



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

**SUBKLİNİK VE KLİNİK KETOZİSLİ İNEKLERDE ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN
ÖLÇÜLMESİ, NEFA, BHBA VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARALARINDAKİ
İLİŞKİLERİN BELİRLENMESİ**

Gülşah AKGÜL

(DOKTORA TEZİ)

Bursa- 2014



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

SUBKLİNİK VE KLİNİK KETOZİSLİ İNEKLERDE ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN
ÖLÇÜLMESİ, NEFA, BHBA VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARALARINDAKİ
İLİŞKİLERİN BELİRLENMESİ

Gülşah AKGÜL

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK

Bursa- 2014

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
Canlı Hayvan Materyali	40
Çalışma Kapsamına Alınan Hayvanların Seçim Kriterleri ve Tanının	
Kesinleştirilmesi.....	40
Numunelerin Alınması ve Değerlendirilmesi	41
İstatiksel Değerlendirme	42
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	54
TEŞEKKÜR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	65

ÖZET

Bu çalışmada, klinik ve subklinik ketozisli sütçü ineklerin esterleşmemiş yağ asiti(NEFA),betahidroksibütirik asit (BHBA) ve adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi ve bunun ketozis ile ilişkilendirilmesi planlanıp, çalışmadan elde edilecek sonuçların hastalığın patogenezi için literatüre önemli ve yenilikçi bir katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Çalışmada; 15 adet klinik ketozis, 15 adet subklinik ketozis ve 15 adet sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 45 adet sütçü inek kullanıldı. Çalışmanın gruplandırması BHBA düzeyleri ölçülerek yapıldı. Serum BHBA düzeyi $1,4 \text{ mmol/L} \leq$ olanlar klinik ketozis, serum BHBA düzeyi $1,0 \leq 1,4 \text{ mmol/L}$ olanlar subklinik ketozis ve serum BHBA düzeyi $>1,0 \text{ mmol/L}$ olanlar kontrol grubunu oluşturdu. Tüm gruptaki ineklerden klinik muayenelerini takiben kan örnekleri alınarak biyokimyasal (glukoz, albumin, GGT, fosfor, kalsiyum, BUN, NEFA, BHBA ve adiponektin) parametreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonucunda, glukoz, kalsiyum, BUN, NEFA ve adiponektin değerlerinde klinik ketozis grubu ile kontrol grubu arasındaki glukoz, kalsiyum, NEFA ve adiponektin değerlerin de subklinik ketozis ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark belirlenmiştir. Buna karşın albumin ve GGT değerlerinde her üç grup arasında da istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilememiştir. Adiponektin düzeyleri klinik ve subklinik ketozisli ineklerde kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Sunulan çalışmanın sonuçları temelinde, adiponektin düzeylerinin ineklerde ketozisin tanısında kullanılabilecek bir parametre olduğunu ve adiponektinin ve bununla ilişkili olarak insülin direncinin, ketozisin patogenezisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışma bulgularının eşliğinde gelecekteki çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, BHBA, NEFA, Ketozis

SUMMARY

Adiponectin levels in cows suffering from Subclinical and Clinical ketosis and evaluation of relationship between NEFA, BHBA and Adiponectin

Aim of the presented study was to investigate the role of adiponectin on pathogenesis of ketosis in dairy cows and relationship with between NEFA, BHBA and adiponectin.

Material of this study consist of totaly 45 dairy cows of which 15 were detected to be suffering from clinical ketosis, 15 subclinical ketosis and 15 healthy cows. Ketosis was diagnosed by measuring the levels of serum BHBA. Cows with serum BHBA levels of 1,4 mmol/ L \leq were classified as clinical ketosis, serum BHBA levels of 1,0 \leq 1,4 as subclinical ketosis and serum BHBA levels of >1,0 mmol/L as healthy controls. After clinical examination, blood samples for evaluation of biochemical parameters (glucose, albumin, GGT, P, Ca, BUN, NEFA, BHBA and Adiponectin) were collected from both groups.

Serum, glucose, calcium, BUN, NEFA and adiponectin levels were differ significantly between HC and CK groups. Also glucose, calcium, BUN, NEFA and adiponectin levels of healthy controls and subclinical ketosis groups were significantly different. There was not any difference between albumin and GGT levels between both groups. Adiponectin levels were significantly ($p < 0,001$) lower in both clinical ketosis groups and subclinical ketosis groups when compared to healthy controls group.

Result of the study indicates that adiponectin could be used as a diagnostic tool for detection of ketosis and that adiponectin and therefore insulin resistance plays a major role in pathogenesis of the disease.

As a result of this study, we supposed that contribute the role of Adiponectin on pathogenesis of ketosis in dairy cows and adiponectin levels on clinical and subclinical ketosis to be lower than control gropus because due to developing insulin resistance of during the ketosis which causing significant losses of considerable in our country and around the world, reserved a place in the field of veterinary medicine.

Key Words: Adiponectin, BHBA, NEFA, Ketosis

GİRİŞ

Süt sığırcılığı sosyo ekonomik açıdan çok önemli bir yer tutmaktadır. İnsanların sağlıklı ve dengeli beslenebilmeleri için hayati öneme sahip hayvansal proteinlerin belli başlı kaynaklarından biri olan sütün üretiminde en büyük pay % 90 oranında süt ineklerine aittir. Süt ineklerinin hormonal, metabolik ve beslenme ile ilgili önemli süreçleri geçirdiği ve doğumu izleyen laktasyona hazırlandıkları doğumdan önce ve sonraki üçer haftayı kapsayan geçiş dönemi en önemli dönemidir. Geçiş dönemindeki negatif enerji dengesi aşırı derecede ise çeşitli metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar meydana gelebilmektedir. Bu dönemdeki en önemli sorunlar, klinik ve subklinik ketozis, karaciğer yağlanması, abomazum deplasmanları, retensiyon sekundinarum, metritis ve mastitis olarak söylenebilir (1, 2). Bu hastalıklar arasında şüphesiz en önemlileri ketozis ve karaciğer yağlanmasıdır (2).

Ülkemizde yaygın olarak görülen klinik ketozisin tanısı epidemiyolojik, klinik yansımalar ve idrarda basit ketonüri tespit eden stripler ile konulabildiği, verim düşüklüğü ve metritis, mastitis gibi ikincil hastalıklara olan duyarlılığı artırması dışında primer klinik bulgu sunmayan subklinik ketozisin tanısı çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Bu durum da özellikle yüksek verimli ineklerde süt veriminin azalmasına neden olarak süt sığırcılığı endüstrisinde ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (2).

Ketozis kanda glukoz seviyesinin düşmesi, karaciğer glikojeni ve diğer glukoz rezervlerinin tüketilmesi, glikoneogenetik aktivitenin düşmesi, karaciğer yağ dejenerasyonu ve kanda, idrarda, sütte ve solunum havasında keton cisimlerinin artışı ile karakterizedir (1).

Sığırlarda da tüm memelilerde olduğu gibi temel enerji kaynağı glukozdur ve mevcut glukoz rezervleri ihtiyacı karşılayamayınca proteinler ve yağlar glikoneogenetik yolla parçalanırlar ve glukoz elde edilir (2). Yüksek süt verimli ineklerin günlük glukoz ihtiyacı mevcut rezervlerine yakındır. Bu yüzden laktasyon dönemindeki inekler risk altındadırlar ve enerji ihtiyacı karşılanamaz ise ketozis meydana gelmektedir (3). Ketozisin etiyoloji ve patogenezinin araştırılması ve hastalığın meydana gelmeden önlenbilmesinin hedeflendiği çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Yağ dokusu adipositokin adı verilen biyolojik olarak aktif birçok molekül üretmektedir. Adiponektin bu moleküllerden birisidir. İnsan hekimliğinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, insülin direnci ve tip 2 diyabet hastalığında adiponektin

seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. İnsülin direnci glukozun dokular tarafından yeterince kullanılmasını önler ve ketozis oluşumuna zemin hazırlar. Ketozis esnasında kandaki glukoz seviyesinin düşük olması vücuttaki yağ rezervlerinin mobilizasyonunu tetikler ve dolayısıyla kandaki esterleşmeyen yağ asidi (NEFA) seviyesi artar (1,3).

Metabolizma hastalığı olan ketozis de birçok metabolik değişim söz konusudur (4, 5). Bu yüzden bu çalışmada özellikle subklinik seyreden ketozisli hayvanlarda yağ dokulardan mobilize olan NEFA, BHBA ve Adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması, aralarındaki korelasyonun belirlenmesi ve bunun ketozis ile ilişkilendirilmesi amaçlandırılmıştır. Çalışmadan elde edilecek sonuçların veteriner hekimlik alanında önemli yer tutan ketozis hastalığının patogenezi için literatüre önemli ve yenilikçi bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

Süt İneklerinde Geçiş Dönemi

Tanımı ve Önemi

İneklerde geçiş dönemi buzağılamadan önce ve sonraki üçer haftalık evreleri kapsayan bir dönemdir. İlk kez 1995 yılında doğumdan önceki 3 hafta ile doğumdan sonraki ilk 3 hafta arasında kalan zaman aralığına geçiş dönemi (transition period) olarak adlandırılmıştır (1). Bu dönemin doğumdan önceki 3 haftalık kısmına prepartum dönem, doğumdan sonraki 3 haftalık kısmına postpartum dönem, doğumdan birkaç gün önceki ve sonraki kısmına ise periparturient dönem adı verilmektedir (1). Periparturient dönem diğer dönemlerle kıyaslandığında oldukça iyi bilinmeyen bir dönemdir. Geçiş dönemi laktasyon dönemleri içinde en kritik dönem olarak kabul edilmektedir. Geçiş dönemindeki inekler endokrin, metabolik ve beslenme ile ilgili önemli süreçler geçirirler ve doğum ile izleyen laktasyona hazırlanırlar (2). Bu dönemde özellikle fizyolojik olayların çok hızlı değişim göstermesi önemli bir problem olup, gebelikten laktasyona geçiş dönemi oldukça sıkıntılı bir süreç olarak tanımlanmaktadır (3). İneklerin verimliliğini sürdürdürebilmesi ve metabolik hastalıklardan korunabilmesi için bu dönemi problemsiz bir şekilde atlatalmaları gerekmektedir (4).

Metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu gebelikten süt üretimine geçişte metabolizmanın adaptasyonu ile ilişkili olarak periparturient period sırasında meydana gelmektedir (5). Gebelikten laktasyon periyoduna geçişte genellikle kuru madde tüketiminde azalma ve negatif enerji dengesiyle birlikte vücut yapı taşlarının yoğun mobilizasyonu görülebilmektedir (2). Negatif enerji dengesine adapte olamama sonucu karaciğer yağlanması ve ketozis gibi metabolik hastalıklar oluşur (6). Karaciğer yağlanması olduğu zaman Non Esterified Fatty Acid (NEFA) miktarı artar, hepatik yağ asitlerinin oksidasyonunun bir sonucu olarak trigliseride esterleşir. Karaciğer yağlanması, abomasum deplasmanı, ketozis, retensiyo sekundinarum, hipokalsemi, downer cow, metritis ve mastitis yakın ilişkilidir (7). Karaciğer yağlanmasının bu hastalıklarla beraber seyrettiğini birçok araştırmacı rapor etmiştir. Her hastalık bir diğeri için bir risk faktörüdür. Metabolik hastalıkların hiçbiri diğerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaz (8, 9).

Geçiş Döneminde Süt İneklerinde Görülen Değişiklikler

Hormonal Dengede Görülen Değişiklikler

Doğum yaklaştıkça, kandaki progesteron konsantrasyonu azalırken östrojen artmaktadır. Östrojen doğumdan sonra hızlı bir şekilde düşmektedir (10). Doğumdan 24-36 saat önce PGF2 α konsantrasyonu artmaya başlamakta, doğumda pike ulaşmakta, doğumdan sonra azalmaktadır. PGF2 α 'daki artış luteolize ve uterustaki progesteron sentezinde baskılanmaya sebep olurken, progesteron düzeyindeki hızlı düşüş hayvanı doğuma yönlendirmektedir (3). Gebeliğin son döneminden erken laktasyon dönemine kadar plazma insülin hormonu seviyesi azalmakta büyüme hormonu seviyesi ise artmaktadır. Doğumda her iki hormon seviyesinde dalgalanma oluşmaktadır (11). İnsülin konsantrasyonunda ki azalma buna karşın büyüme hormonundaki artma, epinefrin ve norepinefrin gibi lipolitik sinyal oluşturan hormonlarda artışa neden olmakta, sonuçta adipoz dokular mobilizasyona yatkın hale gelmektedir (2). Plazma tiroksin (T4) hormon seviyesi gebeliğin son döneminde kademeli olarak artmakta, doğum sırasında ortalama % 50 düzeyinde azalmakta ve hemen sonra tekrar yükselmeye başlamaktadır. (12). Prolaktin ve glukokortikoid konsantrasyonu doğumdan hemen önce ve doğumda artmakta, doğumdan sonra normal seviyeye dönmektedir (13).

Glukoz Metabolizmasındaki Değişiklikler

Prepartum dönemde plazma glikoz oranı sabittir ya da çok az bir artış vardır. Doğumda hızla artan glikoz konsantrasyonu doğumdan sonra hızla düşmektedir (14). Glikoz konsantrasyonunda ki doğumdaki geçici artışın, hepatik glikojen depolarının tüketimini uyaran glukagon ve glukokortikoid konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığı ifade edilmektedir (1). Prepartum 21. güne göre postpartum 21. günde glikoz ve metabolik enerji ihtiyacı 2-3 kat artmaktadır (15).

Laktasyon için glikoz metabolizmasının primer homeoretik adaptasyonu, karaciğerde glikoneogenezisin uygun şekilde artırılması (16) ve perifer dokularda glikoz oksidasyonunun azaltılmasıdır (17). Böylece glikoz direk olarak meme bezlerinde laktoz sentezine yönlendirilmektedir.

Lipid Metabolizmasındaki Değişiklikler

Gebeliğin son dönemlerinde hormonal değişiklikler ile yem tüketimindeki azalma metabolizmayı etkilemekte ve çoğunlukla değişen derecelerde negatif enerji dengesi oluşmaktadır. Negatif enerji dengesinden kurtulmak için, bir taraftan karaciğerden glikojen okside edilirken, diğer taraftan vücut depo yağları mobilize edilmektedir (2). Vücut depo yağları serbest yağ asitleri (NEFA) formunda mobilize edildiği için plazma NEFA konsantrasyonu yükselmektedir. Doğumdan 2-3 hafta önce ve 2-3 gün sonraki dönemde, plazma NEFA konsantrasyonu diğer dönemlere göre iki kat veya daha fazla artmaktadır (14, 18). Plazma NEFA konsantrasyonundaki değişiklikler, adipoz dokulardaki mobilizasyon derecesini yansıtır. Negatif enerji dengesi arttıkça, vücut depo yağları daha fazla mobilize edilir. Plazma NEFA konsantrasyonunun yükselmesi, postpartum dönemde başta yağlı karaciğer ve ketozis olmak üzere çeşitli hastalıkların oluşmasında bir risk faktörüdür (1).

Kalsiyum Metabolizmasındaki Değişiklikler

Doğumdan birkaç gün önce kolostrum sentezi için kalsiyum (Ca) kullanıldığından dolayı kan Ca konsantrasyonu düşer (hipokalsemi) ve çoğunlukla bu seviye doğumdan sonraki birkaç güne kadar normal düzeye ulaşmaz. Süt sentezinin başlamasıyla birlikte Ca'a olan ihtiyaçta yaklaşık 4 kat artış olmaktadır. Sindirim sistemindeki Ca emilim kapasitesi artırılmaya kadar Ca ihtiyacı kemiklerden sağlanmak zorundadır (19).

Geçiş Dönemi Hastalıkları

Periparturient dönem hastalıkların ortaya çıkışında, özellikle kuru dönem sırasında gelişmeye başlayan karaciğer yağlanması ve ketozis önemli rol oynar (20). Yüksek süt verimli sığırlarda şekillenen karaciğer yağlanması ve gerek klinik gerekse subklinik ketozis başta olmak üzere abomazum deplasmanları, retensiyon sekondinarium, hipokalsemi, metritis, mastitis ve enfeksiyöz ve reproduktif hastalıkların insidansını artırır (21, 22).

Klinik ve Subklinik Ketozis

Tanım

Ketozis, yüksek süt verimli ineklerde doğumdan sonraki ilk iki ay içerisinde karbonhidrat ve uçucu yağ asit metabolizmasının bozulması sonucu, kan glikoz seviyesinin düşmesi, karaciğer glikojen ve glikoz rezervlerinin tükenmesi, glikoneogenetik aktivitenin düşmesi, karaciğerde yağ dejenerasyonu ve vücutta keton cisimlerinin artışı ile karakterize akut, subakut ve kronik seyirli bir metabolizma hastalığıdır (23). Hastalık özellikle doğumdan sonra 2-4. haftalar arasında görülmektedir (24).

Dohoo ve arkadaşları (25) ketozisin subklinik formunun klinik formundan daha yaygın gözlemlendiğini belirtmektedirler. Doğumdan sonraki ilk üç aylık dönemde görülebildiği gibi, nadiren doğumdan önce de rastlanabilir (24). Yaygın olarak süt ineklerinde görülen, bir daha eski verim düzeyine çıkamamaları nedeniyle ekonomik olarak büyük öneme sahip olan bu hastalık dünya çapında görülmektedir (12).

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Ketozisin etiyolojisinde birçok faktör rol oynamakla birlikte, oluşumunun temel nedeni yüksek süt verimli ineklerde karbonhidrat gereksinimi olup, karbonhidrat oranı düşük yemlerin de ketojenik etki yaptığı bildirilmektedir (23, 27- 29). Ketozisli ineklerde, laktasyonun en yüksek olduğu yaş dönemlerinde rastlanılır, özellikle erken laktasyondaki (ilk 6 hafta) bütün süt ineklerinde ketozis riski vardır. Laktasyonun ilk 2 ayındaki hayvanlarda görülme sıklığı % 90'dır (7). Hastalık ilk doğumunu yapanlarda pek görülmez. Hastalığın çıkışı, sürüden sürüye değişiklik gösterir. Olayların ortaya çıkışı daha çok doğumdan sonra birkaç gün ile 2 aya kadarki dönemde gözlenmektedir. Koyun ve keçilerde genellikle doğumdan 2 hafta önce, süt ineklerinde ise doğumdan 1-6 hafta sonra görülür (23, 30). Nadir olarak doğumdan önce de ineklerde görülebilmektedir (23).

Buzağılamadan sonraki üç haftalık dönem en kritik dönemdir (31). Gebelik süresince aşırı yağ depolayan ineklerin (vücut kondüsyon skoru > 3,75) daha az yağlanan ineklere ve ikiz gebelik olan ineklere oranla ketozis olma riski daha fazladır (26). Ayrıca ketozisin ortaya çıkışı, laktasyon süresinin uzaması, mevsimler (en sık olarak kış sonu ve ilkbahar), iklim, barındırma ve yedirilen rasyonun özelliği gibi faktörlerle de ilişkilidir. Özellikle ketozise meyilli ineklere kötü kaliteli silaj yemi verilmemelidir çünkü kötü kaliteli mısır silajları bütirik asit bakımından oldukça zengindir ve enerji değerleri düşüktür (27).

Bilindiği gibi organizmanın temel enerji kaynağı glukozdur. Mevcut glukoz rezervleri ihtiyacı karşılayamadığı takdirde, yağlar ve proteinler glukoneogenetik yolla parçalanarak bunlardan da glukoz sentezlenir (27). Bir ineğin vücudundaki mevcut olan karbonhidrat rezervi yaklaşık 2- 2,5 kg dolayındadır. Glikozun kanda 20-25 gr, dokularda 50 gr, karaciğer glikojeni 240-300 gr, kas glikojeni ise 180-2000 gr olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktarlar hayvanların beslenme ve sarfiyat durumuna göre değişmektedir. Laktasyon stresinin glukoneogenetik aktiviteyi olumsuz yönde etkileyerek, ketozis oluşumunda predispozisyon yarattığı belirtilmiştir (32, 33).

Ketozis, yüksek verimli süt ineklerinde özellikle laktasyonun ilk aylarında artmış enerji ihtiyacının karşılanamaması veya gebeliğin son iki ayı boyunca yetersiz besleme sonucu ortaya çıkar (26). Bu beslenme hastalıklarının etkisi sonrasında oluşan ketozis olguları, beş formda incelenebilir. Bu beş form primer ketozis, sekonder ketozis, alimenter ketozis, açlık ve spesifik nutrisyonel eksikliğe bağlı ketozistir.

Etiyolojik olarak ketozisin sınıflandırılması (33- 35):

1. Primer ketozis: Laktasyon potansiyeli yüksek ve iyi kaliteli yemle beslenen fakat negatif enerji dengesine ve yüksek vücut kondüsyonuna sahip ineklerde görülmektedir.
2. Sekonder ketozis: Doğumdan sonra besin maddelerinin alımının engellendiği abomasumun sola ve sağa deplasmanları, metritis, mastitis, retikülo peritonitis travmatika (RPT), hipokalsemi vb. gibi birçok hastalık sırasında meydana gelen enerji açığına bağlı gelişmektedir.
3. Alimenter ketozis: Bu formun oluşmasında rasyonda ketojenik etkili silaj yemlerinin verilmesi etkili olmaktadır.
4. Açlık: Zayıf ve kötü rasyonla beslenenlerde, rasyonlarda propionat ve protein eksikliği ve vücut rezervlerinden glukoneogenesis kapasitesinin sınırlı olması sonucu şekillenmektedir.
5. Spesifik nutrisyonel eksikliğe bağlı ketozis: Trikarboksilik asit (TCA) siklusunda propiyonik asit metabolize olması için gerekli olan kobalt ve fosforun eksikliği sonucu şekillenmektedir.

Patogenez

Sütçü inekler doğumdan sonra çok yüksek miktarlarda süt üretirler ancak doğumu izleyen birkaç haftalık dönemlerde sütçü inekler tarafından tüketilen yemin miktarı ve kalitesi sınırlıdır. Laktasyonun ilk ayından hemen hemen bütün yüksek verimli sütçü inekler negatif enerji dengesindedirler. Yani süt bileşenlerinin içerdiği enerji miktarı ve yaşama payı için gerekli enerji miktarının toplamı ineğin tüketebildiği rasyonla karşılanan enerji miktarından daha büyüktür (36).

Enerji dengesi (ED) tüketilen enerji ile yaşama ve laktasyon için harcanan enerji arasındaki farktır. $ED = E_{\text{tüketilen}} - [E_{\text{yaşam payı}} + E_{\text{gebelik}} + E_{\text{laktasyon}}]$.

Enerji dengesinin negatif olması, vücut rezervlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasını ifade ederken, pozitif olması rezervlerin yenilendiği anlamını taşır (6). Negatif enerji dengesinin (NED) esas nedeni kuru madde tüketimi (KMT) ile verimliliği desteklemek için gereken besin madde düzeyinin karşılanamamasıdır. Prepartum dönemde KMT % 30-40 azalır. Bunun nedeni, bu dönemde gerçekleşen hormonal değişim KMT'ni etkileyebilir. Doğum yaklaştıkça kan progesteron östrojen konsantrasyon dengesizliğinden dolayı KMT'ni olumsuz etkiler ve kanda esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) artması ve takiben karaciğerde kısmi oksidasyon sonucu açığa çıkan keton maddelerinden kaynaklanabilir. Bunlara ilaveten kuru dönemde rumen papillaların küçülmesi, rumen emilim kapasitesinin azalması ve fötusun rumen hacmini azalması KMT'ni azaltan nedenlerden olabilir. Rumen papillalarının gelişimi bazı asitlerin yemlerin fermantasyonu neticesinde üretimine bağlıdır. Yoğun yem tüketiminde bütürik ve propiyonik asitlerdeki artışa bağlı olarak ruminal epitellere doğru artan kan akışı epitel hücrelerin oluşumunu destekler. Papillalar diyete ve fermantasyon ürünleri asitlerin üretimine bağlı olarak ya hacim ve sayı bakımından gelişir ya da hacimce küçülür (37).

Doğumu takiben vücut süt verimini karşılayabilme için doku depolarını mobilize etmek zorunda kalır. Vücut yağının mobilize edilmesiyle kanda NEFA konsantrasyonu yükselir. Yağ asitleri kas ve karaciğer başta olmak üzere perifer dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (37).

Sığırlarda başlıca enerji kaynağı olan karbonhidratlardır. Karbonhidratlı gıda maddelerinin tamamına yakın bir kısmı sellüloz ve nişastalı maddeler oluşturur. Alınan karbonhidratlı maddelerin sindirimi ilk olarak rumende başlar. Ruminal bakteriler tarafından salgılanan sellülaz diğer adı ile β -glikozidaz enzimi selülozu glukoz birimlerine parçalar. *Fibrobacter succinogenes*, *Ruminococcus albus* ve *Ruminococcus flavefaciens*

gibi türler rumende en çok bulunan selülitik bakteri türleridir ve bu üç bakteri türü kristal yapıdaki selülozu hızlıca parçalayabilme yeteneğine sahiptir (38). Ruminantların barsaklarında nişasta hidrolize edici enzimlerin bulunmasına rağmen, bu polisakkaritler genellikle rumende parçalanırlar. Ruminantların tükrüğünde amilaz enzimi yoktur bu yüzden alınan nişastalı gıda maddeleri direkt olarak rumene gelir. Burada mikroorganizmalar tarafından salgılanan mikrobial β -amilaz enzimi tarafından sindirime uğratılırlar. Böylece alınan nişastalı maddelerde glukoz birimine kadar parçalanmış olurlar (39).

Glukoz birimine kadar parçalanmış olan selüloz ve nişasta mikroflora tarafından fermentasyona uğrayarak asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asitten oluşan uçucu yağ asitlerine (UYA) dönüşürler (33, 40, 41).

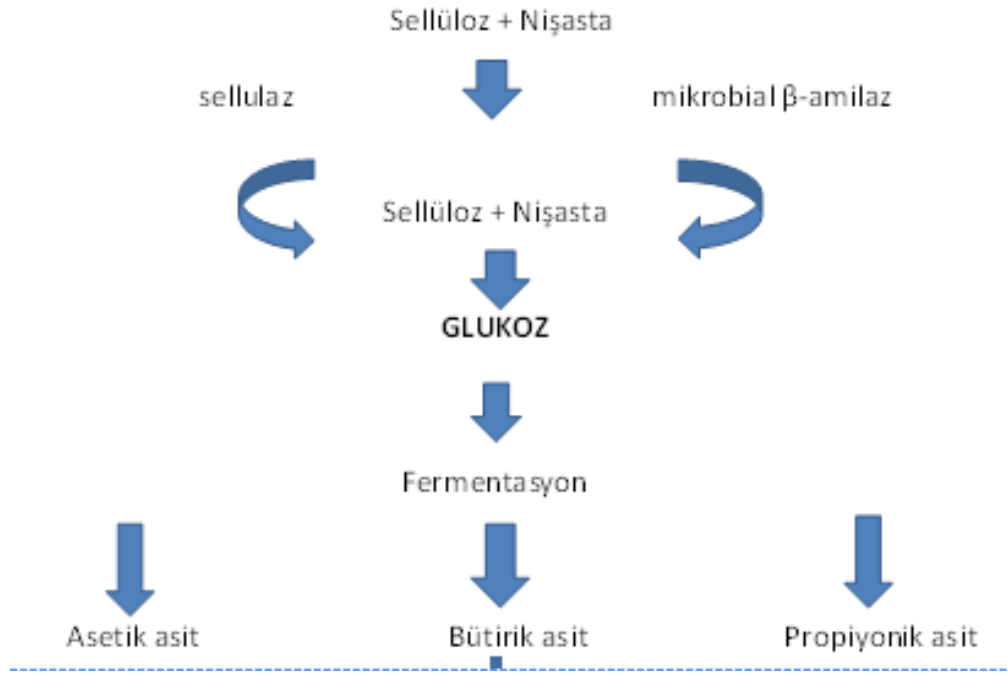
Asetik asit genelde toplam uçucu yağ asitleri içinde %50- 60'lık orana sahiptir. Miktarı kaba yem ağırlıklı rasyonlarla artar. Asetat, yağ asiti sentezi için kullanılır ve adipoz dokudaki lipogenez olayının başlatıcısıdır. Bazı asetatlar ise kas metabolizması ve vücut yağı için de kullanılır. Yeterli miktarda asetik asit sentezi süt yağının da yeterli oranda olması için esansiyeldir. Eğer lif oranları rasyonda düşerse asetik asit seviyesi de buna bağlı olarak azalır. Bu ayrıca rasyonlarda aşırı oranda yoğun yem kullanılması veya pelet yem gibi sıcaklık ile muamele edilmiş yemlerin kullanılması ile de söz konusu olabilir (27).

Propiyonik asit de toplam UYA'leri içinde %18-20 dolaylarında bir orana sahiptir. En yüksek oranına rasyondaki artan yoğun yem konsantrasyonu ile erişir. Bu asit glukojenik etkili olup karaciğer vasıtasıyla kan glukoz kaynağı olarak da kullanılabilir. Ayrıca laktoz sentezinde de kullanılabilir (27). Propiyonik asitten oxalasetat şekillenir ve TCA siklusuna girerek glukoz oluşur (33, 42). Bütirik asit ise %12-18 oranındadır ve rumen duvarından enerji sağlamak için kullanılabilir. Rumen epitelinden emilimi sırasında büyük oranda keton cisimlerine dönüşür. β - hidroksibütirik (BHBA) asit de zaten keton cisimlerinin %80'lik bir kısmını oluşturur. BHBA ayrıca adipoz dokudaki yağ asitleri sentezinde de etkilidir (36).

UYA sentezi büyük oranda rasyona ve rumendeki metan oluşturan bakterilerin popülasyonuna bağlıdır. Oranlar büyük oranda pH'ya da bağlıdır. UYA'nin geneli rumen duvarından pasif olarak emilir. Retikulum ve rumen duvarında meydana gelen bu emilim rumen pH'sının sabitliğinin sağlanması bakımından önemlidir. Bu olay ayrıca selülitik bakterilerin gelişimlerinin devamlılığı bakımından da önem taşır. Rumen duvarından emilmeyen UYA'de daha alt kısımlara ilerleyerek omasum veya abomasumdan

da emilebilirler. Rumen duvarından emilim ise yağ asitinin zincir uzunluğundan ve rumen pH derecesinden etkilenir. Bütiratlar propionatlardan, propionatlar da asetatlardan daha çok emilirler (37, 42).

Rumenden rezorbe edilen asetik asit ve butirik asit ise perifer dokulara ve meme bezlerine taşınarak yağ olarak depo edildiği ve süt yağının sentezinde görev aldığı bildirilmektedir (43).



Şekil- 1 Karbonhidrat Sindirimi

Karbonhidrat metabolizmasının kaynağı glukozdur. Ancak glukoz metabolizmasının başlayabilmesi için glukozun hücre içine girmesi gerekir. Buda basit bir difüzyon ile gerçekleşmemektedir. Glukoz hücre içine aktif transport ile girer. Aktif transport için gerekli enerji ATP'nin parçalanmasından sağlanır. Glukoz hücre içine girdikten sonra reaksiyonların başlayabilmesi için glikoz-6-fosfat haline dönüşmesi gereklidir (44). Tüm bu metabolizma olayları buradan başlamaktadır. Hücre içine giren glukoz metabolizma olayları sonucunda şu 3 sonuca ulaşır.

1. Küçük bir bölümü glikojen haline dönüşür
2. 1/3'ü yağ asitlerine dönüşür
3. En büyük bölümü ise oksitlenerek karbondioksit (CO₂) ve suya (H₂O) kadar parçalanırken enerji üretir.

Gliserin direkt glikoza dönüşürken, yağ asitleri TCA siklüsüne girerek enerjiye dönüşür. TCA süklüsünde glukoz molekülleri CO₂ ve H₂O ya kadar okside olurlar bu oksidasyon sırasında da enerji sağlarlar. Organizmada sağlanan tüm enerjinin büyük bir kısmı bu siklüs de üretilir. TCA siklüsü metabolizma olaylarının merkezi bir noktasıdır. İster karbonhidratların, ister yağların isterse amino asitlerin yıkımları sonucunda oluşan tüm asetil-Koenzim-A (Asetil CoA) moleküllerinin son uğrayacakları reaksiyon dizisi TCA siklüsüdür (45).

Yağların aşırı miktardaki mobilizasyonu sonucu asetil CoA'ya kadar parçalanmış yağ asitleri, yeterli miktarda oksaloasetat bulunmadığı durumlarda TCA siklusuna giremezler. Ancak karaciğerin yağ asitlerini oksitleyebilme kapasitesi sınırlı olduğundan, sınırın aşılması durumunda yağ asitleri keton cisimciklerine (asetoasetik asit, β-hidroksibütirik asit ve aseton) dönüştürülür. Karbonhidrat metabolizmasının kilit maddesi oksaloasetat'dır. Yeterli miktarda oksaloasetat bulunmaması durumunda, asetil CoA ve pürivatlar TCA siklusuna girip parçalanarak enerjiye dönüşemezler (46, 47).

Keton cisimleri periferik dolaşıma geçer. Vücudun birçok dokusu keton cisimlerini enerji kaynağı olarak kullanabilir. Bazı hayvan türlerinde şiddetli hipoglisemi şekillendiğinde beyin alternatif enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini kullanmaya başlayabilir fakat bu ruminantlar için geçerli değildir çünkü ruminantlarda beyin sadece glukozla bağımlı bir organdır. (39). Ruminantlar da keton cisimcikleri fazla olduğu durumlarda, periferik dokunun bunu kullanabilmesi kısıtlı olduğundan keton cisimcikleri kanda yüksek miktarda birikmeye başlar. İdrar ve sütte de keton cisimciklerine rastlanır. Kanda yüksek miktarda keton cisimciklerinin bulunması kan pH'sının düşmesine, iştahın azalmasına ve immün sistemin baskılanmasına neden olur. Karaciğerin TCA döngüsünde oksidasyondan kurtulan yağ asitlerinden keton cisimciklerini oluşturma kapasitesi sınırlıdır. Kapasiteyi aşınca, yağ asitleri tekrar esterleşerek trigliseritlere dönüştürülür. Trigliseritler hepatositlerde birikerek yağlı karaciğer sendromunun oluşmasına neden olur. Yeni trigliseritlerin gliserolünün glukoz molekülünden köken almaktadır. Dolayısıyla, trigliserit oluşturulması için zaten az olan glukoz karaciğerde harcanır. Karaciğerde trigliserit biriktikçe karaciğer hücre işlevlerinde azalma meydana gelmektedir (48). Yağın birikmesi sonucu, karaciğerin glukoneojenik aşamaları gerçekleştirebilme kapasitesinin de azaldığı düşünülmektedir. Ayrıca sığırların karaciğer VLDL üretim kapasitesi diğer türlere göre oldukça düşüktür. Dolayısı ile karaciğerdeki trigliseridin perifere taşınması istenilen düzeyde oluşmaz ve bu da hepatik lipidozise zemin hazırlayan en önemli faktördür (18).

Asetoasetatın küçük bir kısmının da irreverzibl olarak asetona çevrildiği kabul edilmiştir (49). Ayrıca, asetonun da isopropanola dönüştüğü ileri sürülmüştür. Bu metabolizma sonucu oluşan asetoasetat, β -hidroksibütirik asit, aseton ve isopropanol keton cisimcikleri ve bu cisimciklerin oluşması ise ketogenezis olarak tanımlanmaktadır (23, 27). Sinirsel ketozis de hipoglisemi ve keton cisimlerinin rumen ve beyinde izopropil alkola dönüşmesi sonucu meydana gelir. Aseton rumende, BHBA ise beyinde izopropil alkole dönüşür. Gerek hipoglisemi sonucu, gerekse izopropil alkol üretimine bağlı sentral sinir sistemi ile ilgili bozukluklar ortaya çıkmaktadır (27, 50).

Ketogenezin mekanizması; karaciğer, keton cisimlerinin üretildiği ana kaynaktır. Asetoasetat ve BHBA, yağ hücrelerinden salgılanarak dolaşımda seviyesi artan esterifiye olmamış serbest yağ asitlerinin metabolizması ile oluşur (51). İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığı durumunda karaciğer ketotik faza geçer. Glukagon tarafından devam ettirilen glukoneogenez, katekolamin ve kortizolün etkisi ile keton oluşumu için gerekli Nikotinamid adenin dinükleotid'i (NAD) sağlar. BHBA ile dengeli üretilen asetoasetat, beta-oksidasyonla sağlanır (50). Aseton, asetoasetatın spontan dekarboksilasyonu ile oluşabilir ve tümüyle akciğerlerden ve böbreklerden atılır. Hipoksi veya laktik asidoz ile ilişkili asidoz durumunda keton cisimlerinin çoğu BHBA olarak bulunur. BHBA, keton tayininde kullanılan nitroprüssid ile etkileşime girmez. Sadece asetoasetat eflatun renk verir. Asidoz düzeldikçe, BHBA asetoasetata çevrilir, bu da keton üretiminin arttığı izlenimini verir (49).

Ketogenezisin oluşumunda hormonların önemli olduğu bildirilmektedir. Hipoglisemi şekillendiğinde ilk yanıt olarak insulin sekresyonu azalarak, glukagon sekresyonu arttığı ve hipotalamus uyarılarak epinefrin sekresyonunun fazlalaştığı belirtilmektedir. Böylece karaciğerde glukoneogenezisin aktive olduğu ve ayrıca, yağ dokularından gliserol ve serbest yağ asitleri mobilizasyonunun hızlandığı belirtilmektedir (49). Hipoglisemi uzun süre devam ettiğinde, adrenal korteksde glukokortikoid sekresyonunu artıran somatotrofik hormonu (STH) ve adrenokortikotropik hormonların (ACTH) salgılandığı, bu hormonların da periferal dokularda gliserol, serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin serbest bırakılmasını sağladıkları bildirilmiştir. Bunların arasında en etkilisinin glukokortikoidler olduğu ve süt verimini azaltarak glukoz kullanımını kısıtladığı belirtilmiştir (40, 49).

İnsülin, kan glukoz seviyesinin yükselmesini engelleyen tek hormon olarak bilinmektedir. İnsülinin yetersiz olduğu durumlarda kan glukoz seviyesinin yükseldiği, insülin verilmesiyle kan glukoz düzeyinin düştüğü bilinmektedir (52). İşte insülin hormonu bu fonksiyonunu kan glukozunu hücre içine çekmesiyle sağlayabilmektedir.

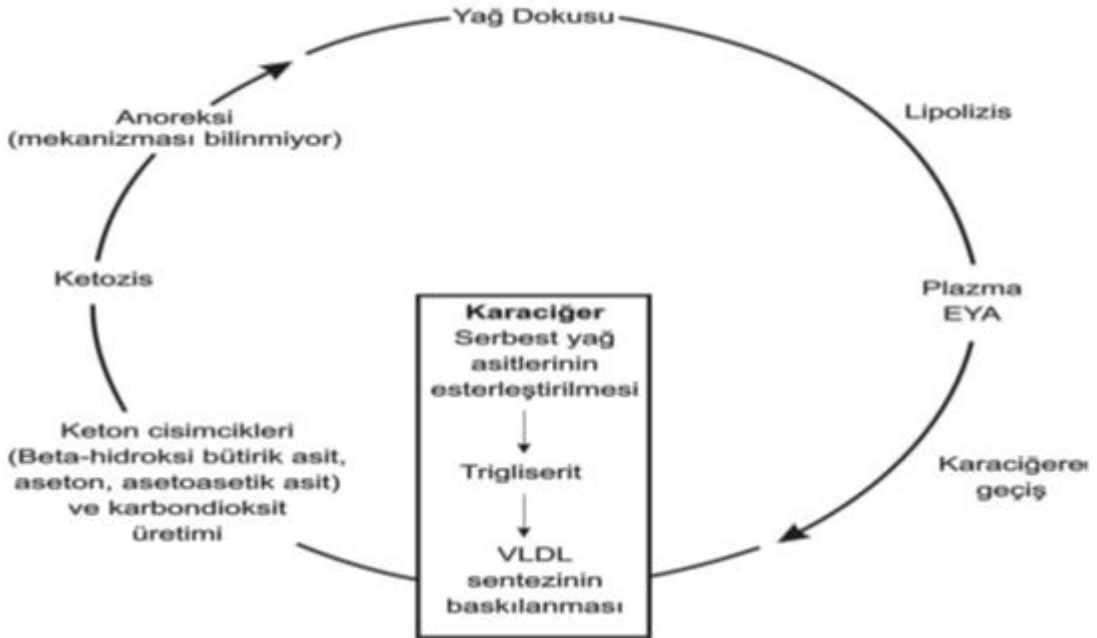
Glukozun kullanılabilmesi için hücre içine girmesi gerekmektedir. Buda glukozun glikoz-6-fosfat haline dönüşmesi ile mümkün olur. Glukozun glikoz-6-fosfat'a aracılık eden enzim hekzokinaz enzimidir. Bu enzimde insülin aktive eder. İnsülin sadece hekzokinaz enzimi aktive etmez, glikoliz'de reaksiyonlar tek yönlüdür yani her iki yöne doğru ayrı enzimler olayı katalize etmektedir. İşte insülin bu enzimlerden glikoliz yönündeki enzimleri aktive ederken, aksi yönde gerçekleşen enzimleri inhibe eder. Bu şekilde insülin kan glukozunun hücre içine girmesini sağlamış olmaktadır (53).

Glukagon, kan glukozunu yükseltici özelliğe sahiptir. Bu etkisini glikojen'in glukozu dönüşürmesini hızlandırmak için kullanır (53).

Epinefrin de glukagon gibi kan glukozunu yükseltici özelliğe sahiptir (52).

ACTH, adrenalkorteks hormonlarının salgılanmasına neden olarak, glikokortikoidlerin salgılanmasını sağlar, buda kan glukoz seviyesinin yükselmesine neden olur (54).

Growth Hormon, kan glukoz artırıcı etkiye sahiptir. Kan glukoz düzeyinin düşmesi, growt hormon salgılanmasını artırır ve dokularda glukoz kullanımını azaltmak suretiyle insüline antagonist bir etki yapmaktadır (55, 56).



Şekil- 2 Ketozis Siklusunu

Klinik Bulgular

Klinik Primer Ketozis

Klinik bulgular doğumdan sonra ki ilk 2 ay içinde ortaya çıkar. Klinik bulguların şiddeti hipogliseminin derecesine ve karaciğerin fonksiyonel yetersizlik derecesine ve üretilen keton cisimlerinin miktarına göre değişmektedir (57, 58). Kanda keton cisimlerinin miktarı 40 mg/dl'nin altında da olduğunda klinik bulgu göstermez ve subklinik ketozis olarak adlandırılır (36, 59).

Primer ketozis ve sekonder ketozis olaylarında klinik bulgular benzerlik gösterebilir. Primer klinik ketoziste dikkati çeken ilk bulgular süt veriminde azalma ve iştahsızlıktır (60). Geviş getirme ve rumen hareketleri tamamen durur. Konstipasyon meydana gelir ve sert, kuru üzeri muhatlı dışkılamaya başlar (26, 36).

Hastalığın ilk gününden itibaren süt veriminde ani düşüş dikkati çeker. Sütün kıvamı koyulaşır krema benzeri bir hal alır. Süt kaynatıldığı zaman pıhtılaşabilir. Hayvan hızla kilo kaybeder, durgunluk ve halsizlik başlar (60). Primer ketoziste beden ısısı normal veya normalin altındadır ve nabız ve solunum sayıları da normal sınırlar içindedir. Hayvanın solunum havasında aseton kokusu alınır. Ketozis için spesifik bulgu hipoglisemi, ketonemi ve solunumunda aseton kokusudur (6, 61).

İleri dönemlerinde sinirsel bulgulara rastlanılabilir. Çoğu hastada hastalığın başlamasından yaklaşık 5-10 gün sonra sinirsel bulgular ortaya çıkmaktadır (62, 63).

Sinirsel ketozis meydana gelen hastalarda titreme, eksitasyon, saldırganlık, dış gıcırdatma, boş çiğneme ve yalanma hareketi, böğürme, sağa sola saldırma, zaptı-rapta güçlük ve yürüyüşte inkordinasyon, yemliğe çıkma görülmektedir (60). Sinirsel bulguların ortaya çıkmasıyla hastalığın seyri hızlanmaktadır. Arka ekstremitelerde paresis şekillenmeye başlar ve daha da kötüleşerek yerden kalkamaz bir hal alır ve komaya girerek ölüm gerçekleşir (23).

Subklinik Ketozis

Bu formda tek veri verim kaybıdır. İnekerlerde beklenen süt ve döl verimi elde edilemez. Hayvanlarda fizyolojik parametreler genellikle normaldir. İkincil hastalıklara (enfektif ve organ) duyarlılık artmıştır.

Laboratuvar Bulguları

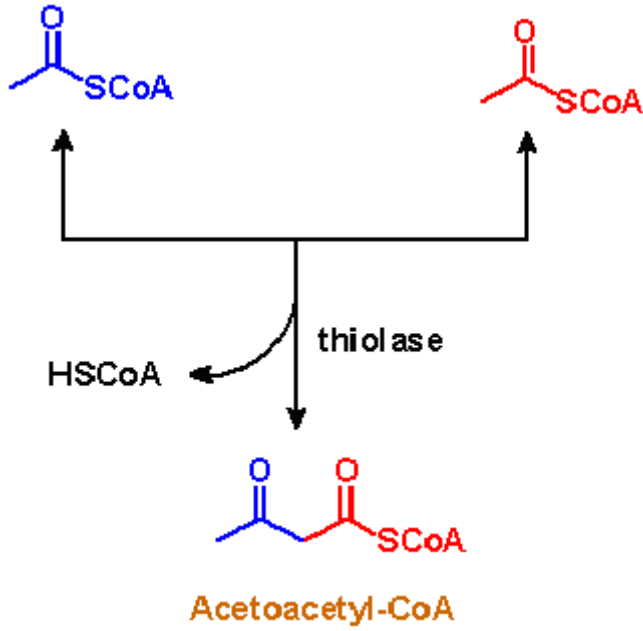
Gerek klinik gerekse subklinik ketozisin laboratuvar tanısı tedavi, prognoz ve koruma açısından büyük önem taşımaktadır (64, 65). Keton cisimcikleri (Beta hidroksibütirik asit (BHBA), Asetoasetik Asit, Aseton), NEFA, glukoz, karaciğer enzimleri, insulin gibi önemli biyokimyasaların değerlendirilmesi gereklidir.

Keton Cisimleri (BHBA, Asetoasetik Asit, Aseton)

Keton cisimleri (BHBA, asetoasetik asit, aseton) yağ asit oksidasyonu ara ürünleridir. Karaciğere ulaşan NEFA düzeyi oksidasyon kapasitesini aştığında keton cisimlerinin üretimi artar (50). Asetoasetik asit ve aseton, keton grubu içerirler. Ancak, BHBA keton grubu yerine hidroksil grubu yer almaktadır (67). Asetoasetat ve aseton düzeyleri toplam keton maddelerin %20-30'nu temsil eder (66). Ayrıca, asetoasetat uçucu ve değişkendir. BHBA düzeyinin örneklerde daha stabil olması asetoasetat ve asetona göre tercih edilmesini sağlamaktadır (66, 68). Bu nedenle genellikle NED belirlemek için BHBA kullanılmaktadır. BHBA, lipid metabolizmasında çok önemli yeri vardır. Karaciğer mitokondrisi yağ asitlerinden oluşan asetil CoA'ları keton cisimlerine dönüştürme kapasitesine sahiptir. Aseton metabolize olmayan bir yan üründür. Asetoasetat ve β -hidroksibütirat kan yoluyla periferik dokulara taşınırlar. Bu dokularda yeniden asetil CoA'lara dönüşürler ve TCA siklusunda oksitlenirler (69). Keton cisimleri periferik dokular için alternatif bir enerji kaynağıdır çünkü sulu çözeltilerde çözünürler ve böylece lipoproteinlerin bünyesinde bulunmalarına veya albümin tarafından taşınmaya gerek kalmaz. Oysa diğer lipidler bu şekilde taşınmaya gereksinim duyarlar. Ve karaciğerdeki mevcut asetil CoA miktarı karaciğerin oksidatif kapasiteini aşacak kadar arttığında meydana gelirler bu nedenle enerji korunmasına yöneliktir. İskelet kası, kalp kası ve böbrek korteksi gibi ekstrahepatik dokularda kandaki miktarı ile orantılı olarak kullanılırlar (70). BHBA ketozisin tanısında altın standarttır. BHBA düzeyi ketoziste artar ve önemli bir indikatördür (36, 50).

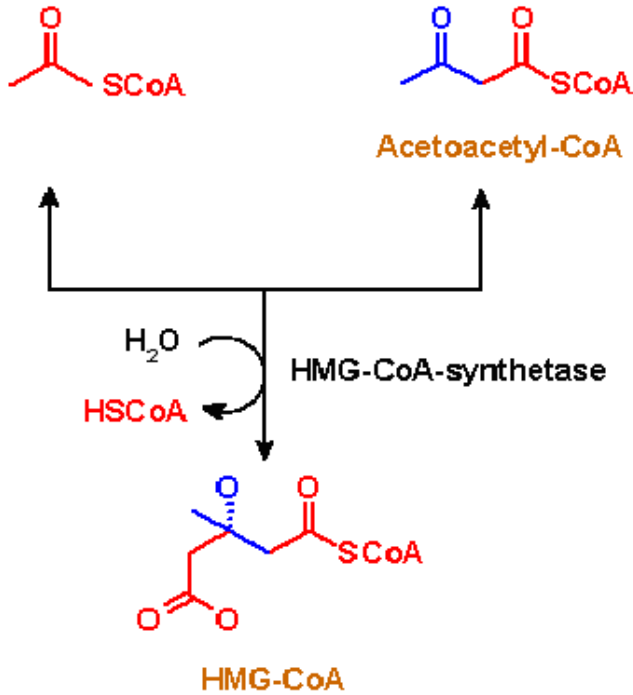
Kan asetoasetat düzeyi bir çalışmada sağlıklı ineklerde 0.35 mmol/l'ten az, subklinik ketozis olgularında 0.36-1.05 mmol/l arasında ve klinik ketozis olgularında ise 1.05 mmol/l'ten fazla olduğu saptanmıştır (29).

Karaciğer mitokondrilerinde asetoasetat oluşmasında ilk basamak, iki asetil CoA'nın enzimatik kodenazyonudur. Bu reaksiyon tiyolaz tarafından katalize edilmektedir (71). (Şekil-3)



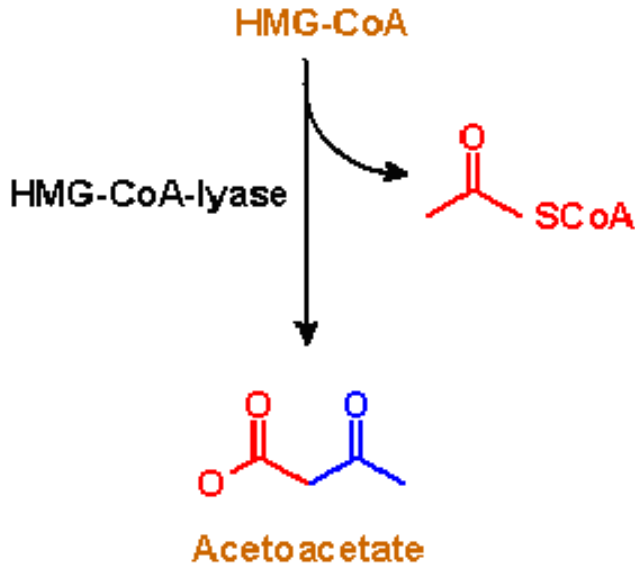
Şekil-3 Karaciğer mitokondrilerinde asetoasetat oluşmasında ilk basamak

Daha sonra Asetoasetil CoA, bir su ve bir Asetil CoA ile tekrar reaksiyona girmekte β -hidroksi- β -metilglutaril CoA (HMG-CoA) meydana gelmektedir (71). (Şekil-4)



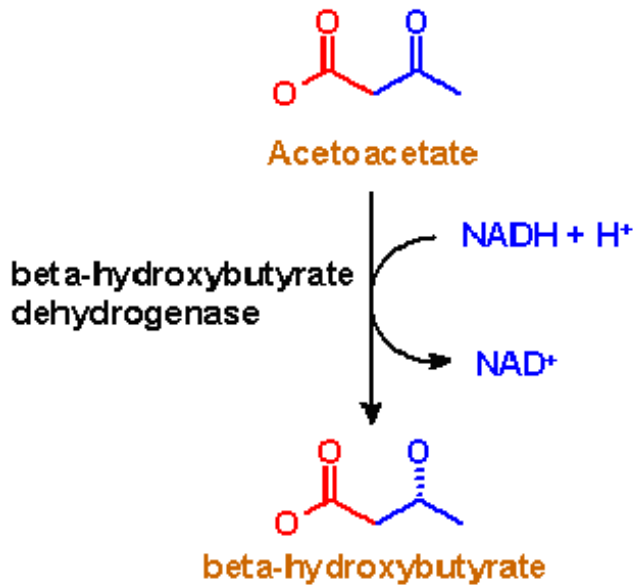
Şekil- 4 HMG-CoA oluşması.

Takip eden reaksiyon ise asetoasetat ile asetil CoA meydana gelmektedir. Reaksiyon girmekte β -hidroksi- β -metilglutaril CoA Liyaz tarafından katalize edilmektedir (71). (Şekil- 5)



Şekil- 5 Asetoasetat ile asetil CoA oluşması.

Oluşan Asetoasetat ise redüklenerek β -hidroksibütirat meydana gelmektedir. Asetoasetat aynı zamanda aseton içinde öncü molekül olarak rol oynamaktadır (71). (Şekil- 6)



Şekil- 6 β -hidroksibütirat oluşması.

Karaciğerde 2 asetil CoA'dan 2 enzimatik basamakla oluşan asetoasetat ve BHBA karaciğer hücrelerinden kana geçer ve periferel dokulara taşınır (72).

Periferel dokularda β -hidroksibütirat, β -hidroksibütirat dehidrogenaz tarafından asetoasetata oksitlenir. Asetoasetat ise, süksinil CoA'dan CoA-SH transfer edilerek aktive edilir ve asetoasetatın CoA-SH esteri oluşturulur. Oluşan Asetoasetil-CoA'lar ise thiolaz enzimi ile 2 asetil CoA'ya parçalanmaktadır. Oluşan asetil CoA'lar periferel dokularda sitrik asit siklusuna girerek tamamen okside olurlar. Karaciğer organizmada keton cisimlerinin yapıldığı en önemli yer olmasına rağmen keton cisimlerini kullanmaz.

İyi beslenen memelilerde kanda keton cisimleri konsantrasyonu normalde 0,2 mmol/L'yi geçmez. Ruminantlarda bu durum rumen duvarındaki butirik asitten β -hidroksibütirat oluşması nedeni ile daha yüksektir (Normal referans değeri : < 1 mmol/L' dir). Bu yüzden sığırlarda β -hidroksibütirat düzeyi ölçülmek istendiğinde beslemeyi takiben 4 saat içerisinde alınan kan örneklerinden bakılan sonuç yüksek çıkabilir (73, 74).

BHBA düzeyinin yükselmesi;

- Lipolizis
- Uzun süren açlık
- İnsülin rezistansı
- Negatif enerji dengesi- Klinik ve subklinik ketozis
- Kötü kaliteli silajla beslenme sonucu rumenden aşırı miktarda butirat sentezlenmesi ile ilişkilendirilebilir (74).

Gebeliğin son döneminde progesterondan dolayı insülin rezistansı oluşabilir. Bu durumda enerji metabolizmasının glukozdan yağ metabolizmasına kaymasına yol açarak lipolizisi dolayısı ile BHBA düzeyini yükseltebilir.

Normal idrarda keton cisimleri bulunmaz. Ketonüri karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen problem sonucu meydana gelmektedir. Keton cisimcikleri yeterli glukoz olmadığı zaman karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu üretilir (73). Keton cisimleri idrarda dipstik, tablet veya Rothera ayracıyla belirlenirler. Bu testler asetoasetat ve asetonu belirlerler, β -hidroksibütiratu belirlemezler. Ketoasidozisin en iyi indikatörü β -hidroksibütirat'tır. Normal sığır idrarında asetoasetik asit, aseton ve β -hidroksibütirat konsantrasyonu 15 mg/dL'nin altındadır (27). Mevcut testler idrar keton cisimleri konsantrasyonu minimum 15 mg/dL dolayında olduğunda pozitif sonuç verirler. Bu yüzden ketozisin teşhisinde pozitif idrar sonucu ile sütte test sonucu beraber

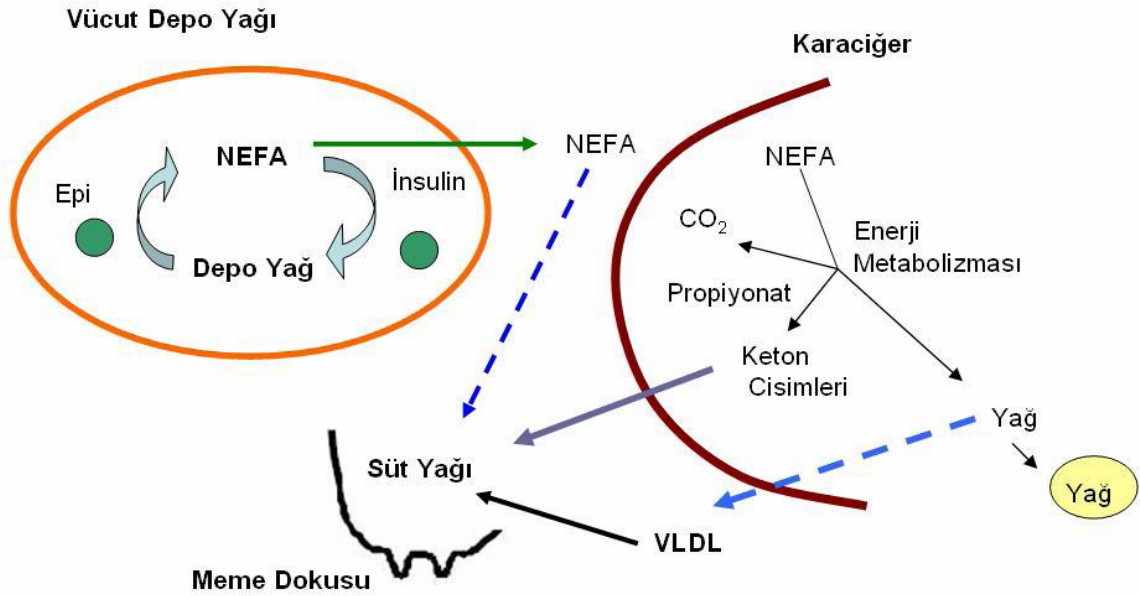
değerlendirilir. Normal sütte 10 mg/dL'den daha az keton cisimciği vardır. Sığırlarda primer ve sekonder ketoziste ketonüri yaygın bir bulgudur.

Süt aseton düzeyi, belirlenmesi pratik olan, subklinik ketozis teşhisi için sürü sağlık programlarında yaygın olarak kullanılan ve enerji dengesi hakkında güvenilir sonuçlar verebilen bir parametredir (75- 77). Süt aseton düzeyinin enerji dengesi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (78). Sürü sağlık programları için süt aseton düzeyinin en uygun tespit zamanı postpartum 3. haftadır (76). Süt aseton konsantrasyonunun < 0.7 mmol/L olması ineklerin sağlıklı olduğunu, 0.7-1.4 mmol/L olması ketozisin olabileceğini ve >1.4 mmol/L ketozisin varlığını işaret eder. Başlangıcında yüksek verimli süt sığırlarının önemli bir kısmında (%80-90) sütte aseton düzeyinin \geq 0.4-2.0 mmol/L olduğu, geri kalan kısmında ise iz miktarda ya da 0.1-0.4 mmol/L arasında olduğu bildirilmiştir (79). Sütte aseton konsantrasyonu 0,4 mmol/L'yi aştığında hiperketonemi şekillendiği bildirilmiştir (80). Enerji yetersizliğinin en yüksek düzeyde olduğu zaman sütte keton cisimcikleri konsantrasyonu en yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir.

Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA)

Sütçü sığırlarda periparturient dönemde daha öncede bahsedildiği gibi önemli endokrin ve metabolik değişimler meydana gelmektedir. Gebeliğin sonuna doğru besinsel ihtiyaçlar fetüsün ve meme dokusunun gelişimini desteklemek için artar. Bu dönemde NED etkisi altında kalan süt inekleri genel enerji ihtiyacını karşılamak için vücut depo yağlarının mobilizasyonuna ihtiyaç duyarlar. (4, 81, 82). Vücut depo yağlar kan dolaşımına NEFA formunda katılabilirler (84). NEFA ruminantlar tarafından diğer türler gibi etkili bir şekilde okside edilemeyebilir. NEFA karaciğerde mitokondriler içine alınır ve burada karnitine palmitiltransferase I (CPT-1) aktivitesi tarafından regüle edilir. Ruminantlarda karaciğer CPT-1 aktivitesi mitokondrilerdeki methylmalonyl- CoA ya da malony-CoA ile inhibe edilir (83, 84). Malony-Coa konsantrasyonu ise asetil-CoA karboksilaz aktivitesi ile regüle edilir. Asetil Co-A karboksilaz aktivitesi, beslenmenin iyi olduğu durumlarda insülin/glukagon oranının artmasına bağlı olarak aktifken insülin konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda aktif olmayabilir. İnsülin rezistansı geliştiği durumlarda ise CPT-1 aktivitesi malonyl-CoA aktivitesini yeteri kadar inhibe edemez. NEFA'nın karaciğerde oksidasyonunun diğer bir şekli peroksizomlarda meydana gelir. Bunlar vücudun birçok organında bulunan subselüler organallerdir. Bazı araştırmalarda,

sığır karaciğer homojenatlarında güçlü peroksizomal β -oksidasyon aktivitesi olduğu bildirilmiştir (6, 82, 84).



Şekil- 7 Süt sığırı NEFA metabolizması (85).

Kıyası NEFA karbonhidrat metabolizmasının gidişatı hakkında bilgi veren en önemli parametrelerden biridir ve olası karaciğer yağlanması işaret eden öncü biyokimyasaldır (74). Esterleşmemiş yağ asit düzeyi prepartum dönemde NED indikatörü olarak kullanılabilir (68, 86). Esterleşmemiş yağ asit düzeyi buzağılamadan 2-4 gün önce yükselmeye başlar ve buzağılamadan yaklaşık olarak 3 gün sonra en yüksek değere ulaşır. Doğumdan 2-14 gün önce NEFA konsantrasyonunun ≥ 0.4 mmol/L olması NED'in şekillendiğini göstermektedir (68, 87). NEFA, prepartum dönemde 2-14. Günlerde ve postpartum dönemde ise 14-20. günlerde değerlendirilmelidir (74). Ketoziste plazma NEFA konsantrasyonunda artış saptanmaktadır (35).

NEFA değerlerini hatalı ölçülmesine yol açan durumlar:

- Stres esnasında yüksek değerler saptanabilir.
- Yemleme sonrasında değer yüksek bulunabilir.
- Hemolizli örnekler NEFA'nın hatalı düşük tespit edilmesine neden olabilir.
- Yüksek strese olan hayvanlardan alınan kan örneklerinde, kortizon veya epinefrin uygulanan hayvanlarda hormon duyarlı lipaz aktive olacağından NEFA yüksek çıkabilir (74).

Glukoz

Kan ve diğerk doku sıvılarında bulunan tipik karbonhidrat glukozdur. Glukoz vücudun bütün hücreleri tarafından faydalı enerji veya ATP üretmek üzere çekilir. Ancak farklı dokuların kan glukozuna olan bağımlılığı oldukça değışkenlik gösterir. Eritrositler ve beyin glukozu oldukça bağımlı durumdadırlar. Buna karşın, belirli şartlar altında (açlık durumu) beyin ATP elde etmek için kayda değıer miktarlarda kan keton cisimciklerini oksitleyebilirler (88). Karaciğerk hariç, iskelet kasları gibi diğerk dokular ihtiyaç duydukları kimyasal enerjinin büyük kısmını keton cisimcikleri ve yağ asitlerinin oksitlenmesiyle elde edebilirler bu nedenle glukozu daha az bağımlıdırlar. Ergin ruminantların glukoz düzeyi, ruminant olmayan ergin hayvan türlerine oranla daha düşüktür. Yeni doğan ruminantların glukoz düzeyi ruminant olmayan memelilerin glukoz düzeyindedir. Ancak bu düzey doğumu izleyen ilk haftalarda işlevsel rumenin gelişmesiyle önce hızlı birşekilde düşer bu düşüş erginlerdeki düzeye ulaşana kadar daha yavaş hızdadır. Sabit glukoz konsantrasyonunun devamlılığı; karaciğerk, ekstrahepatik dokular (karaciğerk dışındakiler- kas ve adipoz dokular) ve pek çok hormonun (insülin, glukagon, epinefrin, glukokortikoidler, tiroid hormon, vb.) önemli regülatör rolü aldıkları uyumlu düzenlenen bir mekanizma sayesinde sağlanır (23, 89).

Glukoz konsantrasyonu kan, serum ve plazmadan ölçülebilir. Sağlıklı sığırlarda kan glukoz düzeyi 45-75 mg/dl düzeyindedir (74). Ketozisli ineklerde 20-40 mg/dl düzeylerindedir ve sekonder ketozis olgularında ise 40 mg/dl'nin üzerinde olduğı ve sinirsel formda alt düzeyde olduğı bildirilmiştir (23). Klinik ketozis olgularında hastalığın şiddetinin belirlenmesinde glukoz konsantrasyonun iyi bir gösterge olduğı belirtilmiştir (90). Glukoz değıerinin BHBA düzeyinin arttığı dönem olan doğum öncesinde ve özellikle doğumdan sonraki bir ay içerisinde azalma gösterdiğini belirlenmiştir. Vücut glukoz yapamaz, glukoz kandan hücre içine taşınır ve hızla kullanılır. Hipoglisemi bazen 12-48 saatlik açlığı takiben şekillenebilir ama büyük hayvanlarda neonatallerin dışında açlık hipoglisemiye neden olmaz (42).

Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

Gamma Glutamil Transferaz (GGT) da karaciğerkden daha çok aynı ALP gibi hepatobilyer rahatsızlıklarda önemli olduğı vurgulanmaktadır. Normal hepatik dokuda GGT aktivitesi çok azdır. Ancak safra akışının bozulması veya ilaçlar nedeni ile enzim üretiminin artması sonucu plazmada enzim düzeyi yükselebilir. Ruminantlarda GGT

başlıca biliar sistemde bulunur ve ALP'ye göre kolestazisin daha iyi bir göstergesidir. Neonatal buzağlarda kolostrum alınımını takiben GGT kan serumunda artmaktadır. Dolayısı ile buzağının yeteri miktarda kolostrum alıp almadığını belirlemede önemli bir indikatördür. Ayrıca ruminantlarda fasiolozis, büyük hepatik apse veya tümörler ve hiperplazide GGT aktivitesi artar. Bazen yaygın karaciğer yağ değişikliklerinde de enzim düzeyinde yükselme meydana gelebilir. ALP mutlaka GGT ve GLDH veya SDH ile beraber değerlendirilmelidir. ALP ve GGT'nin yüksek olması safra kanalı ve kesesi hastalığını işaret ederken, ALP ile beraber SDH ve GLDH beraber artış gösterir ise kronik karaciğer yetmezliğini işaret eder. Ve eğer ALP yüksek fakat GGT, SDH, GLDH normal sınırlar içinde ise ALP'nin köken aldığı diğer hastalıklar araştırılmalıdır (74).

Albumin

Karaciğerin kronik hastalıklarında serum albümin düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Albümin miktarının azalmasıyla birlikte total protein konsantrasyonunun düştüğü ve buna karşın globulin miktarının relatif olarak arttığı belirtilmektedir (64, 65). Albumin plazma proteinlerinin % 50'sini oluşturur. Karaciğer hemen hemen tüm plazma proteinlerini sentezlediğinden, bunların plazma konsantrasyonlarının ölçümü hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılır. Bunların arasında en önemlileri albumin, fibrinojen, protrombin kompleks koagülasyon faktörleri, α - ve β globulinlerdir. Albumin konsantrasyonu dehidrasyonda artar ve başlıca hepatik sentezin azalması veya yıkımlanmasıyla veya barsaklardan ve idrar yoluyla aşırı kayıp nedeni ile azalır. Hepatik yetmezlik şiddetli olmadıkça, hepatik albumin sentezi önemli derecede azalmaz. Hipoalbuminemi oluşmadan karaciğer fonksiyonunun %80 azalması gerekmektedir. Şiddetli hepatik hastalıkta hipoalbuminemi diagnostik önemi çok azdır. Hepatik problemler anormal plazma enzim seviyeleri ve fonksiyon testleri sonucu teşhis edilirler. Bununla beraber plazma albumin seviyelerinin ölçümü, hepatik hastalıkların komplikasyonlarının ortaya konması için önemlidir. Sığırlarda plazma α - ve β globulinler artabileceğinden total plazma konsantrasyonu çoğunlukla değişmez. Ancak albumin/globulin oranı azalabilir (65).

Kan Üre Nitrojen (BUN)

Üre nitrojen karaciğerde ornitin siklusunda, amonyak metabolizmasının son ürünü olarak kana geçer. Karaciğere gelen amonyak miktarı üç faktörle belirlenir. Bunlar; 1) gıdasal proteinlerin ve amino asitlerin miktarı ve kalitesi, 2) anabolik metabolizmayla kullanılmayan gıdasal amino asitlerin ve proteinlerin miktarı ve bu nedenle bunların amonyağa parçalanması, 3) yaşlanmış vücut dokularının katabolizma oranıdır. Bu nedenle, BUN konsantrasyonu nonrenal faktörlerden etkilenebilir ve BUN konsantrasyonundaki değişiklikler yorumlanırken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, beslenmenin BUN seviyesi üzerine etkilerinden kaçınmak için, ölçümlerin 12 satlık açlığı takiben yapılması tavsiye edilmektedir. Yemlemeden 4-6 saat sonra en yüksek seviyesinde olan Kan Üre Azotu, yemlemeden hemen önce en düşük seviyesindedir (91).

Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum

Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve potasyum iyonları vücut doku metabolizmasında, kas ve sinir fonksiyonlarında çok önemli rol oynar. Bu iyonların gerek alınımında gerekse vücuttan aşırı atılımı sonucunda oluşan dengesizliklerde, bu iyonlar arasındaki hemostatik mekanizma ciddi şekilde etkilenir ve buna ilişkin metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Bu metabolik bozukluklar sonucunda ise ketozis, doğum felci, abomazum deplasmanı, retensio sekundinarum ve downer cow sendromu gibi hastalıklar gelişebilmektedir (92).

İneklerde meydana gelen hipokalsemi vakaları sonucu kuru madde tüketiminin azalması ile ketozis şekillenebileceği bildirilmiştir (93). Bir başka çalışmaya göre de subklinik ve klinik ketozisli ineklerde orta derecede hipokalseminin olması, durumun ketozisin herhangi döneminde az ya da çok görülen asidozisi kompanze etmek amacıyla idrar yoluyla kalsiyum atılımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (23).

Diğer Önemli Parametreler

UYA (Uçucu Yağ Asitleri)

Karbonhidratların fermantasyonu sonucu oluşan son ürünler temel olarak bahsettiğimiz gibi asetik, propiyonik ve bütirik asitlerdir. UYA'leri tüketilen diyetin yapısına bağlı olarak üzere bir ruminantın gereksinim duyduğu toplam enerjinin %80 kadarını sağlar. Diyet bileşenleri UYA için karbon sağlar. Örneğin sığırlarda nişasta

değilde selüloz başlıca diyet kaynaklı karbonhidrat ise en çok üretilen UYA'ı asetat olur. Diyette nişasta miktarı arttıkça rumende propiyanat üretimi artar ve buna karşın asetat ve bütiratın üretimi azalır (40, 41). Protein fermantasyonu sonucu bu asitlerle birlikte valerik asit ve dallanmış UYA'leri oluşur. Protein fermentasyonu sonucu oluşan bu UYA'leri toplam UYA'lerinin %5'inden daha az bir kısmını oluşturur. Üç ön mide kompartmanındaki çok katlı yassı epitelyum örtüsü bulunmasına rağmen üretilen UYA'lerinin çoğu ön mide duvarından emilir. UYA'leri zayıf asitlerdir ve Henderson-Hasselbach eşitliği rumen pH'sının 6,6 olduğu bir durumda, anyon/çözülmemiş asit oranını 100/1 şeklinde vermektedir. Bu nedenle UYA'leri kendi anyonlarının isimleriyle anılırlar (40).

UYA'lerinin emilim hızları şu durumlarda yüksektir; ruminal pH düştüğünde ve zincir uzunluğu arttığında. Bu nedenle bütirik asitin emilimi propiyonik asitten daha hızlıdır bunu da asetik asit takip eder. Ön midelerde emilim sırasında ineklerde bir kısım bütirik asit β -hidroksibütirik asite metabolize olur. Geri kalan bütirik asit ise karaciğere taşınır ve metabolize olur. Propiyanatın %30'u ön mide duvarında metabolize edilerek laktik aside dönüştürülür. Bu nedenle portal ven kandaki laktik asit kaynağı rumendeki propiyonik asittir. Portal vendeki laktat ve geriye kalan propiyanatın tamamı karaciğer tarafından alınır. Burada propiyanat okzaloasetatta dönüştürülür ve glukoz oluşturulur. Glukoz ya genel sirkülasyona salınır veya karaciğerde glikojen olarak depolanır. Propiyanat glikoneojenezde kullanılan tek UYA'idir. Az miktarda asetat ön mide duvarında CO₂'e metabolize olur, geriye kalan kısım ise emilim sırasında veya karaciğerden geçiş sırasında bir değişikliğe uğramaz. Genel sirkülasyonda bol miktarda bulunan asetat çoğu vücut dokuları tarafından alınarak Asetilkoenzim-A'nın oluşturulmasında görev alır (23, 27).

Ketozis olgularında kanda uçucu yağ asitlerinin düzeyleri normal değerlerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (94).

Glutamik Dehidrogenaz (GLDH), Sorbitol Dehidrogenaz (SDH) ve Aminotransferaz (AST)

Ruminantlarda karaciğere spesifik olan Glutamik Dehidrogenaz (GLDH) aktivitesinin, karaciğer harabiyetlerinin değerlendirilmesinde önemli olduğu bildirilmiştir. Yüksek serum GLDH aktivitesi zamanla bağlantılı olarak serum Sorbitol Dehidrogenaz (SDH) aktivitesine paralellik gösterir. Sığırlarda GLDH'ın oda ısısında stabilitesinin SDH'dan daha yüksek olması bir avantajdır. GLDH'ın yarılanma ömrü 14 saattir. Bu nedenle GLDH ölçümü örnek alındıktan sonra en kısa sürede ölçülmelidir. Sığırlarda karaciğer

hasarlarında GLDH, SDH'tan daha duyarlıdır ve aktivitesi daha sürekli artış gösterir (23, 40, 74). Karaciğerde hasar düzeyinin sadece karaciğer yağ miktarının ve AST aktivitesinin belirlenmesiyle sağlanamayacağı, serumda GLDH gibi karaciğere özgü mitokondrial enzim aktivitelerinin de belirlenmesi ve bu amaçla GLDH aktivitesinin AST aktivitesi ile birlikte yorumlanması gerektiği ileri sürülmüştür (95, 96). AST organ spesifik değildir. Hepatositlerde, myokartta, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekrozis geliştiğinde, serum AST konsantrasyonunda artış görülmektedir. AST doku nekrozunun non spesifik indikatörüdür. Karaciğer hasarına bağlı yarılanma ömrü 7-10 gündür (97). Ve bahsettiğimiz gibi karaciğere spesifik enzim olmadığından birçok dokuda bulunur bu yüzden tek başına değerlendirilmemelidir (97). SDH hepatik dejenerasyon sırasında salınan, karaciğer spesifik sitoplazmik bir enzimdir. SDH aktivitesi karaciğerde diğer dokulara göre daha fazladır. Karaciğerin akut hasarını takiben SDH hızla yükselir (12-24 saat) ve 48-72 saat içinde referans değerlere döner. SDH enzimi kronik karaciğer hasarında kullanılmaz (98).

Alanin Aminotransferaz (ALT)

Aminotransferazlardan olan Alanin Aminotransferaz (ALT) kedi ve köpeklerde spesifik olduğundan ve ruminantların karaciğerinde küçük miktarda olduğundan bu enzimin sığırlarda diagnostik öneminin olmadığı bildirilmiştir (97).

Alkalen Fosfataz (ALP)

Vücutta çok yaygın dağılım gösteren Alkalen Fosfataz (ALP) karaciğerin harabiyetinde artış göstermesine rağmen, özellikle hepatobiliyer bozukluklarda önemi olduğu vurgulanmaktadır. (99). ALP karaciğer, kemik, barsaklar, böbrekler ve plasenta olmak üzere beş dokudan köken alır. Bu nedenle hayvanlarda plazma ALP seviyesinin yükselmesi karaciğer harabiyetinde diagnostik değildir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Organizmada başlıca myokart, iskelet kası, karaciğer, eritrositler, barsaklar ve renal kortekste bulunan Laktat Dehidrogenaz (LDH) tek başına karaciğer harabiyetini belirlemede yeterli olmadığı kanısına varılmıştır (98). LDH vücutta birçok dokuda bulunduğu için yüksek serum LDH değeri hep soru işareti taşır. Bu yüzden daha spesifik

testler yapılmalıdır. Sığırlarda spesifik olmadığından LDH aktivitesinin diagnostik önemi bulunmamaktadır (74).

Arginaz

Arginaz hepatositlerde yüksek oranda bulunmaktadır. Az miktarda beyin, böbrek, testisler, eritrosit ve deride bulunur. Akut hepatitlerde önemlidir. SDH'a göre daha az duyarlı olduğundan hafif artışlarda diğer karaciğer markırları ile desteklenmektedir. Serum Arginaz aktivitesi hepatositlerde mitokondrial hasarı takiben artış göstermektedir. Progresif olmayan karaciğer nekrozlarında, serum Arginaz aktivitesindeki artış 3-4 gün içinde normale döner. Sığırlarda bakır zehirlenmesi, hepatik nekrozis, fasiolazis ve hepatik lipidozis olgularında artışlar belirlenir. Arginaz aktivitesi karaciğer fonksiyonlarında prognozun belirlenmesinde önemlidir (74).

Bilirubin

Bilirubin karaciğer tarafından metabolize edilen organik bir anyondur. Serum bilirubin düzeyinin eritrositlerin hemolizi ve safra kanallarının obstrüksiyonu ile birlikte hepatosellüler hasar, açlık ve sıvı alımının kısıtlanması durumunda arttığı ve aynı zamanda ketozisin tanısında da önemli olduğu bildirilmiştir (98). Bilirubin hemoglobin, myogloblin, sitokromlar, katalaz ve peroksidaz içeren çeşitli hemoproteinlerin metabolizması sonucu üretilir. Hemoproteinlerden sentezlenen bilirubinin ortalama %80-85'i hemoglobinden kaynaklanır. Bu konjuge olmayan indirekt bilirubindir. İndirekt bilirubin albumin moleküllerine bağlanır ve kardiyosistem vasıtasıyla hepatositlere taşınır. Ruminantlarda karaciğer hasarında bilirubinin çoğu indirekt bilirubindir. Bir çalışmada ketozisli ineklerin total bilirubin konsantrasyonlarında artış olduğunu ve bu artışın plazma asetoasetat düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (29).

Tablo- 1 Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri

Parametre	Birim	Referans değerler
SDH	IU/L	4.3-15.3
GLDH	IU/L	0-31
GGT	IU/L	6.1-24
Alkalen Fosfataz	IU/L	29-99
Arginaz	IU/L	0-30
AST	IU/L	51-127
LDH	IU/L	695-1445
Kalsiyum	mg/dL	8.3-1.2
Total Bilirubin	mg/dL	0.01-0.5
Albumin	g/dL	3.0-3.5
Total Protein	g/dL	5.8-8.4
Total Globulin	g/dL	2.7-5.0
Alfaglobulin	g/dL	0.8-1.1
Betaglobulin	g/dL	1.1-1.5
Trigliserid	mg/dL	0-14
Glukoz	mg/dL	45-75
BHBA	mmol/L	0-1
Asetoasetik Asit	mmol/L	0- 0.1
Aseton	mmol/L	0-1.7
BUN	mg/dL	6- 27
NEFA Kuru Dönem	mmol/L	<0.3
NEFA Laktasyon Dmnemi	mmol/L	<0.6

Tanı

Tanıda yüksek süt verimli ineklerde vücut kondüsyonun da değişimler, süt veriminde azalma ve klinik bulgular göz önünde bulundurulur. Fakat ketozisin klinik formunda bulgular şüphelendirilirken subklinik formunda klinik bulgulara rastlanmadığından tanıya sadece klinik bulgularla gidilmesi zordur. Bu yüzden tanı için laboratuvar bulguları önemlidir. Özellikle kan, idrar ve sütte keton cisimciklerinin tayini klinik ketozis için ve subklinik ketozis içinde kandan BHBA bakılması tanı için önemlidir. Tanıda kandan

BHBA bakılması altın standart değerindedir. Ayrıca kan glukoz değerinin ölçülmesi ketozis tanısı için yıllardır kullanılmaktadır (100).

İdrarda ki keton cisimlerinin %78' i BHBA, % 20' si asetoasetik asit ve %2' si ise asetonur. Aseton dönüşümsüz bir reaksiyon ile asetoasitten oluşabilir (101). BHBA ve aseton arasında ise dönüşümlü bir reaksiyon vardır. İdrarda asetoasitik asit aramak için Gethardt, Lagal ve Rothera, aseton aramak için Legal, Rothera, Lieben, Lange ve BHBA aramak içinde Hart testlerinden yararlanılmaktadır. İdrarda aseton asetoasidik asite göre daha dayanıklıdır. Aseton deneyleri aynı zamanda asetoasitik asit için hassas olmaları ve bunların idrarda görülmelerinin klinik önemleri benzer olduğundan pratikte aseton deneyleri yapılmaktadır (102).

İdrar test çubukları ile keton cisimleri aranmasındaki prensip Legal testine dayanır. İdrar test çubuklarının bir kısmında aseton ve asetoasitik asit alkali ortamda, sodyum nitraprusit ve glisin ile açıktan koyuya doğru menekşe renk verir. (Combur, Rapignost) bazı test çubuklarında ise sodyum nitroferrisiyanür vardır ve sadece asetoasitik asit ile reaksiyon verir.(Multistix). Ketozisin tanısında pratikte en yaygın olarak kullanılan idrar striptleri, kısa sürede sonuç vermelerinin yanı sıra idrarda sadece asetat konsantrasyonunu yarı kalitatif olarak ölçmeleri, asetonla çok az reaksiyona girerken BHBA ile hiç reaksiyona girmemesi dezavantajdır (100). Bekletilen idrar numunelerinde asetonun mikrobiyal fermentasyonu sonucu parçalanabileceği unutulmamalıdır.

Ketozis şüphesine rağmen idrarda keton negatif olduğunda, BHBA için Hart testi yapılabilir (103). Bu testte önce ortamdaki aseton ve asetoasitik asit yıkılır. Daha sonra BHBA asetona çevrilir (103).

Rothera ayırıcı; 1 kısım sodyum nitroprusiat ile 99 kısım amonyum sülfattan oluşmaktadır. Bu karışımdan tüpe yaklaşık 1 gram kadar koyulur ve bunun üzerine 1cc amonyak ilave edilir üzerine 5 cc idrar koyulur ve hafifçe çalkalanır. 30 saniye beklenir. Erguvani renk görülmesi idrarda keton cisimlerinin varlığını tespit eder. Ve rengin koyuluk durumuna göre de keton cisimciklerinin miktarı hakkında bilgi edinilir (104). Sütte keton cisimciği bakılmak istenildiğinde ise hazırlanan Rothera ayırıcına 2 kısım sodyum nitroprusiat 98 kısım amonyum sülfat konularak hazırlanır (105).

Aseton test tabletleri ise beyaz bir kağıt parçası üzerine tablet koyulur ve üzerine bir damla idrar damlatılır. 30 saniye de tabletin rengi erguvani olur ise test pozitifdir. Bu tabletlerde 1 kısım sodyum nitroprusiat, 20 kısım amonyum sülfat ve 20 kısım anhire sodyum karbonat içermektedir (106).

Özetle ketozisin tanısında yüksek süt verimli ineklerde vücut kondüsyonunda azalma, süt veriminde düşüş gibi klinik bulgular ve bu bulguları destekleyen idrar, süt ve kan bulgularıyla beraber değerlendirilmesi büyük öneme sahiptir.

Ayrırcı Tanı

Klinik primer ketozisin karışabileceği birçok hastalık mevcuttur. Metabolizma hastalıklarından, karaciğer yağlanması, süt humması, Downer Cow Sendromu, Akut Hipokalsemi'yi sayabiliriz. Bunların dışında RPT, Abomazum Deplasmanları ve sinirsel ketozis ile karışabilecek Kuduz, Listeria, Hipomagnezemi, BSE ve Hepatik Ensefalopati'den bahsedebiliriz.

Karaciğer yağlanması, süt ineklerinin en önemli metabolizma hastalıklarından biridir (3, 107). Ketozis ve karaciğer yağlanmasının birçok benzerlik yönü bulunmaktadır. Karaciğer yağlanmasında da keton cisimcikleri oluşur. Doğumdan önce vücut kondüsyon skorunun $>3, 5$ olması ve doğumdan sonra $0,75$ 'den fazla kaybının görülmesi ve rutin ketozis sağaltımına yanıt vermemesi ile karaciğer yağlanmasından ayrılabilir (35, 83). Tanı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır (18).

Hipokalsemi tanısı klinik belirtiler ve kanın biyokimyasal muayenesine göre konur. Ancak, akut bir bozukluk olduğundan laboratuvar muayenelerine başvurmadan, klinik bulgulara göre tanı konulup sağaltıma geçilmelidir. Sağaltıma alınan cevap, çoğu zaman en iyi tanı yoludur (107, 108). Buna, sağaltımdan tanıya gitme de denir. Genel durumun bozulması ve komaya yol açan bazı hastalıklarla karışabilir. Bunlar içinde en önemlisi puerperal karaciğer komasıdır. Klinik bulgular çok benzer ve paranteral kalsiyum uygulamasına yanıt vermez. Ve bu hastalıkta sekonder ketozis oluşmaktadır. Hem sağaltıma cevap vermemesi hemde ketozis şekillenmesi ile ayrımı yapılabilir (109).

Downer cow sendromu hipokalsemi tedavisine rağmen sternal pozisyonda yatmaya devam eden inekler için kullanılan bir terimdir (110). Kalsiyum infüzyonunun ardından hayvanda hipokalsemik paresis belirtilerinin kaybolması, iştahın ve genel durumun düzelmesine rağmen kendini toparlayıp 24 saat içinde ayağa kalkamaz ise downer cow sendromun'dan şüphelenilmelidir (111, 112). Buradan yola çıkılarak rektal muayene sonuçları ile beraber genellikle doğum sonrası şekillenmesi, iştahın ve genel durumun iyi olması ve vücut kondüsyonunun belirgin bozulmaması, defekasyon ve ürinasyonun normal olması ile sekonder ketozis meydana gelen karaciğer yağlanmasından ayrılabilir (28, 35).

Retikuloperitonitis travmatika (RPT) sığırlarda yemlerle yutulan tel ve çivi gibi sivri ve delici yabancı cisimlerin retikulum duvarına batması ile oluşan bir hastalıktır (23, 113, 114). Retikuloperitonitis travmatikanın klinik bulguları yabancı cismin battığı organ veya organlara, batma derecesine, komplikasyonların gelişip gelişmediğine, oluşturduğu yangının şiddet ve sürecine bağlı olarak değişmektedir (115, 116). Hastalığın tanısında klinik muayene sonucu elde edilen bulgular ve ağrı deneylerinin pozitif sonuç vermesi önemli bir ipucudur. Hasta hayvandan kan örneği alınarak yapılan laboratuvar muayenesi sonucu lökositosis, nötrofili ve fizyolojik sola kayma, sedimentasyon hızında artış ve fibrinojende artış gözlenmektedir. Glutaraldehit Koagülasyon Testinin pozitif sonuç vermesi ve metal dedektörü ile yapılan muayenede yabancı cisim saptanması ve yapılan radyolojik muayene sonucu ile hastalığın tanısı konulmaktadır. Ağrı deneylerinin negatif olması, ateşin olmaması, laboratuvar bulgularının normal düzeyde olması ve idrar muayenesi sonucu keton cisimciklerine rastlanmaması sonucu primer ketozisten ayrılmaktadır (115).

Abomazum deplasmanı; karın boşluğunun ventral duvarı üzerinde ve median hattın hafif sağında yer alan abomazumun, anatomik pozisyonundan değişik derecelerde uzaklaşmasıdır (21, 117, 118). Abomazumun biriken sıvı ve gaz nedeniyle genişlemesi ve mekanik olarak normal pozisyonundan ayrılarak rumen ve sol lateral abdominal duvar arasında yer alması durumuna abomasumun sola deplasmanı (LDA) adı verilir (119). Abomasum'un dilatasyonu ile birlikte sağa doğru yer değiştirmesi ve organın karın duvarı ile ince bağırsaklar arasında değişik derecelerde yer alması durumuna ise abomasumun sağa deplasmanı (RDA) denilir (21, 118, 120). Abomasum deplasmanlarının tanısı klinik, laboratuvar, ultrasonografik muayene ve deneysel laparotomiye dayanmaktadır (121, 122). Anoreksi, kilo kaybı, süt veriminde hızlı düşüş, ruminal hipofonksiyon, dışkılamanın durması veya azalması yanında sağ ya da sol açıklık çukurluğunda izlenen asimetri belirlenebilecek subjektif bulgulardır. Oskültasyon ve osküloperküsyon abomasumun sola deplasmanlarında 11, 12 ve 13. kostalar düzeyinde interkostal aralıkta yapılırken, sağa deplasmanlarda hayvanın sağ tarafında aynı bölgede uygulanır. Abomasum deplasmanlarında ilgili bölgenin oskültasyonunda metalik bir çınlama sesi, osküloperküsyon da ise tipik bir "ping" sesi duyulur (122, 123). İşte bu metalik ses olan 'ping' sesinin tespiti ile ketozis olgularından ayrımı yapılabilmektedir.

Ketozis hastalığının sinirsel formu ile karışabilecek benzer bulgular ile seyreden kuduz, listeria, Bovine spongiform encephalopathy (BSE), hipomagnezemi ve hepatic ensefalopati'den bahsedebiliriz.

Sığırlarda kuduz hastalığı başta karnivorlar olmak üzere bütün sıcak kanlı hayvanlarda ensefalomyelitis meydana getiren viral bir hastalıktır. Virüs kuduz bir hayvanın ısırması ile bulaşmaktadır (35). Başlangıçta kas titremeleri, çevreye karşı normal olmayan davranışlar ve sinirli, gergin görünüş dikkati çekmektedir. Hiçbir neden olmadan böğürürler. Ses ve harekete karşı duyarlılık artışı mevcuttur. Hayvan huzursuzdur sık sık yer değiştirmek ister ve iştahta azalma mevcut olup gıda niteliği olmayanları yeme isteği gelişmektedir. Bu tür bulgular ile ketozis'in sinirsel formu ile karışabilmektedir. Bunun ayrımını yapabilmek için hastalanan hayvanın herhangi bir yerinde ısırık yarası olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ketozis de nöbet tarzı bulgular görülmesi, felçlerin görülmemesi ve idrar muayenesinde keton cisimciklerine rastlanılmaması ile ayrımı yapılabilmektedir. Kuduz'un kesin tanısı ise beyin histopatolojisinde negri cisimciklerinin görülmesi, floresan antikor ve fare deneyi ile yapılmasıyla konulmaktadır (35).

Listeriozis, insan ve hayvanlarda meningoensefalitis, abortus, septisemi, keratokonjunktivitis ve sığırlarda mastitis ile karakterize zoonotik, bakteriyel, infeksiyöz bir hastalıktır (124). *L. monocytogenes*'in genç sığırlarda septisemi, erginlerde meningoensefalitislere, sporadik olarak mastitislere neden olduğu bilinmektedir. Amaç dışı hareketler ve kendi etrafında dönme hareketi yapar. Baş yukarı kalkıktır ve yüzde tek taraflı felç şekillenmektedir. Baş veya bir kulağı bir tarafa doğru eğilmesi görülmektedir. Hastalanan hayvanlarda inkordinasyon ve sürünün gerisinde kalması dikkat çekmektedir. Yüksek ateşi başın ve kulağın bir tarafa doğru eğik olması ve idrar muayenesinde keton cisimciklerinin görülmemesi ile ketozis'in sinirsel formundan ayrımı yapılabilmektedir. Listeriosis'in kesin tanısı etken izolasyonu ve serolojik muayene ile yapılabilmektedir (35).

Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE), sığırlarda görülen kronik seyirli, Merkezi Sinir Sistemi'ni (MSS) etkileyen, progresif nörodejeneratif (süngerimsi beyin) etkili ve ölümlü sonuçlanan bir hastalık olup, "Deli dana hastalığı" (Mad Cow Disease) olarak da isimlendirilmektedir (125, 126). BSE sığırların kronik seyirli bir hastalığı olup, inkubasyon süresi 2-11 yıl arasında değişmektedir (125, 127, 128). Hastalığın seyrinin uzun olması, idrar ve sütte keton cisimciklerine rastlanılmaması ile ketozis'in sinirsel formundan ayrımı yapılabilmektedir. Hastalığın kesin tanısı klinik bulguların tanınmasına ve MSS'nin histolojik muayenesi ile tanımlanması esasına dayanır. Teşhis içeriğindeki modifiye PrP'lerin elektron mikroskop, biyokimyasal ya da immunolojik olarak saptanmasıyla da konulabilir (129).

Magnezyum (Mg) hayvan türlerinde önemli metabolik olaylarda görev yapan bir katyondur. Magnezyum metabolizması ile ilgili en önemli bozukluklar daha çok sığır ve

koyunlarda eksikliğine bağlı olarak meydana gelen hipomagnezemik tetanilerdir. Ketozis de hiperestesi, özellikle göz kapakları ve scapula bölgesinde titremeler olmaması, tetanik konvulsiyonların gözlenmemesi ile hipomagnezemi'den ayrılmaktadır (27).

Ketozis'in sinirsel formundaki anormal hareketlerin ve konvulziyonların akut kurşun zehirlenmesi, hepatik ensefalopati, CCN ve meningitis gibi hastalıklardan ayırt edilmesi gerektiği ve bu formda genellikle ölüm görülmediği ve karışabileceği hastalıklara göre sağaltımın mümkün olduğu belirtilmektedir (23). Bununla birlikte, ketozisin her iki formunda da kesin tanısı için idrar, süt veya kan keton konsantrasyonlarının herhangi birinin belirlenmesi gerektiği bildirilmiştir (23, 27).

Sağaltım

Ketozis'in sağaltımında çok yönlü sağaltım uygulamaları gerekmektedir. Kan glukoz seviyesini artırmak ve rezervleri takviye etmek için % 20' lik glukoz solusyonları verilebilir. Rumende propionat sentezini artırmak ve sinirsel bulgu gösteren hastalarda semptomları yatıştırmak için kloral hidrat sulandırılıp rumen içine sonda ile verilebilir. Sodyum propionat veya kalsiyum propionat, propylen glycol de rumende propionat sentezini arttırmak için verilebilmektedir. Rumen mikroflorasının aktivitesini yükseltmek ve hayvanın beslenmesine katkıda olmak için rumen içine taze rumen içeriği verilebilir. Glikoneogenetik aktiviteyi düzenlemek amacı ile kortikosteroid hormon enjeksiyonu yapılabilir. Sekonder enfeksiyonlara karşı antibiyotik kullanılabilir. Karaciğeri korumak amacı ile günde 5 gram methionin uygulanabilir. Keton cisimlerinin yanmasını sağlamak için hayvan ahırda serbest bırakılabilir. Enerji kaybını azaltmak için bir süre sağıma ara verilebilmektedir (23, 27).

Karaciğer yağlanması

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ dejenerasyonu ile seyreden bir bozukluktur ve vücut depo yağlarının aşırı mobilize olarak karaciğer hücrelerinde gereğinden fazla miktarda birikimine karaciğer yağlanması denir. Karaciğerde biriken aşırı lipid oksidasyona uğrayarak Triasilgliserol (TAG) dönüşür ve depolanır (1, 2). Karaciğere gelen esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) miktarının artması ve trigliseritlerin (TG) çok düşük dansiteli lipoproteinlere (VLDL) sentezinin yavaşlaması sonucunda da karaciğer yağlanması meydana gelmektedir (18, 130). Karaciğer yağlanmasının oluşumundaki en önemli neden laktasyon döneminde artan enerji ihtiyacının alınan besinlerle

karşılanamamasıdır (6). Kan NEFA konsantrasyonunun doğuma yakın dönemde artışı; günlük yem tüketiminde azalmaya, doğum sonrası artışı ise hormonal denge ve laktogenezis için adipoz dokudan şekillenecek yağ mobilizasyonuna bağlıdır (83). NEFA mobilizasyonu, periparturient dönem enfeksiyon insidansını da artırır.

Önceleri karaciğer yağlanması sadece, doğum sonrası vücutta şekillenen metabolik değişimlerin sonucuna bağlı gelişen bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Ancak karaciğerdeki TG konsantrasyonu doğum öncesi 17. günden başlamak üzere doğuma kadar geçen sürede yaklaşık 4-5 kat artış göstermekte, doğum sonrası ise ani artışlar gözlenmemektedir. Karaciğer yağlanması günümüzde, bir periparturient dönem hastalığı olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla doğum öncesi 8 hafta ile doğum sonrası 12. hafta arasını kapsayan geniş bir aralıkta incelenmektedir (6). Laktasyon öncesi enerji değeri düşük maddeler içeren besinler günlük ihtiyacı karşılamada yeterli olurken, laktasyonun ilk haftalarından itibaren artan süt verimi nedeniyle ortaya çıkan aşırı enerji açığını kapatmak için, vücut dokularında depolanmış ve yeniden kullanılabilen karbonhidrat ve yağlar başlıca alternatif enerji kaynakları olarak kullanılır. Bu nedenle, inekleri karaciğer yağlanmasından korumak amacıyla uygulanacak işlemlere doğum öncesi dönemde başlanılmalıdır (81).

Karaciğer negatif enerji dengesi oluşumu esnasında, yağ ve yağ kökenli enerji kaynaklarının metabolizmasında önemli rol oynar. Negatif enerji dengesi durumunda, adipoz dokudan aşırı miktarda NEFA salgılanır. Kan dolaşımında bulunan NEFA birçok doku tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmasına karşın büyük çoğunluğu karaciğer tarafından tutulur (131). Bu nedenle karaciğer, kan NEFA konsantrasyonunu ve negatif enerji dengesi oluştuğunda enerji kontrolünü düzenleyen temel organdır. Yüksek NEFA alımına bağlı gelişen mitokondriyal beta oksidasyon ve ketogenezis, hücresel ATP ihtiyacı ile ilişkilidir (15).

Karaciğer yağlanması'nın tanısında karaciğer Triasilgliserol veya total lipid miktarının ölçümü ve karaciğerden alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesi altın standarttır (132). Genellikle kesin tanı; biyopsi örneğinde veya Triasilgliserol konsantrasyonunun ölçülmesi ile konulur. Karaciğer yağlanması, karaciğerin içerdiği Triasilgliserol konsantrasyonuna göre; normal, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (133).

Doğum sonrası süt ineklerinde şiddetli karaciğer yağlanması görülme sıklığı %5-10 iken, hafif ve orta dereceli yağlanma sıklığı %30-40'dır. Bu durum, süt ineklerinde %50'ye varan oranda enfeksiyöz, metabolik ve reproduktif problemler için predispozisyon yaratır.

Bu nedenle karaciğer yağlanması'da sağaltım ve korunma, süt sığırcılığı açısından çok büyük ekonomik öneme sahiptir (7).

Geçiş Döneminde Görülen Diğer Önemli Hastalıklar

Abomazum Deplasmanları

Abomazum deplasmanı, karın boşluğunun tabanında yer alan abomazumun gaz ve sıvı ile dolarak, sola ve yukarı (LDA) ya da sağa ve yukarı (RDA) yönde yer değiştirmesi ile karakterize durumunu tanımlar (134, 135). Abomazum deplasmanlarının gelişmesi için en riskli zaman aralığı, doğumdan önceki 3 hafta ile doğumdan sonraki ilk dört hafta arasındadır. Abomazum deplasmanlarının yaklaşık %80'i doğumu takiben ilk bir ay içerisinde meydana gelmektedir. Bununla birlikte herhangi bir zamanda da gelişebilir. LDA vakalarına, RDA ve torsiyon vakalarına göre daha sık rastlanır (136). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte (137) multifaktoriyel bir hastalıktır. Periparturient dönem karaciğer yağlanması ile yakın ilişkili olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (138- 140).

Hipokalsemi

Hipokalsemi, laktasyonun başlangıcında vücuttaki iyonize Ca düzeyinin aniden düşmesi sonucunda kas spazmları, kısmi felç, şuur kaybı, koma ve ölüm gibi belirtilerle ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Hipokalsemi çok doğum yapmış ve yüksek süt verimli hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir (137). Hipokalsemili hayvanlarda kortizol konsantrasyonu artmakta, bu artış immun sistemi baskılamaktadır. Hipokalsemi, uterus kaslarının tonusunu azaltarak RS'a, hayvan ayağa kalkamadığı için meme başlarının zeminle temasına ve meme başı sfinkter kaslarının tam büzülmesini engelleyerek mastitise yol açabilmektedir. Hipokalsemide uterus kaslarının tonusundaki azalmaya bağlı olarak uterus prolapsusu oluşabilmektedir (3). Hipokalsemi yem tüketiminde azalmaya sebep olmaktadır. Yem tüketimindeki azalma, rumendeki fiziki doluluğu azaltmaktadır. Rumendeki katı kitlenin yüksekliğinin azalması UYA'nin abomazuma geçişini teşvik etmekte ve abomazuma ulaşan UYA abomazumdaki kontraktiletiyi azaltmaktadır. Bu olaylar inekleri abomazum deplasmanına dispoze etmektedir (3). Yem tüketimindeki azalma negatif enerji dengesini şiddetlendirerek hayvanı yağlı karaciğer ve ketozise yatkın hale getirmektedir. Ayrıca hipokalsemi insülin sekresyonunu azaltmaktadır. Bu durum

dokuların glikoz tüketimini baskılamaktadır. Azalan glikoz tüketimi lipid mobilizasyonunu hızlandırarak ketozis riskini artırmaktadır.

Retensiyo Sekundinarum ve Metritis

Retensiyo sekundinarum; plesantanın (yavru zarlarının) doğumdan sonraki 12-24 saat içinde uterustan atılamamasıdır. Metritis, uterustaki yangı veya enfeksiyondur. Retensiyo sekundinarum; dolaylı olarak metritis ve ovarium kisti oluşumu ile süt verimi düşüklüğüne sebep olmaktadır. Düvelerde güç doğum, RS ve metritis görülme riskini 3-4 kat artırmaktadır. İkiz doğum, kuru dönemin kısa sürmesi, çeşitli stresler, hipokalsemi, toksinler, mikotoksinler, nitratlar, PGF 2α salınımının çok düşük olması, doğumdan hemen sonra steroid, hipofiz ve adrenal hormon konsantrasyonundaki anormallikler, doğuma yakın dönemlerde immun sistemin baskılanması RS insidensini artırmaktadır. Retensiyo sekundinarum ve metritis ile beslenme arasındaki ilişkiler özellikle doğumdan 6-8 hafta önceki dönemle ilişkilidir (23).

Adiponektin

Adiponektin'in Biyolojik Özellikleri

Yağ dokusu, yağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Yağ doku, hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Yağ dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (141). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin, resistin, tümör nekroz faktör(TNF- α), adiponektin, adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiyotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostaglandin I $_2$ (PG I $_2$), prostaglandin F 2α (PG F 2α), gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (142).

Adiponektin, plazma proteinin %0,01'ini oluşturan, 1995-1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunmuş olup ve bu nedenle de farklı adlandırılmış olan bir proteindir. Adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “ adipose most abundant gene transcript 1 (apM1) ”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30) ”, adipoQ ve

“gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28) ”. Bilinen adipositokinlerin içerisinde adiponektin, dolaşımında en yüksek konsantrasyonda olmaktadır. Yapısal olarak kompleman 1q ailesine aittir ve sitokinlerin TNF- α ailesinin de yapısal homologudur (143- 146). Primer olarak adipositler tarafından salgılanmaktadır (145).

Plazma adiponektini tam- boy (full- lenght) ya da küçük fragman yani globüler adiponektin şeklinde bulunabilir. Buna rağmen plazmadaki adiponektinin neredeyse tamamı tam-boy formundadır (145). Çalışmalarda hem insanlarda hem de farelerde trimerler, heksamerler veyüksek molekül ağırlıklı multimerleri tanımlanmıştır. Trimer ya da düşük molekül ağırlıklı adiponektin, multimerik adiponektinin temel birimidir. Ayrıca, bir heksamer olan orta molekül ağırlıklı adiponektin ve yine heksamer olan ve orta molekül ağırlıklı adiponektinden oluşan yüksek molekül ağırlıklı adiponektin de mevcuttur (147).

Adiponektinin farklı üniteleri farklı yollarını aktive eder ve farklı işlevlere sahiptir. Waki ve arkadaşları hepatositlerde protein kinazı aktive ettiğini bildirmişlerdir (147). Başka araştırmacılar ise düşük molekül ağırlıklı adiponektinin kas dokularında protein kinaz yollarını ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ve orta molekül ağırlıklı adiponektinin nükleer faktör yollarını aktive ettiğini söylemektedirler (146, 148). Sadece yüksek molekül ağırlıklı adiponektin endotelial hücre apoptozunu baskılar (149). Bu form yine farede kan glukoz düzeylerinde düşmeye neden olan en aktif formdur. Yine bu formun total adiponektine oranının, insan ve rodentlerde insülin sensitivitesini yansıttığı da öne sürülmüştür (150).

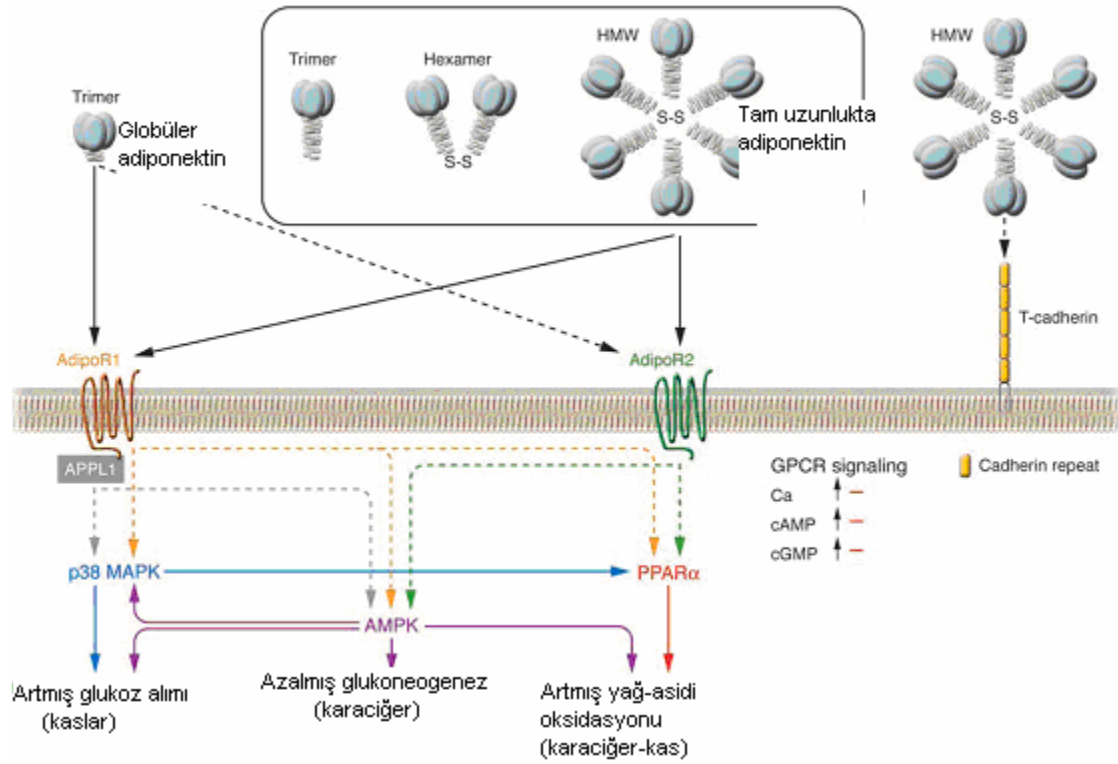
Adiponektinin farklı formları, farklı reseptörler üzerinden değişik şekillerde etki etmektedir. Adiponektin reseptörleri iskelet kasında, karaciğerde ve yakın zamanda da farelerin beyin endotelinde saptanmıştır. Bunlardan birincisi olan AdipoR1 iskelet kasında bolca bulunur ve globüler adiponektin için yüksek afiniteli bir reseptördür. AdipoR2 reseptörü ise karaciğerde bolca bulunur, tam-boy adiponektin ve globüler adiponektin için orta derecede afiniteye sahiptir (145, 151).

AdipoR1 ve AdipoR2 açlık sonrası ya da hipoinsülinemik hale getirilen farede karaciğer ve iskelet kasında artar. Yemek sonrası veya insülin tedavisi sonrasında tokluk düzeyine döner. Yani, insülin AdipoR1/R2 düzeylerini negatif olarak düzenler. Ayrıca obezite de AdipoR1/R2 düzeylerini düşürür ve bu da adiponektin hiposensitivitesine ve insülin direncine neden olur (145).

Adiponektinin Karaciğer ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri

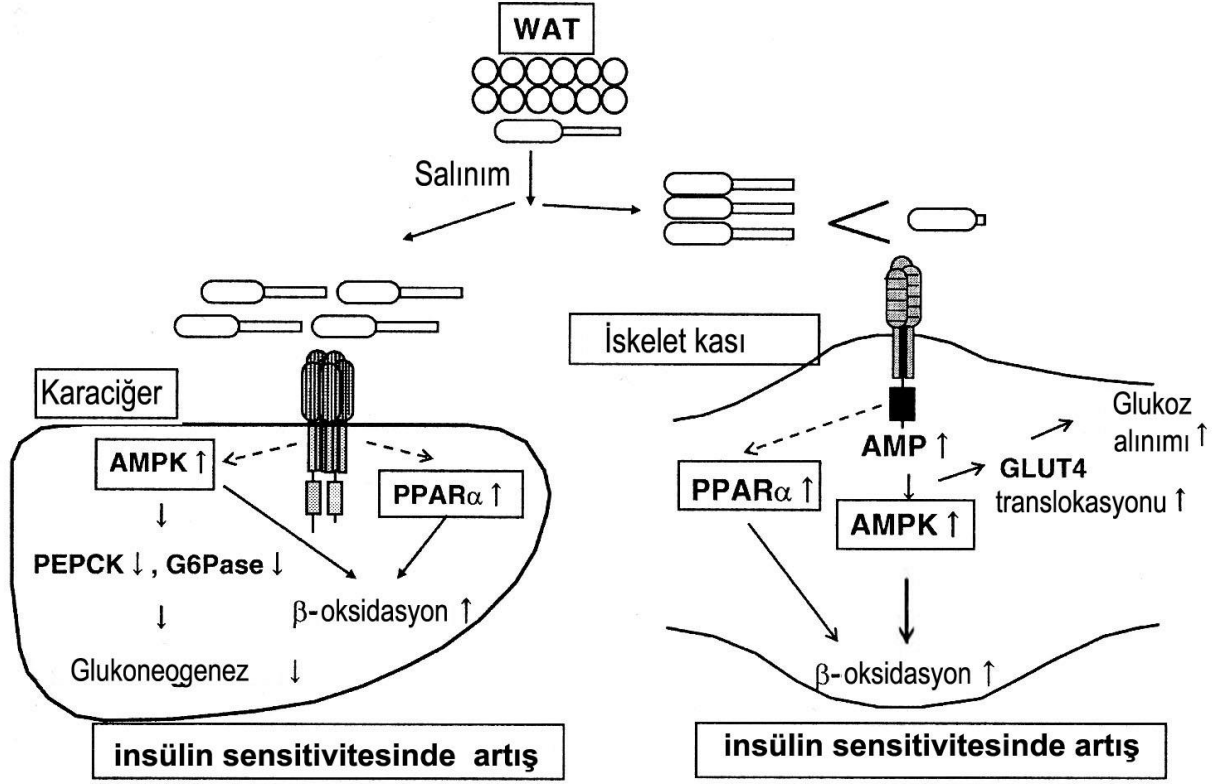
İnsan ve farelerde adiponektinin karaciğer ve kas dokusu üzerine etkileri çalışılmıştır ancak diğer hayvanlarda ve ineklerde daha tam olarak anlaşılamamıştır (145). Farelerde akut artış hepatik glukoneogenetik enzim ekspresyonunu ve endojen glukoz üretim hızını azaltarak bazal glukoz düzeylerinde geçici düşme yapmıştır. Proteolitik olarak parçalanmış adiponektin ürünü, kasta yağ asit oksidasyonunu arttırarak, plazma glukoz düzeylerini düşürmüş ve farelerde kilo kaybına neden olmuştur (144, 145).

Adiponektinin insulin direnci üzerine olan kronik etkileride incelenmiştir. Farklı yapıdaki adiponektin moleküllerinin farklı mekanizmalarla insulin sensitivitesine etki ettikleri saptanmıştır. Tam- uzunluktaki adiponektin karaciğerde AMP- aktive protein kinazın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu uyarırken, globüler adiponektin bunu hem karaciğer hem de kasta yapmaktadır (145). Böylece, adiponektin Adenozin monofosfat(AMP)-kinazı aktive ederek glukoz metabolizmasını ve insulin sensitivitesini direk olarak düzenlemektedir. Buradan çıkarılacak diğer bir sonuçta adiponektinin karaciğer ve kasta 2 farklı reseptörü olduğudur. Lodish ve arkadaşları da adiponektinin globüler kısmının, AMP- kinaz aktivasyonu ve asetil- koenzim A karboksilaz inhibisyonu yaparak kasta yağ oksidasyonunu ve glukoz transportunu arttırdıklarını göstermişlerdir (152). Adiponektin ayrıca yağ-asidi yakarak enerji harcanmasını peroksidaz proliferasyon aktivasyon reseptörü (PPAR α) aktivasyonu ile arttırmaktadır, böylece karaciğer ve iskelet kasında trigliserid içeriği azalmakta ve in vivo insulin sensitivitesi artmaktadır (145, 152). Adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) yaygın olarak iskelet kasında, adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) ise karaciğerde yaygın olarak eksprese olmaktadır (145). AdipoR1 ve AdipoR2 integral membran proteinleridir, G-proteinle eşleşmiş reseptörlerin tersine N- terminal kısmı hücre içinde ve C-terminal kısmı hücre dışındadır. Globüler ve tam- uzunluktaki adiponektin, AdipoR1/ R2,'e bağlanır ve AMP- kinazı, PPAR α ligand aktivitesini, yağ asit oksidasyonunu, ve glukoz alımını şekil- 8' de gösterildiği gibi arttırır (153).



Şekil- 8 Adiponektin Reseptör Sinyal Yolağı

AdipoR1' in N- terminal sitoplazmik kısmı APPL (plekstrin bulunan adaptör protein kısım, fosfotirozin- bağlayıcı kısım ve lösin fermuar motif) ile etkileşir (154). APPL' nin AdipoR1 ile etkileşimi adiponektinin AdipoR1' in C- terminal kısmına bağlanması ile uyarılır. Bu etkileşim adiponektin sinyalizasyonunda ve adiponektin-aracılı lipid oksidasyonu ve glukoz alımında önemli rol oynar.



Şekil- 9 Karaciğerde ve kasta adiponektinin insülin sensitivitesine etki metabolizması

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Canlı Hayvan Materyali

Çalışmanın materyalini 1000 başlık süt sığırı işletmesine ait 15 adet klinik ketozis ve 15 adet subklinik ketozis ve 15 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 45 adet laktasyonun ilk döneminde bulunan 3-6 yaş aralığındaki Holstein ırkı inekler oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hayvanların hepsi aynı barınma ortamında ve aynı rasyon ile beslenmiştir ve çalışmaya dahil olan hayvanların klinik muayeneleri (beden sıcaklığı, pulzasyon ve respirasyon sayısı, lenf nodülleri, tracheal palpasyon, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu) ayrıntılı olarak muayene edilmiştir. Olası sekonder ketozis'e yol açan hastalıklar (abomasun deplasmanları, RPT, mastitis, metritis, retensio sekundarium) çalışma kapsamına alınmamıştır. Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Hadyek) tarafından onaylanmıştır (karar no:2011-11/04).

Çalışma Kapsamına Alınan Hayvanların Seçim Kriterleri ve Tanının Kesinleştirilmesi

Klinik Ketozisli Hayvanların Belirlenmesi

Doğumu takiben süt veriminde ani düşüş meydana gelen, iştahsızlık şikayeti belirtilen hayvanların klinik muayenelerini takiben kan örneklerinden BHBA bakılmıştır ve idrar da ketonüri ve kan glikozuna bakılmasına takiben değerlendirilmiştir. İdrarda pozitif ketonüri, serum BHBA düzeyi $1,4 \text{ mmol/l} \leq$ olan hayvanlar klinik ketozis olarak değerlendirilmiştir.

Subklinik Ketozisli Hayvanlar Belirlenmesi

Doğuma takiben beklenen süt pikine ve verimine ulaşmayan, kondüsyon kaybı yaşayan inekler subklinik ketozis için ön değerlendirmeye alınmıştır. Belirlenen ineklerde idrarda ketonüri olmayan ve kan BHBA düzeyi $1,0 \leq 1,4 \text{ mmol/L}$ arası olanlar subklinik ketozisli gruba dahil edilmiştir. Klinik ketozisli hayvanların seçim kriterlerinde olduğu gibi subklinik ketozisli hayvanların belirlenmesinde de sekonder ketozise yol açabilecek bir hastalığa sahip olan ineklerde bu gruba dahil edilmemiştir.

Sağlıklı Hayvanların Belirlenmesi (Kontrol Grubu)

İştah ve verim kaybı olmayan belirgin kondüsyon kaybı yaşamamış, rutin klinik muayeneleri (beden sıcaklığı, pulzasyon ve respirasyon sayısı, lenf nodülleri, trakheal palpasyon, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu) sonuçları normal olan hayvanlar klinik olarak belirlenmiştir. Takiben bu hayvanlarda BHBA değerleri 1,0 mmol/L'nin altında olanlar kontrol grubuna dahil edilmişlerdir. Topallık, metritis, mastitis, abomazal deplasmanlar, pnömöni gibi hastalığa sahip olan hayvanlar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Numunelerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Her hayvanın klinik muayeneleri yapıldıktan sonra yemleme öncesi NEFA kan örnekleri ve yemleme sonrası 4- 6 saatte BHBA için steril ve tek kullanımlık iğneler ile vena jugularis' ten usulüne uygun olarak serumluk tüplere alınmıştır. Serumluk tüpe alınan kan örnekleri ivedi olarak 1000 d/d 15 dk santrifuj edilip serum örnekleri çıkarılarak - 20 °C' de analiz zamanına kadar muhafaza edilmiştir.

Serum Biyokimyasal Parametreler

Serum örneklerinden biyokimyasal analizler özel bir laboratuarda otomatik analiz cihazı (Roche Cobas İntegra 400 Chemistry Anayzer) kullanılarak Tablo- 3' de belirtilen serum biyokimyasal parametreler elde edilmiştir.

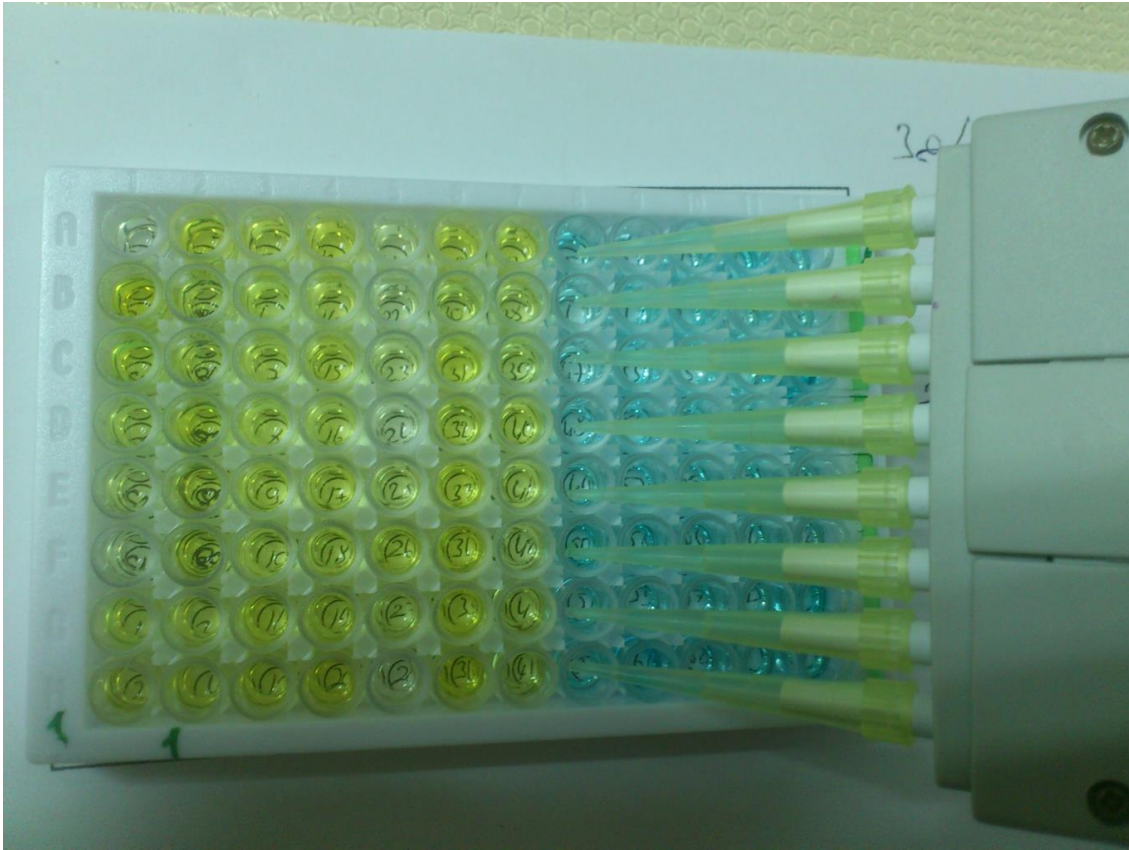
BHBA, NEFA ve Adiponektin'in ölçümü

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür (şekil- 10). NEFA düzeyleri (Bovine Non- Esterified fatty acids (NEFA) ELISA Kit Kat. No: CK- E90284, Eastbiopharm, China), BHBA düzeyleri (Bovine Beta- Hydroxybutyric Acids (β - OHB) ELISA Kit Kat. No: CK- E90438, Eastbiopharm, China) ve Adiponektin düzeyleri (Bovine adiponektin (ADP) ELISA Kit kat. No: E90440, Eastbiopharm, China) her testin prosedürü uygulanarak ölçülmüştür.

Bovine Adiponektin ELISA test prensibi:

Bu test kan numunelerinde Bovine Adiponektin (ADP)'in seviyesini belirleyen çift antikorlu sandviç ELISA prensibine dayanmaktadır. Bovine adiponektin monoklonal antikor ile önceden kaplanmış kuyucuklara monoklonal antikorlu enzim ve adiponektin

eklenir, inkübasyona bırakılır ve sonra biotinle işaretlenmiş adiponektin antikorları eklenir ve Streptavidin-HRP ile bir immun kompleks oluşturulur. Daha sonra tekrar inkübasyona tutularak bağlanmamış olan enzimleri kuyucuklardan çıkarmak için yıkama işlemi yapılır. Bundan sonra Chromogen A ve B solüsyonları eklenerek kuyucuk içindeki sıvının rengi maviye değişir ve asitin eklenmesiyle bu renk maviden sarıya döner (şekil- 10). Oluşan bu rengin berraklığı ve konsantrasyonu numunedeki Bovine adiponektinin içeriğini pozitif olarak karşılaştırır. Bu şekilde bilinmeyen numunelerdeki Bovine adiponektin konsantrasyonunun belirlenebildiği bir standart eğrinin oluşturulması mümkündür.



Şekil- 10 ELISA yönteminin yapılışı

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki tüm parametrik değerler Sigmaplot programında, One Way Analysis of Variance testi ve Pearson Korrelasyon testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Klinik Muayene

Klinik Ketozisli Hayvanların Bulguları

Çalışma kapsamında değerlendirilen Klinik ketozisli hayvanların beden sıcaklığı ortalama $38,03 \pm 0,3$ °C, kalp frekansı ortalama $72,2 \pm 1,1$ / dk, solunum sayıları ortalama $20,4 \pm 0,7$ / dk olarak belirlenmiştir. Klinik ketozisli grubu oluşturan hayvanların beden ısıları, kalp frekansı ve solunum sayılarının da subklinik ve kontrol gruplarına göre Tablo- 2' de belirtildiği gibi istatistiksel bir önem bulunmamıştır. Mukozal membran, konjunktiva muayeneleri ve lenf nodüllerinin muayeneleri sonucunda ve yapılan öksürük muayeneleri, akciğerlerin oskültasyonu ve perküsyonunda herhangi bir anormalliğe rastlanılmamıştır.

Subklinik Ketozisli Hayvanların Bulguları

Çalışmanın bu grubunda yer alan hayvanların beden sıcaklığı ortalama $38,1 \pm 0,4$ °C, kalp frekansı ortalama $68,6 \pm 1,1$ / dk, solunum sayıları ortalama $21,8 \pm 0,2$ / dk olarak belirlenmiştir. Subklinik klinik ketozisli grubu oluşturan hayvanların beden ısıları, kalp frekansı ve solunum sayılarının da klinik ve kontrol gruplarına göre Tablo- 2' de belirtildiği gibi istatistiksel bir önem bulunmamıştır. Mukozal membran, konjunktiva muayeneleri ve lenf nodüllerinin muayeneleri sonucunda ve yapılan öksürük muayeneleri, akciğerlerin oskültasyonu ve perküsyonunda herhangi bir anormalliğe rastlanılmamıştır.

Sağlıklı Hayvanların Bulguları

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan sağlıklı hayvanların yapılan rutin klinik muayene sonucunda beden sıcaklığı ortalama $38,09 \pm 0,7$ °C, kalp frekansı ortalama $70,5 \pm 0,8$ / dk, solunum sayıları ortalama $22,4 \pm 0,8$ / dk olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan hayvanların beden ısıları, kalp frekansı ve solunum sayıları da klinik ve subklinik ketozisli hayvanların oluşturduğu gruplarına göre Tablo- 2' de belirtildiği gibi istatistiksel bir önem bulunmamıştır. Mukozal membran, konjunktiva muayeneleri ve lenf nodüllerinin muayeneleri sonucunda ve yapılan öksürük muayeneleri, akciğerlerin oskültasyonu ve perküsyonda herhangi bir anormalliğe rastlanılmamıştır.

Tablo- 2 Çalışma kapsamına alınan hayvanların ortalama klinik muayene değerleri

Parametre	Klinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± Standart Hata)	Subklinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± standart hata)	Kontrol Grubu n:15 (Ortalama± standart hata)	Referans Aralıkları
Beden sıcaklığı	38,08± 0,3 ^a	38,0± 0,4 ^a	38,09± 0,7 ^a	37,5- 38,5°C
Kalp Frekansı	72,2± 1,1 ^a	68,6± 1,1 ^a	70,5± 0,8 ^a	36- 80/ dk,
Solunum Sayısı	20,4± 0,7 ^a	21,8± 0,2 ^a	22,04± 0,8 ^a	10- 30/ dk

^a: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur.

Serum Biyokimyasal Parametreler

Yapılan serum biyokimyasal analizler sonucu Tablo- 3' de görüldüğü gibi glukoz konsantrasyonu klinik ketozisli hayvanlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ($p<0,001$) daha düşük olduğu belirlenmiş olup, subklinik ketozisli hayvanların oluşturduğu grupla karşılaştırıldığı zaman ise glukoz konsantrasyonunun klinik ketozisli hayvanlarda daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel önem bulunmamaktadır. Benzer şekilde subklinik ketozisli hayvanların kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Çalışma kapsamında değerlendirilen albumin konsantrasyonunda gruplar arasında herhangi bir istatistiksel önem saptanmamıştır. Serum GGT enzimi değerlendirilmesinde benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel önem görülmemesine rağmen kontrol grubuna göre klinik ketozis ve subklinik ketozis gruplarını oluşturan hayvanlardan GGT konsantrasyonu yüksek olduğu belirlenmiştir. Tablo- 3' de görüldüğü gibi serum kalsiyum değerlendirilmesinde klinik ketozisli hayvanların kontrol grubuna göre daha düşük olduğu istatistiksel olarak ($p< 0,001$) saptanmıştır. Benzer şekilde subklinik ketozisli hayvanların kontrol grubu karşılaştırılmasında kalsiyum düzeyinin subklinik ketozisli hayvanlarda daha düşüktür ($p<0,001$). Klinik ketozis ve subklinik ketozisli hayvanların serum kalsiyum düzeyinde istatistiksel önem olmamasına rağmen klinik ketozisli hayvanlarda serum kalsiyum düzeyi daha düşüktür. Çalışmada serum fosfor konsantrasyonunda gruplar arasında istatistiksel önem saptanmamıştır. Benzer

şekilde her üç grupta BUN düzeyleri arasında tablo- 3' de belirtildiği gibi istatistiksel önem saptanmamıştır.

Tablo- 3 Çalışma kapsamına alınan hayvanların ortalama serum biyokimyasal değerleri

Parametre	Klinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± standart hata)	Subklinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± standart hata)	Kontrol Grubu n:15 (Ortalama± standart hata)	Referans Aralıkları
Glukoz (mg/ dL)	47,7± 1,9 ^A	52,9± 1,7 ^A	68,9± 2,5 ^B	45-75
Albumin (g/ dL)	3,3± 0,09 ^A	3,3± 0,1 ^A	3,2± 0,1 ^A	3,0-3,5
GGT (IU/ L)	23,3± 2,3 ^A	24,4± 2,2 ^A	19,9±1,3 ^A	6,1-24
Kalsiyum (mg/ dL)	8,7± 0,2 ^A	9,0± 0,1 ^A	9,8± 0,1 ^B	8,3-1,2
Fosfor (mg/ dL)	6,2± 0,3 ^A	6,1± 0,1 ^A	6,1± 0,1 ^A	4,5- 6,5
BUN (mg/ dL)	11,6± 0,8 ^A	11,5± 0,8 ^A	13,5± 0,8 ^A	6- 27

^{A, B}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır (p< 0,001)

^A: Aynı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem yoktur.

BHBA, NEFA ve Adiponektin Değerlerinin Bulguları

Yapılan ELISA analizleri sonucu Tablo- 4' de belirtildiği gibi klinik ketozisli hayvanların subklinik ketozis ve kontrol grubunu oluşturan hayvanlarla BHBA' nın karşılaştırılmasında, klinik ketozisli hayvanların değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p< 0,001). Subklinik ketozis grubunu oluşturan hayvanların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında da BHBA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (p< 0,01). Çalışma kapsamında değerlendirilen NEFA konsantrasyonları, gerek klinik ketozis gerek subklinik ketozis ve kontrol grubunu oluşturan hayvanlarda normal referans değerler arasında olmasına rağmen, klinik ketozisli hayvanların diğer gruplardaki hayvanlarla arasında

istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı şekilde subklinik ketozisli hayvanları oluşturan grubun kontrol grubu ile benzer bulgu elde edilmiştir ($p < 0,001$). Çalışmada diğer önemli parametre olan serum adiponektin düzeyi değerlendirildiği zaman, adiponektinin klinik ketozisli hayvanların subklinik ketozis ve kontrol grubunu oluşturan hayvanlara göre önemli düzeyde istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Subklinik ketozisli hayvanların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Bununla birlikte klinik ketozis grubunu oluşturan hayvanların serum adiponektin düzeyi subklinik ketozisli hayvanlara göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak önem saptanmamıştır.

Tablo- 4 Çalışma kapsamına alınan hayvanların ortalama BHBA, NEFA ve Adiponektin değerleri

Parametre	Klinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± standart hata)	Subklinik Ketozisli Hayvanlar n:15 (Ortalama± standart hata)	Kontrol Grubu n:15 (Ortalama± standart hata)	Referans Aralıkları
BHBA (mmol/L)	2,2± 2,02 ^A	1,1± 0,01 ^B	0,02± 0,001 ^C	0-1
NEFA (mmol/L)	0,3± 0,04 ^A	0,2± 0,04 ^A	0,09± 0,002 ^B	< 0,6
Adiponektin (µg/ ml)	12,9± 0,3 ^A	14,7± 1,2 ^A	21,2± 1,4 ^B	-

^{A, B, C}: Aynı satırda yer alan farklı harflerle ifade edilen değerler arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,001$)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ketozis, yüksek süt verimli ineklerde karbonhidrat ve uçucu yağ asit metabolizmasının bozulması sonucu, kan glikoz seviyesinin düşmesi, karaciğer glikojen ve glikoz rezervlerinin tükenmesi, glikoneogenetik aktivitenin düşmesi, karaciğerde yağ dejenerasyonu ve vücutta keton cisimlerinin artışı ile karakterize akut, subakut ve kronik seyirli bir metabolizma hastalığıdır (23). Ülkemizde yaygın olarak görülen klinik ketozisin tanısı epidemiyolojik, klinik yansımalar ve idrarda basit ketonüri tespit eden stripler ile konulabildiği halde, verim düşüklüğü ve metritis, mastitis gibi ikincil hastalıklara neden olan duyarlılığı artırması dışında primer klinik bilgi sunmayan subklinik ketozisin tanısı gözden kaçmaktadır. Bu durum da özellikle yüksek verimli ineklerden istenilen süt veriminin alınamaması yanında döl tutmama sorunları neden olarak süt sığırcılığı endüstrisinde ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Nitekim çalışmanın organize edildiği işletmede doğum sonrası hayvanların pik süt verimine ulaşmaması ve infertilite en önemli sorunlarını oluşturmaktaydı.

Süt ineklerinin hormonal, metabolik ve beslenme ile ilgili önemli süreçleri geçirdiği ve doğumu izleyen laktasyona hazırlandıkları doğumdan önce ve sonraki üçer haftayı kapsayan geçiş dönemi en önemli dönemidir. Bu dönemde gerek hormonal değişimlerin etkisi ile gerekse rasyon adaptasyonunun yeterince sağlanamamasına bağlı olarak hayvanların yem tüketimleri ister istemez azalacaktır. Bu nedenle geçiş dönemi boyunca özellikle doğum sonrası hayvanlarda değişen derecelerde negatif enerji dengesi oluşacaktır. İyi bir hayvan refahı, bakım ve besleme ile bu durum 10 günden sonra genellikle kompanse edilir. Bunun sağlanamadığı durumlarda ise negatif enerji dengesi şiddeti artar kondisyon kaybı ile birlikte, klinik genellikle subklinik ketozis yansımaları karşımıza çıkar. Geçiş döneminde oluşan negatif enerji dengesi klinik ve subklinik ketozisin yanı sıra, hepatik lipidozis, klinik subklinik hipokalsemi gibi metabolik hastalıkların yanında abomazum deplasmanları, infertilite, retensiyo sekundinarum, metritis ve mastitis gibi sorunların oluşumu için gerekli zemini hazırlar. (1, 2). Yem alımını azaltan ve/ veya yangıya bağlı yükselen TNF-alfa konsantrasyonu sonucu artan lipolizise bağlı olarak metritis, mastitis, RPT, abomasal deplasmanlar, ağrılı ayak hastalıkları gibi bazı primer hastalıklarda da sekonder ketozis oluşabilir. Sunulan çalışmada sekonder ketozise yol açabilecek olası hastalıklara sahip hayvanlar çalışma dışı bırakılarak daha gerçekçi veriler elde edilmeye çalışmıştır.

Primer ketozise doğum sonrası ilk 6 hafta içerisindeki inekler daha çok duyarlıdır (3). Çalışma kapsamında tespit edilen klinik ve subklinik ketozisli hayvanlarda yukarıda belirtildiği gibi doğum sonrası ilk 4 hafta içerisinde oldukları belirlenmiştir. Sunulan çalışmada primer klinik ketozisli hayvanlarda süt veriminde ani düşüş, dış gıcırdatma, iştahsızlık, değişen derecelerde konstipasyon, sert dışkı yapısı, bazılarının solunum havasında aseton kokusu, depresyon belirlenirken, subklinik ketozisli hayvanların genel muayenesinde süt verim düşüklüğü, istenilen düzeyde süt pikine ulaşamama ve kondisyon kaybı dışında bir klinik yansıma tespit edilmemiştir.

Gerek klinik gerekse subklinik ketoziste ikincil bir enfeksiyon oluşmadıkça kalp frekansı, solunum sayısı ve beden ısısı genellikle normal bir seyir gösterir (37). Sunulan çalışmada da, klinik ketozisli ineklerin olduğu grubun beden sıcaklığı ortalama $38,03 \pm 0,3$ °C, kalp frekansı ortalama $72,2 \pm 1,1$ / dk ve solunum frekanslarının ortalama $20,4 \pm 0,7$ / dk' olarak tespit edilirken, subklinik ketozis'li ineklerin olduğu grubun ortalama beden sıcaklığı $38,0 \pm 0,4$ °C, kalp frekansı ortalama $68,6 \pm 1,1$ / dk, solunum sayıları ortalama $21,8 \pm 0,2$ / dk olduğu belirlenmiştir. Belirtilen değerler ile kontrol grubundaki değerler arasında istatistiksel bir önem bulunmaması yapılan bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir (6, 59, 80,156).

Gamma Glutamil Transferaz (GGT) enziminin karaciğerden daha çok aynı hepatobiliyer rahatsızlıklarda önemli olduğu vurgulamaktadır. Şentürk (74) sığırlarda kronik hepatitis, hepatik lipidosis olgularının yanında safra kanalı ve kesesi hastalıklarında GGT değerinde artış olabileceğini bildirmiştir. Nongasida ve arkadaşları da (158) yaptıkları bir çalışmada klinik ve subklinik ketozisli hayvanlarda GGT değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulmamışlardır ve GGT değerini normal referans aralığı içerisinde ölçmüşlerdir. Bu durumu Yameogo ve arkadaşları (158) karaciğer fonksiyonlarının henüz bozulmamasıyla açıklamışlardır. Bununla birlikte, Ropstad ve arkadaşları (159) kronik ketozis olgularında, hepatik lipidosisin şiddetli olarak meydana gelebileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmacılar (159) olarak hepatoselüler bir hasar meydana geldiğini, ve bu durumun ayrıca safra kanallarının yapısında da bir patolojiye yol açarak enzim düzeylerinin artabileceğini bildirmektedirler. Hepatositlerin yapısı bozularak hepatik lipidosis meydana geldiğini belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada ise Yameogo ve arkadaşları (158) gibi benzer bir sonuç elde edilip, klinik ve subklinik ketozisli hayvanlarda ve kontrol grubunda Tablo- 3' de belirtildiği üzere GGT değerleri normal sınırlar içinde ölçülmüştür ve istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Muhtemelen bu sonuç, çalışmada belirlenen klinik ve subklinik ketozisli ineklerde karaciğer paraneşiminin yeterince etkilenmediği,

kronik yaygın hepatik lipidozisin oluşmadığı ve karaciğer paranziminden kaynaklanan obstruktif başınca bağlı safra kanallarında bir patolojinin meydana gelmediğini gösterebilir.

Karaciğer de meydana gelen şiddetli hasar sonucunda serum albumin düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (160). Diğer yandan Austin ve Wilde (161) serum albumin konsantrasyonunun vücutta protein bileşimlerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu ve ketoziste vücut rezervlerinin kullanılması sonucu albumin düzeyinin azaldığı görüşündedir. Sevinç ve Başoğlu da (162) yaptıkları bir çalışmada aksine ketozisli hayvanların albumin düzeyini kontrol grubuna göre çok yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada her üç grupta serum albumin düzeylerinin ortalamaları Tablo- 3' de belirtildiği gibi birbirlerine yakın değerler ölçülmüştür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yapılan bir çalışmada (163), geçiş dönemindeki ineklerde meydana gelen hormonal ve metabolik değişimlere bağlı olarak yetersiz kuru madde tüketimi rasyondaki protein alınımını da azaltarak kan üre nitrojen (BUN) değerlerinin azalabileceğini belirtmektedir. Başka bir araştırmada (164) ise doğum öncesi ve sonrası dönemde kan üre konsantrasyonu normal sınırlar içerisinde ölçülmüş, ancak doğum sonrası önemsiz derecede saptanan artışların nedeni olarak doğum stresinin neden olduğu glomerular filtrasyon oranının azalması gösterilmiştir. Elitok ve arkadaşları (165) ise yeni doğum yapmış ineklerde doğum sonrası dönemde düşük kan üre düzeyi saptamışlar ve bunun sebebi olarak bu dönemdeki yağ infiltrasyonu nedeniyle protein anabolizmasındaki azalmayı göstermişlerdir. Mevcut çalışmada klinik ve subklinik ketozis grubunda BUN düzeylerinde azalma Tablo- 3' de gösterildiği gibi ölçülmüştür. Tablo- 3' de görüldüğü gibi tüm gruplarda ölçülen BUN değerleri normal referans sınırları arasında bulunmuştur. Klinik ketozisli hayvanlarda BUN değerinin biraz daha düşük bulunması hem karaciğerdeki muhtemel hasar hemde hasara bağlı meydana gelen protein anabolizmasındaki azalmaya bağlı şekillenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Ketozis ve kalsiyum metabolizması birbirlerini doğrudan etkileyen bir ilişki içersindedir. Genellikle ketozisli hayvanlarda değişen derecelerde hipokalsemi şekillenebilir. Ketoziste değişen derecelerde oluşan metabolik asidoza bağlı iyonize kalsiyum genellikle normal olmakla birlikte total kalsiyum konsantrasyonunda azalmalar dikkati çekebilir (23). Sunulan çalışmada ise belirlenen üç grupta serum kalsiyum seviyeleri Tablo- 3' de belirtildiği gibi normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen klinik ketozis grubu ile kontrol grubu ve subklinik ketozis grubu ile kontrol grubu aralarında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bulunan bu sonuça benzer olarak, süt ineklerinde bir çalışmaya (36) göre de subklinik ve klinik ketozisli ineklerde orta derecede hipokalsemi belirlenmiştir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre klinik ve subklinik ketozisli hayvanlarda ölçülen kalsiyum düzeylerinin daha düşük olmasının muhtemelen iki nedeni vardır. Birincisi ketozisin herhangi döneminde az ya da çok görülen metabolik asidozisi kompanze etmek amacıyla idrar yoluyla kalsiyum atılımına bağlı olabileceği (23), ikincisi ise iştahsızlığa bağlı rasyondaki kalsiyum alımının azalmasıdır.

Yüksek süt verimli ineklerin negatif enerji dengesine karşı adaptasyonu, glukoz başta olmak üzere, NEFA ve keton cisimleri üzerinden düzenlenmektedir. Özellikle primer ketozis esnasında kandaki glukoz seviyesinin düşük olması, vücuttaki yağ rezervlerinin mobilizasyonunu tetikler ve dolayısıyla kandaki NEFA seviyesi artar. Esterleşmeyen yağ asitlerinin parçalanması sonucunda açığa çıkan ketonlar kanda birikir. Sağlıklı ineklerde kan glukoz düzeyi 45- 75 mg/dl düzeyindedir. Ketozisli ineklerde 20-40 mg/dl düzeyindedir ve sekonder ketozis olgularında ise 40 mg/dl'nin üzerinde olduğu ve sinirsel formda alt düzeyde olduğu bildirilmiştir (23). Sunulan çalışmada ise klinik ketozisli inekler grubunda glukozun ortalama değeri $47,7 \pm 1,9$ mg/ dl ve subklinik ketozis grubunun ortalama glukoz değeri $52,9 \pm 1,7$ mg/ dl' dir. Bununla birlikte kontrol grubunun glukoz değeri ortalaması $68,4 \pm 2,5$ mg/ dl olduğu belirlenmiştir. Kelly (90) klinik ketozis olgularında hastalığın şiddetinin belirlenmesinde glukoz konsantrasyonunun iyi bir gösterge olduğu belirtilmektedir. Andrea ve arkadaşları da (156) glukoz değerinde BHBA düzeyinin arttığı dönemde azalma belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada ise subklinik ketozis grubu ile klinik ketozis grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen Tablo- 3' de görüldüğü üzere klinik ketozisli hayvanlarda kan glukoz düzeyi subklinik hayvanlara göre daha düşük ölçülmüştür. Ancak kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ($p < 0,001$) olup, bu durum Herdt ve arkadaşları (157)' nin postpartum dönemde ketozisin tanısında glukoz düzeyinin BHBA düzeyine göre daha az önemli olduğu görüşünü destekleyebilir.

Sağlıklı ineklerde kanda NEFA düzeyi düşüktür. NEFA düzeyinin, enerji ihtiyacı arttığında yağ dokudaki TG olarak depolanan yağların lipolizi sonucu NEFA düzeyi yükselmektedir. NEFA trigliseritlerin ana bileşenidir. Birçok doku da enerji kaynağı olarak kullanılır. Klinik ya da subklinik ketozis esnasında kan glukozundaki negatif dalgalanmalara bağlı olarak glukagon, kortikosteroidler, katoşelaminlerin etkinliği hormon duyarlı lipaz sentezinin ve etkinliğinin yükselmesine yol açar. Sonuç olarak bu enzim TG'

lerin yıkımlanmasına neden olarak NEFA ve gliserol oluşumunu artırır. Hepatositlere gelen NEFA burada esterifiye edilir ve tekrar trigiliserid formunu alır, bir kısım trigliserit olarak karaciğerde depolanır ve hepatik lipidozisi başlatır, esterifiye edilen yağ asitleri kalan kısmı yine karaciğerde beta oksidasyonu sonucu Asetil- CoA' ya dönüşür. Asetil-CoA' ında bir bölümü keton cisimciklerinin oluşmasında görev yapar bir kısım krebs siklusuna girer (74). Sunulan çalışmada NEFA düzeyleri tüm gruplarda referans değerinin altında bulunmasına rağmen, klinik ketozisli hayvanların oluşturduğu gruptaki NEFA düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç klinik ketozisli hayvanların hepatik lipidoze sahip olmaya başladıklarını işaret edebilir. Subklinik ketozis ile diğer gruplar arasında bir önem saptanmamıştır. Gruplar arasında herhangi bir istatistiksel farkın bulunması muhtemelen yukarıdaki belirtilen literatür bilgisinde olduğu gibi NEFA'nın özellikle hepatik lipidozis olgularında patolojik yükselmelere sahip olması, hepatik lipidozisin bulunmadığı klinik ve subklinik ketozi olgularında ise NEFA' dan ziyade, BHB artışlarının daha önemli olması ile açıklanabilir. .

Keton cisimleri (BHBA, asetoasetik asit ve aseton) yağ oksidasyonunun ara ürünleridir. Karaciğere ulaşan NEFA düzeyi oksidasyon kapasitesini aştığında keton cisimlerinin üretimi artar (50). BHBA düzeyinin örneklerde daha stabil olması asetoasetat ve asetona göre tercih edilmesini sağlamaktadır (66, 68). BHBA ketozisin tanısında altın standarttır (36, 50). Negatif enerji dengesini kontrol etmek için gerek kuru dönemin son 3 haftasında gerekse laktasyonun 10-20 günleri arasında gruplardaki hayvanların %10'nundan alınan kan örneklerinde BHB değerinin 1,2 mmol/l'den yüksek çıkması o işletmede infertilite, metritis, mastitis, abomasal deplasmanlar, klinik ketozis ve hepatik lipidozis riskinin yüksek olduğunu göstermesi açısından son derece önemlidir (74). Sunulan çalışmada gereç ve yöntem bölümünde belirtilen seçim kriterleri doğrultusunda gruplar oluşturulmuştur. Bu oluşumunda BHB düzeyi baz alınmıştır. Walsh ve arkadaşlarının (155) yapmış olduğu bir çalışmada gruplandırma aralığını BHBA düzeyi $1 \leq 1,4$ mmol/L olarak subklinik ketozis olarak belirlemiş olup, Duffield, (36) bu aralığı $1,2 \leq 1,4$ mmol/L olarak belirlemiştir. Sunulan çalışmada Walsh ve arkadaşları (155) ile benzer şekilde subklinik ketozis grubu için belirlenen BHBA düzeyi aralığını $1 \leq 1,4$ mmol/L olarak belirlenmiş olup, klinik ketozis grubunun BHBA aralığı $1,4 \leq$ mmol/ L olarak alınmıştır. Klinik ve subklinik ketozis grupları oluşturulurken BHB düzeyinin yanı sıra klinik yansımalar ve idrarda ketonüri bulunup bulunmaması da göz önüne alınarak daha gerçekçi gruplar oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda BHBA düzeyi aralığını $1 \leq 1,4$ mmol/, düşük süt verimi ve kondüsyon kaybı dışında klinik bir patolojisi bulunmayan ve

idrarda ketonürisi olamayan hayvanlar subklinik ketozis grubuna alınırken, BHBA aralığı $1,4 \leq \text{mmol/L}$ olan, klinik olarak primer ketozis bulguları taşıyan ve idrarda değişen derecelerde ketonüri pozitif olan hayvanlar klinik ketozis grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Sunulan çalışmada belirlenen BHB düzeyinde üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NEFA değerinden bahsederken anlatıldığı gibi yağ dokusunun sadece TG' in depolandığı bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Yağ hücresi eskiden düşünüldüğü gibi pasif bir hücre değil, aksine günlük enerji alınımına bağlı sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan bir hücredir (166). Ketozisin etiyoloji ve patogenezinin araştırılması ve hastalığın meydana gelmeden önlenbilmesinin hedeflendiği çok sayıda araştırma yapılmıştır. Sunulan bu çalışma ile de klinik, subklinik ketozis ile adiponektinin ilişkisi incelenmeye çalışılmıştır. Adiponektin, yağ dokusunun ürettiği adipositokin adı verilen biyolojik olarak aktif birçok molekülden biridir. Bu molekülün sentezi ve salgılanması insülin hormonu tarafından stimüle edilir. (151). Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin hormonunun insülin sensitivitesinde, glukoz homeostazisinde ve yağ metabolizmasında önemli role sahip olduğu belirlenmiştir (167- 169). Masaki ve arkadaşları (170) adiponektinin makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskıladığını ve tip II diyabet hastalığında düşük olduğunu belirtmişlerdir. Weyer ve arkadaşları (171) sirkülasyondaki serum adiponektin düzeyinin Masaki ve arkadaşları (170) gibi tip II diyabette ve insülin direnci geliştiğinde düşük saptamışlardır. Bununla beraber Rose ve arkadaşları (172) laktasyondaki ruminantların periferel dokuların insülin sensitivitesi ve yanıtı insanlara göre çok düşük olduğunu belirtmelerine rağmen, adiponektin düzeyine bakmamışlardır. Ohtani ve arkadaşları (173) laktasyondaki Holstein ırkı sütçü ineklerde yaptıkları çalışmada, serum adiponektin düzeyinin negatif enerji dengesinde düşük düzeyde saptadıklarını belirtmişlerdir. Sarah ve arkadaşları (174) ise yaptıkları bir çalışmada yine laktasyondaki Holstein ırkı sütçü ineklerde serum adiponektin düzeyini düşük bulmuşlardır ve bunu erken laktasyon döneminde yağ dokudan aşırı miktarda yağ mobilizasyonuna öncülük eden insülin direnciyle ilişkilendirmişlerdir ve bu dönemde sıklıkla görülebilen karaciğer yağlanması ve ketosis gibi önemli metabolik hastalıklara gelecekteki çalışmalar için ışık tutacağını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada, klinik ketosis ile kontrol grubu ve subklinik ketozis ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bunu da ketozis olgularında meydana gelen insülin direncinde serum adiponektin

düzeyinin düşük olmasıyla açıklayabiliriz. Ayrıca adiponektin serbest yağ asitlerinin dolaşımından yağ hücrelerine geçişini kolaylaştıran hormonal düzenleyici olduğundan yağ dokuda depolama kapasitesi azaldığında, veya periferde artmış enerji gereksinimi gibi var olan enerji kaynaklarının yağ dokusuna geçerek depolanması yerine perifer dokuya gitmesi istenen durumlarda serum adiponektin düzeyi düştüğünü yaptıkları bir çalışmada Canhoroz ve arkadaşları (175) belirtmişlerdir ve düşük bulunan adiponektin düzeyinin, insülin direncinin nedeni değil de insülin direncini hazırlayan sürecin sonucu olduğunu savunmuşlardır.

Sonuç olarak gerek klinik gerekse subklinik ketozis oluşumları, süt veriminde düşüklüğe, infertiliteye, metritis, mastitis, gibi diğer enfektif hastalıklara duyarlılığın artmasına yol açarak önemli ekonomik kayıpların oluşumuna yol açan bir sorundur. Sunulan çalışma ile subklinik ve klinik ketozisli hayvanların adiponektin düzeyi ile ilişkisi incelenmeye çalışılmış, ve bu konuda istatistiksel bir korelasyon bulunmasa da artan BHBA değeri ile adiponektinin arasında negatif bir denge olduğu görülmüştür. Bu çalışma daha sonra bu konuda yapılacak olan çalışmalara öncü olması yönü ile önem arz etmektedir. Daha fazla materyal sayısı ile daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. GRUMMER RR. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science*, 73: 2820- 2833, 1995.
2. DRACKLEY JK. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier?. *Journal of Dairy Science*, 82: 2259- 2273, 1999.
3. GOFF JP, HORST RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science*, 80: 1260- 1268, 1997.
4. OVERTON TR, WALDRON MR. Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health. *Journal of Dairy science*, 87: 105- 119, 2004.
5. HOLTENIUS P. Hormonal Regulation Related to The Development of Fatty liver and Kelosis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 89: 55- 60, 1993.
6. HERDT TH. Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 16: 215- 230, 2000.
7. BOBE G, YOUNG JW, BEITZ DC. Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87: 3105- 3124, 2004.
8. RUCKEBUSCH Y, PHANEUF LP, DUNLOP R. *Physiology of Small and Large Animals*, B.C. Decker co., Philadelphia, page 248- 250, 1991.
9. YAMAMOTO M, NAKAGAWA-UETA H, KATOH N, OIKAWA S. Decreased concentration of serum apolipoprotein C-III in cows with fatty liver, ketosis, left displacement of the abomasum milk fever and retained placenta. *Journal of Veterinary Medical Science*, 63: 227- 231, 2001.
10. CHEW BP, ERB RE, FESLER JF, CALLAHAN CJ, MALVEN PV. Effects of ovariectomy during pregnancy and of prematurely induced parturition on progesterone, estrogens, and calving traits. *Journal of Dairy Science*, 62: 557- 566, 1979.
11. KUNZ PL, BLUM JW, HART IC, BICKEL H, LANDIS J. Effects of different energy intakes before and after calving on food intake, performance and blood hormones and metabolites in dairy cows. *Journal of Animal Production*, 40: 219- 231, 1985.
12. KENNERMAN E. Ketozisli İneklerde serum insülin, tridotrin (T3) ve troksin (T4)düzeyleri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 10: 34- 37, 2004.
13. BELL AW. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science*, 73: 2804- 2819, 1995.
14. VAZQUEZ-AÑON M, BERTICS S, LUCK M, GRUMMER RR, PINHEIRO J. Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 77: 1521- 1528, 1994.
15. DRACKLEY JK, OVERTON TR, DOUGLAS GN. Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 84: 100- 112, 2001.
16. REYNOLDS CK, AIKMAN PC, LUPOLI B, HUMPHRIES DJ, BEEVER DE. Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*, 86: 1201- 1217, 2003.
17. BENNINK MR, MELLENBERGER RW, FROBISH RA, BAUMAN DE. Glucose oxidation and entry rate as affected by the initiation of lactation. *Journal of Dairy Science*, 55: 712, 1972.
18. GRUM DE, DRACKLEY JK, YOUNKER DE, LACOUNT DW, VEENHUIZEN JJ. Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 79: 1850- 1864, 1996.

19. HORST RL, GOFF JP, REINHARDT TA, BUXTON DR. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 80: 1269- 1280, 1997.
20. KATOH N. Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver related peripartum diseases in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64: 293- 307, 2002.
21. CAMERON RE, DYK PB, HERDT TH, KANEENE JB, MİLLER R, BUCHOLTZ HF. 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.
22. ITOH H, TAMURA K, MOTOİ Y, KAWAWA F. Serum apolipoprotein B-100 concentrations in healty and diseased cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59: 587- 91, 1997.
23. BLOOD DC, RADOSTİTS OM. *Veterinary Medicine*, 7th Ed, Bailliere Tindall, Philadelphia, page 1128- 1138, 1989.
24. DRACKLEY JK, RICHARD MJ, BER DC, YOUNG JW. Metabolic Changes in Dairy Cows with Ketonemia in Response to Feed Restriction and Dietary 1,3 Butanediol. *Journal of Dairy Science*, 75: 1622- 1634, 1992.
25. DOHOO IR, MARTİN SW, MEEK AH, SANDALS WCD. Disease, Production and Culling in Holstein-Friesien Cows I. The Data. *Preventive Veterinary Medicine*, 1: 321- 334, 1982.
26. MCART JAA, NYDAM DV, OETZEL GR. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 95: 5056- 5066, 2012.
27. FLEMİNG SA. *Large Animal Internal Medicine*, Fourth edition, Mosby Elsevier, page 1364- 1369, 2009.
28. CAPLE IW, MCLEAN JG. *Current Veterinary Therapy Food Animal Practice 2*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, page 317- 320, 1986.
29. KAUPPINEN K. ALAT, AP, ASAT, GGT, OCT Activities and Urea and Total Bilirubin Concentration in Plasma of normal ana Ketotic Dairy Cows. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin Reihe A*, 8: 567- 576, 1984.
30. DE ROOS AP, VAN DEN BİJGAART HJ, HORLYK J, DE JONG G. Screening for subclinical ketosis in dairy cattle by Fourier transform infrared spectrometry. *Journal of Dairy Science*, 90: 1761- 1766, 2007.
31. DOHOO IR, MARTİN SW. Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 48: 1- 5, 1984.
32. ROSENBERG G. *Krankheiten des Rindes*, Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin, page 1051- 1067, 1970.
33. LEAN İJ, BRUSS ML, TROUTT HF. Bovine Ketosis: A Review. I. Epidemiology and Pathogenesis. *Veterinary Bulletin*, 12: 1209- 1218, 1991.
34. FRASER CM. *The Merck Veterinary Manual*, 6th Ed, Merck Co., Rathway, page 430- 432, 1986.
35. BATMAZ H. Sığırların İç Hastalıkları, 2. baskı, F. Özsan Matbaacılık ve Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Bursa, sayfa 226-232, 2010.
36. DUFFİELD T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 16: 231- 253, 2000.
37. WİLLIAM OR. *Dukes' Physiology of Domestic Animals (Veteriner Fizyoloji)*. Çeviren: YILDIZ S, 12. baskı, Medipres Matbaacılık Limited Şirketi, Malatya, sayfa 447- 450, 2004.
38. REGENBOGENOVA M, KISDAYOVA S, MİCHALOWSKİ T, JAVORSKY P, MOON-VAN DER STAAY SY, HACKSTEİN JHP, MCEWAN NR, JOUANY JP, NEWBOLD JC, PRİSTAS P. Rapid identification of rumen protozoa by restriction analysis of amplified 18s rna gene. *Acta Protozoologica*, 43: 219- 224, 2004.

39. ASI T. Tablolarla Biyokimya, Cilt 2, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, sayfa 134- 138, 1999.
40. BERGMAN EN. Hyperketonemia-Ketosis and Ketone Body Metabolism. *Journal of Dairy Science*, 54: 936- 948, 1971.
41. BİCKHARDT K, GROCHOLL G, KÖNİG G. Investigation of Glucose Metabolism in Sheep during Different Stage of Reproduction and in Ketotic Shepp Using the Intravenous Glucose Tolerance Test (IVGTT). *Journal of Veterinary Medicina Series A*, 36: 514- 529, 1989.
42. TURGUT K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, 2. baskı, Bahçıvanlar Basım Sanayi Anonim Şirketi, Konya, sayfa 339- 350, 2000.
43. SODEMAN TM. *Pathologic Physiology Mechanism of Disease*, 6th Ed., W.B. Saunders co., Philadelphia, page 1- 22, 1979.
44. LEAT WMF. *Digestive Physiology and Metabolism in the Ruminants*, Oriol Press, Newcastle Upon Tyne, UK, page 211– 222, 1970.
45. HARMON DL, BRİTTON RA, PRİOR RL. Influence of diet on glucose turnover and rates of gluconeogenesis, oxidation and turnover of D-(–)-lactate in the bovine. *Journal of Nutrition*, 113: 842- 1850, 1983.
46. GREENFIELD RB, CECAVA MJ, DONKİN SS. Changes in mRNA expression for gluconeogenic enzymes in liver of dairy cattle during the transition to lactation. *Journal of Dairy Science*, 83: 1228- 1236, 2000.
47. AL-TRAB B, WİTTEK T, PENNER GB, REİSBERG K, GÄBEL G, FÜRLİ M, ASCHENBACH JR. Expression and activity of key hepatic gluconeogenesis enzymes in response to increasing intravenous infusions of glucose in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 88: 2998- 2300, 2010.
48. MAN WC, MİYAZAKİ M, CHU K, NTAMBİ J. Colocalization of SCD1 and DGAT2: implying preference for endogenous monounsaturated fatty acids in triglyceride synthesis. *Journal of Lipid Research*, 47: 1928- 1939, 2006.
49. BERGMAN EN. Glucose Metabolism in Ruminants as Related to Hypoglisemia and Ketosis. *Cornell Veterinary*, 63: 341- 382, 1973.
50. OSPİNA PA, NYDAM DV, STOKOL T, OVERTON TR. Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science*, 93: 546- 554, 2010.
51. GERLOFF BJ. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 16: 283- 292, 2000.
52. BROCKMAN RP. Roles of glucagon and insulin in the regulation of metabolism in ruminants. *Canadian Veterinary Journal*, 19: 55- 62, 1978.
53. BROCKMAN RP. Roles of insulin and glukagon in the development of ruminant ketosis. *Canadian Veterinary Journal*, 20: 121- 126, 1979.
54. PRIOR RL, CHRISTENSON RK. Insulin and glucose effects on glukose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *Journal of Animal Science*, 46: 201- 210, 1978.
55. KAHN CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27: 1893- 1902, 1978.
56. BERSON SA, YALOW RS. *Theory and Practice*, first edition, McGraw- Hill press, New York, 388- 412, 1970.
57. BRUMBY PE, ANDERSON M, TUCKLET B, STORRY JE, HİBBİTT K. Lipid metabolism in the cow during starvation-induced ketosis. *Biochemic Journal*, 146: 609- 615, 1975.

58. DANN HM, MORİN DE, BOLLERO GA, MURPHY MR, DRACKLEY JK. Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88: 3249- 3264, 2005.
59. ANDERSON L. Subclinical ketosis in dairy cows. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 4: 233- 251, 1988.
60. YOUSSEF MA, EL-KHODERY SA, EL- DEEB WM, EL- AMAİEM WEEA. Ketosis in buffalo (*Bubalus bubalis*): clinical findings and the associated oxidative stress level. *Tropical Animal Health and Production*, 42: 1771- 1777, 2010.
61. GEİSHAUSER T, LESLİE K, TENHAG J, BASHİRİ A. Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Sciece*, 83: 296- 299, 2000.
62. DALE H, VİK-MO I. A field survey of fat mobilisation and liver function of dairy cows during Early Lactation. *Nordisk Veterinaer Medicin*, 31: 97- 105, 1979.
63. ROWSEL JD, ARANAS TJ, SEYBT SH. Metabolic profile testing in Holstein cattle in lousiana. *Journal of Veterinary Research*, 43: 1658- 1660, 1982.
64. BENJAMİN MM. Outline of Veterinary clinical pathology, 3th Ed, New York, page 1128- 1138, 1978.
65. COLES EH. Liver function in veterinary clinical pathology, 3th Ed, W.B. Saunders Co., Philadelphia, page 183- 216, 1980.
66. HERDT TH, GERLOFF BJ. *Food Animal Practice*, Saunders Elsevier, Missouri, page 141- 144, 2009.
67. İNAL ME, ATİK U, AKSOY N, HAŞİMİ A. Temel Tıbbi Biyokimyası, Güneş Tıp Kitapları, Ankara, sayfa 121-130, 2007.
68. DUFFİELD T. Minimizing subclinical metabolic diseases. Tri-State Dairy Nutrition Conference, Indiana, page 43- 55, 2003.
69. WHİTE A, HANDLER P, SMİTH LE. Principles of Biochemistry, Mc.Graw Hill Koga Kusha Ltd., Tokya, page 150- 155, 1973.
70. HARPER HA. Review of Physiological Chemistry, Lange Medical Publications Los Altos, California, 1973.
71. ARTHUR G, GUYTON MD. Textbook of medical Physiology, W. B. Saunders Co., London, page 7-9, 1971.
72. TEKMAN Ş, ÖNER N. Genel Biyokimya, birinci basım, Baha Matbaası, İstanbul, sayfa 91-96, 1974.
73. VAN DER DRİFT SGA, JORRİTSMA R, SCHONEWİLLE JT, KNİJN HM, STEGEMAN JA. Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of beta-hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information. *Journal of Dairy Science*, 95: 4886- 4898, 2012.
74. ŞENTÜRK S. Sığırlar İçin Pratik klinik Laboratuvar Kitabı, ilk basım, F. Özsan Matbaacılık Sanayi ve Ticaret limited Şirketi, Bursa, sayfa 44- 47, 2013.
75. MOTTRAM T, VELASCO- GARCÍA M, BERRY P, RİCHARDS P, GHESQUIERE J, MASSON L. Automatic on-line analysis of milk constituents (urea, ketones, enzymes and hormones) using biosensors. *Comparative Clinical Pathology*, 11: 50-58, 2002.
76. REİST M, KOLLER A, BUSATO A, KÜPFER U, BLUM JW. First ovulation and ketone body status in early postpartum period of dairy cows. *Theriogenology*, 54: 685- 701, 2000.
77. IWERSEN M, FALKENBERG U, VOİGTSBERGER R, FORDERUNG D, HEUWİESER. Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92: 2618- 2624, 2009.

78. CLARK CEF, FULKERSON WJ, NANDRA KS, BARCHIA I, MACMILLAN KL. The use of indicators to assess the degree of mobilisation of body reserves in dairy cows in early lactation on a pasture-based diet. *Livestock Production Science*, 94: 199- 211, 2005.
79. BUTTCHEREIT N, STAMER E, JUNGE W, THALLER G. Evaluation of five lactation curve models fitted for fat:protein ratio of milk and daily energy balance. *Journal of Dairy Science*, 93: 1702- 1712, 2010.
80. SIMENSON E, HALSE K, GILLUND P, LUTNAES B. Ketosis treatment and milk yield in dairy cows related to milk acetoacetate levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 31: 433- 440, 1990.
81. SHIBANO K, KAWAMURA S. Serum free amino acid concentration in hepatic lipidosis of dairy cows in the periparturient period. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68: 393- 396, 2006.
82. ADEWUYI AA, GRUYS E, VAN EERDENBURG FJC. Non esterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle. *Veterinary Quarterly*, 27: 117- 126, 2005.
83. GRUMMER RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76: 3882- 3896, 1993.
84. OVERTON TR, DOUGLAS GN. Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 84: 100- 112, 2001.
85. OVERTON TR. Healthy livers make for healthy cows. *Advances in Dairy Technology*, 13: 169- 180, 2001.
86. ARSLAN C, TUFAN T. Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi I. Bu dönemde görülen fizyolojik, hormonal, metabolik ve immunolojik değişiklikler ve beslenme ihtiyaçları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16: 151- 158, 2010.
87. TOWNSEND J. Cowside tests for monitoring metabolic disease. *Tri-State Dairy Nutrition Conference*, Indiana, page 55- 60, 2011.
88. ANDERSON L, LUNDSTORM K. Milk and blood ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows: Methodological studies and diurnal variation. *Zentralblatt Für Veterinärmedizin Reihe A*, 31: 340- 349, 1984.
89. LEBLANC S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56: 29- 35, 2010.
90. KELLY JM. Changes in serum β hydroxybutyrate concentration in dairy cows kept under commercial farm conditions. *Veterinary Record*, 101: 409- 502, 1977.
91. CARLSSON J, PEHRSON B. The influence of the dietary balance between energy and protein on milk urea concentration. Experimental trials assessed by two different protein evaluation systems. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 35: 193- 205, 1994.
92. OIKAWA S, KALOH N. Decreases in Serum Apolipoprotein B-100 and A-I Concentrations in Cows with Milk Fever and Downer Cows. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 66: 31- 34, 2002.
93. GROHN YT, ERB HN, MCCULLOCH CE, SALONIEMI HS. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Preventive Veterinary Medicine*, 8: 25- 32, 1990.
94. BAUMAN DE. Intermediary metabolism of adipose tissue, *Federation Proceeding*, 11: 2308- 2313, 1986.
95. HOLTENIUS P. Plasma lipids in normal cow around partus and in cows with metabolic disorders with and without fatty liver. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 30: 441- 445, 1989.
96. RADOSTITS OM, MAYHEW IG, HOUSTON DM. *Veterinary clinical examination and diagnosis*. W.B. Saunders co., London, page 440- 446, 2000.

97. VAN KNEGSEL ATM, VAN DEN BRAND H, DIJKSTRA J, VAN STRAALLEN WM, JORRITSMA R, TAMMINGA S, KEMP B. Effect of glucogenic vs. lipogenic diets on energy balance, blood metabolites, and reproduction in primiparous and multiparous dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 90: 3397- 3409, 2007.
98. GERLACH U, HIBY W. *Methods of Enzymatic Analysis*, Volume 2, Academic Press, New York, page 512- 523, 1974.
99. RAYNAL L, JUTOVAC K, PAR YW, GAUCHERON F, BOUHALLAB S. Heat stability and enzymatic modifications of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68: 207- 220, 2007.
100. HOLTENIUS P, HOLTENIUS K. New aspect of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine*, 43: 579- 587, 1996.
101. KAUPPINEN K. Correlation of whole blood concentrations of acetoacetate, beta-hydroxybutyrate, glucose and milk yield in dairy cows as studied under field conditions. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 24: 337- 348, 1993.
102. LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, LESLIE KE. Predictors of abomasal displacement in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88: 159- 170, 2005.
103. CHUNG YH, GIRARD ID, VARGA GA. Effects of feeding dry propylene glycol to early postpartum Holstein dairy cows on production and blood parameters. *Animal*, 3: 1368- 1377, 2009.
104. AL-QODAH KM. Oxidant and antioxidant profile of hyperketonemic ewes affected by pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, 40: 60- 65, 2011.
105. KRÍŽOVÁ L, WATZKOVÁ J, TRÍNÁNÁTY J, RÍCHTER M, BUCHTA M. Rumen degradability and whole tract digestibility of flavonolignans from milk thistle (*Silybum marianum*) fruit expeller in dairy cows. *Czech Journal of Animal Science*, 56: 269- 278, 2011.
106. ZHANG ZG, LI XB, WANG HB, GUO CM, GAO L, LIU L, GAO RF, ZHANG Y, LI P, WANG Z, LI YF, LIU GW. Concentrations of sodium, potassium, magnesium, and iron in the serum of dairy cows with subclinical ketosis. *Biological Trace Elements Research*, 144: 525- 528, 2011.
107. GRUFFAT D, DURAND D, GRAULET B, BAUCHART D. Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reproduction Nutrition Development*, 36: 375- 389, 1996.
108. HOVE K. Cyclic changes in plasma calcium and the calcium homeostatic endocrine system of the post parturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 69: 2072- 2082, 1986.
109. KANEKO JJ. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th edition, Academic press, San Diego California, page 678- 752, 1989.
110. GÖRGÜL S. Sığırlarda patolojik yatışlar. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7: 145- 150, 1988.
111. YILMAZ Z. Downer cow sendromu. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 6: 85- 88, 2000.
112. CORREA MT, ERB HN, SCARLETT JM. Risk faktörleri for downer cow syndrome. *Journal of Dairy Science*, 76: 3460- 3463, 1993.
113. AIELLO SE. *The Veterinary Merck Manual*, 8th edition. Merck Co., Pennsylvania, page 2300- 2305, 1998.
114. WARD JL, DUCHARME NG. Traumatic reticuloperitonitis in dairy cattle. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 204: 874- 877, 1994.
115. SAMAD A, AWAZ KB, SARKATE LB. Diagnosis of bovine traumatic peritonitis I: strength of clinical signs in predicting correct diagnosis. *Journal of Applied Animal Research*, 6: 13- 18, 1994.

116. SAHAL M, GÜZEL N, KAYA Ü, BİLGİLİ H, TANYEL B. Retikulooperitonitis travmatikalı süt ineklerinde pre ve post operatif klinik ve biyokimyasal değişiklikler. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 40: 261- 280, 1993.
117. GEİSHAUSER T. Abomasal displacement in the bovine: A review on character, occurrence, aetiology and pathogenesis. Journal of Veterinary Medicine Series A, 42: 229-251, 1995.
118. ZADNİK T, MESARIĆ M, REİCHEL P. A review of abomasal displacement-clinical and laboratory experiences at the clinic for ruminants in Ljubljana. Slovenian Veterinary Research, 38: 193- 208, 2001.
119. RAİZMAN EA, SANTOS JPE. The effect of left displacement of abomasum corrected by Toggle-pin suture on lactation reproduction and health of Holstein dairy cows. Journal of Dairy Science, 85: 117- 1164, 2002.
120. VAN WİNDEN SCL, KUİPER R. Left displacement of the abomasum in dairy cattle: Recent developments in epidemiological and etiological aspects. Veterinary Research, 34: 47- 56, 2003.
121. MECİTOĞLU Z, DEMİR G, SENTURK S, UZABACI E, DARİCİ R. Milk preoteine/ fat ratio on day 7 postpartum as a predictor of left displacement of abomasum. Veterinary Record, 171: 197- 199, 2012.
122. SAMSAR E, AKMAN E, AKMAN F. Veteriner Özel Cerrahi, Medipres, Malatya, sayfa 235- 240, 2002.
123. ROUSSEL AJ, COHEN ND, HOOPER RN. Abomasal displacement and volvulus in beef cattle: 19 cases (1988-1998). Journal of American Veterinary Medical Association, 216: 730- 733, 2000.
124. GRAY ML, KİLİNGER AH. Listeria monocytogenes and Listeria infections. Bakterioloji Dergisi, 30: 309- 382, 1966.
125. AUSTIN AR, SIMMONS MM. Reduced rumination in Bovine Spongiform Encephalopathy and scrapie. Veterinary Record, 27: 324- 325, 1993.
126. ALMOND J, PATTISON J. Human BSE. Nature, 389: 437- 438, 1997.
127. WEELS GAH, SCOT AC, JOHNSON CT, GUNNING RF, HANCOCK RD, JEFFERY M, DAWSON M, BRADLEY R. A novel progressive Spongiform Encephalopathy in cattle. Veterinary Record, 121: 419- 423, 1987.
128. WILESMITH JW, WELLS GAH. Bovine Spongiform Encephalopathy. Current Topics in Microbiology and Immunology, 172: 22- 28, 1991.
129. MOHRİ S, FARQUHAR CF, SOMERVILLE RA, JEFFREY M, FOSTER J. HOPE J. Immunodetection of a disease specific PrP fraction in Scrapie affected sheep and BSE-affected cattle. Veterinary Record, 131: 537- 539, 1992.
130. VAN DEN TOP AM, VAN TOL A, JANSEN H, GEELEN MJ, BEYNEN AC. Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. Journal of Dairy Research, 72: 129- 37, 2005.
131. KELLER U, GERBER PP, STAUFFACHER W. Fatty acid-independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans. American Journal of Physiology, 254: 694- 699, 1988.
132. WOLTOW G, STAUFENBİEL R, LANGHANS J. Comparison between histologically and biochemically determined liver fat levels and resulting conclusions. Veterinary Medicine Research, 46: 576- 582, 1991.
133. JOHANNSEN U, MENGER S, STAUFENBİEL R, ROSSOW N. Investigations on morphology and function of the liver of highyielding cows two weeks post partum. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 100: 177- 181, 1993.

134. BAJCSY A, REHAGE J, SCHOLZ H, SZENCI O. Changes in blood ionized calcium and some other blood parameters before and after replacement of a left sided displaced abomasum in dairy cattle. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 104: 501- 40, 1997.
135. OK M, ŞEN İ, BİRDANE FM, SEVİNÇ M, ASLAN V, ALKAN F. Concentration of insulin and glucose in dairy cows with abomasal displacement. *Indian Veterinary Journal*, 77: 961- 962, 2000.
136. ROHTBACH BW, CANNEDY AL, FREEMAN K, SLENNING BD. Risk factors for abomasal displacement in dairy cows. *Journal of American Veterinary Association*, 214: 1660- 1663, 1999.
137. GOFF JP. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16: 319- 337, 2000.
138. RAYSSİGUIER Y, MAZUR A, GUEUX E, REİD IM, ROBERTS CJ. Plasma lipoproteins and fatty liver in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 45: 389- 393, 1988.
139. SEVİNÇ M, OK M, BAŞOĞLU A. Liver function in dairy cows with abomasal displacement. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 153: 477- 480, 2002.
140. OİKAWA S, KATOH N, KAWAWA F, ONO Y. Decreased serum apolipoprotein B-100 and A-I concentrations in cows with ketosis and left displacement of the abomasum. *American Journal of Veterinary Research*, 58: 121- 125, 1997.
141. GİMBLE JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opinion Biological Therapy*, 3: 705- 713, 2003.
142. BERKÖZ M, YALIN S. Yag Dokusunun immünoloik ve inflamatuvar Fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1: 1- 9, 2008.
143. FRUHBECK G, GOMEZ- AMBROSİ J, MURUZABAL FJ, BURREL MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 280: 827- 847, 2001.
144. BERG AH, COMBS TP, SCHERER PE.erg AH, Combs TP & Scherer PE, 2002. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 13: 84- 89, 2002.
145. KADOWAKİ T, YAMAUCHİ T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26: 439- 451, 2005.
146. TSAO TS, LODİSH HF, FRUEBİS J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *European Journal of Pharmacology*, 440: 213- 221, 2002.
147. WAKİ H, YAMAUCHİ HT, KAMON J, ITO Y, UCHİDA S, KİTA S, HARA K, HADA Y, VASSEUR F, FROGUEL P, NAGAİ R, KADOWAKİ T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 278: 40352- 40363, 2003.
148. TSAO TS, TOMAS E, MURREY HE, HUG C, LEE DH, RUDERMAN NB, HEUSER JE, LODİSH HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 278: 50810- 50817, 2003.
149. KOBAYASHİ H, OUCHİ N, KİHARA S, WALSH K, KUMADA M, ABE Y, FUNAHASHİ T, MATSUZAWA Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation Research*, 94: 27- 31, 2004.
150. PAJVANI UB, HAWKİNS M, COMBS TP, RAJALA MW, DOEBBER T, BERGER JP, WAGNER JP, WU M, KNOPPS A, XIANG AH, UTZSCHNEİDER KM, KAHN SE, OLEFSKY JM, BUCHANAN TA, SCHERER PE. Complex distribution, not

- absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *Journal of Biological Chemistry*, 279: 12152- 12162, 2004.
151. SPRANGER J, VERMA S, GÖHRING I, BOBBERT T, SEIFERT J, SINDLER AL, PFEIFFER A, HILEMAN SM, TSCHÖP M, BANKS WA. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes*, 55: 141- 147, 2006.
152. TOMAS E, TSAO TS, SAHA AK, MURREY HE, ZHANG CC CC, ITANI SI, LODISH HF, RUDERMAN NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceeding of National Academy Sciences*, 99: 16309– 16313, 2002.
153. KADOWAKI T, YAMAUCHI T, KUBOTA N, HARA K, UEKI K, TOBE K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 116: 1784- 1792, 2006.
154. MAO X, KIKANI CK, RÍOJAS RA, LANGLAIS P, WANG L, RAMOS FJ, FANG Q, CHRIST-ROBERTS CY. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nature Cell Biology*, 8: 516- 523, 2006.
155. WALSH RBS, WALTON JS, KELTON DF, LEBLANC SJ, LESLIE KE, DUFFIELD TF. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90: 2788- 2796, 2007.
156. ANDRE E, BAZIN S, SILIART B. Interest and Limits of ‘ blood Chemistry in High Producing Cows. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 43: 110- 116, 1987.
157. HERDT TH, STEVEN JB, OLSON WG, LARSON V. Blood Concentration of β Hydroxybutyrate in Clinical Normal Holstein Friesian Herds and in Those with A High Prevalence of Clinical Ketosis. *American Journal of Veterinary Research*, 42: 503- 506, 1981.
158. YAMEOGO N, OUDRAOGO GA, KANYANDEKWE C, SAWADAKO GJ. Relationship between ketosis and dairy cows’ blood metabolites in intensive production farms of the periurban area of Dakar. *Tropical Animal Health and Production*, 40: 483- 490, 2008.
159. ROPSTAD E, HALSE K, REFSDAL AO. Variations in parameters of liver function and plasma progesterone related to underfeeding and ketosis in a dairy herd. *Acta veterinaria Scandinavica*, 30: 185- 197, 1989.
160. WEST H. Effect on liver function of acetoneemia and the fat cow syndrome cattle. *Research in Veterinary Science*, 48: 221- 227, 1990.
161. AUSTIN AR, WILDE RM. The effect of Sodium Monensin on Pregnant Ewes. *British Veterinary Journal*, 141: 628- 634, 1985.
162. SEVIÇ M, BAŞOĞLU A. The Clinical-Chemical Parameters, Serum Lipoproteins and Fatty Infiltration of the Liver in Ketotic Cows. *Journal of Veterinary and Animal Science*, 22: 443- 447, 1998.
163. CARROLL DC, BAARTON BA, ANDERSON GW, SMITH RD. Influence of protein intake and feeding strategy on reproductive performance of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 71: 3470- 3481, 1988.
164. SEVİNÇ M, BAŞOĞLU A, BİRDANE F. Sütçü sığırlarda kuru dönem doğum ve doğum sonrası metabolik profildeki değişimler. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 23: 475- 478, 1999.
165. ELİTOK B, KABU M, ELİTOK OM. Evaluation of liver function test in cows during periparturient period. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20: 205- 209, 2006.
166. SCHLING P, LÖFFLER G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News in Physiological Sciences*, 17: 99- 104, 2002.

167. GUERRO- MİLLO M. Adiponectin: an update. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 34: 12- 18, 2008.
168. MİNOKOSHİ Y, KİM YB, PERONİ OD. Leptin stimulates fatty-acids oxidation by activating AMP- activated protein kinase. *Nature*, 415: 339- 343, 2002.
169. MOSCHEN AR, KASER A, ENRICH B. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *Journal of Immunology*, 178: 1748- 1758, 2007.
170. MASAKİ T, CHİBA S, TATSUKAWA H. Adiponectin protects LPS- induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, 40: 177- 184, 2004.
171. WEYER C, FUNAHASHİ T, TANAKA S, HOTTA K, MATSUZAWA Y, PRATLEY RE, TATARANNİ PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86: 1930- 1935, 2001.
172. ROSE MT, OBARA Y, ITOH F, HASHİMOTO H, TAKAHASHİ Y. Non- Insulin and Insulin- mediated glucose uptake in dairy cows. *Journal of Dairy Research*, 64: 341- 353, 1997.
173. OHTANİ Y, TAKAHASHİ T, SATO K, ARDIYANTI A, SONG AH, SATO R, ONDA K, WADA Y, OBARA Y, SUZUKI K, HAGİNO A, ROH SG, KATOH K. Changes in circulating adiponectin and metabolic hormone concentration during periparturiant and lactation periods in holstein dairy cows. *Animal Science journal*, 83: 788- 793, 2012.
174. GIESY SL, YOON B, CURRIE WB, KİM WJ, BOİSCLAİR YR. Adiponectin Deficit During the Precarious Glucose Economy of Early Lactation in Dairy Cows. *Journal of Endocrinology*, 153: 5834- 5844, 2012.
175. CANHOROZ M, CANHOROZ A, GÜZELBULUT F, DALBELER AG, BABACAN G. The Association Between Serum Adiponectin Levels and Glycemic Control. *Journal of Clinical Analytical Medicine*, 3: 159- 162, 2012.

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın tüm aőamalarında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen doktora danışman hocam Prof. Dr. Sezgin ŞENTÜRK' e, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr.Zafer MECİTOğLU' na, laboratuvar analizlerinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Duygu UDUM KÜÇÜKŐEN'e, materyal toplamamda yardımlarını esirgemeyen Antalya Kilit A.Ő çalışanlarına özellikle veteriner hekim Mustafa BESLEK'e, kapıları her zaman açık olan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, tüm bu süreçte her zaman manevi desteğini hissettiğim çok değerli eőim Araő. Gör. Dr. M.Barıő AKGÜL' e ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip sevgili annem, babam ve ablama gönülden teőekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Zonguldak' ta doğdum. İlk öğretim eğitimimi Zonguldak Yayla İlk Öğretim okulunda okuduktan sonra orta ve lise eğitimimi Zonguldak Atatürk Anadolu Lisesinde tamamladım. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yüksek öğrenimime başladım ve 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında aynı fakültenin İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' ne bağlı olarak doktora eğitimime başladım.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

YAZAR ADI SOYADI	GÜLŞAH AKGÜL
Tez Adı	Subklinik ve Klinik Ketozisli İneklerde Adiponektin Düzeyinin Ölçülmesi, NEFA, BHBA ve Adiponektin Düzeyleri Aralarındaki İlişkinin Belirlenmesi
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	İç Hastalıkları
Tez Türü	Araştırma
Tez Danışmanı	Prof.Dr.Sezgin ŞENTÜRK
Çoğaltma (Fotokopi Çekim)İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum. <input type="checkbox"/> Tezimden sadece içindikiler, özet, kaynakça ve içeriğinin %10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum. <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum.
Yayımlama İzni	<input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum. <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum. 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmansa izin vermiyorum.

Hazırlamış olduğum tezimin yukarıda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih:../.../2014

İmza: