

Neonatal Ruminantlarda D-laktik Asidoz

Adil Ömer Karakuş¹, Sevim Kasap¹, Hüseyin Dülger¹, Ethem Mutlu Temizel¹

¹Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa , Türkiye

Gönderilme: 08.04.2018 Revizyon: 10.07.2018 Kabul: 10.09.2018

Özet

Neonatal ruminantlarda D-laktik asidoz, metabolik asidoza sebep olan ve sıklıkla gözden kaçabilen bir durumdur. D-laktik asidoz ile seyreden hastalıklar hayvan türlerine göre farklı isimlerle adlandırılmıştır. Oğlaklarda hastalık tablosu 'Floppy Kid Disease', sığırlarda 'Ruminal Drinkers' son olarak kuzularda 'Drunken Lamb Sendromu' olarak adlandırılmıştır. Bu üç hastalığın etiopatogenezinde, rumende veya barsak florasında ani ve çok miktarda bakteriyel fermantasyon sonucu artan D-laktik asit'in sistemik dolaşıma katılması ve anyon açıklı metabolik asidozun oluşumu rol almaktadır. D-laktik asidoz, depresyon, dehidrasyon ve nörolojik belirtilerin oluşmasına yol açabilmekte ve tanısı zor konulmaktadır. Bu derlemede D-laktik asidoz'un metabolizması, patogenezi hayvan türlerine göre oluşan klinik bulguları ve laboratuvar değişimleri irdelenecektir.

Anahtar kelimeler: d-laktik asit, metabolik, asidoz, neonatal, ruminant

D-lactic Acidosis in Neonatal Ruminants

Abstract

D-lactic acidosis in neonatal ruminants is a condition that causes metabolic acidosis and is often overlooked. D-lactic acidosis-related diseases are named differently according to animal species. The disease is called 'Floppy Kid Disease' in goat kids, 'Ruminal Drinkers' in cattle, and 'Drunken Lamb Syndrome' in lambs. Large quantities of D-lactic acid is produced by bacterial fermentation in colon and rumen and absorbed through intestines, thus anion-gap metabolic acidosis occur. D-lactic acidosis can cause depression, dehydration and neurological symptoms therefore diagnoses can be challenging. In this review, metabolism, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory alterations of D-lactic acidosis will be evaluated.

Key words: d-lactic acid, metabolic, acidosis, neonatal, ruminant

Giriş

Laktik asit, İsveçli bir kimyager olan Scheele tarafından ekşimiş süttten laktik asiti ya da diğer adıyla 2-hidroksipropanoat'ı keşfetmesiyle bilinmeye başlanmıştır (Scheele, 1931). Laktik asit temel olarak D-laktik asit ve L-laktik asit olarak iki formda bulunur (Ewaschuk ve ark., 2005). L-Laktik asidoz, dehidrasyonun neden olduğu zayıf doku perfüzyonu sonucu hücrelerde gelişen anaerobik glikolizis ve azalmış L-laktik asit klirensinden

dolayı gelişmektedir (Naylor ve ark., 1984; Naylor ve ark., 1985; Naylor, 1987). Çünkü memeli hücreleri çoğunlukla L-laktik asit formunu üretmektedir. Bunun bir diğer nedeni D-laktik asit dehidrojenaz enziminin memelilerde bulunmamasıdır (Petersen, 2005). Değişen miktarlarda D ve L-laktik asit farklı bakteri türleri tarafından biyolojik aktivite sonucu oluşabilmektedir (Yasuda ve ark., 1993; Hove ve ark., 1995) Buna ek olarak bazı bakteriler D, L-laktik asit rakeaz enzimi ile iki formu birbirine dönüştürebilmektedir.

D-Laktik Asidoz'un Oluşum Mekanizmaları

D-laktik asit'in gerek ruminantlardaki gerek insanlardaki önemi tam olarak anlaşılammıştır. Tanısal girişimler genellikle L-laktik asit'in tespitine yönelik olmuştur (Omole ve ark., 1999; Lorenz ve ark., 2003). Buna ek olarak 1980'li yıllara kadar, D-laktik asidoz'un sadece erişkin ruminantlarda karbonhidrattan fazla beslenme ile ilişkili akut rumen asidozuna bağlı olarak geliştiği ifade edilmiştir. Son dönemlerde artan çalışmalarla D-laktik asidoz, ruminantlarda birçok çalışmada tanımlanmış (Bleul ve ark., 2006; Klein ve ark., 2010) metabolik bir durum olmasının yanında, insanlarda 'Kısa Barsak Sendromu' ve yangısal ince barsak hastalıklarında (James ve ark., 2010) gelişen metabolik durum ile benzerlik göstermektedir (Bustos ve ark., 1994). İnsanda oluşan kısa barsak sendromunda D-laktik asidoz'un gelişimi, barsağın yaygın olarak rezeksiyona uğrayarak kısalması sonrasında gelişen malabsorpsiyon sonucunda ortaya çıkan ishal ve jejuno-illial by pass ile ilişkilidir (Bustos ve ark., 1994; Bongaerts ve ark., 1997). Kısa barsak sendromu olan insanlarda abzorbe edilmemiş gıdalar kolonik bakteriler tarafından fermentasyona uğrar (Vella ve ark., 1998). Bu fermentasyon sonucunda D- ve L-laktik asit üretimi şekillenmekte ve miktarlarında artış oluşmaktadır (Garry, 1996). D-laktik asit'in barsaklarda üretim kaynağı olan başlıca bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacteri* türleridir (Cross ve ark., 1984; Ewaschuk ve ark., 2005). *Klebsiella pneumoniae* ve *Cveida freundii* de aynı zamanda kayda değer miktarlarda D-laktik asit ve minimal düzeyde L-laktik asit üretebilmektedir (Bongaerts ve ark., 1997). Bazı laktobasil türleri ise D-laktik asit ve L-laktik asit'i birbirlerine dönüştürebilmektedir (Hove ve ark., 1995; Wong ve ark., 2006). D-laktik asidoz'un bir diğer oluşum mekanizması ise D-laktik asit metabolizmasının ve ekskresyonunun buzağı, insan ve diğer memeli türlerde L-laktik asit metabolizmasına kıyasla çok yavaş olmasıdır. (Naylor ve ark., 1984; Omole ve ark., 2001; Gentile ve ark., 2008). Önceki çalışmalar göstermektedir ki buzağılarda gerçekleşen enfektif gastrointestinal enfeksiyonlar, villöz atrofilere neden olarak malabsorpsiyon ve maldigesyona sebep olmaktadır (Nappert ve ark., 1993; Naylor, 1996). Gelişen malabsorpsiyon ya da maldigesyon esnasında emilemeyen karbonhidratlar kolonda bakteriyel flora tarafından fermentasyon ürünü olarak işlev görmektedir. Sağlıklı bireylerde, sadece gıda ile alınan lifler, nişasta ve ince barsakta emilmemiş ufak miktarlardaki mono/di sakkaritler kolona ulaşır ve burada kısa zincirli yağ asitlerinden olan asetat, propiyonat ve bütirat gibi organik asitlere fermente olur. Bu organik asitlerin oluşan miktarı

metabolize olan miktarı aşmaz ve klinik bir D-laktik asidoz'a sebebiyet vermez. Bu organik asitler kolondaki mukoza hücreleri için ve hatta bazen vücudun kendisi için de enerji kaynağı olarak görev görür (Wong ve ark., 2006). Sindirilmemiş karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonuç olarak düşük miktarda D ve L-laktik asit üretimine de neden olur, bu ürünler de kısa zincirli yağ asitlerine metabolize olur (Halperin ve ark., 1996). Sindirilmemiş olan bu gıdaların aşırı şekilde distal ince barsaklara ve kalın barsaklara ilerlemesi bakteriyel aşırı üremeye ve D-laktik asit üretimine neden olmaktadır. İshalli metabolik asidoz gösteren buzağılarda organik asitlerin total artışının % 64'ünden D-laktik asit sorumlu olduğu bildirilmektedir (Omole ve ark., 2001). Oluşan organik asitler barsak pH'sını düşürerek D ve L-laktik asit üretimine neden olan asidorezistans bakterilerin sayısının artmasına neden olur. Sonuç olarak pH daha fazla düşerek, bu iki durumun birbirini tetiklemesine neden olur. Ayrıca süt laktozu kolonik bakteriler tarafından çok kolay D- ve L- laktik asit'e fermente edilebilmektedir (Lorenz ve ark., 2003). Bu durum özellikle neonatal ruminantlarda 'Ruminal Drinkers' hastalığının patogenezinde rol almaktadır.

D-laktik Asidoz'un Klinik Yansımaları

D-laktik asidoz ile seyreden hastalıklar hayvan türlerine göre farklı isimlerle adlandırılmıştır. Oğlaklarda hastalık tablosu 'Floppy Kid Disease', sığırlarda 'Ruminal Drinkers' son olarak kuzularda 'Drunken Lamb Sendromu' olarak adlandırılmıştır.

Floppy Kid Disease (FKD), 1980'li yılların başında ortaya konmuş, genç oğlaklarda metabolik asidoz ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalık, özellikle ilk 2 haftalık dönemdeki oğlaklarda anoreksi, depresyon, kas zaafiyeti, zayıf kas tonu, zayıf emme refleksi ve ataksi ile karakterizedir (Tremblay ve ark., 1991; Cebra ve ark., 2002; Harris ve ark., 2009b). FKD'nin tanı kriterlerinden birisi ishal tablosu gözlenmeden ya da minimal ishal tablosu ile birlikte gelişen metabolik asidozdur. FKD ile ilgili yapılan çalışmalarda D-laktik asit miktarının artışından intestinal floradaki bakterilerin sorumlu olduğu belirtilmektedir (Bleul ve ark., 2006, 2013; Lorenz ve ark., 2014). Gelişen metabolik asidoz ile ilgili olarak D-laktik asidoz'un sorumlu olduğu belirtilirken dehidrasyonla birlikte böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak H⁺ iyonun ekskresyonundaki azalmanın da metabolik asidozda rol oynayabileceği belirtilmektedir (Cebra ve ark., 2002; Harris ve ark., 2009a; Omole ve ark., 2001; Temizel ve ark., 2017). FKD'li oğlaklarda L-laktik

FKD'li oğlaklarda L-laktik asit düzeyinin, normal oğlaklara göre daha düşük olduğu ancak D-laktik asit düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durumun temel sebebinin kolondaki laktik asit bakterilerinin aşırı miktarda ürettiği D-laktik asit'in barsaklardan emilerek sistemik dolaşıma katılması ve D-laktik asit mekanizmasında bahsedildiği üzere bu organik asitin ekskresyonunun L-laktik aside göre daha yavaş olduğu düşünülmektedir.

Kuzularda 'Drunken Lamb Sendromu', 1990'lı yılların başından itibaren tanımlanmaya başlanmış, önceleri Christodoulopoulos (2008) tarafından 'Salivary Abomasum Disease' olarak tanımlanmıştır. Önceleri Overås ve ark. (1990) tarafından tespit edilen bulguların da Christodoulopoulos (2008) tarafından tespit edilen bulgular ile benzerlik gösterdiği belirtilmektedir. Angell ve ark. (2013) yaptığı araştırmaya göre 'Drunken Lamb Sendromu' gösteren 10 kuzunun klinik, epidemiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal durumları değerlendirilmiştir. Çalışmada sunulan 10 kuzuda yerde yatma, letarji, ataksi ve bazı kuzularda sallantılı yürüyüş görülmüştür. Ayrıca klinik olarak dehidrasyon saptanmamıştır. Bu araştırma baz alınarak, araştırmacılar bu sendromu 'Kuzuların D-laktik Asidoz Sendromu' olarak tanımlamıştır. (Lamb D-Lactic Acidosis Syndrome (LDLAS)). FKD ile benzerlik gösteren LDLAS, kuzularda; Lorenz ve ark. (2009) tarafından da tanımlanmıştır. Lorenz ve ark. (2009), LDLAS gösteren 2 kuzuda; hipotermi, taşipne, letarji, ataksiyi takip eden yerde yatma ve anoreksi rapor etmiştir. Diğer bütün klinik bulgular her iki kuzu için de normal olarak saptanmıştır.

Buzağularda retiküler oluk refleksi yetmezliği ile ilişkili olarak gelişen 'Ruminal Drinker' hastalığında, başta rumende ve kolonda olmak üzere uçucu yağ asitleri ve D-laktik asit üretimindeki artış sonucu hastalık tablosu oluşmaktadır (Breukink ve ark., 1988; Lorenz, 2009). Naylor (1987) ile Kasari ve ark. (1986) tarafından yapılan çalışmalarda, buzağularda; ataksi ve depresyon saptanan önemli bulgular arasındadır. Lorenz (2004) tarafından yapılan bir çalışmada buzağulardaki duruş bozukluğu, davranışsal değişimler ve özellikle palpebral reflekste gözlenen azalmaların D-laktik asidoz'un bir yansıması olarak gözlemlendiğini, emme refleksi ve dehidrasyon bulgularının ise genel metabolik asidoz'un bir yansıması olarak düşünülebileceği belirtilmektedir (Lorenz, 2004). Deneysel olarak oluşturulan, D-laktik asidoz'lu 5 sağlıklı buzağuda duruş bozukluğu ve davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. Deneyde kullanılan bütün buzağularda palpebral refleksi zayıflarken, 3 buzağuda uyuklama durumu, diğer ikisinde ise depresif hal gözlenmiştir.

Bütün buzağuların sendelediği ve "sarhoş" yürüyüş sergiledikleri belirtilmiştir. Bu çalışmada, 4 buzağuda sallantılı yürüyüş daha ileri düzeyde seyrederken kafanın ve kulakların depresyonun bir belirtisi olarak aşağıda tutulduğu belirlenmiştir (Lorenz ve ark., 2005). Kasari ve ark. (1986) tarafından dehidrasyonun klinik bulguları olmaksızın metabolik asidoz gelişen 9 ila 21 günlük 4 buzağuda; depresyon, ataksi, kas zaafiyeti ve koma bulguları gözlemlenmiştir. Diğer bir çalışmada Kasari ve ark. (1986) tarafından, emme refleksi, palpebral refleksi (manece refleksi), dokunmaya karşı verilen cevapta azalma, ayakta durabilme yeteneğinde azalma tespit edilmiştir.

D-laktik metabolik asidoz'lu insanlarda gözlemlenen ana bulgular ise değişen mental statü, aksayan konuşma yeteneği, ataksi, disoriyantasyon ve güçsüzlüktür. Bazı vakalarda saldırgan davranışlar da gözlenmiştir (Urribari ve ark., 1998). Birçok bulguya göre D-laktik asit'in nörolojik semptomları tetikleyici rolü bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde, direkt olarak beyine nakledilen D-laktik asit'in hafızayı ve beyin hücrelerini etkilediği bildirilmektedir (Gibbs ve ark., 2008). D-laktik asit'in oluşturduğu ensefalopatinin mekanizması hala bilinmezliğini korumaktadır. D-laktik asit serbest olarak serebrospinal sıvıya geçmektedir (Karton ve ark., 1987). Bu bilgiler ışığında, D-laktik asit'in başka nörotoksik etkileri olan organik asitler için bir aracı rolü olabileceği düşünülmektedir. D-laktik asit'in neden olduğu ensefalopati bazı çalışmalarda tiyamin eksikliği ile de ilişkilendirilmektedir (Petersen, 2005; Urribari and Carroll, 1998). İnsanlarda yapılan çalışmalar ve neonatal ruminantlardaki klinik yansımalar da ele alındığında, saptanan nörolojik belirtilerin (palpebral reflekste azalma, sallantılı yürüyüş, durgun mental statü, ileri durumlarda komatöz hal) D-laktik asidoz'a atfedileceği düşünülebilir. Özellikle buzağularda yapılan deneysel çalışmalarda D-laktik asit'in neden olduğu metabolik asidoz durumunda dehidrasyon ve ishal saptanmazken, spesifik olarak palpebral reflekslerde azalma saptanmıştır. Sıklıkla neonatal enfektif ishallerin yol açtığı klasik dehidrasyon ve metabolik asidoz durumlarında ise palpebral reflekslerde azalma semptomuna rastlanılmamıştır. Kuzu ve oğlaklarda ise D-laktik asidoz'un oluşturduğu klinik bulguların belirlendiği kontrollü deneysel çalışmalar yapılmamış olmakla birlikte nörolojik belirtilerin patogenezi buzağulardaki durumla ilişkilendirilebilmektedir.

D-Laktik Asidoz'un Laboratuvar Bulguları

D-Laktik asidoz ile ilişkili olarak kan muayenesi sonuç-

ları tipik olarak anyon açığı ile birlikte metabolik asidozu göstermektedir. Anyon açıklığı D-laktik asidoz'dan dolayı şekillenen metabolik asidozla birlikte hiperkloremik nedenli klasik metabolik asidozda da görülür (Narula ve ark., 2000). Bu iki durumun birbirinden ayrılması için D-laktik asit ölçümlerine ihtiyaç vardır. Akut durumlarda D-laktik asit değerleri artmakla birlikte bu değerler için bir sınır olmamasına rağmen 3 mmol/L'den fazla artışlar D-laktik asidoz'u ifade etmektedir (Dahlquist ve ark., 1984). Gentile ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada yoğun süt ile besleme (3 litre, günde 3 kez) sonucu buzağılarda rumen asidozunun ('Ruminal Drinkers') oluşumu indüklenmiş, D-laktik asit seviyesi 6.75–11.1 mmol/L olarak saptanmıştır. Lorenz (2004) tarafından kan gazı değerleri ile klinik bulguların değerlendirildiği bir çalışmada kan gazı değerlerindeki değişimlerle bazı klinik parametreler arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu çalışmada, D-laktik asit seviyesinin yükselmesi ile birlikte baz açığı değerlerinin düşmesinin hastalığın tanısında önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmaktadır. Naylor (1989) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, asidozun şiddetinin belirlenmesinde klinik bulgular ve yaş değerlendirilmiştir. Çalışmada 8 günlük yaşın üzerindeki olan buzağılarda şiddetli derecede asidoz ve depresyon geliştiği bildirilmektedir. Sekiz günlüğün üzerindeki buzağılarda aynı zamanda baz açığı değerlerinin sırasıyla 16.3 ± 8.3 , 20.3 ± 10.1 mmol/L olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte 8 günlüğün altındaki buzağılarda, bu değerler 12.1 ± 8.4 ve 13.2 ± 9.7 mmol/L olarak tespit edilmiştir. Geishauser ve ark. (1997) tarafından emme refleksi ve ayakta durabilme yeteneği ile baz açığı arasında istatistiksel olarak önemli derecede korelasyon bulunduğunu bildirmektedir. Bu çalışmanın bulgularına göre normal emme refleksi olan buzağılarda baz açığı değerlerinin 4.2 mmol/L, zayıf emme refleksi olan buzağılarda 11.4 mmol/L, emme refleksi olmayan buzağılarda ise 21.5 mmol/L olduğu bildirilmiştir. Bleul ve ark. tarafından 2006'da yapılan bir çalışmada, 'Floppy Kid Disease' olarak tanımlanan 55 kuzuda, sağlıklı 35 kuzuya kıyasla D-laktik asit seviyelerinin (hasta kuzularda 7.43 ± 2.71 mmol/L, sağlıklı kuzularda ise 0.26 ± 0.24 mmol/L) artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda metabolik asidoza yol açan organik asit kaynağının D-laktik asit olduğu düşünülebilmektedir. Temizel ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada ise, klinik bulguları 'Floppy Kid Disease' ile uyuşan ve metabolik asidozlu 2 oğlakta kan beta-hidroksibütirik asit (BHB) düzeyleri; sırasıyla kan pH'sı 7,2 olan oğlakta 160 µmol/L, 7,33 olan oğlakta ise 90 µmol/L olarak saptanmıştır.

Yine Bleul ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada düşük kan pH'sına sahip olan oğlaklarda BHB düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında sahada pratik olarak ölçülebilen BHB'nin, D-laktik asit düzeyi ile ilgili ışık tutabileceği kanısını uyandırmaktadır, keza D-laktik asidin ölçümleri için pahalı laboratuvar ekipmanları ve süre gerekmektedir. Kuzularda ise henüz benzer araştırmalar detaylı yapılmamış olup, Agnell ve ark. tarafından 2013'de yapılan bir çalışmada benzer semptomlar gösteren ve 'Drunken Lamb Sendromu' olan kuzuların D-laktik asit ölçümlerinde ortalama değer 10.35 mmol/L olarak tespit edilmiştir. Yine aynı araştırmacının 2013 yılında yaptığı bir diğer çalışmada hasta 2 kuzunun D-laktik asit miktarları sırasıyla 11.80 ve 10.60 mmol/L olarak tespit edilmiştir.

Sonuç

Neonatal ruminantlarda D-laktik asidoz'un gözden kaçabilen klinik yansımaları bulunmaktadır. Bunun yanında klinik bulgular birçok nörolojik belirti ile seyreden hastalıkla karışabilmektedir. Tanı için metabolik asidozun ve D-laktik asit'in miktarlarındaki artışın varlığı ortaya konmalıdır. Diğer taraftan organik asit düzeyleri ve BHB ölçümleri ile standardize edilmiş klinik bulgular, neonatal ruminantlarda D-laktik asidoz'un tanısında pratik ve önemli bulgular sağlayacaktır.

Kaynaklar

Angell JW, Jones GL, Voigt K, Grove-White DH. Successful correction of D-lactic acid neurotoxicity (drunken lamb syndrome) by bolus administration of oral sodium bicarbonate. *VetRec*, 173: 193, 2013.

Bleul U, Schwantag S, Stocker H, Corboz L, Grimm F, Engels M, Lutz H, Schönmann M, Kähn W. Floppy kid syndrome caused by D-lactic acidosis in goat kids. *J Vet Intern Med*, 20: 1003-1008, 2006.

Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, Sperl WJ, Severijnen RS, Bakkeren JA, Willems JL. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microb Pathog*, 22: 285–293, 1997.

Breukink HJ, Wensing T, van Weeren-Keeverling Buisman A, van Bruinessen-Kapsenberg EG, de Visser NA. Consequences of failure of the reticular groove reflex in veal calves fed milk replacer. *Vet Q*, 10: 126–35, 1988.

- Bustos D, Pons S, Pernas JC, Gonzalez H, Caldarini MI, Ogawa K, De Paula JA. Fecal lactate and short bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 39: 2315–2319, 1994.
- Cebra C, Cebra M. *Goat and Sheep Medicine: Disease of the Hematologic, Immunologic, and Lymphatic Systems (Multisystem Disease)*, 1st ed., P. DG (ed.), Saunders, Philadelphia. 2002.
- Christodoulopoulos G. Salivary abomasum disease in young lambs. *Vet Rec*, 162: 732–732, 2008.
- Cross SA, Callaway CW. D-Lactic acidosis and selected cerebellar ataxia. *Mayo Clin Proc*, 59: 202–205, 1984.
- Dahlquist N, Perrault J, Callaway C, Jones J. D-Lactic Acidosis and Encephalopathy After Jejunostomy: Response to Overfeeding and to Fasting in Humans. *Mayo Clin Proc*, 59: 141–145, 1984.
- Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr*, 135: 1619–25, 2005.
- Garry F. *Large Animal Internal Medicine*. in B. Smith 1st ed. Mosby-Year Book, St Louis, 1996.
- Geishauser T, Thünker B. Metabolic acidosis in diarrheic neonatal calves – estimation using suckling reflex and standing ability. *Tierärztlic Prax*, 78: 600–605, 1997.
- Gentile A, Lorenz I, Sconza S, Klee W. Experimentally induced systemic hyperchloremic acidosis in calves. *J Vet Intern Med*, 22(1): 190–195, 2008.
- Gentile A, Sconza S, Lorenz I, Otranto G, Rademacher G, Klee W. D -Lactic Acidosis in Calves as a Consequence of Experimentally Induced Ruminant Acidosis. *Clin Med*, 70: 64–70, 2004.
- Gibbs M, Hertz L. Inhibition of astrocytic energy metabolism by d-lactate exposure impairs memory. *Neurochem Int*, 52: 1012–1018, 2008.
- Halperin M, Kamel K. D-lactic acidosis: Turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int*, 49: 1–8, 1996.
- Harris PA, Coenen M, Frappe D, Jeffcott LB, Meyer H. *Goat Medicine: Nutrition and metabolic diseases*, 2nd ed., Mary C. Smith & D. M. Sherman (eds.), Wiley-Blackwell, Singapur, 2009a.
- Harris PA, Coenen M, Frappe D, Jeffcott LB, Meyer H. *Musculoskeletal System*, 2nd ed., M. C. Smith & D. M. Sherman (eds.), Wiley-Blackwell, Singapur, 2009b.
- Hove H, Mortensen P. Colonic lactate metabolism and d-lactic acidosis. *Dig Dis Sci*, 40: 320–330, 1995.
- James P, Black D, Kuper A, Saibil F. D-lactic acidosis and ataxia in a man with Crohn disease. *Cmaj* 182: 276–279, 2010.
- Karton M, Rettmer RL, Lipkin EW. Effect of parenteral nutrition and enteral feeding on D-lactic acidosis in a patient with short bowel. *J Parenter Enteral Nut*, 11: 586–589, 1987.
- Kasari T, Naylor J. Further studies on the clinical features and clinicopathological findings of a syndrome of metabolic acidosis with minimal dehydration in neonatal calves. *Can J Vet Res*, 50: 502–508, 1986.
- Klein C, Bostedt H, Whrend A. D-lactate elevation as a cause of metabolic acidosis in newborn goat kids The potential role of milk ingestion as etiopathogenetic factor. *Tierarz Gro*, 38(6): 371–375, 2010.
- Lorenz I. D-Lactic acidosis in calves. *Vet J*, 179: 197–203, 2009.
- Lorenz I. Investigations on the influence of serum D-lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *Vet J*, 168: 323–7, 2004.
- Lorenz I, Gentile A. D-Lactic Acidosis in Neonatal Ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 30: 317–331, 2014.
- Lorenz I, Gentile A, Klee W. Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia in calves. *Vet Rec*, 156: 412–415, 2005.
- Lorenz I, Hartmann I, Gentile A. Determination of D-lactate in calf serum samples - An automated enzymatic assay. *Comp Clin Pathol*, 12: 169–171, 2003.
- Lorenz I, Lorch A. D-Lactic acidosis in lambs. *Vet Rec*, 164: 174–175, 2009.

- Nappert G, Hamilton D, Petrie L, Naylor JM. Determination of lactose and xylose malabsorption in preruminant diarrheic calves. *Can J Vet Res*, 57: 152–158, 1993.
- Narula RK, El Shafei A, Ramaiah D, Schmitz PG. D-lactic acidosis: 23 years after jejuno-ileal bypass. *Am J Kidney Dis*, 36: 9–10, 2000.
- Naylor J. A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. *Can J Vet Res*, 30: 577–80, 1989.
- Naylor, J. Disorders and Management of the Neonate. in B. Smith (ed.) *Large Animal Internal Medicine*, Mosby-Year Book, St. Louis, 1996.
- Naylor J. Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age. *Can J Vet Res*, 28: 168–73, 1987.
- Naylor J, Kronfeld D. In vivo studies of hypoglycemia and lactic acidosis in endotoxic shock. *Am J Phys*, 248: 309–316, 1985.
- Naylor J, Kronfeld D, Freeman D, Richardson D. Hepatic and extrahepatic lactate metabolism in sheep: effects of lactate loading and pH. *Am J Phys*, 247: 747–755, 1984.
- Omole O, Brocks D, Nappert G, Naylor J, Zello G. High-performance liquid chromatographic assay of (D)-lactic acid and its enantiomers in calf serum. *J Chrom B*, 727: 23–29, 1999.
- Omole O, Nappert G, Naylor J, Zello G. Both L- and D-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves. *J Nutr*, 131: 2128–2131, 2001.
- Overås J, Ulvund M, Waldeland H. Gastropathy in young lambs. *Vet Rec*, 17: 268, 1990.
- Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Prac*, 20: 634–645, 2005.
- Scheele C. *The Collected Papers of Carl Wilhelm Scheele*, 1782, 1931.
- Temizel EM, Sayiner S, Kavukçu F, Karakuş AÖ. Floppy Kid Disease: Diagnostic and Therapeutic Approach in Kids Suffering from FKD in Northern Cyprus. *J Biol Environ Sci*, 11(33): 137-141, 2017.
- The Journal of Nutrition 131, 2128–2131, 2001.
- Tremblay RR, Butler DG, Allen JW, Hoffman AM. Metabolic acidosis without dehydration in seven goat kids. *Can J Vet Res*, 32: 308–10, 1991.
- Urribari J, Carroll H. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic Mechanisms. *Med*, 77: 73–82, 1998.
- Vella A, Farrugia G. D-Lactic acidosis: Pathologic consequence of saprophytism. *Mayo Clin Proc*, 73: 451–456, 1998.
- Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastr*. 40: 235–243, 2006.
- Yasuda T, Ozawa S, Shiba C, Maeba T, Kanazawa T, Sugiyama M. D-lactate metabolism in patients with chronic renal failure undergoing CAPD. *Nephron*, 63: 416–422, 1993.