



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ABOMASUM DEPLASMANLI İNEKLERDE GLUKOZ METABOLİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Zafer MECİTOĞLU

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2010



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ABOMASUM DEPLASMANLI İNEKLERDE GLUKOZ METABOLİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Zafer MECİTOĞLU

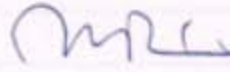
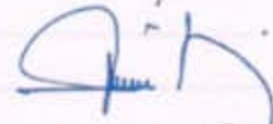
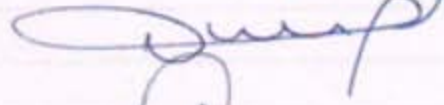


(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK


Bursa-2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu tez, jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye	Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ	
Üye	Prof. Dr. Sacit GÖRGÜL	
Üye	Prof. Dr. Hasan BATMAZ	
Üye	Prof. Dr. Engin KENNERMAN	
Danışman	Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK	

Bu tez Yönetim Kurulunun ...20.5.2010...tarih,2010/16.....sayılı toplantısında alınan1..... numaralı karar ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Gürsel SÖNMEZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	IV
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.1.1. Tür, ırk, cinsiyet, yaş ve verim	2
2.2. Etiyopatogenez	3
2.2.1. Yem Tüketimi	6
2.2.2. Kalsiyum	8
2.2.3. Negatif Enerji Dengesi	9
2.2.4. Glukoz - Abomasum Deplasmanı İlişkisi.....	12
2.2.5. İnsülin ve İnsülin Direnci'nin Abomasum Deplasmanları ile Olası İlişkisi.....	13
2.2.6. Fruktozamin	16
2.2.7. Beta Hidroksi Bütirik Asit (BHBA)	17
2.2.8. Diğer Hastalıklar ve Çevresel Faktörler	18
2.2.9 Abomasum Anatomisi ile İlgili Bilgi	18
2.2.10. Abomasum Deplasmanlarının Oluşumu.....	20
2.3. Tanı	22
2.3.1. Klinik Muayene	22
2.3.1.1. Retikülörumenin ve Abomasumun Durumu ve Spontan Abomasum Sesleri. 22	
2.3.1.2. Deplasmanlarda Ping Sesi.....	23
2.3.1.3. Akut LDA	23
2.3.1.4. Diğer Klinik Bulgular	23
2.3.2. Laboratuvar Parametreleri	24
2.3.2.1. Hemogram.....	24
2.3.2.2. Serum Biyokimyasal	24

3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hayvan Materyali	26
3.2. Deplasmanlı Hayvanların Seçim Kriterleri ve Tanının Kesinleştirilmesi	26
3.3. Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	28
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
4.1. Klinik Bulgular	30
4.2. Diğer Hastalıklar	30
4.3. Laboratuvar Bulguları	31
4.3.1. İdrar Muayenesi Bulguları	31
4.3.2. Hematolojik Bulgular	32
4.3.3. Biyokimyasal Bulgular	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
KAYNAKLAR	41
TEŞEKKÜR	51
ÖZGEÇMİŞ	52

ÖZET

Sunulan çalışmada süt sığırlarında genellikle doğum sonrasında görülen ve insidansı giderek artan abomasumun sola deplasmanlarının etiolojisinde glukoz metabolizması ve insülin direncinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın materyalini, aynı işletmeye ait, aynı ortalama yaş, laktasyon sayısı, buzağı doğum ağırlığı, verim grupları, beslenme durumları ve vücut kondüsyonlarına sahip 20 adet sağlıklı ve 20 adet sola abomasum deplasmanlı (LDA) inek oluşturmuştur. Her iki gruptaki ineklerden, klinik muayenelerini takiben kan örnekleri alınarak hematolojik (total lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCH, MCHC, trombosit, PCT) ve serum biyokimyasal (albumin, ALP, ALT, amilaz, toplam bilirubin, BUN, Ca, P, kreatinin, globulin, Na, K, TP, glukoz, insülin, fruktozamin, GGT, AST, BHBA) parametreleri karşılaştırılmıştır.

Hematolojik muayene sonucunda, total lökosit ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,01$), lenfosit ($p<0,001$), monosit ($p<0,001$), eozinofil ($p<0,01$), eritrosit ($p<0,01$), hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), MCH ($p<0,05$), MCHC ($p<0,05$) ve serum biyokimyasal muayenesi sonucunda da albumin ($p<0,05$), kalsiyum ($p<0,05$), GGT ($p<0,001$), AST ($p<0,001$) ve BHBA ($p<0,01$) değerlerinde iki grup arasında istatistiksel bir fark belirlenmesine karşın, glukoz metabolizması ile ilişkili olarak glukoz, insülin ve fruktozamin değerlerinde istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilememiştir.

Çalışma sonuçları temelinde, abomasum deplasmanlı hayvanlarda serum glukoz, insülin ve fruktozamin seviyelerinin kontrol grubu ile yakın değerlerde bulunmasına karşın, abomasum deplasmanlı hayvanlarda yüksek olan BHBA değerleri, bu gruptaki ineklerde insülin direncinin varlığını gösterebilir. Çalışmada yine insülin direnci ile yakından ilişkili olan karaciğer fonksiyonlarında, abomasum deplasmanlı hayvanlar ile sağlıklı hayvanlar arasında belirgin bir fark belirlenmiştir. Abomasum deplasmanlarında insülin direnci, glukoz metabolizması ve karaciğer yağlanmasının rolünün araştırıldığı farklı çalışmaların yapılması, abomasum deplasmanlarının etiolojisinde yeni bir pencerenin açılmasına ve abomasum deplasmanlarının oluşmadan önce belirlenerek önlenmesine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte abomasum deplasmanlarında, karaciğer profilinin değerlendirilmesi ile, karaciğer yağlanmasının varlığı ve abomasum deplasmanlarının prognozuna etkisi belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Abomasum deplasmanı, insülin, glukoz, karaciğer yağlanması

SUMMARY

Evaluation of Glucose Metabolism in Cows with Left Displacement of Abomasum

Present study aimed to investigate the role of glucose metabolism and insulin resistance on left displacement of abomasum, a problem of postpartum dairy cows of which incidence is gradually rising.

Material of this study consist of totally 40 cows of which 20 were diagnosed left displacement of abomasum (LDA), and 20 were healthy. All the cows used in the study were selected from same herd and mean of ages, lactation, calf birth weight, production group and body condition scores and rations of two groups were same.

After clinical examination, both groups were blood sampled for comparison of haematological (total leukocyte, neutrophile, lymphocyte, monocyte, eosinophile, basophile, erythrocyte, haemoglobin, haematocrit, MCH, MCHC, thrombocyte, PCT) and biochemical (albumin, ALP, ALT, amylase, total bilirubin, BUN, calcium, phosphorus, creatinin, globulin, sodium, potasium, TP, glucose, insulin, fructosamine, GGT, AST and BHBA) parameters.

Although haemathological evaluation revealed statistical significance between total leukocyte ($p<0,001$), neutrophile ($p<0,01$), lymphocyte ($p<0,001$), monocyte ($p<0,001$), eosinophile ($p<0,001$), erythrocyte ($p<0,01$), haemoglobin ($p<0,001$), haematocrit ($p<0,001$), MCH ($p<0,05$), MCHC ($p<0,001$) and biochemical evaluation between albumin ($p<0,05$), calcium ($p<0,05$), GGT ($p<0,001$), AST ($p<0,001$) and BHBA ($p<0,01$) levels, significance between glucose, insulin and fructosamine levels which are related to glucose metabolism could not be observed. Despite results of the study revealed no difference in glucose, insulin, and fructosamine levels between two groups, high BHBA levels in cows with displaced abomasum could indicate insulin resistance. Likewise, study revealed significant difference of liver function between two groups, which could be closely related to insulin resistance. Further studies, investigating the role of insulin resistance, glucose metabolism and hepatic lipidosis on etiology of displacements of abomasum could be a new frontier to predict and prevent displacements of abomasum.

Keywords: Displacement of abomasum, insulin, glucose, hepatic lipidosis

1.GİRİŞ

Abomasum deplasmanları, ilk teşhis edildikleri 1950 yılından itibaren süt sığırcılığı için önemli problem teşkil etmiştir (1). Yüksek verimli süt sığırlarında genellikle doğumu takiben abomasum fizyolojisini etkileyebilecek bazı değişimler meydana gelir. Bu, bazen abomasum deplasmanı ile sonuçlanır ve şekillenen deplasman olgularının % 95 kadarı sola deplasmandır (LDA). LDA genellikle doğumu takip eden ilk dört hafta içerisinde meydana gelir (2). Yapılan çalışmalarda (3,4) abomasum deplasmanlarının insidansının, ülkelere göre % 0-7 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir, bununla birlikte, yüksek süt verimli ineklerin artışı ile bu insidans giderek artmaktadır. Tahminlere göre doğum yapan her yüz inekten birinde abomasum deplasmanı meydana gelmektedir (5). Abomasum deplasmanları süt veriminin düşmesine, tedavi masraflarına, ölüm ve artan kesim oranlarına bağlı olarak ciddi bir ekonomik kayıba neden olur. Sözü edilen sebeplerden kaynaklanan medikal ekonomik kayıp, şartlara göre değişmekle birlikte, ABD’de yapılan bir çalışmada inek başına 250 ila 450 dolar arasında hesaplanmıştır (6).

Yükselen insidansına bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplara neden olan abomasum deplasmanlarının önlenmesi ve doğru müdahale edilebilmesi için hastalığın insidansını artıran risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Söz konusu faktörler, hayvan veya sürü yönetimi ile ilişkili olabilmektedir. Abomasum deplasmanlarının patogenezinde rol oynayan gizli faktörlerin belirlenmesi ve gerekli önleyici prosedürlerin uygulanabilmesi günümüz sığırcılığında hastalığın insidansının düşürülebilmesi açısından son derece önemlidir. Abomasum deplasmanlı ineklerde yapılan bazı çalışmalarda (3, 7), ketozis şekillenirken kan glukoz seviyelerinin diğer ketozis olgularında olduğu gibi düşük belirlenmemiş olması, abomasum deplasmanlarında insülin direncinin etiyolojik açıdan önemli olduğuna dair şüpheleri artırmaktadır.

Çalışmamızda, abomasum deplasmanlarının olası etiyolojik faktörleri arasında yer alan gebelikteki insülin direncinin abomasum deplasmanları ile ilişkisinin araştırılması, gebeliğin son dönemlerinde ve doğumu takip eden birkaç hafta boyunca tüm memelilerde gelişen insülin direnci fenomeninin, kan glukoz düzeyine etkisi ve buna bağlı olarak abomasum deplasmanı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2.1.1. Tür, ırk, cinsiyet, yaş ve verim

Abomasum deplasmanları (AD), sığırlarda hem erkek hem de dişilerde görülebilen bir problemdir. Buna karşın LDA'nın, özellikle de Holstein, Jersey ve Guernesey ırkı ineklerde görülme insidansı çok daha yüksektir. Bazı araştırmacılar (8, 9), abomasum deplasmanlarında 0.24 ve 0.28 düzeyinde bir kalıtım belirlemişlerdir. Buna karşın Van Dorp ve arkadaşları (4)'nin yaptığı çalışmada bu sonuçları elde edilememiştir. Abomasum deplasmanı için riskli dönem, doğumu takip eden ilk aydır, bununla birlikte hastalığın insidansı yaşın artmasına paralel olarak da yükselmektedir (10). Yapılan bir çalışmada (11) ilk laktasyonda da abomasum deplasmanı riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu durum yeni laktasyona giren düvenin besinsel adaptasyonun zayıf olması ile açıklanmıştır. Lacasse ve arkadaşları (12) 1–1.5 yaşında ad libitum beslenen düvelerde, kısıtlı beslenen kontrol grubuna göre AD insidansının 4 kat fazla olduğunu belirlemişlerdir.

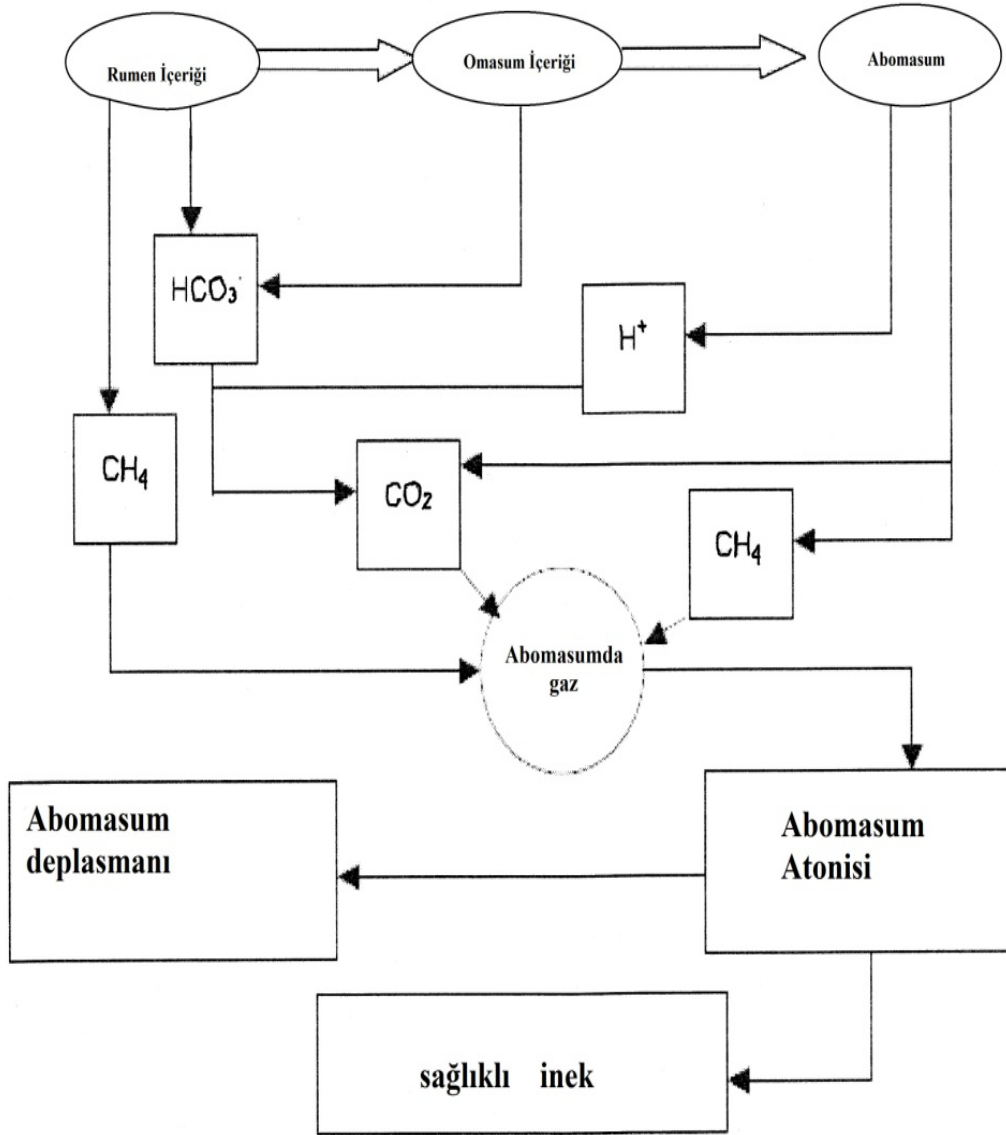
Fleischer ve arkadaşları (13), süt verimi ile abomasum deplasmanları arasında bir doğru orantı olduğunu belirtmektedirler. Buna karşın, diğer araştırmacılar (3, 14), süt verimi ile abomasum deplasmanları arasında her zaman doğru orantılı bir ilişki bulunmadığını savunmaktadır. Detilleux ve arkadaşları (15), yaptıkları çalışma ile süt verimi - AD ilişkisine bir açıklama getirmişlerdir; abomasum deplasmanlı inekler kontrol grubuna göre 305 günlük laktasyon periyodu boyunca ortalama olarak 577 kg. daha az süt vermişlerdir ve bu verim kaybının % 30'a yakını AD tanısı konmadan önce oluşmuştur. Genel kanı abomasum deplasmanlı ineklerin yüksek verimli olduğudur; buna karşın hastalık nedeniyle meydana gelen verim kaybı dolayısıyla abomasum deplasmanlı ineklerin verimi, sürü ortalamalarının altındadır. Constable ve arkadaşları (10) süt verimi düşük Jersey ve Guernesey ırklarında yüksek abomasum deplasmanı insidansını sadece süt verimi ile açıklanamayacağını, bu nedenle bu ırklarda yüksek olan subklinik hipokalsemi insidansının da direkt olarak abomasum deplasmanları ile ilgili olabileceğini savunmuşlardır. Tüm bu araştırmalar

temelinde, doğumu takiben ilk dört haftalık dönemde yüksek süt verimli Holstein ve subklinik hipokalsemi insidansları yüksek olan Jersey ve Guernesey ırkı ineklerde abomasum deplasmanı insidansının yüksek olduğu belirtilmektedir.

2.2. Etiyopatogenez

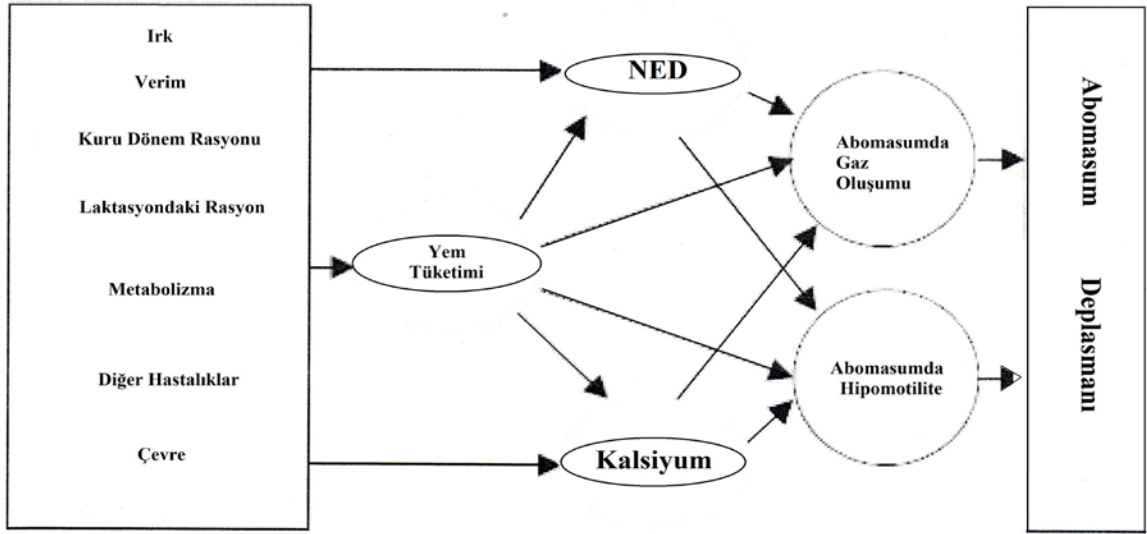
Abomasum deplasmanına ilişkin mevcut etiyolojik çalışmalar üç ana konu merkezinde farklı hipotezler üzerinde yürütülmektedir; bunlar yem tüketimi, negatif enerji dengesi ve kalsiyumun abomasum motilitesi ve gaz üretimi üzerindeki etkileridir (16).

Abomasum deplasmanları multifaktöriyel nedenlerle ilgili olarak meydana gelen hastalıklardır. Hastalığın patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için epidemiyolojik ve etiyolojik faktörlerin irdelenmesi gerekmektedir. Şekil 1’de abomasum deplasmanının patogenezi, şekil 2’de abomasum deplasmanında risk faktörlerinin etkisi anlatılmaktadır.



Şekil 1: Abomasum deplasmanlarının patogenezi

İçeriğin rumenden abomasuma geçisi (kalın oklar) esnasında abomasumda gaz oluşabilir bu gaz atoni ve flotasyona veya abomasum deplasmanına neden olur (Bu şekil, Van Winden ve ark. 2002a kaynağındandır).



Şekil 2: Abomasum deplasmanında risk faktörleri (metin kutusu), etiyolojik faktörler (ovaler) ve patojenik nedenlerin (daireler) birbirleri ile ilişkisi (Bu şekil, Van Winden ve ark. 2002a kaynağındandır).

2.2.1.Yem Tüketimi

Yapılan çalışmalarda, abomasum deplasmanı şekillenmeden önce ineklerde yem tüketiminin azaldığı belirlenmiştir (3, 16). Okine ve Mathison (17), fazla kuru madde tüketimi ile birlikte ineklerin gastrointestinal kanalındaki yem partiküllerinin, az kuru madde tüketen ineklere oranla büyüdüğünü belirlemişlerdir. Sindirim kanalındaki büyük partiküller, içerik akışıyla doğrudan ilişkilidir. İneklerde düşük lif yoğunluğuna ve uzunluğuna sahip yemler rumen dolumunu azaltmakta ve buna bağlı olarak içeriğin akışı aksamaktadır (18). Bazı araştırmacılara göre kaba yem boyutu 1.3 ile 2.5 cm arasında olmalıdır (19, 20). Kaba yemin lif uzunluğu ruminasyon ve tükürük salgılanması açısından önemlidir. Aynı zamanda kullanılan kaba yem ile abomasum deplasmanı arasında bir ilişki belirlenmiştir; buna göre yüksek oranda mısıra dayalı kaba yem ile beslenme abomasum deplasmanı insidansını artırmaktadır (21). Bu bulguya paralel olarak Cammack (22), yüksek oranda mısır silajı içeren rasyonla beslenen sığırlarda abomasum deplasmanı ve abomasum ile ilişkili diğer problemlerin insidansında bir artış belirlemiştir. Doğum sonrasında ineklerde yem miktarının artışı ile birlikte, yemin bileşiminin değişimi de söz konusudur. Kuru dönemde rasyon daha çok kaba yemlerden oluşurken, doğum sonrasında konsantre yem ağırlıklı olmaktadır. Koyunlarda yapılan bir çalışmada konsantre yeme dayalı beslenenlerde sadece kaba yem ile beslenenlere göre abomasumun miyoelektrik aktivitesinde belirgin bir azalma olmuştur (23). Buna karşın sığırlarda, kaba yem yönünden zengin rasyondan konsantre yem bakımından zengin rasyona geçilmesi durumunda abomasumun miyoelektrik aktivitesi ve abomasal boşalma yönünden bir değişim belirlenmemiştir (24). Abomasum deplasmanı meydana gelen ineklerde, deplasman oluşmadan önce iştahta belirgin bir azalma dikkati çeker (25). Bu bulgu Dirksen (26)' in çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir. Buna göre, yem tüketiminin azalmasına bağlı olarak düşen rumen dolumu, abomasumun sola doğru rahatça yer değiştirebilmesine olanak sağlamaktadır. Cameron ve arkadaşları (3) çalışmalarında gebeliğin son döneminde enerji bakımından zengin yemlerin kısıtlanmasının, abomasum deplasmanı insidansını arttırdığını belirlemişlerdir. Abomasum deplasmanları ile tüketilen kaba yem miktarı ve kalitesi direkt olarak ilişkilidir (19, 20, 27). Kalitesiz ve kötü lezzetli kaba yemler, yem tüketiminin azalmasına ve dolayısıyla abomasum deplasmanı insidansının artmasına neden olmaktadır (27). Rasyondaki kaba yem bileşenine tek başına bakmak yeterli değildir;

zira rumende kaba yem, konsantre yemle birlikte fermentasyona uğrar. Kaba yem oranının kuru madde temelinde rasyonun en az % 25'ini oluşturması gerektiği, sığır beslemenin temel kurallarındandır, bununla birlikte konsantre yemler, günde üç ile dört kez verilmelidir (20, 21). Østergaard ve Gröhn (25) kaba yemlerle konsantre yemlerin, toplam karma rasyon (total mixed ration; TMR) şeklinde birlikte kullanılmasının abomasum deplasmanı riskini azalttığını belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar rumen dolumu, rasyonun fiziksel yapısı (lif uzunluğu) ve rumende üretilen uçucu yağ asidi miktarının, abomasal motilite ve dolayısıyla da abomasum deplasmanı ile ilişkili temel etiyolojik faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Sindirilen yemlerin rumende fermentasyonu sonucunda uçucu yağ asitleri oluşur. Hızlı fermentasyon fazla miktarlarda uçucu yağ asitleri oluşumuna neden olur. Rumende oluşan yağ asitlerinin sınırlı bir kısmı rumenden emilirken, geri kalan bölümü abomasuma geçer. Uçucu yağ asitlerinin abomasal motilite üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar (28, 29), uçucu yağ asitlerinin abomasum deplasmanlarına neden olabileceğini savunmaktadırlar. Gregory ve Miller (30), abomasumda uçucu yağ asitlerinin konsantrasyonu 100 mmol/l düzeyinin üzerine çıktığında abomasal motilitenin zayıfladığını belirlemişlerdir. Buna karşın, çalışmadaki söz konusu değer normal abomasum içeriğinin sahip olduğunun beş katı olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Forbes ve Barrio'ya (31) göre uçucu yağ asitlerinin abomasum motilitesi üzerindeki baskılayıcı etkileri ozmotik basınç ile ilişkilidir. Abomasal içeriğin ozmotik basıncının yüksek olduğu durumlarda abomasal motilite azalmakta ve yem tüketimi düşmektedir, buna vagal sinirin etkisinin olup olmadığı henüz belirlenememiştir (31). Martens (32), yüksek ozmotik basıncın abomasumdaki sıvı miktarını artırdığını belirtmektedir. Rumen içeriğinde 341mmol/kg'dan yüksek ozmotik basınç, rumen içerisine sıvı geçişine ve rumen duvarından uçucu yağ asidi emiliminin azalmasına neden olmaktadır (33). Böyle bir durumda rumen içeriğinin rumenden uzaklaştırılmasının tek yolu, abomasuma iletilmesidir ve bu, abomasum duvarının genişlemesi ile sonuçlanır (32). Abomasal duvarın aşırı gerilmesi vagus siniri veya nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sistemin etkisi ile abomasal motilitenin azalmasına neden olabilir (34). Abomasum deplasmanlı ineklerde nitrik oksit (NO_x)'in baskılayıcı etkilerine bağlı olarak, abomasum kaslarının asetilkoline duyarlılıklarının azaldığı belirlenmiştir. Nitrik oksit, NANC sisteminin bir parçası olarak abomasum düz kasları tarafından üretilmekte ve abomasum düz kasları üzerinde gevşetici etki göstermektedir (35, 36). Sarashina ve arkadaşları (37), abomasumda bulunan gazın rumen kaynaklı olduğunu öne

sürmüştür. Rumen gazında CO₂/CH₄ oranı ortalama iki iken, abomasal gazlarda bu oran 0.4'tür. CO₂/CH₄ oranındaki bu farklılık abomasum duvarından CO₂'nin emilimi ile açıklanabilir (38). Konsantre yem ağırlıklı rasyonla beslenme, mikrobiyal fermentasyonun artması sonucunda CO₂/CH₄ oranının yükselmesine neden olur (37, 39). CO₂/CH₄ oranı yanında konsantre yemlerce zengin beslenen ineklerde abomasumdan çıkan gaz miktarının da arttığı belirlenmiştir (40). Araştırmacı (40) aynı çalışmasında kaba yemle beslenen ineklerin abomasumlarında 0.5 litre gaz oluşmasına karşın yüksek oranda konsantre yemle beslenen ineklerde, abomasumda üretilen gaz miktarının iki litrenin üzerine çıktığını belirlemiştir. Abomasal gaz oluşumunda rol oynayabilecek diğer bir faktör sindirim içeriğinin abomasumda fermentasyona uğramasıdır. Abomasumda, ön mide içeriğinin fermente olabilmesi, sadece abomasal pH'nın 5.5'in üzerinde olduğu durumlarda mümkündür. Van Winden ve arkadaşları (21), postpartum ineklerde abomasal pH'nın yükseldiğini ve abomasum içeriğinin pH'nın ikinci ve üçüncü haftalarda belirgin bir değişkenlik gösterdiğini tespit etmişlerdir.

2.2.2. Kalsiyum

Kalsiyum kan dolaşımında, serbest yani iyonize ve proteinlere bağlı olarak iki formda bulunur. İkisinin toplamı, total kan kalsiyum seviyesini verir. Yüksek süt verimli ineklerin metabolik gereksinimlerini karşılayabilmesi için belli besinsel ihtiyaçları mevcuttur. Bazı araştırmacılar (14, 41- 44), postpartum ineklerde hipokalsemiyi, abomasum deplasmanı ile ilişkili bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Doğumu takip eden ikinci haftada kan kalsiyum seviyeleri, referans değerlerinden düşük olan ineklerde, abomasum deplasmanı meydana gelmiştir (34). Abomasal motilite ile kan kalsiyum seviyesi arasındaki ilişki hipokalsemi esnasında abomasal kaslardaki kontraktilitenin azalmasına bağlanmaktadır. Metabolik alkaloz da abomasum deplasmanının risk faktörleri arasında sayılmaktadır; zira metabolik alkaloz prepartum dönemde reseptörlerin paratiroid hormona duyarlılıklarını artırarak iyonize kalsiyum miktarının düşmesine ve hipokalsemiye neden olmaktadır (45). Jersey ve Guernsey ırkı ineklerde abomasum deplasmanı insidansının yüksek olması PTH reseptörlerinin duyarlılığının düşük olması ile açıklanmıştır (10, 46). Metabolik alkaloz ve Jersey, Guernsey ırkı ineklerin duyarlılığı temelinde hipokalseminin abomasum deplasmanı ile doğrudan ilişkili olduğu söylenebilir. Genel olarak kan kalsiyum seviyesinin 8 mg/dl'nin

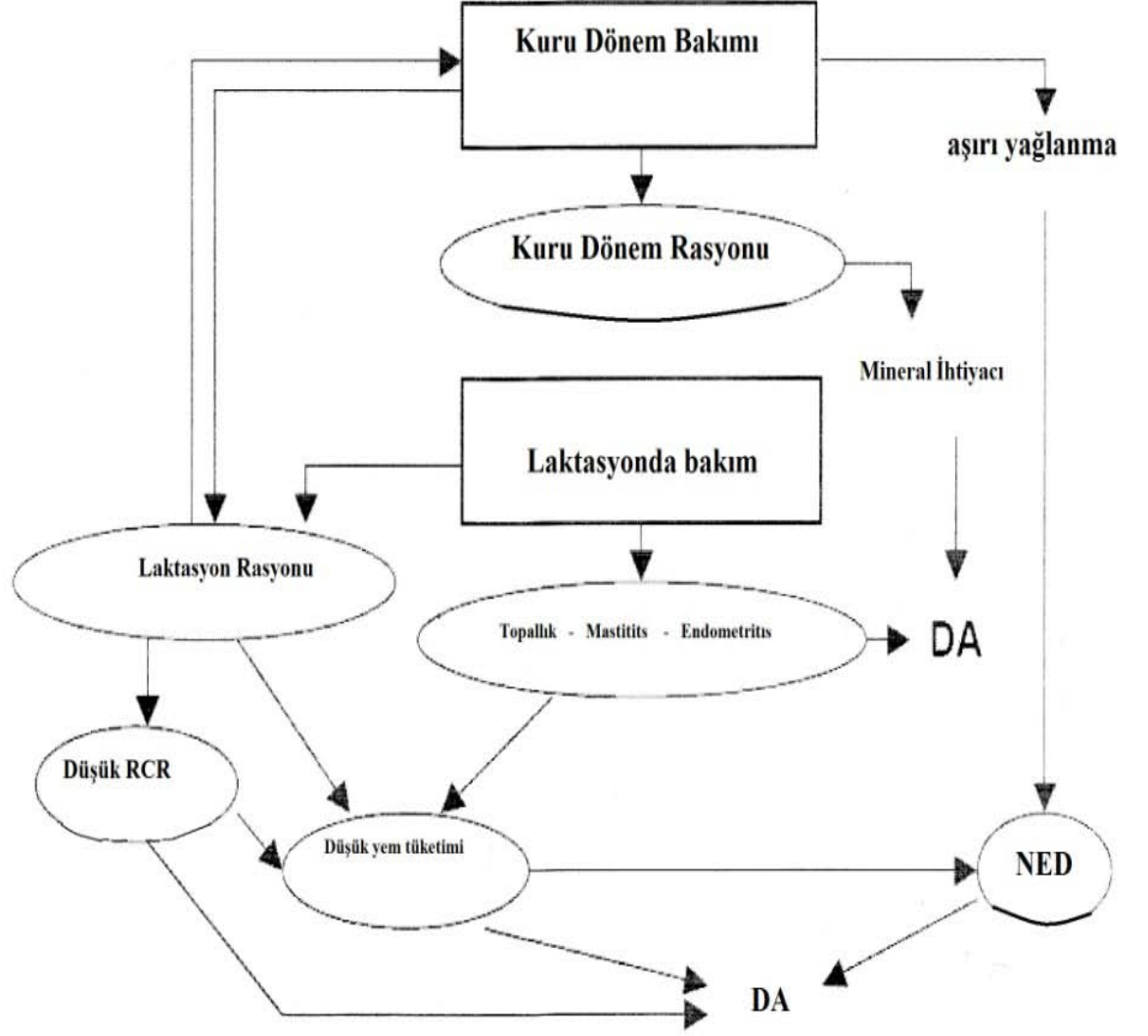
altına düştüğü durumlarda ruminal motilitenin azaldığı belirtilmektedir (47). Madison ve Troutt (48), kan kalsiyum seviyesinin 4.8 mg/dl'nin altına indiği durumlarda abomasal motilitenin zayıfladığını belirlemişlerdir. Bu değerler, süt hummasında belirlenen değerlere yakındır. Söz konusu araştırmacılar (48), bu değerlerin birkaç haftadır süt veren bir inek için çok düşük olduğunu ve dolayısı ile abomasum deplasmanları açısından hipokalseminin motiliteyi azaltarak bir risk faktörü oluşturamayacağını savunmaktadırlar.

2.2.3. Negatif Enerji Dengesi

Doğum sonrasında yüksek verimli süt inekleri, verim ile harcadıkları enerji, yemlerle aldıkları enerjiden fazla olduğu için negatif enerji dengesine girerler. Erken laktasyonda kanda glukoz ve insülin seviyesi azalır, buna karşın keton cisimcikleri ve NEFA seviyesi yükselir (49, 50). Yapılan bazı çalışmalarda (51-53), abomasum deplasmanlı ineklerde kan glukoz ve insülin seviyeleri yüksek belirlenmiştir. Holtenius ve arkadaşları (54, 55), kan insülin, glukoz ve glukagon seviyeleri yüksek olan ve ayrıca yüksek kan insülin seviyesine karşın düşük kan glukoz seviyesine sahip olan ineklerde, abomasal motilitenin azaldığını rapor etmişlerdir. Abomasumun hipomotilitesi, azalmış vagal tonus kaynaklı olabilir (31, 55). Van Winden ve arkadaşları (21), kan glukagon, insülin ve glukoz seviyelerinin birbirleri ile ilişkili oldukları ve normal değerlerin üzerinde oldukları için bu verileri abomasum deplasmanları ile ilişkilendirmekte güçlük yaşamışlardır. Aynı araştırmacılar (21) abomasum deplasmanlı ineklerde deplasman şekillenmeden önce glukoz ve insülin seviyelerinin düştüğünü belirlemişlerdir. Metabolik olarak abomasum deplasmanı ile ilişkilendirilen diğer bir faktör, şiddetli negatif enerji dengesidir (NED). Doğumu takiben her inekte değişen derecede negatif enerji dengesi meydana gelebilir. Negatif enerji dengesine bağlı hastalıkların oluşumu genellikle bu dengenin şiddeti ve süresi ile ilgilidir. şiddetli negatif enerji dengesi abomasum deplasmanları ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (3, 14, 41, 56, 57). Hem kurudaki hem de laktasyondaki ineklerde yem tüketiminin azalmasının ve yüksek süt veriminin şekil 3'te belirtildiği gibi, şiddetli negatif enerji dengesine ve hipokalsemiye neden olarak abomasum deplasmanı insidansını arttırdığı belirtilmiştir (16).

Sözü edilen değişimler negatif enerji dengesindeki bir ineğin metabolik karakteristiklerini yansıtmaktadır. Abomasum deplasmanlı ineklerde glukoz ve insülin

seviyelerinin yüksek olması stres ile ilişkilendirilebilir, buna karşın bazı araştırmacılar (16) düşük kan glukoz ve insülin seviyelerinin, bazıları ise (55) yüksek kan glukoz ve insülin seviyelerinin abomasum deplasmanları için hazırlayıcı birer faktör olabileceğini belirtmektedirler.



Şekil 3: Abomasum deplasmanının etiopatogenezi

(NED: negatif enerji dengesi; RCR: kaba-konsantre yem oranı) (Bu şekil, Van Winden ve ark. 2002a kaynağındandır)

2.2.4. Glukoz - Abomasum Deplasmanı İlişkisi

Bir monosakkarit olan glukoz, tüm canlıların biyolojisinde çok önemli bir yer tutar. Hücreler glukozu, enerji kaynağı ve metabolik aracı olarak kullanır. Glukoz seviyesinin kanda belirli bir düzeyde bulunması enerji metabolizmasının düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır. Ruminantlar besinlerden çok az karbonhidratı direkt olarak alabilir; çünkü karbohidratlar retikulumunda fermentasyona uğrayarak, bakteriler tarafından kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülür. Bu yağ asitleri, asetat (% 70), propiyonat (% 20) ve bütirat (% 10)'tır. Bu nedenlerden dolayı ruminantların gereksinim duyduğu glukozun büyük bölümü gliserol ve daha az bölümü de laktat kullanılarak, glukoneogenezis yolu ile sentezlenir. Propiyonat rumende nişastanın fermentasyonu sonucu meydana gelen bir yağ asididir. Rumenden portal dolaşıma geçen ve oradan karaciğere gelen propiyonat, glukoz sentezinin en önemli prekürsörüdür (58).

Glukoz seviyelerinin yükselmesi insanlarda gastrik motilitede azalmaya neden olmaktadır. Özellikle tip II diabetli hastalarda belirgin olan bu durum diabetik gastroparesis olarak adlandırılmaktadır. Glukozun gastrik motilite üzerine olan etkisi farklı araştırmacılar tarafından farklı biçimlerde yorumlanmıştır. Keshavarzian ve arkadaşları (59) gastrik motilitedeki değişimlerin yüksek kan glukoz seviyelerine bağlı olarak viseral otonomik nöropati ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Holtenius ve arkadaşları (54, 55) yaptıkları çalışmalarda hipergliseminin, abomasal motiliteyi ve buna bağlı olarak içeriğin gastrointestinal kanaldan geçişini yavaşlattığını, yükselen abomasal pH ile birlikte hipergliseminin abomasum deplasmanlarının etiolojisinde potansiyel bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir.

İnsülin metabolizmasında da değinileceği üzere, gebeliğin son ve laktasyonun erken dönemlerinde sığırlarda da tüm memelilerde olduğu gibi insülin direnci şekillenmektedir. Gebelik esnasında kan glukozunun fötüs tarafından kullanılarak, fötal yaşamın devamını sağlayan bir mekanizma olan insülin direnci, doğumdan sonra da devam etmekte ve kan glukozunun hücreler tarafından kullanılması baskılanmaktadır (60).

Pravettoni ve arkadaşları (61) çalışmalarında, abomasum deplasmanlı ineklerde serum insülin seviyelerinin yüksek olmasını, abomasum deplasmanı ile ilişkilendirmişler ve insülin direncinin abomasum deplasmanlarında etiolojik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Doğumdan sonra insülin direncinin şekillenmesi ve kan glukozunun dokular tarafından kullanılamaması, kan glukoz seviyesinin yükselmesine neden olacaktır. Abomasum deplasmanı olduğunda ise kan glukoz seviyesinin, kısmi veya tam şekillenen anoreksiye bağlı olarak, düşük olması beklenir. Bu nedenle kan glukoz seviyelerinin doğumdan itibaren ne şekilde seyrettiğinin belirlenmesi gerekir. Bu amaçla kullanılacak iki parametre; glikozil hemoglobin ve fruktozamindir. Glikozil hemoglobin seviyelerinin fizyolojik ve patolojik faktörlerden ciddi biçimde etkilenmesi, fruktozamini kan glukoz seviyelerinin monitorizasyonu için daha uygun bir parametre haline getirmektedir (62).

2.2.5. İnsulin ve İnsulin Direnci'nin Abomasum Deplasmanları ile Olası İlişkisi

Pankreas esas olarak parenşim ve az miktarda stromadan oluşmaktadır. Parenşim doku endokrin ve ekzokrin faaliyetleri yürütmekte, doğum öncesi ve sonrasında besin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (63). Ekzokrin bir bez olarak pankreas enzimler (lipaz ve amilaz) ve pankreatik sıvı (su, sodyum, klorid ve bikarbonat) salgılayarak besinlerin ince barsakların epitel hücrelerinden emilebilecek boyutlara kadar parçalanmasında görev alır (64). Endokrin bez olarak pankreas, β hücrelerden insülin, α hücrelerden glukagon, δ hücrelerden somatostatin ve F hücrelerinden pankreatik polipeptid hormonlarını salgılar (63). Bu hücreler pankreasın % 19'unu oluştururlar ve langerhans adacıklarında bulunurlar (65). Sayıları yaklaşık bir milyon olan bu adacıkların her biri ortalama 2500 hücreden oluşmaktadır. β , α , δ , ve F hücrelerinin oranları sırası ile % 60, % 30, % 8 ve % 2 dir (63, 66).

İnsülin sentezi preproinsülin ve proinsülin oluşumu ile karakterize kompleks bir olaydır (65). mRNA'nın nükleusta transkripsiyonundan sonra endoplazmik retikulumdan (ER) preproinsülin ve sitozolik polizomlar salgılanır. Preproinsülin, insülin prekürsörüdür ve A asit zinciri, B bazik zinciri ve bunları birleştiren C bağlayıcı peptidinden oluşur. ER'da karboksi peptidaz benzeri enzimlerle C peptidin yapısı değişime uğratılarak preproinsülin proinsüline dönüştürülür. ER'dan golgi aygıtına gelen proinsülin C bağlayıcı peptidi yıkılarak insüline dönüştürülür ve sitosolde depo edilir. Farklı türlerde sentezlenen insülin yapısal olarak çok benzer olmasına karşın C bağlayıcı peptitte aminoasit dizilimleri arasında belirgin farklar bulunmaktadır (65).

İnsülin sekresyonunu stimüle eden pek çok faktör mevcuttur. Bunlar besinler (glukoz, galaktoz, mannoz, gliseraldehit, arjinin, lizin, lösin, alanin, uzun zincirli yağ asitleri, potasyum ve kalsiyum), gastrointestinal hormonlar (glukagon, pankreatik polipeptit, gastrik baskılayıcı peptit, sekterin ve kolisistokinin), parasempatik uyarım (vagal aktivite, β -adrenerjik aktivite ve asetilkolin) ve ilaçlar (sülfonamid türevi ilaçlar) olarak sıralanabilir. İnsülin salınımını baskılayan durumlar; fizyolojik durum (açlık, egzersiz), gastrointestinal hormonlar (galanin, somatostatin, pankreastatin), sempatik uyarım (α -adrenerjik aktivite) ve diğer spesifik bileşiklerdir (örn. IL-1 ve PGF- α). Ruminantlar ile non ruminantlar arasında besinler ile insülin salınımı arasında belirgin farklar mevcuttur. Non ruminantlarda glukoz direkt olarak dolaşıma girerek vücut tarafından kullanılırken, ruminantlarda glukoz, retikulumda bakteriler tarafından üretilen yağ asitlerinin karaciğerde glukoneogenezisi ile üretilir. Bu nedenle kan glukoz seviyeleri ruminantlarda ruminant olmayanlara göre daha düşük düzeydedir (non-ruminant 80 ile 120 mg/dl, ruminantlarda 40 ile 60 mg/dl). Horino ve arkadaşları (67), 3-8 zincirli yağ asitlerinin, ruminantlarda insülin salınımını arttırdığını, fakat glukoz düzeyinde bir değişime neden olmadığını belirlemişlerdir. Özellikle bütirat, insülin salınımını ruminantlarda belirgin düzeyde arttırmıştır.

İnsülinin, yağ doku, kaslar ve karaciğerde; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birçok görevi vardır. İnsülin, ekzositozisi hızlandırarak ve karaciğerde glukoz taşıyıcı molekül 2 (GLUT 2)'nin endositozisini yavaşlatarak, glukozun hücre içine alınımını sağlar (68). İnsülin, glukozun glukoz-6-fosfata (G6P) fosforilasyonunu sağlayan glukokinaz aktivitesini uyararak, glukozun hücre içine hareketini oluşturur. G6P daha sonra fosfoglukomutaz tarafından glukoz-1-fosfat (G1P)'a dönüştürülür. G1P üridin difosfat ile birleşerek üridin difosfoglukozu meydana getirir. İnsülin daha sonra glukozun glikojen formunda depolanmasını sağlar. İnsülin aynı zamanda glukoz üretiminde anahtar rolü bulunan fruktoz bifosfataz, piruvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz gibi enzimleri inhibe ederek glukoz üretimini de baskılar (69).

Yağ dokuda ve kaslarda, insülin yağ asitlerinin miktarını yükselterek trigliserid sentezini artırır. Bununla birlikte insülin cAMP ve protein kinaz A düzeylerini düşürerek lipolizin baskılanmasını sağlar (66, 70, 71). İnsülin karaciğerde lipogenezisi stimüle ederken, ketogenezisi inhibe eder (70, 71). Karaciğer tarafından alınan serbest yağ asidi gliserofosfat ile esterifiye edilir, gliserofosfatın kaynağı insülinin stimüle ettiği glikolizdir. İnsülin

karaciğerin NEFA alımını azaltarak, yağ dokularda lipolizi baskılayarak, periferel dokuların keton kullanımını arttırarak ve karaciğerde ketogenezisi baskılayarak ketozis ve hepatic lipidozis oluşumunu engeller (71).

İnsülin direnci, insülinin fizyolojik dozunun normalden daha düşük biyolojik cevap oluşturmasıdır (72). İnsulin direnci üç basamakta şekillenebilir. Bunlar insülin üretiminin azaldığı prereseptör evre, insülinin reseptöre bağlanmada sorun yaşadığı reseptör evre ve hücre içerisinde insülinin meydana getirmesi gereken fizyolojik olayların şekillenmediği post reseptör evredir. Temel olarak birinci düzeyde insülin direnci durumlarında hipoinsülinemi, reseptör düzeyindeki direnç durumunda glukozun insüline cevabında aksamalar, post reseptör dirençte ise dokuların insüline cevabında aksama meydana gelir. Berson ve Yalow (73) insülin direncini, insülinin yeterli fizyolojik cevap oluşturamadığı ve ekzojen insülin kullanımı ile normale döndürülebilen durum olarak tanımlamışlardır. Bu tanım, direnç prereseptör düzeyi için doğru olmasına karşın, reseptör ve post reseptör düzeyinde; dışarıdan insülin kullanılması insülin direncini normale döndürmez. İnsulin direnci, insülinin glukoz ve dokuların insüline olan cevaplarının veya her ikisinin de azalmasıdır (72, 74).

İnsülin direnci; metabolik asidoz, hiperglisemi, glukoz intöleransı, glukozüri, ketonemi ve ketonüri, diürez, hipovolemi, dehidrasyon, polidipsi, karaciğer yağlanması ve merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olabilen multifaktöriyel bir fenomendir. İnsülin direncine neden olan başlıca nedenler; ileri gebelik, obezite, hiperinsülinemi, rasyonda yüksek yağ konsantrasyonu, hiperlipidemi ve açlıktır (68).

Birçok çalışma obesitenin pek çok metabolik değişime neden olduğunu belirtmektedir; hiperinsülinemi (75) ve insülin direnci (76-78) ruminantlarda ve non ruminantlarda obesitenin genel metabolik bulgularından birisidir.

İnsulin direnci genellikle geç gebelik ve erken laktasyonda görülmektedir (79-82). Gebe hayvanların periferel dokularında glukoz kullanımını gebe olmayan hayvanlara göre düşüktür (83, 84). Geç gebelikte ise fötüs, annenin ürettiği glukozun yarısına yakını tüketmektedir (79). Schlumbohm ve arkadaşları (85) yaptıkları bir çalışmada, gebeliğin son dönemindeki sığırlarda, kalp ve yağ dokularında glukoz kullanımının ve insülinle ilişkili olan lipoliz inhibisyonunun azaldığını belirlemişlerdir. Gebeliğin geç ve laktasyonun erken evrelerinde progesteron ve prolaktin gibi hormonlar, periferel dokuların insüline olan hassasiyetini azaltırlar. Progesteron ve kortizol, glukoz transportu ve maksimum insülin

bağlanma seviyesini düşürmektedir. Bununla birlikte prolaktin ve plasental laktojen, glukoz transportunu, insülin bağlanma seviyelerini değiştirmeden düşürmektedir. Gebeliğin ileri evrelerinde, yükselen büyüme hormonu (50) ve tiroksin (86) seviyeleri, dokuların insüline olan cevaplarını azaltmaktadır.

Anneden fötüsa glukoz aktarımı insülinle ilişkili bir işlem olmamasına karşın, dokulara glukoz transportu insülinle ilişkilidir. Gebeliğin özellikle son dönemlerinde insülin direnci şekillenmesi ve buna bağlı olarak annenin dokularının glukozu kullanamaması fötusun hipoglisemi nedeni ile ölümünü engellemektedir (68).

2.2.6. Fruktozamin

Fruktozamin, fruktoz ile amonyum veya amin grubunun reaksiyonu sonucu oluşan bir bileşiktir. Fruktozamin aynı zamanda glukozun karbonil grubu ile proteinin amino grubunun reaksiyonu ile oluşmaktadır. Kan proteinlerinden özellikle de albüminden meydana gelen fruktozaminlere glukozil serum proteinleri (GSP) denir. GSP özellikle insanlarda kan glukoz düzeyinin geçmişe dayalı tespiti ve diabetik kontrol amacıyla kullanılır. Fruktozamin konsantrasyonu 2-3 haftalık dönem içerisinde kan glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların belirlenmesinde kullanılabilir (87). Glikozil hemoglobin, kan glukoz seviyelerinin 12 hafta kadar uzun bir dönem içerisindeki dalgalanmalarının belirlenmesi amacıyla kullanılan diğer bir parametredir. Glikozil hemoglobin, daha uzun süreli bir glukoz gözlemine imkan tanınmasına karşın; doğum, kan kayıpları, anemi, hemoglobinopati gibi fizyolojik ve patolojik durumlarda değerlerin değişkenlik göstermesi nedeni ile fruktozamin, özellikle post-partum dönemde glukoz düzeylerinin uzun süreli monitorizasyonunda kullanılması için uygun bir parametredir. Yüksek fruktozamin değerleri kan glukoz seviyelerinin son 3 hafta içerisinde normal düzeyin üzerine çıktığının göstergesidir. Sığırlarda fruktozamin için referans değerlerinin belirlenmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın bazı yayınlarda (88, 89) sığırlarda diabetes mellitus'un tanısında fruktozamin değerleri, sağlıklı sığırların fruktozamin değerleri ile karşılaştırılmış ve fruktozamin değerlerinin diabetes mellitus'lu sığırlarda yüksek olduğu belirlenmiştir.

2.2.7. Beta Hidroksi Bütirik Asit (BHBA)

Beta hidroksi bütirik asit (BHBA), bir keton cisimciğidir ve asetoasetat, aseton gibi diğer keton cisimcikleri ile birlikte ketozis olgularında vücutta düzeyi artmaktadır. Keton cisimcikleri normalde kalp, böbrek, iskelet kasları ve meme bezi gibi dokularda asetil CoA aracılığı ile, TCA siklusuna girerek enerji kaynağı olarak kullanılır. Buna karşın, ketozis durumlarında asetil CoA oksidasyonu için gerekli olan ve propiyonat, piruvat gibi glukoneogenik prekürsörler tarafından meydana getirilen okzaloasetat seviyesinin, propiyonat ve piruvatın büyük kısmının süt üretiminde kullanılması nedeni ile düşük olmasına bağlı olarak keton cisimleri TCA siklusuna giremez ve kanda seviyelerinin yükselmelerine bağlı olarak ketozis meydana gelir. Keton cisimlerindeki artış, kan, idrar ve sütte tespit edilebilir. Ketotik hastalarda kan glukoz seviyeleri, hastalığı tetikleyici faktör olarak düşüktür. Buna karşın abomasum deplasmanlı hastalarda yapılan bir çalışmada (61), ketozis tespit edilmesine karşın kan glukoz seviyeleri genellikle normal, bazen de referans değerlerin üzerinde tespit edilmiştir. Kanda glukoz düzeyinin normal olmasına karşın, abomasum deplasmanlı ineklerde ketozis görülmesi, insülin direncine bağlı olarak glukozun kullanımının kısıtlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (56). Abomasum deplasmanlarında teşhis edilen ketozis, hastalıkta yem tüketiminin azalmasına bağlı olarak sekonder olarak gelişebileceği gibi, Geishauser ve arkadaşlarının (56) çalışmalarında belirttiği üzere abomasum deplasmanları şekillenmeden önce ketozis meydana gelerek doğrudan abomasum deplasmanlarının etiolojisinde rol oynayabilir.

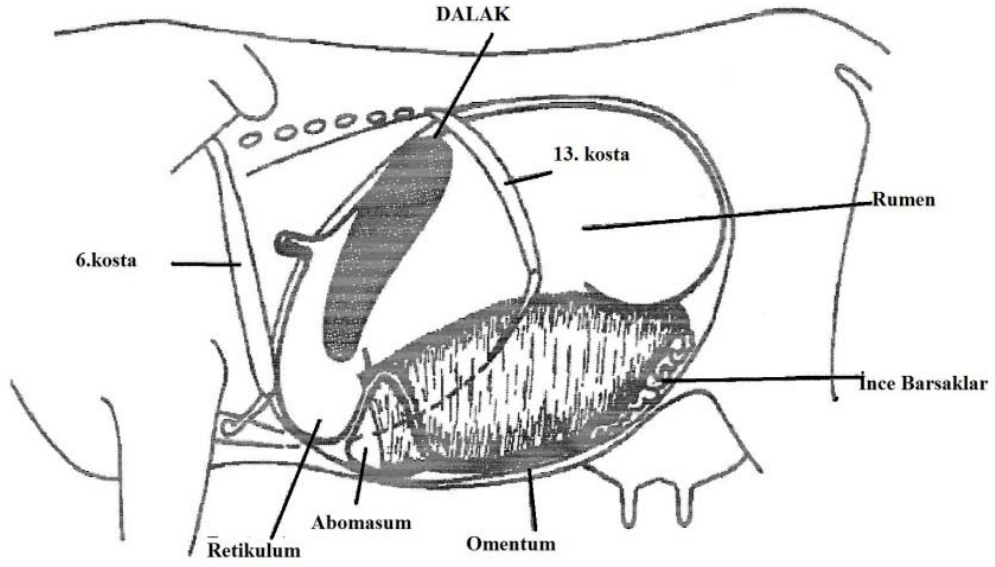
Kalaitzakis ve arkadaşları (90) yaptıkları bir çalışmada, abomasum deplasmanlarında BHBA seviyelerinin yükseldiğini ve AST, GGT ve NEFA düzeyleri ile BHBA arasında bir korelasyonun mevcut olduğunu, buna bağlı olarak BHBA'nin abomasum deplasmanlı hayvanlarda karaciğer yağlanması teşhisinde kullanılabilecek bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Yine Kalaitzakis ve arkadaşları (90), çok yüksek BHBA seviyelerine ve postmortem otopsilerinde şiddetli karaciğer yağlanmasına rastlanan abomasum deplasmanlı ineklerde kan glukoz seviyelerinin referans değerler içerisinde seyrettiğini ve bunun doğum sonrasında şekillenen insülin direnci ile ilişkili olabileceğini belirtmektedirler.

2.2.8 Diğer Hastalıklar ve Çevresel Faktörler

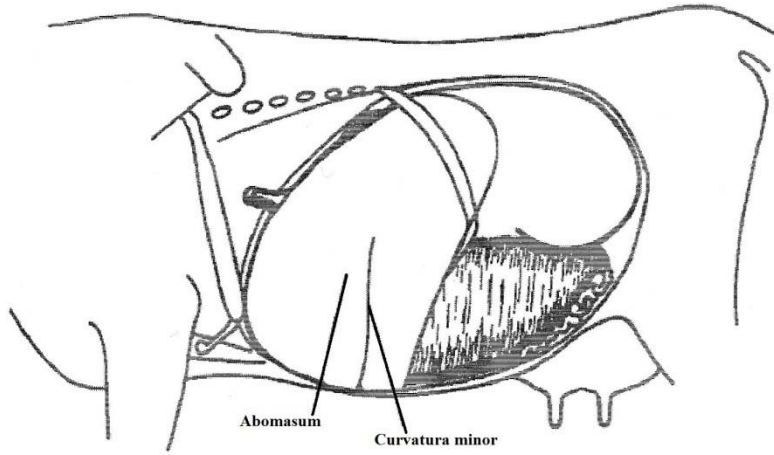
Negatif enerji dengesi ve hipokalsemi dışında abomasum deplasmanı insidansını arttıracak diğer hastalık durumları; yangısal hastalıklar ve topallıktır. Bazı araştırmacılar (14, 91) doğumdan sonra endometrit geçiren ineklerde abomasum deplasmanı riskinin arttığını belirtmişlerdir. Endotoksinler ve yangı mediatörleri abomasal motiliteyi azaltarak abomasum deplasmanı açısından doğrudan risk faktörü oluştururlar. Aynı zamanda endotoksinlerin hipokalsemiye neden olması da abomasum deplasmanı ile ilişkilendirilmesine neden olabilir. Topallık, bir sürü problemi olarak, abomasum deplasmanı insidansının yüksek olduğu sürülerde daha büyük oranda görülür (92). Bu durumun açıklaması, topallayan hayvanların yem tüketimlerinin düşmesi ve bunun doğrudan abomasum deplasmanına zemin hazırlamasıdır. Çevresel faktörler olarak mevsim, hava durumu, barınak sistemleri ve barınma koşullarından söz edilir. Abomasum deplasmanı olguları genellikle kış aylarında meydana gelir (3, 10, 91). Kış aylarında abomasum deplasmanı insidansının artması, kış döneminde kaba yem kalitesinin düşmesine ve buna bağlı olarak kaba yem tüketiminin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Abomasum deplasmanları mevsimle ilişkili olabildikleri gibi, her mevsimde hava şartları ile de ilişkilendirilmişlerdir. Yağmur, düşük hava sıcaklığı ve kuvvetli rüzgarlar, muhtemelen kaba yem tüketimini azaltarak özellikle ekstansif yetiştirmedeki sığırlarda abomasum deplasmanı insidansının artmasına neden olur (16). Barınma koşulları ve ineklerin yürüme imkanlarının abomasum deplasmanı üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar henüz yapılmamıştır.

2.2.9 Abomasum Anatomisi ile İlgili Bilgi

Ruminantlarda tek mideliden ruminanta dönüşüm esnasında abomasumun rolü değişir. Neonatal bir buzağıda abomasumun görevi sütü pıhtılaştırmaktır. Yeni doğan buzağıda abomasum gastrointestinal sistemin en büyük organıdır ve ruminasyon başladıkça boyutu orantısal olarak azalır. Abomasum, bakterilerce zengin rumen ile sindirim sistemi arasında bir bariyer görevi görür. Asit üreten parietal hücreler abomasum pH'ını düşürür ve böylece abomasuma ulaşan bakteriler öldürülmüş olur (93, 94). Erişkin bir sığırdaki abomasum abdomenin sağ tabanında bulunur (2) (Şekil 4-5).



Şekil 4: Sağlıklı sığırdan sol abdomenin anatomik yapısı



Şekil 5: Abomasumun sola deplasmanında sol abdomenin anatomik yapısı

2.2.10 Abomasum Deplasmanlarının Oluşumu

Abomasum deplasmanlarının patogenezi iki yönlüdür; birincisi abomasumda gaz üretiminin artması, ikincisi ise abomasal hipomotilitedir (26). Abomasumda biriken gaz metan (% 70) ve karbondioksittir (26, 40). Sağlıklı bir abomasumda üretilen, oral ve aboral olarak uzaklaştırılan gaz miktarları birbirine eşittir. Abomasum deplasmanının şekillenmesi için abomasumda gaz (metan ve karbondioksit) miktarının artması gerekmektedir (26). Abomasumdaki gaz, rumen veya omasumda üretilerek abomasuma gelebileceği gibi direkt olarak abomasumda da üretilir. Gaz, abomasumdan difüzyon veya atılım yoluyla uzaklaştırılabilir (38). Buna karşın metan, mide duvarından diffüze olamaz. Bununla birlikte difüzyonun yeterli olmadığı durumlarda abomasum hareketlerinin gazı abomasumdan uzaklaştırabilmesi gerekmektedir. Sağlıklı ineklerde üretilen ile atılan gaz arasında bir denge bulunmaktadır. Dengenin sağlanamaması durumunda abomasumda gaz birikir ve abomasum abdomenin ventralindeki normal pozisyonunu değiştirerek abdomenin dorsaline doğru yükselir (2, 26, 35).

Abomasal motilitenin azaldığı durumlarda abomasumda anormal miktarda gaz birikimi söz konusu olur (26, 35, 95). Nervus vagus, abomasal motilite üzerinde etkin bir role sahiptir (35, 56, 96-98). Vagal sinirin yanısıra, rumen ve abomasumdaki yüksek konsantrasyonlardaki uçucu yağ asitleri (UYA) (28-30, 45, 97), endotoksinler (99-101), metabolik alkaloz (45) ve düşük kan kalsiyum seviyeleri (48) de abomasal motilitenin azalmasında etkili faktörler olarak belirlenmiştir. Kuiper and Breukink (102) gece saatlerinde abomasumun özellikle gövde kısmında periyodik bir inaktivite belirlemişlerdir. Araştırmacılar söz konusu inaktiviteyi gece yatmaya veya gece gündüz ritmine bağlamışlardır. Postpartum bir inekte söz konusu mekanizmalardan biri veya ikisi abomasal motilitenin azalmasına ve abomasumun yer değiştirmesine neden olabilir. Şekil-1'de etiyolojik faktörlerin, patojenik oluşum mekanizmaları (hipomotilite ve gaz birikimi) ile olan ilişkileri gösterilmiştir.

Doğumdan sonra ve takip eden haftalarda abomasumun abdomen içerisindeki yerleşimi abomasum deplasmanı riski hakkında fikir verebilir; abdomen içerisinde daha dorsal bir pozisyonda bulunan abomasum bir risk faktörü teşkil eder. Abomasumun yerleşimine etki eden faktörler ve dinamikler tam olarak bilinmemektedir. Abomasumun abdomen içerisindeki

pozisyonu doğumdan itibaren geçen zaman, yem tüketimi ve abomasal içeriğin pH'ı ve ozmotik basıncı ile yakından ilişkilidir (21).

Sağlıklı gebe olmayan bir inekte abomasum rumenin altında, ventral abdomende, bir kısmı solda bulunacak şekilde yerleşmiştir. Gebelik sırasında genişleyen uterus rumeni iterek, abomasumu kraniale doğru yer değiştirmeye zorlar (103). Abomasumun pozisyonundaki değişim genellikle doğumu takip eden ilk üç hafta içerisinde şekillenen abomasum deplasmanları açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır (104). Abomasumun doğumu takip eden haftalar içerisindeki yer değişimi hakkında fazla bir bilgi mevcut değildir. Abomasumun abdomen içerisindeki hareketleri daha önce de bahsedildiği gibi yem tüketimi, doğumdan itibaren geçen zaman, abomasal içeriğin pH'ı ve ozmotik basıncı ile doğrudan ilişkilidir (32). Doğum esnasında abomasumun sola doğru belirgin şekilde yer değiştirmesi ve eski pozisyonuna geri dönmesinin zaman alması, abomasum deplasmanı açısından bir risk faktörü olarak tanımlanabilir (2, 105).

2.3. Tanı

Abomasumun sola deplasmanı, abomasumda gaz birikimi sonucu organın sol dorsal abdomene yer değiştirmesi ile karakterizedir. Abomasumun yer değiştirmesi, hastada anoreksi, abdominal ağrı, süt veriminde azalma ve ilerleyen olgularda ölümle sonuçlanır (106).

2.3.1. Klinik Muayene

Genellikle doğumu takip eden birkaç gün veya hafta içerisinde iştahta azalma, bazen tam bir anoreksi, süt veriminde belirgin bir düşüş, ketozis ve buna bağlı ketonüri gözlenir (58). Abomasum deplasmanlarının ketozise neden olması, sahada abomasum deplasmanlı hastaların sıklıkla sadece ketozis tedavisi görmesine neden olmaktadır.

Abdomenin soldan muayenesinde açlık çukurluğu, abomasumun rumene yaptığı basınç dolayısı ile mediale doğru çöktüğü gözlenir. Beden ısısı, kalp ve solunum frekansları genellikle normal sınırlar içerisinde. Dışkı miktar olarak genellikle azalmış ve yumuşak macun kıvamlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda dönemsel olarak az miktarda çamur kıvamında ishal de gözlenebilir (58).

2.3.1.1. Retikülorumenin ve Abomasumun Durumu ve Spontan Abomasum Sesleri

Rumen hareketleri mevcut olmasına karşın genellikle sayısı ve şiddeti azalmıştır. Bazı olgularda rumen sol açlık çukurluğunun posteriorunda normal olarak palpe edilip, oskülte edilebilirken, anterior kısmında oskültasyonda rumen sesleri duyulmaz. Rumen hareketlerinin mevcudiyetinde rumen oskültasyonunda ses duyulmaması, abomasum deplasmanına işaret eder (58).

Sol açlık çukurluğundan art. humeri'ye çizilen hayali bir çizginin altında kalan bölgenin sistematik oskültasyonunda şiddetli peristaltiklerle seyreden yüksek basınç altındaki çınlama sesleri duyulabilir. Bunlar abomasal seslerdir ve dakikada birkaç defadan, beş dakikada bir defaya kadar değişkenlik gösterebilir. Abomasumun hareketleri ve oskülte edilen

sesler rumen ile ilişkili değildir, bu abomasumun 9 -12. kostaların üst 1/3 ünde oskültasyonu ile eş zamanlı olarak rumen hareketlerinin palpe edilmesi ile anlaşılabilir, bu durumda oskültasyonda abomasum sesleri alındığında rumen hareketleri hissedilmez. Abomasumun aynı sahada oskültasyonu ile eş zamanlı olarak sol açıklık çukurluğunun alt kısmının yumrukla çalkalanması esnasında abomasum sıvısının çalkalanma sesi oskulte edilebilir (58).

2.3.1.2. Deplasmanlarda Ping Sesi

Parmak ucu veya perküsyon çekici ile 9 – 12. kostalar üst 1/3ü arasında interkostal bölgede yapılacak perküsyonla eş zamanlı olarak yapılacak oskültasyonda yüksek frekanslı ping sesleri oskulte edilir. Bu sesler hayvan operasyon için kliniğe nakledildiğinde kaybolabilmesine karşın, genellikle 24-48 saat sonrasında tekrar belirgin hale gelirler (105).

2.3.1.3. Akut LDA

Nadir vakalarda ani şekillenen anoreksi ile birlikte hastada şiddetli abdominal sancı ve abdominal genişleme şekillenir. Bunlar sık gözlenmeyen akut vakalardır. Genişleyen abomasum nedeniyle açıklık çukurluğunun ön kısmında kostal arkın hemen gerisinde belirgin bir şişlik gözlenebilir. Bu şişlik timpaniktir ve perkusyonda rezonans verir. Akut vakalarda beden ısısı 39.5 °C'ye ve kalp frekansı 100/dk'ya kadar yükselebilirken çoğu olgu subakut seyirli olduğu için bu değişimler pek gözlenmez. İştah normale dönmesine karşın dalgalı bir seyir gösterir ve hasta genellikle yem tüketiminde seçicidir, genellikle kaba yemleri tercih eder. Özellikle nakil veya aşırı hareket sonrasında hastada iştah ve genel durumda geçici iyileşmeler gözlenebilir (58, 105).

2.3.1.4. Diğer Klinik Bulgular

Rektal muayene: Rektal muayenede sola deplasmanda ventral abdomende bir boşluk hissi algılanır, rumen genellikle beklenenden küçüktür, abomasumu palpe etmek konumundan dolayı genellikle mümkün değildir. Bazen ruminal timpani hissedilebilir (105).

Sekonder ketozis ve karaciğer yağlanması: Doğuma aşırı kilolu giren ineklerin çoğunda abomasum deplasmanı ile birlikte sekonder ketozis ve karaciğer yağlanması teşhis edilir (58, 105). Abomasum deplasmanlı hastaların çoğunda belirlenen karaciğer yağlanması, subklinik düzeyde olmasına karşın, abomasum deplasmanlı hayvanlarda verim kayıplarına neden olması yönünden önem taşımaktadır (90).

Abomasumun anterior deplasmanı: Anterior deplasmanlarda klinik bulgular aynı olmasına karşın 9-12. kostalar arasında ping sesi oskülte edilemez. Rumen sesleri normal pozisyonda oskülte edilebilirken, abomasumun gurultu sesleri kalbin hemen gerisinde ve üst kısmında thoraksın her iki yanından da oskülte edilebilir. Rumenotomi yapılırsa abomasum diyaframla retikulum arasında hissedilebilir (58).

Atriyal fibrilasyon: Bazı olgularda metabolik alkalozla ilişkili olarak paroksimal atriyal fibrilasyon şekillenebilir. Abomasumun cerrahi olarak yerine yerleştirilmesini takiben fibrilasyon kaybolur (58, 105).

2.3.2. Laboratuvar Parametreleri

2.3.2.1. Hemogram

Hastada abomasum ülseri, şiddetli dehidrasyon veya RPT gibi ikincil hastalıklar bulunmadıkça hemogramda belirgin bir değişiklik mevcut değildir. Genellikle hemogloblin ve hematokrit artışı ile seyreden dehidrasyon tablosu mevcuttur.

2.3.2.2. Serum Biyokimyasal

Ketozis, deplasmanların önemli bir komplikasyonudur ve şiddetli ketozis olguları ile karaciğer yağlanması arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Abomasum deplasmanlarında, genellikle orta ve şiddetli düzeyde ketonüri bulunmasına karşın, kan glukoz düzeyi normal sınırlardadır. AST ve BHBA, kuru dönemin sonunda ve doğumu takip eden ilk iki haftada abomasum deplasmanlarının önceden tahmini için kullanılabilir. AST düzeyinin 100-180 IU/L ve BHBA düzeyinin 1000-1600 µmol/L olarak belirlenmesi abomasum deplasmanı riskinin yüksek olduğunu ifade etmektedir (58). Karaciğer yağlanmasında, Apo-B100 ve Apo A-1 gibi lipoproteinlerin kandaki seviyeleri düşüktür. Bu proteinlerin doğum sonrasında ölçülmesi de yine abomasum deplasmanını önceden belirlenmesi için kullanılabilir.

Abomasum deplasmanlarında hafif bir hipokalsemi olmasına rağmen doğum sonrası hipokalsemi sık gözlenmez. Abomasum deplasmanlarında, abomasal içeriğin barsaklara geçişinin azalmasına ve retikülorumene reflusuna bağlı olarak klor emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak kanda pH ve bikarbonat konsantrasyonu yükselir, meydana gelen hipokalemi ve hipokloremi ile birlikte abomasum deplasmanlarının önemli komplikasyonlarından bir diğeri olan metabolik alkaloz şekillenir. Şekillenen metabolik alkalozu karşın, idrar pH'ı abomasum deplasmanlı hastalarda genellikle asidiktir. Hipokalemi ve hipokloremiye bağlı olarak hidrojenin idrarla atılımının artması sonucu şekillenen bu durum paradoksal asidüri olarak tanımlanır (58).

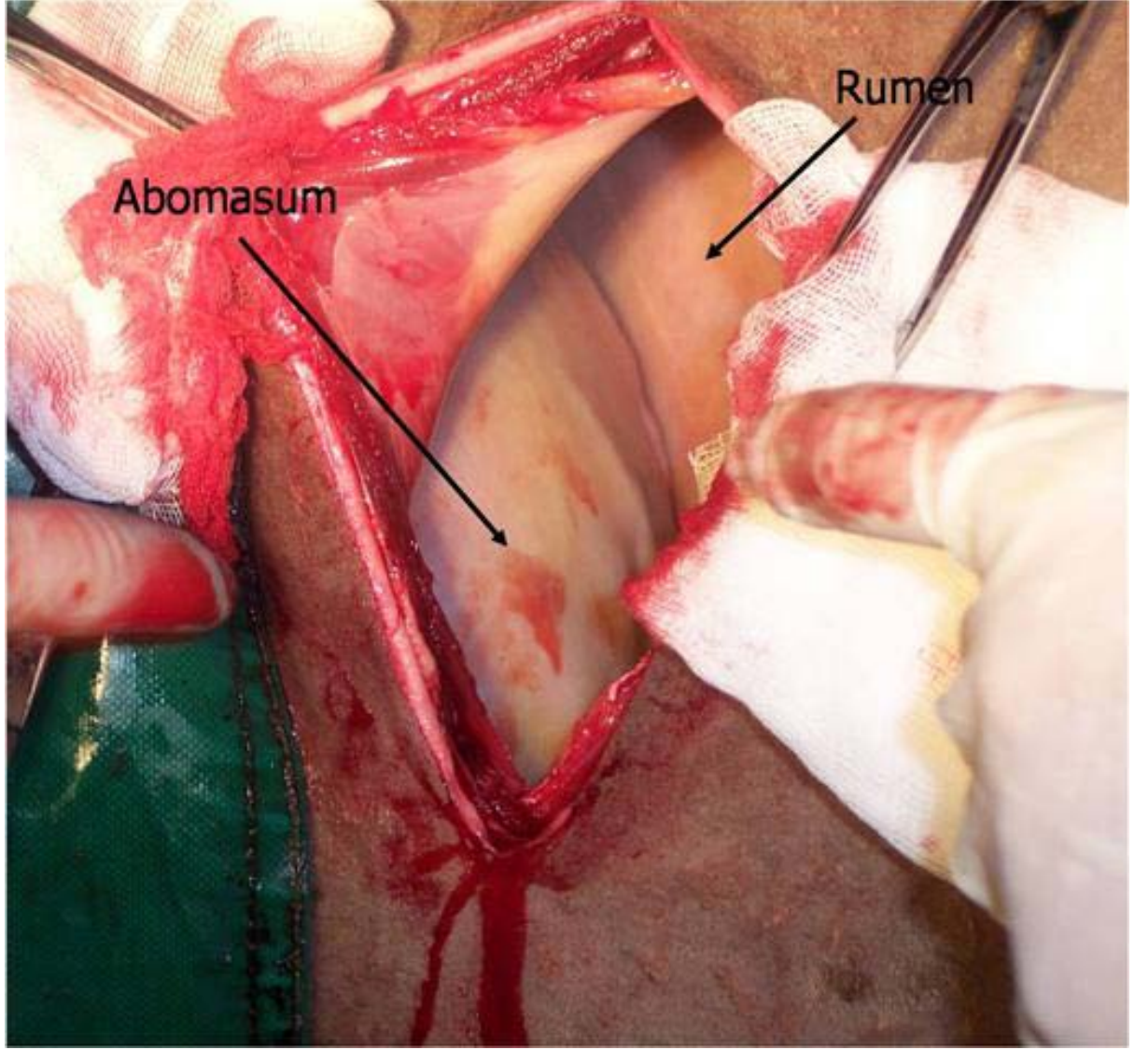
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın canlı hayvan materyalini, Mart – Mayıs 2008 arasında aynı işletmeye ait benzer bakım ve beslenme koşullarına sahip, sola abomasum deplasmanlı (n=20) ve sağlıklı (n=20) toplam 40 adet Holstein ırkı inek oluşturdu. Abomasum deplasmanlı ineklerin ortalama yaşı (ort. 3.5 ± 1.5), laktasyonları (2 ± 1), buzağı ağırlıkları (ort. 45 ± 7), verim grupları, beslenme durumları ve vücut kondüsyon skorları (BCS, ort. 3 ± 1) göz önünde bulundurularak aynı özelliklere sahip hayvanlar seçilerek kontrol grubu oluşturuldu. Abomasum deplasmanlı gruba dahil edilen her bir numune ile birlikte kontrol grubundan da numune alındı.

3.2. Deplasmanlı Hayvanların Seçim Kriterleri ve Tanının Kesinleştirilmesi

Doğumu takiben iştahsızlık, az miktarda çamur kıvamında dışkılayan hayvanlarda oskültasyonda sol 9-12 interkostal aralıktan çalkantı, oskültasyon ve perküsyonda ping sesi alınmasını takiben, sesin alındığı bölgenin 5 cm altından punksiyon yapıldı. Punksiyon bölgesinden alınan sıvının pH'ının 2-4 arasında olması ve bu kriterleri taşıyan hayvanlara yapılan laparotomi (şekil 6) ile hastalığın tanısı kesinleştirildi. Abomasum deplasmanı şüpheli hayvanlardan kan numuneleri jugular venadan laparotomi öncesinde toplandı ve değerlendirildi.



Şekil 6: Laparotomide abomasum ve rumenin pozisyonu

3.3. Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Abomasum deplasmanı tanısı konulan ineklerden ve kontrol grubundan, kan numuneleri vena jugularisten, beslenmelerinin 3 saat sonrasında alındı. Ayrıca idrar katateri ile tüm hayvanlardan alınan idrar örnekleri strip test kullanılarak değerlendirildi. Abomasum deplasmanlı hayvanlardan numune alınması ile eş zamanlı olarak sağlıklı ve aynı özelliklere sahip ineklerden de kan alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Serum tüplerine alınan kan numunelerinin, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilmesi ile elde edilen serum örnekleri, analiz zamanına kadar, -20°C’de muhafaza edildi. Antikoagülanlı (EDTA) tüplere alınan kan örnekleri ise alındığı gün içerisinde değerlendirildi.

3.3.1. Hemogram : Alınan EDTA’lı numunelerden aynı gün içerisinde otomatik kan sayım cihazı (CellDyne3500R, Abbott Inc., Abbott Park IL 60064 USA) kullanılarak, total lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, eritrosit, hemoglobin, HCT, MCH, MCHC, PLT, MPV ve PCT değerleri belirlendi.

3.3.2. Serum Biyokimyasal Parametreleri: Serum örneklerinden biyokimyasal analizatör (Vet-Scan, Large Animal Profile, Product no:500-1023, Abaxis Inc., Union city CA 94587 USA) kullanılarak albümin, globulin, total protein, amilaz, total bilirubin, BUN, total kalsiyum, fosfor, kreatinin, ALP, ALT, potasyum ve sodyum değerleri elde edildi.

3.3.3. GGT, AST ve BHBA Ölçümü: Serum örneklerinden refletron cihazı (Refletron IV, Boehringer Mannheim:Almanya) kullanılarak GGT ve AST değerleri ölçüldü, BHBA değerleri GDS stat site cihazında (STATSITE, GDS® diagnostics, a Division of DGS technology, Inc., USA, KetoSite®, cat no: 301000 GDS12.6, GDS12.5; STANBIO Labrotory Inc., Boerne, TX USA) Stanbio keto site test kartları kullanılarak elde edildi.

3.3.4. Glukoz Ölçümü Serum örneklerinden, özel bir laboratuarda otomatik analiz cihazı (Olympus 600, Clinical Chemistry Analyser, Olympus Diagnostica GmbH, Ireland) kullanılarak elde edildi.

3.3.5. İnsülin Ölçümü Serum örneklerinden, özel bir laboratuarda Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) otomatik analiz cihazı kullanılarak insülin değerleri ölçüldü.

3.3.6. Fruktozamin Ölçümü Serum örneklerinden, özel bir laboratuarda Nitroblue tatrazolum'un kolorometrik testi (Cobas Integra 400 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) kullanılarak elde edildi.

3.3.7. İdrar Muayenesi Alınan idrar örnekleri, idrar sribi (Combur¹⁰ test®, Ref: 0 4510089056, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak; dansite, pH, proteinüri, ketonüri, hematüri, hemoglobinüri ve bilirubinüri yönünden değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki tüm parametrik değerler SPSS Programında (v.13, SPSS inc. Illinois,USA), t-testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiş ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada yaşları 27 ila 48 ay arasında ve ortalama 2. laktasyonda olan 40 adet inek kullanılmıştır. Kullanılan abomasum deplasmanlı ineklerin doğum sonrası ortalama gün sayılarının 19 (± 9) olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte abomasumun sola deplasmanı tanısı konan ineklerde ve eşdeğer buzağı büyüklüklerine sahip kontrol grubunda, buzağı büyüklükleri yönünden (45 ± 7 kg), sürü ortalamalarına göre herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

4.1. Klinik Bulgular

Abomasum deplasmanlı ineklerin tespitinde ilk olarak anamnez bilgileri göz önünde bulundurulmuştur. Anamnezde ineklerin doğum sonrasında iştahsız oldukları ve süt verimlerinin belirgin biçimde azaldığı belirtilmiştir. İnspeksiyonda abomasum deplasmanlı ineklerde dışkı karakterinin macun kıvamında, çamurumsu ve az kıvamda olması ile kontrol grubundan farklılık gösterdiği belirlendi. Abomasum deplasmanlı grupta tüm hayvanlarda sol abdomende 8-12. kostalar arasında ping sesi ve abdomenin çalkalanması sırasında yapılan oskültasyonda ping sesinin alındığı bölgeden çalkantı sesi oskülte edildi. Abomasum deplasmanlı ineklerin ortalama beden ısıları (38.3 ± 1.2 °C), kalp (75.9 ± 11 /dk) ve solunum frekansları (20.4 ± 8 /dk) normal sınırlarda tespit edildi. Buna karşın, rumen hareketlerinin ortalama 4.95 ± 2.2 /5dk olarak kontrol grubuna (7.76 ± 2.4 /5dk) göre düşük olduğu belirlendi.

4.2. Diğer Hastalıklar

Abomasum deplasmanlı ineklerde alınan detaylı anamnez ve klinik incelemede abomasum deplasmanlı toplam 20 inekten, 2 tanesinin retentio sekundarium tedavisi gördüğü, 2'si söz konusu inekler olmak üzere 8 inekte metritis şekillendiği ve bunlardan bir tanesinin tedavisinin, intrauterin antibiyotik tedavisi olarak, çalışma esnasında da devam ettiği belirlendi. Bununla birlikte bir hastaya pododermatitis teşhisi konuldu.

4.3. Laboratuvar Bulguları

4.3.1.İdrar Muayenesi Bulguları

İdrar muayenesi bulgularında idrar dansitesinde abomasum deplasmanlı grup ile kontrol grubu arasında bir fark belirlenmemiştir. Buna karşın, çalışma grubundaki ineklerde idrarda belirgin biçimde keton tespit edilmiştir. Ticari idrar stribinin 4 hanesi; negatif, zayıf pozitif, pozitif ve şiddetli pozitif olarak tanımlandığında, idrarla keton atılımı, bir inekte şiddetli, 5 inekte orta, 13 inekte hafif, bir inekte ise negatif olarak belirlenmiştir (Tablo 1). İdrarda protein ve kan 4 adet inekte tespit edilmiş, fakat bu inekler metritis geçirdiği için vajinal kontaminasyon şüphesi nedeni ile bu değerler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 1. Abomasum deplasmanlı ineklerde idrar muayenesi bulguları
(-:negatif, +: hafif ,++: orta, +++ Şiddetli)

Hasta No	pH	Dansite	Protein	Eritrosit	Hemogloblin	Bilirubin	Glukoz	Keton
1	7	1010	-	-	-	-	-	+
2	7	1010	++	+	-	-	-	+
3	7.5	1015	-	-	-	-	-	+++
4	7	1010	-	-	-	-	-	++
5	7	1010	-	-	-	-	-	+
6	7	1010	-	-	-	-	-	+
7	7	1010	+	+	-	-	-	+
8	7.5	1010	-	-	-	-	-	+
9	7	1010	-	-	-	-	-	++
10	7	1005	++	+	-	-	-	++
11	7	1010	-	-	-	-	-	+
12	7	1010	-	-	-	-	-	++
13	7	1005	-	-	-	-	-	+
14	7	1010	+	+	-	-	-	+
15	7.5	1005	-	-	-	-	-	++
16	8	1010	-	-	-	-	-	+
17	7	1010	-	-	-	-	-	-
18	7	1015	-	-	-	-	-	+
19	7	1010	-	-	-	-	-	+
20	7	1005	-	-	-	-	-	+

4.3.2.Hematolojik Bulgular

Abomasum deplasmanlı grupta, total lökosit ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,01$), lenfosit ($p<0,001$), eozinofil ($p<0,001$), monosit ($p<0,001$) ve MCHC ($p<0,05$) değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin biçimde düşük; buna karşın eritrosit ($p<0,01$), hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$) ve MCH ($p<0,05$) parametrelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Buna karşın, bazofil, PLT, MPV ve PCT değerlerinde herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir.

Tablo2: LDA ve kontrol grubunda hematolojik parametrelerin istatistiksel sonuçları

PARAMETRE	LDA grubu (n:20)	Kontrol Grubu (n:20)	P Değeri
T. Lökosit ($\times 10^9/L$)	5.96 ± 2.640^A	10.21 ± 1.670^B	<0.001
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	3.62 ± 2.232^A	5.31 ± 1.364^B	<0.01
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	1.75 ± 0.972^A	3.71 ± 0.875^B	<0.001
Monosit ($\times 10^9/L$)	0.43 ± 0.26^A	0.98 ± 0.24^B	<0.001
Eozinofil ($\times 10^9/L$)	0.011 ± 0.002^A	0.05 ± 0.005^B	<0.01
Bazofil ($\times 10^9/L$)	0.04 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.9
Eritrosit ($\times 10^{12}/L$)	6.60 ± 0.96^A	5.90 ± 0.48^B	<0.01
Hemoglobin (g/dl)	11.72 ± 1.66^A	9.88 ± 0.74^B	<0.001
HCT (%)	31.52 ± 4.65^A	24.56 ± 2.07^B	<0.001
MCH (pg)	17.66 ± 1.15^A	16.77 ± 1.11^B	<0.05
MCHC (g/dl)	37.68 ± 3.89^A	40.25 ± 0.62^B	<0.05
PLT ($\times 10^9/L$)	588.7 ± 211.7	578.3 ± 208.7	0.87
MPV(fL)	7.78 ± 1.95	8.10 ± 0.73	0.50
PCT (%)	0.44 ± 0.16	0.48 ± 0.14	0.38

A, B; Aynı satırda farklı harf taşıyan parametreler arasında önem bulunmuştur

4.3.3.Biyokimyasal Bulgular

Abomasum deplasmanlı gruptaki hayvanlar ile sağlık hayvanların, serum albümin, kalsiyum, BHBA, AST ve GGT biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel önem bulunmuştur (Tablo 3). Deplasmanlı hayvanların albümin ve kalsiyum değerlerinin sağlıklı hayvanlara göre daha düşük ($p < 0.05$) olduğu belirlenirken, deplasmanlı hayvanlardaki GGT ($p < 0.001$), BHBA ($p < 0.01$) ve AST ($p < 0.001$) düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın, globulin, total protein, amilaz, bilirubin, BUN, fosfor, kreatinin, ALP, ALT, potasyum, sodyum, glukoz, insülin ve fruktozamin değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: LDA ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları

PARAMETRE	LDA grubu (n:20)	Kontrol Grubu (n:20)	P Değeri
Albümin (gr/dl)	2.42 ± 0.43^A	2.71 ± 0.38^B	<0.05
Globulin (gr/dl)	5.83 ± 0.74	5.89 ± 0.31	0.769
TP (gr/dl)	8.26 ± 0.66	8.60 ± 0.47	0.068
Amilaz (U/L)	59.67 ± 19.69	58.09 ± 9.36	0.743
T. Bilirubin (mg/dl)	0.93 ± 0.34	0.94 ± 0.35	0.94
BUN (mg/dl)	13.85 ± 3.82	14.47 ± 4.91	0.651
T.Ca (mg/dl)	8.45 ± 0.73^A	9.05 ± 1.07^B	<0.05
P (mg/dl)	5.30 ± 1.51	5.62 ± 0.57	0.364
Kreatinin (mg/dl)	0.84 ± 0.28	0.78 ± 0.13	0.372
ALP (U/L)	42.95 ± 17.22	42.23 ± 11.13	0.874
ALT (U/L)	26.52 ± 5.64	27.66 ± 6.11	0.533
K (mmol/L)	5.05 ± 1.04	5.03 ± 0.11	0.941
Na (mmol/L)	142.04 ± 3.35	142.66 ± 4.60	0.621
Glukoz (mg/dl)	50.00 ± 10.3	48.00 ± 13.2	0.794
İnsulin (U/L)	6.79 ± 4.21	7.51 ± 4.14	0.588
Fruktozamin (mmol/L)	214.66 ± 22.20	220.33 ± 21.98	0.411
GGT (U/L)	34.97 ± 12.26^A	22.48 ± 5.45^B	<0.001
BHBA (mmol/L)	2.57 ± 0.30^A	0.92 ± 0.49^B	<0.01
AST (U/L)	122.10 ± 13.2^A	78.30 ± 11.6^B	<0.001

A, B; Aynı satırda farklı harf taşıyan parametreler arasında önem bulmuştur

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Süt sığırcılığı endüstrisinin yüksek verim hedefleri doğrultusunda, önemli ekonomik kayıplara neden olması yönüyle abomasum deplasmanları giderek önem kazanmaktadır (58). İnsidansı sürü bazında ortalama % 10'lar düzeyinde seyreden bu önemli sorun yoğun stres faktörlerinin yaşandığı işletmelerde çok daha yüksek oranlarda oluşabilir. Çalışmanın başında belirtilmiş olan pek çok hazırlayıcı ve yapıcı etiyolojik faktörleri bulunan abomasum deplasmanlarının oluşumunda, bahsedilen faktörlerin haricinde farklı mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada abomasum deplasmanlı ineklerin klinik, rutin hematolojik ve glukoz metabolizmasına ait olası bazı biyokimyasal parametreleri, sağlıklı hayvanlardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sola abomasum deplasmanlı hayvanların klinik muayenelerinde beden ısıları, rumen hareketleri, kalp ve solunum frekansları değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Söz konusu parametrelerden sadece rumen hareketleri yönünden iki grup arasında fark belirlenmiştir (deplasmanlı grup:4,95±2,2/5dk; kontrol grubu:7,76±2,4/5dk). Rumen hareketlerinin sayısının azalmış olması abomasum deplasmanlarında beklenen bir bulgudur (58). Rumen hareketlerinde oluşan hipomotilite hatta şiddetli olgularda atoni, abomasum deplasmanlarında azalan yem tüketimi ve düşen kan kalsiyum seviyesi ile ilişkili olabilir. Rumen, abomasuma göre kan kalsiyum seviyelerindeki dalgalanmalardan daha fazla etkilenmekte ve çalışmanın önceki bölümlerinde belirtildiği üzere kan kalsiyum seviyesinin 8 mg/dl'nin altına düşmesi, ruminal motilitenin azalmasına neden olmaktadır (47). Abomasum deplasmanlarında total kalsiyum seviyesinden ziyade, oluşan metabolik alkolozisle ilişkili olarak iyonize kalsiyumda azalmalar dikkat çekmektedir. Sunulan çalışmada kan total kalsiyum seviyesi ortalama 8.4 mg/dl (Tablo 3) olarak belirlenirken iyonize kalsiyum düzeyleri malesef değerlendirilememiştir. Bu nedenle rumende meydana gelen hipomotilite, düşen yem tüketimi ile yakından ilişkili olabileceği gibi, şekillenmesi muhtemel olan iyonize kalsiyum düzeyinde azalma da hipomotiliteye neden olmuş olabilir.

Çalışmada, abomasum deplasmanına sahip hayvanların eritrosit ($p<0.01$), hemoglobin ($p<0.001$), hematokrit ($p<0.001$), hemoglobin miktarı ($p<0.001$) ve hemoglobin

konsantrasyonları ($p<0.05$) sağlıklı hayvanlara göre yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Meydana gelen bu değişimler abomasum deplasmanlı ineklerde yem ve su tüketiminin ve barsaklardan sıvı absorpsiyonunun azalması ile yani dehidrasyonla ilişkili olarak oluşabilir.

Sunulan çalışmada glukoz metabolizmasının ve gebelikte meydana gelen insülin direnci fenomeninin abomasum deplasmanları ile olası ilişkisinin ortaya konması amaçlandı. Bu doğrultuda, çalışmada BHBA, insülin, glukoz, fruktozamin düzeylerindeki olası değişimler öncelikli olarak araştırıldı. Bununla birlikte glukoz metabolizması ile yakından ilgili olan karaciğer yağlanması yönünden her iki grupta da BHBA'nin yanısıra albümin, AST ve GGT parametreleri değerlendirildi.

İnsan hekimliğinde yapılan çalışmalar (59, 107-110) yüksek kan glukoz seviyelerinin gastrik motiliteyi belirgin biçimde azaltarak diabetik gastroparezise neden olduğunu belirtmektedir. Benzer olarak sağlıklı inekler üzerinde yapılan bir çalışmada, parenteral olarak glukoz uygulamasını takiben oluşan yüksek kan glukoz seviyelerinin, abomasal motiliteyi azalttığı ve abomasum içeriğinin pH'ını arttırdığı belirlenmiştir (55). Pravettoni ve arkadaşlarının (61) yaptıkları bir çalışmada, abomasum deplasmanlı ineklerde, yağ mobilizasyonu ve buna bağlı olarak kanda keton cisimciklerinin konsantrasyonunun artmış olmasına karşın yüksek kan glukoz ve insülin seviyeleri belirlemişler ve artan insülin konsantrasyonunu gebelik ile ilişkili insülin direncine bağlamışlardır. Yine aynı çalışmada elektromiyelografik aktivite ölçülerek insülin direnci şekillenen ineklerde abomasum motilitesinin azaldığı belirlenmiştir (61). Yüksek kan glukozu ve insülin seviyesinin abomasum deplasmanlarının etiolojisinde rol aldığına yönelik zıt bir görüş Van Winden ve Kuiper (16) tarafından öne sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre abomasum deplasmanlarında tespit edilebilen yüksek kan glukoz ve insülin seviyelerinin, hastalığın hazırlayıcı faktörlerinden biri değil, hastalığın sonuçlarından biri olabileceğini bildirmişlerdir (16).

Bu bilgiler temelinde abomasum deplasmanlarının etiolojisinde yüksek kan glukoz seviyelerinin iki şekilde rol oynayabileceği söylenebilir. Birincisi yüksek kan glukoz ve insülin düzeylerinin abomasal hipomotiliteye neden olması, ikincisi ise yine yüksek kan glukoz seviyelerine bağlı olarak, yüksek abomasal pH'ın ön mide sindirim içeriğinin abomasumda fermentasyonuna olanak sağlayarak serbest gaz oluşumunu artırmasıdır (21).

Buna karşın sunulan çalışmada kan glukoz ve insülin seviyelerinde abomasum deplasmanlı grup ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark tespit edilememiştir (Tablo 3).

Glukoz ve insülin değerleri, abomasum deplasmanlı grup ile kontrol grubu arasında paralellik göstermesine karşın, BHBA seviyelerinin abomasum deplasmanlı grupta yüksek olması ($p<0.01$), daha önce yapılan çalışmalar ile paralellik göstermektedir (61). Glukoz ve insülin seviyelerinin her iki grupta paralel olması buna karşın abomasum deplasmanlı grupta BHBA seviyelerinin (ort. 2.57 ± 0.3 mmol/L) yüksek belirlenmesi; abomasum deplasmanlı hayvanların glukozu metabolik enerji kaynağı olarak kullanamadığını ve buna bağlı olarak olası bir insülin direncinin varlığını ve abomasum deplasmanlarının etiyojisindeki rolünü işaret edebilir.

Mevcut veriler abomasum deplasmanlı ineklerin hastalık esnasındaki kan glukoz ve insülin seviyeleridir. Glukoz metabolizmasının, abomasum deplasmanlı ineklerde geçmişe yönelik monitorizasyonu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması, abomasum deplasmanlarında glukoz metabolizmasının rolünün araştırılmasında daha net bulgular elde edilmesine olanak sağlar. Üç haftalık bir dönem içerisinde kan glukoz konsantrasyonlarının monitorizasyonunda kullanılabilen bir parametre olan fruktozamin, daha önce yapılan bazı çalışmalarda ineklerde glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Japonya’da yapılan bir çalışmada (88), diabetes mellitus tanısı konan bir inekte fruktozamin konsantrasyonu (ort.407 mmol/L), 5 sağlıklı inekten oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış (ort. 207 mmol/L) ve belirgin biçimde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Arjantin’de yapılan başka bir çalışmada (89), fruktozamin konsantrasyonları hipergliseminin monitorizasyonu için kullanılmış, 120 adet zebu danada yapılan çalışmada fruktozamin konsantrasyonları ortalama 215–232 mmol/L olarak belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar, fruktozaminin çiftlik hayvanları hekimliğinde kullanımının bulunduğunu göstermekle birlikte, fruktozamin değerleri için bir referans aralığı henüz mevcut değildir. Sunulan çalışmada daha öncede belirtildiği gibi abomasum deplasmanlı ineklerde fruktozamin ölçümü yapılarak kan glukoz seviyelerinin doğumu takip eden süreç içerisinde monitorizasyonu ve olası insülin direncine bağlı olarak şekillenmiş bir hipergliseminin varlığının belirlenmesi hedeflenmiştir. Abomasum deplasmanlı gruptan elde edilen fruktozamin değerleri (ort. 214.66 ± 22.20 mmol/L), kontrol grubunun değerleri (ort. 220.33 ± 21.98 mmol/L) ile karşılaştırıldı, iki grup arasında fruktozamin değerleri bakımından istatistiksel bir fark belirlenemedi (Tablo 3). Fruktozamin konsantrasyonunda gruplar arasında belirgin bir farkın meydana gelmemesinin nedeni deplasmanlı hayvanlardaki albümin konsantrasyonunun düşük olması ile açıklanabilir. Düşük albümin seviyelerinin fruktozamin

düzeylerinde ciddi düşüöslere neden olduğu bildirilmiştir (111). Çalışmamızda abomasum deplasmanlı hastalarda belirgin biçimde düşük bulunan serum albümin seviyeleri (ort. 2.42±0.43 gr/dl) doğum sonrasında şekillenen olası bir hiperglisemiyi, fruktozamin konsantrasyonlarını düşürerek maskeleyebilir.

Negatif enerji dengesi ve hatalı besleme sonucunda meydana gelen karaciğer yağlanmaları, bazı araştırmacılar (112, 113) tarafından abomasum deplasmanları ile ilişkilendirilmiştir. Abomasum deplasmanlı ineklerin büyük bölümünde karaciğerde yağ infiltrasyonunun arttığı belirlenmiştir (112). Karaciğer yağlanmasının en önemli nedenleri gebelikte ineklerin aşırı yağlandırılması ve doğum sonrasında meydana gelen negatif enerji dengesi olarak açıklanmaktadır. İnsulin direncinin de bu faktörlerle birlikte karaciğer yağlanmasının etiopatogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (113). Karaciğer yağlanmalarının tespitinde pek çok biyokimyasal parametre ve karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. GGT, AST ve BHBA, karaciğer yağlanmalarında ve abomasum deplasmanlarında yüksek olarak belirlenebilen parametrelerdir (59, 115).

Çalışmada, abomasum deplasmanlarının etiolojisindeki rolünü araştırdığımız glukoz metabolizması ile yakından ilişkili olan karaciğer yağlanmasının belirlenmesi amacı ile her iki grupta GGT, AST ve BHBA değerleri karşılaştırıldı ve her üç parametrede de belirgin istatistiksel farklar belirlendi (Tablo 3). GGT (p<0.001), AST (p<0.001) ve BHBA (p<0.01) değerlerinin yüksek ve albümin(p<0.05) değerinin düşük olarak belirlenmesi çalışmamızdaki abomasum deplasmanlı hayvanlarda belli derecelerde karaciğer yağlanması ve değişik derecelerde ketozis bulunduğunu düşündürmektedir. Özellikle BHBA seviyesinin abomasum deplasmanlı hayvanlarda yüksek olması, glukoneogenezisin bir göstergesidir ve sekonder veya primer ketozis ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda meydana gelen ketozis, glukoz seviyelerinin yüksek bulunmasından dolayı sekonder olarak sınıflandırılabilir.

Albümin, genellikle karaciğer yağlanması olan hayvanlarda düşük olarak belirlenen bir parametredir (116, 117). Benzer şekilde sunulan bu çalışmada da abomasum deplasmanlı hayvanlarda albümin seviyesi (ort. 2.42±0.43 gr/dl; p<0.05) kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle paralellik göstermiştir (113, 118). Sevinç ve arkadaşları (118), abomasum deplasmanlı ineklerde, karaciğer fonksiyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmalarında abomasum deplasmanlı ineklerde düşük

albümin değerleri elde etmişler ve bunu abomasum deplasmanlarının genellikle karaciğer yağlanması ile birlikte görülmesi ile ilişkilendirmişlerdir.

Sunulan çalışmada biyokimyasal parametrelerden, total kalsiyum konsantrasyonu değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre deplasmanlı hayvanlarda önemli düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Deplasmanlı hayvanlarda tespit edilen düşük kalsiyum seviyeleri, daha önce abomasum deplasmanlı ineklerde yapılan çalışmalar ile paralellik göstermektedir (16, 20). Abomasum deplasmanlarında meydana gelen hipokalsemi tablosu genellikle subklinikdir. Belirlenen düşük kalsiyum seviyeleri, genellikle abomasum deplasmanları ile birlikte seyreden karaciğer yağlanmasının bir komplikasyonu olabileceği gibi, deplasmanlarda meydana gelen metabolik alkalozis ve buna bağlı olarak barsaklardan kalsiyum emiliminin azalması ile de ilişkili olabilir. Abomasum deplasmanlı gruptaki yüksek GGT, BHBA, AST ve düşük albümin değerleri, olası bir karaciğer yağlanmasının ve ketozisin, çalışmamızda belirlenen, düşük kan kalsiyum seviyelerinin nedenleri olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda abomasum deplasmanlı hayvanlarda gözlenen hipokalseminin olası bir nedeni ise iştahı azalmış olan hayvanların, yemler ile yeterli miktarda kalsiyum alamaması ve alınan kalsiyumun, abomasum deplasmanı nedeni ile barsaklara geçişinin azalması ile açıklanabilir. Subklinik hipokalsemi, abomasum deplasmanlı ineklerde genelde belirlenebilen bir bulgu olmasına karşın, hipokalseminin abomasum deplasmanlarının etiolojisindeki rolü tartışmalıdır. Bununla birlikte abomasum deplasmanlarında NOx seviyelerinin yükselmesi (35, 36), düşük kan kalsiyum düzeylerinde dahi, abomasumun beyaz kas hücrelerinde kalsiyumun hücre içinde normal seviyelerde olmasını sağlayabilir. Yapılan çalışmalar NOx'in gastrointestinal sistemde kalsiyumun beyaz kas hücreleri tarafından alınımının arttığını göstermiştir (119). Yine Madison ve Trout (48) abomasal motilitenin azalması için kan kalsiyum düzeyinin 4.8 mg/dl'nin altında olması gerektiğini ve abomasal motilitenin sadece klinik hipokalsemi durumlarında azalabildiğini belirtmişlerdir. Bu bilgiler temelinde abomasum deplasmanlarında belirlenen hipokalseminin nedenden çok sonuç olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak glukoz metabolizmasının abomasum deplasmanları ile olası ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada, glukoz ve insülin seviyeleri her iki çalışma grubunda benzer olmasına karşın, abomasum deplasmanlı hayvanlarda elde edilen yüksek BHBA ($p<0.01$)

seviyeleri abomasum deplasmanlı hayvanların ketotik olduklarını göstermektedir. Çalışmada yine insülin direnci ile yakından ilişkili olan karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi amacı ile GGT ($p<0.001$) ve AST ($p<0.001$) değerlendirilmiş ve her iki parametrenin abomasum deplasmanlı grupta yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak abomasum deplasmanlarında insülin direncinin etiyolojik bir faktör olarak rol oynayabileceği ve abomasum deplasmanlarının genellikle karaciğer yağlanması ile birlikte seyrettiği söylenebilir. Sunulan bu çalışmanın sonuçları ayrıca, şekillenen abomasum deplasmanlarının ve karaciğer yağlanmasının medikal tedavisinde oluşması muhtemel olan insülin direncine yönelik uygulamaların göz önüne bulundurulması gerektiğini ifade etmektedir. Bununla beraber abomasum deplasmanlarında insülin direnci, glukoz metabolizması ve karaciğer yağlanmasının rolünün araştırıldığı daha detaylı çalışmaların yapılması, abomasum deplasmanlarının etiyolojisinde yeni bir pencerenin açılmasına ve abomasum deplasmanlarının oluşmadan önce belirlenerek önlenmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. BEGG H. Diseases of the stomach of the adult ruminant. *Veterinary Record*, 62 (51): 797-808, 1950.
2. VAN WINDEN SCL, MÜLLER KE, NOORDHUIZEN JPTM, BEYNEN AC, BRATTINGA CR. Position of the abomasum in dairy cows during the first six weeks after calving. *Veterinary Record*, 151(15): 446-449, 2002a.
3. CAMERON REB, DIYK PB, HERDT TH, KANEENE JB, MILLER R, BUCHOLTZ HF, LIESMAN JS, VANDEHAAR MJ, EMERY RS. Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 81: 132-139, 1998.
4. VAN DORP TE, DEKKERS JCM, MARTIN SW, NOORDHUIZEN JPTM, Genetic parameters of health disorders, and relationships with 305-day milk yield and conformation traits of registered Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 81: 2264-2270, 1998.
5. KELTON DF, LISSEMORE KD, MARTIN RE. Recommendations for Recording and Calculating the Incidence of Selected Clinical Diseases of Dairy Cattle *Journal of Dairy Science*. 81:81:2502–2509, 1998.
6. BARTLETT PC, KOPCHA M, COE PH, AMES NK, RUEGG PL, ERSKINE RJ. Economic comparison of the pyloro-omentopexy vs the roll-and-toggle procedure for treatment of left displacement of the abomasum in dairy cattle. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 206(8):1156-62, 1995.
7. DOLL K, SICKINGER M, SEEGER T. New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement. *Veterinary Journal*, 181(2):90-96, 2009.
8. GEISHAUSER T, SEEH C. Duodeno-abomasal reflux in cows with abomasal displacement. *Journal of Veterinary Medicine, Series A (Germany)*, 43 (7): 445-450, 1996.
9. URIBE HA, KENNEDY BW, MARTIN SW, KELTON DF. Genetic parameters for common health disorders of holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 78: 421-430, 1995.
10. CONSTABLE PD, MILLER GY, HOFFSIS GF, HULL BL, RINGS DM. Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 53: 1184-1192, 1992.
11. JUBB TF, MALMO J, DAVIS GM, VAWSER AS. Left-side displacement of the abomasum in dairy cows at pasture. *Australian Veterinary Journal*, 68(4):140-142, 1991.

12. LACASSE P, BLOCK E, GUILBAULT LA, PETITCLERC D. Effect of plane of nutrition of dairy heifers before and during gestation on milk production, reproduction, and health. *Journal of Dairy Science*, 76: 3420-3427, 1993.
13. FLEISCHER P, METZNER M, BEYERBACH M, HOEDEMAKER M, KLEE. W. The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 84: 2025-2035, 2001.
14. ROHRBACH BW, CANNEDY AL, FREEMAN K, SLENNING BD. Risk factors for abomasal displacement in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214: 1660-1663, 1999.
15. DETILLEUX JC, GRÖHN YT, EICKER SW, QUAAS RL. Effects of left displaced abomasum on test day milk of Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 80: 121-126, 1997.
16. VAN WINDEN SCL; KUIPER R. Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Veterinary Research*, 34: 47-56, 2003.
17. OKINE EK, MATHISON GW. Effects of feed intake on particle distribution, passage of digesta, and extent of digestion in the gastrointestinal tract of cattle. *Journal of Animal Science*, 69: 3435-3445, 1991.
18. FENG P, HOOVER WH, MILLER TK, BLAUWIEKEL R. Interactions of fiber and nonstructural carbohydrates on lactation and ruminal function. *Journal of Dairy Science*, 76:1324-1333, 1993.
19. DAWSON LJ, AALSETH EP, RICE LE, ADAMS GD. Influence of fiber form in a complete mixed ration on incidence of left displaced abomasum in postpartum dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200: 1989-1992, 1992.
20. SHAVER RD. Nutritional Risk Factors in the Etiology of Left Displaced Abomasum in Dairy Cows: A Review. *Journal of Dairy Science*, 80: 2449–2453, 1997.
21. VAN WINDEN SCL, MÜLLER KE, KUIPER R, NOORDHUIZEN JPTM. Studies on the pH value of abomasal contents in dairy cows during the first three weeks after calving. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(3): 157-160, 2002b.
22. CAMMACK J. Abomasal disorders in dairy cattle. *Veterinary Record*, 141(2) : 55, 1997.
23. LESTER GD, BOLTON JR. Effect of Dietary composition on abomasal and duodenal myoelectrical activity. *Research in Veterinary Science*, 57(3):270-276, 1994.

24. MADISON JB, MERRIT AM, RISE B, DONOVAN GA, LESTER GD, TRAN T. Influence of an abrupt change in diet on antroduodenal myoelectric activity in lactating cattle. *American Journal of Veterinary Research* 54: 793- 797, 1993.
25. ØSTERGAARD, S, GRÖHN YT. Concentrate feeding, dry-matter intake, and metabolic disorders in Danish dairy cows. *Livestock Production Science*, 65: 107-118, 2000.
26. DİRKSEN, G. Dilation, displacement and torsion of the abomasum in cattle. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 68: 8-12. 1962.
27. JACOBSEN KL, Displaced abomasa and thin cows in a component-fed dairy herd, *The compendium. Food Animal*, 21-27, 1995.
28. BREUKINK HJ, DE RUYTER T. Displacement of the bovine abomasum: effect of the diet on the composition of the rumen fluid and that of the contents of the abomasum and duodenum (author's transl). *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 102: 554-566, 1977.
29. SVENDSEN P. Abomasal displacement in cattle. The concentrations of volatile fatty acids in ruminal and abomasal contents and their influence on abomasal motility and the flow-rate of abomasal contents. *Nordisk Veterinarmedicin*, 22: 571-577, 1970.
30. GREGORY PC, MILLER SJ. Influence of duodenal digesta composition on abomasal outflow, motility and small intestinal transit time in sheep. *Journal of Physiology*, 413:415–431, 1989.
31. FORBES JM, BARRIO JP. Abdominal chemo- and mechanosensitivity in ruminants and its role in the control of food intake. *Experimental Physiology*, 77(1):27-50, 1992.
32. MARTENS H. Relations between feeding, physiology of the forestomacs and pathogenesis of abomasal displacement. In: *Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi*, Proceedings Internationaler Workshop. Leipzig 14 Oktober 1998. Editor: M. Fürll, Leipzig, Leipziger Universitätsverlag, 2000.
33. LOPEZ S, FRANCE J, DHANOA MS. A correction for particulate matter loss when applying the polyester-bag method. *British Journal of Nutrition*, 71(01):135-137, 1994.
34. GEISHAUSER T, SHOUKRI M, KELTON D,LESLIE K. Analysis of survivorship after displaced abomasum is diagnosed in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 81:2346-2353, 1998.

35. GEISHAUSER, T. Abomasal displacement in the bovine -- a review on character, occurrence aetiology and pathogenesis. *Journal of Veterinary Medicine, Series A (Germany)*, 42(4): 229-251, 1995.
36. SALZMAN AL. Nitric oxide in the gut. *New Horizon*, 3:352-364, 1995.
37. SARASHINA T, ICHIJO S, TAKAHASHI J, OSAME S. Origin of abomasum gas in the cows with displaced abomasum. *Japanese Journal of Veterinary Science* 52 : 371-378, 1990.
38. KOLKMAN JJ, STEVERINK PJ, GROENEVELD AB, MEEUWISSEN SG. Characteristics of time-dependent PCO₂ tonometry in the normal human stomach. *British Journal of Anaesthesiology*, 81: 669-675, 1998.
39. MACKIE RI, WHITE BA, BRYANT MP. Methanogenesis, *Biochemistry*, in: Lederberg J. (Ed.), *Encyclopedia of Microbiology*, Vol. 3, Academic Press Inc., San Diego, pp. 97-109, 1992.
40. SVENDSEN P. Etiology and pathogenesis of abomasal displacement in cattle. *Nordisk Veterinarmedicin* 21 (Suppl. I): 1-60, 1969.
41. CORREA MT, ERB H, SCARLETT J. Path analysis for seven postpartum disorders of holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 76:1305-1312, 1993.
42. MASSEY CD, WANG C, DONOVAN GA, Beede DK. Hypocalcemia as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203:852–853, 1993.
43. OETZEL GR. Effect of calcium chloride gel treatment in dairy cows on incidence of periparturient diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(5): 958-961, 1996.
44. VAN DORP RT, MARTIN SW, SHOUKRI MM, NOORDHUIZEN JP, DEKKERS JC. An epidemiologic study of disease in 32 registered Holstein dairy herds in British Columbia. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 63: 185-192, 1999.
45. POULSEN JS, JONES BE. The influence of metabolic alkalosis and other factors on the abomasal emptying rates in goats and cows. *Nordisk Veterinær Medicine*, 26(1):22-30, 1974.
46. HORST RL, GOFF JP, REINHARDT TA, BUXTON DR. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 80:1269-1280, 1997.
47. JORGENSEN RJ, NYENGAARD NR, HARA S, ENEMARK JM, ANDERSEN PH. Rumen motility during induced hyper- and hypocalcaemia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 39: 331-338, 1998.

48. MADISON JB, TROUTT HF. Effects of hypocalcaemia on abomasal motility. *Research in Veterinary Science*, 44: 264-266, 1988.
49. SMITH TR, ELMENDORF JS, DAVID TS, TURISKY J. Growth hormone-induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-1, GLUT-1, and GLUT-4. *American Journal of Physiology*, 272: 1071–1079, 1997.
50. HERDT TH. Ruminant adaptation to negative energy balance; influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, 16: 215-230, 2000.
51. DeCUPERE F, MUYLLE E, VAN DER HENDE C, OYEART W. Metabolic profile tests in high yielding normal cows and in cows suffering from abomasal displacement. *Bovine Practice*, 26: 129-130, 1991.
52. ITOH N, KOIWA M, HATSUGAYA A, YOKOTA H, OKADA H, KUDO K. Comparative analysis of blood chemical values in primary ketosis and abomasal displacement in cows. *Journal of Veterinary Medicine A*, 45:293-298, 1998.
53. MUYLLE EC, VAN DEN HENDE B, SUSTRONCK B, DEPRez P. Biochemical profiles in cows with abomasal displacement estimated by blood and liver parameters. *Journal of Veterinary Medicine A*, 37: 259-263, 1990.
54. HOLTENIUS K, JACOBSSON SO, HOLTENIUS P. Effects of intravenous infusion of glucose and pancreatic glucagon on abomasal function in dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 39(2): 291-300, 1998.
55. HOLTENIUS K, STERNBAUER K, HOLTENIUS P. The effect of the plasma glucose level on the abomasal function in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 78:1930-1935, 2000.
56. GEISHAUSER T, LESLIE K, KELTON D, DUFFIELD T. Evaluation of five cow-side tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 81:438–443, 1998.
57. HEUER C, SCHUKKEN YH, DOBBELAAR P. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 82:295-304, 1999.
58. RADOSTITS OM, GAY CC, BLOOD DC, HINCHCLIFF KW. Left sided displacement of the abomasum. In: *Veterinary Medicine* 9th edition. W.B. Saunders Co., London Page 321-326, 2004.
59. KESHAVARZIAN A, IBER FL, VAETH J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *The American Journal of Gastroenterology*, 82(1):29–35, 2008.

60. ASLAN V, OK M, BOYDAK M, SEN I, BİRDANE FM, ALKAN F. The study on the relationship of abomasal displacement and fatty liver syndrome in dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica Suppl*, 98:316, 2003.
61. PRAVETTONI D, DOLL K, HUMMEL M, CAVALLONE E, RE M, BELLOLI AG. Insulin resistance and abomasal motility disorders in cows detected by use of abomasoduodenal electromyography after surgical correction of left displaced abomasum. *American Journal of Veterinary Research*, 65: 1319-1324, 2004.
62. HSU WH, CRUMP MH. The endocrine pancreas. In: LE McDonald (ed), *Veterinary Endocrinology and Reproduction*, 4th edn, (Lea and Febiger, Philadelphia, PA), 186-201, 1989.
63. HINDLE EJ, ROSTRON GM, CLARK SA, GATT JA. Serum fructosamine and glycated haemoglobin measurements in diabetic control. *Archives of Disease in Childhood*, 61:113-117, 1986.
64. JOHNSON LR. Pancreatic secretion. *Gastrointestinal Physiology*, 5th edn, (Mosby, St. Louis, MO), 89-100, 1997.
65. HADLEY ME. Pancreatic hormones and metabolic regulation. *Endocrinology*. 4th edn, (Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ); 231-255, 1995.
66. BERNE RM, LEVY MN. Hormones of the pancreatic islets. *Physiology*, 3rd edn, (Mosby Year Book, St. Louis, MO), 851-875, 1993.
67. HORINO M, MACHLIN LJ, HERTELENDY F, KIPNIS DM. Effect of short chain fatty acids on plasma insulin in ruminant and nonruminant species. *Endocrinology*, 83: 118-128, 1968.
68. KATZUNG BG. Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. *Basic and Clinical Pharmacology*, 6th edn, (Appleton and Lange, Norwalk, CT), 637-654, 1995.
69. O'BRIEN RM, GRANNER DK. PEP CK gene as model of inhibitory effects of insulin on gene transcription. *Diabetes Care*, 13(3): 327-339, 1990.
70. BROCKMAN RP. Roles of glucagon and insulin in the regulation of metabolism in ruminants. *Canadian Veterinary Journal*, 19: 55-62, 1978.
71. BROCKMAN RP. Roles for insulin and glucagon in the development of ruminant ketosis. *Canadian Veterinary Journal*, 20: 121-126, 1979.
72. KAHN CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27(12 Suppl 2): 1893-1902, 1978.

73. BERSON SA, YALOW RS. Insulin antagonist and insulin resistance. In: M. Ellenberg and H. Rifkin (eds) *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, (McGraw-Hill, New York), 388–412, 1970.
74. SANO H, NAKAI M, KONDO T, TERASHIMA Y. Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin in lactating, pregnant, and nonpregnant, nonlactating beef cows. *Journal of Animal Science*, 69:1122-1127, 1991.
75. MC CANN JP, ULLMANN MB, TEMPLE MR, REIMES TJ, BERGMAN EN. Insulin and glucose response to glucose injection in fed and fasted obese and lean sheep. *Journal of Nutrition*, 116:1287–1297, 1986.
76. MAHLER RJ. The relationship between the hyperplastic pancreatic islet and insulin sensitivity in obesity. *Acta Diabetologica*, 18:1–17, 1981.
77. MCCANN JP, REIMERS TJ. Glucose response to exogenous insulin and kinetics of insulin metabolism in obese and lean heifer. *Journal of Animal Science*, 61, 612–618, 1985.
78. BERGMAN EN, REULEIN SS, CORLETT RE. Effects of obesity on insulin sensitivity and responsiveness in sheep. *American Journal of Physiology*, 257: 772–781, 1998.
79. PRIOR RL, CHRISTENSON RK. Insulin and glucose effects on glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *Journal of Animal Science*, 46: 201-210, 1978.
80. DEBRAS E, GRIZARD J, AINA E, TESSERAUD S, CHAMPREDON C, ARNAL M. Insulin sensitivity and responsiveness during lactation and dry period in goats. *American Journal of Physiology*, 256: E295–E302, 1989.
81. FAULKNER A, POLLOCK HT. Metabolic responses to euglycaemic hyperinsulinaemia in lactating and non-lactating sheep in vivo. *Journal of Endocrinology*, 124: 59–66, 1990.
82. PETERSON JA, SLEPETIS R, EHRHARDT RA, DUNSHEA FR, BELL AW. Pregnancy but not moderate undernutrition attenuates suppression of fat mobilization in sheep. *Journal of Nutrition*, 124: 2431–2436, 1994.
83. HAY WWJ, LIN C, MEZMARICH HK. Effect of high levels of insulin on glucose utilization and glucose production in pregnant and nonpregnant sheep. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 189: 275–284, 1988.
84. NIEUWENHUIZEN AG, SCHUILING GA, BONEN A, PAANS AM, WAALBURG W, KOITER TR. Glucose consumption by various tissues in pregnant

rats: effects of a 6-day euglycaemic hyperinsulinaemic clamp. *Acta Physiologica Scandinavica*, 164: 325–334, 1998.

85. SCHLUMBOHM C, SPORLEDER HP, BURTLER H, HARMMEYER J. Effect of insulin on glucose and fat metabolism in ewes during various reproductive states in normal and hypocalcemia. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 104: 359–365, 1997.

86. FICKOVA M, ZORAD S, MACHO L. The effect of in vivo thyroxin treatment on insulin receptors, glucose transport and GLUT4 in rat adipocytes. *Hormone and Metabolism Research*, 29: 16–19, 1997.

87. BAKER JR, O'CONNOR JP, METCALF PA, LAWSON MR, JOHNSON RN. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 287:863-867, 1983.

88. HASEGAWA T, UCHIDA K, YANASE J, KITAZAKI K, UCHINO Y, NAKAMURA S, SAKIMOTO H. A case of diabetes mellitus in japanese black cattle. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 61(8): 965–966, 1999.

89. COPPO JA. Evolution of fructosaminaemia and glucaemia during the growth of unweaned and early weaned half-bred zebu calves. *Veterinary Research Communications*, 25:449-459, 2001.

90. KALAITZAKIS E, ROUBIES N, PANOUSIS N, POURLIOTIS K, KALDRYMIDOU E, KARATZIAS H. Evaluation of ornithine carbamoyl transferase and other serum and liver-derived analytes in diagnosis of fatty liver and postsurgical outcome of left-displaced abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(9): 1463-1471, 2006.

91. CORREA MT, CURTIS CR, C, HOLLIS NE, SCARLETT JM, SMITH RD. An ecological analysis of risk factors for postpartum disorders of holstein-friesian cows from thirty-two new york farms. *Journal of Dairy Science*, 73(6): 1515-1524, 1990.

92. LOTTHAMMER KH. Epidemiologische Untersuchungen u'ber das Vorkommen von Labmagenverlagerungen (Dislocatio abomasi) in Milchrinderbestanden. *Tierärztliche Umschau*, 47: 320–328, 1992.

93. RUSSELL JB, RYCHLIK JL. Factors that alter rumen microbial ecology. *Science*, 292(5519): 1119-1122, 2001.

94. WOLFFRAM S. Motor, digestive and secretory processes of the forestomach and the abomasum--a short review. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 138(7): 343-350, 1996.

95. BREUKINK HJ. Aetiology and pathogenesis of abomasal displacement (author's transl), *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 102: 611-618, 1977.

96. COTTRELL DF, STANLEY HG. An excitatory body-antral reflex in the sheep abomasum, *Experimental Physiology*, 77:565-574, 1992.

97. COTTRELL DF. Vagal reflex inhibition of the motility in the abomasal body of sheep by antral and duodenal tension receptors. *Veterinary Research Communications*, 18:319-330, 1994.

98. RUCKEBUSCH Y, MALBERT CH, CRICLOW EC. Hexamethonium: a probe to assess autonomic nervous system involvement in upper gastrointestinal functions in conscious sheep, *Veterinary Research Communications*, 11: 293-303, 1987.

99. VLAMINCK K, VAN DEN HENDE C, OYAERT W, MUYLLE E. Studies of abomasal emptying in cattle. II. Effect of infusions in duodenum and abomasum on electromyographic complexes, pressure changes and emptying of the abomasum, *Journal of Veterinary Medicine A*, 31: 676-682, 1984.

100. VANDEPLASSCHE G, CLAEYS M, OYAERT W, HOUVENAGHEL A. Influence of prostaglandins on bovine abomasum: biosynthesis and in vitro motility experiments. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 14: 15-24, 1984.

101. VLAMINCK K, VAN MEIRHAEGHE H, VAN DEN HENDE C, OYAERT W, MUYLLE E. Einfluß von Endotoxinen auf die Labmagenentleerung beim Rind, *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 92 (1985) 392-395, 1985.

102. KUIPER R, BREUKINK HJ. Myo-electric activity patterns on the abomasal body in the adult cow recorded with stainless steel electrodes. *Journal of Veterinary Medicine A*, 35: 340-346, 1988.

103. DYCE KM, SACK WO, WENSING CJG. The abdomen of the ruminants. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*, second edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 643-645, 1996.

104. GOFF JP, HORST RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science*, 80: 1260-1268, 1997.

105. GUARD C. Abomasal Displacement and volvulus. Editor: SMITH BP, *Large animal internal medicine 3th ed.*, Mosby, Missouri, page: 756-760, 2002.

106. GEISHAUSER T, LESLIE K, DUFFIELD T. Metabolic aspects in etiology of displaced abomasum. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2): 255-265, 2000.

107. FRASER R, HOROWITZ M, MADDOX AF, HARDING PE, CHATTERTON BE, DENT J. Hyperglycemia slows gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33: 675-680, 1990.

- 108.WEGENER M, BORSCH G, SCHAFFSTEIN J, LUERWEG C, LEVERKUS F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Digestive Diseases*, 8 (1):23-36, 1990.
- 109.SAMSOM M, AKKERMANS LM, JEBBINK RJ, VAN ISSELT H, VAN BERGE-HENEGOUWEN GP, SMOUT AJ. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Gut*, 40:641-646, 1997.
- 110.HOROWITZ M, FRASER R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 37: 543-551, 1994.
- 111.McCANCE DR, COULTER D, SMYE M, KENNEDY L. Effect of fluctuations in albumin on serum fructosamine assay . *Diabetic medicine*, 4(5):434-436, 1987.
- 112.HERDT TH, GERLOFF BJ, LIESMAN JS, ET AL. Hepatic lipidosis and liver function in 49 cows with displaced abomasums. XIIth world Congress on Diseases of Cattle. World Association of Buiatrics, Vol.1.: 522-526, 1982.
- 113.HAYIRLI A. The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle. *Veterinary Research Communications*, 30:749–774, 2006.
- 114.YILMAZ Z, SEYREK-İNTAŞ D,ŞENTÜRK S, GÖLCÜ E, İLÇÖL Y, GÖRGÜL S. Sağ ve Sol Abomasum Deplasmanlı İneklerde Operasyon Öncesi ve Sonrası Dönemde Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi *Veteriner Cerrahi Dergisi* , 8 (3-4): 20-26, 2002.
- 115.VAN SAUN RJ. Metabolic profiling and health risk in transition cows. *Proceeding American Association Bovine Practice*, 37: 212-213, 2004.
- 116.VAN SAUN RJ. Health status and time relative to calving effects on blood metabolite concentrations. In: *Proc 23rd World Buiatrics Congress (Poster Abstracts)*, Quebec, Canada, 11: 16, 87, 2004.
- 117.SEVINÇ M, OK M, BASOĞLU A. Liver function in dairy cows with displacement of abomasum. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 153: 477-480, 2002.
- 118.HORN TFW, WOLF G, DUFFY S, WEISS S, KEILHOFF G, MacVICAR BA. Nitric oxide promotes intracellular calcium release from mitochondria in striatal neurons. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16 (12): 1611, 2002.

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın tüm aőamalarında yanımda olan ve katkılarını esirgemeyen doktora danıőmanım Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e, çalıőmama destek olan Prof. Dr. Hasan BATMAZ, Prof. Dr. Sacit GÖRGÜL, Yard. Doç. Dr. Göksen ÇEÇEN ve Doç. Dr. Ahmet GÜMEN'e, materyal toplamamda yardımlarını esirgemeyen TARFAŐ çalıőanlarına ve özellikle Veteriner Hekim Rahmi DARICI'ya, kapısı bana her zaman açık olan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, aileme ve eőim Dr. Gülnaz MECİTOĞLU'na teőekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Bulgaristan Plovdiv 'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Bursa'da tamamladıktan sonra 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yüksek öğrenime başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında aynı fakültenin İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak doktora eğitimime başladım.