine neden olur (Wintrobe et al, 1981; Babior and Bunn, 1991; Kılıçkap, 2012). Vitamin B₁₂ eksikliğinde metiyonin sentetazın yetersiz fonksiyonu sonucu homosistein seviyesi yükseldiği rapor edilmektedir (Graham and O'Callaghan, 2002).

Normal büyüme ve eritrositlerin oluşumu için esansiyel bir vitamin olan B₁₂ vitaminini, monogastrik hayvanlar dışarıdan alabilirken ruminantlar kobalt varlığında rumende bulunan bakteriler (Selemonas, Peptostreptococcus ve Butyrivibrio grubu)

tarafından sentezleyebilirler (İssi ve ark., 2010). Ancak basit indigesyonlu sığırlarda rumen mikroflorası tahrip olduğundan, Vitamin B₁₂ sentezlenmesi durur (George et al, 2006). Dolayısıyla kanda, doku ve organlarda yetersizliğe ve ilgili fonksiyonların işlevsiz kalmalarına sebep olur.

Sağlıklı sığırların serum vitamin B₁₂ düzeyi 155.13±19.74 pg/mL olduğu bildirilmektedir (İssi ve ark., 2010). Yapılan başka bir çalışmada da sağlıklı sığırların serum vitamin B₁₂ değeri 193.00±7.69 pg/mL olduğunu aktarmıştır (Ertaş, 2015). Ayrıca, sağlıklı sığırların simental, holştayn ve montofon ırklarında yapılan bir başka çalışmada B₁₂ vitamini düzeyleri sırasıyla 192.36±22.02, 253.50±26.73, 183.74±22.22 pg/mL olarak ölçüldüğü bildirilmektedir (Kılıçkap, 2012). Yapılan bu çalışmada kontrol grubunda vitamin B₁₂ düzeyi 207.20±13.51 İndigesyon grubunda ise 199.02±7.96 olarak ölçüldü. İndigesyon grubunun, kontrol grubuna göre vitamin B₁₂ düzeyinin azaldığı görülse de (Tablo 4) bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Elde edilen bulgular araştırmacıların (İssi ve ark., 2010; Kılıçkap, 2012; Ertaş, 2015) bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda indigesyonlu sığır gruplarında MMA ve Vitamin B₁₂ düzeylerinin tanısal açıdan öneminin ortaya konulması ve bu parametreler arasındaki korelasyon araştırıldı. Yapılan literatür taramasında, basit indigesyonlu sığırlarda MMA ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Basit indigesyon, Sığırların sindirim sistemi tembelliklerinde serum MMA değerlerinin ortaya konulması açısından önemli ve yeni bir çalışmadır. Sığırlarda indigesyonların süresi ve şiddetinin ortaya konması açısından bu parametrenin tanısal önemi değerlendirildi.

Bu çalışmada kontrol grubu sığırlar ile indigesyonlu sığırlar arasında metilmalonik asit düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak P< 0.05 düzeyinde önemli bulundu.

Basit indigesyonlu sığırlarda metilmalonik asit ve B₁₂ vitamin düzeyleri arasında 0.17 oranında negatif bir korelasyon olduğu saptandı.

Serum B₁₂ vitamin düzeyinin ölçülmesi, serumdaki B₁₂ vitamini miktarının bir göstergesi olmasına karşın, B₁₂ vitamininin metabolik fonksiyonları hakkında bilgi

vermemektedir. Oysa B₁₂ vitamin eksikliğinde görülen, serum MMA ve homosistein yükseklikleri, B₁₂ vitamininin fonksiyonel eksiklik belirteçlerindedir (Henk et al, 2007). B₁₂ vitamin eksikliğinin fonksiyonel belirteçleri olan MMA ve Hcy ise yetersiz B₁₂ vitamin konsantrasyonlarında birikmekte ve klinik belirti göstermeyen erken değişiklikleri yansıtmaktadır (Yetley et al, 2011). Ancak, Hcy B₁₂ vitamin eksikliği dışında folik asit ve B₆ vitamin eksikliklerinden de etkilenmesi nedeniyle MMA'ya göre daha az özgül bir metabolik biyobelirteçtir (Klee, 2000; Akış, 2012). Dolayısıyla B₁₂ vitamin eksikliği tanısının konulmasında, bu testin de kullanılması, tanıdaki hataları azaltacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle beşeri hekimlikte, serum veya idrar metilmalonik asit düzeyleri ile homosistein düzeylerinin ölçümüne yönelik metotlar geliştirilmiştir. Dolaşımdaki MMA düzeyleri, kan B₁₂ vitamini konsantrasyonu düşük olan insanlarda yararlı bir doğrulayıcı tanı testi olarak kabul edilmektedir. 20 yıldan daha fazla bir süredir serum/plazma ve idrarda MMA ölçümü B₁₂ vitamin eksikliğinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır (Lakso et al, 2008).

Ancak, metilmalonik asit Veteriner Hekimlik alanında tanısal amaçla kullanılması henüz çok yenidir. Veteriner Hekimlik alanında metilmalonik asit ilgili literatür bulmak ciddi zorluklar vardır. Bu konu daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak;

17.1. Elde edilen verilere göre metilmalonik asidin sığırların basit indigesyonlarında biyobelirteç olarak tanısal öneminin olduğu saptandı.

17.2.İndigesyonlu sığırlarda metilmalonik asit ile B₁₂ vitamin yetersizliği arasında negatif bir korelasyonun olduğu belirlendi. B₁₂ vitamin serum düzeyleri azalırken, metilmalonik asit düzeyleri artmaktadır.

17.3.Metilmalonik asit ölçümü vitamin B₁₂ konsantrasyonu ölçümüne göre tanısal doğruluğu yüksek ve daha iyi bir belirteçtir. Özellikle subklinik B₁₂ vitamin yetmezliği tanısını aydınlatmada yardımcı bir parametredir.

17.4.Serum metilmalonik asit düzeyinin stabilitesinin daha uzun sürmesi parametre açısından önemli bir avantaj olarak görülmektedir.

17.5.Sağlıklı kontrol grubu sığırlarda serum metilmalonik asit düzeyleri ortalama 45.89 ± 5.65 olarak belirlendi.

ÖZET

Baldaz V. Basit İndigesyonlu Sığırlarda Serum Metilmalonik Asit ve B₁₂ Vitamini Düzeylerinin Tanısal Önemi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018. Basit indigesyonlu sığırlarda metilmalonik asit ve B₁₂ vitamininin tanısal açıdan öneminin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla 10 sağlıklı (kontrol grubu) ve 40 basit indigesyonlu olmak üzere toplam 50 farklı ırk ve yaşta sığır kullanıldı. Sığırların indigesyonlu oldukları anamnez, klinik muayenesi ve rumen içerik muayenesi ile tespit edildi. Her sığırdan MMA ve B₁₂ vitamin düzeylerini saptamak için kan serum örnekleri ve rumen içerikleri alındı. İştahsızlık, kilo kaybı, süt veriminde düşüş ve ön mide atonisi olan indigesyonlu grupta sağlıklı kontrol grubuna göre metilmalonik asit arttığı (P<0.05) belirlendi. Vitamin B₁₂ düzeyi indigesyon grubunda kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi, fakat bu azalma istatistiki olarak (P>0.05) anlamlı bulunmadı. Hem indigesyonlu grupta hem de kontrol grubunda MMA ve Vitamin B₁₂ arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı. Sonuç olarak; indigesyonlu sığırlarda Metilmalonik asit ve Vitamin B₁₂ düzeylerinin belirlenmesi tanısal açıdan önemli olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Basit indigesyon, sığır, metilmalonik asit, vitamin B₁₂

SUMMARY

Baldaz V. Diagnostic Importance of Methylmalonic Acid and Vitamin B₁₂ in Cattle with Simple Indigestion. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Internal Medicine, Master Thesis, Van, 2018. The purpose of this thesis was to present the diagnostic importance of methylmalonic acid and vitamin B₁₂ in cattle with simple indigestion. For this purpose, a total of 50 cattle with different breed and ages, of which was 10 healthy (control group) and 40 with simple indigestion . The cattle were diagnosed as indigestion according to anamnesis, clinical and ruminal content examination. Blood serum samples and ruminal contents were obtained from every cattle in order to determine MMA and B₁₂ levels. In indigestion group with weight loss, decrease in milk yield and forestomach atony; methylmalonic acid levels were higher than the animals in control group (P<0.05). In indigestion group, Vitamin B₁₂ levels were determined lower than the control group, however this decrease was not statistically significant (P>0.05). Negative correlation was determined between MMA and Vitamin B₁₂ in both groups. As a result; evaluating Methylmalonic acid and Vitamin B₁₂ levels in cattle with indigestion was concluded to be important.

Key Words: Simple Indigestion, cattle, methylmalonic acid, vitamin B₁₂

KAYNAKLAR

Akış M (2012). Sağlıklı ve fenilketonürlü çocuklarda fonksiyonel B₁₂ vitamin eksikliğinin plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri ile araştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

Altay Ç, Çetin M (1995). Megaloblastik Anemiler, Katkı Pediatri Dergisi, 3, 346-362.

Altınsoy Ç (2001). Akkaraman koyunlarda B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri ile bazı hematolojik ve biyokimyasal değerler arasındaki ilişki, Ankara Üniv Vet Fak Derg, 48, 141-145, Ankara.

Altuğ N (2014). Sığırlarda basit indigestiyon, Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 5, 3, 7-14, Hatay.

Asi T (1999). Tablolarla Biyokimya, Cilt 2, Ankara.

Aygün F, Zübarioğlu T, Aygün D, Zeybek ÇA, Çam H (2015). Geç tanı alan metil malonik asidemi vakası, Çocuk Dergisi, 15, 1, 38-40, İstanbul.

Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S, Gökçen H, Tuncer ŞD, Yılmaz K (1991). Sığır Hastalıkları, Genişletilmiş 2. Baskı, Tüm Vet Hayvan Hizmetleri (Yay No:3), 20-23, İstanbul.

Balıkçı E, Yılmaz K (1999). Investigations on the importance of blood electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, Inorganic P and Mg⁺⁺) and electrocardiogram findings in diagnosis and prognosis of some forestomach diseases in cattle, FÜ Sağ Bil Vet Derg, 13, 3, 349-58.

Ball GFM (2004). Vitamins: their role in human body. First Edition. Oxford, Wiley Blackwell, 383-392.

Barnes LA, Young D, Mellman WJ, Kahn SB, Williams WJ (1963). Methylmalonate excretion in a patient with pernicious anemia, New England Journal of Medicine, 268, 3, 144-146.

Başbuğan Y, Yüksek N (2014). Ruminantlarda ön mide ve abomasumun klinik muayenesi, Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 5, 3, 1-6, Van.

Baçoğlu A (1998). Veteriner İ Hastalıklarında Klinik Muayene, Bahçıvanlar Basım, 129-136, Konya.

Batmaz H (2010). Sığırların İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma, Genişletilmiş 2. Baskı, F Özsan Matbaacılık, 1-428, Bursa.

Berghoff N, Suchodolski JS, Steiner JM (2012). Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs, The Veterinary Journal, 191, 306-311.

Bingöl G (1997). Vitaminler ve enzimler, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları, 20-23, Ankara.

Bolann BJ, Solli JD, Schneid J, Grottum KA, Loraas A, Stokkeland M, Stallemo A, Schjqth A, Bie RB, Refsum H, Ueland M (2000). Evaluation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid, Clin Chem, 46, 11, 1744-1750.

Chanie M, Tesfaye D (2012). Clinico-pathological findings of metallic and non-metallic foreign bodies in dairy cattle, A Review, Acad J Animal Diseases, 1, 3, 13-20.

Constable PD (2010). Simple Indigestion, in “The Merck Veterinary Manual” Editors, Kahn CM, Line S, 10th Ed. Merck&Co Inc, 199-200, Indiana.

Dabak M (2009). The investigation of methylene blue reduction time of ruminal fluid in some forestomach diseases of cattle, FÜ Sağ Bil Vet Derg, 23, 1, 53-55.

Davis RE (1985). Clinical chemistry of vitamin B₁₂, Adv Clin Chem, 24, 163-216.

De Almeida LM, Funchal C, Pelaez PdeL, Pessutto FD, Loureiro SO, Vivian L, Wajner M, Pesseoa-Pureur R (2003). Effect of propionic and methylmalonic acid on the in vitro phosphorylation of intermediate filaments from cerebral cortex of rats during development, Metab Brain Dis, 18, 207-219.

Divers TJ, Peek SF (2008). Rebhun’s Diseases of Dairy Cattle, 2nd Ed. Saunders&Elsevier, 1-653, Missouri.

Dodurka T (2012). Sindirim Sistemi İ Hastalıkları <http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=sindirim-sistemi-ic-hastaliklari.pdf>, İstanbul.

Dommissse J (1991). Subtle vitamin B₁₂ deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Med hypotheses*, 34, 2, 131-140.

Dündar S (2003). Megaloblastik Anemiler, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler), İç Hastalıkları. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 1795–1799, Ankara.

Eddy RG (2004). Alimentary conditions, In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG, eds, *Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle*, 2nd ed, Oxford: Blackwell Science, 829.

Elin RJ, Winter WE (2001). Methylmalonic acid: a test whose time has come? *Archives of pathology & laboratory medicine*, 125, 6, 824.

Ertaş F (2015). İndigestyonlu sığırlarda bazı mineral madde ve vitamin düzeylerinin araştırılması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van.

Foster DM (2013). Simple indigestion, rumen acidosis and non-infectious diarrhea in adult cattle, *Proceedings 2013 Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers*, New York State College of Agriculture and Life Sciences, 126-8, East Syracuse, New York.

Garry FB (2009). Rumen İndigestion and Putrefaction, in “Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice” Editors, Anderson DE, Rings DM, 5th Ed. Saunders&Elsevier, 20-21, Missouri.

Gebarski SS, Gabrielsen TO, Knake JE, Latack JT (1983). Cerebral CT findings in methylmalonic and propionic acidemias, *Am J Neuroradiol*, 4, 955-957.

George SK, Dipu MT, Mehra UR, Singh P, Verma AK, Thomas R (2006). Efficacy of Chlorpheniramine Maleate and B-Complex Vitamins in the Clinical Management of Simple Indigestion in Crossbred Cattle, *Intas Polivet*, 7, 1, 8-9.

Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Nils AS, Taylor P (1992). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed, Mc Millan Pub, Vol 2, 1296-1304, New York.

Graham IM, O'Callaghan P (2002). Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk.

Cardiovasc Drug Ther, 16, 383–389.

Grünberg W, Constable PD (2009). Function and Dysfunction of the Ruminant Forestomach , in “Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice” Editors, Anderson DE, Rings DM, 5th Ed. Saunders&Elsevier, 17-18, Missouri.

Gül Y (2006). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi), 2. Baskı, Medipres Matbaacılık, 1-630, Malatya.

Gül Y (2012). Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi), 3. Baskı, Medipres Matbaacılık, 1-630, Malatya.

Gültepe EE, Uyarlar C, Çetingül İS, Iqbal A, Bayram İ (2017). Ruminantlar İçin vitamin mineral katkıları ve etkileri, Türkiye Klinikleri J Anim Nutr&Nutr Dis-Special Topics, 3, 3, 218-226.

Güngören MS (2008). Mersin bölgesinde vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerine ait referans aralıklarının belirlenmesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Mersin.

Hall C (1979). The transport of vitamin B₁₂ from food to use within the cells, The Journal of laboratory and clinical medicine, 94, 6, 811.

Henk J. Blom AvR, Marije, Hogeveen (2007). A simple high-throughput method for the determination of plasma methylmalonic acid by liquid chromatography tandemmass spectrometry, Clin Chem Lab Med, 45, 5, 645–650.

Herbert V (1988). Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. Am J Clin Nutr, 48, 852-858.

Herdt TH (2007). Gastrointestinal Physiology and Metabolism, In: Cunningham JG, Klein BG, eds, Textbook of Veterinary Physiology, 4th ed, Saunders&Elsevier, 380, Missouri.

Hodgkin DC, Kamper J, Trueblood JG, Prosen RJ (1955). Structure of vitamin B₁₂, Nature, 176, 325–330.

Illek J (1995). Syndrome of low-protein cow milk, Magy Allatorvosok, 50, 10, 738-739.

Irmak K, Şen İ, Ok M, Turgut K (1998). Effect of simple indigestion and pneumonia on plasma thiamine concentration in cattle, Kafkas Univ Vet Fak Derg, 4, 1-2, 63-67, Kars.

İmren HY, Şahal M (1991). Veteriner İç Hastalıkları, 2.Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.

İspir E (2012). Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi ile serum metilmalonik asit tayini ve serum B₁₂ vitamini, serum homosistein düzeyleriyle karşılaştırılması, Gülhane Askeri Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara.

İssi M, Gül Y, Başbuğ O, Şahin N (2010). Tropikal theileriozisli sığırlarda klinik, hematolojik ve bazı biyokimyasal parametreler ile serum kobalt ve B₁₂ vitamin düzeyleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 16, 6, 909-913.

Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000). Klinik Biyokimya, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.

Kılıçkap A (2012). Sağlıklı kültür ırkları ineklerde serum homosistein düzeylerinin araştırılması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van.

Klee GG (2000). Cobalamine and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B₁₂ and folat, *Clin Chem*, 46, 1277-1283.

Kumru B, Hişmi BÖ (2014). Metil malonik asidemi: bir olgu sunumu, *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42, 2, 174-178, Gaziantep.

Kushnir MM, Komaromy-Hiller G, Shushan B, Urry FM (2001). Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma and urine, *Clin Chem*, 47, 1993-2002.

Lakso HA, Appelblad P, Schneede J (2008). Quantification of methylmalonic acid in human plasma with hydrophilic interaction liquid chromatography separation and mass spectrometric detection, *Clin Chem*, 54, 2028-2035.

Leal NA (2004). B₁₂ metabolisms in humans, University of Florida, 1-156, Florida.

Leek BF (1983). Clinical diseases of the rumen: a physiologist's view, *Vet Rec*, 113, 1, 10-14.

Magera MJ, Helgeson JK, Matern D, Rinaldo P (2000). Methylmalonic acid measured in plasma and urine by stable-isotope dilution and electrospray tandem mass spectrometry, *Clin Chem*, 46, 1804-1810.

Malfatti CRM, Royes LFF, Francescato L, Sanabria ERG, Rubin MA, Cavaleiro EA, Mello CF (2003). Intrastratial methylmalonic acid administration induced convulsions and TBARS production, and alters Na, K- ATPase activity in rats striatum and cerebral cortex, *Epilepsia*, 44, 761-767.

Manoli I, Venditti CP (2005). Methylmalonic Acidemia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Eds). *GeneReviews™* [Internet], Seattle: University of Washington, Seattle, 1993-2005. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231>.

Maralcan M, Ellidokuz E (2004). Vitamin B₁₂ eksikliği, *Güncel Gastroenteroloji*, 8, 3, 199-204.

Marcell PD, Stabler SP, Podell ER, Allen RH (1985). Quantitation of methylmalonic acid and other dicarboxylic acids in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical biochemistry*, 150, 1, 58-66.

McAllister T (2000). Learning more about rumen bugs: genetics and environmental factors affecting rumen bugs, *Southern Alberta Beef, Review* 2, 2921-2927.

Oh RC, Brown DL (2003). Vitamin B₁₂ deficiency, *American Family Physician*, 67, 5, 979-986.

Okuda K (1999). Discovery of vitamin B₁₂ in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. *J Gastroenterol Hepatol*, 14, 301-308.

Olukman Ö, Çalkavur Ş, Gökaslan F, Kılıç FK, Onursal Y, Atlıhan F (2001). Metil malonik asidemili bir yenidoğan olgusu, *İzmir dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*, 1, 2, 93-96, İzmir.

Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan A (2006). Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve adölesanlarda B₁₂ vitamin ve folik asit düzeyleri, *Dicle Tıp Dergisi*, 33, 3, 163-169.

Özlu SG (2006). Ailevi akdeniz ateşli olgularında gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorlaması ilişkisi; kolşisin tedavisinin kan B₁₂ vitamini düzeylerine etkisinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, 1-69, İstanbul.

Pallab MS, Ullah SM, Uddin MM, Miazi OF (2012). A cross sectional study of several diseases in cattle at candanaish upazilla of chittagong district, SJVA, 1, 1, 28-32, Bangladesh.

Poock S (2011). Dairy Grazing: Herd Health, Universty of Missouri Office of Extension, m179, 1-11, Missouri.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD (2007). Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Goats, Pigs and Horses, 10th Ed. Saunders&Elsevier, 1-2156, Philadelphia.

Roodhooft AM, Baumgartner ER, Martin JJ, Blom W, Van Acker KJ (1990). Symmetrical necrosis of the basal ganglia in methylmalonic acidemia, Eur J Pediatr, 149, 582-584.

Ruau CG, Steiner JM, Williams DA (2001). Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency, *Am J Vet Res*, 62, 1852–1858.

Sakarya E, Aydın E (2011). Dünya sığır eti üretim, tüketim ve ticareti ile Türkiye'nin canlı hayvan ve sığır eti ithalatı, https://www.ankaratb.org.tr/lib_upload/97_Canl%C4%B1%20Hayvan%20ve%20Et%20%C4%B0thalat%C4%B1%202017_02_2011.pdf, Ankara.

Sayar EH (2010). Yeni doğan ve süt çocukluğu döneminde B₁₂ vitamini, demir, folik asit eksikliğinin sıklığı ve maternal düzeylerle olan ilişkisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne.

Schneede J, Ueland PM (1993). Automated assay of methylmalonic acid in serum and urine by derivatisation with 1-pyrenyldiazomethane, liquid chromatography and fluorescence detection, 39, 392-399.

Seetharam B, Li N (2000). Transcobalamin II and its cell surface receptor, *Vitamins & Hormones*, 59, 337-366.

Sekin S, Voyvoda H, Ağaoğlu ZT, Karaca M (1996). The general evaluation of the diseases of the animals brought to the internal clinic of the Veterinary Collage in Yüzüncü Yıl University from Van and its region during 1992-1997 years. YYU Vet Fak Derg, 7, 1-2, 106-109, Van.

Smith BP (2009). Large Animal Internal Medicine, 4th Ed. Mosby-Elsevier, 1-1872, Missouri.

Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG (1952). B₁₂ vitamins (cobalamins). I. Vitamins B_{12c} and B_{12d}. Biochem J, 52, 389-395.

Snow CF (1999). Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for primary care physician, Arch Intern Med, 159, 1289-1298.

Soysal T (2001). Megaloblastik anemiler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, 33-47, İstanbul.

Specker BL, Brazerol W, Ho ML, Norman EJ (1990). Urinary methylmalonic acid excretion in infants fed formula or human milk, The American journal of clinical nutrition, 51, 2, 209-211.

Steen A (2001). Field study of dairy cows with reduced appetite in early lactation, clinical examinations, blood and rumen fluid analyses, Acta Vet Scand, 42, 2, 219-228.

Şeneş M (2013). Migren ve gerilim tipi başağrısında vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin önemi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara.

Şimşek A, Kaya A (2007). Van ili ve çevresinde 2000-2003 yılları arasında görülen hastalıkların insidansı ve mevsimlere göre dağılımı üzerine araştırmalar, Yyü Vet Fak Derg, 18, 2, 59-64, Van.

Thomson RG (1967). Rumenitis in cattle, Can Vet J, 8, 8, 189-192.

Turgut K, Ok M (1997). Ruminantlarda Abdominal Ağrı Olan veya Olmayan Anoreksi ve Abdominal Gerginlik ile Karakterize Hastalıklar, Veteriner Gastroenteroloji Semptomdan Teşhise, Bahçıvanlar Basım, 319-320, Konya.

Walia R, Ravikanth K, Maini S (2011). Efficacy of ruchamax n in treatment of digestive disorders in cow, Vet World, 4, 3, 126-127.

Watanabe F (2007). Vitamin B₁₂ sources and bioavailability, *Exp Biol Med*, 232, 1266-1274.

Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR (1981). Megaloblastic Anemias Disorders Of Impaired DNA Synthesis, In: *Clinical Hematology*, 8th ed., Lea and Febiger, 559-604, Philadelphia.

Wolters M, Ströhle A, Hahn A (2004). Age associated changes in the metabolism of vitamin B₁₂ and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences, *Z Gerontol Geriatr*, 37, 109-135.

Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL (2011). Biomarkers of vitamin B₁₂ status in NHANES: a roundtable summary, *Am J Clin Nutr*, 94, 313-321.

ÖZGEÇMİŞ

Iğdır'ın Tuzluca ilçesinde 08.03.1990 tarihinde doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Tuzluca Namık Kemal İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini Tuzluca Yüzüncü Yıl Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı. 2013 yılında aynı fakülteden veteriner hekim olarak mezun oldu. 2014 Yılında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün İç Hastalıkları Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. 2018 yılında yüksek lisans öğrenimini tamamladı.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Basit İndijesyonlu Sığırlarda Serum Metilmalonoik Asit ve Vitamin B12 Düzeylerinin Tanısal Önemi The Diagnostic Importance of Serum Methylmalonoic Acid and Vitamin B12 Levels in Simple Indigested Cattles
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. Abdullah KAYA Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Veteriner Hekim Vedat BALDAZ
Araştırmada kullanılacak hayvanlar / <i>Animals to be used in the research</i> : -	
Tür / <i>species</i> : Sığır	Sayı / <i>Numbers</i> : 50
Yaş / <i>Age</i> : 2-7	Cinsiyet / <i>Sex</i> : Dişi-Erkek
Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / <i>Proposed Research Starting Date</i> : 01.06.2017	
Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / <i>Proposed Research Completion Date</i> : 01.06.2018	
Dosya no / <i>File no</i> :	

Karar:

Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleti Etik Kurul Onayı gerekmemektedir. Tarih: 27/04/2017 ; Karar no: 2017/04

Decision:

The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Ethic Committee Approval. Date: 27/04/2017 Decision number 2017/04

	BAŞKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Prof. Dr. Fazıl ŞEN ÜYE	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE	Prof. Dr. Suphi DENİZ ÜYE
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	Doç. Dr. Atilla DURMUŞ ÜYE	Doç. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE
 Yrd. Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN ÜYE	 Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN ÜYE	 Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Oruc ALLAHVERDİYEY	 Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET

EK 2. İntihal Raporu.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU	
Tarih: 13/07/2018	
Tez Başlığı / Konusu: Basit İndigesyonlu Sığırlarda Metilmalonik Asit ve B12 vitamini düzeylerinin tanınal önemi	
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 64 sayfalık kısmına ilişkin, 13/07/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 18 (on sekiz) dir.	
Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:	
<ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayımlar hariç,- 7 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)	
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.	
Gereğini bilgilerinize arz ederim.	 Tarih ve İmza 13.07.2018
Adı Soyadı: Vedat BALDAZ Öğrenci No: 139301065 Anabilim Dalı: Veteriner İç Hastalıkları Programı: Yüksek Lisans Statüsü: Y.Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/>	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof.Dr.Abdullah KAYA Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Unvan, Ad Soyad, İmza) Prof. Dr. Abdullah KAYA	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR  Recep AROL Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sekreteri (Unvan, Ad Soyad, İmza)