

Koyunlarda Beyaz Karaciğer Hastalığı

Burçak ÖZKAN M. Erman OR

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul Türkiye

Sorumlu Araştırmacı, ermanor@istanbul.edu.tr

Özet: Koyunlarda sıklıkla görülen "Beyaz Karaciğer Hastalığı" kobalt ve/veya B₁₂ vitamini eksiklikleriyle karakterize olan ve özellikle ağırlık kazancı ve yapı kalitesi gibi ekonomik özellikleri olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Bu derlemede, ülkemiz hayvancılığı açısından da önemli olması beklenen hastalığın klinik bulguları, tanı, tedavi ve önlenmesine ilişkin çeşitli bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Beyaz Karaciğer Hastalığı, B₁₂ vitamini, Co, koyun, MMA

Ovine White Liver Disease

Summary: Ovine White Disease which is one of the mostly seen illness of sheeps and which is characterised by cobalt and vitamine B₁₂ deficiency has a significant importance because of its negative economical effects in weight gain and wool quality. In this issue, we aimed to give further information about the clinical symptoms, diagnostic methods, cure and prevention of the disease.

Key words: Ovine White Liver Disease, vitamine B₁₂, cobalt, sheep, MMA

GİRİŞ

Beyaz Karaciğer Hastalığı, koyunlarda görülen ve verim özelliklerinde ciddi kayıplara yol açan bir hastalıktır (1,2,9-16). Hastalık fark edildiği zaman kobalt (Co) yetmezliği ile karıştırılmış ve ayrı bir hastalık olarak tanımlanması da bu nedenle olmuştur (6,15).

Özellikle kuzularda çok sık rastlanan Co yetmezliği ile ortak özellikleri olan karaciğer yağlanması, her iki hastalıkta da postmortem bulguların başında gelmektedir (3,6,15).

Hayvanlarda kobaltın bilinen tek özelliği B₁₂ vitamininin yapısına katılmasıdır. Ruminantlarda rumen mikroorganizmaları, sindirilmiş kobaltı kullanarak bu vitamini sentezler (3,18) ve buna bağlı olarak da kobalttan yoksun diyet tüketen hayvanlarda B₁₂ vitaminini eksikliği ve buna ilişkin semptomlar şekillenir (3,5,7,18). Bu nedenle koyunların günlük diyetine 0.11 mg/kg'lık Co ilavesi önerilmektedir.

Preruminal dönemdeki kuzularda kolostrum B₁₂ vitamini ilavesiyle desteklenir (12). Koyunlarda bulunan iki tip B₁₂ vitamininden biri metionin oluşumunda rol alan metil kobalamin, diğeri ise adenosiklokoalamindir. Her ikisi de ruminantlarda propiyonik asidin metabolize edilmesi işleminde etkinlik gösterirler (9).

Hastalığın B₁₂ vitamini yetersizliği görülen hayvanlarda ortaya çıktığı bilinmekle beraber, avitaminozis gösteren her bireyde şekillenmediği de saptanmıştır (17). Bu nedenle de hastalığın doğrudan Co/B₁₂ vitamini yetersizliğinden mi kaynaklandığı, yoksa bu yetersizliğin sadece bir etmen olarak mı önem kazandığı konusu açıklığa kavuşmamıştır (14). Benzer biçimde, Co yetersizliğinin asıl neden mi olduğu yoksa hastalığın diyet uygulanan Co ve/veya B₁₂ vitamini ilavesiyle düzelen bir hepatopati mi olduğu konusu da hala kesinlik kazanmamıştır (4,9,17).

Bu derlemede, ülkemiz hayvancılığı açısından da önemli olması beklenen hastalığın klinik bulguları, tanı, tedavi ve önlenmesine ilişkin çeşitli bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Propiyonik asidin suksinata dönüşümü için B₁₂ vitaminine bağlı metilmalonil CoA mutaz enzimi gerekmektedir (3,9,15). Koyunlar sindirilebilir karbonhidrattan zengin yemlerle beslendiklerinde, bu enzimin etkisiyle bol miktarda yağ asidi sentezleyebilmektedirler. B₁₂ vitamininin noksanlığı özellikle gebe hayvanlarda yağ asitlerinin sentezlenmesinde aksamalara neden olmaktadır. Yüksek miktarda propiyonat alımı beyaz karaciğer hastalığında önemli olabilmekte ve karaciğerde çok fazla biriken yağ asitleri nedeniyle hepatolipodistrofi şekillenebilmektedir (17). Diyetle bulunan propiyonik

Koyunlarda Beyaz Karaciğer Hastalığı

asit prekürsörlerinin hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı görüşü başka araştırmalar tarafından da desteklenmektedir (1,5,16).

Hastalığın oluşumunda önemli rol oynayan bir diğer faktör de çayırların niteliği olarak bildirilmektedir (16). Hastalık yeterli oranda Co içeren çayırlarda beslenen hayvanlarda bile, mikotoksik etkiye bağlı olarak şekillenebilmektedir. Zira mikotoksin ve alkaloid içeren bitkiler hepatotoksositeye neden olabilmektedir. Beyaz karaciğer hastalığı için en önemli çayır tipi *Poa spp.*, *Agropyron repens* ve *Lolium perenne* içeren çayırlar olmaktadır. Hastalığın görüldüğü hayvanların otlatıldığı çayırdaki toprağın daha asidik yapıda olduğu tespit edilmiştir. Hastalıklı ve sağlıklı hayvanların otlatıldıkları alan açısından gözlemlenen bir diğer fark da hasta hayvanların otlatıldığı çayırdaki bakır, molibden, manganez ve çinko oranının belirgin biçimde düşük olmasıdır (1,16). Genellikle toprak ve çayırdaki Co miktarları arasında bir ilişki bulunduğu ancak bu ilişkinin değişmez olmadığı bilinmektedir. Klinik semptom gösteren hayvanların otlatıldığı çayırlarda Co düzeyi 0.11 mg/kg'dan daha düşük bulunmuştur. Ancak bitkilerdeki Co absorpsiyon oranı, iklim ve bitkilerin yapısı gibi değişik faktörlerden etkilenmektedir (16,17).

Suda çözünen bir karbonhidrat olan fruktanın da çayırdaki oranının hastalığın şiddeti açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Zira fruktanın yüksek miktarı hepatik lipodistrofiye neden olmakta ve bu durum da hepatik yetmezlik, büyüme geriliği ve beyaz karaciğer hastalığına yol açmaktadır (17).

Hastalığı taşıyan hayvanlarda yükselen bir başka değer de serum bakır (Cu) düzeyi olmaktadır. Hasta hayvanların merasıyla subklinik olarak hastalığı geçiren hayvanların merası arasında yapılan kıyaslamada birinci grubun otlatıldığı çayırlarda Cu düzeyi belirgin biçimde daha düşük bulunmuştur. Ancak hasta hayvanların merasının Cu düzeyinin düşük olmasına rağmen hayvanlara sadece Cu takviyesi ile tedavinin uygulanmaya çalışılması semptomların şiddetlenmesine yol açmıştır. Ancak meranın selenyum miktarının hastalık üzerinde etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (8,11).

Hastalığın oluşumunda paraziter ve bakteriyel problemlerin varlığı da hazırlayıcı rol

oynamaktadır (6,15). Özellikle koksidiozis ve klostridial vakalar hayvanlarda aşırı predizpozisyona yol açmaktadırlar. Hastalık değişen sayıda ve şiddette semptomlar göstererek ilerlemektedir. Ancak bulgulardan hiçbirisi patognomik özellik taşımamaktadır (5,6,15).

İlk semptom, giderek azalan canlı ağırlık kazancı olmakta, diğer semptomların ortaya çıkması 2-4 hafta arasında değişen bir süreyi bulmaktadır. Hayvanlar iştahsız ve halsiz görünür ve yürümede isteksiz davranırlar. Yapağı cansız ve kuru olup kulaklarda kabuklanmalar bulunur. Konjunktivalar kuru ve bazen hiperemik görünürken, diğer mukozalarda solgunluk belirlenmiştir. Hastalıktan daha ciddi etkilenen hayvanlarda zayıflama, apati ve ataksi olduğu bildirilmiştir. İlerlemiş vakalarda azalan ağırlık kazancı ve büyüme geriliğinin ortaya çıkması yazın sonlarına doğru belirgin hale gelmektedir. Bu aşamada hasta hayvanlar sağlıklılarından 10-15 kg daha hafif olabilmektedir. İlk zamanlarda körlük ve konvülziyonların şekillenmediği, ateşin olmadığı bildirilirken, hastalığın ileri safhalarına gelen bazı bireylerde 40 °C'ye varan ateş tespit edilebilmekte ancak solunum ve nabız normal kalmaktadır. Bununla beraber rumen hareketlerinde azalma vardır. Ayrıca kas titremeleri ve körlük gibi nonspesifik nörolojik semptomlardan da bahsedilmektedir (7,15).

Ulvund (10). B₁₂ vitamini yetersizliği gösteren ve hasta olduğu bilinen hayvanlarla sağlıklı hayvanlardan alınan kan serumlarını karşılaştırmış ve hasta hayvanlarda serum GLDH ve GGT düzeyinin erken safhalarda artış gösterdiğini saptamıştır. Diğer tüm kan değişiklikleri daha ileri aşamalarda şekillenmiş ve bunların hepatik yetmezlikten kaynaklandığı düşünülmüştür. PCV ve MCV değerlerinde görülen azalma ve serum demir, total protein ve üre değerlerindeki artış başlıca değişimlerdir. Serum çinko, total bilirubin ve demir değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik şekillenmemiştir. Aynı araştırmacı plazma GLDH düzeyinin arttığını başka bir çalışmada da saptadığını bildirmiştir (14). Sargison ve ark. (7) hepatik lezyonların, B₁₂ vitamini yetersizliği, bununla ilişkili enzimler ve lipid peroksidasyon mekanizmasında görülen aksamalarla olan ilgisini tespit etmişlerdir. Artan GGT, GLDH ve AST düzeylerine karşın, serum albumin düzeyinin normal seviyesini koruması akut hepatosit tahribatına işaret etmekte ve bulgularla uyusmaktadır (5,9,10,16).

Yapılan çalışmalarda (4,9,14), propiyonik asidin suksinada dönüşümünde rol alan metilmalonik asit (MMA) ölçümünün hem B₁₂ vitamini yetersizliğinin hem de Co yetmezliğinin farklı safhalarının teşhisi için önemli bir kriter olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmanın sonucunda plazma MMA düzeyinin 15 µmol'ün üzerine çıkmasıyla klinik semptomların şekillenmesinin ilişkili olduğu, büyüme geriliğinin ise MMA düzeyi değerinin 5 µmol'ün üzerine çıkmasıyla başladığı bildirilmiştir.

Avitaminozis B₁₂ tespit edilen ve beyaz karaciğer hastalığı olduğu bilinen koyunlarda karaciğer iz elementleri düzeyi de araştırılmıştır (13). Sağlıklı kuzularda karaciğer Co düzeyi 0.15 mg olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer Cu düzeyi, ırk, yaş ve diyete göre değişmekte, erişkinlerde bu düzey azalmaktadır. Karaciğerde Cu retensiyonu diyetdeki Mo, Zn, Cd, Fe ve Ca düzeyleriyle yakından ilişkilidir. Co ve Se, Cu ile beraber kullanıldığında karaciğer Cu düzeyi düşmektedir. Hayvanlarda karaciğer bakır ve molibden düzeyleri anlamlı biçimde düşük bulunurken, Co/B₁₂ vitamini ilavesinden sonuç alınmadığı ortaya çıkmıştır. Hayvanlara uygulanan sülfür bakır oksit tedavisi ise, yüksek düzeyde ve toksikasyona varan karaciğer Cu birikimiyle sonuçlanmıştır (10,11,12).

Postmortem muayenede dikkati çeken ilk bulgular karaciğerde şekillenmektedir. Bulguların, hastalığın birinci ayından başlayarak şekillendiği karaciğer hücrelerinde büyük küresel vakuoller, değişen ebatlarda hepatosit ve çekirdekçiklerde Councilman cisimcikleri görüldüğü bildirilmiştir. Hepatositer nekroz, bilier hiperplazi ve hidrofik dejenerasyon da bu bulgulara eşlik etmiştir. Diğer organlarda da değişimler şekillenmiş, dalakta hemosideroz, Peyer plaklarında skleroza rastlanmıştır. İntestinal lenf yumrularında jermatif odaklar bulunmuş, beyinde nöronal atrofi, spongiyozite, nöronal nekroz ve vakuolizasyon bildirilmiştir (14).

Bütün bu semptomların hastalığı düşündürmesinin yanında, hiçbir spesifik özellik taşımadığı, kesin teşhisin karaciğerde oluşan yağ dejenerasyonu simetrik vakuolizasyon ve

beyindeki spongiyöz nötrofil durumu gibi histopatolojik bulgulara da dayandırılması gerektiği bildirilmiştir. Bazı hayvanlarda polivaskülit de bu bulgulara eşlik etmektedir (7, 14).

Ulvund (12). hastalığın tedavisi için yaptığı bir çalışmada, hayvanları üç gruba ayırmış ve tipik semptomlar gösteren hayvanlardan oluşan ilk gruba B₁₂ vitamini ya da bakır oksit takviyesi veya her ikisi beraber uygulanırken, ikinci gruptaki hasta hayvanlara sadece B₁₂ vitamini takviyesi uygulanmıştır. Üçüncü gruptaki hayvanlara ise mera beslemesi yapılmıştır. Ayrıca günlük rasyona 300 g konsantre yem, % 12.5 protein, 10 mg bakır ve 0.12 mg Co ilavesi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ilk iki gruptaki hayvanlarda belirgin klinik iyileşme görülmüştür. Ayrıca bakır oksit tedavisinin PCV değerinin normale dönmesini sağladığı, vitamin takviyesinin ise plazma glukoz, total kolesterol ve üre düzeyinde artışa yol açtığı açıklanmıştır. GLDH seviyesi düşerken GGT seviyesi değişim göstermemiştir.

Ayrıca hayvanlara kobalt sülfat, B₁₂ vitamini takviyesi, kobalt peletleri, bakır oksit takviyesi, Co, Se ve Cu takviyesi uygulanması da önerilmektedir (15).

Bu hastalığın ortaya çıkmasında paraziter ve bakteriyel hastalıkların predispozisyon oluşturması nedeniyle alınan ilk önlemler hastalıklara karşı olmalıdır (15,16). Yapılan çalışmalarda (12,15,16) hayvanlara fenbendazol veya albendazol uygulanmış, aynı zamanda her birine yıllık kuzulamadan 2-6 hafta evvel klostridial vakalara karşı aşı yapılmıştır. Kuzular koksidiyoza karşı sülfadimidin ile (%16'lık 1 ml/kg Ca/PO) profilaktik olarak tedavi edilmiş ve bu uygulama hayvanların meraya bırakılarak otlatılmasının 12, 14 ve 16. günlerinde de gerçekleştirilmiştir. Kuzular da otlamaya başlamalarının 2-3 hafta sonrasında ve daha sonra da bunu izleyen iki, üç ve dördüncü haftalarda albendazol ve fenbendazol tedavisi görmüşlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak, ciddi ekonomik kayıplara yol açan hastalığın ülkemiz koyuncululuğu açısından da bir risk oluşturabileceği göz önüne alınarak bölgesel olarak kobalt ve B₁₂ vitamini düzeylerinin saptanmasının ve koyunlara yönelik belirlemeler yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Koyunlarda Beyaz Karaciğer Hastalığı

KAYNAKLAR

1. **Froslic A, Norheim G (1983):** Copper, molybdenum, zinc and sulphur in Norwegian frages and their possible role in chronic copper poisoning in sheep. Acta Agric Scand; 33,98-104
2. **Lee HJ (1951):** Cobalt and copper deficiencies affecting sheep in South Australia. J. Dep Agric S Aust; 54, 475-532
3. **Mengi A (1991):** Biyokimya İ.Ü.Veteriner Fakültesi. 41-42, 187-189
4. **Millar KR, Lorenz PP (1979):** Urinary methylmalonic acid as an indication of the vitamin B₁₂ status of grazing sheep. N Z Vet J; 27, 90-92
5. **Mitchell PJ, Mcorcist S, Thomas KW, Mc causland P (1982):** White liver disease of sheep. Aust Vet; 58, 181-184
6. **Richard RB, Harrison MR (1981):** White liver disease in lambs. Aust Vet J; 57, 565-568
7. **Sargison ND, Scott PR, Wilson DJ, Bell GJC, Mauchline S, Rhind SM (2001):** Hepatic encephalopathy associated with cobalt deficiency and white liver disease in lambs. Vet Rec; 149, 770-772
8. **Smith RM, Marston Hr (1970):** Some metabolic aspects of vitamin B₁₂ deficiency in sheep. Brit J Nutr; 24, 874-891
9. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Vitamin B₁₂ and methylmalonic acid estimations in blood. Acta Vet Scand; 31, 267-275
10. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Changes in blood chemistry. Acta Vet Scand; 31, 277-286
11. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Serum copper and effect of copper and selenium supplementation. Acta Vet Scand ;31, 287-295
12. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Treatment trials. Brief communications. Acta Vet Scand; 31, 309-324
13. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Trace elements in liver. Acta Vet Scand; 31, 297-307
14. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD). Pathology. Acta Vet Scand; 31, 309-324
15. **Ulvund MJ (1990):** Ovine white liver disease (OWLD) in Norway. Clinical symptoms and preventive measures. Acta Vet Scand ; 31, 53-62
16. **Ulvund MJ, Pestalozzi M (1990):** Ovine White Liver Disease (OWLD). Botanical and chemical composition of pasture grass. Acta Vet Scand; 31, 257-265
17. **Ulvund MJ, Pestalozzi M (1990):** The possible significance of fructan in pasture grass for the development of ovine white liver disease (OWLD). Brief comminucation Acta Vet Scand; 31, 373-376
18. **Yaman K (1996):** Fizioloji İstanbul Üniversitesi Basımevi, İstanbul, 41, 263