

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONYA YÖRESİNDEKİ BUZAĞILARDA ŞEKİLLENEN
BAZI METABOLİK KEMİK HASTALIKLARININ
TEŞHİSİNDE BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK
KRİTERLERİN ÖNEMİ**

(Doktora Tezi)

**Veteriner Hekim Mustafa KUL
S.Ü. Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı**

T 54889

**Danışman
Prof.Dr. Nuri YAVRU**

**KONYA
1996**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
GRAFİK LİSTESİ.....	V
RESİM LİSTESİ.....	VI
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	3
2.1.Kemik Metabolizması.....	3
2.2.Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler.....	5
2.2.1.Kalsiyum.....	7
2.2.2.Fosfor.....	10
2.2.3.Parathormon.....	11
2.2.4.Kalsitonin.....	13
2.2.5.Vitamin D.....	15
2.2.6.Vitamin A.....	17
2.2.7.Diğer Faktörler.....	18
2.3.Buzağılarda Metabolik Kemik Hastalıkları.....	19
2.3.1.Raşitizma.....	20
2.3.1.1.Etiyoloji.....	20
2.3.1.2.Patogenezis.....	21
2.3.1.3.Bulgular.....	23
2.3.1.4.Tanı.....	24
2.3.1.4.1.Biyokimyasal Tanı.....	25
2.3.1.4.2.Radyolojik Tanı.....	25
2.3.2.Juvenile Osteopeni.....	26
2.3.2.1.Etiyoloji.....	26
2.3.2.2.Patogenezis.....	27
2.3.2.3.Bulgular.....	27
2.3.2.4.Tanı.....	28
2.3.2.4.1.Biyokimyasal Tanı.....	28
2.3.2.4.2.Radyolojik Tanı.....	28

2.3.3.Hipertrofik Osteopati.....	28
2.3.3.1.Etiyoloji.....	29
2.3.3.2.Patogenezis.....	29
2.3.3.3.Bulgular.....	29
2.3.3.4.Tanı.....	30
2.3.3.4.1.Biyokimyasal Tanı.....	30
2.3.3.4.2.Radyolojik Tanı.....	30
3.MATERYAL VE METOT.....	31
3.1.Hayvan Materyali.....	31
3.2.Biyokimyasal Metot.....	31
3.2.1.Kalsiyum, Fosfor ve Alkalen fosfataz tayini.....	31
3.2.2.A vitamini tayini.....	31
3.2.3.Kan pH'sının belirlenmesi.....	33
3.2.Radyolojik Metot.....	33
3.3.İstatistik Metotları.....	33
4-BULGULAR	34
5-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6-ÖZET.....	59
7-SUMMARY.....	60
8-LİTERATÜR LİSTESİ.....	61
9- ÖZGEÇMİŞ.....	68
10-TEŞEKKÜR.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt etkileyen faktörler..	6
Tablo 2.2.	Kemik rezorpsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler.....	7
Tablo 2.3.	Süt ve süt ürünlerinde fosfor, kalsiyum ve vitamin D ₃ miktarları.....	21
Tablo 3.1.	Materyallerin ırk, yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı.....	31
Tablo 4.1.	Metabolik kemik hastalıklarında yaş grupları oranlarının dağılımı.....	34
Tablo 4.2.	Yaşa göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.....	35
Tablo 4.3.	Metabolik kemik hastalıklarında ırkların oranlarının dağılımı.	36
Tablo 4.4.	İrklara göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.....	37
Tablo 4.5.	Metabolik kemik hastalıklarında cinsiyet oranlarının dağılımı	38
Tablo 4.6.	Cinsiyete göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.....	38
Tablo 4.7.	Metabolik kemik hastalıkları oluşumuna etki eden faktörler...	40
Tablo 4.8.	Metabolik kemik hastalıklarında klinik bulguların dağılımı.....	43
Tablo 4.9	Metabolik kemik hastalıklarında biyokimyasal bulgular.....	44
Tablo 4.10.	Hastalık gruplarında radyolojik bulguların bulunma oranları.	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kemik matriksini oluşturan maddeler.....	3
Şekil 2.2. Kalsiyum homeostazisi.....	9
Şekil 2.3. Parathormon'un kalsiyum metabolizmasına etkisi	12
Şekil 2.4. Kalsitonin'in kemikler üzerine etkisi.....	14



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. Yaşa göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.....	35
Grafik 4.2. Irklara göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.....	37
Grafik 4.3. Metabolik kemik hastalıklarında kan parametreleri.....	45



RESİM LİSTESİ

Resim 4.1. Hipertrofik osteopati belirlenen bir hayvanın görünümü.....	41
Resim 4.2. Raşitizmalı bir buzağının görünümü.....	41
Resim 4.3. Juvenil osteopenili bir buzağının görünümü.....	42
Resim 4.4. Raşitizmalı bir buzağının carpal radiografisi.....	46
Resim 4.5. Juvenil osteopenili bir buzağının carpal radiografisi.....	47
Resim 4.6. Bir hipertrofik osteopati olgusunun carpal radiografisi.....	48



1-GİRİŞ

Ülkemizde sığır yetiştiriciliği büyük ölçüde aile işletmeciliği şeklinde yapılmaktadır. Yapılan istatistiklere göre; tüm sığır yetiştiriciliği işletmelerinin içerisinde, aile işletmeleri % 82,98'lik bir yer tutmakta ve toplam sığır mevcudunun da % 61,15'i bu tür işletmelerde bulunmaktadır. Ülkemizin önemli hayvancılık merkezlerinden olan Konya bölgesinde de sığır yetiştiriciliği genellikle aile işletmelerinde yapılmaktadır. Bu tür yetiştirmeye bağlı olarak, buzağılar çeşitli nedenlerle ahır dışına çıkartılmamaktadır. Böylece hayvanlar kemik gelişimleri için ihtiyaç duydukları güneş ışınlarından yararlanamamaktadır. Ayrıca gebe inek ve yeni doğan buzağuların beslenmeleri bilimsel temellere dayandırılmayarak, gelişigüzel yapılmaktadır. Özellikle başta vitamin kompleksleri olmak üzere bilinçsiz ilaç uygulamaları ve tüm bu olumsuz faktörlere bağlı olarak metabolik bozuklukların oluşumu kaçınılmaz olmaktadır. Bu metabolik bozuklukların içerisinde, vitamin ve mineral maddelerin eksiklik ya da fazlalıklarına bağlı olarak şekillenen metabolik kemik hastalıkları önemli yer tutmaktadır.

Yapılan kaynak taramalarında metabolik nedenlere bağlı kemik bozukluklarının, başta köpek olmak üzere domuz ve kanatlılarda incelenmesine rağmen ruminantlarda yeterince araştırılmadığı kanısına varılarak, bu alandaki mevcut eksikliğin giderilmesi amaçlandı.

Konya yöresindeki küçük aile işletmeleri araştırma kapsamı içine alınarak, anamnez ve klinik bulgulara göre materyal tespiti yapıldı. Araştırma bazı biyokimyasal veriler açısından eksik gibi görünse de, çalışma materyalini halk elindeki buzağuların oluşturması ve materyal değerlendirilmesinin işletme içerisinde yapılması zorunluluğu, sınırlı veri kullanımını gerektirmiştir. Örneğin idrar hidroksiprolin seviyesinin belirlenebilmesi için, 24 saatlik taze idrarın toplanarak işlenmesi ve ölçülmesi gerekmektedir. Çalışmanın yürütülme şekli bu şartları imkansız kılmıştır.

Sunulan bu araştırma ile, oluşan metabolik kemik hastalıklarının radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle teşhis edilmesi, ayırıcı teşhislerinin yapılması ve böylelikle tedaviye doğru bir yön verilmesi amaçlandı. Böylece gelişme döneminde farklı etiyolojik etkenlere bağlı olarak şekillenen, değişik metabolik kemik hastalıklarının yanlış teşhis ve tedavisinden kaynaklanan ekonomik kayıpların önlenebileceği düşünöldü.

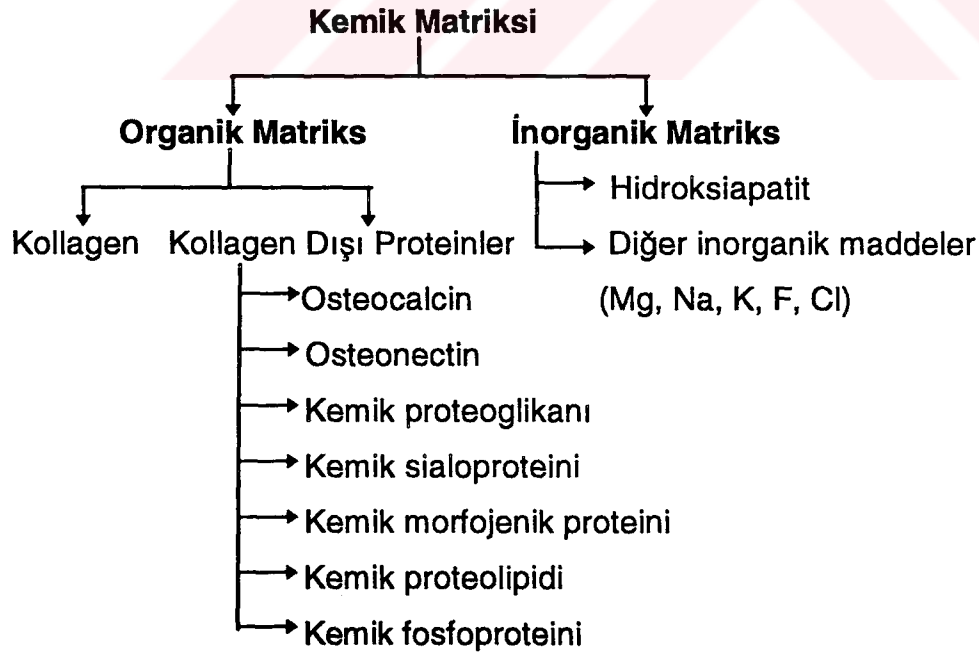


2.LİTERATÜR BİLGİ

2.1.KEMİK METABOLİZMASI

Organizmanın çatısını oluşturan kemik doku yaklaşık olarak % 69 oranında mineraller, % 22 oranında organik matriks (osteoid) ve % 9 oranında sudan oluşur (48). Kemiklerde; osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olmak üzere üç tip hücre bulunur. Osteoblastlar kemik yapımından sorumlu hücreler olup kemik matriksinin proteinlerini ve kollagenini sentezlerler. Kemik alkalin fosfatazi bu hücrelerin yapısındadır. Osteoblastlar, osteoid olarak bilinen nonkalsifiye organik matriksin mineralizasyonunda görev alan ve glutamik asit içeren nonkollagen kemik proteinini (*osteocalcin*) salgırlarlar. Gelişmiş kemiklerdeki osteositler lokal rezorpsiyon, akrosyon (büyüme-gelişme) ve besin maddeleri ile artıkların taşınmasında görev alırlar. Çok çekirdekli olan osteoklastlar ise litik enzimleri ve sitrik asit gibi organik asitleri hazırlayarak lokal kemik dislokasyonuna katkıda bulunurlar. Dolaşıma kalsiyum verilmesi gereken hallerde, hidroksiapatit kristallerinin eritilerek kalsiyum açığa çıkartılması da osteoklastlar tarafından sağlanır (11,58).

Kemik matriksini oluşturan maddeler Şekil 2.1'de gösterilmiştir (31).



Şekil 2.1.Kemik matriksini oluşturan maddeler.

Genel olarak iki kemik tipi vardır: Birincisi **kansellöz** (trabekular, spongioz) kemik olup, uzun kemiklerin metafiziyel bölgelerinde bulunur. Kansellöz kemik; trabekül olarak da bilinen spiküllerden (nokta şeklindeki yapılar) oluşur ve metabolik olarak aktiftir. İkinci tip ise; korteks ve diafizde yer alan, yoğun ve kuvvetli ana maddeye sahip, yüksek oranda kalsifiye olan; metabolik aktivitesi düşük **kortikal** (kompakt) kemiktir (**31,48,58**). Ortalama olarak iskelet sisteminin % 80'ini kortikal kemik, %20'sini kansellöz kemik oluşturur (**48**).

Kemikte enkondral ve endostal olmak üzere iki türlü gelişme vardır. Enkondral gelişme epifiz bölgesinde kemiğin uzamasını, endostal gelişme ise periost altında kemiğin kalınlaşmasını sağlar. Enkondral büyümede; epifiz kıkırdak dokusu matriksinde yer alan kıkırdak hücreleri çoğalarak; diziler halinde kıkırdak içinde sıralanırlar. Bu tabakaya *kolumnar kıkırdak* ya da *prolifere kıkırdak* denir. Daha sonra kıkırdak hücreleri şişerler ve bu esnada kıkırdak doku matriksinde polimerizasyon şekillenir. Bunu intersellüler maddenin kalsifikasyonu izler. Kıkırdak hücrelerinin oluşturduğu sütun 2-4 hücre yüksekliğine eriştiğinde; kıkırdak matriksi kalsifiye olur. Epifiziyel vaskülarizasyonun, bu kireçlenmeden önce ya da sonra olduğuna dair farklı görüşler vardır. Kapillarlar vasıtasıyla taşınan kondroblastların kireçlenmiş kıkırdak dokusunda başlattığı rezorbsiyon tam olmaz ve geriye kıkırdak adacıkları kalır. Hipertrofik görünüm kazanan kıkırdak hücreleri, vasküler bağ doku ile sıkı temasa geçer ve bu bağ dokudan köken alan osteoblastlar, kıkırdak adacıkları üzerinde osteoid dokuyu geliştirerek primer kemik trabeküllerini oluşturur. Osteoid dokunun da kalsifiye olması ile kemik dokunun enkondral gelişimi tamamlanır. Kemiklerde enine büyüme, periost ve perikondriumdaki hücrelerin proliferasyonu ile olur. Endostal (intramembranöz) kemik gelişiminde periosttaki bağ doku hücreleri osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar arasındaki temel madde daha yoğun bir hal alır. Osteoblastlar osteositlere dönüşürken bu temel madde de kalsifiye olur (**16,24**).

Kemikte büyüme ve kıkırdak hücre proliferasyonu, hayvan seksüel olgunluğa ulaştınca sona erer ve epifiz kıkırdak daralır. Kıkırdağın rezorbe olmasıyla epifiz ile diafiz birleşir. Kemik rezorbsiyonu da, *osteoklastik*

rezorbsiyon ve *osteolizis* olmak üzere iki türüdür. Osteoklastik rezorbsiyonda; kemik doku içerisinde gelişimini tamamlayan osteoklastlar, kemiğin temel maddesini eriten bir madde salgırlar. Böylece serbest hale gelen tuzlar, asitlerin etkisiyle erirler. Açığa çıkan matriks, hücreler tarafından fagositoz yoluyla ortadan kaldırılır. Osteoklastik rezorbsiyon yüzeysel olduğu halde, osteolizis derin dokularda meydana gelir ve bu olayda rol oynayan hücreler osteositlerdir. Bu hücrelerden salgılanan alkalen fosfataz enzimi hem ossifikasyonda hem de osteolizisde rol oynar(16).

Kemik dokunun mineralizasyonu; osteoblastlardan kaynaklanan alkalen fosfataz enziminin, mineralizasyonu engelleyen pirofosfatları tutmasıyla başlar ve iyon alışverişi ile devam eder. Proteoglikanlar kalsiyum ile nötral fosfat iyonlarını tutarlar ve primer, sekonder ve tersiyer kalsiyum fosfatlardan hidroksiapatitler oluşturarak sert kemik dokunun mineral yapısını tamamlarlar (22). Vücuttaki total kalsiyumun %99'u ,total fosforun %80-85'i ve magnezyumun %70'i kemiklerde bulunur (48). Vücut sıvılarından alınan kalsiyum, fosfat ile dengeli olarak kemikte presipite olur. İlk presipitasyon sonucu $CaHPO_4$ çekirdekleri oluşur. Bunlar da büyüyerek *hidroksiapatit kristallerini* ($Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$) meydana getirirler (11).

Sürekli yeniden şekil kazanma süreci içerisinde olan kemik dokusunda sürüp giden bu yapım-yıkım faaliyetlerine "remodelling süreci" adı verilir (30,31,58). Bu faaliyetler sonucu hem kemik dokusunun onarılması sağlanır, hem de kalsiyum için depo görevi yapılır (31). Büyümekte olan kemikler dışında, kemik yapım ve yıkım hızı eşittir (30). Bu süreçte; bir taraftan önceden kalsifiye olmuş kemik absorbe olurken, diğer taraftan yeni kemik depozisyonu ya da gelişmesi sonucu kemik doku yenilenir(58).

2.2.KEMİK METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kemik formasyonu; primitif mezenşimal hücrelerin proliferasyonu, osteoblast ön hücrelerinin değişimi, osteoblastların olgunlaşması ve matriksin şekillenmesi ile seyreden ve mineralizasyonla sonuçlanan kompleks olaylar dizisidir (6). Kemik metabolizmasının, endojen ve eksojen kaynaklı birçok faktör tarafından etkilendiği bildirilmektedir. Bu faktörler, kemik remodeling sürecini

oluşturan formasyon ve rezorbsiyonu artırarak ya da azaltarak etkilerini gösterir (6,15, 17,19,24,28,37).

Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt olarak etkileyen faktörler Tablo 2.1.'de, kemik rezorbsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler de Tablo 2.2.' de verilmiştir (6).

Tablo 2.1- Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt etkileyen faktörler.

Faktörler	<u>Kemik formasyonuna etkisi</u>	
	Direkt	İndirekt
<u>Sistemik Hormonlar</u>		
◆ Parathormon	↓	↑
◆ Dihidroksikolekalsiferol	↓	↑
◆ Kalsitonin	-	?↑
◆ Glukokortikoidler	↑↓*	↓
◆ İnsülin	↑	↑
◆ Tiroksin	?	↑
◆ Androjenler/Östrojenler	-	↑
◆ Büyüme hormonu	-	↑
<u>İyonlar</u>		
◆ Kalsiyum	↑	↑
◆ Fosfor	↑	↑
<u>Diğer Lokal Faktörler</u>		
◆ Prostaglandinler	↑↓*	↑
◆ Osteoklast aktivatör faktör	↓	?
↑ :artırır ↓ :azaltır - :etkilemez ? :etkisi belli değil		
* : doza veya tedavi süresine bağlı olarak çift etkili		

Tablo 2.2. Kemik rezorpsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler.

Aktivatörler	İnhibitörler
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Parathormon ◆ Dihidroksikolekalsiferol ◆ Prostaglandinler ◆ Tiroid hormonları ◆ Vitamin A 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Kalsitonin ◆ Fosfat ◆ Glukokortikoidler ◆ Aspirin, indomethacin

2.2.1 Kalsiyum

Kalsiyum canlı organizmaların en önemli minerallerinden biridir ve organizmada % 99 oranında kemiklerde hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur (3,19,27,28,48,54,56,57). Hayvan vücudunun % 1,4-2,6'sını teşkil eder. Kanda başlıca plazmada bulunur ve burada çok önemli regülatör görevleri üstlenir (27). Eritrositlerde ve kanın diğer şekilli elemanlarında kalsiyum yok denecek kadar az miktarlarda bulunur (3,17,19,27). Homeostatik mekanizmalar, birçok normal hayvan türünde kan kalsiyum konsantrasyonunun ortalama 9-11 mg/dl düzeyinde devamını sağlar (3,8,52,54). Bu düzey, hızlı büyüyen hayvanlarda biraz daha yüksektir ve kemik mineralizasyonu tamamlandığında normal değerlere iner (52).

Vücut sıvılarında bulunan kalsiyumun % 45-60'ını fizyolojik olarak etkin olan *serbest iyonize form*, % 35-50'sini başta albumin olmak üzere *plazma proteinlerine bağlı form* ve kalan % 5'lik kısmını da düşük moleküler ağırlıktaki sitrat, bikarbonat, fosfat, laktat gibi diffuzibl anyonlara bağlı *kompleks form* oluşturur (3,11,19,28,54,57,58). Serbest iyonize form ve kompleks form diffuzible, proteinlere bağlı form ise nondiffuzible özelliindedir (11,19,54). Kemiklerde depolanan kalsiyum miktarı ise, vücut sıvılarında bulunan miktarın yaklaşık 1000 katı kadardır (11).

Kalsiyum homeostazisi başlıca parathormon, kalsitonin ve vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25- Dihidroksikolekalsiferol' den oluşan bir hormonal sistemle sağlanır (3,6,7,19,27,51,57,58). Bu regülatör sistem plazma ile başlıca üç organ (kemik, bağırsak, böbrek) arasındaki kalsiyum alışverişini düzenler (3,51,57,58). Kalsiyum iyonlarının; organizma sıvılarına katılmaları için bağırsaklar, depolanması veya kullanılabilmesi işlemlerini düzenlemek için kemikler ve reabsorbsiyon ya da ekskresyon işlemleri için böbrekler fonksiyoner organlardır (49,58).

Kalsiyum homeostazisi Şekil 2.2'de özetlenmiştir (52). Absorbsiyonun esasen duodenum ve jejunumda olduğunun bilinmesine rağmen, intestinal kalsiyum transport mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Kalsiyum absorpsiyonu aktif transport ve pasif diffüzyon yoluyla gerçekleştirilir (51). Bağırsaklardan kalsiyumun emilimi fosfat iyonları ile de bağlantılı olup, bu emilim vitamin D ve parathormon tarafından kolaylaştırılır (11).

Hidrojen iyon konsantrasyonu (kan pH'sı) iyonize kalsiyum konsantrasyonunu etkileyen en önemli kimyasal faktördür. Kan pH'sının artması (alkalozis) total kalsiyum miktarını değiştirmez, ancak fizyolojik olarak etkin olan iyonize kalsiyum oranını azaltır (19). Alkalozis kalsiyumun proteinlerle bağlanmasında artışa, asidozis ise azalmaya neden olur. pH'da 0.1 ünitelik değişim serum serbest kalsiyum iyonlarında 0.2 mg/dl.'lik değişikliğe yol açar (17).

Regülasyonu etkileyen diğer faktörler; cinsiyet hormonları, glukokortikoidler, tiroksin, büyüme hormonu, glukagon, bağırsak içeriğinin pH'sı, rasyon bileşimi olarak sayılabilir (3,17,19,58). Uzun süre yüksek dozlarda *glukokortikosteroidler*, protein sentezini (Kalsiyum bağlayıcı protein ve Vit.D bağlayıcı protein) önleyerek bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır (19,58). Benzer olarak *glukagon* da normal kemik formasyonunu azaltır (58). Hücrelerde oksidasyonu artıran *tiroksin* kalsiyum ve fosforun böbreklerden atılımını artırır (16) *Östrojenler* ise; kalsitonin ve Vit. D₃ seviyelerini yükselterek, kalsiyum retensiyonunu ve plazma kalsiyum seviyesini artırır (28,54,58). Bu etki sonucu gebelikte osteoporozis oluşması engellenir. Kalsiyum iyonlarının

Kalsiyum atılımı büyük oranda idrarla ve daha az oranda dışkı ile olur (58).

2.2.2 Fosfor

Hayvan vücudunun % 0,75-1,10'unu oluşturan fosforun % 80'inden fazlası iskelet sisteminde hidroksiapatit halinde bulunur (27,28). Hayvan vücudundaki mineral içeriğinin % 70'ini kalsiyum ve fosfor oluşturur (26). İnorganik fosfor, serumda fosfat şeklinde bulunur (27,54). Fosfor eritrositler içinde organik esterler halinde bulunduğundan, kan fosfor seviyesinin ölçülmesi için alınan numunelerin hemolize olmamasına dikkat etmek gerekir (19,28).

Plazma fosforunun homeostatik mekanizmalarla düzenlenmesi, kalsiyumun aksine daha yavaştır. Bu nedenle yeterince fosfor alamayan hayvanlarda, yetersizlik belirtileri daha kısa sürede ortaya çıkar (51).

Buzağılarda normal serum fosfor seviyesi 8.9 ± 0.6 mg/dl'dir (8,19). Sütten kesilen buzağılar için, yaşama payı fosfor ihtiyacı 1.43 gr/100 kg olarak tespit edilmiştir (51).

Diyetteki fosfor, özellikle duodenumdan olmak üzere ince bağırsakların proksimal kısmından absorbe edilir (19,26,51). Kalsiyum absorpsiyonunu etkileyen faktörler, fosfor için de benzer etkiler gösterirler. Fazla demir, alüminyum veya magnezyum, erimeyen fosfat bileşikleri oluşturmak suretiyle fosfor absorpsiyonunu engeller (54). Besinlerle alınan kalsiyumun fazlalığında bağırsaklarda emilemeyen $Ca_3(PO_4)_2$ (tersiyer kalsiyum fosfat) oluşur ve böylece fazla kalsiyum, fosfatın da emilimini engeller. Böbreklerde ise kalsiyum ve fosfat geri emilimleri, birbirinden bağımsız mekanizmalarla olur (11).

Kalsiyumla birleşik olarak gaita ile atılan kısmı hariç, fosfatın büyük bölümü idrarla atılır ve bu atılım paratiroid hormon tarafından büyük ölçüde artırılır (26,28,30).

2.2.3.Parathormon

Paratiroid bezinden salgılanan parathormonun varlığı ilk kez, 1925 yılında Collip tarafından tespit edildi (21). Bu hormon 84 aminoasitten kurulmuş tek bir polipeptid olup, molekul ağırlığı 9500'dür. Yarılanma ömrü 20-30 dakikadır (27).

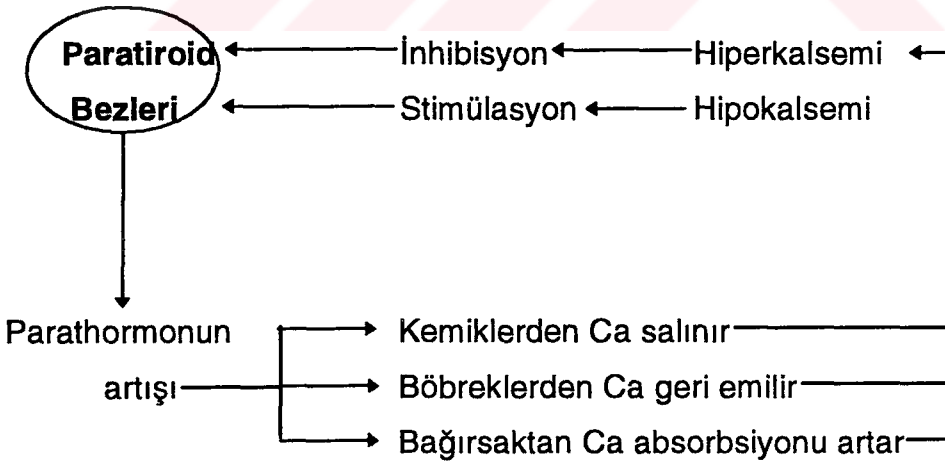
Parathormon, paratiroid bezinin sekretorik hücrelerinde üretilir ve bu hücrelerde küçük miktarlarda depo edilir. Bu üretimin düzenlenmesi iyonize kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Hormon sentezindeki artış oldukça yavaş olmakla birlikte, sentezlenen kısmın dolaşıma verilmesi oldukça hızlıdır (19). Ruminantlarda paratiroid bezi 4 epitel cisimciğinden oluşur ve bunlardan dış epitel cisimcikleri (*eksternal paratiroidler*) a. carotis communis'in dallanma bölgesinde, iç epitel cisimcikleri ise (*internal paratiroidler*) tiroid bezinin içinde bulunur (27).

Parathormon'un regülatör etki gösterdiği başlıca yerler; böbrekler, iskelet ve mide-bağırsak kanalıdır (19,27). Bu etki kemik ve böbreklerde direkt, bağırsaklarda ise genellikle indirekt yolladır. Parathormon tarafından regüle edilen başlıca metabolit, kalsiyumdur. Buna karşılık, kalsiyum da tek başına paratiroid bezlerinden hormon salınımını kontrol eder. Bu kontrol serum kalsiyum konsantrasyonu ile parathormon'un ters orantılı ilişkisi şeklindedir (17,27).

Parathormon'un başlıca vazifesi, kan kalsiyum ve fosfor miktarının regülasyonudur (7,27). Bu regülasyon Şekil 2.3'de özetlenmiştir (62). Primer fonksiyonu, ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunun kontrolüdür (6,19). Bu konsantrasyon; kalsiyumun kemik, glomerular filtrat ve gastrointestinal yüzeyden içeri ya da dışarı transfer edilen oranının ayarlanması ile sağlanır (Şekil 2.3), (6,16,19,62). Parathormon, özellikle direkt etki ile glomerular filtrattan kalsiyumun reabsorpsiyonunu ve indirekt etki ile de gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır, kemiklerden de kalsiyumun mobilizasyonunu sağlar (6). Parathormon'un; 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂ D₃) üzerinden bağırsaklardaki indirekt etkisine ilaveten, kesin olmamakla beraber, absorbtif hücreler üzerine intestinal kalsiyum transportunu artırıcı direkt etkisinden de söz edilir. Parathormon; kemik yüzeylerinde osteoklast

sayısı ile osteolitik aktiviteyi yükseltir. Osteosit-osteoblast pompasının fonksiyonuna bağlı olarak; kalsiyumun kemiklerin merkezinden yüzeyine taşınmasını ve komşu ekstraselluler sıvılardaki sitrik asit miktarını artırmak suretiyle asit bir ortam oluşturup, minerallerin çözünmelerine yardım ederek, kemik rezorbsiyonunu ve böylece de plazma konsantrasyonunun yükselmesini sağlar (17,31,58). Ayrıca, böbrekte aktif vitamin D metabolitlerinin oluşumuna da etkilidir. Böbreklerde direkt etki ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini artırır ve 24,25 dihidroksikolekalsiferol ($24,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$) üretimini azaltır (5,6).

Parathormon; böbreklerde, doğrudan ve hızlı bir şekilde tubuler hücelere etki ederek fosfatın üriner ekskresyonunu artırıp, proksimal tubullerden de geri emilmesine engel olurken (fosfaturiye neden olur); distal tubullerden kalsiyum geri emilimini destekler (16,17,19,58). Fosfatın tubuler reabsorbsiyonundaki bu azalma, serum fosfor düzeyinde azalmaya sebep olur ve kalsiyum-fosfor oranının korunmasına yardımcı olur (19). Parathormon; vitamin D metabolitlerinden 25-hidroksikolekalsiferol'ün, aktif 1,25 dihidroksikolekalsiferol'e renal dönüşümünü artırır ve indirekt olarak duodenumdan kalsiyum, jejunumdan da fosfat iyon emilimini 1,25 dihidroksikolekalsiferol'ün etkisine ek olarak çoğaltır.



Şekil 2.3. Parathormonun Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi

Uyumlu bir etki ile, kalsitonin ve parathormon kan kalsiyum düzeyini dar bir sınır içinde tutarak ekstrasellüler kalsiyumun kontrolü için ikili bir negatif feed-back mekanizması oluşturur.

Sığırlarda paratiroid rezervi normal salgılanma oranlarında 7 saat veya maksimum çıkışlarda 1,5 saat yetecek düzeydedir.

Glukokortikoidler, lityum, magnezyum ve vitamin D metabolitleri parathormon'un salgılanmasında rol oynayan faktörlerdir. Glukokortikoidler geçici olarak parathormon salgısını artırır. Bunu, ya doğrudan paratiroid bezlerini uyararak ya da dolaylı olarak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu engellemek ve duodenal kalsiyum absorpsiyonunu azaltmak suretiyle plazma kalsiyum seviyesini düşürerek yaparlar. Lityum, paratiroid bezinin ana hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırmak suretiyle parathormon seviyesini yükseltir. Magnezyum iyonlarının fazlalığı ve aşırı azlığının da hipokalsemiye yol açması dikkat çekicidir. Vitamin D metabolitleri parathormon sekresyonu üzerine doğrudan ve dolaylı olarak etkilidirler (58).

2.2.4.Kalsitonin (Calcitonin, Thyrocalcitonin)

Memeli olmayanlarda bronşiyal glandlardan (21), memelilerde ise tiroid bezinin parafoliküler ya da C (clear) hücrelerinden salgılanan (19,21,27,58), kalsitoninin tiroid dışında; akciğer, boyun ve timus dokusundan (21), adrenal medulla, pankreas ve hipofiz arka lobundan (58) salgılandığına dair farklı bilgiler vardır. Sürekli salgı yapan C hücreleri, kalsitonini salgı granüllerinde depolarlar ve plazma kalsiyum seviyesinin yükselmesi ile salgırlar (19,58). C hücreleri iyot depolayan folliküler hücrelere oranla daha büyüktür. Kalsitonin, 32 aminoasitten kurulmuş ve 3600 molekül ağırlığındaki bir hormondur. Kalsitonin sekresyonu kandaki kalsiyum miktarı ile doğru orantılıdır (27). Kalsitonin böbreklerde yıkılır ve yarılanma ömrü 5-15 dk'dır (27,58).

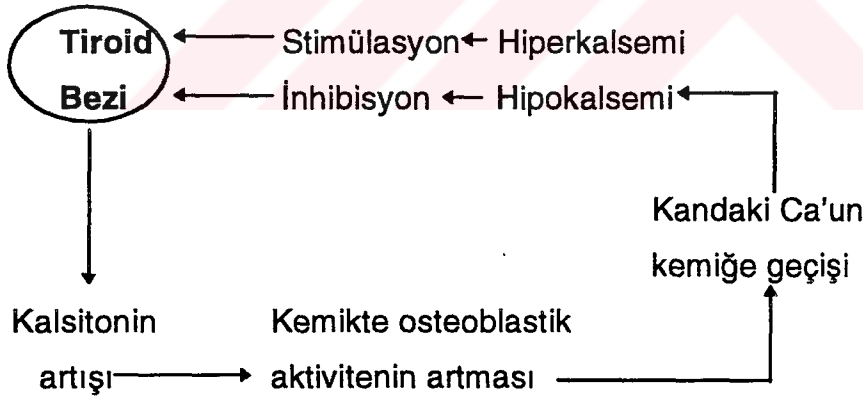
Sığırlarda kalsitoninin kimyasal yapısı saptanmışsa da sentetik olarak üretilmemiştir ve tedavide sadece insan, domuz ve balık kalsitoninleri kullanılır. Kalsitoninin ön maddesi, *procalcitonin* ya da *katacalcin* olarak isimlendirilmiş ve hipokalsemik etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Prokalsitonin'in

fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, kalsitonin salgılanmasını ve etkisini sinerjik olarak artırdığı sanılmaktadır (21).

Kemiklerden mineral maddelerin mobilizasyonunu engelleyen kalsitonin, özellikle kalsiyumdan zengin besin maddelerinin alınmasından sonra mide bağırsak kanalından kalsiyum rezorbsiyonunun arttığı hallerde, hiperkalsemiyi önleyici etki yapar (27). Ancak kalsiyum absorpsiyonuna herhangi bir etkisi yoktur (19).

Kalsitonin hiperkalsemiyi önleyici etkisini, osteoklastik aktivitedeki primer inhibisyon yolu ile yapar (Şekil 2.4), (62). Memelilerin osteoklastları büyük miktarlarda kalsitonin reseptörleri ihtiva eder. Parathormon, Vit D ve diğer faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan osteolizisi de inhibe eder (21,31).

Kalsitoninin ana etkisi hipokalsemiye yol açmaktan çok hiperkalsemiyi önlemektir. Serbest kalsitonin böbrek ve kemik hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. Osteoblastların plazma membranlarının kalsiyuma karşı geçirgenliğini azaltır ve böylece kemik rezorbsiyonunu engelleyerek hiperkalsemi oluşumunu önler. Ayrıca kalsiyum, sodyum ve fosfatın idrarla atılımını artırır (58).



Şekil 2.4. Kalsitoninin Kemikler Üzerine Etkisi

Kalsitonin sekresyonunu kontrol eden faktörler şunlardır (21,58):

1. Plazma Kalsiyum Seviyesi: Hiperkalsemi kalsitonin sekresyonunu stimüle eder, hipokalsemi ise baskılar.

2.Gastrointestinal hormonlar (Gastrin, pankreozimin, glukagon gibi) da kalsitonin sekresyonunu stimule eder.

3.1,25 dihidroksikolekalsiferol'ün C hücrelerine direkt etkisi sonucu plazma kalsitonin seviyesi artar.

4.Seks Hormonları: Hem östrojen hem de testesteron plazma kalsitonin seviyelerini artırır. Mekanizması bilinmemektedir

5.Beta adrenerjik agonistler ve dopamin kalsitonin salınmasını stimüle eder.

2.2.5.Vitamin D (Cholecalciferol)

Sterol derivesi olan ve yağda eriyen vitamin D, antiraşitik vitamin olarak da bilinir. Bitkisel kaynaklı olan ergosterol (provitamin D₂) ve hayvansal kaynaklı olan kolekalsiferol (provitamin D₃) olmak üzere iki provitamini vardır (27,49).

Kolekalsiferol, vitamin olarak bilinmekle birlikte; aktif metabolitlerinden 1,25 dihidroksikolekalsiferol etki tarzı ve kimyasal kompozisyonu bakımından hormon olarak değerlendirilir (5,19). Kolekalsiferol küçük miktarlarda besinlerle alınabildiği gibi, kolesterol kaynaklı olan 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışınlarının katalizörlüğünde epidermiste sentezlenir (17,49,58,65).

Eksojen olarak besinlerle alınan kolekalsiferol duodenum ve jejunumdan emilir (13,49,58). Bağırsaklardan absorpsiyon için safra tuzlarına ihtiyaç vardır (13,49,65). Vitamin D₃ ve DBP'den oluşan kompleks daha sonra parathormon ile uyumlu bir etki göstereceği kemik, bağırsak ve böbreklerdeki hedef dokulara yönelir. Vitamin D₃ için ikincil hedefler; aktive olmuş lenfositler (timositler), beyin, hipofiz, pankreas, paratiroid, tümörler ve deri hücrelerindeki reseptörlerdir (58). Suda erimediğinden, kan dolaşımına katılmak için taşıyıcı bir proteine (Vitamin D binding protein- DBP) bağlanır (49). DBP'in kan düzeyleri, vitamin D₃ ve onun metabolitlerinin düzeylerinden genellikle yüksektir. Bu proteinin kan düzeyi gebelik ve östradiol ile yükselirken, karaciğer hastalıkları ve proteinuri ile düşer. Bu proteinin calcidiol ve 24,25-

dihidroksikolekalsiferole affinitesi, 1,25-dihidroksikolekalsiferole olan ilgisinden daha yüksektir (58).

Vitamin D'nin mineral metabolizmasına katılabilmesi için metabolik aktivasyonu gereklidir (5,19). Kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole (calcidiol) aktive olur. Daha sonra böbreklerde, proksimal tubullerde *1-alfa-hidroksilaz* enziminin etkisiyle 1,25-dihidroksikolekalsiferole (calcitriol) aktive edilir (Şekil 2.2) (5,19,30,31,49,58). 1-alfa-hidroksilaz enzimi proksimal sarmal tubul hücrelerinin mitokondrialarında parathormon tarafından, proksimal düz tubul hücrelerinde de kalsitonin tarafından uyarılır. Kalsitrol (calcitriol)'ün renal çıkışını; kortizol, östradiol, büyüme hormonu ve prolaktin, henüz mekanizması açıklanamayan bir şekilde artırır (58). Vitamin D₃'ün son formasyon aşaması karışıktır ve kalsiyum, fosfor ve parathormon'un kan seviyeleri ile ilgilidir. Böbrekler; kan kalsiyum düzeyi normal ya da yüksek ise, kalsitrol yerine inaktif 24,25-dihidroksikolekalsiferol üretirler (49,58). Yüksek fosfat düzeyi renal 1-alfa-hidroksilazı inhibe ederken, östrojen ve prolaktin bu enzimin etkinliğini artırır. Metabolik asidozis ve insülin yetersizliği de kalsitrol üretimini baskılar (58).

Kemik konstruksiyonu için oldukça önemli olan vitamin D'nin yetersizlik ya da fazlalığı, aktif kemik metabolizmasında ve kemik hastalıklarının oluşumunda rol oynar (18,31,49,58). Vitamin D mineral tuzların bağlarını eriterek ve kollagen bağların yapılarını bozarak kemik rezorpsiyonunu stimüle eder. Fosfatın idrarla atılımını artırıcı etkisi, parathormonun etkisi kadar kuvvetli değildir (19). Vitamin D kemiklerde osteoklastik aktivite ve kalsiyum mobilizasyonu için gereklidir. Küçük miktarları osteoklastik hücrelerde parathormon etkisi için önemli rol oynar (*permisif etki*) (17).

Tedavi amacıyla kullanıldığında, etkisi 10-15 saat sonra ortaya çıkar (49). Hypervitaminozis oluşması, ancak yüksek dozlarda D vitaminin uzun süre verilmesiyle mümkündür (58).

2.2.6.Vitamin A (Retinol)

Antienfeksiyöz vitamin, antikseroftalmik vitamin, epitel koruyucu vitamin gibi farklı isimler verilen vitamin A'nın hayvansal ürünlerde bulunmasına karşılık, provitaminleri bitkilerde yaygın olarak bulunur. Bu provitaminlerin A vitaminine çevirilme işlemleri özellikle bağırsak mukozası ve karaciğerde gerçekleşir (27,30,42).

Besinlerle alınan retinil esterleri, gastrointestinal sistemde emilimlerinden önce pankreatik esterazlar tarafından hidrolize edilirler. Emilimleri için lipid faz ve safra tuzları gereklidir. Sindirilen miktarlar ihtiyaçtan fazla olmadığı sürece emilim tam olarak gerçekleşirken, aşırı alımlarda bir miktar retinol dışkı ile atılır. Ruminantlarda β -karotin ve vitamin A'nın bir kısmı rumende yıkılıma uğrar ve geri kalanı da tam olarak emilemez (47). Kistik fibröz, hepatik hastalıklar, intestinal bozukluklar, kronik diare, yağ sindirim bozuklukları ve mineral yağ alımları emilimi bozan en önemli faktörlerdir (42).

Bağırsak mukozal hücrelerine alınan β -karotin, retinal'e çevrilir. Retinal de retinol'e dönüştürülür ve lenfatik damarlar vasıtasıyla kan dolaşımına verilir. Karaciğer hücrelerine alınan retinol burada spesifik reseptörü olan *hücrese retinol bağlayıcı protein* (CRBP) tarafından bağlanır ve depolanır (61).

Vitamin A'nın kemik metabolizmasına etkisi ; osteoblastik aktivitenin, kemik gelişiminin ve büyümenin desteklenmesidir (1,61). İnvitro çalışmalar retinol'ün kemik ve kıkırdak rezorbsiyonunu stimüle edici etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkiyi lisosomal enzimleri etkileyerek yapar. Retinolün bu rezorbsiyon stimüle edici etkisini 1,25 dihidroksikolekalsiferol ve parathormon da etkiler (23). Osteoblast ve osteoklastların çalışmasını kontrol altında tutan vitamin A, bu hücrelerin yapılarını korumalarını da sağlar (2). Abdullah ve ark. (1), etçi sığırlarda gebeliğin son 1/3'ünde yapılan vitamin A enjeksiyonlarının, buzağuların doğum ağırlıkları ve büyüme oranlarında artışlara yol açtığını ileri sürmektedir. A vitamini eksikliği, osteokondroblastların proliferasyonunu ve sentezini zorlaştırır (56). Eksiklik hallerinde; epifiz kıkırdağında proliferasyon bölgesinde hücre üremesi durduğundan, encondral kemik yapımı durur ve kemikler uzunlamasına büyümez. Kemik doku yıkımı da durur.

Hipervitaminosis A durumlarında da kıkırdak proliferasyonu aksar. Osteoblastik aktivite azalır, osteoklastik kemik yıkımı ise hızlanır (16). Dickson ve Walls (23) vitamin A'nın doza bağılı olarak kollagen sentezini azalttığını bildirmişlerdir.

Vitamin A'ya bağılı noksanlık belirtileri genellikle yeşil yem bulunmayan kış aylarında ve ilkbaharda görülür (27). Gözlenen en önemli semptomlar büyümede gecikme ve canlı ağırlık kayıplarıdır. Yumuşak dokularda ve iskelet dokusunda büyüme durur. Ayrıca karaciğerde hidroksilasyon gerçekleşmediği için D vitamini sentezi aksar (61).

Muirhead (50); kanatlılarda hypervitaminosis A'nın semptomlarının raşitizme benzediğini, vitamin D'nin kalsiyum regülasyonundaki rolünün bozulduğunu ve hipokalsemiye yol açtığını bildirmiştir. Ancak sığırlarda vitamin A'ya bağılı akut toksisitenin öneminin olmadığı belirtilmiştir. Frankel ve ark. (29) ise, hypervitaminosis A durumlarında ratlarda serum biyoaktif parathormon ve 25-hidroksikolekalsiferol seviyelerinin önemli oranlarda azaldığını bildirmişlerdir.

2.2.7. Diğer Faktörler

Hayvanlara verilen rasyonun *protein ve kalori* açılarından yetersiz olduğu durumlarda iskelet gelişimi gecikir. Bu durumlarda özellikle kemik külünün miktarı azalır. Ayrıca açlık hallerinde proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanılması ile de kemik metabolizması bozulur (32). Kanagawa ve ark. (33)'larının rasyonun protein ve kalorisinin buzağılarda kemik gelişimi üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmalarında, normal değerlerde protein ve kalori alan buzağılarda protein ve/veya kalorisini düşük diyetle beslenenlere oranla kemik uzaması ve genişlemesinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Yine kemik külünün oranının ve kemik külündeki kalsiyum, fosfor ile magnezyum miktarlarının, protein ve kalorisini normal olan grupta daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

E serisi prostaglandinler güçlü kemik rezorbe edicilerdir. Ancak bu etkileri bifaziktir. Kemik kültürlerinde ilk 24 saatte rezorpsiyonu inhibe etmekte, daha sonra ise stimüle etmektedirler. Kemik dokusunda Prostaglandin E₂

üretimini; parathormon uyarırken, glikokortikoid hormonlar ve östrojenler de inhibe eder (31).

Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri yaşa bağlı olarak değişir. Bu seviyeler bütün hayvan türlerinde, gençlerde yetişkinlere göre fazladır. Bu değişim özellikle fosfor açısından daha önemlidir (19). Kalsiyumun intestinal absorpsiyonu *yaşla* birlikte azalır (51). İzotop kalsiyum kullanılarak yapılan bir çalışmada (54); net kalsiyum emiliminin 1 aylık buzağılarda % 95, 6 aylıklarda % 41, 12-15 yaşlarında ise % 23 olduğu belirlenmiştir.

Glukokortikoidler; kalsiyumun intestinal ve renal emilimi üzerine antivitamin D₃ etkisi göstererek kemik metabolizmasını etkiler (58). Uzun süre kortikosteroid kullanımı kemik hücrelerinde azalmaya yol açar (53). Mineralokortikoidlerin kemik dokusu üzerine bir etkisi bugüne kadar belirlenmemiştir (16).

Sularda yüksek düzeyde *flor* bulunması, flor zehirlenmesine yol açar ve özellikle spongios kemiklerde toplanarak iskelet bozuklukları oluşturur (2,16).

Stronsiyum ve magnezyum , vitamin D₃ metabolizmasını engelleyerek kemik metabolizmasını bozar (58).

2.3. BUZAĞILARDA METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

Genç hayvanların metabolik kemik hastalıklarının sınıflandırılması basit olarak şu şekilde yapılabilir:

1- D vitamini eksikliği ile kalsiyum ve fosfor miktarının azalması durumunda **Raşitizma** (Rickets),

2- Aşırı D vitamini verilmesine karşın, kalsiyum yetersizliğine bağlı oluşan **Juvenile Osteopenia** (Juvenile Hypoplastic Osteoporosis),

3- Aşırı D vitamini verilmesi ile birlikte kalsiyum ve fosfor miktarlarının fazlalığına bağlı **Hypertrophic Osteopathie** (18).

Kronfeld (37) metabolik kemik hastalıklarını; rezorbsiyon ve formasyondaki metabolik olayların seyrine göre sınıflandırarak, ***kemik şekillenmesindeki bozukluklar ve kemikte aşırı rezorbsiyon*** olmak üzere iki ana grupta toplamıştır. Kemik şekillenmesindeki bozuklukları da, osteoid şekillenmesinde hata (osteoporozis) ve osteoid'de mineralizasyon hatası (raşitizma) olarak ikiye ayırmıştır.

Osteopeni terimi; yetersiz mineralizasyonu ve kemiğin birim hacmi başına düşen kemik kitlesinin azalmasını ifade etmektedir. Bu azalma kompakt kemikten ziyade trabeküler kemik dokusunu ilgilendirmektedir(14,31,37). Raşitizma terimi ise, daha çok uzun kemiklerin uçlarında belirgin radyolojik semptomlar gösteren olgular için kullanılmalıdır (14). Raşitizma ya da osteomalaside; kemik kitlesinde belirgin azalma olmayıp, kemik mineralizasyonunun kusurlu olması söz konusudur (31).

2.3.1.Raşitizma

Raşitizma; gelişme çağındaki hayvanların kemiklerinde mineralizasyon eksikliğine bağlı bir hastalık olup, özellikle hızlı gelişen hayvanlarda ortaya çıkar (2,7,19,20). Temel bozukluk; osteoid ve kartilaginöz dokudaki mineralizasyon eksikliği olup, kemikteki bu eksikliği aşırı derecede üreyen osteoid doku doldurur (2,32). Bunun sonucu olarak iskelet sisteminin eğilme ve yumuşaması ile karakterize semptomlar ortaya çıkar (20).

Raşitizma ve osteomalasi farklı yaş gruplarında ortaya çıkan benzer patojeniteye sahip hastalıklar olarak bilinmekle birlikte; raşitizma, osteoklastik aktiviteye daha duyarlı olan genç hayvanlarda ortaya çıktığından, kemik rezorbsiyonu fazla şekillenmez. Bu nedenle oluşan kalıcı deformasyonlar, daha çok kıkırdak doku demineralizasyonu ve dejenerasyonuna bağlı olarak şekillenir (32). Buzağılarda raşitizma en erken 2, bazen de 3-5 aylık iken ortaya çıkar (60).

2.3.1.1.Etiyoloji:

Raşitizma'nın etiyolojik faktörleri kısaca kalsiyum, fosfor ve vitamin D eksikliği olarak sıralanabilir (2,19,37,60,64). Bütün evcil hayvanlarda görülen

raşitizma'ya, en çok ahırlarda ya da evlerde barındırılan hayvanlarda rastlanır. Çünkü bu hayvanlar D vitamininin sentezi için gerekli olan ultraviyole ışınlarını doğrudan alamazlar. Bu nedenle D vitamini eksikliği raşitizma'nın en klasik sebebi olarak görülmektedir (2,7,12,20,22,25,37,60,64). Ultraviyole ışınlarını yeterince alamayan hayvanlarda deride vitamin D sentezi engellenir ve vitamin D metabolitlerinin eksikliğine bağlı olarak bağırsaklarda kalsiyum absorpsiyonun azalması hipokalsemiye yol açar. Hipokalsemiyi kompanse edebilmek için kemikten dolaşıma verilen kalsiyuma bağlı olarak, kemik mineral dengesi bozulur. Buna ek olarak parathormon da, sinerjik etkili vitamin D metaboliti olan 25-hidroksikolekalsiferol ile birlikte osteoklastik yıkıma neden olur (22). Ancak evcil hayvanlarda sadece D vitamini eksikliğine bağlı olarak raşitizma oluşmasının, insanlarda olduğu gibi tipik olmadığı iddia edilmektedir (20).

Hızlı büyüyen hayvanlar hastalığa daha duyarlı olurlar (12). Yenidoğan hayvanlara verilen kolostrum miktarı ve sütte kesme zamanı, hastalığın önemli nedenlerindedir. Tablo 2.3'de verilen kolostrum ve süt formlarına ait mineral ve vitamin değerleri bu etiyolojik faktörün önemini ortaya koyar (60). Mineral ihtiyacının yeterince karşılanamaması, minerallerin emilimini etkileyen faktörler (bağırsak içeriğinin sürekli alkali olması, kalsiyumun yağ asitleriyle ya da okzalat ve fosfatlar ile emilemeyen bileşikler yapması, sürekli sindirim bozuklukları) ve paratiroid fonksiyon bozuklukları önemli etiyolojik faktörlerdir (2,20).

Tablo 2.3.Süt ve süt ürünlerinde fosfor, kalsiyum ve vitamin D₃ miktarları.

	Fosfor (%mg)	Kalsiyum (%mg)	Vitamin D ₃ (IU/dl)
Yağlı süt	90 (75-120)	120 (95 -145)	0.5-5 *
Kolostrum	170 (90-180)	160 (95 -200)	3.5-7
Yağsız süt	100 (90-110)	135 (120-160)	Az

* : Mevsime bağlı olarak değişir

2.3.1.2.Patogenezis:

Raşitizma'da temel patolojik değişiklik; kemiğin temel maddesinde kalsiyum tuzlarının depolanmasındaki eksiklik olup, bu değişiklikler tipik olarak geçici kalsifikasyon sahalarında ortaya çıkar (19). Kemik dokunun

ekstrasellüler sıvısındaki kalsiyum ve fosfor düzeylerinin yetersizliği sonucu kemikler büyümeye devam eder. Ancak bu durumda epifizer kıkırdak ve osteoid doku matriksinin mineralizasyonu aksar ya da tamamen durur (2,20,26). Epifiz kıkırdak her ne kadar kıkırdak sütununu tamamlayan bir görüntüde ise de, primer kıkırdak mineralizasyonu eksik ya da tamamıyla oluşmamıştır (20). Kireçlenmemiş bu dokularda damar ağları da yeterince oluşamaz. Metafizden ve periosttan bağ dokusu ile birlikte gelen kan damarları; dejenere kıkırdak hücrelerine ait adacıklar bulamadığından, epifiz plağına düzensiz bir şekilde girerler ve bu girdikleri noktalarda çoğalırlar. Böylece kıkırdak içerisinde dağınık bir şekilde yerleşirler. Bu kıkırdak doku rezorbe olamaz ve kan damarları ile kıkırdak içine taşınan osteoblastlar, osteoid dokuyu oluşturmasına rağmen bu doku kalsifiye olamaz (2,20,24). Ayrıca epifizer hipertrofik kondrositler uzun süre varlıklarını korurlarken, diğer yandan da yeni kıkırdak hücreleri oluşmaya devam eder. Ancak bu hücreler normal büyüklüklerine ulaşamazlar ve düzgün sütunlar oluşturamazlar. Ayrıca dejenere olamayan kondrositlerin de birikimi sonucu, vasküler ve osteoblastik aktivite engellenmiş olur. Sonuçta epifizer kıkırdak, düzensiz bir şekilde kalınlaşır ve yumuşak bir hal alır (2,32).

Hızlı büyüyen buzağılarda hastalığın oluşma riski daha fazla olup, normalde 2-4 yaşlarında kemik dokusuna dönüşen büyüme plakları bu hayvanlarda erken dönemde kemikleşir. Bu durumda metafiz ve epifiz katlarında kireçlenme eksiktir ya da hiç yoktur (60).

Osteoid ve fibröz dokuda, kemiğe bir ölçüde dayanıklılık sağlayabilmek amacıyla artış olmaktadır. Bu artış epifiz bölgesinin genişleme ve kalınlaşmasına, diafiz de yeterince uzayamamasına ve eğrilmesine yol açar (7). Bu arada diafiz kısmında osteoblastik hiperaktivite sonucu belirgin bir kemik matriksi oluşur. Dolayısıyla spongiöz katmanda fazla miktarda osteoid doku vardır. Ancak kireçlenemeyen bu matriks, düzensiz bir şekilde yığılır kalır. Sonuç olarak kıkırdak ve kemik doku olgunlaşmadan büyümesine devam eder (2).

Histopatolojik olarak, osteoid doku genişlemiş ve epifiz bölgesinde bir büyüme bölgesi oluşturmuştur (60). Kıkırdak dokusunun bir örnek yapısında bölgesel olarak büyük düzensizlikler vardır (2,20). Kıkırdak dokusunun proliferasyon bölgesindeki hücreler küçüktür ve bunların oluşturduğu düzensiz ve küçük kümeler vardır. Kıkırdak dokusunda dejenerasyon olayları durmuştur ve hatalı kireçlenme oluşmuştur. Metafiz bölgelerinde kireçlenmemiş osteoid doku yığınları yer alır. Bu dokular içinde olgunlaşmamış osteoblastlar görülür. Kemik iliğinde, fibrosis ve buna bağlı olarak myeloid hücrelerde azalma dikkat çeker. Yine bu bölgede hipertrofik kıkırdak hücrelerinden oluşan adacıklara da rastlanır (2,16). Düşen kan kalsiyumunu karşılamak için kemiklerden kalsiyum mobilize olması sonucu, kemik doku poröz bir görünüm alır (26). Havers kanallarının çapları genişlemiştir. Ayrıca sayıları da azalmış ve birbirlerine geniş yarıklarla bağlanmışlardır (39).

2.3.1.3.Bulgular:

Başlangıçta sindirim sistemine ilişkin disoreksi, pika, diare ya da konstipasyon gibi semptomlar izlenir (39). Vücudun normal ağırlığının doğurduğu kuvvetli mekaniksel etki sonucu; vücut ağırlığını taşıyamayan şişkin, kaba görünümlü (bilhassa epifizer bölgeler) ve eğilmiş kemikler dikkati çeker. Özellikle ekstremitelere ait eklemlerde ve kaburga kıkırdaklarında bu durum oldukça belirgindir (16,20,26,64). Hayvan uzun süre yatar, ayağa güçlkle ve isteksizce kalkar. Sürekli vücudunu gerer. Yürüyüşü çekingen ve hantaldır (7,39). Arka bacaklarda eklem hareketleri zorlukla yapılır. Bunlara uyuşukluk, tüylerin donuk olması gibi genel semptomlar eşlik eder (39,60). Palpasyonda, kemikte değişikliklere bağlı olarak çoğu zaman belirgin bir ağrı vardır (7,9,60). Kemikte oluşan deformasyonlarla birlikte ligamentlerde oluşan gerilme ve eklemlerdeki ağrı sonucu hayvan çarpık yürür (26). Metacarpus ve metatarsus gibi uzun kemiklerin epifizlerindeki bozukluğa bağlı olarak inciğin kalınlaştığı görülür (60).

Kostakondral birleşme yerlerindeki deformasyonlar, palpasyonda tesbih taneleri görünümünü (*rachitic rosary*) verir. Bacaklarda X ya da O (fıçı) bacaklılık şeklinde deformiteler görülür (2,4,7,9,16,39,60,63,64). Humerus,

radius, ulna, tibia ve pelvis kemiklerinde önemli derecede deformasyonlar oluşur. Özellikle pelvis çatısının ileri derecede daralması söz konusudur ve bu durum dişi hayvanların ileriki yaşlarda güç doğumlara maruz kalmasına yol açar (60). Hastalığa yakalanan buzağılarda bazen çene kemiğinde kalınlaşmalar meydana gelir (7,60). Bu durumda dişlerin çıkması gecikir, çıkan dişler düzensiz olabilir. Dişlerde oyuklar, renk değişiklikleri ve çürümeler vardır (2,4,39,60).

Columna vertebralis deformasyonları insanlara kıyasla hayvanlarda fazla karakteristik değildir (20). Ancak özellikle kifoz, bazen de lordoz şekillenebilir (7,26,39,60). Şiddetli durumlarda omurilik üzerine etkiyen basınca bağlı olarak paralizler görülebilir (26).

Raşitik hayvan zayıftır. İri bir karın oluşumuyla birlikte (60) kaslarda hipotoni ve buna ilişkin karın ve göbek fıtıkları şekillenebilir (39).

Hayvan ne kadar genç ise, iskelettaki bozukluklar da o kadar şiddetlidir(16). İskelet sisteminin dayanma gücündeki zayıflamadan dolayı; bazı olgularda ekstremite kemiklerinde ya da kostalarda kırıklar, tendo rupturları veya epifizler ayrılmaları ortaya çıkabilir. Buzağılarda aşil tendosunun calcaneusa yapıştığı yerden kopmasına rastlanabilir (60).

Makroskopik olarak kemiklerin ağırlıkları azalmıştır ve poröz bir yapıdadırlar. Bıçakla kesilebilecek derecede yumuşak ve elastik bir kıvam almışlardır (16,39,60). Uzun kemiklerde canalis medullaris genişlemiş, periost kalınlaşmış ve kemiğe bağlantısı azalmıştır. Kıkırdakların, kemikle birleşme yerlerinde aşırı bir vaskularizasyonla birlikte kalınlaştıkları ve düzensiz bir görünüm aldıkları görülür (39). Ekstremiteler kemiklerinin epifizlerinde ve kostaların ventralinde belirgin kabarıklıklar vardır. Bu kemiklerde şekillenen patolojik kırıklarda, aşırı bir kallus oluştuğu ve kallusun kalsifiye olamadığı gözlenir. Eklemlerin; synovial sıvı artışına bağlı olarak şişkinleştiği, eklem yüzlerinin düzensiz bir hal aldığı dikkat çeker (60).

2.3.1.4.Tanı:

2.3.1.4.1. Biyokimyasal Tanı: Kan kalsiyum ve fosfor seviyelerinden birisi ya da her ikisi de düşüktür. Alkalen fosfataz aktivitesi yükselmiştir (4,9,16,39, 43,60).

Stöber (60), hareket etme zorluğu ve kemik değişiklikleri olan buzağılar için serum fosfor seviyelerinin şu şekilde değerlendirilmesini önermiştir:

% 7-9 mg Normal % 6-7 mg Şüpheli < % 6 mg Hasta

2.3.1.4.2. Radyolojik Tanı: Radyografik değişimlerin temeli, büyüme plağının normal gelişiminin ve mineralizasyonunun kesintiye uğramasıdır. Büyüme plağındaki gelişim anormalliği, hipertrofi alanında bulunan kartilaginöz hücrelerin düzensiz proliferasyonunu yansıtır. Bu durum geçici kalsifikasyon alanında yetersiz mineralizasyon ile birlikte bulunur. İlk spesifik radyolojik bulgu; kartilaginöz hücre kümesindeki artışın sonucu olarak, büyüme plağının axiale doğru hafif genişlemesidir. Bu bulguyu, geçici kalsifikasyon alanında radiodansitenin azalması izler. Hastalık ilerledikçe büyüme plağındaki genişleme artar ve geçici kalsifikasyon alanı düzensiz bir hale gelir (55).

Raşitizma'da kıkırdak dokunun büyümesi önemli bir bulgudur. Çünkü böyle bir bölgenin radyografisinde physis'in derinliğinin arttığı belirgin bir şekilde görülür (32,34). Normalde dışbükey olması gereken epifizlerin, içbükey bir hal aldığı izlenir (34,60,64).

Kemik trabeküllerin bir kısmı ya da tamamı ile, korteksin içerdiği osteoid dokuda azalmadan dolayı; mineralize olmamış bir katla çevrili görünümündedir ve bu durum hastalıktan şüphelenmek için yeterlidir (43,44).

Kemiklerin ışın geçirgenliği artmıştır (radyolusensi artışı). Bunun sonucu olarak kemikte radyolojik dansite azalır. Trabeküler yapı kabalaşmıştır ve genellikle belirgin olmayan bulanık bir görüntü verir (10,36,43,44,63). Uzun kemiklerde epifiz çizgileri genişlemiştir. Metafizler çanak şeklinde ve düzensizdir. Geçici kalsifikasyon çizgileri yoktur. Epifiz merkezlerinin mineralizasyonu azdır ve bu nedenle bazen görülmezler (36,63,64). Metafiz sınırında kemik doku yoğunluğu azalmıştır (60). Korteks genelde normal ya da biraz incelmıştır (43,44,64). Korteks medulla ayrımı kaybolur ve medullar kanal

genişler (36). Kıkırdak birleşme yeri kalınlaşarak bikonveks mercek şeklini alır (64).

Osteoid yığılmalarından dolayı, tam olmayan transversal hatlar oluşabilir ki, bu durum özellikle uzun kemiklerde belirgindir ve bazen yanlışlıkla kırık olarak da değerlendirilebilir (43,44). Uzun kemiklerde demineralizasyon ve bükülme görülebilir (34).

2.3.2.Juvenile Osteopeni

Bu hastalık için, juvenile osteopenia, juvenile hypoplastic osteoporosis, nutritional osteoporosis, nutritional osteodystrophy, nutritional secondary hyperparathyroidism gibi isimler kullanılmaktadır (22,34). Osteogenezisteki bozukluklar sonucu yetersiz matriks oluşumuna bağlı olarak şekillenen hastalığın en sık görülen formu edinsel kantitatif osteogenezis bozukluğudur (22). Hastalık; kemik dokunun aşırı azalarak, kemiklerin sünger gibi bir hal alması olayıdır (2). Basit olarak, kemik dokuda katabolik faaliyetlerin anabolik faaliyetlerden fazla gerçekleşmesi, bir başka deyişle de remodeling sürecini oluşturan mekanizmalardan rezorpsiyonun, formasyondan daha fazla şekillenmesi olarak belirtilebilir (15,37).

2.3.2.1.Etiyoloji:Bazı hastalıklar (paraziter kaşeksi ya da açlık) veya kronik enteritislerde görülen malabsorpsiyon sendromu ile birlikte ya da bunu izleyerek ortaya çıkar (2,22,32,34,38). Bu durum özellikle kalsiyum, fosfor ve eksojen vitamin D ile diğer esansiyel maddelerin absorpsiyonlarındaki yetersizliğe yol açar (38). Aşırı fosfor ve vitamin D alınması da aynı durumu ortaya çıkarır (34). Bunun yanında az şiddetli olan osteogenezislerde ise prolinin hidrosilasyonunun engellenmesine bağlı olarak oluşan yetersiz matriks oluşumu da göz önünde tutulmalıdır (22). Uzun süreli kortikosteroid tedavileri de kemik hücrelerinde azalmaya yol açarak osteopeni'ye yol açar (16,53). Toksik goitre, kesin olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen tiroksinin kalsiyum ve fosforun böbreklerden atılımını artırmasıyla osteopeni'ye neden olur.

2.3.2.2.Patogenezis: Kemik minerallerinin yetersizliğine bağlı olarak kemik doku oluşumu bozulur. Hormonal etkiler ya da beslenme yetersizliğine bağlı olarak osteoblastik aktivitedeki yetersizlik sonucu osteoid doku oluşumu aksar (2). Osteoblast miktarı azalır, ancak osteoid madde miktarı normalden fazladır. Osteoklastik rezorbsiyon artar. Ayrıca osteoid tabakanın genişliği, ortalama trabeküler genişlik ve trabeküler kemik miktarları azalır. Kortikal kemik alanının total kemik alanına oranı azalmıştır (35,38). Hiperparatiroidizm hallerinde artan parathormon, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemikte yıkımlanma faaliyetlerini hızlandırır ve buna bağlı olarak da kemikten minerallerin kaybı sonucu demineralize kemik oluşur (62).

Epifiz hattının bir köprüyü andıran görüntüsü tipiktir. Buradaki hücreler bağlantı yerlerinden tek tek ve aynı oranda uzaklaşarak, bu köprü görüntüsünü oluştururlar. İnterkolumnar matriks çıkıntı yönünde ok şeklini alır. Bu ok şeklindeki yapıların birçoğunda kemik dokunun bulunmadığı, kalan kısımlarda da düzensiz formda kemik doku yerleşimi dikkat çeker. Bu yüzden metafizer spongioz tabaka, az sayıda ve ince spongioz çıkıntıların birleşiminden oluşmuştur. Kemik medullası, myeloid kemik iliği ile doludur. Yetersiz spongioz katman oluşumuna bağlı olarak metafizer kortikal tabaka oluşmamıştır (22). Epifiz büyüme plağı daralır. Kıkırdak hücrelerinin miktarı artmıştır, ancak bu hücreler normalden küçüktür(32).

Juvenil osteoporozlar, kondral ossifikasyonlarla kendini gösterir ki, bu olayda; spongioz katman yetersizliği ile bunların ossifikasyonu sonucu ince ve az sayıdaki lamellerden oluşan kortikal kemik görüntüsü şekillenir (22). Dengeli rasyonlarla besleme, kemiklerde hızlı bir remineralizasyon sağlarsa da deformasyonlar genellikle kalıcıdır (34).

2.3.2.3.Bulgular: Raşitizma'ya çok benzeyen klinik semptomlar gösterir ve bu yüzden klinik olarak ayırımları çok zordur. Eklem deformasyonlarının görüntüsü, raşitizma'ya oranla daha az hacimlidir. Kemiklerin palpasyonu ağrılı olup, bu ağrı raşitizma'daki gibi spontan değildir (4). Hayvanlar ayakta durmakta ve hareket etmekte isteksizdirler. Bazen lokomotor bozukluklar izlenebilir (34,64).

Kıllar kabarıktır. Yürümede bozukluk ve bazı olaylarda ağırlı yürüyüş vardır. Kemiklerdeki şekil değişiklikleri belirgin olarak izlenebilir (16,64).

2.3.2.4.Tanı:

2.3.2.4.1.Biyokimyasal Tanı: Şiddetli osteopeni vakalarında serum alkale fosfataz aktivitesi oldukça yükselir (19,59). Serum kalsiyum ve fosforu normalden düşüktür (38). Nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizm durumlarında; serum kalsiyumu normalden az ya da normal, serum fosforu ise yüksektir. İdrarda ise kalsiyum seviyesi düşük, fosfor seviyesi ise yüksektir (59).

2.3.2.4.2.Radyolojik Tanı: Osteopeni'lerde radyolojik değişikliklere yol açan başlıca fizyopatolojik olay kemik matriksinin yapımındaki yetersizliktir. Osteoklastik yıkımdaki artma sonucu, kemik kitlesinin azalması (osteolizis) hiperparatiroidizmin karakteristik bulgusudur (63). İskelette oluşan demineralizasyondan dolayı kemiklerin radyolojik dansitesi, yumuşak dokununkine yakındır (34). Hiperparatiroidizmin hem primer hem de sekonder olanının spesifik radyolojik bulgusu, subperiostal rezorbsiyondur. Bu durum, normalde düz olan periferel kortikal yüzeyin düzensizleşmesi olarak görülür ve özellikle mekanik baskıların bulunduğu tendo ve ligament bağlanma yerlerinde belirlenir (55).

Kemik diafizinin kalemle çizilmişçesine ince ve net olduğu dikkat çeker. Canalis medullaris genişlemiştir (4,64). Korteks çok incelmış ve delikli bir görünüm almıştır (2,34). Physisin genişliği genellikle normaldir. Patolojik kırıklara rastlanabilir. Bu kırıklar korteksin tek taraflı bütünlüğünün bozulması, yani genelde yaş ağaç kırığı şeklindedir (34). Trabeküller rezorbe olmuştur. Bu rezorbsiyondan dolayı geride kalan trabeküller belirgin olarak görülebilir (36). Kemiklerde yaygın radyolusensi artışı, geç dönem bulgusudur (63).

2.3.3.Hipertrofik Osteopati (Hypertrophic Osteopathie)

Çoğunlukla insan ve köpeklerde yaygın olarak bildirilen ve bu canlılarda şiddetli seyreden, ayrıca at, sığır, kedi, kanatlı ve bazı ekzotik hayvanlarda da bildirilen sekonder tabiatlı, patolojik bir hastalıktır. Osteoporosis deformans,

hyperplastic osteoperiostitis, tüberküloz osteopatisi, köpeklerin Marie hastalığı, hypertrophic osteoarthropathie, hypertrophic pulmoner osteoarthropathie, acropachia gibi birçok farklı isim, bu hastalık için kullanılmıştır (40).

2.3.3.1.Etiyoloji: Tekrarlayan D vitamini enjeksiyonları ile ortaya çıkan D hypervitaminosis başlıca etiyolojik faktördür. Bunun yanında kalsiyum ve fosfor fazlalığı da yapıcı faktör olarak kendini gösterir.(2,16).

2.3.3.2.Patogenezis: Hastalık ekstremitelerde bilateral simetrik patolojilerle karakterize olup, dört bacağın hepsinin distal kısımlarında ilk etkilenme, ödematöz olmayan yumuşak doku şişkinliği şeklinde ortaya çıkar. Başlangıçta oluşan yumuşak doku şişkinleşmesine, diffuz periosteal yeni kemik oluşumu eşlik eder ve bütün kemikler sonuçta etkilenebilir (40) Epifiz kırıldak daralır ve büyümesi durur. Kırıldak içerisindeki kireçlenmeler ve primer spongiosa tabakasının hemen hiç gelişmemiş olduğu dikkat çeker. Trabeküller kalınlaşır (16). Spongioz kemiklerin medullar aralıkları daralır ve yeni kemik dokusu ile dolar. Bu yeni kemik dokusu aşırı mineralize olmuştur. Bu bozukluklar kemik doku proliferasyonları olup, ileri dönemlerde irreversibl hal alır (39). Şiddetli seyreden olgularda yumuşak dokularda kireçlenme oluşur. Özellikle kalp, aorta, pulmoner arter, akciğer, böbrekler ve fleksor tendolar en çok etkilenen organlardır (16,39).

2.3.3.3.Bulgular: Raşitizma ve juvenile osteopeni'ye göre çok farklı klinik bulgularla seyreder. Hayvanların yürüme ve yer değiştirmeleri güç olup, apatik görünümde dirler. Büyüme durur. Anoreksi, durgunluk ve zayıflık gibi genel semptomlar vardır(4,16,18). Kemik deformasyonları daha çok metafiz ile diafizde yerleşir ve şişkin görünümle karakterizedir. Bu şişkinliklerin palpasyonunda, şişkinliğin çevresinin ödem kıvamında yumuşak olduğu dikkat çeker. Kemiğin yanı sıra yumuşak dokularda da spontan özellikte ağrılar vardır (4,18). Ayakta duruşta ön bacaklar büküktür ve tırnaklar ayrıktır. Tendolara basınç yapıldığında ağrı vardır ve tendolar sertleşmiştir (39). Hastalığın başlangıcı artrit ile karıştırılabilir. Synovial değişiklikler nadiren gözlenir (40).

Hastalığın başlangıç dönemlerinde kemiklerde ağrı vardır, ancak hastalık ilerledikçe bu durum ortadan kalkar (64). İskeletteki değişikliklerin dışarıdan

belirgin olarak görülmesi, ancak neoplastik tabiatlı bazı sistemik hastalıklarının da olaya katılmaları durumlarında mümkündür (40).

Birçok olgu üriner sistem bozuklukları ile birlikte seyreder. En çok rastlanan durumlar ise; kristalurie, dysurie, idrar kesesi ve idrar yolları taşlarıdır (4,18,26). Özellikle kalsiyum fazlalığı kalp kasında kalsiyum birikimlerine neden olabilir (26).

2.3.3.4.Tanı:

2.3.3.4.1.Biyokimyasal Tanı: Kanda kalsiyum ve fosfor çok fazla olmamakla birlikte artar (39).

2.3.3.4.2.Radyolojik Tanı: Metafiz ve diafiz çevresi; subperiostal ve submüsküler kalsiyum birikimlerinden dolayı, radiopak bir saha ile kuşatılmış gibi bir görüntüdedir (4,64). Osteochondral bölgelerde kalınlaşma ile birlikte eğilmeler dikkat çekicidir (4). İki taraflı simetrik periost reaksiyonları belirgin ya da hafif olabilir (34,36). Kemiğin belirli alanları diğer bölgelerine göre daha fazla etkilenebilir (34).

Kemikteki hacim artışı, özellikle diafiz düzeyinde oldukça fazladır (64) .

3-MATERYAL VE METOT

3.1.Hayvan Materyali: Araştırmanın hayvan materyalini Konya yöresinde halk elinde bulunan değişik ırklarda ve 2-8 aylık yaş gruplarında 100 adet buzağı oluşturdu (Tablo 3.1). Materyaller, klinik bulgular ve metabolik kemik hastalıklarına yol açan beslenme ve barınma gibi faktörlerin varlığı göz önüne alınarak seçildi.

Tablo 3.1. Materyallerin ırk, yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı

Yaş (ay)	Holstein			Esmer			Yerli Irklar			Toplam		
	E	D	T	E	D	T	E	D	T	E	D	T
2	3	0	3	0	0	0	0	0	0	3	0	3
3	9	4	13	5	5	10	2	1	3	16	10	26
4	13	6	19	4	4	8	2	3	5	19	13	32
5	9	5	14	4	3	7	3	0	3	16	8	24
6	2	3	5	1	3	4	0	3	3	3	9	12
7	1	1	2	0	0	0	1	0	1	2	1	3
Toplam	37	19	56	14	15	29	8	7	15	59	41	100
E: Erkek D: Dişi T: Toplam												

Hayvanların klinik muayeneleri yapılarak tespit edilen bulgular kaydedildi. Daha sonra biyokimyasal muayeneler için kan örnekleri ve radyolojik muayene için radyografiler alındı.

3.2. Biyokimyasal Metot:

3.2.1.Kalsiyum, Fosfor ve Alkalin Fosfataz Tayini: Hayvanların v. jugularis'inden alınan kanın pıhtılaşması beklenilerek 4000 devirde 15 dakika santrifüjleri yapıldı ve elde edilen kan serumlarında, kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ile alkalin fosfataz enzim aktiviteleri ticari hazır kitlerle (Bioclinica) Autoloader III Electro-Nucleonics Otoanalizör cihazında ölçüldü.

3.2.2. A Vitamini Tayini: Hayvanlardan alınan kan örneklerinden A vitamini tayini kan plazmasında Miller ve ark. (45,46)'nın metoduna göre HPLC (Yüksek performans likit kromatografi) ile yapıldı.

Kan örneklerinin toplanması: Heparinli tüplere v. jugularisten alınan kan örnekleri ağızları kapalı olarak laboratuvara ulaştırıldı, santrifüjü takiben elde edilen plazmalarda ekstraksiyon işlemi yapıldı.

Plazmanın ekstraksiyonu: Konik santrifüj tüplerine 200 µl plazma alınarak üzerine 200 µl etanol (%99.5) ilave edildi ve vortexde 15 sn. karıştırıldı. Sonra üzerine 400 µl n-hekzan ilave edildi ve vorteksde 1 dk. karıştırıldı. Daha sonra 2500 devirde 5dk. santrifüjü yapılarak oluşan hekzan fazın 300 µl.'si bir tüpe alındı ve hekzan uçurulmasını takiben tüplerin ağızı kapatılarak analize kadar derin dondurucuda saklandı.

Kromatografi şartları:

- Mobil faz : Metanol / Astonitril / Kloroform (25/60/15)
- Akış hızı : 1.5 ml. / dk.
- Rekorder : 10 mm. / dk.
- Retinol dalga boyu : 325 nm.
- Metod : 41 (Alan normalizasyon metodu)

Ekstraktların HPLC'ye uygulanması: Mobil faz hazırlandıktan sonra miliporda süzüldü ve hava pompası ile havası tamamen alındı. Daha sonra HPLC çalıştırılarak stabilleşinceye kadar beklenildi. Her bir ekstrakt, 100 µl. etanol ile çözdürüldü ve 20'şer µl. miktarında HPLC'ye enjekte edilerek, retinol pikleri rekorder'den alındı.

Standart eğrilerinin hazırlanması: Bu amaçla retinol, 20 µl'de 12.5, 25, 37.5, 50 ng. olacak şekilde hazırlandı. HPLC'ye herbir konsantrasyondan 20'şer µl. uygulanarak rekorderden pikler alındı. Elde edilen verilerden standart eğri grafikleri hazırlandı. Plazma ekstraktlarından elde edilen veriler standart eğri grafiklerinden 20 µl.'de ng. olarak okundu ve sonuçlar 5 ile çarpılarak konsantrasyonlar mcg/100 ml olarak düzeltildi.

3.2.3.Kan pH'sının belirlenmesi: V. jugularisten alınan kanın pH değeri anında Piccolo pHmeter ile belirlendi.

3.3.Radyolojik Metot: Klinik muayenesi yapılan hayvanların ekstremitelerinde aşırı deformasyon tespit edilen bölgelerin radyografileri alındı. Ruminantlarda belirgin deformasyonların özellikle metacarpus ve metatarsusların büyüme plaklarında oluşabileceği bildirildiğinden (32) deformasyon tespit edilemeyen hayvanların carpal eklemlerinin antero-posterior ya da postero-anterior pozisyonlarda radyografileri alındı. Radyolojik çekimlerde Tanka marka, TP-20 model, 70 kV 10 mA gücünde taşınabilir röntgen ünitesi kullanıldı.

3.4.İstatistik Metotları: Elde edilen kan değerlerinin standart hataları bulundu ve değerlerin hastalık gruplarına göre farklılıkları F Testi ile hesaplandı. Materyallerin farklı yaş,ırk ve cinsiyette olmalarından dolayı bu faktörlerin etkileri en küçük kareler metodu ile araştırıldı.

4.BULGULAR

Konya yöresi aile işletmelerindeki buzağılarda, anamnez, klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgulara göre metabolik kemik hastalığı teşhisi konulan buzağıkların 59'unda raşitizma (% 59), 30'unda juvenil osteopeni (% 30) ve 11'inde hipertrofik osteopati (% 11) belirlendi.

Metabolik kemik hastalıkları teşhis edilen 100 adet buzağıkların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de, ırklara göre dağılımı Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de, cinsiyetlere göre dağılımı ise Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da gösterildi.

Raşitizma teşhis edilen hastaların % 33.90'ını 4 aylık yaş grubunun, juvenil osteopeni teşhis edilenlerin önemli kısmını yine 4 aylık (% 36.67) ve 3 aylık (% 33.34) yaş gruplarının oluşturduğu, hipertrofik osteopati'nin ise özellikle 5 aylık hayvanlarda ortaya çıktığı (% 45.46) görüldü. Genel olarak ise; metabolik kemik hastalıklarının, % 82 oranında 3-5 aylık yaş aralığında görüldüğü (% 26, 3 ay; % 32, 4 ay; % 24, 5 ay) belirlendi (Tablo 4.1).

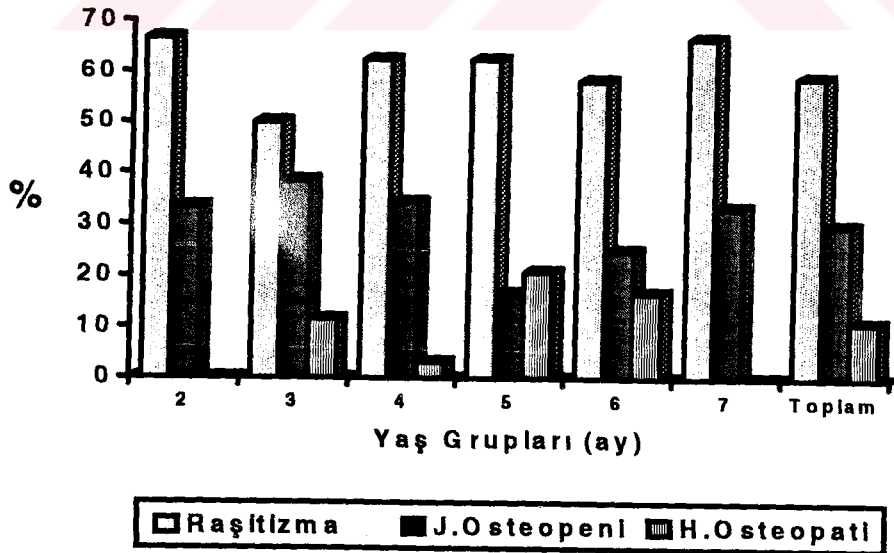
Tablo 4.1. Metabolik kemik hastalıklarında yaş grupları oranlarının dağılımı.

Hastalıklar		Yaş grupları (ay)						Toplam
		2	3	4	5	6	7	
Raşitizma	n	2	13	20	15	7	2	59
	%	3.39	22.03	33.90	25.42	11.87	3.39	100.00
Juvenil Osteopeni	n	1	10	11	4	3	1	30
	%	3.33	33.34	36.67	13.33	10.00	3.33	100.00
Hipertrofik Osteopati	n	0	3	1	5	2	0	11
	%	0.00	27.27	9.09	45.46	18.18	0.00	100.00
Toplam	n	3	26	32	24	12	3	100
	%	3.00	26.00	32.00	24.00	12.00	3.00	100.00

Raşıtızm ve juvenil osteopeninin, değişik yaşı grupları içerisinde görölme sıklıkları birbirine yakın oranlarda bulunurken, 5 ve 6 aylık yaşı gruplarında hipertrofik osteopati'nin görölme oranının diğer yaşı gruplarına göre yüksek olduğu (sırasıyla % 20.83 ve % 16.67) görüldü. 2 ve 7 aylık yaşı guplarında 3'er hayvanda metabolik kemik hastalığı tespit edildi. Her iki yaşı grubunda da raşıtızm 2 ve juvenil osteopeni 1 hayvanda teşhis edilirken; bu yaşı gruplarında hipertrofik osteopati'ye rastlanılmadı. (Tablo 4.2, Grafik 4.1).

Tablo 4.2. Yaşı göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

Yaşı (ay)	Raşıtızm		Juvenil Osteopeni		Hipertrofik Osteopati		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	
2	2	66.67	1	33.33	0	0.00	3
3	13	50.00	10	38.46	3	11.54	26
4	20	62.50	11	34.37	1	3.13	32
5	15	62.50	4	16.67	5	20.83	24
6	7	58.33	3	25.00	2	16.67	12
7	2	66.67	1	33.33	0	0.00	3
Toplam	59	59.00	30	30.00	11	11.00	100



Grafik 4.1. Yaşı göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

Metabolik kemik hastalığı belirlenen hayvanların % 56'sını holstein, % 29'unu esmer ve % 15'ini ise yerli ırkların oluşturduğu belirlendi. Hastalıklarda ırkların dağılımı incelendiğinde; raşitizma'nın % 59.32 oranında holstein, % 27.12 oranında esmer ve % 13.56 oranında yerli ırk hayvanlarda olduğu, bu oranların juvenil osteopeni için sırasıyla % 50.00, % 40.00 ve % 10.00; hipertrofik osteopati için de % 54.55, % 9.09 ve % 36.36 oranlarında olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

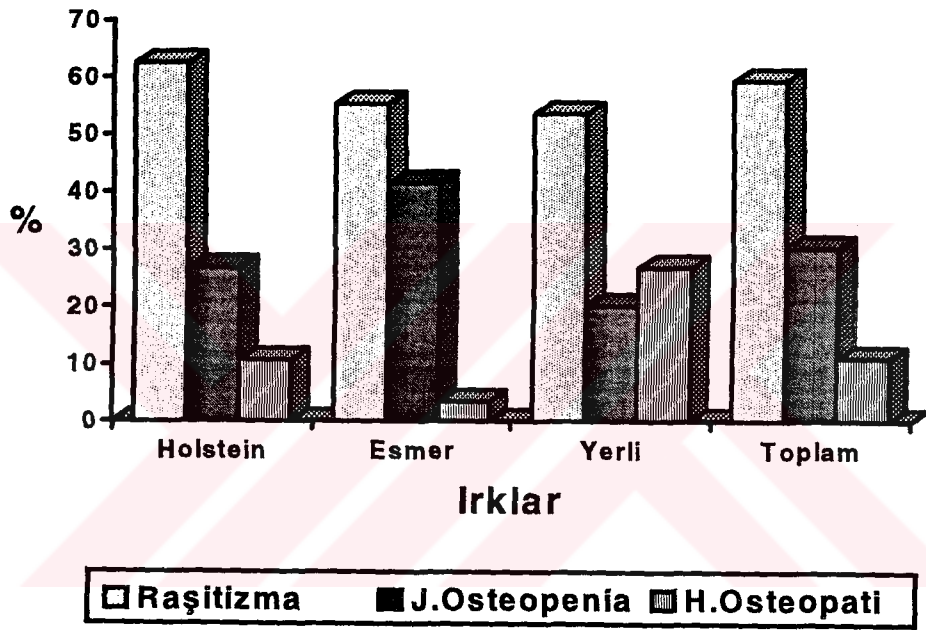
Tablo 4.3. Metabolik kemik hastalıklarında ırkların oranlarının dağılımı.

Hastalıklar		ırklar			Toplam
		Holstein	Esmer	Yerli Irk	
Raşitizma	n	35	16	8	59
	%	59.32	27.12	13.56	100.00
Juvenil Osteopeni	n	15	12	3	30
	%	50.00	40.00	10.00	100.00
Hipertrofik Osteopati	n	6	1	4	11
	%	54.55	9.09	36.36	100.00
Toplam	n	56	29	15	100
	%	56.00	29.00	15.00	100.00

İrklara göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımına bakıldığında, tüm ırklarda en çok rastlanan hastalık % 59.00'lık oranla raşitizma olarak belirlenirken, juvenil osteopeni % 30.00 ve hipertrofik osteopati ise %11.00 oranında bulundu. Holstein ırkı hayvanların; % 62.50'sinde raşitizma, %26.79'unda juvenil osteopeni ve % 10.71'inde hipertrofik osteopati belirlendi. Bu oranlar esmer ırk için; % 55.17 raşitizma, % 41.38 juvenil osteopeni ve %3.45 hipertrofik osteopati; yerli ırk buzağular için ise % 53.33 raşitizma, % 20.00 juvenil osteopeni ve % 26.67 hipertrofik osteopati olarak bulundu. (Tablo 4.4, Grafik 4.2).

Tablo 4.4. Irklara göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

İrk	Raşitizma		Juvenil Osteopeni		Hipertrofik Osteopati		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	
Holstein	35	62.50	15	26.79	6	10.71	56
Esmer	16	55.17	12	41.38	1	3.45	29
Yerli İrk	8	53.33	3	20.00	4	26.67	15
Toplam	59	59.00	30	30.00	11	11.00	100.00



Grafik 4.2. Irklara göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

Çalışmada raşitizma teşhis edilen hayvanların; % 59.32'si erkek, % 40.68'i dişi iken, bu oran juvenil osteopeni'de % 56.67 erkek , % 43.33 dişi, hipertrofik osteopati'de ise; % 63.64 erkek, % 36.36 dişi olarak belirlendi. Metabolik kemik hastalığı teşhis edilen hayvanların ise; %59'u erkek , % 41'i dişi olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Metabolik kemik hastalıklarında cinsiyet oranlarının dağılımı.

Hastalıklar	Cinsiyet		Toplam	
	Erkek	Dişi		
Raşitizma	n	35	24	59
	%	59.32	40.68	100.00
Juvenil Osteopeni	n	17	13	30
	%	56.67	43.33	100.00
Hipertrofik Osteopati	n	7	4	11
	%	63.64	36.36	100.00
Toplam	n	59	41	100
	%	59.00	41.00	100.00

Erkek hayvanların % 59.32'sinde raşitizma, % 28.81'inde juvenil osteopeni, %11.87'sinde hipertrofik osteopati; dişi hayvanların ise % 58.53'ünde raşitizma, % 31.71'inde juvenil osteopeni, %9.76'sında hipertrofik osteopati teşhis edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Cinsiyete göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

Cinsiyet	Raşitizma		Juvenil Osteopeni		Hipertrofik Osteopati		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n
Erkek	35	59.32	17	28.81	7	11.87	59
Dişi	24	58.53	13	31.71	4	9.76	41
Toplam	59	59.00	30	30.00	11	11.00	100

Elde edilen anamnez bulgularının metabolik kemik hastalıklarında rastlanma oranları ise hastalıkların ayırıcı teşhislerinin yapılabilmesi için önemli ipuçları vermektedir. (Tablo 4.7).

Güneş ışığından yeterince yararlanamama faktörü, genelde bütün metabolik kemik hastalıklarında yüksek oran göstermektedir. Özellikle hipertrofik osteopati teşhis edilen hayvanlarda % 100'lük bir oranla karşılaşıldı.

Bu faktöre tüm materyallerde % 88'lik bir oranda rastlanıldı. Yine raşitizma ve osteopeni teşhis edilen materyallerde bu faktör, birbirine çok yakın oranlar (sırasıyla % 86.44, % 86.67) göstermektedir.

Osteopeni teşhis edilen hayvanların büyük çoğunluğunun (% 93.33) gastrointestinal bozukluklar geçirdiği, bunu karşılık raşitizmalı hayvanların %16.95'inin ve hipertrofik osteopatili hayvanların % 9.09'unun anamnezinde bu faktörün mevcut olduğu belirlendi.

Beslenme bozukluğunu ifade eden; buzağının yeterli kolostrum alamaması, süttten erken kesilmesi ve süttten kesilen buzağuların dengeli ve yeterli beslenmemesi ile annenin gebelik döneminde hatalı beslenmesi gibi faktörler, yüksek oranlarda bulundu. Raşitizmalı hayvanların; %96.61'inin yeterli kolostrum alamadığı, % 83.05'inin annesinin gebelikte hatalı beslendiği, % 79.66'sının kendisinin hatalı beslendiği ve % 54.24'ünün süttten erken kesildiği belirlendi. Juvenil osteopeni teşhis edilen hayvanların ise % 60.00'inin yeterli kolostrum alamadığı, % 76.67'sine hatalı besleme uygulandığı ve % 63.33'ünün annesinin yetersiz beslendiği ortaya konuldu. Hatalı besleme ve annenin gebelik döneminde hatalı beslenmesi, hipertrofik osteopatili hayvanların % 72.73'ünde belirlenirken, bu hayvanların % 63.64'ünün de yeteri kadar kolostrum alamadıkları tespit edildi.

Fazla miktarda ya da sık aralıklarla ADE vitamin kompleksi uygulamaları, hipertrofik osteopati'li hayvanların % 90.91'inde ve juvenil osteopeni'li hayvanların % 70.00'inde tespit edildi.

Tablo 4.7. Metabolik kemik hastalıkları oluşumuna etki eden faktörler.

Anamnez Bulguları	Raşitizma (n:59)		Juvenil Osteopeni (n:30)		Hipertrofik Osteopati (n:11)		Toplam (n:100)
	n	%	n	%	n	%	n
	Yeterli güneş ışığı alamayan	51	86.44	26	86.67	11	100.00
Yeterli kolostrum alamayan	57	96.61	18	60.00	7	63.64	82
Gastroenteritis geçiren	10	16.95	28	93.33	1	9.09	39
ADE vit . kompleksi uygulanan	14	23.73	21	70.00	10	90.91	45
Sütten erken kesilen	32	54.24	18	39.13	1	9.09	51
Hatalı besleme uygulanan	47	79.66	23	76.67	8	72.73	78
Annesi gebelikte hatalı beslenen	49	83.05	19	63.33	8	72.73	76

Hayvanların klinik muayenelerinde; hipertrofik osteopati belirlenen hayvanların tamamında durgunluk, iştahsızlık, amudiyet bozuklukları, kemik uçlarında kalınlaşma, topallık ve eklem deformasyonları görüldü (Resim 4.1). Bu klinik bulgular dışında; hipertrofik osteopati'li hayvanların % 90.91'inde kemiklerde yumuşaklık ve % 81.82'sinde kemiklerin basınca karşı duyarlılığı saptandı. Ayrıca bu hayvanların % 54.55'inde dişlerde oyuklar ya da lekeler rastlanıldı.



Resim 4.1 Hipertrofik osteopati belirlenen bir hayvanın görünümü

Raşitizmalı hayvanların % 93.22'sinde amüdiyet bozuklukları, % 86.44'ünde kemik uçlarında kalınlaşma, % 81.36'sında kostakondral düğümçükler, % 79.66'sında eklemlerde deformasyon ve %77.97'sinde zayıflık belirlendi (Resim 4.2).



Resim 4.2. Raşitizmalı bir buzağının görünümü.

Juvenil osteopeni teşhis edilen hayvanların ise %83.33'ünde durgunluk ve iştahsızlık, % 80'inde dişlerde oyuk ve lekeler ve % 70'inde zayıflama en çok görülen klinik bulgular olarak belirlendi (Resim 4.3). (Tablo 4.8).



Resim 4.3. Juvenil osteopenili bir buzağının görünümü.

Klinik bulguların metabolik kemik hastalıklarında genel olarak görülme sıklıklarına bakıldığında, hayvanların %61'inde durgunluk ve iştahsızlık, % 76'sında zayıflama görüldü. Ayrıca; bütün hasta hayvan materyalinin % 77'sinde belirlenen amüdiyet bozuklukları, %75'inde belirlenen kemik uçlarında kalınlaşma, % 67'sinde belirlenen kemiklerde yumuşaklık, % 63'ünde belirlenen kemiklerin basınca karşı duyarlılığı ve eklemelerde deformasyonlar dikkat çeken bulgular olarak tesbit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Metabolik kemik hastalıklarında klinik bulguların dağılımı.

Klinik Bulgular	Raşitizma		Juvenil Osteopeni		Hipertrofik Osteopati		Toplam (n:100) n
	(n:59)		(n:30)		(n:11)		
	n	%	n	%	n	%	
Durgunluk, iştahsızlık	25	42.37	25	83.33	11	100.00	61
Zayıflık	46	77.97	21	70.00	9	81.82	76
Konstipasyon	18	30.51	10	33.33	1	9.09	29
Amüdiyet bozuklukları	55	93.22	11	36.67	11	100.00	77
Kemik uçlarında kalınlaşma	51	86.44	13	28.26	11	100.00	75
Kemiklerde basınca duyarlılık	43	72.88	11	36.67	9	81.82	63
Kemiklerde yumuşaklık	40	67.80	17	56.67	10	90.91	67
Topallık	17	28.81	9	30.00	11	100.00	37
Eklemlerde deformasyon	47	79.66	5	16.67	11	100.00	63
C. vertebralis deformasyonları	9	15.25	1	3.33	2	18.18	12
Kostakondral düğümçükler	48	81.36	7	23.33	1	9.09	56
Dişlerde oyuk ve lekeler	17	28.81	24	80.00	6	54.55	47

Yapılan biyokimyasal muayeneler sonucu; metabolik kemik hastalıklarının biyokimyasal açıdan teşhisinde en önemli kriterler olan kalsiyum ve fosfor değerleri raşitizma'lı hayvanlarda sırasıyla 8.64 mg/dl ve 5.93 mg/dl olarak bulunurken, osteopeni'li hayvanlarda 9.09 mg/dl ve 7.97 mg/dl, hipertrofik osteopati'li hayvanlarda 12.52 mg/dl ve 8.78 mg/dl olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak hastalık grupları arasında kalsiyum için $p<0.05$ ve fosfor için $p<0.01$ düzeyinde fark bulunduğu belirlendi. Her üç hastalığın kalsiyum ve fosfor değerleri arasında istatistiksel farkın önemli olduğu görüldü ($p<0.05$). Kalsiyum:fosfor oranı raşitizma'lı hayvanlarda 1.48, hipertrofik osteopati'li hayvanlarda ise 1.43 olarak belirlendi ve bu değerlerin juvenil osteopeni'li hayvanlar için elde edilen 1.14 değerinden istatistiksel olarak farklı olduğu bulundu($p<0.05$).

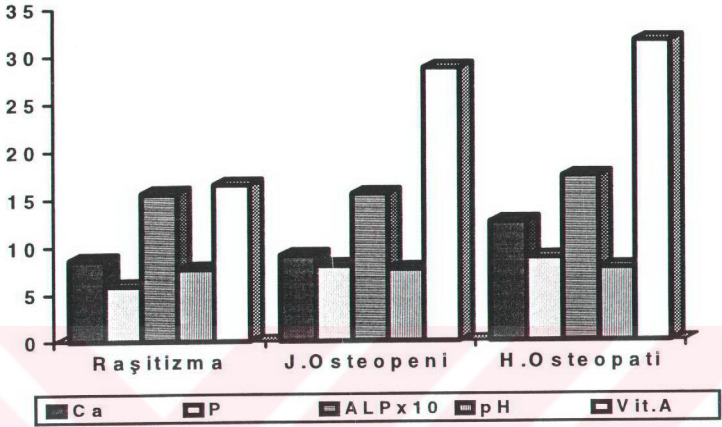
Alkalen fosfataz enzim aktivitesi ve kanda hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) bakımından hastalıklar arasında istatistiki olarak önemli farklılıklar olmadığı ($p > 0.05$) görüldü. Raşitizma, juvenil osteopeni ve hipertrofik osteopati'li hayvanlar için alkalen fosfataz enzim aktiviteleri sırasıyla 156.32, 154.93 ve 173.00 olarak; hidrojen iyon konsantrasyonları ise 7.69, 7.61 ve 7.72 olarak belirlendi.

Plazma vitamin A seviyeleri; hipertrofik osteopati için 31.61 mcg/dl, juvenil osteopeni için 28.73 mcg/dl ve raşitizma için 16.49 mcg/dl olarak ölçüldü ve istatistiki olarak hastalık gruplarında vitamin A seviyeleri açısından farkın önemli olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4.9, Grafik 4.3).

Tablo 4.9. Metabolik kemik hastalıklarında biyokimyasal bulgular.

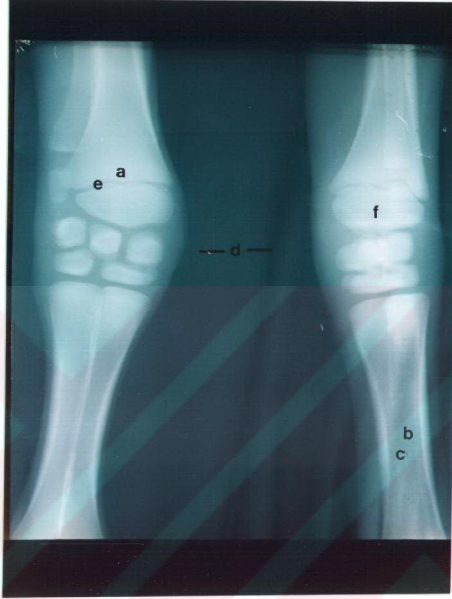
Biyokimyasal Parametreler	Normal Değerler	Juvenil Osteopeni			Önem
		Raşitizma	Osteopeni	Hipertrofik Osteopati	
Ca (mg / dl)	9.8-10.9	8.64 ± 0.10 c	9.09 ± 0.10 b	12.52 ± 0.15 a	*
P (mg / dl)	8.0-8.4	5.93 ± 0.10 c	7.97 ± 0.08 b	8.78 ± 0.17 a	**
Ca / P	-	1.48 ± 0.03 a	1.14 ± 0.01 b	1.43 ± 0.03 a	*
ALP (U / L)	80-245	156.32 ± 10.98	154.93 ± 14.43	173.00 ± 20.46	-
pH	7.6-7.8	7.69 ± 0.04	7.61 ± 0.06	7.72 ± 0.09	-
Vit. A (mcg/dl)	18.5-24.8	16.49 ± 0.53 c	28.73 ± 0.77 b	31.61 ± 1.68 a	*

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında fark önemlidir (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$).



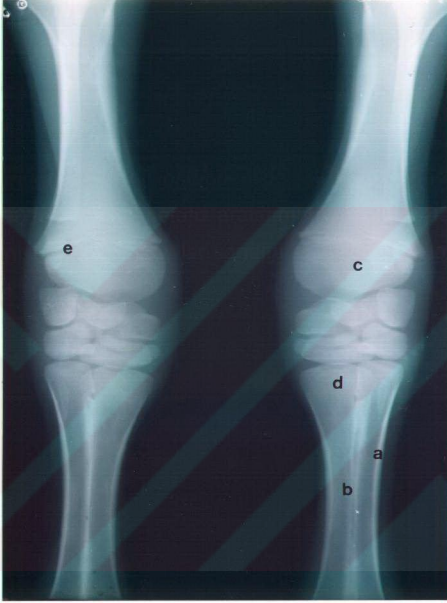
Grafik 4.3. Metabolik kemik hastalıklarında kan parametreleri.

Metabolik kemik hastalıklarının radyolojik görünümünde hastalık grupları için belirleyici bulgular olarak raşitizma'lı hayvanların % 94.92'sinde epifiz-metafiz aralığında artış, % 88.14'ünde medullar kanalda genişleme, % 83.05'inde kemikte radyolojik dansite azalması, % 69.49'unda kemiklerde angulasyon, yine % 69.49'unda ossifikasyon yetersizliği ve % 62.71'inde kırıldak ve metafiz genişlemesi belirlendi (Resim 4.4) , (Tablo 4.10).



Resim 4.4. Raşitizmalı bir buzağının carpal radiografisi **a**:Metafizde çukurlaşma **b**: diafizde radiopasite azlığı **c**:medullar kanal genişlemiş, **d**: kemiklerde angulasyon (X bacak), **e**:epifiz-metafiz aralığı, **f**:düzensiz epifiz

Bu görünümler juvenil osteopeni'de; % 96.67'sinde korteks kalınlığının azalması, % 90'ında epifiz-metafiz aralığının artması, % 83.33'ünde kırıldak ve metafizde genişleme ve medullar kanalın genişlemesi olarak saptandı (Resim 4.5) , (Tablo 4.10).



Resim 4.5. Juvenil osteopenili bir buzağının carpal radiografisi. **a:** incelmış korteks, **b:**medullar kanal genişlemiş, **c:**genişlemiş epifiz, **d:**yetersiz ossifikasyon **e :**epifiz-metafiz aralığı

Hipertrofik osteopati'li hayvanların ise; % 81.82'sinde transversal olarak seyreden radyopak çizgiler ve epifiz-metafiz aralığının genişlemesi, % 72.73'ünde medullar kanalda genişleme ve korteks kalınlığında azalma görüldü (Resim 4.6), (Tablo 4.10).



Resim 4.6.: Bir hipertrofik osteopati olgusunun carpal radiografisi. **a**:submüsküler ve subperiosteal kalsifikasyonlar **b**:kalsifikasyon çizgileri **c**:genişlemiş medullar kanal **d**: epifiz metafiz aralığı

Tablo 4.10. Hastalık gruplarında radyolojik bulguların bulunma oranları.

Radyolojik Bulgular	Raşitizma (n:59)		Juvenil Osteopeni (n:30)		Hipertrofik Osteopati (n:11)		Toplam (n:100)
	n	%	n	%	n	%	
Epifiz-metafiz aralığında artış	56	94.92	27	90.00	9	81.82	72
Metafizlerde çukurlaşma	29	49.15	12	40.00	5	45.45	46
Kemiklerde angulasyon	41	69.49	19	63.33	4	36.36	64
Medullar kanalda genişleme	52	88.14	25	83.33	8	72.73	84
Diafizde radioopasite azlığı	39	66.10	19	41.30	3	27.27	61
Metafizde kalsifiye çizgiler	28	47.46	7	23.33	1	9.09	36
Transversal opak çizgiler	13	22.03	9	30.00	9	81.82	31
Kıkırdak, metafiz genişlemesi	37	62.71	25	83.33	7	63.64	69
Yetersiz ossifikasyon	41	69.49	23	76.67	5	45.45	69
Kemik dansitesinde azalma	49	83.05	22	73.33	1	9.09	72
Korteks kalınlığında azalma	32	54.24	29	96.67	8	72.73	69

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Buzağılarda hatalı besleme ve yetiştirme sonucu ortaya çıkan ve ekonomik yönden önemli kayıpları beraberinde getiren metabolik kemik hastalıklarının, ayırıcı teşhislerinin yapılarak, doğru tedavi planı oluşturulması ve bu teşhis yöntemlerinin veteriner hekimlik sahasında yaygınlaştırılması gerekmektedir. Çünkü bu hastalıklar farklı patojeniteye sahip olmalarına rağmen benzer anamnez bulguları (Tablo 4.7) ve klinik bulgulara (Tablo 4.8) sahip olduklarından, doğal olarak birbirleriyle karıştırılması mümkün olabilir. Bu nedenle bu hastalıkların, ayırıcı tanıların biyokimyasal ve radyolojik veriler yardımıyla yapılabileceği düşünüldü.

Hayvanlarda, metabolik kemik hastalıklarına benzer bulgular gösteren endokrin kaynaklı kemik hastalıklarına da rastlandığı bildirilmektedir (16). Ancak sunulan çalışmada, sadece yetiştirme ve beslemeye bağlı, özellikle vitamin ve mineral metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülen kemik hastalıkları araştırma kapsamı içerisine alındı.

Sunulan çalışma sonuçlarına göre, metabolik kemik hastalıkları özellikle 3-5 aylık dönemlerde daha yoğun olarak görülmüştür (% 82). 2 aylık hayvanlarda metabolik kemik hastalıklarının % 3-3.9 aralığında görülmesi; bu hayvanlarda, dış bakıda henüz dikkati çekecek kemik bozukluklarının ortaya çıkmamasına bağlanabilir. Çünkü hastalık materyalini oluşturan hayvanlar, öncelikle dış bakıda kemik hastalığı şüphesi gösteren buzağılardan seçilmiştir. Yine 7 aylık hayvanlarda hastalık görülme oranının az olması da; hayvan sahipleri tarafından, bu şekilde kemiklerinde deformasyon olan hayvanların, erkenden kesime sevk edilmesine bağlanabilir.

Bulgular; kültür ırklarının metabolik kemik hastalıklarına daha duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (holstein % 56, esmer % 29, yerli ırk % 15). Araştırmaya materyal oluşturan hayvanlarda en çok görülen hastalık; vitamin D, kalsiyum ve fosfor eksikliği sonucu görülen, raşitizma olarak belirlenmiştir. Bu hastalığın görülme oranı holsteinlerde % 62.50, esmer ırkta % 55.17 ve yerli ırklarda % 53.33'tür (Tablo 4.4). Sonuçlar tablo 4.7'de belirtilen anamnez bulgularına paralellik göstermektedir. Burada da görüleceği üzere, kontrol

edilen hayvanların % 51'ini yeterli anne sütü alamayan, % 57'sini yeterli kolostrum alamayan hayvanlar oluşturmuştur. Tablo 4.3'de görüldüğü gibi yerli ırklarda hipertrofik osteopatiye % 36.36 oranında rastlanmış olup; bu oran, raşitizmada % 13.56 ve juvenil osteopenide % 10'dur. Bu sonuçlar; yerli ırkların besi performansını artırmak amacıyla, parenteral yolla fazla dozda vitamin D enjeksiyonuna bağlanabilir.

Birçok yazar (7,20,22,25) tarafından, metabolik kökenli kemik hastalıklarında bilinen en klasik etiyolojik faktör olarak, hayvanların güneş ışınlarından yeterince yararlanamaması kabul edilir. Yapılan çalışmada da tüm materyalin % 88'inin ve hipertrofik osteopati teşhis edilen hayvanların tamamının güneş ışınlarından yeterince yararlanamadığı görüldü.

Enteritis geçiren hayvanların osteopeni şekillenmesine karşı predispoze oldukları bildirilmektedir (2,22). Benzer olarak Kunkle ve ark. (38) köpeklerde kronik ya da aralıklı seyreden diareye bağlı olarak gelişen malabsorbsiyon sendromunun şiddetli osteopeni'ye (osteoporozis) neden olduğunu bildirmektedirler. Sunulan çalışmada juvenil osteopeni teşhis edilen hayvanların % 93.33'ünde gastroenteritis tespit edilmesi bu bilgilere uygunluk göstermektedir. Birçok araştırmacı (7,39) buzağılarda neonatal dönemde sık görülen enteritislerden sonra D vitamini ve fosfor eksikliğine bağlı olarak kondüsyon eksikliği ile seyreden raşitizma olgularına rastlandığını bildirmekte ise de; bu araştırmada, raşitizma teşhis edilen 59 hayvandan sadece 10'unda (%16.95) daha önce ishal şikayetinin bulunduğu tespit edildi.

Stöber (60) buzağılara yeterli miktarlarda kolostrum verilmemesinin ve erken süttten kesmenin raşitizma oluşumunda önemli etiyolojik faktörler olduğunu bildirmektedir. Yapılan çalışmada, raşitizma teşhis edilen hayvanlardan erken süttten kesilenlerin oranının % 54.24 ve yeterli kolostrum alamayanların oranının ise % 96.61 olması dikkate değer bulundu. Raşitizma teşhis edilen hayvanlarda güneş ışığından yararlanamama, yeterli kolostrum alamama ve hatalı besleme gibi vitamin D eksikliğine neden olan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi, Bonniwell ve ark.'nın (12) koyunlarda raşitizma

oluşumunda vitamin D rezervlerinin eksikliğinin en önemli faktör olduğu yolundaki tespitleri ile uygunluk göstermektedir.

Yanlış ve yetersiz beslenmenin; birçok hastalıkta olduğu gibi, genç hayvanların metabolik kemik hastalıklarının oluşumunda da oldukça önemli bir faktör oluşu, tüm materyallerin % 78'inde yetersiz ya da yanlış besleme uygulandığının belirlenmesi ile ortaya konuldu. Raşitizma'da % 79.66, juvenil osteopeni'de % 76.67 ve hipertrofik osteopati'de % 72.73 olmak üzere, hastalık gruplarında birbirine yakın oranlarda hatalı besleme uygulandığı belirlendiğinden (Tablo 4.7), bu faktörün hastalık grupları için spesifik olmadığı kanısına varıldı. Kanagawa ve ark. (33)'nin buzağılarda yaptıkları bir çalışmada düşük oranda protein ve/veya kalori ile besledikleri buzağuların, normal oranda protein ve kalori ile besledikleri buzağulara göre uzun kemiklerinin 0.6-1.9 cm daha az uzadığını ve 0.1-0.3 cm daha az genişlediğini, kemik külünde kalsiyum, fosfor ve magnezyum miktarlarının daha düşük olduğunu belirlemişlerdir.

Gebe ineklerin beslenmesindeki düzensizlikler sonucu, yavrunun prenatal hayattaki ihtiyaçlarının karşılanamaması, doğum sonrası ortaya çıkabilecek hastalıklara zemin hazırlanmaktadır. Metabolik kemik hastalığı teşhis edilen tüm hayvan materyalinin % 76'sının annelerinin gebelikte yeterli beslenmediği belirlenirken, özellikle raşitizmada bu oran % 83.05 olarak bulunmuş; hipertrofik osteopati ve juvenil osteopeni'de de önemli sayılabilecek oranlar (sırasıyla % 72.73 , % 63.33) tespit edilmiştir.

Büyümekte olan hayvanlarda besi performansının artırılması amacıyla fazla miktarda ya da sık aralıklarla ADE vitamin kompleksleri uygulamasının, özellikle hipertrofik osteopati için önemli bir etiyolojik faktör olduğu, hastalığın belirlendiği hayvanların % 90.91'inde bu faktörün belirlenmesi ile ortaya konuldu. Ayrıca juvenil osteopeni'de, bu faktöre % 70 oranında rastlanmış olmasının da önemli olabileceği düşünüldü.

Sunulan çalışmada yapılan klinik muayeneler sonucu raşitizma belirlenen hayvanların % 93.22'sinde amüdiyet bozuklukları gözlemlendi. Raşitizma'da vücut ağırlığının, yumuşayan kemikler üzerine basınç yapması sonucu, kemiklerde

çöküntü oluşturarak ekstremitelerde çarpıklıklar oluşturduğu bildirilmektedir (60). Juvenil osteopeni'li hayvanlarda bu bulguya rastlanma sıklığının diğer hastalıklara göre daha düşük bulunması (% 36.67), bu semptomun özellikle juvenil osteopeni ile raşitizma'nın ayırıcı tanısı için önemli bir kriter olabileceğini düşündürdü.

Raşitizmada osteoblastik aktivitenin engellenmesi sonucu epifiz kıkırdağın düzensiz bir yapı gösterdiği ve kalınlaştığı bildirilmiş (2,9,32), yapılan çalışmada da raşitizma belirlenen hayvanların % 86.44'ünde klinik olarak kemik uçlarının kalınlaştığı belirlenmiştir. Bu semptomu hipertrofik osteopatili hayvanların tümünde rastlanmış olması, bu hastalıkta aşırı derecede yeni kemik üremesi olduğunu bildiren bilgilere (39) paralellik göstermektedir.

Raşitizma belirlenen hayvanlarda 8.64 mg/dl olarak bulunan kalsiyum ve 5.93 mg/dl olarak bulunan fosfor oranlarının düşük oluşu literatür verilere (2,3,60) uygundur. Benzer olarak juvenil osteopeni teşhis edilen hayvanların kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düşük oluşu da (sırasıyla 9.09 mg/dl ve 7.97 mg/dl), juvenil osteopeni teşhis edilen farklı hayvan türlerinde elde edilen değerlerle (35,38) benzerlik göstermektedir. Hipertrofik osteopati'li hayvanlarda kan kalsiyum seviyesinin yükseldiği belirtilmektedir(39). Çalışmada tespit edilen 12.52 mg/dl'lik değer de bu görüşü desteklemektedir. Raşitizma, juvenil osteopeni ve hipertrofik osteopati için elde edilen sırasıyla 156.32, 154.93 ve 173.00 U/L'lik alkalin fosfataz seviyeleri normal sınırlar içerisinde kabul edilmektedir. Ancak çeşitli kaynaklarda (4,9,16,39,60) her üç hastalıkta da alkalin fosfataz aktivitelerinin yükseldiğinin bildirilmesi bu sonuçlarla çelişmektedir. Ayrıca bu enzimin aktivitesinin özellikle kemik değişikliklerinin başlangıcında arttığı bildirilmektedir (16). Bu nedenle; bulunan sonuçların, bu faktörün ve alkalin fosfataz aktivitesinin normal değerlerinin çok geniş aralıklar gösterdiğini bildiren bilgiler (19) gözönüne alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Yine alkalin fosfataz enzim aktivitesinin kemik hastalıkları dışında bazı karaciğer ve pankreas hastalıklarında ve hızlı büyüyen hayvanlarda da yüksek olduğu (6,17) göz önünde bulundurulmalıdır. Bireysel olarak raşitizma için 355 U/L, juvenil osteopeni için 348 U/L ve hipertrofik osteopati için de 468 U/L'lik alkalin fosfataz aktiviteleri ölçüldü.

Sunulan çalışma sonuçlarına göre kan kalsiyum ve fosfor seviyelerinin oranı metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı teşhisinde bazı önemli ipuçları vermektedir. Ancak yapılan taramalarda bu konuya ilişkin literatür bilgiye rastlanmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu kalsiyum:fosfor oranının raşitizma ve hipertrofik osteopati teşhis edilen gruplarda , juvenile osteopeni teşhis edilenlere oranla farklı olduğu bulundu($p<0.05$). Bu durumun özellikle raşitizma ile juvenile osteopeni'nin ayırıcı tanısında önemli bir kriter olabileceği düşünüldü. Raşitizma'da fosfor seviyesinin önemli düşüş göstermesi , juvenile osteopeni'de ise bu seviyenin daha yüksek olması ile birlikte her iki hastalıkta da kalsiyum seviyelerinin birbirine yakın olarak düşüş göstermesi doğal olarak bu farklılığı ortaya koyar.

Hipertrofik osteopati teşhis edilen hayvanlarda vitamin A'nın ortalama 31.61 mcg/dl olarak bulunması ile bu hayvanların % 90.91'ine fazla miktarda ve sıklıkla ADE vitamin kompleksleri uygulaması yapılmış olmasının ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tiftik'in (61) neonatal enfeksiyon geçiren ve A vitamini enjeksiyonu yapılan buzağılarda bu miktarı 39.86 mcg/dl olarak bulunması bu kanıyı güçlendirmektedir.

Frankel ve ark. (29), ratlarda yaptıkları bir çalışmada, akut ve kronik vitamin A toksisitelerinde kanda kalsiyum ve fosfor değerlerinin yükseldiğini belirlemişlerdir. Yapılan çalışmada da hipertrofik osteopatili hayvanların gerek % 90.91'ine fazla miktarda ve sıklıkla vitamin A enjeksiyonu yapılmış olması, gerekse kanda vitamin A seviyesinin 31.61 mcg/dl olarak bulunması A hipervitaminozisin varlığını ortaya koymuştur. Dolayısıyla ratlarda belirlenen yüksek kalsiyum ve fosfor seviyelerinin benzer olarak bu hastalıkta da söz konusu olması düşünülebilir. Nitekim; hipertrofik osteopati için belirlenen 12.52 mg/dl'lik kalsiyum ve 8.78 mg/dl'lik fosfor seviyeleri ile de bu benzerlik doğrulanmaktadır.

Metabolik kemik hastalıklarında kanın pH değerinde değişiklikler olup olmadığına dair kaynaklara rastlanmamıştır. Ancak hiperkalsemi ile seyreden hastalıklarda böbrekten su, sodyum, potasyum ve hidrojen iyonu kayıpları olduğu ve bu durumun da çoğunlukla metabolik alkalozise yol açtığı

bildirilmektedir (3). Ayrıca alkalozis hallerinde iyonize kalsiyum oranının azaldığı da bildirilmektedir (19). Yapılan çalışmada ise kan pH değerleri açısından hastalıklar arasında fark bulunmadığı ($p>0.05$) belirlenildi.

Metabolik kemik hastalıklarında görülen lezyonlar özellikle iskelet büyümesine kıkırdakların belirgin olarak eşlik ettiği bölgelerde daha fazladır. Bu bölgeler humerusun proksimal ucu, radiusun distal ucu, costalar, femur, tibia ve ulnanın distal uçları olmakla birlikte ruminantlarda en tipik lezyonların metacarpus ve metatarsus kemiklerinin büyüme plaklarında olduğu bildirilmektedir (32). Bu nedenle yapılan çalışmada da özellikle carpal eklem radyografileri değerlendirildi. Raşitizma teşhis edilen 59 hayvanın % 62.71'inde radyolojik olarak kıkırdak ve metafiz genişlemesine rastlandı. Bu durumun raşitizma'da mineralize olamayan kıkırdak dokusunda genişleme olabileceğine dair bilgilere (32) paralel olarak olduğu düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada (38) juvenil osteopeni olgularında kortikal alanın, total kemik alanına oranının %18 azaldığı bildirilmektedir. Yine bu hastalıkta kemik korteksinde incelme görüldüğüne ilişkin bilgiler bulunmaktadır (2,34). Yapılan çalışmada da, juvenil osteopeni'li hayvanların % 96.67'sinde kemiklerinin radyolojik incelenmesinde, korteks kemik kalınlığının azaldığının bulunması, bu bilgilere uyum göstermektedir.

Begon (10), raşitizma'da ve juvenil osteopeni'de kemik dansitesinin azaldığını, hipertrofik osteopatide ise arttığını bildirmiştir. Sunulan çalışmada kemiklerde radyolojik dansitenin azalmasına raşitizma'lı hayvanların % 83.05'inde, juvenil osteopeni'li hayvanların % 73.33'ünde rastlanılırken, bu sıklık hipertrofik osteopati için % 9.09 olarak belirlendi.

Radyolojik olarak medullar kanalın genişlemesi metabolik kemik hastalıklarının genel bir bulgusu olacak şekilde tüm hastalık gruplarında yüksek sıklıklarda belirlendi. Bütün materyallerin % 84'ünde görülen bu bulguya, raşitizma'lı hayvanların % 88.14'ünde, juvenil osteopeni'li hayvanların % 83.33'ünde ve hipertrofik osteopati'li hayvanların ise % 72.73'ünde rastlandı. Raşitizma'da (36) ve juvenil osteopeni'de (4) radyolojik olarak medullar kanalın

genişlediği bildirilmesine karşın, hipertrofik osteopati'de bu bulguya rastlandığı bildirilmemiştir.

Raşitizma'da physisin derinliğinin arttığı, juvenil osteopeni'de ise azaldığı yolundaki bilgilere (34,36) karşın, sunulan araştırmada metabolik kemik hastalığı belirlenen hayvanların % 82'sinde ortaya çıkan epifiz-metafiz genişliğinin fazla olması yani physis'in derinliğinin artmasına, raşitizma'da % 94.92, juvenil osteopeni'de % 90 ve hipertrofik osteopatide % 81.82 sıklığında rastlanıldı.

Hipertrofik osteopati teşhis edilen hayvanların % 81.82'sinde, kemiğin radyolojik görünümünde transversal opak çizgiler görülmüştür Aynı bulgunun, raşitizmalı hayvanların % 22.03'ünde ve juvenil osteopeni'li hayvanların % 30'unda belirlenmesi; bu bulgunun, hipertrofik osteopatinin radyolojik tanısı için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Raşitizma ve juvenil osteopeni'lerin bir diğer ayırıcı faktörü ise, rasyona D vitamini ilavesiyle raşitizma'nın ortadan kaldırılmasına karşılık juvenil osteopeni'lerin D vitamini tedavisine cevap vermemeleridir (37). Raşitizmada alınan D vitamininin miktarında bir yetersizlik mevcut iken, juvenil osteopenide alınan D vitamininin vücut tarafından değerlendirilememesi söz konusudur. Nitekim, kandaki seviyeleri D vitamini metabolizmasına bağlı olan kalsiyum ve fosforun düşük olarak bulunduğu juvenil osteopenide, tablo 4.7'de de görüldüğü gibi % 70'ine ADE vitamin kompleksleri uygulanmış olmasına karşın, benzer kan değerleri gösteren raşitizmada ise bu değer % 23.73 olmuştur.

Çözümüne kavuşturulması gereken bir diğer problem ise veteriner hekimlik literatüründe, metabolik kemik hastalıklarının terminolojik standartlarının sağlanmasıdır. Bu çalışmada hastalıklar için, insan hekimliği ve özellikle köpeklerde ortaya çıkan metabolik kemik hastalıkları için kullanılan yakın terimlerden yararlanıldı Oysa hipertrofik osteopati olarak isimlendirilen hastalık grubunda ortaya çıkan radyolojik bulgular köpeklerde bildirilen bulgularla farklılık göstermektedir. Örneğin köpekler için spesifik olduğu bildirilen (4,40,64) subperiosteal kalsifikasyonlara ve oluşan kemik deformasyonlarından dolayı hayvanın kaba ve hantal görünümde olmasına, hipertrofik osteopati

teşhis edilen buzağılarda rastlanmamıştır. Ayrıca, osteopeni ve osteoporozisin juvenil formlarının bazı kaynaklarda tek bir olgu için kullanılan terimler olduğu bildirilirken(15,20,22), diğer bazı yazarlarca (2,16,37) farklı olguları karşılayan terimler olduğu bildirilmektedir. Büyükpamukçu ve Berkin (16) Riser'in, kedilerde kalsiyum yetmezliği sonucu oluşan, uzun kemiklerde kompakt tabakanın incilmesi ve spongiosada trabeküllerin azalması ile karakterize olan ve D vitamini ile tedavi edilemeyip kalsiyum ile hızlı iyileşme sağlanan olgular için *juvenil osteoporose* adının kullanılmasını önerdiğini bildirmektedirler. Benzer olarak da Kronfeld (37)'in raşitizma'nın D vitamini ile tedavi edilmesine karşın, benzer bulgular gösteren ancak, D vitamini ile tedavi edilemeyip kalsiyum ile hızla iyileşen hastalıklar için osteopeni ya da osteoporozis teriminin kullanıldığını bildirmesinden dolayı bu çalışmada juvenil osteopeni (juvenil osteoporosis) terimi kullanıldı. Ayrıca Dämmrich (22) herediter ya da doğuştan şekillenen ve osteoblast yetersizliğinden ileri gelen osteogenesis imperfecta'nın da juvenil osteopeni'ler içinde incelenmesini önerirken; Kealy (34) juvenil osteopeni'lerde problemin beslenmeye bağlı olduğunu ve osteogenesis imperfectanın bu grup içerisinde yer almasının yanlış olacağını bildirmektedir.

Sonuç olarak, buzağılarda şekillenen metabolik kemik hastalıklarının, tam bir anamnez ve iyi bir klinik muayene sonucu yapılacak radyolojik ve biyokimyasal incelemeler ile doğru teşhis edilebileceği ve böylece teşhise bağlı olarak ortaya çıkabilecek yanlış tedavi uygulamalarının önüne geçilerek ekonomik kayıpların önlenebileceği kanısına varıldı. Biyokimyasal parametrelerin birbiriyle olan ilişkilerinin göz önünde tutulmasının ve radyolojik incelemelerde hastalıklar için spesifik olan bulguların dikkatle değerlendirilmesinin gerekliliği ortaya konuldu. Yalnızca radyolojik incelemeler sonucu hastalıkların teşhisine gidilmesinin, hastalıkların benzer radyolojik bulgular göstermelerinden dolayı yanlış teşhise yol açabileceği; bu nedenle yapılacak muayenelerin mutlaka klinik ve biyokimyasal verilerle desteklenmesi gerektiği belirlendi. Metabolik kemik hastalıkları üzerinde çalışan araştırmacıların, bu hastalıkları tanımlamak için oldukça farklı isimler kullandıkları görüldüğünden, bu problemleri ortadan kaldıracak terminolojik

standartların oluřturulmasının gerektiđi dűőnűldű. Ayrıca bu tűr çalıőmaların; kemik metabolizmasını etkileyen bezlerin patolojik durumlarının yani endokrinjel kemik hastalıklarının da teőhislerini yapabilecek tekniklerle birleőtirilmesinin daha uygun olacađı kanaatine varıldı.



6-ÖZET

“Konya Yöresindeki Buzağılarda Şekillenen Bazı Metabolik Kemik Hastalıklarının Teşhisinde Biyokimyasal ve Radyolojik Kriterlerin Önemi.”

Bu çalışmada buzağılarda hatalı besleme ve yetiştirmeye bağlı olarak şekillenen metabolik kemik hastalıklarının, biyokimyasal ve radyolojik kriterler yardımı ile tanı ve ayırıcı tanıları yapıldı. Böylece bu hastalıklar arasındaki farkın ortaya konması ve bunun sonucu ekonomik kayıpların önüne geçilmesi amaçlandı.

Çalışmanın materyalini farklı yaş, ırk ve cinsiyetteki 100 adet buzağı oluşturmuştur. Anamnez ve klinik muayene sonucu hastalıktan şüphelenilen hayvanlardan alınan kan örneklerinde kalsiyum, fosfor, pH ve vitamin A seviyeleri ve alkalen fosfataz (ALP) enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Ayrıca ekstremitelerdeki radyolojik değişiklikler incelenmiştir.

Biyokimyasal incelemeler sonucu Ca, P ve vitamin A seviyelerinin raşitizma, juvenil osteopeni ve hipertrofik osteopati teşhis edilen hayvanlarda farklı olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. Sırasıyla Ca 8.64; 9.09 ve 12.52 mg/dl; P 5.93; 7.97 ve 8.78 mg/dl ve vitamin A 16.49; 28.73 ve 31.61 mcg/dl olarak bulunmuştur. Ca:P oranı juvenil osteopeni’de diğer hastalıklara göre farklı bulunurken, ALP ve pH değerleri bakımından hastalıklar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Radyolojik olarak raşitizma, juvenil osteopeni ve hipertrofik osteopati’nin benzer bulgular gösterdiği belirlenmiştir. Buna bağlı olarak özellikle ayırıcı tanıda radyolojik bulguların yanında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

7- SUMMARY

“The Importance of Biochemical and Radiological Findings in the Diagnosis of Metabolic Bone Diseases in Calves of Konya Region.”

In this study it was aimed to diagnose the metabolic bone disease caused by malnutrition and wrong management practices in calves by evaluating biochemical and radiological signs. In addition, the economical losses originated from these diseases and incorrect diagnose were aimed to be prevented.

As animal material, one hundred calves were used in various breed, sex and age. The blood samples were collected from the calves which may have with metabolic bone diseases after clinical examinations and anamnesis, were measured to evaluate calcium, inorganic phosphate, pH, vitamin A levels and alkaline phosphatase (ALP) activities. Furthermore, the radiographic changes in the extremities of these animals were examined.

The differences between calcium, inorganic phosphorus and vitamin A levels based on biochemical analyses and obtained from animals with rickets, juvenile osteopenia and hypertrophic osteopathy were found statistically significant ($p < 0.05$). In rickets, juvenile osteopenia and hypertrophic osteopathy, the calcium levels were detected 8.64; 9.09 and 12.52 mg/dl respectively, the levels were 5.93; 7.97 and 8.78 mg/dl in inorganic phosphate and 16.49; 28.73 and 31.61 mcg/dl in vitamin A. The ratio of calcium and phosphorus were different in juvenile osteopenia than rickets and hypertrophic osteopathy, no differences were determined in ALP activities and pH levels amongst the diseases ($p > 0.05$).

It was determined that; rickets, juvenile osteopenia and hypertrophic osteopathy have similar radiological findings and by the way the importance of evaluating biochemical parameters beyond radiological findings especially in the differential diagnosis was concluded.

8-LİTERATÜR LİSTESİ

- 1)- Abdullah, A.S., Vijchulate, P., Sivarajasingam, S. and Ragavan, K. (1987) Haematologic and growth response to prepartum administration of vitamin A in calves. *Growth*, 51 (2), 198-201.
- 2)- Alibaşoğlu, M. ve Yeşildere, T. (1989) Kemik Patolojisi, "Veteriner Sistemik Patoloji", Cilt II, Kardeşler Basımevi, İstanbul.
- 3)- Altıntaş, A. (1990) Serum veya plazma kalsiyumu (Kalsemi). *Türk Vet. Hek. Dergisi*, 2 (7-8), 37-40.
- 4)- Antepliođlu, H., Samsar, E. ve Akın, F. (1990) Genel Şirurji, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- 5)- Armbrecht, H.J.; Wongsurawat, N.; Zenser, T.V. and Davis, B.B. (1984) Effect of PTH and 1,25 (OH)₂D₃ on renal 25 (OH)D₃ metabolism, adenylate cyclase, and protein kinase. *Am. J. Physiol.*, 246 (Endocrinol.Metab.9), E102-E107.
- 6)- Aurbach, G.D., Marx, S.J. and Spiegel, A.M. (1985) Parathyroid hormone, Calcitonin, and the Calciferols. *Metabolic Bone Disease*. In "Textbook of Endocrinology", Ed:J.D. Wilson; D.W.Foster, 7.Ed., Sec 8, Part 29 ,30. W.B.Saunders Comp., Philadelphia.
- 7)- Aytuđ, C.N., Alaçam, E. ve Görgöl S. (1989) Sığır Hastalıkları. Tekno Grafik,İstanbul.
- 8)- Bargai, U., Shamir, I., Lublin, A. and Bogin, E. (1992) Winter outbreaks of laminitis in dairy calves: aetiology and laboratory, radiological and pathological findings. *Vet. Record*, 131,411-414.
- 9)- Baxter, J.T. (1986) Deficiencies of Mineral Nutrients, In"Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice 2." Ed: J.L. Howard, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.

- 10)-Begon, D. (1984) Semiologie radiologique osseuse. Recueil de Méd. Vét., 160 (3), 279-284.
- 11)-Bilge, M. (1979) Fizyolojide Hormonlar Bilgisi, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara.
- 12)-Bonniwell, M.A., Smith, B.S.W., Spence, J.A., Wriqth, H. and Ferguson, D.A.M. (1988) Rickets associated with vitamin D deficiency in young sheep. Vet.Rec., 122 (16), 386-388.
- 13)-Braun, J.P., Rico A.G. and Benard, P. (1974) Quelques données récentes concernant les vitamines D. Revue Méd. Vét., 125 (10), 1245-1258.
- 14)-Brooke, O.G. and Lucas, A. (1985) Metabolic bone disease in preterm infants. Archives of Disease in Childhood, 60, 682-685.
- 15)-Bruyere, P. (1973) Essai de classification etio-pathogenique des principales osteopenies radiologiquement decelables chez les carnivores domestiques. Ann.Med.Vet., 117, 555-592.
- 16)-Büyükpamukçu, M. ve Berkin, Şenay (1985) Kemik Hastalıkları In "Veteriner Patoloji", IV. Cilt, 3. Bölüm, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- 17)-Capen, C.C. and Rosol, T.J. (1989) Calcium regulating hormones and diseases of abnormal mineral (Calcium, Phosphorus, Magnesium) metabolism. In "Clinical Biochemistry of Domestic Animals", Ed. J.J. Kaneko, 4th Ed., Academic Press, Inc., San Diego.
- 18)-Clerc, B. (1976) Pathologie osseuse du chien en crossiance et vitamine D, Revue de Méd. Vét., 8-9, 1283-1290.
- 19)-Coles, E.H. (1986) Mineral Balance and Parathyroid Function. In "Veterinary Clinical Pathology", 4th Ed., Chap.13., W.B.Saunders Company, Philadelphia.
- 20)-Dahme, E. and Weiss, E. (1983) "Grundriss der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere." Ferdinand Enke Verlag , Stuttgart.

- 21)-Dalgıç, N. (1987) Kalsitonin, Türkiye Klinikleri, 7 (6), 552- 557.
- 22)-Dämmrich, K. (1985) Bewegungsapparat, "Pathologische Histologie der Haustiere", Ed.J. von Sandersleben, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- 23)-Dickson, I. and Walls J. (1985) Vitamin A and bone formation, Biochem.J., 226, 789-795.
- 24)-Diker, Şeyda (1986) Raşitizm, Doktora Semineri, A.Ü. Sağlık Bil. Ens., Ankara.
- 25)-Easter, R.A. (1986) Vitamins in Food Animal Nutrition, In"Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice 2." Ed: J.L. Howard, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
- 26)-Ensminger, M.E. and Olentine, C.G. (1978) Nutrients-metabolism In"Feeds and Nutrition" Part I, first ed. The Ensminger Publ. Comp., California.
- 27)-Ersoy, E. ve Bayşu, N. (1986) Hormonlar. Anorganik Metabolizma. "Biyokimya", Bölüm 15 ve 16. A.Ü. Basımevi, Ankara.
- 28)-Fontenot, J.P. and Church, D.C. (1984) The macro (major) minerals, In"Digestive Physiology and Nutrition of Ruminants", Ed. D.C.Church, Vol:2, Chapter 4, O & B Books Inc. Oregon.
- 29)-Frankel, T.L., Seshadri, S.M., McDowall, D.B. and Coralie, J.C. (1986) Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat, J. Nutr., 116 (4), 578-587.
- 30)-Guyton, A.C. (1978) Fizyoloji. Çeviri Ed: A. Kazancıgil, Cilt III, Güven Kitabevi, Ankara.
- 31)-Hatemi, H.H. (1991) Osteoporoz. Klinik Gelişim, 4 (7), 1341- 1346.
- 32)-Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N. (1985) Pathology of Domestic Animals, Vol.I, Academic Press Inc., London.

- 33)-Kanagawa, Y., Kuramitsu, N., Matsui, T., Nakanishi, M., Yano, H. and Kawashima, R. (1986) Effect of protein and/or calorie malnutrition on growth and metabolism of bone in calves, *Jap. J. of Zootechnical Sci.*, 57 (1), 65-70.
- 34)-Kealy, K. (1979) Bones and joints, In "Diagnostic Radiology of the Dog and Cat", Chap. 4, W.B. Saunders Comp. Philadelphia.
- 35)-Kohn, B., Erben, R.G., Weiser, H., Rambeck, W.A. and Zucker, H. (1991) Osteopenia caused by ovariectomy in young female rats and prophylactic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, *J.Vet.Med.A.*, 38, 56-60.
- 36)-Krell, L. (1984) Radyoloji, Çizimlerle Temel Kavramlar. Çeviren: I. Özdemir, Ayyıldız Matbaası, Ankara.
- 37)-Kronfeld, D.S. (1985) Nutrition in orthopaedics, "Textbook of Small Animal Orthopedics", Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VI, 655-662, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
- 38)-Kunkle, B.N., Norrdin, R.W., Brooks, R.K. and Thomassen, R.W. (1982) Osteopenia with decreased bone formation in beagles with malabsorption syndrome, *Calcif.Tissue Int.*, 34, 396-402.
- 39)-Laval, A. (1976) Vitamines D et osteopathies, Aspects Cliniques chez les ruminants et les oiseaux. *Revue de Méd. Vét.*, 8-9, 1290-1294.
- 40)-Lenehan, T.M. and Fetter, A.W. (1985) Hypertrophic osteodystrophy. Hypertrophic osteopathy, "Textbook of Small Animal Orthopedics", Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VI, 597-601, 603-608. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
- 41)-Lilienthal, I.C., Peterson, M.K. and Welle, A. (1982) Veterinary Clinical Chemistry Reference Ranges for Blood, Urine and Cerebrospinal Fluid and Selected Physiological Parameters, Collage of Vet. Med., University of Minnesota, St.Paul.

- 42)-Mandel, H.G. and Cohn, V.H. (1985) Fat soluble vitamins. In "Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th ed. Ed. A. Goodman Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F.Murad. 1573-1582, Mac Millan Publishing Company, New York.
- 43)-Mankin, H.J. (1990) Rickets, osteomalacia, and renal osteodystrophy, The Orthopedic Clinics of North America, 21 (1), 81-96.
- 44)-Mankin, H.J. (1995) Metabolic bone disease. The Journal of Bone and Joint Surgery, 76.A (5), 760-788.
- 45)-Miller, K.W., Lorr, N.A. and Yang, C.S. (1984) Simultaneous determination of plasma retinol, α -tocopherol, lycopene, α -carotene and β -carotene by high performance liquid chromatography. Analytical Biochemistry, 138, 340-345.
- 46)-Miller, K.W. and Yang, C.S. (1985) An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α -tocopherol and various carotenoids Analytical Biochemistry, 145; 21-26.
- 47)-Mitchel, G.E. (1967) Vitamin A nutrition of ruminants. J.A.V.M.A., 151, 430-436.
- 48)-Mosel, Marianne von (1991) General introduction. In "Research on the Mineral Supply of Dairy Cows During the Dry Period in Relation to Prevention of Milk Fever", Chapter I, N.V. SDU, Gravenhage.
- 49)-Mouthon, G. (1976) Rappels biochimiques sur les vitamines D. Revue de Méd. Vét., 8-9, 1271-1274.
- 50)-Muirhead, Sarah (1987) Skeletal disorders may be related to vitamin A, D interactions. Feedstoffs, 59, 10.
- 51)-National Research Council (1988) Nutrient Requirements of Dairy Cattle, National Academy Press, Washington.
- 52)-Olson, W.G. (1980) The Hypocalcemia, In "Scientific Foundations of Veterinary Medicine", Ed. A.T. Philipson, L.W. Hall, W.R. Pitchard, London.

- 53)-Peck, W., Gennari, C., Raisz, L., Meunier, P., Ritz, E., Krane, S., Nuki, G. and Avioli, L.V. (1984) Corticosteroids and bone, *Calcif. Tissue Int.*, 36, 4-7.
- 54)-Phillipson, A.T. (1992) Ruminant digestion, In "Dukes Physiology of Domestic Animals", Ed. M.J. Swenson, Ninth ed. Second printing, 250-286, Comstock Publ.Ass. Ithaca.
- 55)-Pitt, M. (1983) Osteopenic bone disease, *Orthopedics Clinic of North America*, 20 (1), 65-80.
- 56)-Richter, W. (1985) Stoffwechselbedingte Knochenkrankungen, "Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tierärzte", Ed. O.Dietz, 428-440, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- 57)-Roche-Fondeur, S., Michaux, J.M., Colin, M. and Mouthon, G. (1984) Le métabolisme calcique et sa régulation, *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie*, 18 (3), 36-39.
- 58)-Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. and Dunlop, R. (1991) Vitamins and minerals in metabolism. Calcium regulating hormones, In "Physiology of Small and Large Animals", B.C.Decker Inc, Philadelphia.
- 59)-Senterre, J. (1991) Osteopenia versus rickets in premature infants, *Nestle Nutrition Workshop Series*, 21, 145-154.
- 60)-Stöber, L.M. (1978) Stoffwechselstörungen und Mangelkrankheiten, "Krankheiten des Rindes", Ed.G. Rosenberger, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- 61)-Tiftik, A.M. (1992) Neonatal enfeksiyonlu buzağılarda plazma vitamin A ve β -karoten düzeyleri. *Doğa Tr. J. of Vet. and Animal Sciences*, 16, 457-464.
- 62)-Tripp, A. (1979) Dysfunctions of endocrine glands regulated by a change in a plasma substance, "Basic Pathophysiological Mechanism of Endocrine Dysfunction, Review Section II, 22-84.

63)-Tuncel, E. (1983) Diagnostik Radyoloji, U.Ü. Basımevi, Bursa.

64)-Valentin, P. (1982) Contribution a l'etude du diagnostic differentiel des chimidystrophies osseuses de l'appareil locomteur chez le chien. These, Ecole Nationale Veterinaire D'Alfort.

65)-Wolter, R. (1976) Aspects nutritionnels des vitamines D, Revue de Medecine Veterinaire, 8-9, 1275-1279.



9- ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında K.Maraş'ta doğdum. İlk ve orta okulu K.Maraş'ta bitirdikten sonra 1985 yılında liseyi Konya'da Sağlık Meslek Lisesinde bitirerek Sağlık Memuru oldum. Aynı yıl S.Ü. Veteriner Fakültesine girdim. 1990 yılında mezun oldum ve 1991 yılında S. Ü Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. 1990 yılından başlayarak 1.5 yıl Sağlık Memuru olarak çalıştım. 1991 yılında başladığım S. Ü Veteriner Fakültesindeki görevimi halen Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Üniteleri'nde sürdürmekteyim.

Evliyim ve iki çocuğum var.

10-TEŞEKKÜR

Laboratuvar çalışmalarımıdaki yardımlarından dolayı, S.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden **Doç. Dr. Ali Muhtar Tiftik** ve S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laborantlarından **Mehmet Gören'e**; saha çalışmalarımında yardımcı olan **Araş. Gör. Dr.Mehmet Ataman'a** ve her türlü yardımlarını esirgemeyen S. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki sayın hocalarıma ve değerli arkadaşlarıma, verilerin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Zootekni Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden **Doç.Dr. Mehmet Emin Tekin'e** ve **Araş. Gör. Dr.Süleyman Dere'ye** teşekkür ederim.

