

POST PARTUM DÖNEM HASTALIKLARININ YAĞLI KARACİĞER
SENDROMU İLE İLGİSİ

Fatty liver syndrome associated with some post parturation period diseases

Veysi Aslan¹ Reşat Aştı² Mehmet Nizamlıoğlu³
Tevfik Tekeli⁴ Abdullah Başoğlu⁵ Ülker Demirci⁶

Summary: *In this study, a total of 43 heads of cow were used. Some diseases and disorders such as retained placenta, ketosis, metritis, mastitis, hypocalcemia, indigestion and abomasal displacement were diagnosed in these cows.*

After clinical examination, the blood and liver biopsy samples were obtained. Glucose, GOT, FFA and total lipid values of blood samples and liver fat were measured. In the cases of retention, ketosis, hypocalcemia, indigestion and abomasal displacement, the severe fatty infiltration in liver was seen and GOT and FFA values were found to be increased in the same cases. In the mastitis and metritis cases, the fatty liver was not observed. The glucose level was decreased and the total lipid value was increased in all cases.

Özet: *Bu çalışmada, doğumu izleyen ilk bir ay içinde S.Ü. Veteriner Fakültesi kliniğine getirilen ve retensiyon sekundinarum, ketozis, metritis, mastitis, hipokalsemi, proventriküler indigestion ve abomasum deplasman tanısı konan toplam 43 baş süt ineği kullanıldı.*

Hayvanlardan, klinik teşhisten sonra kan ve karaciğer biopsi örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde FFA, GOT, glikoz ve total lipid seviyeleri, karaciğer biopsi numunelerinde ise, karaciğer epitel hücreleri içerisindeki yağların stoplazmada kapladıkları alan ölçüldü.

Retensiyon sekundinarum, ketosis, hipokalsemi, proventriküler indigestion ve abomasum deplasmanı olgularında şiddetli karaciğer yağlanmasına paralel

- 1 Doç.Dr., S.Ü. Vet.Fak. İç Hast.Bilim Dalı, Konya.
- 2 Prof.Dr., S.Ü. Vet.Fak. Histoloji Bilim Dalı, Konya.
- 3 Doç.Dr., S.Ü. Vet.Fak. Biyokimya Bilim Dalı, Konya.
- 4 Doç.Dr., S.Ü. Vet.Fak. Doğum ve Reprodüksiyon Hast. Anabilim Dalı, Konya.
- 5 Öğr.Gör., S.Ü. Vet.Fak. İç Hast.Bilim Dalı, Konya.
- 6 Arş.Gör., S.Ü. Vet.Fak., Histoloji Bilim Dalı, Konya.

olarak GOT ve FFA seviyelerinde önemli artışlar saptandı. Metritis ve mastitis olgularında genelde karaciğer yağlanması rastlanılmadı. Ancak FFA ve GOT seviyelerinde artışlar, tüm hastalık gruplarında serum glikoz seviyesinde çok hafif düşüş, total lipid değerinde ise hafif bir artış tespit edildi.

Giriş

Yağlı karaciğer sendromu, son yıllarda dış ülkelerde (3, 5, 12, 13, 21) ve yurdumuzda (1) yapılan çalışmalarla ortaya konmuş, süt verimi yüksek olan ineklerde doğumdan sonraki bir ay içinde şekillen ve büyük kayıplara neden olan metabolik bir hastalıktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla (3, 6, 12, 14, 16, 20, 21) doğum sonrası bir aylık döemde meydana gelen birçok hastalığın, karaciğer fonksiyonlarının düzensizliği ile ilgili oldukları anlaşılmıştır. Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda (3, 5, 8, 12, 14, 16, 20, 21) süt ineklerindeki yağlı karaciğer sendromunun yüksek süt verimine sahip her üç hayvandan birinde görüldüğü, bu sendromun bazı metabolik ve enfeksiyöz hastalıklara zemin hazırladığı, ketozis, metritis, mastitis, hipokalsemi, retensiyo sekundinarum, abomasum deplasmanı ve çeşitli sindirim sistemi rahatsızlıkları gibi postpartum dönemde sıkça rastlanılan hastalıklarla beraber seyrettiği tespit edilmiştir.

Yurdumuzda, Aştı ve ark. (1) tarafından yapılan bir araştırmada, hastalığın doğumdan sonraki ilk iki hafta içerisinde, üstün verimli süt ineklerinde görüldüğü, halk elindeki hayvanlarda bu sendromun daha şiddetli seyrettiği, bakım ve beslemenin çok iyi olduğu, devlet işletmelerinde ise nisbeten hafif seyrettiği ortaya konmuştur.

Roberts ve Reid (18) tarafından yapılan bir çalışmada, yağlı karaciğer sendromu ile metabolik, enfeksiyöz ve reproduktif bozukluklar; özellikle ketozis, hipokalsemi, metritis, mastitis, retensiyo sekundinarum gibi hastalıklar arasında yakın bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir. Aynı araştırmacılar, bu sendromun konunun uzmanlarınca klinik olarak çok sınırlı düzeylerde tanınacağını, hastalığın daha çok subklinik seyrettiğini ve kesin teşhisin karaciğerden biopsi örneklerinin alınması ve bu örneklerin histolojik incelenmesi sonucu konabileceğini belirtmektedirler.

Kimi araştırmacılar tarafından (4, 13) yağlı karaciğer sendromu üzerinde yapılan elektromikroskopik düzeydeki çalışmalarda, karaciğerde yağ infiltrasyonun artmasına paralel olarak karaciğer epitel

hücrelerinde endoplazma retikulum volümünün (ERV) azaldığı, bunun sonucunda epitel hücrelerinde protein sentezinin aksadığı tespit edilmiştir.

Hıdıroğlu ve Hartin (5)'in Vit. A ve Vit. E seviyeleri ile yağlı karaciğer sendromu arasındaki ilgi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hasta ineklerde vit. A ve Vit. E seviyelerinin yetersizlik sınırında olduğu, şekillenen retensiyo olgularının buna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Plazma Vit. A miktarı düşüklüğünün, karaciğer epitel hücrelerinde Vit A.'nın özel taşıyıcı proteini olan Retinol Binding Protein (RBP)'in sentezinin aksamasından kaynaklandığı, doğum sonrası şekillenen retensiyo olaylarının bununla ilgili olduğu vurgulanmaktadır (4).

Kimi araştırmacılar (17, 18) yağlı karaciğer sendromunda; FFA, GOT, total keton seviyelerinin arttığını, buna karşın glikoz, kolesterol, albümin, magnezyum, insulin ve total leukosit sayısının düştüğünü belirtmektedirler. Reid ve Roberts (17), bu sendromda saptanan düşük magnezyum seviyesinin kalsiyum mobilizasyonunu azalttığını, bunun doğum ve sonrası günlerde hipokalsemi olaylarının şekillenmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler.

McCormack (6) yaptığı bir çalışmada yağlı karaciğer sendromlu ineklerde immun yanıtın yetersiz kaldığını, sendromlu ineklerin enfeksiyonlara karşı aşılardan yeterli korunmadığını ve başta enfeksiyon olmak üzere postpartum devrede ortaya çıkan birçok probleme karşı hayvanları mukavemetsiz bıraktığını belirtmektedir. İmmun sistemin zayıflaması, Vit. A seviyesinin düşmesi sonucu polimorf nükleer lökositlerin (PMNL) fagositöz kabiliyetlerinin azalmasına bağlanmakta (10), kan plazma FFA miktarının artması sonucu PMNL' in hareket kabiliyetlerinin azalması ile ilgili (17) olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışma, ülkemizde görülen yağlı karaciğer sendromunun postpartum döneminde sıkça rastlanan hastalıklar ile muhtemel ilişkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, doğumu izleyen ilk bir ay içerisinde S.Ü. Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen, 15 retensiyo sekundinarum, 8 ketozis, 6 metritis, 5 mastitis, 3 hipokalsemi, 5 proventriküler indigestyon ve 1 sağa abomasum deplasmanı teşhisi konulan toplam 43 hasta süt ineği kullanıldı.

Denemelerde kullanılan hayvanlardan sistemik klinik muayeneden sonra yöntemine uygun olarak V. Jugularisten kan ve karaciğerlerinden biopsi örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde serbest yağ asitleri (FFA) tayini kolorimetrik olarak (2), GOT değerleri Boehringer enzimi kiti* yöntemine göre, glikoz miktarı enzimatik Menagent kiti** kullanılarak, plazma total lipid miktarı ise Merck kiti*** yöntemine göre ölçüldü.

Karaciğerden alınan biyopsi numuneleri, formol kalsiyum tespit solusyonunda + 4°C'de ve karanlıkta 16 saat süreyle tespit edildikten sonra, kryostatta 15–20 µ kalınlığında alınan dondurma kesitleri, Oil Red O ve Sudan Black boyları ile boyandı. Objektif ve oküler mikrometre (10×10 kare) kullanılarak karaciğer epitel hücreleri içerisindeki yağların sitoplazmada kapladıkları alan mikrometrekare/100 µ. m² cinsinden 1000'lik büyütme kullanılarak ışık mikroskobu yardımıyla ölçüldü.

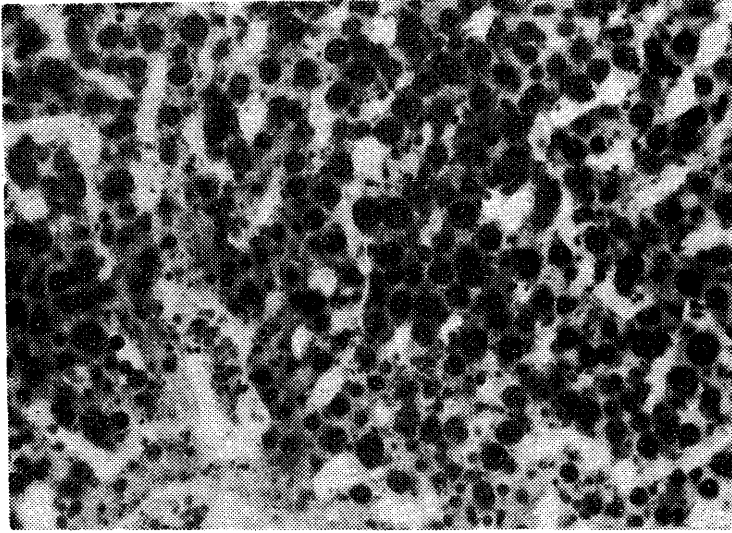
Bulgular

Araştırmada kullanılan toplam 43 hayvanın 15'inde retensiyon sekondinarum, 8'inde ketozis, 6'sında metritis, 5'inde mastitis, 3'ünde hipokalsemi, 5'inde proventriküler indigesyon ve 1'inde sağa abomasum deplasmanı saptandı. Adı geçen hastalıklara ait ortalama kan glikoz, GOT, total lipid, FFA ve karaciğer yağlanma yüzdeleri tablo 1'de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde görüleceği gibi retensiyon sekondinarum, ketozis, hipokalsemi, proventriküler indigesyonlar ve abomasum deplasmanı olgularında GOT, total lipid, FFA ve karaciğer yağlanması normal değerlerin çok üstüne çıkmıştır. Retensiyon sekondinarum vakalarında karaciğer yağlanmasının ortalama 18,1 µm²/100 µm² olduğu görüldü ve bu gruba giren hayvanların % 33'ünde hafif, % 33'ünde orta, % 34'ünde ise şiddetli karaciğer yağlanmasına rastlanıldı (Resim 1). Ketozisli ineklerin hepsinde şiddetli (Resim 2), metritisli hastaların birinde şiddetli (Resim 3) diğerlerinde hafif, hipokalsemi, proventriküler indigesyon ve abomasum deplasmanlı olguların ise hepsinde şiddetli derecede (tablo 1) karaciğer yağlanmasına rastlanıldı. Mastitisli ineklerin hiçbirinde karaciğer yağlanması tespit edilmedi. Tüm hastalık gruplarında

* Biochemica-Boehringer, Lewes, Sussex, England.

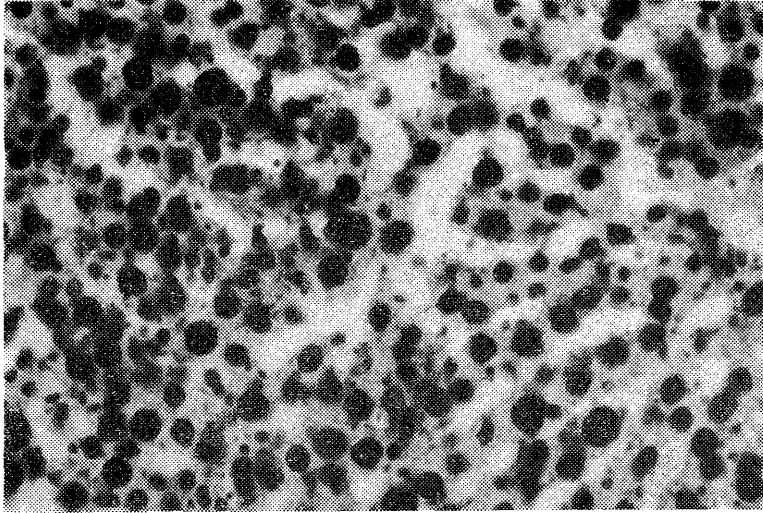
** A.Menarini, DIV, Diagnostici, VIA, Sette Santi, Firenze, İtalya.

*** E.Merck, Frankfurter Strab-250, D-6100 Darm Stadt-1.



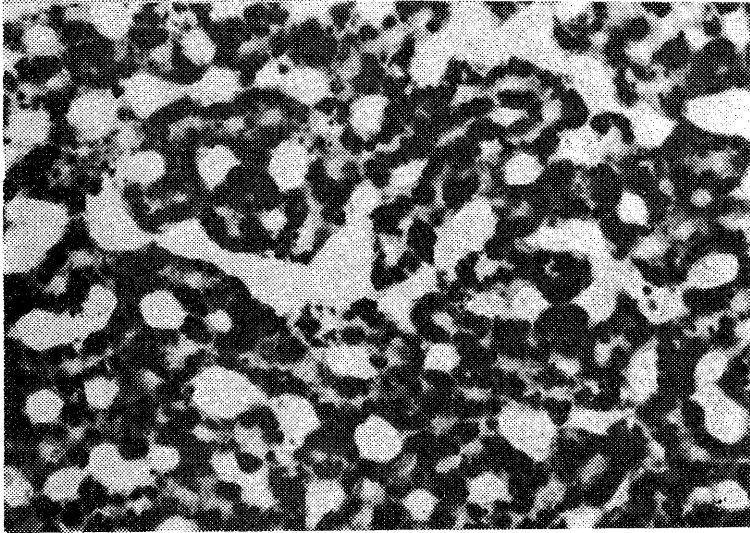
Resim 1. Retensiyon Sekundinarum olgusunda karaciğerin mikroskopik görünümü. Sudan Black., x 420.

Figure 1. Microscopic appearance of the liver in a retained placenta case in cow.



Resim 2. Ketozisli bir inekte karaciğerin mikroskopik görünümü. Sudan Black., x 560.

Figure 2. Microscopic appearance of the liver in clinical case of Ketosis in cow.



Resim 3. Metritis olgusunda karaciğerin mikroskopik görünümü. Sudan Black., x 580.
Figure 3. Microscopic apperance of the liver in a metritis case in cow.

Tablo 1. Hastalık gruplarında % karaciğer yağlanması ile bazı kan metabolitleri ortalamaları.

| HASTALIK | ÖLÇÜLEN DEĞERLER | | | | |
|------------------------------|------------------|------------|------------------|-------------|--|
| | Glikoz mg/dl | GOT U/L | T.Lipid mg/dl | FFA mM/L | Karaciğer Yağlanması $\mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ |
| R.Sekundinarum | 57.6 | 105.2 | 438.1 | 1.20 | 18.1 |
| Ketozis | 52.2 | 132.6 | 516.1 | 1.30 | 45.3 |
| Metritis | 62.5 | 104.1 | 388.6 | 1.45 | 9.4 |
| Mastitis | 51.4 | 87.6 | 578.1 | 0.83 | 1.4 |
| Hipokalsemi | 58.3 | 152.1 | 206.1 | 0.94 | 22.3 |
| Proventrikler indigesyon | 58.1 | 58.2 | 487.4 | 1.22 | 26.6 |
| Abomasum dep- lasmanı | 35.2 | 67.1 | 364.9 | 0.85 | 40.1 |

karaciğer yağlanmasına paralel olarak FFA ve GOT değerlerinde önemli oranda artışlar saptandı. Serum glikoz ve total lipid değerlerinde önemsiz denebilecek sınırlarda değişiklikler görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Süt verimi yüksek olan ineklerde sıkça rastlanılan yağlı karaciğer sendromu üzerinde dış ülkelerde (15, 17, 19, 21) ve ülkemizde (1) çeşitli araştırmalar yapılmış olmakla beraber, bu sendromun doğum sonrası dönemde sıkça görülen metabolik ve enfeksiyöz hastalıklarla ilgisi üzerinde ülkemizde herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Roberts ve Reid (18) tarafından yapılan bir araştırmada yağlı karaciğer sendromunun metabolik, enfeksiyöz ve reproduktif bozukluklarla; özellikle ketozis, retensiyo sekundinarum, hipokalsemi, metritis ve mastitisle birlikte seyrettiği ve bu hastalıkların şekillenmesinde hayvanları predispoze ettiği belirtilmektedir. Sunulan çalışmada da karaciğer yağlanması ile adı geçen hastalıklar arasında sıkı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş, sadece mastitis olgularında karaciğer yağlanmasına rastlanamamıştır. Keza retensiyo sekundinarum, metritis ve ketozis vakalarının dışında postpartum dönemde görülen proventriküler indigasyon ve abomasum deplasmanı olgusu ile karaciğer yağlanması arasında da yakın bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Abomasum deplasmanı ve mastitis vakalarının sayıca az olması, bu ilişki açısından elde edilen sonuçları yeterince kanıtlamamaktadır.

Yağlı karaciğer sendromlu süt inekleri üzerinde gerçekleştirilen elektronmikroskopik düzeydeki çalışmalarda, karaciğer epitel hücrelerinde endoplazma retikulum volümünün ve protein sentezinin azaldığı (4, 13), kan plazmasında Vit. A'nın 1 molekülünün, spesifik taşıyıcı protein'in (RBP) bir molekülü ile taşındığı, RBP'in karaciğer epitel hücrelerinin granüllü endoplazma retikulumunda sentezlendiği çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (7, 9, 11).

Hıdıroğlu ve Hartin (5)'nin Vit. A seviyesi ile yağlı karaciğer sendromu arasındaki ilgi üzerinde yaptıkları çalışmada, bu sendromlu ineklerde saptanan plazma Vit. A seviyesinin yetmezlik sınırında olduğu tespit edilmiştir. Gröhn (4), doğum sonrası şekillenen metabolik ve enfeksiyöz hastalıkların; bilhassa retensiyo sekundinarum olgularının, karaciğerde RBP'nin yeteri kadar sentezlenememesinden ötürü ortaya çıkan hipovitaminozis A'ya bağlanabileceğini vurgulamaktadır. Bu çalışmada incelenen retensiyo sekundinarum olgularının % 75'inde şiddetli derecede karaciğer yağlanmasına rastlanılmıştır. Retensiyo sekundinarum olgularının, karaciğer yağlanması sonu şekillenen RBP azlığı ve bunun sonucunda oluşan hipovitaminozis A'dan kaynaklanabileceği görüşüne katılmaktayız.

Yapılan çalışmalarda (17, 18), yağlı karaciğer sendromlu ineklerde kan glikoz, albümin, magnezyum seviyeleri ile total lökosit sayılarının düştüğü; Mg seviyesindeki düşüşün Ca metabolizmasını bozduğu, bunun sonucu hipokalsemi vakalarının şekillenebileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada da incelenen tüm hipokalsemi olgularında şiddetli karaciğer yağlanması tespit edilmiş olup bu durumun diğer araştırıcıların (17, 18) ileri sürdükleri gibi hipomagneziden kaynaklanmış olabileceği muhtemeldir. Ancak tüm hipokalsemi olaylarını buna bağlamak mümkün olmamakla birlikte karaciğer yağlanmasının bu yetmezlikte rol alabileceği kanaatine varılmıştır. Yağlı karaciğer sendromlu ineklerin kan serum FFA, total protein ve GOT seviyelerinde önemli oranda artışların şekillendiği (1, 17, 18) sunulan çalışmada da tespit edilmiş, bu konuda ileri sürülen görüşlere tamamen katılmakla birlikte bu parametrelerin teşhis için çok spesifik olmadıkları görüşüne katılmaktayız.

Doğumdan sonra sıkça rastlanılan metritis, mastitis ve enteritis gibi enfeksiyöz hastalıkların şekillenmesinin bir nedeni de karaciğer yağlanmasıdır (3, 5, 12, 13, 21). Bu sendromda şekillenen Vit. A yetersizliği ile FFA seviyesinin artması, PMNL'in hareket ve fagositöz kabiliyetlerini azaltmakta (10, 17) bunun sonucunda immun sistemde yetmezlik meydana gelmekte (6) ve bu yetmezlik sonucu sözü edilen enfeksiyonlara karşı hayvanlar yeterince korunamamaktadırlar.

Sonuç olarak, süt ineklerinde, doğumdan sonra sıkça rastlanılan kimi metabolik ve enfeksiyöz hastalıkların oluşumuna karaciğer yağlanmasının zemin hazırladığı bu konuda daha ileri düzeylerde çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1. Aştı, R., Aslan, V., Nizamloğlu, M., Demirci, Ü., Tiftik, A. ve Gökçay, Y., (1988) *Süt İneklerinde Yağlı Karaciğer Sendromu Üzerinde Araştırmalar*. S.Ü. Vet.Fak. Derg. (Baskıda).
2. De villiers, S., Van der walt, J.G. and Procos, J. (1977) *An accurate, sensitive and reproducible method for the colorimetric estimation of free fatty acids in plasma* Onderstepoort. J. Vet. Resch., 44, 3, 169–172.
3. Frank, T.T., Schultz, L.H. and Hardie, A.R. (1980) *Effect of dry period overconditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows*. J. Dairy. Sci., 63, 1080–1090.
4. Gröhn, Y., (1985) *Liver function and morphology associated with fatty liver and ketosis in dairy cows*. Thesis Collage of Veterinary Medicine, Helsinki, Finland.

5. **Hidrogluo, M., and Hartin, K.E.** (1982) *Vitamins A,E and selenium blood levels in the fat cow syndrome.* Can. Vet. J., 23, 255-258.
6. **Mc. Cormack, J.** (1978) *Fat cow syndrome and its complications.* Vet. Med. Small. Anim. Clin. 73, 1057-1060.
7. **Mokady, S. and Tal, R.** (1974) *Isolation and partial characterisation of retinalo-binding protein from chicken plasma.* Bioch. Biophys. Acta., 336, 361-366.
8. **Morrow, D.A.** (1976) *Fat cow syndrome.* J. Dairy. Sci., 59, 1625-1629.
9. **Muto, Y., Goodman, S.D.** (1972) *Vitamin A transport in rat plasma isoaltion and characterisation of retinol-binding Protein.* J. Biol. Chem., 247, 2533-2541.
10. **Paape, M.J., Schultze, W.D. and Guidry, A.J.** (1985) *Development of natural defense mechanisms. IDF seminar "Progress in the control of bovine mastitis",* 21-24 may 1985, Kiel, F.R. Germany.
11. **Peterson, P.A.** (1971) *Characteristics of Vitamin A transporting protein complex occurring in human serum.* The Journal of Biol. Chem., 246, 1, 34-43.
12. **Reid, I.M.** (1983) *Reproductive performance and fatty liver in dairy cows.* Vet.Rec., 107, 281-284.
13. **Reid, I.M., Collins, R.A., Patterson, A. and Treacher, R.J.** (1981) *Organelle changes in the liver cells of dairy cows around the time of calving.* J. Comp. Path., 91, 245-249.
14. **Reid, I.M., Ducker, M.J., Morant, S.V. and Bloomfield, G.A.** (1982) *An investigation of the fatty liver syndrome in dairy cows.* Anim. Prod., 34, 368-369.
15. **Reid, I.M. and Roberts, C.T.** (1982) *Fatty liver in dairy cows.* In practice, 4, 164-169.
16. **Reid, I.M., and Roberyts, C.T.** (1983) *Subclinical fatty liver in dairy cows.* Irish. Vet. J., 37, 104-110.
17. **Reid, I.M., Roberts, C.T. and Manston, R.** (1979 b). *Reduced fertility associated with fatty liver in high yielding dairy cows.* Vet.Sci. Commun, 3, 231-236.
18. **Roberts, C.T. and Reid, I.M.** (1986) *Fat cow syndrome and subclinical fatty liver. Current Veterinary Therapy Animal Practice.* W.B. Saunders Company, Philadelphia.
19. **Roberts, C.T., Reid, I.M., Rowlands, G.T. and Patterson, A.I.** (1981) *A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation.* Vet. Rec., 108, 7-9.
20. **Sommer, H.** (1975) *Preventive medizien bei milchkühen.* Vet. Med. Rev., 1, 41-61.
21. **Treacher, R.T., Reid, I.M. and Roberts, C.T.** (1981) *The effaect of body condition at calving on the development of fatty liver and metabolic disease.* Anim. Production, 32, 363.