

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜTÇÜ İNEKLERDE DOĞUM FELCİNİN KARACİĞER
YAĞLANMASI İLE İLGİSİ**

(DOKTORA TEZİ)

Veteriner Hekim Mutlu SEVİNÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman:

Prof.Dr. Veysi ASLAN

KONYA-1994

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa</u>
Tablo Listesi	III
Resim ve Grafik Listesi.....	IV
1.Giriş.....	1
2.Literatür Bilgi.....	3
2.1.Doğum Felci	3
2.1.1.Etiyopatogenez	3
2.1.1.1.Doğum Felcinde Ca^{++} , P^+ ve Mg^{++} un Rolü.....	3
2.1.1.2.Kalsiyum Metabolizması	3
2.1.1.3.Fosfor Metabolizması	5
2.1.1.4.Magnezyum Metabolizması	7
2.1.1.5.Ca,P ve Mg Metabolizmasına Etki Eden Hormonlar	8
2.1.1.6.Sığırlarda Ca,P ve Mg Konsantrasyonundaki Değişiklikler ve Bunların Doğum Felcindeki Önemleri	13
2.1.2.Epidemiyoloji.....	16
2.1.3.Klinik Bulgular.....	18
2.1.4.Doğum Felcinin Klinik Belirtilerinin Fیزیopatolojisi	19
2.1.5.Klinik Patoloji	20
2.1.6.Teşhis.....	24
2.1.7.Komplikasyonlar	24
2.1.8.Tedavi.....	25
2.1.9.Prognoz	26
2.1.10.Korunma.....	27
2.2.Karaciğer Yağlanması	30
2.2.1.Etiyopatogenez	30
2.2.1.1.Lipid Metabolizması	30
2.2.1.2.Lipid Mtabolizmasının Hormonal Regülasyonu.....	33

	<u>Sayfa</u>
2.2.1.3.Karaciğer Yağlanması Nedenleri.....	34
2.2.2.Klinik Bulgular.....	36
2.2.3.Klinik Patoloji.....	37
2.2.4.Otopsi.....	39
2.2.5.Teşhis.....	40
2.2.6.Tedavi.....	41
3.Materyal ve Metod.....	42
4.Bulgular.....	44
5.Tablolar.....	48
6.Resimler.....	50
7.Grafikler.....	52
8.Tartışma ve Sonuç.....	59
9.Özet.....	67
10.Summary.....	69
11.Literatür Listesi.....	72
12.Teşekkür.....	83
13.Özgeçmiş.....	84

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo-1. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda rektal ısı, nabız ve solunum sayıları	48
Tablo.2. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda pH, PCO ₂ , PO ₂ , HCO ₃ ve BE değerleri	48
Tablo.3. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda Hb, Hct, Na, K, ICa, NormCa, TCa, P, Mg değerleri ve bunların karaciğer yağlanması ile ilişkisi	49
Tablo.4. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda AST, ALT, CPK, ALK-P, F-LIP, KOLEST,TRIGL,TP,ALB değerleri ve bunların karaciğer yağlanması ile ilişkisi.	49



Resim 1. Sağlıklı bir inekte karaciğerin mikroskopik görünümü.....	50
Resim 2. Hafif şiddette yağlanma görülen bir vakada karaciğerin mikroskopik görünümü.	50
Resim 3. Orta şiddette yağlanma görülen bir vakada karaciğerin mikroskopik görünümü.....	51
Grafik 1. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda kan pH'sı.....	52
Grafik 2. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda kan PCO ₂ basıncı.....	52
Grafik 3. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda kan PO ₂ basıncı.....	53
Grafik 4. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda plazma HCO ₃ seviyeleri....	53
Grafik 5. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda plazma BE seviyeleri.....	54
Grafik 6. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda kan hemoglobin seviyeleri .	54
Grafik 7. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda kan hematokrit seviyeleri...	55
Grafik 8. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda TCa ⁺⁺ , ICa ⁺⁺ , NormCa ⁺⁺ , P ⁺ ve Mg ⁺⁺ seviyeleri.....	55
Grafik 9. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda plazma Na ⁺ seviyeleri.....	56
Grafik 10. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda plazma K ⁺ seviyeleri.....	56
Grafik 11. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda AST,ALT,CPK ve ALK-P seviyeleri.....	57
Grafik 12. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda F-LIP,KOLEST ve TRIGL seviyeleri.....	57
Grafik 13. Deneme ve kontrol grubu sığırlarda TP ve ALB seviyeleri	58

1. GİRİŞ

Son yıllarda ülkemizde yüksek verimli kültür ırkı sığırcılığın ve entansif beslenmenin yaygınlaşmasına rağmen, hayvan yetiştiricilerinin bakım ve besleme konusunda yeterince aydınlatılmaması metabolik hastalıkların insidansının artmasına sebep olmuştur. Sütçü sığırların yetiştiriciler tarafından bilinçsizce beslenilmesi, kuru döneme zamanından önce ya da geç alınmaları bu metabolik hastalıklardan doğum felci ve karaciğer yağlanması insidansında artmaya sebep olarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Doğum felci, dünyanın bir çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak gözlenen, yüksek süt verimli ineklerde, genellikle doğumdan 48 saat sonra ya da nadiren doğumdan önce kan total ve iyonize kalsiyum (ICa⁺⁺) konsantrasyonunda düşme ile karakterize önemli bir metabolizma hastalığıdır. Hastalık acilen tedavi edilmediği takdirde, ölüm ya da diğer bazı komplikasyonlara sebep olarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Son yıllarda teknik ve bakım-besleme konusunda bazı ilerlemelere rağmen, entansif olarak beslenen yüksek verimli süt inekçiliğinin yaygınlaşması ve bu hayvanların enerji ve mineral maddelere olan gereksinimlerinin artmasından dolayı hipokalseminin insidansında azalma yerine artış görülmüştür.

Yüksek süt verimli ineklerde rastlanılan önemli metabolik hastalıklardan biri de karaciğer yağlanmasıdır. Bu hastalığın kültür ırkı sütçü sığırcılığın yaygın olarak yapıldığı bir çok ülkede (76,95) ve bu arada ülkemizde de görüldüğü bildirilmektedir (3,4,5,64). Karaciğer yağlanmasının bir çok metabolik ve enfeksiyöz hastalığa zemin hazırladığı savunulmaktadır.

Kuru dönem bakım ve beslemesi ile önemli ölçüde ilişkili olan doğum felci ve karaciğer yağlanması ile ilgili ülkemizde bazı çalışmaların olmasına rağmen, bu iki metabolizma hastalığı arasındaki ilişki üzerine fazla çalışma yapılmamıştır.

Sunulan çalışmada, doğum felci bulunan hayvanlarda karaciğer yağlanma yzdelерinin belirlenerek, hastalıkların birbirleriyle olan ilgisini araştırmak ve bu hayvanlarda ICa^{++} , Normalize kalsiyum (Norm Ca^{++}) konsantrasyonu ve bazı metabolik profillerinin belirlenerek, bunların teşhisteki önemlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.



2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Doğum Felci

Doğum felci, yüksek süt verimli ineklerde doğumu takiben ilk bir kaç gün içinde rastlanan en eski metabolizma hastalıklarından biri olup, Parturient paresis, Süt ateşi, Hipokalsemi, Paresis puerperalis, Parturient apoplexi gibi adlarla da anılır. Yetişkin sütçü sığırlarda kalsiyum yetersizliği, flassid paraliz, dolaşım kollapsı, bilinç kaybı ve neuromuskuler disfonksiyonlarla karakterize ateşsiz metabolik bir hastalıktır (7,25,63,68,82). Doğum felci hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipermağnezemi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın insidansı süt veriminin yükselmesiyle artar. Hastalığa etçi sığırlar, koyunlar ve keçilerde nadiren (1,68), atlarda ise (74) çok az rastlanır.

2.1.1. Etiyopatogenezis

2.1.1.1. Doğum felcinde Ca^{++} , P^+ ve Mg^{++} 'un rolü

Kalsiyum(Ca), fosfor(P) ve magnezyum(Mg) vucutta bir çok dokunun normal fonksiyonları ve fizyolojik işlevleri için gerekli en önemli komponentlerdendir. Bu mineraller kemik formasyonu, kas kontraksiyonları, sinir iletimi, bazı enzimlerin aktivasyonu, kanın pıhtılaşması ve enerji metabolizması için gereklidir (7,53,82,97).

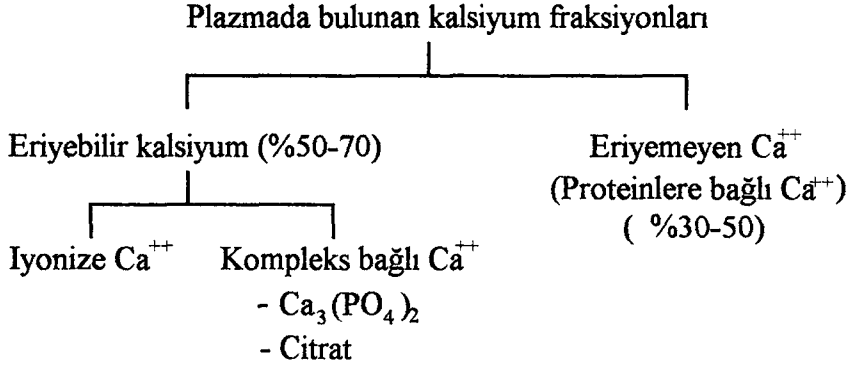
Memeli hayvanlarda kalsiyum, fosfor ve magnezyum hemostasisi olağan üstü bir titizlikle devam ettirilir. Bu minerallerin dolaşımdaki regulasyonu paratiroid hormon(PTH), kalsitonin(CT) ve kolekalsiferol'ün kontrolü altındadır. Kalsiyumun kontrolü, fosfor ve magnezyuma oranla daha zordur. Hayvanlarda, bu üç mineralin kaynağı yemlerdir (61,73).

Vucuttaki minerallerin % 49'u kalsiyum, %27'si fosfordan oluşmaktadır. Diğer mineraller ve iz minerallerin toplamı %24 dür.

2.1.1.2. Kalsiyum Metabolizması

Vucuttaki kalsiyumun büyük kısmı fosfat ile kombine olarak kemiklerde bulunur. Kalsiyumun geriye kalan çok küçük miktarı (%1) yaklaşık 10 mg/dl'si plazma

ve hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Plazmada kalsiyum, eriyebilir ve proteinlere bağlı (eriyemeyen) kalsiyum olarak başlıca iki ana gruba ayrılır. Eriyebilir kalsiyum da; iyonize ve kompleks bağlı kalsiyum olarak ikiye alır (8,55,78,79,90).



Kalsiyumun yaklaşık %55'i iyonize kalsiyum (ICa⁺⁺) halindedir. Bu fraksiyon kalsiyumun esas aktif kısmıdır ve ekstraselüler sıvıda sürekli değişim halindedir. pH 7.4'e göre hesaplanan ICa⁺⁺ miktarına normalize kalsiyum (Norm Ca⁺⁺) denir. Kalsiyum iyonları başlıca kemik dokusunun yapısına girer, ayrıca kanın pıhtılaşmasında, kas kontraksiyonlarında, membran permeabilitesinde, sinir iletiminde, bazı enzimlerin aktivasyonunda, enerji metabolizmasında ve ayrıca sekonder olarak da bir çok hormonun regülasyonunda görev alır (48,55,73,78,79,90). İntraselüler kalsiyumun büyük kısmı ise, endoplazmik retikulumda depo edilir. İntraselüler kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar kalp hastalıkları, endokrin bozukluklar ve kas bozukluklarına sebep olur(61,96).

Kalsiyumun Absorbsiyonu: Hayvanın büyüme devresinde olması, gebe olması veya laktasyon döneminde bulunması kalsiyum ihtiyacını yükseltir ve barsaklardan absorpsiyonu artırır (53,78). Kalsiyum ince barsakların proksimalinde absorbe edilir ve absorpsiyon için asit ortam gereklidir. Rasyondaki kalsiyumun normal olarak ancak %20 ila %30 kadar absorbe edilir (58). Yemlerdeki kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunu etkileyen başlıca faktörler; vücudun ihtiyaç durumu, yemin

kompozisyonu ve yemdeki kalsiyum miktarıdır (7,82). Kalsiyumun barsaklardan normal şekilde absorbe olabilmesi için D- vitaminine ihtiyaç vardır (18,58,82). Ayrıca yemlerde yeterli miktarda protein olması ve enerji/protein dengesinin normal olması gerekmektedir. Hayvanlara uzun süre glikokortikoid enjeksiyonları protein sentezini inhibe ederek kemik için gerekli minerallerin intestinal absorpsiyonlarının azalmasına sebep olur. Fazla miktarlarda glukagon ve tiroksin de benzer etkilere sahiptir. Oysa östrojenler gebelik sırasında kalsitonin ve vit-D3 konsantrasyonlarını artırarak hayvanlarda kemiklerin normal gelişimlerinin devamını sağlar. Sütteki laktoz ve büyüme hormonu hiperkalsemik etkiye sahiptir. Çünkü bu hormon kalsiyumun renal ekskresyonunu azaltır ve kalsiyumun büyük bir kısmının barsaklardan absorpsiyonuna neden olur (73). D-vitamin noksanlığı, kalsiyum/fosfor oranının dengesizliği, fosfor noksanlığı, magnezyum fazlalığı, kaba yemin fazla ve konsantre yemin düşük olması, karaciger yağlanması, rasyonda yağ miktarının yüksek olması ve pH ortamının alkaliye doğru kaymasına sebep olacak protein ve nonprotein azot bakımından zengin rasyonlar, enerjisi düşük rasyonlar ve hareketsizlik gibi faktörler rasyondaki kalsiyum absorpsiyonunu azaltır (7,18,100). Sığır rasyonlarında kalsiyum fosfor oranı 1/1 veya 2/1 olmalıdır. Hayvan yemi olarak kullanılan yeşil ot ve özellikle baklagiller yüksek kalsiyum içerirler ve iyi bir kalsiyum kaynağıdır. Buna karşın tahıl bitkilerinin kepekleri ve kök bitkilerinin posaları kalsiyum yönünden fakirdirler (58).

Kalsiyumun atılımı: Hayvanlarda kalsiyum iyonlarının ekskresyonunun büyük kısmı idrar, çok az kısmı ise dışkı ile olur. Büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında dokular, fötüs ve süt ile çok fazla miktarlarda kalsiyum kaybı meydana gelir. Ekstraselüler sıvı ve plazmadaki bu kayıpların karşılanması, kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ve barsaklardan absorpsiyon ile, ve tükrükteki fosforun barsaklara tekrar dönmesiyle olur (53,73,82).

2.1.1.3. Fosfor Metabolizması

Vucuttaki minerallerin ortalama %27'si fosfordur. Fosforun %80'i inorganik tuzlar halinde kemik ve dişlerde, %20'si de yumuşak dokularda bulunur. İskelet

dışındaki fosfor, pek çok hayati fonksiyonlarda önemli rol oynar ve tüm dokuların oluşması ve verim parametreleri için gereklidir. Fosfor ayrıca, fosfolipit, fosfoprotein ve nükleik asitlerin bir komponentidir. Bunlar ozmotik basıncın oluşmasında ve asit baz dengesinin sağlanmasında, ayrıca enerjinin depolanması ve transferinde çok önemli rol oynarlar ve enzim sistemlerinin tümünün yapısına girerler. Fosfor yetersizliği, hayvanlarda eklemlerde sertleşme, kondusyon düşüklüğü, infertilite ve pikaya sebep olabilir (7,18,58).

Fosforun absorpsiyonu: Rasyondaki fosforun ortalama %70'i ince barsakların proksimalinde organik ve inorganik fosfatlar şeklinde absorbe edilir. Fakat fitat fosfatların absorpsiyonu düşüktür (78,82).

Büyüme, gebelik ve laktasyon gibi hayvanın ihtiyacının arttığı durumlarda, D-vitamini, rasyondaki Ca/P oranının normal sınırlar içinde bulunması (1/1 yada 2/1), laktoz ve ortamın pH'sının asit olması fosfor absorpsiyonunu artıran faktörlerdir. D-vitamini noksanlığı, rasyondaki Ca/P oranının normal olmaması, rasyonda yağ fazlalığı ve enerji/protein dengesinin kurulmamış olması rasyondaki fosfor absorpsiyonunu azaltan faktörlerdir (7). Kemik unu, balık eti, süt, tahıl kepekleri, yüksek fosfor ihtiva eden yem ve dolgu maddeleridir. Peker pancarı posası, tahıl samanları zayıf fosfor kaynağıdır. Kepektaki fosforun büyük kısmı fitat formundadır. Bu, basit mideli hayvanlar tarafından kolayca kullanılamaz. Fakat ruminantlar bunu rumen mikroorganizmaları vasıtasıyla kolayca değerlendirebilirler (58). Fosforun aktif olarak absorpsiyonu, tek mideli hayvanlarda meydana gelir. Yemlerde fosforun yetersiz olduğu durumlarda, plazmada fosfor konsantrasyonu düşer ve 1.25-(OH)2D'nin üretimi sitümüle edilir. Bunun sonucu barsaklardan daha etkili bir şekilde fosfor absorpsiyonu olur. Diyetlerde normal oranlarda fosfor bulunduğu zaman aktif absorpsiyon olmaz, passif absorpsiyon şekillenir (82).

Vucuttan fosforun atılımı: Ruminantlarda fosforun büyük kısmı, bir çok türden farklı olarak salyaya bağlanarak ekskrete edilir, küçük bir kısmı ise, böbrekler tarafından ekskrete edilir. Paratiroid hormon, tükrükle fosfor kaybını sitümüle eder ve

renal tubuller tarafından fosforun reabsorbsiyonunu inhibe ederler. Tükrüğe geçen fosforun büyük bir kısmı barsaklardan tekrar absorbe edilir, geriye kalan küçük bir kısmı dışkı ile atılır (82).

2.1.1.4. Magnezyum Metabolizması

Ortalama 500 kg ağırlığındaki bir sığırdaki total olarak 500 mg magnezyum vardır. Bu Mg^{++} 'un yaklaşık % 65-70'i kemiklerde, % 30-35'i ise kas ve yumuşak dokularda intraselüler olarak bulunur. İntraselüler olarak bulunan Mg^{++} , karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında ihtiyaç olan birçok enzimin normal fonksiyonları için gereklidir. Ekstraselüler sıvılar, vucuttaki magnezyumun yaklaşık %1'ini içerir. Ekstraselüler Mg^{++} sinir hücrelerinin membran potansiyellerinin normal olarak devam etmesi için gereklidir ve ekstraselüler havuzdan fazla miktarda Mg^{++} kaybı durumlarında tetani meydana gelir (73). Hipermagnezemi ve hipomagnezemi, kalsiyumun hemostatik mekanizmalarına olumsuz etki yapar. Hipermagnezemi'de vitamin D3 metabolizması inhibe olur, şiddetli hipomagnezemi'de ise, PTH ve 1.25(OH)2D'nin sekresyon ve üretimi önlenir (73,78).

Magnezyumun absorpsiyonu: Ruminant yemlerindeki Mg^{++} 'un büyük kısmı rumenden, küçük bir kısmı ise kalın barsaklardan absorbe edilir. Bu durum akut hipomagnezemilerde rektal yolla Mg^{++} verilmesine ve hastalığın tedavi edilebilmesine izin verir. Magnezyum absorpsiyonunun herhangi hormonal bir mekanizmayla direkt olarak düzenlenip düzenlenmediği bilinmemektedir. Magnezyum absorpsiyonunun birçok faktör tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Bu faktörler arasında azotlu ve potasyumlu gübrelerin kullanımı otlardaki Mg^{++} 'un emilimini azaltarak hipomagnezemiye neden olur (58,62). Ayrıca yağ asitlerinin artması, su ve yemin içerdiği organik asitler de sayılabilir (73). Ekstraselüler sıvıdaki magnezyumun belli bir düzeyde tutulmasında kemikteki magnezyum önemli bir rol oynar. Magnezyum aşırı artması durumlarında renal ekskresyon ile hipermagnezemiden korunulur. Çünkü vucut içindeki Mg rezervleri sabit değildir. Yemlerdeki Mg^{++} absorpsiyonunun belirgin

bir şekilde bozulması ya da süt, fötüs, dışkı ve tükürkle meydana gelen Mg^{++} kayıplarının yerine konamaması durumunda hipomagnezemi meydana gelir (15,73).

Vucuttan Mg^{++} un atılımı: Laktasyon ve gebeliğin sonuna doğru ekstraselüler sıvıdan çok fazla miktarlarda Mg^{++} kaybı meydana gelir. 500 kg ağırlığındaki bir sığırın plazma havuzunda ancak 7 kg süt üretimine yetecek kadar magnezyum vardır. Magnezyumun renal ekskresyonu oldukça değişken olabilir ve magnezyum homeostasisinin devamında önemlidir. İyonize magnezyum böbrek glomerulusları içinde serbest bir şekilde filtre edilebilir ve renal tubullar içinde tekrar absorbe edilir. Plazma Mg^{++} konsantrasyonu 1.8 mg/dl'nin altına düştüğü zaman filtre edilen Mg^{++} un yaklaşık tümü tekrar absorbe edilir. Plazma Mg^{++} konsantrasyonu 1.8 mg/dl'nin üzerine çıktığı zaman filtre edilen Mg^{++} un çoğu idrar ile ekskrete edilir. Dokuların içerdiği intraselüler Mg^{++} miktarındaki değişikliklerin ekstraselüler Mg^{++} miktarına önemli etkisi vardır. Anoxia, hyperthermia ve asidosis'in hücre içi ve dışı Mg giriş ve çıkışlarında önemli etkisi vardır. Her gün önemli miktarlarda Mg^{++} ekstraselüler sıvıdan ayrılarak tükürüğe geçer, ve tükürükteki Mg^{++} un büyük kısmı sindirim kanalında tekrar absorbe edilir ve ekstraselüler havuza geri döner (73).

2.1.1.5. Ca^{++} , P^{+} ve Mg^{++} metabolizmasına etki eden hormonlar

Plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları PTH, kolekalsiferol (Vit-D3) ve kalsitonin hormonları tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, bu hormonlar sekonder olarak Mg metabolizmasını da etkileyebilir.

Paratiroid Hormon: Paratiroid hormon(PTH), paratiroid bezler tarafından sekrete edilen bir polipeptittir. Bu hormon, memelilerde kalsiyum homeostasisinin mükemmel bir şekilde düzenlenmesinde gerekli başlıca hormondur. PTH, kemiklerdeki (osteoklast, osteosit) ve böbreklerdeki (proksimal ve distal tubullar) hedef hücrelere direk, duodenumdaki hedef hücrelere de indirek olarak etki eder. Paratiroid hormon, kalsiyumun kemiğin merkezinden periferik doğru mobilize olmasını sağlayarak kemikte mobilizasyona sebep olur (61,78).

Paratiroid hormon direk ve hızlı bir şekilde tubuler hücreleri etkileyerek, distal tubullarda kalsiyumun reabsorbsiyonunu sağlarken, proksimal tubullerde ise fosfatın reabsorbsiyonunu önler ve magnezyumun renal ekskresyonunu azaltır (61,73,81). Bu hormon, 25-hidroksivitamin D3'ün böbreklerde 1.25-dihidroksivitamin D3'e dönüşümünü artırır (78,79,82). Paratiroid hormonun 1.25-dihidroksivitamin D3'e bu katkısı ile indirek olarak duodenumda kalsiyum iyonlarının ve jejunumda da fosfat iyonlarının absorpsiyonunu artırır (78). PTH'un dolaşımdaki konsantrasyonunun azalması, Mg⁺⁺ atılımını artırır ve bunun sonucu plazma Mg⁺⁺ konsantrasyonu düşer. Matsuda ve ark(59) yaptıkları bir çalışmada paratiroidektomi'nin plazma kalsiyum konsantrasyonunda önemli bir düşmeye, plazma sodyum konsantrasyonunda ise önemli bir değişikliğe neden olmadığını bildirmektedirler.

Çayır tetanisinde PTH sekresyonunda azalma görülür, bu da hipokalseminin gelişmesinde önemli bir faktör olabilir (73).

Paratiroid Hormonun Biyolojik Olarak Önemli Görevleri:

- 1) Kan kalsiyum konsantrasyonunun yükseltilmesi.
- 2) Kan fosfor konsantrasyonunun düşürülmesi.
- 3) Tubuler resorpsiyonu azaltarak fosforun ürüner ekskresyonunu artırmak.
- 4) Kalsiyumun tubuler resorpsiyonunu artırarak, idrarla kalsiyum kaybını azaltmak.
- 5) İskeletin yapılanması ve kemikten kalsiyumun mobilizasyon oranını artırmak.
- 6) Kemik yüzeyindeki osteoklast sayısını ve osteolizisi artırmak.
- 7) Hidroksiprolinin idrarla ekskresyonunu artırmak.
- 8) Hedef hücrelerdeki adenil siklazı aktif hale getirmek.
- 9) Aktif Vit-D metabolitlerinin şekillenmesini hızlandırmak.
- 10) İdrarla Mg⁺⁺ ekskresyonunu azaltmak

Hayvanlara PTH uygulaması yapıldığı zaman başlangıçta dolaşımdaki kalsiyum düzeyinde geçici bir azalma meydana gelir. Bu geçici azalmanın sebebinin kemik ve yumuşak dokularda kalsiyum-fosfat teşekkülü sonucu olduğu, sonradan meydana gelen artışın ise osteoblast ve osteoklastların PTH ile karşılıklı etkileşimleri sonucu

meydana geldiği bildirilmektedir (48,61). Doğumdan sonra PTH konsantrasyonundaki yükselme, yalnız idrarla kalsiyum ekskresyonunu azaltmakla kalmaz, aynı zamanda idrarla Mg ekskresyonunu da azaltmasından dolayı serum Mg konsantrasyonundaki yükselmeden de sorumludur (100).

Kolekalsiferol: Vitamin D2 kalsiferol, D3 ise kolekalsiferol olarak adlandırılır. Vitaminin diğer formları olan D4 ve D5 bazı balık yağlarında bulunur. Her ne kadar kolekalsiferol bir vitamin olarak belirtilirse de, bu epidermiste üretilen ve yemlerle alınan 7-dehydrocholesterol'den sentez edilen bir sekosteroid hormondur (61,78). Ruminantlarda vit-D metabolizması rumenden başlar ve ruminal mikroorganizmalar vit-D'yi 10-keto-19-nor vitamin D'ye dönüştürür. Vitamin D'nin bu ruminal metabolitinin fonksiyonu bilinmemektedir. Vitamin D, kalsiyum homeostasisinin kontrolü, kemik metabolizmasının ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesi gibi başlıca üç fonksiyona sahiptir. Memelilerde vit D şilomikronlar (barsaklarda üretilen lipoprotein) vasıtasıyla lenf içinde absorbe edilir. Fakat balık ve kuşlarda direk portal dolaşım içinde absorbe edilir (61). Kolekalsiferol, ultraviyole ışınlarının mevcudiyetinde fotokimyasal reaksiyonlarla 7-dehidrokolesterol'den deride sentez edilir. Bu, kanda α -2-globuline bağlanarak karaciğere taşınır ve orada 25-hidroksikolekalsiferole(25-OHD) dönüştürülür. Bu reaksiyondan sorumlu enzim kolekalsiferol-25-hidroksilaz'dır. Hayvanların vit-D durumlarının değerlendirilmesinde 25-OHD'nin belirlenmesi en güvenilir yoldur. Ruminantlarda plazma 25-OHD oranı normal olarak 15-70 ng/mL'dir. 25-OHD, vit-D bağlayan proteinlere bağlanarak kan yoluyla böbreklere taşınır ve böbreklerin proksimal tubullerinde 25-OHD'dan, 1- α -hydroxylase'ın etkisi altında bir steroid hormon olan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) formu üretilir (61).

Böbreklerde kalsitriol'ün oluşmasını kortisol, östradiol, büyüme hormonu ve prolaktin artırır. Kan kalsiyum düzeyleri normal ya da yüksek olduğu zaman böbreklerde kalsitriolün yerine inaktif 24,25- dihidroksikolekalsiferol oluşturulur. Fosfatın yüksek düzeylerde bulunması renal 1- α -hidroksilaz'ı inhibe eder. Oysa

östrojenler ve prolaktin laktasyon sırasında bu enzimin aktivitesini artırır. Metabolik asidosis ve insülin yetersizliği kalsitriolün üretimini deprese eder.

Böbrekler ya da jejunumdan vitamin-D3 olarak kana geçiş, proteinlere bağlanarak olur (vit-D bağlı proteinler). Proteinlere bağlı vitamin D3, PTH ile birlikte hareket ederek böbrekler, barsaklar ve kemiklerdeki primer hedef hücrelere yönelir. Vitamin D3 'ün sekonder hedef hücreleri, lenfositler, beyin, hipofiz, pankreas, paratiroid ve deri hücrelerindeki reseptörlerdir (61,73,78). Vitamin D3, kemiklerden kalsiyum resorpsiyonunu, tubuler kalsiyum reabsorpsiyonunu ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu sitümüle eder (58,79).

Vitamin D3, PTH ile sinerjik olarak ince barsak mukozalarındaki hedef hücrelere tesir ederek kalsiyum (duedonum) ve fosfor (jejunum) absorpsiyonunu artırır(53,78). Vitamin D3, epitel hücre membranlarının kalsiyum iyonlarına karşı permeabilitesini artırır ve organeller içinde kalsiyum iyonlarının subselüler olarak birikmesini sitümüle ederler. Ayrıca kalsiyum bağlayan proteinlerin üretimini kamçılar. Sığırlarda kan kolekalsiferol seviyesinin artması, genellikle Mg^{++} konsantrasyonunda düşmeye sebep olur. Bunun nasıl meydana geldiği bilinmemektedir. Ancak kolekalsiferolün Mg 'un ekskresyonunu artırdığı ileri sürülmektedir (73,81). Kolekalsiferol barsaklarda Mg^{++} absorpsiyonunu biraz artırır, fakat ruminal magnezyum absorpsiyonunu nasıl etkilediği bilinmemektedir (73). Strom ve ark(88) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada normal düzeylerde kalsiyum ve fosfor içeren fakat vitamin-D yönünden yetersiz yemlerle beslenen hayvanlarda kalsiyum bağlayan proteinlerin konsantrasyonlarının düşük çıktığını ve hayvanların hipokalsemik olduklarını bildirmektedirler. Bu araştırmacılar (88) aynı hayvanların yemlerine 25 units/gün vit-D ilave ettiklerinde kalsiyum-bağlayan proteinlerin konsantrasyonlarının 4-5 kat arttığını ve hipokalseminin düzeldiğini bildirmektedirler. Kalsitriol böbreklerde Ca^{+2} 'un reabsorpsiyonunu kolaylaştırır. Oysa glikokortikoidler kalsiyumun intestinal absorpsiyonu ve renal reabsorpsiyonunda anti-vitD3 etkiye sahiptir.

Genç hayvanlarda vit-D3 yetersizliğinden dolayı kalsiyum absorpsiyonunda azalma meydana gelir ve kemik mineralizasyonunun şekillenmesinde yetersizliklere sebep olur.

Kalsitonin (CT): Tyroid bezlerinde bulunan ikinci kısım hücreler parafoliküler yada klear hücrelerdir. Bu hücrelerden tirokalsitonin yada kalsitonin sekrete edilir. Kalsitonin, hayvan türlerine göre farklı kombinasyonlarda olan 32 aminoasit içerir ve hipokalsemik etkiye sahiptir (61).

Plazma ve ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonu, kalsitonin sekresyonu ile düzenlenir. Normokalsemi durumlarında sürekli kalsitonin sekresyonu vardır. Kan iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki küçük yükselmeler kalsitonin salınımı için stimülatör etkiye sahiptir. Kan kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme devam edecek olursa kalsitonin sekresyonundaki artma da devam eder. Fakat kalsiyum konsantrasyonu azalır o zaman kalsitonin sekresyonu için stimülasyon azalır. Magnezyum da kalsitonin sekresyonunda kalsiyum gibi etkiye sahiptir. Fakat bu etkiler fizyolojik olmayan eksperimental şartlarda gözlenmiştir. Kalsiyuma ilave olarak başka pek çok durumda da kalsitonin salınımı artabilir. Beta-adrenerjik agonistler ve dopamin, kalsitonin salınımını stimüle eder. Estradiol, glukagon ve gastrointestinal hormonların çoğu (gastrin, kolesistokinin ve sekretin) kalsitonin üretimini artırır. Bu sebeple yüksek kalsiyumlu yemlerle beslenen hayvanlarda, gastro-intestinal hormonların hiperkalseminin gelişmesini önlemede etkisi olabilir (61,68,81). Doğum ve sonrasındaki 5 gün içinde serum kalsitonin konsantrasyonunda büyük bir dalgalanma meydana gelir. Kalsitonin, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu azaltır ve idrarla kalsiyum ekskresyonunu artırır. Özellikle yüksek kalsiyum içeren yemlerle beslenen düvelerde kalsitonin pik düzeye ulaşabilir. Düvelerin aksine doğumdan önce yüksek kalsiyum içeren yemlerle beslenen sığırlarda serum kalsitonin konsantrasyonu daha düşüktür (81).

Kalsitoninin başlıca etkisi hipokalsemiye sebep olmaktan ziyade, hiperkalsemiyi önlemektir. Kalsitonin, osteoklastların membranlarının Ca'a karşı

permeabilitesini azaltarak kemikteki mobilizasyonu inhibe eder. Kalsitoninin diğeri bir etkisi de Ca^{++} , Na^+ ve P^- 'in idrarla ekskresyonunu artırmaktır (78). Kalsitonin, primer olarak kemik ve böbreklerdeki hedef hücrelere, daha az olarak ta barsaklardaki hedef hücrelere etki eder. Bu hormon, PTH ile antagonist etkiye sahiptir. Fakat fosforun renal tubuler resorpsiyonunu azaltmaları ile de PTH ile sinerjik etkiye sahiptir. Kalsitonin'in PTH ve başka faktörlere bağılı olarak stimüle edilen kemikteki mobilizasyona inhibitör etkisi, osteoklastik osteolizisin blokajına sebep olarak meydana gelir. Osteoklastlar, CT için reseptörlere sahiptir (61,81).

2.1.1.6. Sığırlarda Ca^{++} , P^- ve Mg^{++} konsantrasyonundaki değişiklikler ve bunların Doğum felcindeki önemleri

Lincoln ve ark (54), laktasyonun çeşitli dönemlerinde bulunan sağlıklı sütçü sığırlarda ortalama plazma ICa konsantrasyonunu 4.59 mg/dl (1.14 mmol/L), TCa konsantrasyonunu ise 9.03 mg/dl (2.25 mmol/L) olarak tespit etmişlerdir. Allen ve Sansom (1) sığırlarda normal plazma kalsiyum konsantrasyonunu 2.2-2.6 mmol/L (8.8-10.4 mg/dl) , Blood ve Handerson (14) ise 2.0-2.6 mmol/L (8.0-10.4 mg/dl) olarak bildirmektedirler.

Plazma ICa ve TCa konsantrasyonları beslenme şekli, ırk ve laktasyon dönemlerine göre farklılık göstermektedir. Yılmaz ve ark (110), saman, kuru yonca, tuz, yalama taşı ve üre içeren rasyonla beslenen ve süt verimi az olan ineklerde laktasyonun ilk ayında ortalama TCa konsantrasyonunu 7.65 mg/dl (1.91 mmol/L), 2. ayda 7.74 mg/dl (1.93 mmol/L) ve 3.ayda ise 10.02 mg/dl (2.50 mmol/L) olarak bulurlarken, kuru yonca, kuru çayır otu, hasıl, tuz, yalama taşı ve üre içeren rasyonla beslenen ve yüksek süt verimine sahip diğeri bir grup inekte ise laktasyonun ilk ayında 7.95 mg/dl (1.98 mmol/L), 2.ayda 8.90 mg/dl (2.22 mmol/L) ve 3.ayda 10.0 mg/dl (2.5 mmol/L) olarak tespit etmişlerdir. Batmaz ve ark (13), prepartum ve postpartum dönemde bulunan ve dengeli bir rasyonla beslenen ineklerde, ortalama TCa konsantrasyonunun anlamsız değişiklikler gösterdiğini belirlemişlerdir. Ballantine ve

ark(8), aynı yemle beslenen Jersey ve Holstein ırkı sığırlarda doğum günü Jersey'lerde ortalama TCa'u 7.47 mg/dL (1.86 mmol/L) ve ICa'u 4.25 mg/dL (1.06 mmol/L) olarak, Holstein'lerde ortalama TCa'u 8.10 mg/dL (2.02 mmol/L) ve ICa'u 4.66 mg/dL (1.16 mmol/L) olarak bildirmişlerdir. Yine bu araştırmacılar (8), doğumdan sonra 8 adet Jersey sığırdan 2'sinde hipokalsemi tespit ettiklerini, fakat Holstein sığırların hiçbirisinde, hastalığın şekillenmediğini bildirmektedirler. Peker ve Unsüren (91), yüksek süt verimli inekler üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, laktasyon sayısının artması ile ortalama serum TCa konsantrasyonunda azalma tespit etmişlerdir.

Çeşitli kaynaklarda (14,25,45) sığırlardaki serum fosfor konsantrasyonu 4.0-7.8 mg/dl (1.29-2.51 mmol/L) olarak bildirilmektedir. Serum P+ konsantrasyonu beslenme, gebelik dönemi ve laktasyon durumuna göre değişiklikler göstermektedir. Yılmaz ve ark (110), ortalama serum fosfor konsantrasyonunu saman, kuru yonca, tuz, yalama taşı ve üre içeren rasyonla beslenen ve süt verimi az olan ineklerde, laktasyonun ilk ayında 6.68 mg/dl (2.15 mmol/L), 2.ayda 5.69 mg/dl (1.83 mmol/L) ve 3.ayda 5.64 mg/dl (1.81 mmol/L) olarak bulurlarken, kuru yonca, kuru çayır otu, hasıl, tuz, yalama taşı ve üre içeren rasyonla beslenen yüksek süt verimine sahip ineklerde ise sırasıyla 5.68 mg/dl (1.83 mmol/L), 6.38 mg/dl (2.05 mmol/L) ve 6.93 mg/dl (2.23 mmol/L) olarak tespit etmişlerdir. Batmaz ve ark (13), dengeli beslenen ineklerde doğumdan önce ve sonra ortalama P konsantrasyonlarının yüksek süt verimine bağlı olarak anlamsız değişiklikler gösterdiğini, halk elindeki ineklerde ise subklinik hipofosfateminin (3.30-4.40 mg/dl) olduğunu bildirmektedirler. Allen ve Sansom (1) hipokalsemili hayvanlarda serum fosfor konsantrasyonunun 1 mmol/L (3.1 mg/dl)'ye kadar düşebileceğini bildirmektedirler. Kılıçoğlu ve ark (50) hipokalsemili sığırlarda serum fosfor konsantrasyonunu ortalama 2.16 mg/dl (0.69 mmol/L) olarak tespit etmişlerdir. Fenwick ve ark (24) Na₂EDTA ile oluşturulan deneysel hipokalsemilerde plazma P+ konsantrasyonunda önemli düşme olduğunu bildirmektedirler.

Sığır plazmasında normal Mg konsantrasyonu 1.2-3.3 mg/dl (0.5-1.37 mmol/L) arasında değişmektedir (14,73). Yılmaz ve ark (110), laktasyonun ilk üç ayı içinde bulunan ineklerde serum Mg konsantrasyonunu 0.74- 3.81 mg/dl (0.3-1.58 mmol/L) arasında tespit etmişlerdir. Aslan ve ark (3), doğumdan hemen sonra sağlıklı sığırlardaki serum Mg^{++} konsantrasyonunu 2.52 mg/dl (1.05 mmol/L) olarak bildirmektedir. Allen ve Sansom (1) doğum felçli sığırlarda magnezyum konsantrasyonunun değişiklik gösterdiğini (2.04-3.0 mg/dl; 0.85-1.25 mmol/L) bildirmektedirler. Kılıçoğlu ve ark (50), doğum felçli hastalarda serum Mg konsantrasyonunun fazla etkilenmediğini ve normal sınırlar içerisinde (2.35 mg/dl) kaldığını bildirmektedirler. Fenwick ve ark (24), deneysel olarak oluşturulan hipokalsemilerde plazma Mg^{++} konsantrasyonunun önemli ölçüde yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Doğum felci'nin esas nedeni, doku sıvılarındaki ICa konsantrasyonunun aniden ve anormal derecede düşmesi sonucunda, motorik kas tellerinin sinir impulslarına cevap vermemesi ve kas tonusunun azalmasıdır (82).

Doğum sırasında, sağlıklı hayvanlarda ICa^{++} ve TCa^{++} konsantrasyonları fizyolojik olarak biraz düşer, fakat hayvanlar bunu daha sonra kompanse eder. Aslan ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada, doğumdan hemen sonra ICa^{++} ve Norm Ca^{++} konsantrasyonunun önemli ölçüde düştüğünü, TCa^{++} konsantrasyonundaki düşmenin ise, istatistiki açıdan önemli olmadığını bildirmektedirler.

Doğum felci şekillendiği zaman serum ICa^{++} ve TCa^{++} konsantrasyonundaki düşme daha önemlidir ve hayvan bunu kolaylıkla kompanse edemez. Bu düşmedeki en önemli faktörlerden birisi hayvanların doğumdan sonra hemen kolostrumla büyük oranda Ca^{++} kaybetmesidir. Çünkü 1 lt kolostrumda yaklaşık 2.3 gr kalsiyum vardır, hayvanın yaklaşık 10 lt kolostrum verdiği kabul edilirse, doğumdan hemen sonra vucuttan 23 gr kalsiyum kaybedilmiş olur. Bu da vucut kalsiyum rezervlerinin oldukça yüksek bir miktarıdır. Hayvanların bu dönemde kaybettiği kalsiyumu barsaklardan absorpsiyonla yerine koyması mümkün değildir. Zaten doğumdan yeni çıkmış

hayvanlarda sindirim sistemi de tam olarak sağlıklı bir şekilde çalışmaz. İhtiyaç olan Ca^{++} 'un kemik rezervlerinden kana geçmesini sağlayan hormonal mekanizmaların da bu şartlara ayak uyduramaması sonucu hastalık meydana gelir (7,14,68,82).

Doğum felcinin şekillenmesinde ikinci önemli faktör, hormonal düzensizliktir. PTH ve $1.25(OH)2D$ 'nin yetersiz, CT'nin de aşırı salgılanması hipokalseminin şekillenmesinde başlıca faktörlerdir (14,68).

Doğum felcinin etiolojisinde yeme bağlı faktörler de önemli rol oynar. Gebeliğin son dönemlerinde hayvanlar kalsiyum bakımından zengin yemlerle beslendiği takdirde, barsaklardan absorbe edilen kalsiyum, hayvanların bu dönemdeki ihtiyaçlarını rahatlıkla karşılar ve hayvan vücudundaki başka rezervleri kullanmaz. Bu dönemde vücudun hormonal sistemleri tembelleşir. Doğumdan sonra kalsiyum ihtiyacı birden artığında ve hayvanın vücudundaki diğer rezervleri kullanma ihtiyacı hasıl olduğunda, hormonal adaptasyon mekanizmaları bu yeni şartlara ayak uyduramaz ve hastalık meydana gelir (7,32,58,69,82,98).

2.1.2. Epidemiyoloji

Doğum felci, süt verimi yüksek sığırlarda gözlenen önemli metabolik hastalıklardan biridir. Hastalık, sütçü sığırlarda yaklaşık %5-10 nispetinde görülür (82). Bu metabolik hastalığa, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl sütçü sığırların yaklaşık %5-10'u (68), Norveç'te %6-8,5 (33,105), İngiltere'de %3.5-8.8, Avusturalya'da %3.5 ve İsveç'te ise %8'inin yakalandığı bildirilmektedir (14). Bununla birlikte, hastalığın farklı çiftliklerde meydana gelme oranının %0 ila 60 arasında değiştiği bildirilmektedir (68). Hastalığa Jersey ve Guernsey en duyarlı, Holstein ve Brown Swiss orta derecede duyarlı, Ayrshire ve sütçü Shorthorn ırkı sığırlar ise en az duyarlı ırklardır (7,68,69). Bu durum vucut ağırlıklarına göre verdikleri yüksek süt miktarı ile açıklanabilmektedir (68).

Hastalığın mevsimlerle ilişkisi yok gibi görülmektedir. Fakat bu hastalık beslenme koşulları ile çok yakın ilişkilidir. Kışın hayvanların ahırda devamlı kapalı

kalmaları, hareket etmemeleri ve dengesiz beslenmeleri gibi olumsuz şartlar kış sonlarında ve ilkbahar başlarında hastalığın insidansını artırabilir (7). Kusumanti ve ark (52), ırk ve mevsimin önemsiz derecede etki ettiğini bildirmektedirler.

Tüm doğum felci vakalarının yaklaşık % 75'i buzağılamayı takiben 24 saat içinde, %12'si buzağılamayı takiben 24-48 saat içinde, %6'sı doğum ve güç doğum sırasında, %3'ü doğumdan önce ve %4'ünün de doğumdan sonraki 48 saatten daha uzun bir süre sonra meydana geldiği belirtilmektedir (68). Hipokalsemi çok az olguda ise daha sonraki zamanlarda ortaya çıkabilir. Cobner ve Granger (16), mastitisli iki hayvanın birisinde doğumdan 4 ay sonra ve diğerinde de doğumdan 2 hafta sonra hipokalsemi tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Doğum felcinin insidansında yaş faktörü de önemlidir. Hastalık genellikle her yaşta sığırlarda gözlenmekle beraber, daha çok 5-9 yaşındaki hayvanlarda görüldüğü ve artan yaş ile tedaviden sonra nükslerin de çoğaldığı bildirilmektedir (25,82,97,102). Barsaklardan Ca^{++} emilimi ve kemiklerden resorpsiyonu yaşla beraber azalır (7,68). Çünkü sığırların kemiklerinden kalsiyum azar azar mobilize olur ve süt üretiminin en yüksek düzeye çıktığı 4. laktasyonda daha sık şekillenir (1,20,68). Ayrıca bazı kaynaklarda (29,82), normal kalsiyum absorpsiyonunun artan yaş ile bozulduğu ve bunun da $1.25-(OH)_2D$ reseptörlerinin azalması ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (1). Kusumanti ve ark (52) laktasyon sayısı ve dolayısıyla yaşın Süt hummasının insidansına önemli derecede tesir ettiğini bildirmektedirler. Fakat Kumaresan ve ark (51), kırmızı Sokoto keçilerinde yürüttükleri bir çalışmada, yaşın serum Ca^{++} ve P^{+} düzeyine önemli bir etkisinin olmadığını bildirmektedirler.

Sütçü sığırlarda iki çeşit hipokalsemiden bahsedilir. Bunlardan en fazla gözlen, doğuma bağlı kalsiyum kaybından dolayı şekillenen parturient hipokalsemi, daha az gözlenenin ise laktasyonun başlamasına bağlı kalsiyum kaybından ziyade, gastro-intestinal bozukluklar ve stres gibi sekonder bozukluklar sonucu gelişen kalsiyum kaybına bağlı nonparturient hipokalsemidir (7,68,82).

Doğum felcine yakalanmış hayvanlarda, bir sonraki laktasyonda hastalığın gelişme riski 2-5 kat daha yüksektir (20). Hastalık düvelerde, etçi sığırlarda, koyun ve keçilerde nadiren gözlenir (68). Khawar ve ark (36), muskuler zaafiyet ve yatma semptomu gösteren prepartum devrede ya da postpartum periyodun ileriki haftalarında bulunan toplam 15 etçi sığırdan aldıkları kan örneklerinde, bunların hipokalsemik ve hipofosfotemik olduklarını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar (36), etçi sığırlarda hipokalseminin, doğumdan ziyade alimenter sebebe bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

2.1.3. Klinik Bulgular

Klinik semptomlar oldukça ani başlar. Bir gün öncesi normal şekilde doğum yapan ve tamamen sağlıklı görünen inek ayakta iken, aniden hafif heyecan ve tetani belirtileri gösterir. Fakat tetani bulguları gizli ve kısa sürelidir. Bu ilk aşamada heyecan, sinirlilik, aşırı duyarlılık, anoreksi, zaafiyet ve sendeleme gibi bulgular gözlenir. Ayrıca taşikardi ve muskuler aktiviteden dolayı hafif ateş görülebilir. Hayvanlarda süt üretimi % 14 oranında azalabilir (14,68). Bu aşama genellikle hasta sahiplerinin gözünden kaçır ve hekime ancak hastalığın ikinci yada üçüncü aşamasında haber verilir. Hastalığın ikinci aşamasında; flassid paraliz ve göğüs üzerine yatma karakteristik bulgulardır. Birinci aşamada gözlenen tetani ve hipersensibilite yerini depresyon ve paralize bırakır. Etkilenen hayvanlarda baş yan tarafta, boyun kasları gereğinden fazla bükülmüş ve özellikle triseps kaslarda tremorlar ve pupillanın dilatasyonu açık bir şekilde gözlenebilir. Arteriel kan basıncı düşer ve kalp vurumları azalır(11). Hasta hayvanlarda bilinç kaybı, mermerin kuruması, rektal ısı ve deri ısısında düşme meydana gelir. Bununla birlikte bazen sıcak havalarda vucut ısısı yükselmiş olabilir. Doğum felcinde gastro-intestinal atoni, hafif timpani, konstipasyon, anal reflekslerin kaybı gözlenebilir. Doğum felcinin üçüncü döneminde ise lateral pozisyonda yatma, ilerleyen bilinç kaybı ve koma gözlenir. Lateral pozisyonda yatmanın sonucu olarak şiddetli timpani ve gastrointestinal atoni gözlenir. Kalp sesleri

hemen hemen hiç duyulmaz, vuruş sayısı dakikada 120'nin üzerine çıkmıştır. Arteriel basınç azalmış, nabız hissedilemeyebilir. Hayvanlar tedavi edilmezlerse birkaç saat içinde ölürler (68,82). Waage (104), sternal pozisyonda yatan sığırların tedaviye cevaplarının, lateral pozisyonda yatanlardan daha iyi olduğunu ve lateral pozisyonda yatan sığırların tedaviye cevaplarının zayıf ve ölüm oranının oldukça fazla olduğunu bildirmektedir. Fenwick ve Daniel (23), doğal olarak meydana gelen hipokalsemi ile Na₂EDTA ile deneysel olarak oluşturulan hipokalsemilerdeki klinik bulguları karşılaştırmak maksadıyla yaptıkları çalışmada, deneysel olarak oluşturulan hipokalsemilerde, doğal olarak şekillenen hipokalseminin tüm klinik bulgularının gözleendiği ve bunlara ilaveten aşırı salivasyon, dil hareketleri ve kuyruğun kalkık bir vaziyet alması gibi ekstra bulguları da gözlediklerini bildirmektedirler.

2.1.4. Doğum Felcinin Klinik Belirtilerinin Fizyopatolojisi

Hayvanlarda kalsiyum hemostasisinin devamı için gerekli kompleks mekanizmalar, kalsiyum atılımının ani ve şiddetli olduğu hipokalsemi durumlarında başarıyla devam ettirilemez. Doğum felcinin klinik görünümündeki flassid paraliz sığırlarda en iyi şekilde gözlenir. Bu, sığırlarda nöromuskuler kavşağın tam blokajı ile meydana gelir. Ruminant dışındaki türlerde flassid paraliz seyrek olarak gözlenir, bunun yerine daha çok tetani gözlenir. Paraliz, neurotransmitter madde olan asetilkolinin salınması için gerekli kalsiyumun yetersizliği neticesinde meydana gelir. Asetilkolin sentezinin azalması neticesinde, kas lifleri ve kavşaklarda sinir impulslarının iletimi etkin bir şekilde bloke edilir. Hipokalsemide aktin ve myosin'in ihtiyaç duyduğu kalsiyumun engellenmesi ile kas kasılmaları azalır (68,82).

Doğum felcinde, hipokalsemi ile beraber hipofosfatemi ve hipermağnezemi de meydana gelir ve klinik belirtilerin patogenezi katkıda bulunurlar. Doğum felcinde gözlenen hipofosfatemi, sütle fosfor kaybı sonucu şekillenir. Serumda fosfor konsantrasyonunun azalması flaccid paralizi artırır, hatta hayvanda hipokalsemi tamamen düzeltildikten sonra dahi hipofosfatemiden dolayı hasta ayağa

kalkamayabilir. Hipermağnezemi, asetilkolin salınımını yavaşlatır ve şiddetli flassid paraliz yanında neuromuskuler disfonksiyonlara da neden olur. Hipokalsemi ile birlikte hipomağnezemi varsa (transport tetani), hayvanda flassid paraliz yerine tetani gözlenir (68,82). Bunun aksini iddia eden van Mosel ve ark (101), düşük Mg^{++} içeren yemle beslenen ve fazla doğum yapmış 10 baş sığırın 4'ünde hipokalseminin geliştiğini, doğum sayısı az sığırlarda böyle bir durumun şekillenmediğini bildirmektedirler. Yine bu araştırmacılar (101), düşük Mg^{++} lu yemle beslenen sığırlarda plazma Mg^{++} konsantrasyonunu, doğum sayısı fazla olanlarda 0.54 mmol/L (1.29 mg/dl) ve doğum sayısı az olanlarda 0.83 mmol/l (1.99 mg/dl) olarak tespit etmişlerdir.

Marcus ve ark (49), doğuma yakın zamanda hayvanın immun durumunu gösteren nötrofil ve lenfosit sayılarının azaldığını ve doğum felci şekillenen hayvanlarda da bu azalmanın çok fazla olmadığını bildirmektedirler.

2.1.5. Klinik Patoloji

Doğum felcinin teşhisini kesinleştirmek için, serum total kalsiyum ve kan iyonize kalsiyum konsantrasyonlarını belirlemek gerekir. Hafif şiddetteki hipokalsemi olaylarında, serum TCa^{++} konsantrasyonu 5.5-7.5 mg/dL (1.37-1.87 mmol/L), ikinci dönemde 3.5-6.5 mg/dL (0.87-1.62 mmol/L) ve hastalığın 3. döneminde ise 2 mg/dL (0.50 mmol/L)'nin altına düşebilir (68,82).

Doğum felcinin kesin teşhisi için iyonize kalsiyum (ICa^{++}) konsantrasyonunun belirlenmesi daha doğrudur. Çünkü ICa^{++} dolaşımdaki aktif kalsiyumu temsil eder. Total kalsiyum ise proteinlere bağlı kalsiyum ile kompleks bağlı kalsiyumu da kapsar (68,82). Dauth ve ark (17), hipokalsemili bir hayvanda tedaviden önce serum TCa^{++} konsantrasyonunu 1.69 mmol/L (6.76 mg/dl), ICa^{++} konsantrasyonunu 0.91 mmol/L (3.64 mg/dl) ve Norm Ca^{++} konsantrasyonunu ise 0.95 mmol/L (3.8 mg/dl), tedaviden 10 dakika sonra ise serum TCa^{++} konsantrasyonunu 3.68 mmol/L (14.72 mg/dl), ICa^{++} konsantrasyonunu 2.03 mmol/L (8.12 mg/dl) ve Norm Ca^{++} konsantrasyonunu 2.11 mmol/L (8.44 mg/dl) olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca bu

araştırmacılar (17) hipokalsemili hayvanın total protein ve albumin konsantrasyonunun normal değerler arasında olduğunu ve değişmediğini bildirmektedirler. Lincoln ve ark (54), hipokalsemili sığırlarda ICa^{++} konsantrasyonunu 1.71 mg/dL (0.42 mmol/L) ve TCa^{++} konsantrasyonunu ise 3.66 mg/dL (0.91 mmol/L) olarak bulmuşlardır. Asit-baz balansı ve protein metabolizması bozulmadığı zaman total kalsiyum değerleri ile ICa^{++} değerleri arasında ilişki kurulabilir ve diagnostik testler de son derece faydalı bilgiler verir (14,68,82).

Sütçü ineklerde metabolik profildeki değişimler gebeliğin 7. ayından itibaren başlar ve laktasyonun 2-3. ayına kadar devam eder (3,43). Bazı kaynaklarda (38,75,80,92), sağlıklı sığırlardaki Na^{+} ve K^{+} miktarlarının sırasıyla 132-152 mmol/L ve 3.9-5.8 mmol/L arasında olduğu bildirilmektedir. Aslan ve ark (3) sağlıklı sığırlarda serum Na^{+} ve K^{+} konsantrasyonlarının kuru dönem, doğum ve doğumdan sonraki 15. günde önemli bir değişiklik göstermediğini ve doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde ortalama Na^{+} ve K^{+} konsantrasyonlarını sırasıyla 141.05 mmol/L ve 3.90 mmol/L olarak tespit etmişlerdir. Kalaycıoğlu (47), sığırlarda gebeliğin son ayında ortalama Na^{+} ve K^{+} miktarlarını sırasıyla 143,57 mmol/L ve 5,15 mmol/L olarak, doğumdan sonraki ilk 24 saatte ise 135.63 mmol/L ve 4.66 mmol/L olarak bildirmektedir.

Hipokalsemi sırasında serumdaki diğer minerallerin konsantrasyonları da değişir. Hipokalsemili hayvanlarda serum inorganik fosfor konsantrasyonu 2-4 mg/dl (0.64-1.29 mmol/L), serum magnezyum konsantrasyonu ise 3-5 mg/dl (1.25-2.08mmol/L) arasında değişir. Hipofosfotemiye, kolostrumla fosfor kaybı, doğuma yakın zamanda yetersiz fosfor alımı, kemiklerden yetersiz fosfor mobilizasyonu, idrar ile fazla fosfor kaybı ve serumdaki yüksek PTH konsantrasyonu sebep olabilir. Doğum felci ile hipermagnezeminin ilişkisi henüz anlaşılamamıştır. Fakat sistemik anyon-kasyon balansının sürdürülmesindeki kompensötör mekanizmaların bozulması ile böbreklerdeki kan akımının azalması ve bunun sonucu olarak ta Mg^{++} ekskresyonunun azalmasının hipermagnezemiye neden olduğuna dair görüşler bildirilmektedir (68). Fenwick ve Daniel (24), deneysel olarak oluşturdukları

hipokalsemide, plazma P⁺ ve K⁺ konsantrasyonunda önemli düşme, plazma aspartat amino transferaz (AST), kreatin fosfokinaz (CPK) ve eritrosit sayısında önemli artma tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (24), plazma Mg⁺⁺ konsantrasyonunda da önemli yükselme tespit etmişlerdir. Goff ve ark (30) ile Stabel ve ark (86) yaptıkları çalışmalarda, doğuma yakın zamanda vit-A, vit-E ve çinko miktarının düştüğünü, hipokalsemi gelişen sığırlarda çinko miktarındaki düşmenin çok şiddetli olduğunu bildirmektedirler. Allen ve Samson (1), hipokalsemili sığırlarda kalsiyum konsantrasyonunun 0.25 mmol/L (1 mg/dl)'ye, fosfor konsantrasyonunun 1 mmol/L (3.1 mg/dl)'ye düşebileceğini ve magnezyum konsantrasyonunun da hafif yükselerek 0.85-1.25 mmol/L (2.04-3.0 mg/dl)'ye yükselebileceğini bildirmektedirler. Ayrıca bu araştırmacılar (1), hipokalsemili sığırlarda hafif bir hepatik lipidosisin bulunabileceğini bildirmektedirler.

Nonparturient hipokalsemi'de hipofosfotemi ve hipermağnezemiden ziyade daha çok hiperfosfotemi ve hipomagnezemi bulunur. Hipomagnezemiye, büyük bir olasılıkla Mg⁺⁺'un idrar ile ekskresyonunun artması sebep olur (68,82).

Hipokalsemi sırasında, kan glikoz konsantrasyonu normal ya da biraz artmış olabilir. Hiperglisemiye, strese bağlı glikokortikoid sekresyonunun ve dolayısıyla glikogenezisin artması sebep olabilir. Ayrıca kalsiyum yetersizliği sonucu insülin salınımı da bozulur ve bu kan glikoz konsantrasyonunun artmasına yardımcı olur (68).

Vucut sıvılarının asit-baz balansı önemlidir. Çünkü enzimler tarafından kontrol edilen vucuttaki bir çok kimyasal reaksiyon, pH'daki değişiklikler ile, enzimleri ve diğer kritik reaktif grupları etkileyerek, metabolik reaksiyonlarda, biyolojik membranlarda ve membran transport sistemlerinde değişikliklere sebep olur. Kan asit-baz durumu hakkındaki detaylı çalışmalar son 15 yılda yoğunluk kazanmıştır (21). Normal metabolik reaksiyonlar, pH'daki değişiklikler ile bozulur. Sığırların bir çok hastalığında asit-baz balansında ciddi bozukluklar meydana gelir. Asit- baz balansı, primer olarak kandaki bikarbonat ve karbonik asit oranına bağlıdır. Karbonik asit düzeyi respirasyon ile, bikarbonat konsantrasyonu ise böbrekler tarafından kontrol

edilir. Yetersiz ventilasyon, karbonik asit miktarında artışa ve dolayısıyla asidozise, yüksek sıcaklık ve havanın aşırı rutubetli olması ise, akciğerlerde hiperventilasyona ve kandan karbonik asidin aşırı miktarda atılımına sebep olarak alkalozise neden olur. Gerçek olarak asit-baz balansı, kan pH'sı, kısmi karbondioksit basıncı ve plazma bikarbonat konsantrasyonunun belirlenmesi ile değerlendirilir. Bu bilgi, asidosis ve alkolozisin tespiti için esas teşkil eder. Serum albumin düzeyi düşük hayvanlar, hipokalsemi bulguları göstermeksizin düşük TCa^{++} düzeyine sahip olabilirler. Alkolosiz, kalsiyumun albuminlere bağlanmasını artırır ve ICa^{++} konsantrasyonunun düşmesine sebep olabilir. Bu sebeple, gastro-intestinal sistem obstruksiyonlarında, sığırlar hipokalsemi bulguları gösterirken, serum TCa^{++} konsantrasyonları normal olabilir. Kan pH'sının düştüğü asidoziste, proteinlerle kompleks bağlı olan kalsiyumun ayrılması ve kemiklerdeki fosfatın kemik iliğine geçerek çökmesi ile kemiklerdeki kalsiyum daha kolay mobilize olur ve dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonunun artmasına neden olur. Bu sebeple ICa^{++} konsantrasyonunun belir lenmesi ve normalize kalsiyumun hesaplanması, sığırların metabolik durumlarının değerlendirilmesinde daha gerçekçi sonuç verir (21,66,82,84,92).

Barzanji ve ark(10), gebe olmayan sığır ve koyunlarda deneysel olarak oluşturdukları hipokalsemide, kan pH, kan PCO_2 , plazma HCO_3^- , plazma BE ve kan hemoglobin konsantrasyonunda önemli ölçüde artma, kan PO_2 konsantrasyonunda ise önemli ölçüde azalma tespit ettiklerini bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar (10), kan PO_2 'daki azalmanın sebebinin, hipokalsemi sırasında periferel dokulara oksijen girişinin azalması ile ilgili olabileceğini bildirmektedirler.

Aslan ve ark (3), sağlıklı sığırların doğumdan önce, doğum günü ve doğumdan sonra kan pH, plazma HCO_3^- , kan PCO_2 , kan PO_2 ve plazma BE değerlerinde istatistiki açıdan önemli olmayan değişikliklerin olduğunu ve doğum günü bu değerleri sırasıyla 7.40 ± 0.01 , 26.02 ± 0.70 mmol/L, 43.70 ± 1.35 mmHg, 32.52 ± 1.84 mmHg ve 2.45 ± 0.80 mmol/L olarak tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Tasker (92), normal sığırlarda bikarbonat konsantrasyonunu 20-30 mEq/L olarak bildirmektedir.

2.1.6. Teşhis

Doğum ile ilişkisi ve tipik klinik semptomlar göstermesi ile çok kolay tanınan bir hastalıktır. Doğum felcinin teşhisinde laboratuvar bulgularına pek baş vurulmaz ya da gerekli görülmez. Hayvanın tedaviye cevap vermesi yani tedaviden teşhise en sık kullanılan teşhis metodudur.

Doğum felcinin 2. yada 3. dönemlerinin ayırıcı teşhisinde perakut toksik enfeksiyonlar, obturator paraliz, koliform mastitis, gangrenoz mastitis, koliform metritis, karaciğer yağlanması, hipomagnezemi, diffuz peritonitis yada aspirasyon pnömonisine dikkat edilmelidir. Toksik durumlar, bilinç kaybı gibi durumlara sebep olur ve hipokalsemiden ayrılması en zordur. Bu bozukluklar, hipokalsemiyle beraber aynı anda da meydana gelebilir (1,67,82).

2.1.7. Komplikasyonlar

Hipokalsemik sığırlarda, kan kalsiyum seviyesindeki düşmeden dolayı, uterus düz kaslarında kontraksiyonlar yetersiz olabilir ve doğum tam zamanında gözlenmeyebilir. Retensiyon sekondinarumun insidansında artma gözlenebilir. Eğer laktasyondaki ineklerde sub klinik olarak hipokalsemi devam ediyorsa, abomasum düz kaslarının direk etkilenmesi sonucu abomasum deplasmanları oluşabilir. Doğum felcinde, hayvanların uzun süre yerde yatmaları, travma, yaralanmalar ve buna bağlı olarak kontaminasyon sonucu mastitis riski artar (67,68). Barzanji ve ark(11), klinik ve subklinik hipokalsemi vakalarında, myokardial fonksiyonların bozulduğu ve tedavinin gecikmesi halinde bozulan dolaşım fonksiyonlarının metabolik değişikliklere sebep olacağını, ve hayvanları Downer cow sendromuna predispoze edeceğini bildirmektedirler. Hayvanları ayağa kaldırma çabaları sırasında kaslarda kopmalar,

kemik kırıkları, koksa-femoral çıkıklar, simfizis pelvis kırıkları ve daha başka komplikasyonlar meydana gelebilir (7,14,67).

2.1.8. Tedavi

Doğum felcinden dolayı yatan hayvanların %45-72'si tek bir tedaviden sonra, %25-50'si en az iki tedaviden sonra ayağa kalkarlar. Hayvanların %3-5'i tedaviye hiç cevap vermezler(106).

Tedaviye, eğer hayvan yan pozisyonda yatıyorsa göğüs üzerine getirilerek başlanır. Aksi takdirde regurgitasyon ve solunum güçlüğü şekillenebilir. Hipokalseminin ilk döneminde yapılan tedavi ile çok iyi sonuç alınabilir, fakat hastalığı bu dönemde yakalamak son derecede zayıf bir ihtimaldir. Çünkü hipokalseminin ilk dönemi çok hızlı seyrederek ve bu devre gözden kaçabilir. Flacid paralizden yatan hayvanların kaslarında hızlı bir şekilde hasarlar şekillenir (işemik muskuler nekroz). Bu durumdaki hayvanlar doğru bir şekilde tedavi edildiği zaman kendiliğinden ayağa kalkabilirler. Böyle hayvanlarda tedaviye hemen başlanılmadığı takdirde kendi kendilerine kalkma çabaları sonucunda kaslarda hasarlar şekillenebilir. Doğum felçli hayvanların çoğu tedaviye iyi cevap verir, fakat hayvanlar tedavi edilmezlerse %75 ölümle sonuçlanabilir.

Doğum felcinde, tedaviye intravenöz olarak kalsiyum tuzları vererek başlanır. Doğum felci vakalarında, gerekli kalsiyum tuzlarının tam dozu belirlenemez, çünkü verilecek kalsiyum miktarına hastanın başında karar verilmelidir. Orta cüsseli bir hayvan için minimal doz olarak 4-5 gr kalsiyumun IV olarak verilmesi yeterli olmasına rağmen, bazen 10-12 gr kalsiyumun IV olarak verilmesi de gerekebilir. Hayvanlara gerek görülürse bu dozun yarısı kadar kalsiyum deri altı veya kas içi olarak ta verilebilir. Miettinen (63), buzağılamadan önce aşırı beslenen ve yağlanan hayvanlarda mineral metabolizmasının hormonal regülasyonunun bozulduğunu ve bu hayvanlarda şekillenen hipokalseminin tedavisinde IV olarak verilen 9 gr kalsiyumun yetersiz kaldığını bildirmektedir. Hipokalsemili hayvanlar kalsiyum tedavisine genellikle hızlı

bir şekilde cevap verirler. İntravenöz kalsiyum tedavisinden sonra hayvanların mental ve kardiyak fonksiyonlarında düzelme görülür. Hayvanlarda düzelen kas fonksiyonları ruktus, idrar ve defekasyona neden olur. Nöromuskuler fonksiyonların normale dönmesi sonucu kaslarda seğirmeler başlar. Kalsiyum tuzları hayvanlarda taşikardi, aritmi ve bradikardi gibi kardiyotoksik etkilere neden olabilir. Tedaviden önce atropin ve kalsiyum kanal blokörleri uygulanarak oluşabilecek aritmiler önenebilir (12). Hayvanlar tedavi sırasında toksik belirtiler gösterirlerse, infüzyona derhal son verilmelidir ve bunun yerine subkutan uygulama yapılmalıdır. Tedavide glikoz ve magnezyum ilavelerine gerek yoktur, çünkü bunlar klasik doğum felcinin şiddetini artırabilir. Tedaviye eklenen Mg^{++} daha çok nonparturient hipokalsemi durumlarında faydalıdır. Magnezyum, hipermagnezemi bulunan doğum felcinde kontrendikedir. Hipokalseminin tedavisinde fosfor ilavesi faydalıdır. Tonik ve restoratif etkili fosfor preparatları kalsiyum uygulamalarının etkinliğini artırır ve nükslerin önlenmesine yardımcı olur. Bununla birlikte fosfor verilmesi dahi kan kalsiyumu normale döndüğünde hipofosfotemi kendi kendini restore edebilir. Doğum felcinde genellikle serum potasyum konsantrasyonu normaldir ve dışardan potasyum verilmesine gerek yoktur (7,14,82).

2.1.9. Prognoz

Komplike olmamış vakalar, hipokalsemi tedavisine çok iyi cevap verirler. Böyle hayvanların %60'ı ilk tedaviyi takiben hemen ayağa kalkarlar, %15'i tedaviyi takiben 2 saat içinde, %10'u 24 saatten sonra ayağa kalkarlar ve geriye kalan %15'i ya ölür ya da daha sonra kalkar (68). Kılıçoğlu ve ark (50), yaptıkları bir çalışmada, hipokalsemiden dolayı yatan hayvanların tedaviden sonra %74.07'sinin yardımsız kendiliğinden ayağa kalktıklarını, %25.93'ünün ise tedaviden hemen sonra kalkamadıklarını, fakat bir kaç saat sonra kalkabildiklerini, hayvanların hiç birisinde ikinci bir tedavi gerekmediğini ve herhangi bir komplikasyona rastlamadıklarını bildirmektedirler.

2.1.10. Korunma

Kurudaki sütçü sığırların rasyonlarındaki kalsiyum ve fosfor miktarlarının uygun bir şekilde kontrolü, doğum felcinin insidansını azaltmada en etkili metottur. Yüksek miktarlarda kalsiyum içeren diyetlerle beslenen sığırlarda, doğum felcinin insidansının arttığı bildirilmektedir (7,14,68,82). Kalsiyumun yemlerle fazla alınmasının kemiklerdeki kalsiyum resorpsiyon mekanizmalarını baskıladığı, böylece hayvanları doğumdan sonra hipokalsemiden korumadan ziyade hipokalsemiye sebep olacağı bildirilmektedir (58,81,82). Barnoin (9), Fransadaki sütçü sığırlarda yaptığı bir çalışmada, hayvanların fazla yeşil yem ile beslenmesinin (Nitrojenden dolayı) ve kuru periyotta yemlere fazla kalsiyum ve fosfor ilavesinin doğum felcinin insidansını artırdığını bildirmektedir. Kuru periyotta düşük kalsiyum içeren yemlerle besleme, laktasyonun başlangıcında ani kalsiyum ihtiyacına bağlı olarak aktif kalsiyum absorpsiyonunu ve kemiklerde Ca^{++} mobilizasyonunu sınırlar. Kurudaki sığır yemlerinde 20 gr'dan daha az Ca^{++} bulunması, hayvanların doğum felcinden korunmasında hemen hemen % 100 etkilidir. Bu düşük Ca^{++} içeren rasyona takriben doğumdan bir hafta önce başlanılmalı ve doğuma kadar devam edilmelidir. Aksi takdirde kemiklerden aşırı Ca^{++} kaybı meydana gelir. Bu sebeple kuru periyod boyunca 80-100 gr/gün'den daha az Ca^{++} verilmesi tavsiye edilmektedir (82). Van-de Braak A.E. ve ark (40), doğumdan önceki 2 ay süresince 41 sütçü sığırı düşük (13g/gün) ve yüksek (83.5g/gün) kalsiyumlu yemlerle beslemişler ve bu yemlerin doğuma yakın zamanda Ca^{++} mobilizasyon oranına etkisini incelemişlerdir. Yüksek Ca^{++} 'lu yemle beslenen sığırların yaşlılarında plazma Ca^{++} konsantrasyonunda bir azalma görülmesine rağmen, hipokalsemi bulguları göstermediklerini bildirmektedirler. Van-de Braak A.E.ve ark (99), yaptıkları başka bir deneysel çalışmada, kuru periyod sırasında verilen rasyonun kalsiyum düzeyinin, doğumdan önceki 12-36 saate kadar plazma Ca^{++} , P^{+} ve Mg^{++} değerlerinde değişikliğe yol açmadığını, fakat bundan sonraki dönemde hayvanların plazma Ca^{++} değerlerinde azalma meydana geldiğini ve azalmanın yüksek Ca^{++} verilen grupta daha şiddetli

olduğunu bildirmektedirler. Bu araştırcılar (99), doğum günü plazma Mg^{++} konsantrasyonunda artma ve P^+ konsantrasyonunda ise azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Yemlerde fosfor miktarının 35 gr/gün'den az bulunmasının, Ca^{++} ve P^+ 'un intestinal absorpsiyonunda etkili olan 1.25-(OH) $_2$ D'nin barsaklara bağlanmasında etkili olduğu bildirilmektedir (82). Yemlerde özellikle fosforun yüksek olması 1.25-(OH) $_2$ -D $_3$ 'n sentezini inhibe eder. Böylece kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonu engellenir ve kemiklerde mobilizasyon azalır (46).

Sodyum ve potasyum katyonlarına göre, nispeten yüksek klor ve kükürt anyonları içeren yemlerin doğum felcinden korunmada etkili olduğu bildirilmektedir (68). Oetzel(69), yemdeki kükürt konsantrasyonun artırılması ile doğum felci insidansının büyük ölçüde azaltılabileceğini bildirmektedir. Gaynor ve ark (27), anyon miktarının fazla olduğu yemlerle beslenen sığırlarda plazma Ca^{++} konsantrasyonunun, katyon miktarı fazla olan yemlerle beslenen hayvanlara göre daha yüksek olduğunu ve anyonik yemlerle beslenen sığırlarda doğum felci insidansının daha az olduğunu bildirmektedirler. Goff ve ark (32), sodyum ilaveli katyonik diyetle beslenen 23 Jersey sığırın 6'sında hipokalseminin geliştiğini, klor ilaveli anyonik diyetle beslenen 24 Jersey sığırın ise sadece birinde hipokalseminin geliştiğini bildirmektedirler. Aynı araştırcılar (32), doğum zamanı her iki grubun da plazma Ca^{++} konsantrasyonlarının normal limitin altında olduğunu, anyonik diyetlerle beslenenlerde 6.99 mg/dl olurken, katyonik diyetlerle beslenenlerde 5.98 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Reinhard ve ark (73), 8000 mEq/l' den daha az anyon balanslı yemleri tavsiye etmektedirler.

Vitamin D $_3$ ve onun metabolitlerinin kullanılmasının doğum felcinin insidansını azalttığı bildirilmektedir (7,55,82). Vitamin D $_3$ 'n doğumdan bir hafta önce kullanılması tavsiye edilmektedir. Aksi taktirde Vit.D'nin uzun süre kullanılması ya da yanlış zamanda kullanılması zararlı olabilir (15). Julien ve ark (46) nceden doğum felci geçirmiş ve bu hastalığa hiç yakalanmamış sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tüm sığırlara doğumdan tahmini bir hafta önce 10 milyon ünite vit-D $_3$ enjeksiyonları yaptıklarını ve enjeksiyondan sonra önceden hastalığı geçirmiş sığırlarda

hipokalsemi'nin insidansının önemli oranda azaldığını, önceden hastalığa yakalanmayanlarda ise her hangi bir bulguya neden olmadığını bildirmektedirler. Hollanda da yapılan bir çalışmada (15), daha önce hipokalsemi geçirmiş sığırların %70'inde 6.000.000 İU vit-D3 enjeksiyonunun hayvanları hastalıktan koruduğu bildirilmektedir. Bunun aksine, bir kısım araştırmacılar (68) ise, Vit D'nin hipokalsemiden korunmada etkisinin bilinmediğini, hatta Amerika'da kullanılmasının tavsiye edilmediğini bildirmektedir.

Sığır PTH enjeksiyonları da doğum felcinden korunma amacıyla uygulanabilmektedir. Goff ve ark (31) 10 adet Holstein sığırı yüksek Ca^{++} içeren diyetle besleyip, bu sığırlardan 5'ine doğumdan yaklaşık 16 gün önce günde 3 kez intramuskuler olarak sentetik sığır PTH enjeksiyonları yapmışlar, diğer 5'ine ise kontrol grubu olarak hiç bir şey uygulamamışlar, kontrol grubu sığırlardan 1'inde hipokalseminin geliştiğini ve tedavi gerektiğini, PTH enjeksiyonu yapılan sığırların hiç birinde hipokalseminin gelişmediğini bildirmektedirler. Ayrıca doğumdan sonraki ilk 24 saatte PTH uygulanan sığırlarda plazma kalsiyum konsantrasyonunun (11.1 ± 0.9 mg/100mL), kontrol grubundan (5.7 ± 0.5 mg/100mL) daha yüksek olduğunu, bu sebeple PTH'un hipokalseminin insidansını azalttığını bildirmektedirler.

Diğer bir çalışmada (15), Ca^{++} ve Mg^{++} 'un İV enjeksiyonlarını takiben 10-30 dakika içinde oral kalsiyum tuzları uygulamasının, hayvanları nökslerden koruduğu ve bu solusyonların daha sonra pratikte çok sık kullanılmaya başlanıldığı bildirilmektedir. Fakat Jrgensen ve ark (45) tarafından yapılan bir çalışmada, bu oral solusyonlardan bazılarının rumen, retikulum ve abomazum epitellerinde yangıya sebep oldukları tespit edilmiştir.

Buzağılamadan hemen sonra profilaktik amaçla Ca-glikonatin intravenöz veya subkutan olarak kullanılması, ekonomik olmadığından ve zaman kaybına neden olmasından dolayı tavsiye edilmemektedir (68).

2.2. Karaciğer Yağlanması

Süt verimi yüksek ineklerde, kuru dönem ya da doğumdan sonraki ilk iki ay içinde enerji yönünden dengesiz beslenen hayvanların, enerji ihtiyaçlarını vücudun yağ rezervlerinden karşılaması sonucu çok fazla miktarda depo yağın serbest hale geçerek, karaciğer parankim hücrelerinde yaygın olarak birikmesi olayına Karaciğer yağlanması (Fat cow sendrom; fatty liver) denir (6,35,38,44,56,57,78). Pek çok ülkede mevcut olan bu hastalığın (76,95), son yıllarda yapılan çalışmalarla (4,5,64,65) ülkemizde de görüldüğü bildirilmiştir. Hepatik hücrelerde geniş miktarlarda trigliserit biriktiği zaman karaciğerin metabolik gücünde ve lipoproteinlerin salınımında azalma meydana gelir. Karaciğerde biriken lipidlerin büyük kısmını trigliseritler oluşturur ve bunlar, yaygın olarak hepatositlerde birikirler. Hepatositlerin büyük kısmı etkilendiği zaman detoksifikasyon, protein sentezi, hepatik retikulo-endotelial sistem ve glikoneogenezis fonksiyonları bozulur (75,78).

2.2.1. Etiyopatogenez

2.2.1.1. Lipid metabolizması

Lipidler organizmada hem yapı hem de fonksiyonları bakımından oldukça önemli bir yer tutarlar. Lipidler, yağ dokularında % 90 gibi bir oranda bulunurken, diğer dokularda % 1- 10 arasında bulunmaktadır. Lipidler genel olarak suda erimeyen, yağ asitlerinin esterleri veya esterleşme kabiliyetleri olan maddelerdir (22,93).

Lipidlerin emilebilmeleri için, sindirim sisteminde kendilerini meydana getiren elemanlara ayrılırlar. Bu ayrılma ester bağlarının hidrolizi sonucu meydana gelir. Lipidlerin sindirimi, mono gastrik türlerde ince barsaklarda başlar ve biter. Fakat ruminantlardaki intestinal lipid absorpsiyonu, mono gastrik türlerden farklıdır. Jejunum uzun zincirli yağ asitlerinin başlıca absorbe edildiği barsak segmentidir. Kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs), karbonhidratların mikrobiyal sindiriminin sonucu olarak rumen ve retikulumda üretilir. Bunların da büyük kısmı ön midelerde ve kolonlarda absorbe edilir. Barsaklarda lipid sindiriminde rol oynayan faktörlerden bir tanesi de

safrasıdır. safra salgısı barsak pH'sının alkali olmasını sağladığı gibi, bu salgı içerisinde bulunan safra asit ve tuzları yağların yüzey gerilimlerini düşürerek büyük yağ damlacıklarının küçük zerrecikler halinde dağılmalarını da sağlarlar. Barsak pH'sının alkali olmasını sağlayan bir diğer faktör de pankreas salgısıdır. Hem protein, hem de lipid sindiriminde rol oynayan enzimler, alkali pH'da aktif hale geçebilmektedir (78,83,94).

Gıdalarla alınan lipidler içerisinde en fazla trigliseritler (nötral yağlar) bulunur. Pankreastan salınan lipaz enzimi trigliseritlerdeki yağ asitlerini hidrolize ederek gliserolden ayırmaktadır. Lipaz enzimi pankreastan salındığı anda aktif değildir, ancak safra tuzları, bazı protein ve aminoasitler ve Ca^{++} tarafından aktif hale geçirilir. Bu enzim, pH'nın 7.5-8.5 olduğu durumlarda en yüksek aktivite gösterir. Fosfolipidlerin sindiriminde rol oynayan enzim ise fosfolipaz enzimidir. Bu enzimin etkisi ile gliserolün 3.bağındaki fosfat ester bağı kopartılır ve geriye 1,2-digliserid kalır, daha sonra bu yapı lipaz enziminin etkisine uğrar. Gıdalarda bulunan kolesterolün sindiriminde ise kolesterol esterazı adı verilen bir enzim sorumludur. Kolesterol, gıdalarda kolesterol esteri halinde bulunmaktadır ve bu yapı pankreastan salınan kolesterol esterazının etkisi ile hidrolize edilerek serbest hale geçer(94).

Sindirim sonucunda, monogliseritler, yağ asitleri, kolesterol, gliserol ve az miktarlardaki digliseritler ve trigliseritler safra asit ve tuzlarıyla beraber emülsiyon halinde bulunur. Bu emülsiyon içerisindeki maddeler ince barsak villileri vasıtasıyla mukoza hücrelerine alınırlar. Barsak hücreleri içerisine giren gliserol ve yağ asitlerinden tekrar trigliserit ve fosfolipidler sentezlenmektedir (22).

On karbondan küçük yağ asitleri ve bunların esterleri kan dolaşımına vena porta yoluyla geçerken, karbon sayısı 12'nin üzerinde olan yağ asitleri ve bunların esterleri lenf yolu ile kan dolaşımına geçmektedir. Trigliseritler, fosfolipidler, yağ asitleri ve kolesterol suda çözünemediklerinden dolayı kan dolaşımına bu halleri ile verilemezler. Bunların kan dolaşımında kolayca taşınabilmeleri için lipoprotein adı verilen maddelere ihtiyaç vardır. Lipoproteinler, dansitelerine göre değişik sınıflara

ayrılırlar; yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar. Pilomikronlar; barsaklardan hücrelere eksojen lipitlerin transportunda, VLDL; endojen lipitlerin karaciğerden hücrelere transportunda, LDL; VLDL'den yapılır ve kolesterolün hücrelere transportunda görevlidir. HDL; kolesterolün hücrelerden karaciğere transportunda gereklidir (111).

Barsak hücrelerinde şekillenen lipoproteinler şilomikronlardır. Bu şilomikronlar içerisinde trigliseritler, fosfolipidler, az miktarlarda yağ asitleri ve kolesterol bulunur. Kana geçen şilomikronlar taşıdıkları lipidlerin büyük kısmını yağ dokularına verirler. Geriye kalan kısım karaciğer ve karaciğer haricindeki doku ve organlara verilir. Karaciğerde lipoprotein lipazı olmadığından dolayı, şilomikronlardaki lipidlerin büyük kısmı yağ dokularınca alınmaktadır. Bu dokularda bulunan şilomikron lipazı, şilomikronlardaki trigliseritlerin % 90'nını hidrolize eder. Pilomikronlardaki trigliseritlerin büyük kısmının alınmasından sonra, karaciğer tarafından kolayca işlenebilecek bir yapı kalır ve buna remnant adı verilir (94).

Pilomikronlardan alınan yağ asitleri, yağ hücrelerinde gliserol-3 fosfat ile esterleştirilerek trigliseritlere çevrilirler ve bu şekilde depo edilirler.

Yağ hücrelerinde trigliserit biçiminde depo edilen yağ asitleri, vücudun enerji ihtiyacının arttığı durumlarda hidrolize edilir ve yağ asitleri kan dolaşımına verilir. Hidroliz sonucu açığa çıkan gliserol ise direk olarak kan dolaşımına verilir ve kan dolaşımından karaciğere gelerek glikoz sentezinde kullanılır. Yağ asitleri, suda çözünemediklerinden dolayı albuminlere bağlanarak kan dolaşımında taşınır ve karaciğere gelerek Asetil Co-A'lara çevrilirler ve enerji elde edilmesinde kullanılırlar (94).

Yeterli ya da ihtiyacın üzerinde karbonhidrat alınımında, karaciğer hücrelerinde glikozdan glikojen sentezi yanında yağ asitleri sentezi de yapılmaktadır. Vucutta karbonhidratların sentezi sınırlı olduğu halde, yağların depolanması sınırlı değildir ve bu sebepten şişmanlığın sınırı yoktur. Karaciğerde gerek

karbonhidratlardan sentezlenen, gerekse şilomikronlardan alınan yağ asitleri, esterleştirilerek trigliseritlere çevrilir. Ruminantlarda, karaciğerde yağ asitlerinin sentezi olmaz. Bu sebeple, sığırların karaciğerlerindeki yağ birikiminin orijini adipoz dokudur. Karaciğerde sentezlenerek kan dolaşımına verilen lipoproteinlerdeki trigliseritler yağ depolarına taşınır ve orada depolanır. Hayvanlarda serum yağ asidi konsantrasyonu yükseldiği zaman, karaciğerde lipoprotein sentezi artmadığı ya da azaldığı zaman karaciğer yağlanması meydana gelir. Ruminantlarda hepatik trigliserit sentezinin arttığı sırada, lipoprotein sentezindeki azalmanın sebebi bilinmemektedir (38,94).

2.2.1.2. Lipid metabolizmasının hormonal regülasyonu

İnsülin, yağ metabolizmasında substrat akışının en önemli hormonal mediatörüdür. Yağ hücrelerinin sitoplazmalarında Acetyl CoA üretimini artırarak lipogenesisi hızlandırır. Mitokondrilerde pürivat dehidrogenaz'ın defosforilasyonunu kamçılıyarak asetil CoA'nın yapılmasını artırır (78).

FFA metabolizması İnsülin-Glukagon bihormonal sistemi ile kontrol edilir. Trigliseritlerin sentezi insülin ile sitümüle edilir. Fakat karaciğerde glikoz üretimi ve adipoz dokulardan yağ asitlerinin salınımı, bu hormon tarafından inhibe edilir. Bununla birlikte sığırlarda insüline resistans meydana gelebilir. Bu durumda insülin konsantrasyonu artsa dahi adipoz dokulardan serbest yağ asitlerinin salınımı devam eder. Eğer bunlara ilave olarak kateşolamin aktivitesi de artarsa, FFA ve glikoz konsantrasyonlarının her ikisinin konsantrasyonları yükselir ve trigliserit sentezi sitümüle edilir (78).

Adipoz dokuların trigliserit depolarından lipidlerin mobilizasyonu, karbonhidratların vücudun bazal enerji ihtiyacını karşılamada yetersiz kaldığı ya da vücudun enerji ihtiyacının arttığı durumlarda meydana gelir. Acil durumlarda sympathoadrenal sistem aktive olarak lipolizise sebep olur. Kateşolaminler (Epinefrin ve Norepinefrin), cAMP'nin şekillenmesini artırır ve lipolizisi aktive eder. Glucagon,

adrenokortikotropin (ACTH), somatotropik hormon(STH) ve büyüme hormonu da benzer etkilere sahiptir. Oysa insülin, aksi etkiye sahiptir, cAMP'nin şekillenmesini önler ve lipolizise engel olur. İnsülin yokluğunda serbest yağ asitlerinin belirgin mobilizasyonu olur (78).

Soğuk stresi sympathoadrenal sitümülyasyona neden olur ve lipolizisi artırır. Ağır eksersiz, yorgunluk, korku, endişe, ya da huzursuzluk gibi olaylar, epinefrin ve norepinefrin salımında artmaya neden olabilir ve kan dolaşımı içine serbest yağ asitlerinin salımını artırır. Wadhwa ve ark (107), uzun süre yerde yatan hayvanların karaciğerlerine lipid akümülyasyonu olduğunu bildir mektedirler.

2.2.1.3. Karaciğer yağlanması nedenleri

Vucudun ihtiyacını karşılayacak derecede yeterli karbonhidrat verilirse, enerji için trigliseritlerin (TG) kullanılması deprese edilir. Karbonhidratlar, yağlara göre tercihen kullanılırlar. Adipoz dokularda TG'ler ve FFA'lar dengededirler. Karbonhidratların yetersiz kaldığı durumlarda TG ve FFA dengesi FFA formasyonu yönünde değişir. Bu adipoz dokulardan TG'lerin mobilizasyonuna yol açar ve enerji elde edilmesi için karbonhidratların yerine FFA'ların kullanılmasını artırır.

Karaciğer yağlanması, yüksek enerji ihtiyacı olan hayvanlarda görülür. Yurdumuzda, Aştı ve ark (5) tarafından yapılan bir araştırmada, hastalığın doğumdan sonraki ilk iki hafta içerisinde üstün verimli süt ineklerinde görüldüğü, halk elindeki hayvanlarda, bu sendromun daha şiddetli seyrettiği, bakım ve beslemenin iyi olduğu Devlet işletmelerinde ise nispeten hafif seyrettiği ortaya konmuştur. Kuruda kalma devresinde, enerji değeri çok yüksek yemlerle beslenerek yağlanan ve semiren ineklerde, karaciğerde geniş yağ metamorfozsisinden dolayı postparturient hastalıklar daha çok görülür (42,57,95). Higgins ve ark (41), Karaciğer yağlanmasının sürü problemi olduğu işletmelerde doğum felci'nin insidansının %30-40 olduğunu bildirmektedirler. Kuruda kalma devresinde yeterli kaba yem verilmeyip hububat ve yağlı tohum küspeleri bakımından zengin rasyon ile besleme, karaciğeri yağ

dejenerasyonu bakımından predispose hale getirir. Doğumu takip eden günlerde hayvanın enerji ihtiyacının yükselmesi; adipoz dokulardan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunun artmasına, yağ asitlerinin hepatik oksidasyonunun azalmasına ve trigliserit sekresyon mekanizmasının bozulmasına sebep olarak hepatik lipidozisin artmasına neden olur (7,56,76).

Aslan ve ark (3), sağlıklı sığırlarda yaptıkları bir çalışmada, doğum ve doğumdan sonraki 15. günler arasında serum fosfolipid ve trigliserit konsantrasyonlarının artan enerji ihtiyacına bağlı olarak kuru döneme göre istatistiksel olarak önemli olmayan ölçülerde yükseldiğini bildirmektedirler.

Ülkemizde, laktasyonun ilk üç ayı içinde bulunan ve farklı rasyonlarla beslenen iki grup inek üzerinde yürütülen bir çalışmada (110), serum kolesterol konsantrasyonunun istatistiksel olarak önemli bir değişiklik göstermediğini ve laktasyonun ilk ayı içinde ortalama 168.08 mg/dl, 2.ayda ortalama 206.67 mg/dl ve 3.ayda ortalama 197.87 mg/dl olarak, farklı bir rasyonla beslenen diğer bir grup sığırdaki ise, laktasyonun ilk ayı içinde ortalama serum kolesterol konsantrasyonunu 125.83 mg/dl, 2.ayda 156.72 mg/dl ve 3.ayda ise 161.32 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Aslan ve ark (3) sağlıklı sığırlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum kolesterol konsantrasyonunun kuru dönemden itibaren doğumdan sonraki 15. güne kadar istatistiki açıdan önemsiz değişiklikler gösterdiğini ve doğum günü ortalama 115.35 ± 6.74 mg/dl olarak tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Yüksek verimli sütçü sığırların uzun süre dengesiz beslenmesi ve aç bırakılması sonucunda hepatik lipidozisin geliştiği bildirilmektedir (28). Stevens ve ark (87), yiyecekleri kısıtlanan 6 sütçü sığırın serum FFA konsantrasyonunun önemli derecede arttığını, HCO₃ ve pH'da önemsiz azalmaların meydana geldiğini ve serum ICa konsantrasyonunun ise önemli bir değişiklik göstermediğini bildirmektedirler.

Kolin, karaciğerde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasına ve yağ asitlerinin karaciğerden yağ depolarına transportunu kolaylaştırır. Kolin ya da kapsadığı orotik asitin yemlerde yetersiz bulunması, hepatik lipidosise sebep olur.

Kolin, metil transfer reaksiyonlarında ve fosfolipid sentezinde gereklidir. Ayrıca asetilkolin sentezinde prekürsör olarak görev yapar. Yağlı periparturient sığırlarda karaciğer yağlanması şeklinlenmesinde, kolin yetersizliğinin oynadığı rolün daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmektedir (38,56,78).

Selenyum, A ve E vitamin yetersizliklerinin hepatik lipidosis üzerindeki rollerinin araştırılması hala güncelliğini korumaktadır (75). Hıdıroğlu ve Hartin (40), A ve E vitamin seviyeleri ile yağlı karaciğer sendromu arasındaki ilişki üzerine yaptıkları bir çalışmada, hasta ineklerde A ve E vitamin seviyelerinin normal sınırların altında olduğunu, şekillenen retensiyon olgularının buna bağlı olabileceğini ileri sürmektedirler. Nizamloğlu ve ark (65), yağlı karaciğer sendromlu ineklerde A ve E vitamin düzeylerinin düşük olduğunu, bunun da Retinol bağlayan protein sentezindeki yetersizlikten kaynaklanmış olabileceğini bildirmektedirler.

Deneysel olarak karbontetraklorür, etiyonin ve promisin verilerek hepatik lipidosis oluşturulabilir (78).

2.2.2. Klinik Bulgular

Bu sendromun en göze çarpan semptomu, buzağılamadan önce çok yağlı ve şişman olan hayvanın buzağılamadan sonra aşırı kondusyon kaybetmesidir. Bu sığırlarda periparturient ve postparturient hastalıkların insidansı artar ve enfeksiyöz hastalıklara karşı dayanıklılık azalır. Bu hastalıkta klinik bulgu olarak depresyon, anoreksi, ketonuri, süt üretiminin belirgin miktarda azalması, ilerleyen düşkünlük, zayıflık ve enfeksiyöz hastalıklarla beraber seyrediyorsa rektal ısının yüksek olması belirlenebilir. Bu hayvanlarda nadir olarak ta anlamsız bakışlar, baş ve boynun ekstensiyonu ve tremoru gibi sinirsel semptomlar görülür (7,38,109).

Karaciğer yağlanması çoğunlukla bir ya da daha fazla hastalıkla beraber seyreder. Genellikle beraber seyrettiği hastalıklar doğum felci, ketozis, abomasum deplasmanları, retensiyon sekundinarum, mastitis ve metritistir (5,35,39,56,64,72). Aslan ve ark(4), metritis ve mastitisli hayvanlarda hafif, retensiyon sekundinarumlu

hayvanlarda orta ve ketozis, hipokalsemi ve preventriküler indigesyonlu hayvanlarda ise şiddetli derecede karaciğer yağlanması tespit ettiklerini bildirmektedirler. McCormack (60), karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda immun cevabın yetersiz kaldığını, ineklerin enfeksiyonlara karşı aşılarla yeterli derecede korunamadığını ve başta enfeksiyonlar olmak üzere postpartum dönemde ortaya çıkan bir çok problemlere karşı hayvanları dirençsiz bıraktığını bildirmektedir. Roberts ve Reid (76), yağlı karaciğer sendromununun metabolik, enfeksiyöz ve reproduktif bozukluklar; özellikle ketozis, hipokalsemi, metritis, mastitis ve retensiyon sekundinarum gibi hastalıklarla beraber seyrettiğini ve bu hastalıklara karşı hayvanlarda predispozisyon oluşturduğunu bildirmektedirler. Brian ve ark (28), şiddetli hepatik lipidosi bulunan sığırlarda, aşırı kilo kaybı ve ölümün diğer sığırlara göre daha fazla olduğunu bildirmektedir. Aynı araştırmacılar (28), şiddetli hepatik lipidosisli sığırlardaki reproduktif performans ile sağlıklılar arasında önemli bir farkın olmadığını belirtmelerine karşılık, Reid ve ark (71) hafif ve orta derecede karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda, reproduktif performansta önemli fark bulunduğunu bildirmektedirler. Andrews ve ark (2) karaciğer yağlanması bulunan sığırların %23'ünde hipokalsemi şekillendiğini bildirmektedirler.

2.2.3. Klinik patoloji

Karaciğer yağlanması bulunan hayvanlarda, total lökosit sayısı 3000/mm³ün altında ve bant nötrofillerin sayısında ise artış vardır. Hemogloblin konsantrasyonu, çoğunlukla digestif sistemdeki su absorpsiyonunun bozulması ya da sıvı alımının azalmasından dolayı 13.0 g/dl'nin üzerine çıkar (56). Nizamlıoğlu ve ark (64), orta ve şiddetli karaciğer yağlanması bulunan hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, lenfosit oranlarının normalin altında olduğunu, monosit, nötrofil ve eosinofil oranlarının ise önemli bir değişme göstermediğini bildirmektedirler. Reid ve ark (72), yağlı sığırlarda total lökosit sayılarını daha düşük ve hematokrit değerini ise daha yüksek tespit etmişlerdir.

Karaciğer yağlanması kan glikoz düzeyi 40 mg/dl'nin altına düşer. Hastaların çoğunda ketonemi ve ketonuri mevcuttur. Fakat hayvanda doğum felci şekillenmişse glikoz 100 mg/dl'nin üzerindedir (56). Aştı ve ark (5) yaptıkları bir çalışmada, karaciğerde yağlanmaya bağlı olarak plazma FFA ve plazma AST aktivitesinin arttığını, plazma glikoz konsantrasyonunun ise azaldığını bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar (5), karaciğerlerinde ortalama %27.72 yağlanma bulunan sığırlarda, ortalama kan glikoz konsantrasyonunu 54.42 mg/dl, FFA konsantrasyonunu 1.98 mM/L ve AST aktivitesini 101.75 U/L olarak tespit etmişlerdir.

Aslan ve ark (4), postpartum dönem hastalıklarının karaciğer yağlanması ile ilgisi üzerinde yapmış oldukları çalışmada, yağlı karaciğer sendromlu ineklerde plazma glikoz düzeyinin önemli oranda azaldığını, plazma AST, T.lipid ve FFA konsantrasyonunda ise önemli oranda yükseldiğini bildirmektedirler. Araştırmacılar (4), ortalama % 22.3 yağlanma bulunan hipokalsemili hayvanlarda plazma glikoz miktarını 58.3 mg/dL, plazma AST aktivitesini 152.1 U/L, plazma T.Lipid miktarını 206.1 mg/dL ve plazma FFA miktarını 0.94 mM/L olarak tespit etmişlerdir.

West (108), buzağılamadan önce ortalama 17.8 ± 3.0 ve buzağılamadan sonra ortalama 26.7 ± 3.3 karaciğer yağlanması bulunan sığırlar ile gebe olmayan ve karaciğer yağlanması bulunmayan sığırlarda yaptığı bir çalışmada, buzağılamadan sonraki plazma AST konsantrasyonunun (37 IU/L), gebe olmayan sığırlardaki plazma AST konsantrasyonundan (22 IU/L) ve buzağılamadan önce ve sonraki plazma CPK konsantrasyonlarının da (sırasıyla 32 ve 38 IU/L), gebe olmayan sığırların plazma CPK konsantrasyonlarına (13 IU/L) göre önemli ölçüde yükseldiğini bildirmektedir. Aynı araştırmacı (108) doğumdan sonraki plazma AST konsantrasyonundaki yükselmenin sebebinin karaciğer yağlanması ile ilgili olmadığını, bu sırada CPK konsantrasyonunun da yükselmiş olmasından dolayı, doğum sırasında kaslarda meydana gelen hasarlara bağlı olabileceğini bildirmektedir. Avidar ve ark (6), Karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda serum AST (SGOT) ve ALT (SGPT)

konsantrasyonlarını sırasıyla 129 U/l ve 7.8 U/l, sağlıklı hayvanlarda ise sırasıyla 54 U/L ve 8.0 U/l olarak tespit etmişlerdir. Gröhn ve ark (34), yağ infiltrasyonunun yüzdesi ile karaciğer spesifik enzimleri arasında pozitif, plazma albumin ve total protein konsantrasyonu arasında ise negatif bir ilişki olduğunu bildirmektedirler.

Karaciğer yağlanmasında plazma trigliseritleri ve lipopro teinlerinde azalma meydana gelir (38,78). Karaciğer yağlanmasında serum trigliseritler 5 mg/100ml'nin altına düşebilirken, FFA 7 mg/100ml'nin üzerinde bulunabilir. Şiddetli karaciğer yağlanmasının sonucu olarak lipoprotein formasyonu ve yağ mobilizasyonu bozulur trigliseritler daha da düşer (56). Serum kolesterol konsantrasyonu ile karaciğer yağ konsantrasyonu ters orantılıdır. Şiddetli karaciğer yağlanmasında serum kolesterol düzeyi aşırı şekilde düşer. Serumdaki kolesterol lipoproteinlerin bir komponentidir. Şiddetli yağlanmalardaki serum kolesterol düzeylerinin düşmesi hepatik lipoprotein sekresyonunun azaldığını gösterir (38).

Karaciğer yağlanması bulunan hayvanlarda kan elektrolit değerleri genellikle normaldir ya da hafif değişiklik gösterir (56,75). Reid ve Roberts (72), yağlı karaciğer sendromunda saptadıkları düşük Mg^{++} seviyesinin kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu azalttığını, bunun doğum ve sonrası günlerde hipokalsemi olaylarının şekillenmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler.

2.2.4. Otopsi

Yağlı karaciğer sendromunda, karaciğer normalin üç dört katı büyümüş, gevrek kıvamda ve ikterik görünüştedir. Keskin kenarı kütleşmiş, böbreklerde büyüme ve dejenerasyon olabilir. Histopatolojik yoklamalarda, karaciğer parankim hücrelerinde ve böbrek epitel hücrelerinde, kalp, kas, adrenal bezler ve iskelet kas fiberlerinde diffus yağ infiltrasyonları görülür (2,7,35,44). West (109), Karaciğer yağlanması bulunan ve tedavide başarısız olunan 6 sığırın otopsisinde, karaciğerin genişlemiş, sarımsı renkte ve böbrek etrafında yağ birikintisinin bulunduğunu ve histolojik olarak da geniş yağ infiltrasyonları tespit ettiğini bildirmektedir.

2.2.5. Teşhis

Karaciğer yağlanması teşhisi genellikle zordur. Malesef çoğunun teşhisi ölümden sonra yapılır. Karaciğer yağlanması teşhisinde başlıca iki metod tavsiye edilmektedir. Bunlardan ilki sığırlarda çabuk, güvenli ve hayvanları çok az etkileyen lokal anestezi altında perkutan biopsi iğneleri ile alınan karaciğer örneklerindeki yağlanmanın kimyasal yada histolojik metodlardan birisi ile tayini, ikincisi ise kanın kimyasal analizidir (4,5,34,35,70).

Teşhiste faydalı laboratuvar bulguları olarak ketonuri, sulfobromphthalein (BSP) retensiyon zamanının uzaması, sorbitol dehidrogenase (SDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzim aktivitelerinin artması ve serum albumin, kolesterol, magnezyum, insülin düzeylerinin ve lökosit sayılarının düşmesi sayılabilir (35,70,75). Herdt (38), hepatoselüler enzimlerin serum aktivitelerinin karaciğer yağlanması için duyarlı indikatörler olmadığını, fakat serumda yaygın bir şekilde ölçülen AST aktivitesindeki yükselmenin, karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Kreatin fosfokinazın (CPK) belirlenmesi (75), AST'nin kaynağının belirlenmesinde faydalı olur. Bununla beraber, Roberts ve Reid (76), bu laboratuvar sonuçlarının hepatic lipidososis için zayıf bir gösterge olduğunu bildirmektedirler. Gaal ve ark (26), karaciğerdeki lipid artışının trigliserit artışı şeklinde olduğunu bu sebeple karaciğerdeki total lipidlerin ölçülmesi ile karaciğer yağlanması teşhisinin hatalı olacağını, çünkü total lipidlerin içine trigliseritlerin dışındaki lipidlerin de girdiğini bildirmektedir.

Teşhiste en güvenilir yöntemin, karaciğer biopsi örneklerinde yağ yüzdelerinin hesaplanması olduğu bildirilmektedir (34,35,38). Karaciğerde %20'nin üzerindeki yağlanmalar şiddetli, %10-20 arası orta şiddetli ve %10'un altındaki yağlanmalar ise hafif şiddetli karaciğer yağlanması olarak değerlendirilir (5,64). West (108), gebe ve laktasyonda olmayan sığırlar ile periparturient sütçü sığırların karaciğer fonksiyonlarındaki olası bir değişikliği tespit etmek amacıyla aldığı biyopsi örneklerinde gebe ve laktasyonda olmayan sığırlarda herhangi bir yağ infiltrasyonu gözlemediğini, periparturient sütçü sığırlarda ise sentrilobuler ve midzonal şekilde

yağlanma tespit etmiştir. Smart ve ark (85), karaciğer biopsisini takiben oluşabilecek komplikasyonların insidansının çok düşük olacağını, hayvanların biopsiden sonra hafif abdominal ağrı gösterebileceğini ve bunun da 1-2 gün içinde kendiliğinden iyileşeceğini bildirmektedirler. Yine bu araştırmacılar (85), serum AST konsantrasyonunun hepatositlerdeki yıkımdan dolayı hafif yükseldiğini ve bundan dolayı kan örneklerinin biyopsi işleminden önce alınmasını tavsiye etmektedirler.

2.2.6. *Tedavi*

Karaciğer yağlanması için güvenilir bir tedavi yöntemi günümüze dek geliştirilmemiştir. Tedavi programları adipoz dokularda yağ mobilizasyonunu azaltmaya yöneliktir. Bunun için intravenöz glikoz enjeksiyonları, glikoz prekürsörlerinin oral uygulaması, insülin preparatları ile uygun dozlarda niasin uygulandığında adipoz dokudan NEFA'nın salınımının azaltılabileceği bildirilmektedir (38). Lipotropik ajanların uygulanması ile hepatik lipoprotein sentezinin sitümüle edilebileceği, fakat sütçü sığırlarda karaciğer yağlanmasının tedavisinde kullanılabilecek etkili bir lipotropik ilacın hala mevcut olmadığı, tedavide sıklıkla kullanılan kolin ya da lesitin'in hastalığın bazı formlarında lipotropik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (7,38). Bazı araştırmacılar (35,38), kolin bakımından yetersiz yemlerle beslenen hayvanlarda, karaciğer yağlanmasının meydana geldiği bildirilmektedir. Fakat bazı araştırmacılara göre de (75), kolin'in kullanılması hala tartışma konusudur, bazı faydalı etkilerinin bildirilmesine rağmen insan hekimliğinde bu ilacın kullanılmasında tartışmalar ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte eğer kullanılacaksa da parenteral olarak verilmesi tavsiye edilmektedir. Çünkü oral yolla verilen kolin'in rumen florası tarafından yıkımlanacağı söylenmektedir (75).

Glukokortikoidler, ketozis tedavisini desteklemektedirler. Fakat hepatik lipodosis'in tedavisinde dikkatli düşünülerek verilmelidir. Çünkü glikokortikoidler insülin salınımını azaltır ve periferal dokular glikozdan gereği gibi faydalanamazlar. Ayrıca immun supresif etkilerinden dolayı da dikkatli kullanılmalıdır (7,75).

3. MATERYAL ve METOT

Araştırmanın materyalini, halk elinde bulunan 20 adet Holstein ve İsviçre Esmeri hipokalsemili sığır, kontrol grubunu ise Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsünde bulunan yeni doğum yapmış 10 baş sağlıklı İsviçre Esmeri sığır oluşturmaktadır.

Hasta hayvanların muayene ve tedavisi ile örneklerin alınması, serbest veteriner hekimlerin desteği ile mahalinde gerçekleştirildi. Hayvanların tümünün sistemik klinik muayeneleri yapıldıktan sonra, tekniğine uygun olarak her hayvandan tedavi öncesi ve tedavi sonrasında olmak üzere iki kez V. jugularis'ten 2 ml kan heparinli plastik enjektörlere ve 10 ml kan plastik tüplere alındı. Tüplere alınan kan pıhtılaştıktan sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlarda, AST, ALT, CPK, alkalin fosfataz (ALK-P) enzim aktiviteleri, TCa⁺⁺, P⁺, Mg⁺⁺, fosfolipid (F-LIP), trigliserit (TRIGL), kolesterol (KOLEST), total protein (TP) ve albumin (ALB) konsantrasyonları ticari hazır kitlerle otoanalizör cihazlarında * ölçüldü. Heparinli kan örnekleri 2-6 saat içerisinde kan gazları cihazında ** işlenerek kan pH, plazma HCO₃, plazma BE, kan PCO₂, kan PO₂, hemoglobün (Hb), hematokrit (Hct), plazma Na⁺, plazma K⁺ ve plazma lCa⁺⁺ konsantrasyonları belirlendi (37,89).

Norm Ca'un hesaplanmasında, Ballantine ve Herbein (8) tarafından bildirilen,

logCa7.4 = logCax - .24(7.4 - x) formülü kullanıldı.

x = örneğin pH'sı

Cax = örneğin lCa konsantrasyonu

Ca7.4 = pH 7.4'e göre düzeltilmiş lCa konsantrasyonu

* TECHNICON RA-XT

* AUTOLOADER III ELECTRO-NUCLEONICS

** CIBA-CORNING 288 Blood Gas System

Hasta hayvanlara tedavi amacıyla Calvet, Surcalse ve Calcium Fort ticari preparatları verildi.

Deneme grubu ve sağlıklı hayvanlardan karaciğer biyopsi örnekleri alınmadan önce karaciğer perküsyonu ile karaciğer bölgesi belirlendi. Karaciğer biyopsi örneğinin alınacağı küçük bir bölgenin tıraş ve dezenfeksiyonu yapıldıktan sonra lokal anestezi altında bir skalpel ucu ile deriye insizyon yapıldı ve perkutan biopsi iğnesi yardımıyla tekniğine uygun olarak numuneler alındı. Alınan biyopsi örnekleri, formol-kalsiyum tespit solusyonunda +4 °C'de ve karanlıkta 16 saat süreyle tespit edildi. Kriyostatta 12 µ kalınlığında alınan dondurma kesitleri Oil Red O ve Sudan Black boyaları ile boyandı. Objektif ve okuler mikrometre kullanılarak karaciğer epitel hücreleri içerisindeki yağların sitoplazmada kapladıkları alan $\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ cinsinden 1000'lik büyütme kullanılarak ışık mikroskobu yardımı ile ölçüldü (77) . Her biyopsi preparatında, tesadüfi olarak seçilen 5 değişik görüntü alanında yapılan ölçümden sonra elde edilen ortalama değer, o vakanın karaciğer yağlanma yüzdesi olarak kabul edildi. %10'un altında yağlanma görülen vakalar hafif, %10-20 arası orta ve %20'nin üzeri şiddetli karaciğer yağlanması olacak şekilde değerlendirildi (4).

Deneme grubundaki hayvanların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleriyle kontrol grubu arasındaki farklılığın önemini tespit etmek için Fisher'in F testi, gruplar arasındaki önemin tespiti için Duncen testi kullanıldı. Ayrıca deneme grubunun karaciğer yağlanma yüzdeleri ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon yapıldı (19).

4. BULGULAR

Klinik bulgulara göre doğum felci teşhisi, toplam 20 adet vakanın 3'ünde doğumdan 2-8 saat sonra, 2'sinde doğumdan 12 saat sonra, 5'inde doğumdan 24 saat sonra, 2'sinde doğumdan 36 saat sonra, 4'ünde doğumdan 48 saat sonra, 1'inde doğumdan 72 saat sonra, 1'inde doğumdan 20 gün sonra ve 2'sinde 9 aylık gebelik döneminde konuldu. Bu hayvanlarda belirlenen TCa konsantrasyonlarına göre hayvanların 2'sinde hastalığın birinci dönemde, 13'nde ikinci dönemde ve 5'nde de üçüncü dönemde olduğu tespit edildi. Hayvanların yaşlarının 3-10 yaş arasında olduğu ve süt verimlerinin yıllık 3500 ila 4500 kg arasında değiştiği öğrenildi.

Hasta sahiplerinden alınan anemnezde hayvanların bir gün öncesine kadar iştahlarının çok iyi olduğu, fakat daha sonra iştahlarının birden kaybolduğu, ürinyasyon ve defekasyonun durduğu öğrenildi. Hayvanlarda yapılan klinik muayenede, rumen hareketlerinin kaybolduğu, 1 tanesi hariç tümünün anal ve pupillar reflekslerinin kaybolduğu ve depressif halde oldukları tespit edildi. Hayvanların deri ısılarının genellikle düştüğü hissedildi.

Tedaviden önce, tedaviden sonra ve kontrol grubu hayvanlarda saptanan nabız, solunum ve rektal ısı ortalama değerleri ve bunların standart sapmaları tablo-1 de verildi.

Hasta hayvanların tedavi öncesi vucut ısıları, kontrol grubu hayvanların ve tedavi sonrası ölçülen vucut ısılarından önemli derecede düşüktü ($p<0.01$).

Hipokalsemili hayvanların tedavi öncesi nabız sayıları ortalamaları, kontrol grubu hayvanların nabız sayıları ortalamalarına göre önemsiz ölçüde düşük ($p>0.05$) iken, tedavi sonrası nabız sayıları ortalamalarına göre önemli ölçüde düşüktü ($p<0.01$).

Hipokalsemili hayvanların tedavi öncesi solunum sayıları ortalaması, tedavi sonrası solunum sayıları ortalaması ve kontrol grubu hayvanların solunum sayısı ortalamalarına göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$), fakat tedavi sonrası solunum

sayıları ortalaması kontrol grubu hayvanlarının solunum sayıları ortalamasından önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) tespit edildi.

Hipokalsemili hayvanlarda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu kan pH, PCO₂, PO₂ plazma HCO₃⁻, BE, konsantrasyon ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-2 ve grafik 1, 2, 3, 4, 5'de verildi.

Kontrol grubu ve hipokalsemili hayvanların tedavi öncesi kan pH ve plazma HCO₃⁻ ortalamaları, tedavi sonrası kan pH ve plazma HCO₃⁻ ortalamalarına göre önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) bulunurken, kan PO₂ ortalaması önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) bulundu. Tedavi sonrası kan PCO₂ ortalaması, kontrol grubu hayvanların kan PCO₂ ortalamasına göre önemli ölçüde yüksekti ($p<0.05$). Tedavi öncesi plazma BE ortalaması kontrol grubu hayvanların değerlerine göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) bulundu. Kalsiyum tedavisinden sonra BE değerinin daha da düştüğü belirlendi.

Deneme ve kontrol grubu hayvanların kan Hb, Hct, serum TCa⁺⁺, P⁺, Mg⁺⁺, plazma ICa⁺⁺, Norm Ca⁺⁺, Na⁺ ve K⁺ konsantrasyon ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-3 ve Grafik 6, 7, 8, 9, 10'da verildi.

Tedaviden önceki serum TCa⁺⁺, plazma ICa⁺⁺ ve Norm Ca⁺⁺ konsantrasyonları ortalaması, tedaviden sonra ve kontrol grubu hayvanların serum TCa⁺⁺, plazma ICa⁺⁺ ve Norm Ca⁺⁺ konsantrasyonları ortalamasından önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) iken, tedaviden sonraki serum TCa⁺⁺, plazma ICa⁺⁺ ve Norm Ca⁺⁺ konsantrasyonları ortalaması, kontrol grubu hayvanların serum TCa⁺⁺, plazma ICa⁺⁺ ve Norm Ca⁺⁺ konsantrasyonları ortalamalarına göre önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) olarak tespit edildi.

Hipokalsemili sığırların tedavilerinden önce ölçülen serum P⁺ konsantrasyonu ortalaması, tedaviden sonraki ve kontrol grubu sığırlarda ölçülen serum P⁺ konsantrasyonu ortalamasından önemli ölçüde düşüktü ($p<0.01$).

Hipokalsemili sığırların tedaviden önce ölçülen serum Mg^{++} konsantrasyonu ortalaması, kontrol grubu sığırlarda ölçülen serum Mg^{++} konsantrasyonu ortalamasından önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) idi.

Tedavi öncesi plazma Na^+ konsantrasyonu ortalaması, tedavi sonrası plazma Na^+ konsantrasyonu ortalamasına göre önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) olarak tespit edildi. Ayrıca karaciğer yağlanma yüzdesi ile plazma Na^+ konsantrasyonu arasında önemli ($p<0.05$) bir pozitif korelasyon tespit edildi.

Tedavi öncesi plazma K^+ konsantrasyonu ortalaması, tedavi sonrası plazma K^+ konsantrasyonundan önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) olarak tespit edildi.

Deneme ve kontrol grubu hayvanların serum AST, ALT, ALK-P, CPK, F-LIP, TRİGL, KOLEST, TP, ALB konsantrasyon ortalamaları ve standart sapmaları tablo-3 ve Grafik 11, 12, 13'de verildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen serum ALT konsantrasyonları ortalaması, kontrol grubundan önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) olarak tespit edildi. Hipokalsemili sığırların tedavilerinden önce ve tedavilerinden sonra ölçülen serum CPK konsantrasyonu, kontrol grubu sığırlarda ölçülen serum CPK konsantrasyonundan önemli ölçüde yüksekti ($p<0.01$).

Hipokalsemili sığırların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum F-LIP konsantrasyonu ortalaması, kontrol grubu sığırlardaki serum F-LIP konsantrasyonu ortalamasından istatistiki açıdan önemli ölçüde düşüktü ($p<0.01$).

Tedaviden önce ve sonra ölçülen ortalama serum kolesterol konsantrasyonu, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşüktü ($p<0.05$) ve karaciğer yağlanma yüzdesi ile bu parametre arasında önemli ölçüde negatif ($p<0.01$) korelasyon tespit edildi.

Tedaviden önce ve sonra ölçülen serum total protein konsantrasyon ortalamaları, kontrol grubu sığırlarda ölçülen serum total protein konsantrasyon ortalamalarından önemli ölçüde düşük olduğu ($p<0.01$) tespit edildi.

Tedaviden önce ve sonra ölçülen ortalama serum albumin konsantrasyonu, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.05$) bulundu ve karaciğer yağlanma yüzdesi ile albumin konsantrasyonu arasında önemli ($p<0.05$) bir negatif korelasyon tespit edildi.

Hipokalsemili hayvanlardan alınan karaciğer biopsi örneklerinde, 3 hayvanda şiddetli (% 20, 22.7 ve 29.9), 2 hayvanda orta şiddette (% 11 ve 18), 9 hayvanda hafif şiddette (% 1 ile 8.3 arasında) ve 6 hayvanda da yağlanmaya rastlanılmadı (Resim 1,2,3). Kontrol grubu hayvanların karaciğer biopsi örneklerinin hiç birisinde yağlanmaya rastlanmadı.

5. TABLOLAR

Tablo-1: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Rektal ısı, Nabız ve Solunum sayıları

	Kontrol $\bar{x} \pm S_x$	Tedavi Öncesi $\bar{x} \pm S_x$	Tedavi Sonrası $\bar{x} \pm S_x$	F-Testi	Önemlilik
Rektal Isı (°C)	38.43±0.08a	37.38±0.11b	38.47±0.10a	35.494	**
Nabız (dak.)	70.10±1.21ab	65.80±2.13a	76.65±2.43b	6.818	**
Solunum (dak.)	28.20±1.07a	23.65±1.13c	31.95±1.04b	16.137	**

** : $p < 0.01$

Aynı sırada farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

Tablo-2: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda pH, PCO₂, PO₂, HCO₃ ve BE Değerleri

	Kontrol $\bar{x} \pm S_x$	Tedavi Öncesi $\bar{x} \pm S_x$	Tedavi Sonrası $\bar{x} \pm S_x$	F-Testi	Önemlilik
pH	7.40±0.01a	7.38±0.01a	7.29±0.02b	11.804	**
PCO ₂ (mmHg)	42.43±1.75b	42.85±1.63ab	49.57±2.86a	3.035	*
PO ₂ (mmHg)	32.09±1.49b	36.02±1.89b	42.78±1.05a	10.511	**
HCO ₃ (mmol/L)	25.89±0.92a	24.13±0.53a	21.05±0.77b	10.429	**
BE(mmol/L)	2.28±1.05a	-0.54±0.66b	-3.42±0.87c	9.694	**

* : $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

Aynı sırada farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

Tablo-3: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Hb, Hct, Na⁺, K⁺, ICa⁺⁺, Norm Ca⁺⁺, TCa⁺⁺, P⁺, Mg⁺⁺ değerleri ve bunların karaciğer yağlanması ile ilişkisi (r)

	Kontrol x±Sx	Tedavi Öncesi x±Sx	Tedavi Sonrası x±Sx	F-Testi	F- Önemlilik	r	r- Önemlilik
Hb(g/dl)	10.36±0.25	10.94±0.45	11.56±0.40	1.399		0.04	
Hct(%)	30.47±0.73	32.18±1.33	32.70±1.41	0.550		0.04	
Na ⁺ (mmol/L)	140.91±0.73a	140.31±0.81a	133.91±1.20b	14.532	**	0.53	*
K ⁺ (mmol/L)	3.60±0.21ab	3.20±0.10b	3.73±0.12a	5.177	**	0.09	
ICa ⁺⁺ (mmol/L)	0.77±0.04b	0.44±0.03c	2.10±0.14a	97.397	**	-0.06	
NormCa ⁺⁺ (mmol/L)	0.77±0.04b	0.43±0.03c	1.95±0.11a	11.132	**	-0.04	
TCa ⁺⁺ (mmol/L)	2.30±0.30b	1.11±0.27c	3.87±0.82a	99.252	**	-0.09	
P ⁺ (mmol/L)	1.76±0.44a	0.77±0.35b	1.46±0.37a	15.744	**	0.20	
Mg ⁺⁺ (mmol/L)	1.35±0.09a	1.24±0.09b	1.25±0.10ab	13.266	**	0.11	

* : p<0.05

** : p<0.01

Aynı sırada farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

Tablo-4: Deneme ve kontrol grubu sığırlarda AST, ALT, CPK, ALK-P, F-LIP, KOLEST, TRIGL, PROT, ALB Değerleri ve bunların karaciğer yağlanması ile ilişkisi (r)

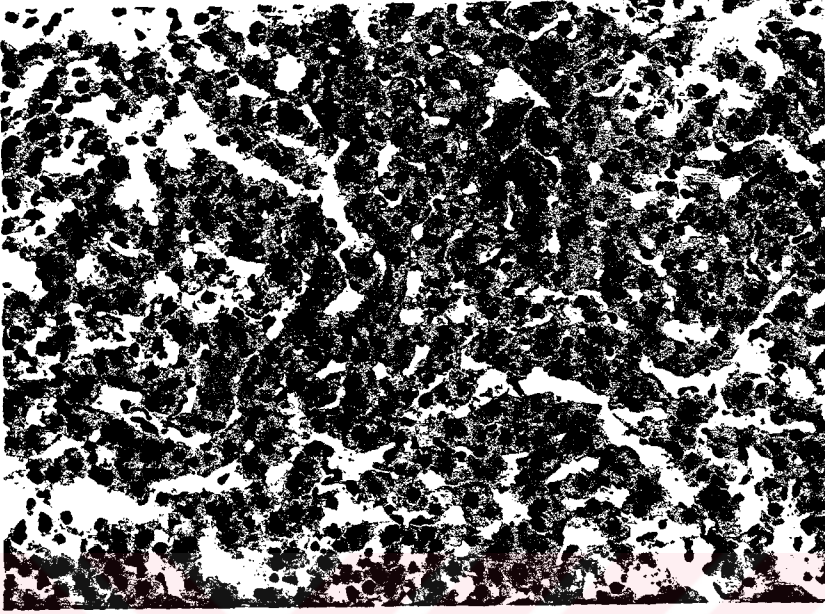
	Kontrol x±Sx	Tedavi Öncesi x±Sx	Tedavi Sonrası x±Sx	F-Testi	F- Önemlilik	r	r- Önemlilik
AST(U/L)	117.20±6.69	132.25±12.91	127.85±11.75	0.297		0.26	
ALT(U/L)	40.10±3.19a	27.15±1.75b	28.95±2.29b	6.873	**	-0.27	
CPK(U/L)	212.90±22.14b	1385.05±233.53a	1378.5±215.16a	6.892	**	0.24	
ALK-P(U/L)	43.50±5.67	61.10±8.01	64.15±7.50	1.459		-0.03	
F-LIP(mg/dl)	129.74±9.76a	95.81±6.19b	95.52±5.31b	6.688	**	-0.22	
KOLEST(mg/dl)	121.80±10.04a	91.55±8.98b	95.75±9.68ab	2.033	*	-0.63	**
TRIGL(mg/dl)	19.30±1.96	16.10±2.77	15.60±1.44	0.567		-0.12	
TP(g/dl)	8.08±0.31a	7.05±23b	6.84±0.22b	5.383	**	-0.17	
ALB(g/dl)	3.26±0.09a	2.98±0.09b	2.99±0.10ab	2.037	*	-0.45	*

* : p<0.05

** : p<0.01

Aynı sırada farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

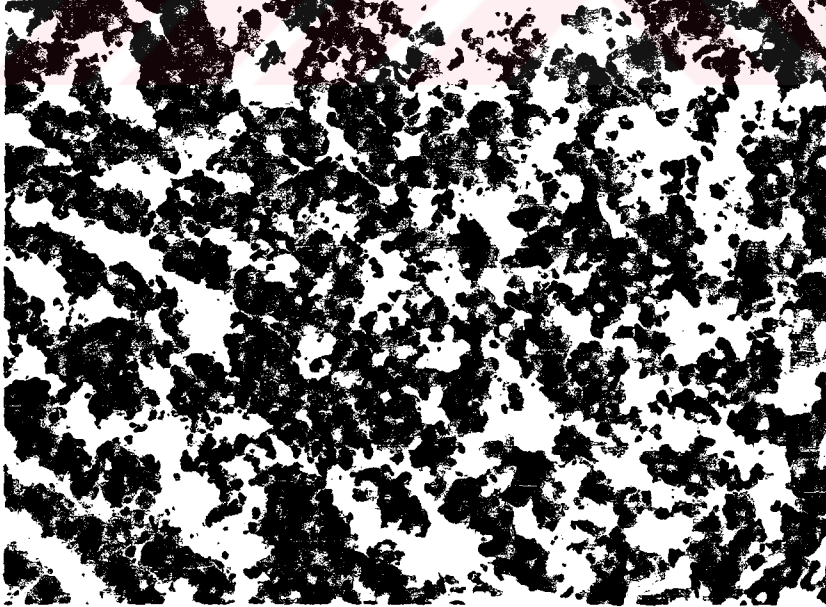
6. RESİMLER



Resim 1. Sağlıklı bir inekte karaciğerin mikroskopik görünümü Oil Red O., X230.

Figure 1. Microscopic appearance of the liver taken as a biopsy material healthy cow.

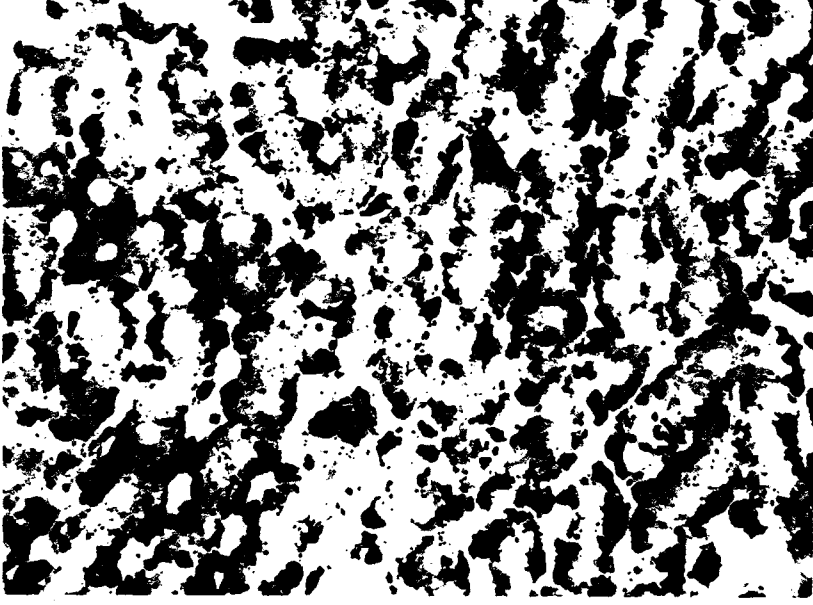
Oil Red O., X230



Resim 2. Hafif şiddette yağlanma görülen bir vakada karaciğerin mikroskopik görünümü. Sudan Black. X320

Figure 2. Microscopic appearance of liver in cow with mild fatty liver syndrome.

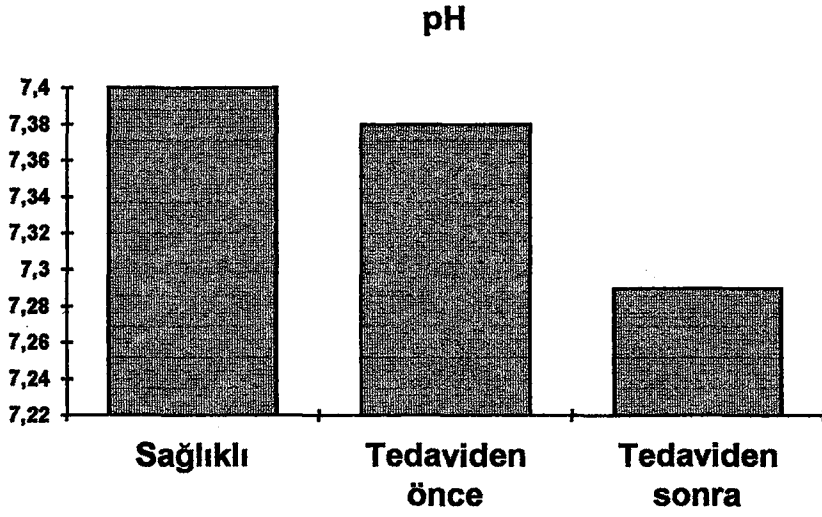
Sudan Black., X320.



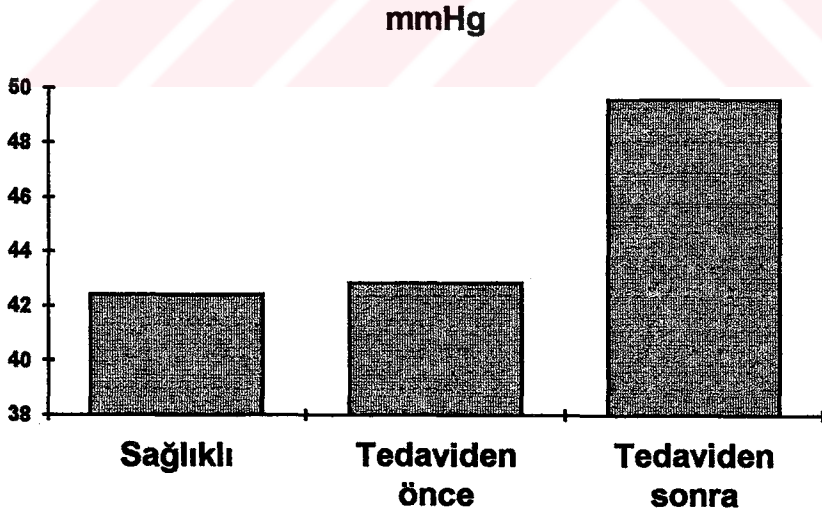
Resim 3. Orta şiddette yağlanma görülen bir vakada karaciğerin mikroskopik görünümü. Sudan Black. X460.

Figure 3. Microscopic appearance of liver in cow with moderate fatty liver syndrome. Sudan Black., X460.

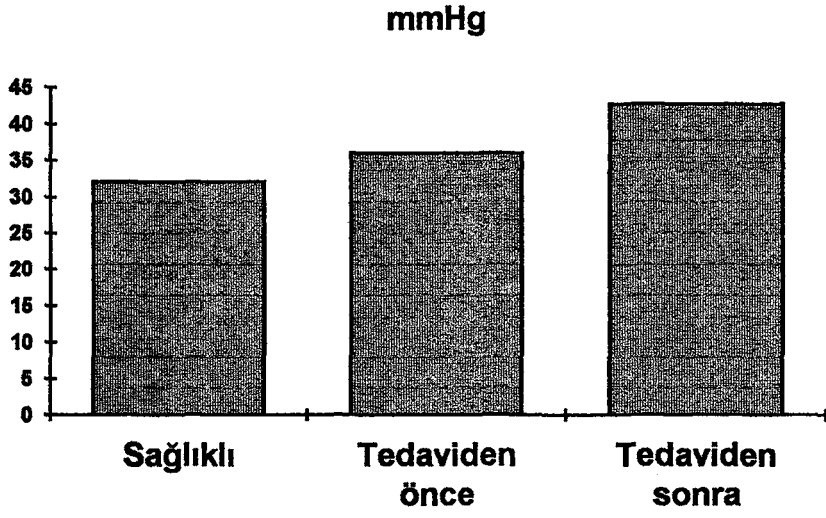
7. GRAFİKLER



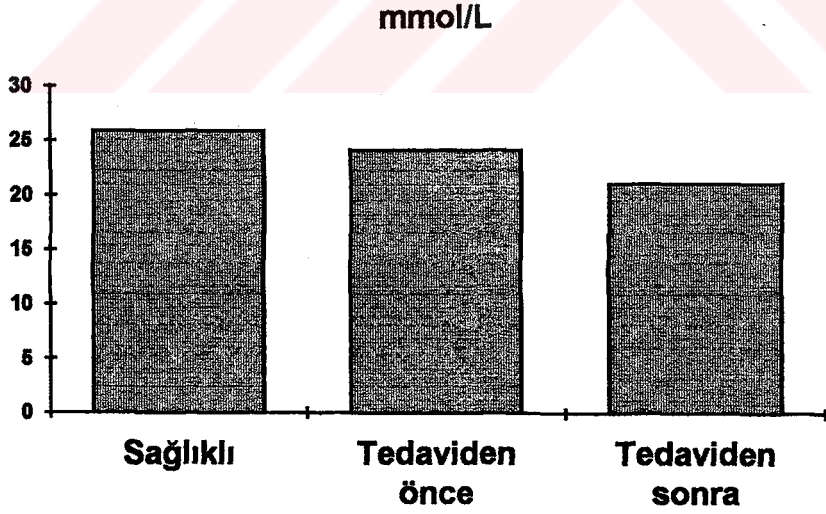
Grp.1: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Kan pH'sı.



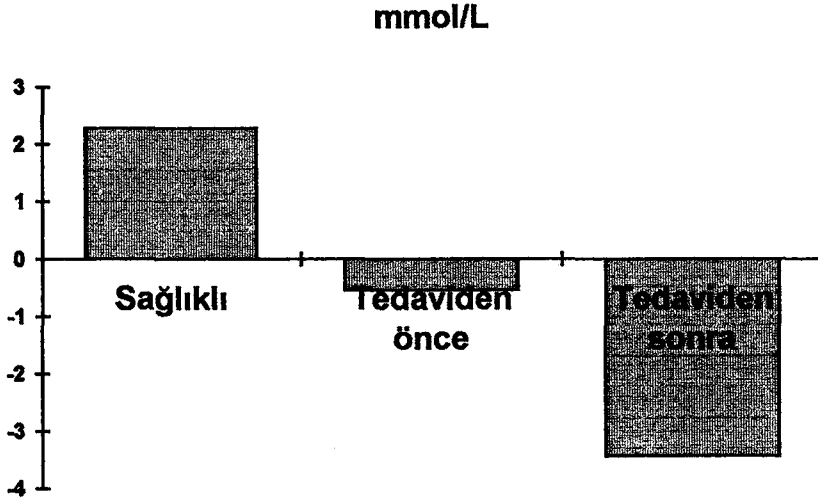
Grf.2: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Kan PCO2 basıncı.



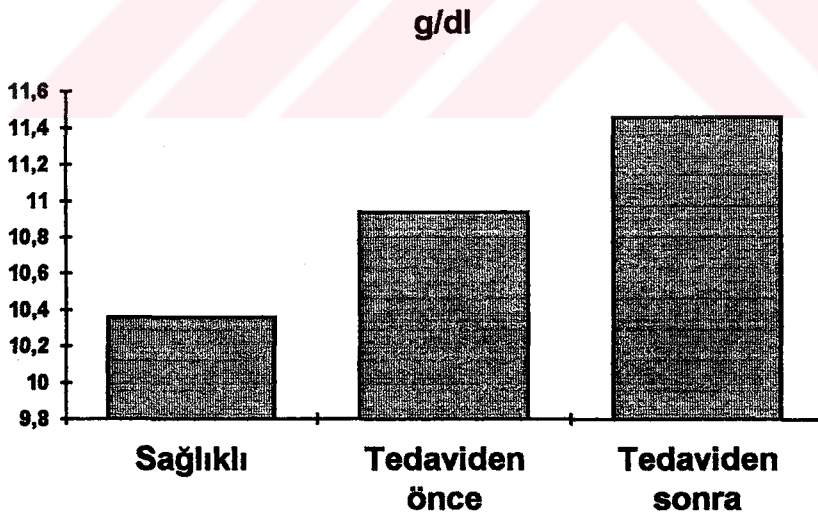
Grf.3: Deneme ve Kontrol Grubu Siğirlarda Kan PO2 basıncı.



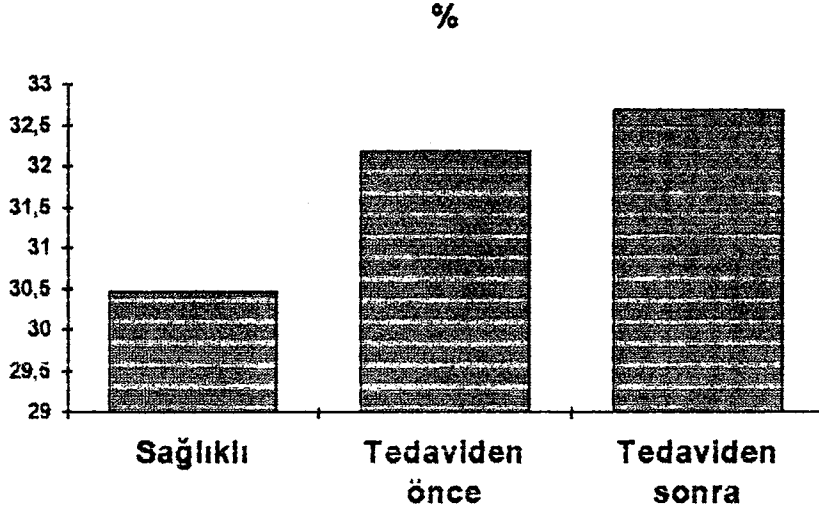
Grf.4: Deneme ve Kontrol Grubu Siğirlarda Plazma HCO3 seviyeleri.



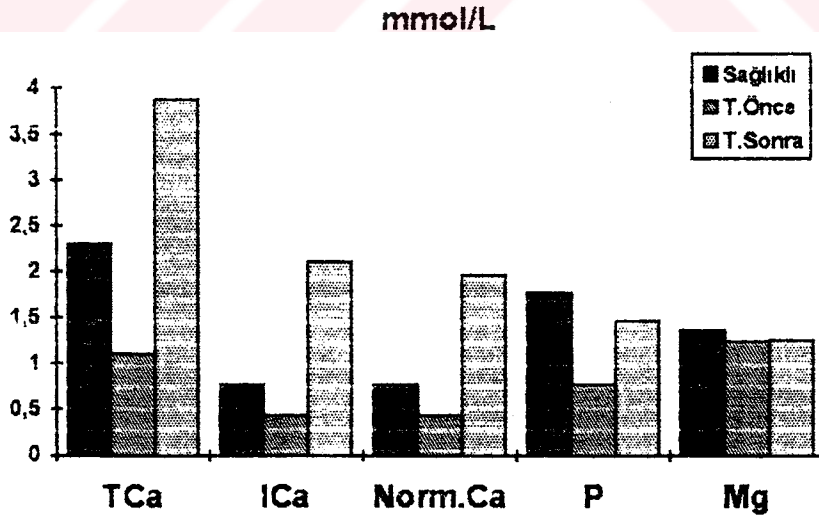
Grf.5: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Plazma BE düzeyleri.



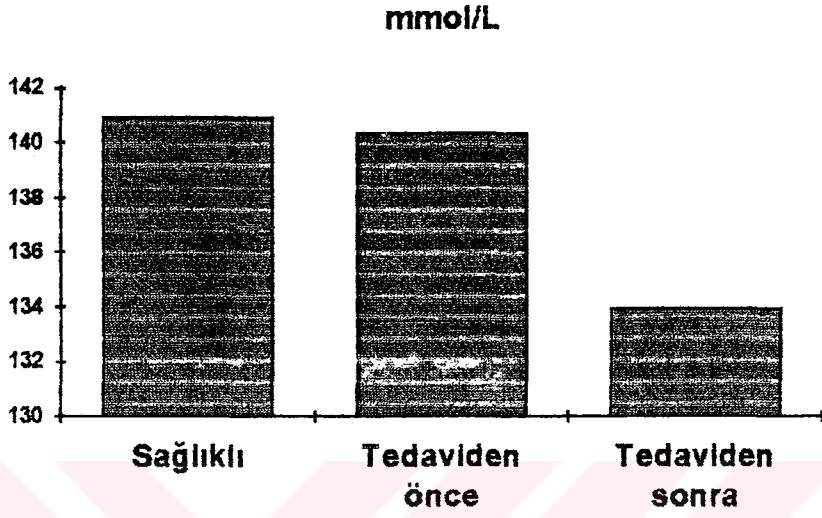
Grp.6: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Kan Hemoglobini seviyeleri.



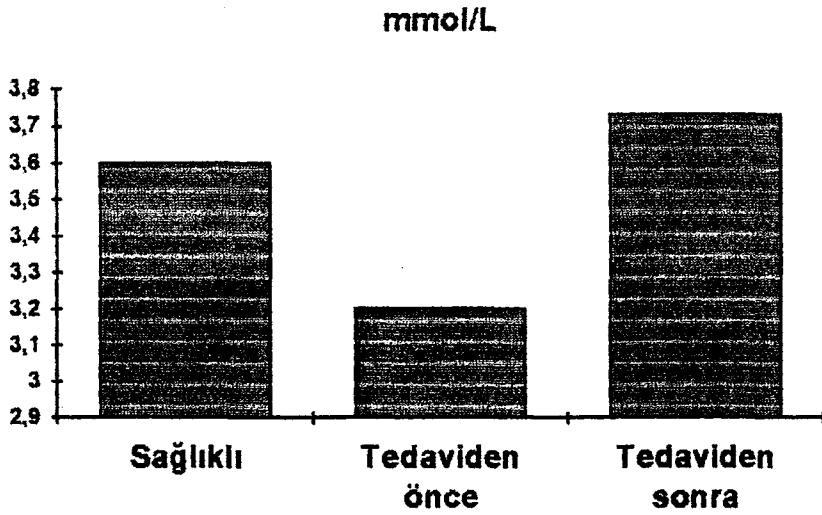
Grf.7: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Kan Hematokrit kons.



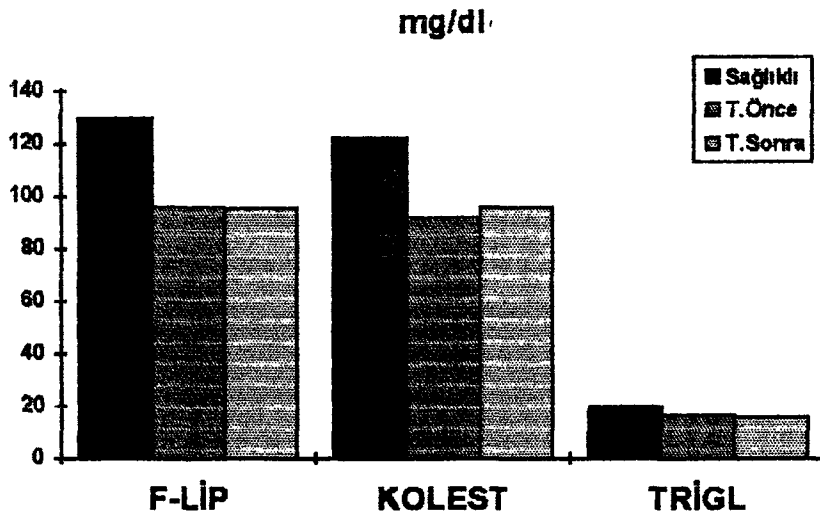
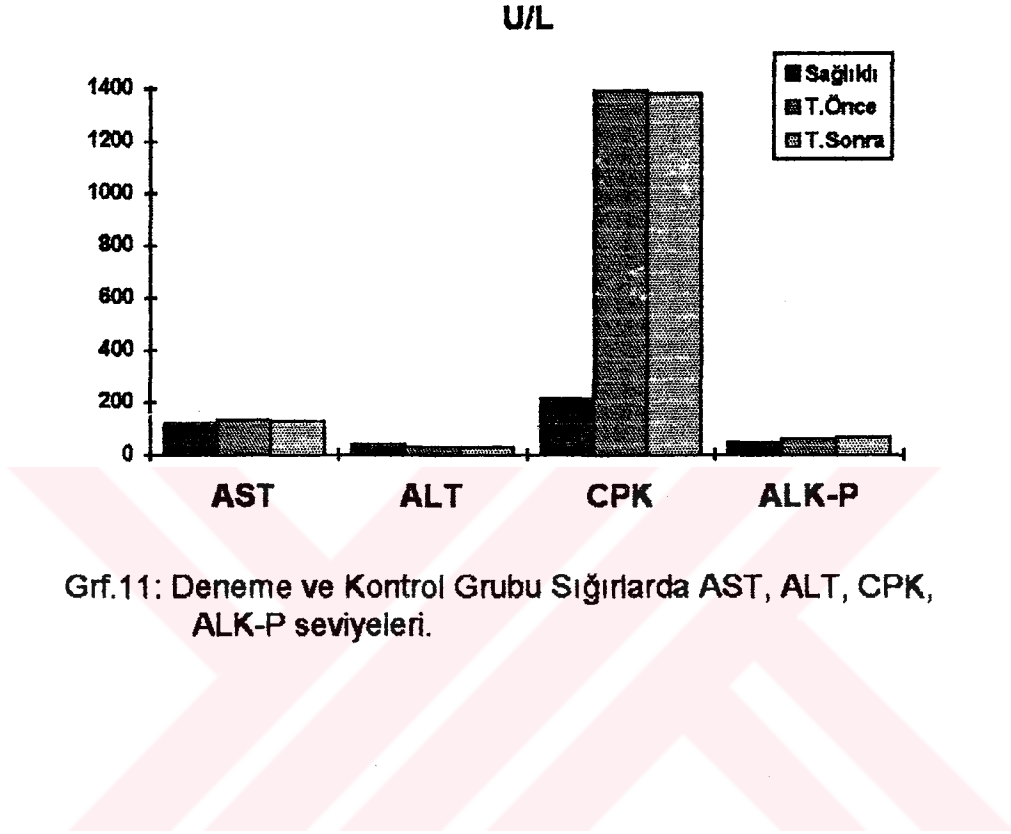
Grf.8: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda TCa, ICa, Norm.Ca, P ve Mg seviyeleri.

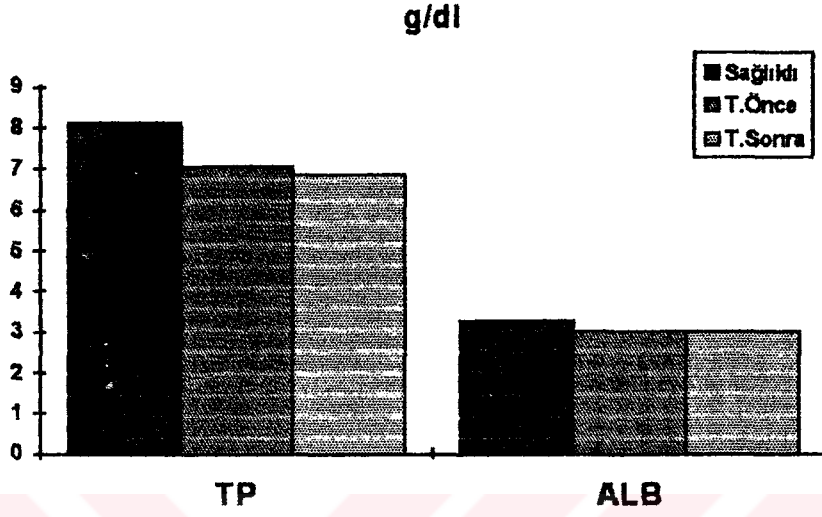


Grf.9: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Plazma Na seviyeleri.



Grf.10: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Plazma K seviyeleri.





Grf.13: Deneme ve Kontrol Grubu Sığırlarda Total protein ve Albumin seviyeleri.

8. TARTIŞMA ve SONUÇ

Doğum felci vakalarının genellikle doğumdan sonra 48 saat içinde meydana geldiği pek çok araştırmacı (7,14,46,50,82) tarafından bildirilmektedir. Bu çalışmada toplam 20 vakanın 16'sında hastalığın literatür verilerine uygun olarak doğumdan sonra ilk 48 saat içinde meydana geldiği tespit edildi. Bazı araştırmacılar (16,67) hastalığın stres ve mastitise bağlı olarak doğumdan haftalar ya da aylar sonra meydana gelebileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada mastitis bulunan bir hayvanda hastalığın doğumdan 20 gün sonra meydana gelmesi araştırmacıların (16,67) bu görüşleri ile uygunluk göstermiştir.

Doğum felci, genellikle her yaş hayvanda görülmesine rağmen genellikle 5-9 yaşlarında ve süt verimi yüksek olan hayvanlarda, doğumdan sonra meydana gelir (1,20,25,29,50,82,97). Doğum felcine karşı hassasiyetin yaşa bağlı olarak arttığı, bunun sebebinin de kemiklerden kalsiyum mobilizasyonun yaşla ilgili olarak azalması ve süt veriminin en yüksek düzeye çıktığı 4. laktasyonda, sütle kalsiyum kaybının artmasına bağlanmaktadır (1,20,68). Keza bazı araştırmacılar (1,29,82) kalsiyum absorpsiyonunun artan yaş ile bozulduğu, bunun sebebinin de 1.25-(OH)2D reseptörlerinin yaşa bağlı olarak azalması ile ilgili olabileceğini bildirmektedirler. Benzer sonuçlar bu araştırmada da elde edilmiştir.

Hastalığa Jersey ve Guernsey en hassas, Holstein ve Brown Swiss orta derecede hassas, Ayrshire ve sütçü Shorthorn'ların en az hassas olduğu bildirilirken (7,68,69), Kusumanti ve ark.(52) ise, ırkın doğum felcinin insidansına önemli ölçüde tesir etmediğini ileri sürmektedirler. Doğal olarak şekillenen 20 doğum felçli inek üzerinde yürütülen bu çalışmada, 17 baş Holstein, 2 baş Brown Swiss ve 1 baş da yerli ırkta hastalığın şekillendiği saptandı. Hastalığın, bölgemizde yaygın olarak bulunan iki kombine ırktan nispeten sütçü ağırlıklı Holstein ırkında oldukça fazla şekillenmesi, süt verimi yüksek hayvanlarda hastalığa karşı predispozisyonun daha fazla olduğunu bu nedenle, ırkın doğum felcinin insidansında önemli olabileceğini göstermektedir.

Araştırmacılar (7,14,68,82) sığırlarda doğuma bağlı ve gastrointestinal bozukluklar ve stres gibi sekonder bozukluklara bağlı olarak gelişen iki çeşit hipokalseminin varlığından söz etmekte, bunlardan doğuma bağlı olanın en fazla gözlemlendiğini, gastro-intestinal bozukluklar ve stres gibi sekonder bozukluklara bağlı kalsiyum kaybından dolayı şekillenen preparturient hipokalseminin ise daha az şekillendiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada iki vakada preparturient devrede, geri kalan 18 vakada ise postparturient devrede hipokalsemiye yakalandığı saptandı. Bu sonuç da postparturient hipokalseminin daha yaygın olduğunu göstermektedir.

Doğum felci bulunan hayvanlarda pek çok araştırmacıların (1,14,27,50,68) bildirdiği gibi tedavi öncesi rektal ısı ortalamalarında kontrol grubuna göre önemli düşme ($p<0.01$) tespit edildi. Hayvanlarda tedaviden önce belirlenen solunum sayısı ortalaması, kontrol grubu hayvanlarda belirlenen solunum sayısı ortalamasından önemli ölçüde ($p<0.01$) düşük bulundu. Bu düşüklük hipokalsemi nedeniyle solunum kaslarında gelişen parazise bağlanabilir. Tedaviden sonraki solunum sayısının, kontrol grubu hayvanlarda belirlenen solunum sayısı ortalamasından önemli ölçüde yüksek olması ($p<0.01$), hipokalsemiden dolayı şekillenen parazisin ortadan kalkması ve uygulanan kalsiyum tedavisine bağlı olarak gelişen metabolik asidozisin solunum yolu ile giderilme çabasına bağlanabilir.

Barzanji ve ark (10) sığırlarda deneysel olarak oluşturdukları hipokalsemide kan pH, kan PCO_2 , plazma HCO_3^- , plazma BE ve kan hemoglobin konsantrasyonlarında önemli ölçüde artma, kan PO_2 konsantrasyonunda ise önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada tedaviden önce Barzanji ve ark (10)'larının tespitlerinin aksine, kan pH, PCO_2 , PO_2 ve plazma HCO_3^- konsantrasyonu ortalamalarında kontrol grubu hayvanlara göre önemli bir değişiklik bulunmazken ($p>0.05$), sadece BE değerinde kontrol grubuna göre önemli düşme ($p<0.01$) tesbit edildi. Bu sonuçlar, hayvanlarda hipokalsemiye bağlı olarak geliştiği düşünülen solunum sayısındaki azalmanın, hayvanlarda kan PO_2 ve PCO_2 basınçlarında önemli bir değişikliğe yol açmadığı, BE değerindeki önemli düşmenin de

hayvanların hastalıktan dolayı belli bir süre yerde yatmalarına bağlı olarak meydana gelen doku hipoksisi ve buna bağlı ortaya çıkan laktik asit üretiminin artmasına bağlanabilir. Tedavi sonrası hayvanlarda şekillenen metabolik asidozis ise tedavide kullanılan oldukça düşük pH'ya sahip (pH:3.72) kalsiyum preparatlarına bağlıdır.

Sunulan çalışmada, doğum felçli hayvanlarda tedavi sonrası Na^+ konsantrasyonunda önemli düşme ($p<0.01$) tespit edilmiş olmasına rağmen, tedavi sonrası Na^+ değerleri fizyolojik sınırlar içerisinde kalmıştır (14,38,75,92). Hipokalsemili hayvanlarda tedaviden önce ölçülen K^+ konsantrasyonu Fenwick ve Daniel'in (24) bildirdiklerinin aksine, kontrol grubu hayvanlardan farklı olmazken, tedavi sonrası K^+ değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre önemli artış ($p<0.01$) tesbit edildi. Fenwick ve Daniel (24), deneysel olarak oluşturdukları hipokalsemide belirlenen düşük K^+ konsantrasyonun bu hayvanlarda gelişen metabolik alkalozise bağlamışlardır. Oysa bu çalışmada hayvanlarda tedavi öncesi asit- baz dengesinde önemli bir değişiklik tespit edilmedi. Tedavi sonrası hayvanlarda K^+ konsantrasyonunun artışının nedeni, tedavi sonrası gelişen metabolik asidozise bağlı olarak biyolojik tamponlama sırasında H^+ 'in intraselüler sıvıya geçerken, K^+ 'un ekstraselüler sıvıya geçmesi ve proksimal tubuluslarda H^+ iyon konsantrasyonunun yüksek olmasından dolayı H^+ iyonunun K^+ 'dan daha fazla sekrete edilmesi şeklinde açıklanabilir.

Doğum felcinde, hipokalsemi ile beraber hipofosfoteminin geliştiği bir çok araştırmacı (14,24,50,68,82) tarafından bildirilmektedir. Bu çalışmada da, doğum felçli sığırlarda tedaviden önce ölçülen serum P^+ konsantrasyonu kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) bulunmuştur. Diğer araştırmacıların (14,24,50,68,82) bildirdikleri gibi doğum sonu artan süt üretimine bağlı olarak gelişen yüksek fosfor kaybı hipofosfoteminin nedeni olabilir.

Sunulan çalışmada doğum felçli sığırlarda tedaviden önce ortalama serum Mg^{++} konsantrasyonu, kontrol grubu sığırlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) bulundu. Ancak tedavi öncesi magnezyum değerleri normal fizyolojik sınırlar içerisinde

olmuştur. Ayrıca deneme grubu hayvanlarda hipomagnezemik tetani bulgularının da görülmemesi, magnezyum konsantrasyonlarındaki düşmenin önemli olmadığını gösterebilir. Doğum felcinde, bazı araştırmacılar (14,24,68,82) PTH konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak hipermagnezeminin geliştiğini, bazıları ise (1,50) serum Mg^{++} konsantrasyonunun hastalıktan etkilenmediğini ve normal sınırlar içerisinde kaldığını bildirmektedirler.

Hipokalsemi olgularının teşhisinde, ICa^{++} konsantrasyonunun belirlenmesinin büyük önemi olduğu, çünkü dolaşımdaki esas aktif Ca^{++} formunun ICa^{++} formu olduğu bildirilmektedir. Total kalsiyum, ICa^{++} ile beraber kompleks-bağlı ve proteinlere bağlı kalsiyum fraksiyonlarını da içine alır. Bu sebeple protein metabolizması ile de çok yakın ilişkili olan TCa^{++} konsantrasyonunun belirlenmesi ile doğum felci teşhisinin konulması yanlıgılara sebep olabilmektedir (68,82). Bu çalışmada, deneme grubu ineklerde hem TCa^{++} hem de ICa^{++} konsantrasyonlarında tedavi öncesi önemli düşme ($p<0.01$) tesbit edildi. Bu sonuçlardan doğum felcinin teşhisinde TCa^{++} 'un ICa^{++} kadar önemli olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu çalışmada TCa^{++} konsantrasyonunun ICa^{++} konsantrasyonu kadar güvenilir sonuç vermesinin bir nedeni deneme grubu ineklerdeki total protein (TP) konsantrasyonunun düşük bulunmuş olması olabilir. Deneme grubu ineklerde TP konsantrasyonu düşük bulunmamış olsaydı, TCa^{++} konsantrasyonunda ICa^{++} konsantrasyonundaki kadar önemli düşme belirlenemeyebilirdi. Hipokalseminin teşhisinde Norm Ca^{++} 'un hesaplanmasının önemine çok az sayıda çalışmada (8,17) değinilmiştir. Norm Ca^{++} değeri ICa^{++} 'un pH 7.4'e göre düzeltilmiş değeri olduğundan asit-baz dengesi değişikliğinde Norm Ca^{++} değerinin belirlenmesinin daha doğru olacağı söylenebilir. Sunulan bu çalışmada tedavi öncesi hayvanlarda asit-baz dengesinde önemli değişiklik olmadığından Norm Ca^{++} değeri ile ICa^{++} değeri arasında yok denecek kadar fark bulunmuş olmasına rağmen, tedavi sonrası hayvanlarda şekillenen metabolik asidozise bağlı olarak ICa^{++} değeri fosfat tamponlama sistemi nedeniyle Norm Ca^{++} değerinden daha yüksek olmuştur.

Hipokalsemi ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki bazı araştırmacılar (2,4,5,28,35,41) tarafından bildirilmiştir. Higgins ve ark. (41) karaciğer yağlanmasının sürü problemi olduğu işletmelerde, doğum felci insidansının % 30-40 arasında olduğunu bildirmektedirler. Andrews ve ark. (2) ise karaciğer yağlanması bulunan ineklerin % 23'ünde hipokalseminin geliştiğini tespit etmişlerdir. Aslan ve ark. (4) postpartum dönemde yağlı karaciğer sendromu bulunan toplam 43 hayvandan 3 tanesinde (%6.9) hipokalsemi tesbit etmişlerdir. Karaciğer yağlanmasının, hayvanları metabolik, enfeksiyöz ve reproduktif hastalıklara predispoze hale getirdiği bir çok araştırmacı (4,5,28,35,38,44,56,64,76,95) tarafından bildirilmektedir. Karaciğer yağlanması bulunan sürülerde, doğum sırası ve sonrasında gelişen metabolik hastalıkların bir çoğunun karaciğer yetmezlikleri ile ilgili olduğu, karaciğer yağlanması ile birlikte karaciğer fonksiyonlarında önemli aksamaların meydana geldiği, bunun da metabolik hastalıklara zemin hazırladığı savunulmaktadır (4, 5, 6, 28, 35, 56, 57, 64, 72, 76, 95). Hipokalsemili hayvanlar üzerinde yürütülen bu çalışmada, hayvanların %70'inde çeşitli derecelerde (3 hayvanda şiddetli, 2 hayvanda orta şiddetli, 9 hayvanda hafif şiddetli) karaciğer yağlanması belirlenmiştir. Bu sonuç Yağlı karaciğer sendromu ile hipokalsemi arasında önemli bir ilişki olduğunu ve yağlı karaciğer sendromunun hayvanları doğum felcine predispoze ettiği savını doğrulamaktadır.

Waage (103), hasarlı dokulardan orjin alan çeşitli enzimlerin, teşhiste faydalı bilgiler vereceğini bildirmektedir. Bu araştırmacı (103), doğum felçli sığırlarda serum AST, ALT ve CPK aktivitelerinin sağlıklı sığırlara göre önemli ölçüde yükseldiğini bildirmektedir. Aslan ve ark (4), şiddetli karaciğer yağlanması ve aynı zamanda hipokalsemili hayvanlarda ortalama plazma GOT (AST) konsantrasyonunun önemli ölçüde yükseldiğini ve ortalama 152.1 U/L olduğunu bildirmişlerdir. Rings (75) Fatty liver'ı belirlemek maksadıyla serumda AST aktivitesinin yanında CPK aktivitesinin de belirlenmesi gerektiğini, bunun AST'nin orjinini belirleme açısından faydalı olacağını bildirmektedir. Araştırmacı (75), AST ile beraber CPK'nın da yüksek olması durumunda bunun karaciğerle ilgili değil, hipokalsemi ile ilgili hayvanın uzun süre yerde kalmasına

bağlı kas harabiyetlerinden dolayı olabileceğini bildirmektedir. Aştı ve ark.(5), şiddetli karaciğer yağlanmasında AST aktivitesinin önemli ölçüde yükseldiğini bildirmektedirler. West (108), buzağılamadan önce ve sonra çeşitli derecelerde karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda plazma AST ve CPK konsantrasyonlarının, gebe olmayan ve karaciğer yağlanması bulunmayan sığırlara göre önemli ölçüde yükseldiğini, fakat bu yükselmenin karaciğer yağlanması ile ilgili olmadığını, doğum sırasında kaslarda şekillenen çeşitli derecelerdeki harabiyetlere bağlı olduğunu bildirmektedir. Avidar ve ark. (6), karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda serum AST aktivitesinin sağlıklı hayvanlara göre yükseldiğini, ALT aktivitesinin ise düştüğünü, fakat bu enzim aktivitelerindeki değişikliklerin hastalık için spesifik olmadığını bildirmektedirler. Herdt (38), hepatoselüler enzimlerin serum konsantrasyonlarının, karaciğer yağlanması için duyarlı indikatörler olmadığını, fakat serumda yaygın bir şekilde ölçülen enzimlerden AST'nin en iyi ilişkiye sahip olduğunu bildirmektedir. Fakat Gröhn ve ark (34), karaciğere spesifik enzimlerin, karaciğer yağ infiltrasyonun yüzdesi ile pozitif, protein ve albumin miktarları ile negatif olarak ilişkili olduğunu bildirmektedirler.

Bu çalışmada, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen serum AST ve ALK-P konsantrasyonu ortalamaları, kontrol grubu hayvanlara göre önemli oranda değişiklik göstermezken, serum ALT konsantrasyonu ortalaması önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) ve serum CPK konsantrasyonu ortalaması ise önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) bulundu. Ayrıca karaciğer yağlanması ile bu enzimler arasında yapılan korelasyonda istatistiki yönden önemli bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere deneme grubunun serum CPK konsantrasyonu bir çok yayında da (7,14,24,82,103) bildirildiği gibi kaslarda şekillenen harabiyetlere bağlı olarak önemli ölçüde yüksek bulundu. Serum AST konsantrasyonunun bazı araştırmacılar (4,5) tarafından bildirildiği gibi karaciğer yağlanması ve hipokalsemiye bağlı olarak önemli ölçüde yükselmediği, hastalığa bağlı olarak uzun süre yerde yatma ve çırpınmalara bağlı olarak kaslarda şekillenen harabiyetlerle ilgili önemsiz yükselmeler gösterdi

(75,108). Bu çalışmada serum ALT konsantrasyonu ortalamasının kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük bulunmasına rağmen, çeşitli kaynaklarda (7,14,78,82) sağlıklı sığırlar için bildirilen normal değerler arasında bulunmuştur. Bu enzimlerle karaciğer yağlanması arasında yapılan korelasyonda, bazı araştırmacılar (5,34) tarafından bildirildiği gibi önemli bir değişiklik tespit edilmedi. Karaciğer yağlanması ile bu enzimler arasında bir ilişkinin kurulamaması, araştırmacıların (6,38) karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda enzimlerin duyarlı indikatörler olmadığı görüşü ile uygunluk göstermektedir.

Karaciğer yağlanmasında serum trigliserid, fosfolipit ve kolesterol konsantrasyonlarının düştüğü bildirilmektedir (38,78). Bu çalışmada deneme grubundaki hayvanlarda kontrol grubu hayvanlara göre serum kolesterol ($p<0.05$) ve fosfolipid konsantrasyonu ($p<0.01$) düşük bulunurken, serum trigliserit konsantrasyonları önemsiz ölçüde ($p>0.05$) azaldı. Karaciğer yağlanma yüzdesi ile bu parametreler arasında yapılan korelasyonda, yağlanma yüzdesi ile serum kolesterol konsantrasyonu arasında önemli ölçüde ($p<0.01$) negatif bir korelasyon tesbit edildi. Sığırlarda fosfolipid konsantrasyonunun belirlenmesi, hayvanların lipoprotein durumları hakkında fikir verir (38). Bu çalışmada deneme grubu hayvanlarda fosfolipid ve kolesterol konsantrasyonunun düşük olması hepatik lipoprotein sekresyonunun azalmış olabileceğini gösterebilir. Serum trigliserit konsantrasyonunda da önemli düşme beklenirken, düşmenin önemli olmaması hayvanların büyük çoğunluğunda karaciğer yağlanmasının şiddetli olmayışına bağlanabilir.

Hipokalsemili hayvanlarda serum total protein ve albumin konsantrasyonun değişmediği bildirilmektedir (17). Fakat Karaciğer yağlanması bulunan hayvanlarda, yağlanmanın şiddetine paralel olarak total protein ve albumin konsantrasyonunun azaldığı bir çok araştırmacı (34,70,76,109) tarafından bildirilmektedir. Bu çalışmada tedaviden önce ölçülen serum total protein konsantrasyonu ($p<0.01$) ve serum albumin konsantrasyonu ($p<0.05$) kontrol grubu hayvanlara göre düşük bulundu. Karaciğer yağlanması ile bu parametreler arasında yapılan korelasyonda serum

albumin konsantrasyonunun, karaciğer yağlanma yüzdesi ile önemli derecede ($p<0.05$) negatif olarak ilişkili olduğu belirlendi. Bu sonuçlar, deneme grubundaki hayvanların büyük çoğunluğunda belirlenen karaciğer yağlanmasına (%70) bağlı olarak, karaciğer ve barsak mukozal hücrelerinde protein sentezinin azaldığını ve özellikle kalsiyum bağlayan protein sentezindeki aksamalar sonucu barsaklardan absorbe edilen Ca^{++} 'un kana taşınamaması, hayvanları doğum felcine karşı predispoze hale getirebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca karaciğer yağlanmasına bağlı olarak gastrointestinal sistemde meydana gelen atoni, yeterli şekilde protein absorsiyonunun sağlanamamasına neden olarak hipoproteinemiye katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak doğum felci vakalarının teşhisinde ICa^{++} , Norm Ca^{++} seviyesinin ve metabolik profilin belirlenmesinin önemli olduğu ve hayvanların büyük çoğunluğunda da çeşitli derecelerde karaciğer yağlanmasının tespit edilmesi, doğum felcinin karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle doğum felcinin tedavisinde karaciğer yağlanmasının da göz önünde tutularak kalsiyumla birlikte karaciğer koruyucu ve lipotropik etkili ilaçların verilmesinin faydalı olacağı kanısına varıldı.

9. ÖZET

Bu çalışma ülkemizde sık olarak görülen metabolik hastalıklardan doğum felci'nin (hipokalsemi) karaciğer yağlanması ile olan ilgisini ortaya koymak, ayrıca plazma iyonize kalsiyum (ICa⁺⁺), normalize kalsiyum (Norm Ca⁺⁺) konsantrasyonu ve bazı metabolik profillerin belirlenerek, bunların teşhis ve tedavideki önemini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Bu amaç için 20 baş doğum felci tanısı konan ve 10 baş da yeni doğum yapmış sağlıklı sığır olmak üzere toplam 30 baş Holstein ve Brown Swiss (İsviçre Esmeri) inek kullanıldı. Bütün hayvanların klinik ve laboratuvar muayeneleri yapıldı ve karaciğerlerinden biopsi örnekleri alındı.

Hayvanların sistemik klinik muayeneleri (rektal ısı, nabız ve solunum sayıları, deri ısı, rumen hareketleri, ürinyasyon ve defekasyon durumları), tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar muayeneleri (kan pH, PCO₂, PO₂, Hct, tHb, plazma HCO₃⁻, baz fazlalığı, ICa⁺⁺, Norm Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺, serum TCa⁺⁺, P⁺, Mg⁺⁺, trigliserit, fosfolipid, kolesterol, total protein ve albumin konsantrasyonları ile AST, ALT, ALK-P ve CPK aktiviteleri) yapıldı. Karaciğer biyopsi örneklerinden yağlanma yüzdeleri belirlendi.

Doğum felci, sığırların büyük çoğunluğunda doğumdan sonra, sadece iki hayvanda doğumdan bir kaç gün önce meydana geldi. Kalsiyum konsantrasyonunun ölçülmesiyle, hayvanlardan 2'sinde hastalığın birinci dönemde, 13'nde ikinci dönemde ve 5'nde de üçüncü dönemde olduğu tespit edildi.

Tedavi öncesi rektal ısı ve solunum sayısı ortalamaları, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük (p<0.01) bulundu. Tedavi sonrası nabız sayısı ortalaması, tedavi öncesi nabız sayısı ortalamasından önemli ölçüde yüksekti (p<0.01).

Tedavi sonrası kan pH ve plazma HCO₃⁻ konsantrasyonu ortalaması, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük (p<0.01) idi. Tedavi sonrası kan PCO₂ basıncı (p<0.05) ve PO₂ basıncı (p<0.01) kontrol grubu hayvanlara göre yüksek bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma baz fazlalığı (BE) kontrol

grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) tespit edildi ve tedavi sonrası plazma BE konsantrasyonu, tedavi öncesi plazma BE konsantrasyonuna göre de önemli ölçüde düşüktü ($p<0.01$).

Tedavi sonrası plazma Na^+ konsantrasyonu kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$), plazma K^+ konsantrasyonu ise kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti ($p<0.01$). Plazma Na^+ konsantrasyonu ile karaciğer yağlanma yüzdeleri arasında önemli ölçüde ($p<0.05$) negatif korelasyon tespit edildi.

Tedavi öncesi plazma ICa^{++} ve Norm Ca^{++} , serum TCa^{++} , P^+ ve Mg^{++} konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) iken, tedavi sonrası plazma ICa^{++} , Norm Ca^{++} ve serum TCa^{++} konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek ($p<0.01$) tespit edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası serum ALT, fosfolipit ve protein konsantrasyonu ortalamaları, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşük ($p<0.01$) bulundu.

Tedaviden önce ve sonra ölçülen serum CPK konsantrasyonu ortalaması, kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde yüksekti ($p<0.01$).

Tedaviden önce ve sonra ölçülen serum albumin ve kolesterol konsantrasyonu kontrol grubu hayvanlara göre önemli ölçüde düşüktü ($p<0.05$). Karaciğerdeki yağlanma yüzdesi ile serum albumin ($p<0.05$) ve kolesterol ($p<0.01$) konsantrasyonları arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Deneme ve kontrol grubu hayvanların biyopsi örneklerinin incelenmesi sonucu deneme grubunun %70'nde çeşitli derecelerde karaciğer yağlanması tespit edildi.

Sonuç olarak doğum felci vakalarının teşhisinde, ICa^{++} , Norm Ca^{++} seviyesinin ve metabolik profilin belirlenmesinin önemli olduğu ve hayvanların büyük çoğunluğunda da çeşitli derecelerde karaciğer yağlanmasının tespit edilmesi, doğum felcinin karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle doğum felcinin tedavisinde karaciğer yağlanmasının da göz önünde tutularak kalsiyumla birlikte karaciğer koruyucu ve lipotropik etkili ilaçların verilmesinin faydalı olacağı kanısına varıldı.

10. SUMMARY

"The relationship between parturient paresis and fat cow syndrome in dairy cows."

This study was conducted to find out the association between parturient paresis and fatty liver. Ionized and normalized calcium concentrations in the plasma and various metabolic profiles in the serum samples were evaluated in order to reach a diagnostic and therapeutic results.

Total of 30 Holstein and Brown swiss cows were used in this study, 20 of which were suspected of parturient paresis (experimental group) and 10 were postparturient healthy cows (control group).

All the cows were subjected to clinical and laboratory determinations and biopsy of liver was provided.

Clinical (rectal temperature, pulse and respiration rates, rumen motility, urination and defecation) and laboratory (blood pH, PCO₂, PO₂, Hct, tHb, plasma HCO₃, BE, ICa⁺⁺, Norm Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺, serum TCa⁺⁺, P⁺, Mg⁺⁺, triglycerdes, phospholipides, cholesterol, total protein, albumin concentrations and AST, ALT, ALK-P and CPK activities) examinations were performed. The percentage volume of fat in the paranchymal cells of the liver was also estimated.

Eighteen cows had postparturient paresis and only 2 cows had preparturient paresis a few days prior to calving. All the cows presented 3 different stage of the disease. The 2 cows were on the first, 13 cows were on the second and 5 cows were on the third stage of disease.

The rectal temperature and respiration rates in the experimental group cows before the treatment were significantly lower ($p < 0.01$) than that of the control group cows. The respiration rate in the experimental group after the treatment was significantly higher ($p < 0.01$) than that of the control group cows.

The blood pH and plasma HCO₃ concentration in the experimental group of cows after the treatment were significantly lower ($p < 0.01$) than that of the control group cows. Blood PCO₂ ($p < 0.05$) and PO₂ ($p < 0.01$) values were significantly

higher in the experimental group compared to the control group. The plasma BE concentration was significantly lower ($p < 0.01$) in the experimental group before and after the treatment compared to the control group.

The plasma Na^+ concentration was significantly lower ($p < 0.01$) in the experimental group after the treatment compared to the control group. The plasma K^+ concentration was significantly higher ($p < 0.01$) in the experimental group after the treatment compared to the control group.

The plasma ICa^{++} and Norm Ca^{++} , serum TCa^{++} , P^+ and Mg^{++} concentrations were significantly lower ($p < 0.01$) in the experimental group before the treatment compared to the control group, while plasma ICa^{++} , Norm Ca^{++} and serum TCa^{++} concentrations were significantly higher ($p < 0.01$) in the experimental group after the treatment compared to the control group.

Serum ALT activity, F-LIP, and TP concentrations were significantly lower ($p < 0.01$) in the experimental group both before and after the treatment compared to the control group. The serum CPK activity was significantly higher ($p < 0.01$) in the experimental group both before and after the treatment compared to the control group.

The serum albumin and cholesterol concentrations were significantly lower ($p < 0.05$) in the experimental group both before and after the treatment compared to the control group. There was also a significant negative correlation between the percentage volume of fat in the parenchymal cells of the liver and the serum cholesterol ($p < 0.01$), albumin and sodium ($p < 0.05$) concentrations.

The evaluation of biopsy specimens of the both experimental and control groups of cows revealed that, 70 percent of cows in the experimental group had varying degrees of fatty liver while, cows in the control group had no evidence of fatty liver.

It was concluded that, determination of ICa^{++} , Norm Ca^{++} concentrations and various metabolic profiles had a value in the diagnosis of parturient paresis and

there was a close relation between parturient paresis and fatty liver. Therefore, it is recommended that, the use of lipotropic agents with the treatment of cows with parturient paresis will be of benefit.



11. LİTERATÜR LİSTESİ

- 1- Allen,W.M. and Sansom,B.F.(1986). Parturient Paresis (Milk Fever) and Hypocalcemia(Cows,Ewes and Goats). Current Veterinary Therapy:Food Animal Practice 2, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- 2- Andrews,A.H., Laven,R. and Maisey,I. (1991). Treatment and Control of an Outbreak of fat Cow Syndrome in a Large Dairy Herd. The Veterinary Record. 129, 216-219.
- 3- Aslan,V., Eren,Ü. Sevinç,M., Öztok,İ. ve Işık,K. (1993). Yüksek süt verimli ineklerde kuru dönem ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler ve bunların karaciğer yağlanması ile ilgisi, S.Ü. Vet.Fak.Derg., 9, 2, 38-45.
- 4- Aslan,V., Aştı,R.N., Nizamlioğlu,M., Tekeli,T., Başoğlu,A. ve Demirci,Ü. (1989). Postpartum Dönem Hastalıklarının Yağlı Karaciğer Sendromu İle İlgisi. Selçuk Üniv. Vet. Fak. Dergisi. 4, 1, 43-51.
- 5- Aştı,R.N., Aslan,V., Nizamlioğlu,M., Demirci,Ü., Tiftik,A.M. ve Gökçay,Y. (1989). Süt İneklerinde Yağlı Karaciğer Sendromu Üzerine Araştırmalar. Selçuk Üniv. Vet. Fak. dergisi. 4,1,21-36.
- 6- Avidar,Y., Bogin,E. and Soback,S. (1986). Fatty Liver Syndrome in Farm Animals-Biochemical and Pharmacological Aspects. İsr. J. Vet. Med. 42, 4, 318-323.
- 7- Aytuğ,C.N., Alaçam,E., Görgül,S., Gökçen,H., Tuncer,P.D. ve Yılmaz,K. (1991). « Sığır Hastalıkları » 2.Baskı. TÜM VET Hayvancılık ve Veteriner Hizmetleri San. Tic. Ltd. Yayını:No.3 İstanbul.
- 8- Ballantine,H.T. Herbein,J.H (1991). Potentiometric Determination of Ionized and Total Calcium in Blood Plasma of Holstein and Jersey Cows.J. Dairy Sci. 74, 2, 446-449.
- 9- Barnoin,J. (1991). Components of the Diet in the Dry Period as Risk Factors For Milk Fever in Dairy Herds İn France. 10, 3, 185-194.
- 10- Barzanji,A.A.H. and Daniel,R.C.W. (1988). The Effect of Hypocalcaemia on Blood Gas and Acid-Base Parameters in Ruminants. Br. Vet. J. 144, 1, 93-97.

- 11- Barzanji,A.A.H. and Daniel,R.C.W. (1988). Induced Hypocalcaemia in Ruminants: Changes in Some Parameters of circulatory Function. Br. Vet. J. 144, 3, 229-235.
- 12- Başoğlu,A., Turgut,K., Dinç,D.A., Ok,M. ve Maden,M. (1990). Ineklerde kalsiyum enfüzyonlarına bağlı kalp aritmilerinin önlenmesinde Atropin ve Verapamil'in etkileri üzerine araştırmalar, S.Ü.Vet.Fak.Derg., 6, 1, 33-36.
- 13- Batmaz,H., Mert,N., Çetin,M., Yavuz,H.M. ve Kennerman,E. (1992). Prepartum ve Postpartum Dönemdeki İneklerde Bazı Hematolojik, Biyokimyasal Değişiklikler ve Klinik Bulgular. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fak. Dergisi. 1, 11, 171-179.
- 14- Blood,D.C., Radostis,O.M. and Henderson,B.R.(1983). Veterinary Medicine, Sixth Edition, Baillere-Tindal,London.
- 15- Breukink,H.J.(1993). Dutch Experiments Related to Milk Fever Prevention. Acta vet. scand. Suppl. 89, 125-128.
- 16- Cobner,A.j. and GRANGER,J.C.P. (1989). Hypocalcemia and Dry Cow Mastitis. Vet. Rec., 125, 8, 212-213.
- 17- Dauth,J., Dreyer,M.J. and Coning,J.P. (1984). Ionized Calcium Versus Total Calcium in Dairy Cows. Journal of the south African Veterinary Association. 01, 71-72.
- 18- Doxey,D.L.(1971). "Veterinary Clinical Pathology" Bailliere Tindal-London.
- 19- Düzgüneş,O., Kesici,T. ve Gürbüz,F. (1993). İstatistik metodları, 2.baskı, A.Ü.Zir.Fak. Yay., No:1291, Ankara.
- 20- Erb,H.N. and Grohn,Y.T. (1988). Epidemiology of Metabolic Disorders in the Periparturient Dairy Cow. J.Dairy Sci. 71, 9, 2557-2571.
- 21- Erdman,R.(1993). Dietary Buffers and Anion-cation Balance in Relation to Acid-base Status, Feed Intake and Milk Composition in the Dairy Cow. Acta vet. scand. Suppl. 89,83-91.
- 22- Ersoy,E. ve Bayşu,N. (1986). "Biyokimya". A.Ü.Veteriner Fak. Yay. No: 408, Ders Kitabı.A.Ü. Basımevi, Ankara.

- 23- Fenwick,D.C. and Daniel,R.C.W. (1990). A Comparison Between the Main Clinical Signs of Milk Fever in Cows with Those of Hypocalcaemia Induced by Na₂EDTA. *Journal of Veterinary Medicine*, 37,10,721-728.
- 24- Fenwick,D.C. and Daniel,R.C.W. (1992). The Effects of Hypocalcaemia due to A 4-Hour Infusion of Na₂EDTA Solution on Various Blood and Urine Analytes in Dairy Cows and A Comparison of These Effects Between Cows with High and Low Erythrocyte Potassium Concentrations. *Br. vet.J.*,148,4,283-299.
- 25- Fraser,C.M., Bergeron,J.A., Mays,A., Aiello,S.E., Amstutz,H.E., Armour,J., Blood,D.C., Chrisman,C.L., Loew,F.M. and Snoeyenbos,G.H. (1991). *The Merck Veterinary Manual*, Merck & CO., Inc. Rahway,N.J., U.S.A.
- 26- Gaal,T., Reid,I.M., Collins,R.A., Roberts,C.J. and Pike,B.V. (1983). Comparison of Biochemical and Histological Methods of Estimating Fat Content of Liver of Dairy Cows. *Res. Vet. Sci.* 34, 2, 245-248.
- 27- Gaynor,P.J., Mueller,F.J., Miller,J.K., Ramsey,N., Goff,J.P. and Horst,R.L. (1989). Parturient Hypocalcemia in Jersey Cows Fed Alfalfa Haylage-Based Diets with Different Cation to Anion Ratios. *J. Dairy Sci.* 72, 10, 2525-2531.
- 28- Gerloff,B.J., Herdt,T.H. and Emery,R.S. (1986). Relationship of Hepatic Lipidosis to Health and Performance in Dairy Cattle. *JAVMA*. 188, 8, 845-850 (April 15)
- 29- Goff,J.P.(1990). Regulation of Enzymes Controlling Vitamin D Metabolism in Normal and Milk Fever Cows, *J.Dairy Sci.*, Suppl 1., 73, 230.
- 30- Goff,J.P. and Stabel J.R. (1990). Decreased Plasma Retinol, α -Tocopherol, and Zinc Concentration During the Periparturient Period: Effect of Milk Fever. *J. Dairy Sci.* 73, 11, 3195-3199.
- 31- Goff,J.P., Kehrli,M.E. and Horst,R.L. (1989). Periparturient Hypocalcemia in Cows: Prevention Using Intramuscular Parathyroid Hormone. *J. Dairy. Sci.* 72, 5, 1182-1187

- 32- Goff,J.P., Horst,R.L., Mueller,F.J., Miller,J.K., Kiess,G.A. and Dowlen,H.H. (1991). addition of Chloride to a Prepartal Diet High in Cations Increases 1.25-Dihydroxyvitamin D Response to Hypocalcemia Preventing Milk Fever. *J. Dairy Sci.* 74, 11, 3863- 3871.
- 33- Gronstol,H.(1993). Periparturient Diseases in Dairy Cows in Norway. *Acta vet. scand. Suppl.* 89,27-28.
- 34- Gröhn, Y., Lindberg, L.A. Bruss, M.L. and Farver T.B. (1983). Fatty Infiltration of Liver in Spontaneously Ketotic Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 66, 2320-2328.
- 35- Haass,C.L. and Eness,P.G. (1984). Bovine Fatty Liver Syn drome. *Iowa State Veterinarian.* 46, 2, 108-111.
- 36- Hanif,K., Weeks,F.J. and Chandler,S.P. (1990). Hypocalcemia Associated with Muscular Weakness and Recumbency in Beef Cows in Western Saskatchewan.
- 37- Haskins,S.C.(1977). Sampling and Storage of Blood for pH and Blood Gas Analysis, *JAVMA*, Vol.170, No.4, 429-433.
- 38- Herdt,T.H. (1988). Fatty Liver in Dairy Cows. *Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice (July)* 4, 12, 269- 287.
- 39- Herdt,T.H. and Gerloff,B.J.(1984). Hepatik Lipidosis and Liver Function in 49 Cows with Displaced abomasum, 12th. World Congress on Diseases of Cattle, The Natherlands, September 7-10, pp. 522-525.
- 40- Hidiroğlu,M. and Hartin,K.E.(1982). Vitamins A,E and Selenium Blood Levels in the Fat Cow Syndrome, *Can.vet.J.*,23:255-258.
- 41- Higgins,R.J. and Anderson,W.S. (1983). Fat Cow Syndrome in a British Dairy Herd. *The Veterinary Record.* (November 12), 113, 20, 461-463.
- 42- Holtenius,P.(1993). Hormonal Regulation Related to the Development of Fatty Liver and Ketosis. *Acta vet. scand. Suppl.* 89, 55-60.
- 43- Ingraham,R.H. and Kappel,L.C.(1988). Metabolic Profile Testing, *Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice*,4,2,July 1988.

- 44- İmren,H.Y., Pahal,M. (1989). Süt İneklerinde Lipomobilizasyon Sendromu. Etlik Vet. Mikrob. Derg. 6, 4, 119-131.
- 45- J_rgensen,R.J., Basse,A. and Aslan,V. (1990). Sequela to oral calcium chloride gel dosing of cows, XVI.World Buiatrics Congress, 13 A 17 DE AGOSTO, Salvador/Bahia/BRASIL.
- 46- Julien,W.E., Conrad, H.R., Hibbs,J.W. and Crist,W.L. (1977). Milk Fever in Dairy Cows. VIII. Effect of Injected Vitamin D3 and Calcium and Phosphorus Intake on Incidence. J. Dairy Sci. 60, 3, 431-436.
- 47- Kalaycıoğlu,L. (1978). « Atatürk Orman Çiftliği İneklerinde Gebeliğin Son Ayında ve Laktasyon Periyodu Süresince Kan Serumunda ve Sütte Bazı Mineral Maddeler Yönünden Araştırmalar». Doktora Tezi. A.Ü. Vet.Fak.
- 48- Kaneko,J.J. (1989). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Fourth Ed. Academic Press Inc. New York.
- 49- Kehrlı,M.E. and Goff,J.P.(1989). Periparturient Hypocalcemia in cows: Effects on Peripheral Blood Neutrophil and Lymphosite Function, J.Dairy Sci.,72,1188-1196.
- 50- Kılıçoğlu,Ç., Kalaycıoğlu,L., Alaçam,E., İzgür,İ.H., Tekeli,T. ve Ertürk,M. (1983). İneklerde Hipokalsemi İle Seyreden Doğum Felci Olgularının Sağıtımı Üzerinde Çalışmalar. A.Ü. Vet. Fak. Dergisi. 30, 1, 97-111.
- 51- Kumaresan,A. and Ndzıngu Awa,D. (1984). Influence of Age and Pregnancy on Serum Calcium, Inorganic Phosphorus and Alkaline Phosphatase Activity in Red Sokoto Goats.Rev. Elev. Med. vet. Pays trop. 37, 4, 477-481.
- 52- Kusumanti,E., Agger,J.F. and Jensen,K.(1993). Association between Incidence Risk of Milk Fever and Lactation Number, Breed and Season. Acta vet. scand. Suppl. 89,141-142.
- 53- Lester,G.E. (1986). "Cholecalciferol and Placental Calcium Transport". Fed.Proc., Vol.45., No.10., p. 2524-2527.

- 54- Lincoln,S.D. and Lane,V.M. (1990). Serum Ionized Calcium Concentration in Clinically Normal Dairy Cattle, and Changes associated with Calcium Abnormalities. JAVMA, 197, 11, 1471-1474
- 55- Maden, M. Aslan, V. (1992). Kalsiyum-Fosfor Homeostazisi. Türk Vet. Hek. Derg. 4, 2, 3-6.
- 56- Marrow,D.A. (1975). Fat Cow Syndrome. Journal of Dairy Science. 59, 9, 1625-1629.
- 57- Marrow,D.A., Hillman,D., Dade,A.W. and Kitchen,H. (1979). Clinical Investigation of a Dairy Herd with the Fat Cow Syndrome. JAVMA 174, 2, 161-167.
- 58- Martin,W.B.(1983). Diseases of Sheep. Blacwell Scientific Publications, p.161-167.
- 59-Matsuda,K., Oguro,C., Sasayama,Y., and Kikuyama,S. (1991). Involvement of Prolactin in the Regulation of Plasma Calcium Levels in the Newt, *Cynops pyrrhogaster*. 81, 3, 442-446.
- 60- McCormack,J. (1978). Fat Cow Syndrome and its Complications. Vet. Med. Small. Anim. Clin. 73, 1057-1060.
- 61- McDonald,L.E. and Pineda,M.H. (1989) Veterinary Edocrinology and Reproduction, Fourth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, London.
- 62- McDowell,I.R., Conrad,J.H., Ellis,G.L. and Loosh,J.K. (1983). Minerals for Grazing Ruminants in Tropical Regions. Dep.of Animal Sci. Center for Tropical Agri., Univ. of Florida, Gainesville and the U.S. Agency for Inter. Development.
- 63- Miettinen,P.(1993). Is Nine Grams of Calcium enough for Treatment of Parturient Paresis?, Acta vet. scand. Suppl. 89, 137-138.
- 64- Nizamlıoğlu,M., Aslan,V. ve Durgun,Z. (1989). Süt Sığırlarının Yağlı Karaciğer Sendromunda Bazı Kan Değerleri. Selçuk Üniv. Vet. Fak. dergisi. 4, 1, 37-41.
- 65- Nizamlıoğlu,M., Aslan,V., Aştı,R. ve Eren,Ü. (1993). Yağlı karaciğer sendromlu süt sığırlarında vitamin A ve E değerlerinin araştırılması, DOĞA, Baskıda.

- 66- Norgaard,P. (1993). Saliva Secretion and Acid-base Status of Ruminants. *Acta vet. scand. Suppl.* 89,93-100.
- 67- Oetzel,G.R. (1985). Coliform Mastitis and Hypocalcemia in Two Dairy Cows in Mid Lactation. *The Compendium on Continuing Education.* 7, 4, 237-244.
- 68- Oetzel,G.R. (1988). Parturient Paresis and Hypocalcemia in Ruminant Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practise.* 4, 2, 351-363.
- 69- Oetzel,G.R. (1991). Meta-Analysis of Nitritonal Risk Factors for Milk Fever in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 74, 11, 3900-3912.
- 70- Reid,I.M. (1986). Diagnosis of Fatty Liver in Dairy Cows. *Isr. J. Vet. Med.* 42, 4, 399-404 .
- 71- Reid,I.M., Dew,S.M., Collins,R.A., Ducker,M.J., Bloomfield,G.A and Morant,S.V. (1983). The Relationship Between Fatty Liver and Fertility in Dairy Cows: Farm Investigation, *J. Agric. Sci.*, 101, 499-502.
- 72- Reid,I.M., Roberts,C.J., Treacher,R.J. and Williams,L.A. (1986). Effect of Body Condition at Calving on Tissue Mobilization, Development of Fatty Liver and Blood Chemistry of Dairy Cows. *Anim. Prod.* 43, 7-15.
- 73- Reinhardt,T.A., Horst,R.L. and Goff,J.P. (1988). Calcium, Phosphorus and Magnesium Homeostasis in Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Vol. 4, No. 2, July 1988.
- 74- Richardson,J.D., Harrison,L.J. and Edwards,G.B.(1991). Two Horses with Hypocalcaemia. *Vet.Rec.*, 129, 5, 98.
- 75- Rings,D.M. (1990). Hepatic Lipidosis: Mechanisms, Diagnostics, and Treatments. *The Bovine Proceedings.* 22, 19-23.
- 76- Roberts,C.J. and Reid,I.M. (1986). Fat Cow Syndrome and Subclinical Fatty Liver. *Current Veterinary Therapy Animal Practice.* W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- 77- Romeis,B. (1989) *Mikroskopische technic*, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore.

- 78- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. and Dunlop, R. (1991). «Physiology of Small and Large Animals». B.C. Decker, Inc. Philadelphia, Hamilton.
- 79- Schaafsma, G. (1991). Extracellular Calcium Homeostasis. Bulletin of the IDF. 255, 26-30.
- 80- Sehested, J., Diernæs, L., Møller, P.D. and Skadhauge, E. (1993) Interaction between Absorption of Sodium and Acetate Across the Rumen Epithelium of Cattle. Acta vet. scand. Suppl. 89, 107-108
- 81- Shappell, N.W., Herbein, J.H., Deftos, L.J. and Aiello, R.J. (1987). Effects of Dietary Calcium and Age on Parathyroid Hormone, Calcitonin and Serum and Milk Minerals in the Periparturient Dairy Cow. Journal of Nutrition. 117, 1, 201-207.
- 82- Smith, B.P. (1990). « Large Animal INTERNAL MEDICINE ». The C.V. Mosby Company. Toronto.
- 83- Skadhauge, E. and Holtug, K. (1993). Basic Mechanisms for Absorption of Short-chain Fatty Acids. Acta vet. scand. suppl. 89, 103-104.
- 84- Skadhauge, E., Dahlborn, K., Holtenius, K., Sehested, J., Diernæs, L., Nielsen, M.O., Ingvarsen, K.L., Thamsborg, S.M., Makinde, M.O. and Tiirats, T. (1993). Bovine Periparturient Physiology: Identification of Potential Areas of Research Summary of Group Discussion. Acta vet. scand. Suppl. 89, 157-159.
- 85- Smart, M.E. and Northcote, M.J. (1985). Liver Biopsies in Cattle. The Compendium on Continuing Education. 7, 5, 327-332 .
- 86- Stabel, J.R. and Goff, J.P. (1990). Effect of Periparturient Stress on Plasma Retinol, α -Tocopherol and Zinc Concentrations in Dairy Cows. Journal of Dairy Science, 73, Suppl. 1, 247.
- 87- Stevens, J.B. and Olson, W.G. (1984). Free Fatty Acid-Induced Hypocalcemia in Food-Deprived Dairy Cattle. Am. J. Vet. Res. 45, 11, 2448-2450
- 88- Strom, M., Krisinger, J., Darwish, H. and Deluca, H.F. (1992). 1,25-Dihydroxyvitamin D and not Calcium Is the Major Regulator of Calbindin- D 9-kDa mRNA Levels In Vivo. P.S.E.B.M., Vol. 192, 369- 371.

- 89- Szenci,O., Brydl,E. and Bajcsy,CA. (1991). Effect of storage on measurement of ionized calcium and acid-base variables in equine, bovine, ovine, and canine venous blood. JAVMA, Vol 199, No 9, November 1, 1167-1169.
- 90- Szenci,O., Felkai,F., Marcz,I. and Takács, E. (1988). Ionized Calcium, Total Calcium and Acid-Base Values of Blood in Healthy and acidotic Dogs. J.Vet.Med. A 35, 125-128 .
- 91- Peker,Y. ve Ünsüren, H. (1989). Yüksek Süt Verimli İneklerde Total Kan Keton Cisimleri, Serum Glikoz, Kalsiyum, İnorganik Fosfor, Mağnezyum Düzeylerindeki Değişiklikler ve Klinik Belirtiler. DOĞA TU Vet. ve Hay. D. 13, 3, 372-383.
- 92- Tasker,J.B.(1969). Fluid Electrolyte, and Acid-base Abnormalities in Cattle. JAVMA, 155,12, 1906-1909.
- 93- Telefoncu, A. (1988). " Tıp ve Fen Bilimciler için Biyokimya". Sermet Matbaası. Kırklareli.
- 94- Tiftik, A.M. (1991). "Biyokimya Ders Notları". Sağlık Eğitim Enstitüsü Yayınları. No: 1, Konya.
- 95- Treacher,R.J., Reid,I.M. and Roberts, C.J. (1986). Effect of Body Condition at Calving on the Health and Performance of Dairy Cows. Anim. Prod. 43, 1-6.
- 96- Van Beresteijn,E.C.H. (1991). Cellular Calcium Regulation. Bulletin of the IDF. 255, 31-32.
- 97- Van de Braak, A.E.(1986). Prepartal feeding of dairy cows and the rate of calcium mobilization at parturition.Proefschrift. Denkavit Nederland B.V. Voorthuizen.
- 98- Van de Braak, A.E., Van't Klooster,A.Th., Malestein,A. and Faber,J.A.J. (1986). Effect of Low and High calcium Intake Prepartum on Calcium Mobilization Rate Around Parturition in Dairy Cows. Vet. Quarterly. 8, 1, 12-23.
- 99- Van de Braak, A.E., Van't Klooster,A.Th. and Malestein,A. (1986). Influence of Prepartum Calcium Intake on Calcium Mobilization Rate Around Parturition in Dairy Cows Fed at a High Prepartum Feeding Level. Vet- Q. 8, 1, 24-37.

- 100- Van Mosel,M., Van't Klooster,A.Th. and Malestein,A. (1990). Effect of an Inadequate Dietary Intake of Magnesium on Osteogenesis in Dairy Cows during the Dry Period. *Res. Vet. Sci.* 48, 3, 280-287.
- 101- Van Mosel,M., Van't Klooster,A.Th. and Wouterse,H.S. (1991). Effect of a Deficient magnesium Supply During the Dry Period on Bone Turnover of Dairy Cows at Parturition. *Vet-Q.* 13,4, 199-208.
- 102- Waage,S. (1984). Persisting Hypocalcaemia in the Cow- Predisposing Factors. *Nord. Vet. Med.* 36, 273-281.
- 103- Waage,S. (1984). Milk Fever in the Cow-Course of Disease in Relation to the Serum Activity of Aspartat Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, Creatine Kinase and Gamma- Glutamyltransfrerase. *Nord. Vet. Med.* 36, 282-295.
- 104- Waage,S. (1984). The Relationship Between Certain Clinical Characteristics and Course of Disease in Milk Fever in Dairy Cows. *Nord. Vet. Med.* 36, 346-353.
- 105- Waage,S.(1993). Incidence of Milk Fever and Ketosis in Norway. *Acta vet.scand. Suppl.* 89,139-140.
- 106- Waage,S., Breukink,H.J., Luthman,J., Leifsson,P., Kjems,G., Aaes,O., Nielsen,C.L., Pyörälä,S., Bertasius,A., Sederviuse,A., Ostitis,U. and Odegaard,S.A.(1993). Milk Fever: Identification of Potential Areas of Research.Summary of Group Discussions. *Acta vet. scand. Suppl.*89,155-156.
- 107- Wadhwa,D.R., Prasad,B., and Gupta,P.P. (1991). Histopathological and Histochemical Studies on Downer Syndrome in Cows. 61, 6, 573-575.
- 108- West,H.j. (1989). Liver Function in Dairy Cows in Late Pregnancy and Early Lactation. *Research in Veterinary Science.* 46, 231-237.
- 109- West, H.J. (1990). Effect on Liver Function of Acetonaemia and the Fat Cow Syndrome in Cattle. *Res.Vet.Sci.*, 48, 2, 221-227.
- 110- Yılmaz,K., Can,R. ve Erkal,N. (1992). Laktasyondaki İneklerin Bazı Kan Özelliklerinin Araştırılması. *Doğa-Tr.J.of Veterinary and Animal Sciences.* 16, 259-267.

111- Zilva, J.F., Pannall, P.R. and Mayne, P.D. (1991). "Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment." Fifth ed., London.



12. Teşekkür

Bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof.Dr. Veysi ASLAN olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve personeline, çalışmamın yürütülmesi sırasında teknik yardımlarından dolayı Doç Dr. Şeref İNAL, Yrd.Doç.Dr. Ülker EREN, Biyolog İsmail ÖZTOK ve Mehmet GÖREN'e teşekkürü bir borç bilirim.



13. Özgeçmiş

1966 yılında Konya'nın Çeltik ilçesinde doğdum. İlk ve ortaokulu Çeltik, Liseyi Konya'da tamamladım. 1984 yılında S.Ü. Veteriner Fakültesine girdim ve 1989 yılında mezun oldum. 1990 yılında İç Hastalıkları Anabilim Dalına doktora öğrencisi olarak girdim. Halen bu Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

