



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



GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ SÜT İNEKLERİNDE SERUM FGF21, ANGPTL4
VE PON1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HÜSEYİN DÜLGER

(DOKTORA TEZİ)

BURSA – 2022

HÜSEYİN DÜLGER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022





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



**GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ SÜT İNEKLERİNDE SERUM FGF21, ANGPTL4 VE
PON1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HÜSEYİN DÜLGER

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
PROF. DR. Engin KENNERMAN**

DDP(V)-2020/17 Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum

“Geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum FGF21, ANGPTL4 ve PONI düzeylerinin değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Hüseyin DÜLGER

Tarih: 07/06/2022

İmza:

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

07/06/2022

Adı Soyadı: Hüseyin Dülger

Anabilim Dalı: Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Konusu: Geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum FGF21, ANGPTL4 ve PON1 düzeylerinin değerlendirilmesi

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Engin KENNERMAN

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI	II
KABUL ONAYI	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Geçiş Dönemi.....	4
2.1.1. Geçiş Dönemindeki Metabolik Değişimler.....	5
2.2. Negatif Enerji Dengesi.....	10
2.2.1. Negatif Enerji Dengesinde Vücut Rezervlerinin Dağılımı ve Korunması.....	16
2.2.2. Negatif Enerji Dengesinde Doku ve Organların Rolü.....	17
2.3. Metabolik İnflamasyon.....	20
2.4. Geçiş Dönemindeki Süt İneklerinde Ketozis ve Yağlı Karaciğer Sendromu.....	22
2.4.1. Ketozis.....	22
2.4.1.1. Etiyoloji ve Patogenez.....	23
2.4.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı.....	31
2.4.1.3. Tedavi ve Koruma Yöntemleri.....	34
2.4.2. Yağlı Karaciğer Sendromu.....	36
2.4.2.1. Etiyoloji.....	36
2.4.2.2. Klinik Bulgular.....	39
2.4.2.3. Tanı.....	41
2.4.2.4. Tedavi.....	47
2.4.2.5. Koruma.....	49
2.5. Hepatokinler.....	53
2.5.1. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21).....	54
2.5.1.1. Süt İneklerinde FGF21.....	57
2.5.1.2. Süt İneklerinde Metabolik Hastalıklarda FGF21'in Rolü.....	59
2.5.2. Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4).....	61
2.5.2.1. Süt İneklerinde ANGPTL4.....	65
2.6. Paraoksonase 1 (PON1).....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma.....	70
3.2. Örneklerin Alınması.....	70
3.3. Laboratuvar Analizleri.....	71
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	73
4. BULGULAR	75
4.1. Klinik Parametreler.....	75
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	87
6. KAYNAKLAR	104
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	134
8. EKLER	136

9. TEŞEKKÜR.....	138
10. ÖZGEÇMİŞ.....	139

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) ve Paraoksonase 1 (PON1) düzeyleri belirlenerek, vücut kondisyon skoru (VKS), esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ve β -Hidroksibütirik asit (BHBA) düzeyleri ile aralarındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlandı. Çalışma materyalini doğumlarına üç hafta kalan 20 adet sağlıklı *Holstein-friesian* ırkı inek oluşturdu. Çalışmaya alınan hayvanlardan doğumdan üç hafta önce ve doğum sonrası 1., 2., 4., 6. ve 8. haftalarda klinik muayeneler yapılarak kan numuneleri alındı. Kan numuneleri alınırken eş zamanlı VKS düzeyi de ölçüldü. Serum FGF21, ANGPTL4 düzeyleri ELISA yöntemi ile, PON1 düzeyi ise biyokimyasal analiz kiti kullanılarak belirlendi. Klinik muayene verilerinde yapılan istatistiksel analiz sonucunda hiçbir parametre açısından anlamlı fark bulunmadı. Doğum öncesi dönemle karşılaştırıldığında doğumdan sonra serum NEFA, BHBA, FGF21 ve ANGPTL4 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenirken, serum PON1 ve VKS düzeylerinde anlamlı bir azalma belirlendi. Yapılan korelasyon analizlerinde doğumdan üç hafta önce NEFA ve FGF21 arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Doğumdan sonra birinci haftada BHBA ile FGF21 arasında pozitif korelasyon görülürken, FGF21 ile PON1 arasında negatif korelasyon belirlendi. Doğumdan sonra ikinci haftada BHBA ile PON1 ve BHBA ile VKS arasında negatif korelasyon görülürken, FGF21 ile ANGPTL4 ve VKS ile PON1 arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak, geçiş dönemindeki ineklerde negatif enerji dengesinin önemli metabolitleri olan NEFA ve BHBA düzeyleri ile birlikte hepatokinler ve PON1 düzeylerinin de değişim gösterdiği ve aralarında güçlü korelasyonların olduğu belirlendi. Süt işletmelerinde kritik bir süreç olan geçiş döneminde metabolik profilin değerlendirilmesinde FGF21, ANGPTL4 ve PON1 düzeylerinin metabolik hastalıkların belirteçleri olabileceği, ayrıca elde edilen verilerin ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı ve sahada özellikle subklinik metabolik hastalıkların tanı ve koruma sürecinde kullanılabileceği kanısındayız.

Anahtar sözcükler: FGF21, ANGPTL4, PON1, negatif enerji dengesi, süt ineği

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of serum FGF21, ANGPTL4 and PON1 levels in transition period in dairy cows

In this study, it was aimed to determine serum Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), Angiopoietin-like Protein 4 (ANGPTL4) and Paraoxonase 1 (PON1) levels in transition dairy cows and to examine the relationship between body condition score (VKS), non-esterified fatty acids (NEFA) and β -Hydroxybutyric acid (BHBA) levels. The study material consisted of twenty healthy Holstein-Friesian cows three weeks before calving. Blood samples were taken three weeks before calving and at the 1st., 2nd., 4th., 6th. and 8th. weeks after calving after clinical examinations were performed. Simultaneous VKS level was also measured while blood samples were taken. Serum FGF21 and ANGPTL4 levels were measured by ELISA method, and PON1 was measured using a biochemical test kit. As a result of statistical analysis of clinical examination data, no significant difference was found in terms of any parameter. Compared with the prenatal period, a significant increase was observed in serum NEFA, BHBA, FGF21 and ANGPTL4 levels after birth, while a significant decrease was observed in serum PON1 and VKS levels. In the correlation analyzes performed, a positive correlation was observed between NEFA and FGF21 three weeks before birth. A positive correlation was observed between BHBA and FGF21 in the first week after birth, while a negative correlation was determined between FGF21 and PON1. In the second week after birth, there was a negative correlation between BHBA and PON1 and between BHBA and VKS, while a positive correlation was found between FGF21 and ANGPTL4 and between VKS and PON1. As a result, it was determined that NEFA and BHBA levels, which are important metabolites of negative energy balance, as well as hepatokines and PON1 levels in transitional cows changed and there were strong correlations between them. We believe that FGF21, ANGPTL4 and PON1 levels can be markers of metabolic diseases in the evaluation of metabolic profile during the transition period, which is a critical process in dairy farms, and that the data obtained will shed light on future studies and can be used in the field, especially in the diagnosis and prevention of subclinical metabolic diseases.

Key words: FGF21, ANGPTL4, PON1, negative energy balance, dairy cow

1. GİRİŞ

İnsan sağlığının yaşam boyu korunması için yeterli ve dengeli beslenme ok nemlidir. Et ve st rnleri tüketimi insanlar için dengeli beslenmede büyük bir paya sahiptir. Süt, karbonhidrat, protein, yağ, vitamin, mineral, enzim, hormon ve immünoglobulin gibi değerli besin öğelerini içermektedir. Kırmızı et ise insan organizması tarafından sentezlenemeyen ve dışarıdan besin maddeleriyle birlikte mutlaka alınması gereken esansiyel aminoasitlerini yeterli ve dengeli bir şekilde içermektedir. İnsan sağlığı açısından oldukça büyük öneme sahip olan et ve süt ürünlerinin güvenli bir şekilde tüketebilmesi için bu ürünlerin elde edildiği ineklerin de sağlıklı olması gerekmektedir.

İneklerin sağlıklı olması aynı zamanda işletmeler açısından verimliliğin sürdürülebilmesi için oldukça önemlidir. Endüstriyel anlamda verimli bir süt üretimi için ineklerin her yıl bir buzağı vermesi gerekmektedir. İnekler sütü buzağlarını beslemek amacıyla retmeler de süt insanların, özellikle çocukların beslenmesinde çok büyük öneme sahiptir. Bu bağlamda işletmeler ineklerin genetik kapasitesi çerçevesinde maksimum süt verimini almayı hedeflemektedir. İşletmeler açısından en büyük zorluk ineğin meme dokusuna gereken özeni göstererek ve yeterli beslenmesini sağlayarak süt veriminin yaşam süresince en uygun düzeyde kalmasını sağlamaktır. Genetik kapasitenin yükselmesi, sürü sağlığı alanındaki gelişmeler ve düzenli aşılama programları, ineklerde süt verimini artıran unsurlardır. Fakat süt verimi açısından genetik kapasitesi yükseltilmiş inekler, ileri gebelikte ve erken laktasyon dönemlerinde beslenme ve metabolizma hastalıklarına daha fazla duyarlıdırlar.

Süt ineklerinde doğum öncesi ve doğum sonrası üçer haftalık dönem geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır. Bu dönem, hayvanların sağlık durumları, gelecekteki verim performansları, reproduksiyon ve krlılık açısından kritik bir zaman aralığıdır. Geçiş dönemi, kuru dönem ve laktasyon dönemi olarak fizyolojik açıdan tamamen farklı iki önemli dönemi kapsamaktadır. Kuru dönemde kaba yem ağırlıklı beslenen ineklerin rumen hacmi ve papilla uzunluğu klmektedir. Bununla birlikte gebeliğin son döneminde buzağı daha hızlı gelişerek rumen kapasitesini fiziksel olarak kltr ve dolayısıyla bu durum annenin kuru madde tüketimini azaltmaktadır. Kuru dönem süresince kaba yem ağırlıklı beslenen inekler laktasyonun başlaması ile birlikte

süt verimi için gerekli enerjiyi karşılayabilmek için konsantre yem ağırlıklı bir rasyon düzenine geçerler. Bu süreç bilinçli ve düzgün yönetildiği sürece ineklerin geçiş dönemine adaptasyonu çabuk olur ve problemsiz bir verim dönemi geçirirler. Fakat adaptasyon düzeyinde yetersizlik oluşursa inekler metabolik ve enfeksiyöz hastalıklara daha yatkın hale gelmektedir.

Doğum sonrası dönemde kuru madde tüketimi zamanla artsa da süt verimi kuru madde tüketimine göre daha hızlı artmaktadır. Süt veriminin pik yaptığı 6-8. haftalarda yem tüketimi tam olarak artış göstermez ve inekler bu dönemde kilo kaybederler. Özellikle yüksek verimli süt inekleri bu durumdan daha şiddetli etkilenirler. Süt verimi pik yaptıktan sonra düşüşe geçerek yem tüketimi yükselmeye devam eder ve önceden oluşan enerji açığı bu dönemde dengelenebilir. Doğum sonrası ortalama yirminci haftadan sonra inekler pozitif enerji dengesine geçerek kondisyon skorları yükselmektedir. Süt ineklerinde geçiş dönemi ve süt veriminin en fazla olduğu doğum sonrası 6-8. haftalar iyi yönetilmezse çeşitli sağlık ve verim problemleri ile karşılaşmaktadır.

Süt ineklerinde sağlık ve reproduktif performans multifaktöriyel, karmaşık bir biyolojiye sahiptir. Yüksek verimli süt inekleri "metabolik atletler" olarak tasvir edilmiştir. Ancak, sütçü ineklerin %30-50'si peripartal dönemde bir takım metabolik ve enfeksiyöz hastalıklara yakalanmaktadır. Periparturient dönemdeki süt inekleri, insülin direnci, yem tüketimlerinde azalma, negatif enerji dengesi, lipolizis, erken laktasyonda kilo kaybı, hipokalsemi, immun fonksiyonda gerileme ve uterusun bakteriyel kontaminasyonu gibi bir takım olumsuz süreçleri geçirebilmektedir. Tüm bu faktörler ile birlikte dolaşımdaki progesteron, östrojen ve kortizol hormonlarındaki belirgin değişimler, bağışıklığın azalmasına neden olmaktadır. Diğer yandan postpartum süt üretimi, yem alımıyla karşılanamayan bir enerji açığına yol açar. Bunun sonucunda, sütçü inekler öncelikli olarak meme bezlerine enerji sağlayabilmek adına negatif enerji dengesine girerler.

Hepatokinler, karaciğer hücrelerinden salınarak metabolik olaylara etki eden, yeni keşfedilmiş proteinlerdir. Hepatokinlerin karaciğerden salgılanmasını metabolik fonksiyon bozuklukları tetiklemektedir. Angiopietin-Benzeri Protein 4 (ANGPTL4) ve Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF21) hepatokinler sınıfında yer alan, başlıca yağ

doku ve karaciğer tarafından oluşturulan protein yapısında moleküllerdir. Bu moleküllerin glukoz metabolizmasını, lipid metabolizmasını ve insülin düzeyini düzenlediği belirtilmiştir. Paraoksonase-1 (PON1) ise lipoproteinlerle ilişkili bir enzimdir. PON1'in insanlarda ve hayvanlarda oksidatif stres olaylarında görev aldığı ve bu durumun azaltılmasında önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca oksitlenmiş lipidleri yok edebilme yeteneği nedeniyle PON1, inflamatuvar ve metabolik hastalıklarda önemli görevler üstlenmektedir.

Bu çalışmada sağlıklı ineklerde, geçiş dönemi ve süt veriminin pik yaptığı dönemlerde vücut kondisyon skoru (VKS), kan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), betahidroksibütirik asit (BHBA), hepatokinler ve PON1 düzeylerinin ölçülerek aralarındaki korelasyonların belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca geçiş dönemindeki süt ineklerinde görülen subklinik metabolizma hastalıklarının tanısında hepatokinler ve PON1'in biyo-belirteç olarak kullanılabilirliğinin irdelenmesi de hedeflendi. Daha önce ineklerde hepatokinler ve PON1'in tek bir çalışmada birbirleri ile olan ilişkisini irdleyen yeterli sayıda araştırma olmaması, bu kritik süreçlerin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi açısından hem hayvan sağlığına hem de işletme ekonomisine olumlu katkılar sağlayacağı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geçiş Dönemi

Süt ineklerinde doğum öncesi ve doğum sonrası üçer haftalık dönem geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır (Caixeta, & Omontese, 2021). Bu kısa süreçte süt ineklerinde önemli metabolik değişimler olmaktadır. Metabolik değişimlerin yanı sıra bağışıklık sistemi de olumsuz etkilenecek şekilde doğumla ilişkili hastalıklar daha yaygın ortaya çıkmaktadır. Bu süreçteki ineklerde doğumla ilişkili olarak fiziksel, davranışsal, metabolik ve hormonal değişimlerle beraber aynı zamanda kuru madde tüketiminde de belirgin bir azalma olmaktadır (Allen, Bradford, & Harvatine, 2005; Grummer, Mashek, & Hayirli, 2004). Kuru madde tüketiminde azalma olmasına rağmen meme dokusunda süt sentezi için enerji gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle geçiş dönemindeki süt inekleri negatif enerji dengesine (NED) girerler (Leroy ve ark., 2008). Süt inekleri buna bir tepki olarak yağ enerji depolarını harekete geçirerek negatif enerji dengesine uyum sağlarlar ve böylece fetal metabolizma ve meme dokusunda laktoz sentezi için gerekli olan glukoz ihtiyacı giderilmiş olur (Herd, 2000).

Geçiş dönemindeki ineklerde, süt humması, retensiyon sekondinarum, metritis, ketozis, abomazum deplasmanları, laminitis, yağlı karaciğer sendromu ve klinik mastitis gibi hastalıklar daha yaygın görülmektedir (Kelton, Lissemore, & Martin, 1998). Caixeta, & Omontese, (2021) Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış oldukları bir çalışmada bu hastalıkların olgu başına maliyetinin ortalama 400\$ olduğunu ve üreticiler için önemli bir ekonomik kayba neden olduğunu bildirmişlerdir (**Tablo 1**).

Lipid mobilizasyonu gibi metabolik adaptasyonlara, bağışıklık fonksiyonunu etkileyen yangısal yanıtlardaki değişiklikler de eşlik etmektedir. Bu değişiklikler, yüksek verimli inekler için normal adaptasyon sürecinin bir parçası olsa da, değişimlere uyum sağlanamadığında metabolik ve infeksiyöz hastalıklar daha yaygın görülmektedir. Bu durum süt ineklerinde geçiş döneminden sonraki dönemde süt verimi ile birlikte reproduktif performansı da olumsuz etkilemektedir (Wankhade ve ark., 2017).

Yüksek süt verimli ineklerde süt humması, abomazum deplasmanları, yağlı karaciğer sendromu ve ketozis gibi metabolik problemlerin, mastitis ve meme ödemi gibi meme dokusu hastalıklarının ve güç doğum, retensiyo sekundinarum, uterus enfeksiyonları gibi reproduktif bozukluklarının insidanslarının sırasıyla %7,8-16,8, %2,8-12,6 ve %6,7-19,2 olduğu bildirilmiştir (Correa, Curtis, Erb, Scarlett, & Smith, 1990; Jordan, & Fourdraine, 1993). Bu nedenle geçiş döneminde ve sonrasında görülen hastalıkların erken tanısının, gelecekteki üretim kayıplarını en alt seviyede tutma açısından çok önemli olduğu belirtilmektedir (Huzzey, Nydam, Grant, & Overton, 2011).

Tablo 1. Süt işletmelerinde en çok görülen geçiş dönemi hastalıkları (Caixeta, & Omontese, 2021)

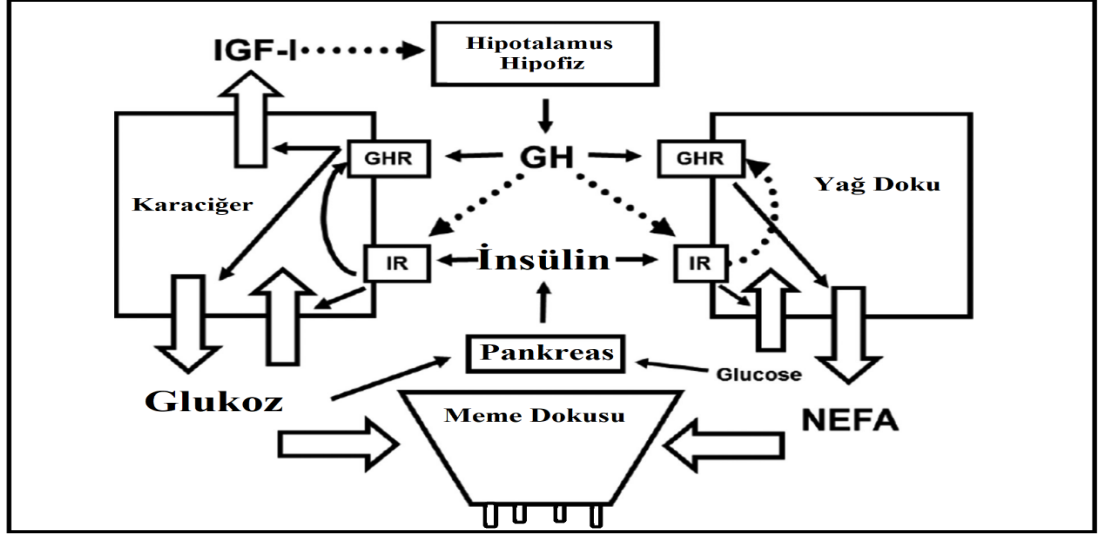
Hastalık	Max %	Alarm Düzeyi	Kayıp*
Klinik Hipokalsemi	< %2	≥ %5	246 \$
Abomazum Deplasmanları	< %3	≥ %6	700 \$
Klinik Ketozis	< %2	≥ %8	700 \$
Subklinik Ketozis	< %15	≥ %25	289 \$
Retensiyo Sekundinarum	< %5	≥ %10	232 \$
Metritis	< %10	≥ %20	218 \$
Mastitis	< %1	≥ %3	376 \$

*: Olgu başına maliyet; Holstein ırkı sürüler için doğrudan (Tedavi ve Veteriner Hekim maliyetleri vb) ve dolaylı (Süt verimi kaybı ve üreme performansındaki düşüşler) olarak hesaplanmıştır. **Max%:** Tolere edilebilir üst sınır.

2.1.1. Geçiş Dönemindeki Metabolik Değişimler

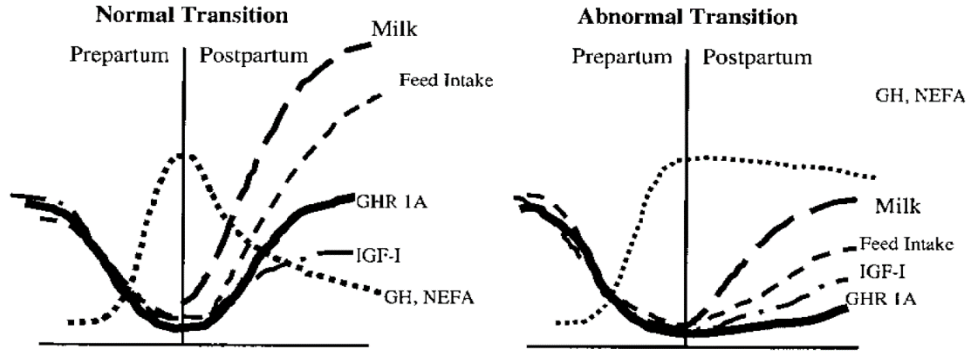
Geçiş dönemindeki süt inekleri, özellikle doğum sonrası artan enerji gereksinimlerini karşılayabilmek için şiddetli endokrin ve metabolik değişimler ile karşı karşıyadır (Goff, & Horst, 1997). Erken laktasyon döneminde GH konsantrasyonu artarak hepatik glukoneogenezisi uyarır. GH ayrıca postpartum dönemde süt yağı sentezi ve enerji kaynağı olarak kullanmak için yağ asidi mobilizasyonunu (başlıca NEFA) uyaran bir insülin direncine de yol açmaktadır (Drackley, 1999). Hepsi birlikte değerlendirildiğinde glukoneogenez ile üretilen

glukoz ve lipoliz ile oluşan yağ asitleri doğrudan süt sentezi için kullanılabilir (Wankhade ve ark., 2017).



Şekil 1. Postpartum süt ineklerinde büyüme hormonu (GH) ve İnsülin arasındaki ilişki. Düz çizgiler uyarıcı etkiyi ifade ederken kesikli çizgiler negatif feedback veya inhibitör etkiyi simgelemektedir. IR: İnsülin Reseptörü, GHR: GH Reseptörü (Lucy, 2016).

Bu biyolojik mekanizmalara rağmen, özellikle yüksek süt verimli ineklerde erken laktasyon döneminde artan glukoz gereksinimi hipoglisemiye neden olur. Bu hipoglisemik durum insülin ve IGF-I seviyelerini düşük tutmaktadır. IGF-I düşük konsantrasyonda GH salgılanmasını durduracak negatif feedback mekanizmasını yapamaz ve dolayısıyla bu durum GH düzeyini artırarak avantaj sağlamaktadır. Diğer yandan hipoglisemi NEFA'nın oksidasyonuna yol açarak erken laktasyon sonrası dönemde keton cisimciği konsantrasyonlarının artmasına neden olur (White, 2015). Yüksek kan NEFA ve keton cisimciği konsantrasyonları, kuru madde tüketiminde azalma, immunsupresyon, infertilite problemleri, süt veriminde azalma gibi istenmeyen peripartum komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (Wankhade ve ark., 2017).



Şekil 2. Grafik modellemesi periparturient dönemdeki ineklerde normal ve anormal geçiş döneminde kan hormon konsantrasyonları (GH ve IGF-I), kan metabolit konsantrasyonları (NEFA), karaciğer growth hormon reseptör (GHR) 1A mRNA (GHR 1A), yem tüketimi ve süt verimi değişikliklerini simgelemektedir (Lucy, Jiang, & Kobayashi, 2001).

Kritik periparturient dönem boyunca birçok metabolik hormon etkinlik göstermektedir. Özellikle GH, insülin, IGF-I ve glukoz düzeylerinde birbirine bağımlı değişiklikler gözlenmektedir (Lucy ve ark., 2001). IGF-I, süt üretiminde GH'nin mediatörü olarak işlev gören ve süt sentezini düzenleyen bir hormondur (Eherton, & Bauman, 1998). Dolaşımdaki IGF-I, büyüme hormonunun GH reseptörlerine bağlanmasına yanıt olarak karaciğerden salınır. IGF-I, büyüme hormonu salınımını düzenlemek için hipofizi negatif feedback mekanizmasıyla uyarmaktadır (Lucy ve ark., 2001). NED süresince karaciğer büyüme hormonu reseptörlerinin sentezindeki azalmanın GH-IGF etkileşiminde bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir (Talia, Connolly, & Fowler, 2021). Buna göre dolaşımdaki IGF-I düzeyindeki azalmanın, GH düzeyinde yükselme ile sonuçlandığı belirtilmektedir (Lucy ve ark., 2001; Wathes ve ark., 2007). GH düzeyinin artması, düşük insülin düzeyi ile birlikte erken laktasyon döneminde lipolizi ve glukoneogenezi arttırmaktadır (Wathes ve ark., 2007). IGF-I konsantrasyonları ve verim arasındaki ilişkinin laktasyonun başında negatif olduğu, laktasyonun ilerleyen dönemlerinde ise karaciğer GH reseptörlerindeki artışın GH ve süt üretimi arasındaki pozitif ilişkiyi geri kazandırdığı bildirilmiştir (Lucy ve ark., 2001).

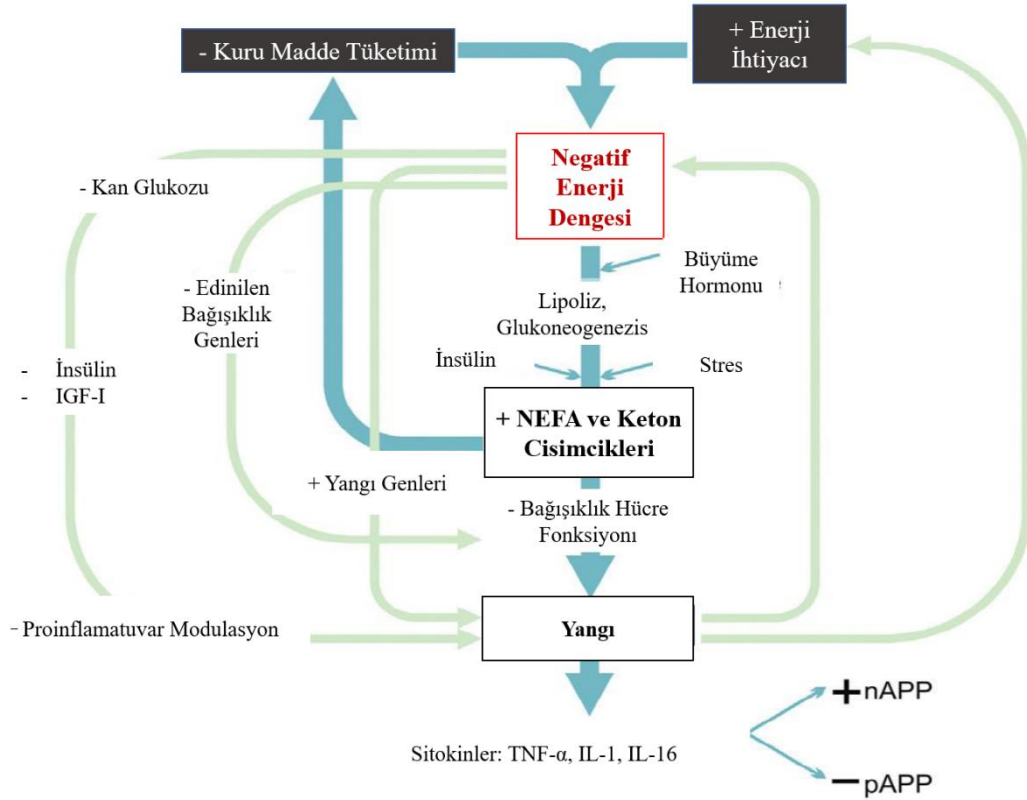
Leptin, enerji dengesiyle ilgili diğerk bir metabolik hormondur. Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu vücut kondisyon skoru ile güçlü bir korelasyon gösterir ve ileri gebelikte düşmektedir (Ehrhardt ve ark., 2000; Wathes ve ark., 2009). Bununla birlikte, doğum sonrası enerji dengesi normale dönse bile leptin konsantrasyonları düşük kalmaktadır (Ingvarstsen, & Boisclair, 2001). Leptinin ayrıca ruminantlarda periferik insülin direncine katkıda bulunabildiği bildirilmiştir (Osorio ve ark, 2013).

Ghrelin, ruminantlarda primer olarak abomazum hücrelerinden salgılanan 28 amino asitli, oktanik asit ile reaksiyona girmiş, peptit yapısında bir hormondur (Hayashida ve ark., 2001; Huang ve ark., 2006). Ghrelin konsantrasyonları besleme öncesi açlık durumuna bir yanıt olarak artar ve beslenme sonrası düşer (Sugino ve ark., 2002; Wertz-Lutz ve ark., 2006). Ghrelin hormonunun yem tüketimini artırarak (Wertz-Lutz ve ark., 2006) yağ oksidasyonunu azalttığı (Tschop, Smiley, & Heiman, 2000), insülin sekresyonunu artırdığı (Takahashi ve ark., 2006) ve dolayısıyla enerji dengesi ile ilgili çok çeşitli süreçleri etkilediği belirtilmektedir (Otto, Spranger, Benoit, Clegg, & Tschöp, 2005). Bradford ve Allen, (2008) de erken laktasyondaki süt sığırlarının metabolik adaptasyon sürecinde ghrelin düzeylerinin büyüme hormonu salgılanmasının düzenlenmesinde aktif rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Gebelik sırasında yüksek olan plazma progesteron düzeyleri doğum sırasında hızla düşerken östrojen ve glukokortikoid düzeyleri artar. Bu hormonal değişiklikler sadece kuru madde alımındaki azalmaya katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda vücut yağ rezervlerinin yağ dokusundan mobilizasyonunun artmasına da neden olur (Drackley ve ark., 2005; Ingvarstsen, 2006).

Geçiş dönemindeki ineklerde buzağılama sonrası ilk günlerde halsizlik ile birlikte vücut sıcaklığında geçici bir yükselme görülebilir (>39,5 °C). Bu durum inflamasyon kaynaklı tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), interlökin 1 ve 6 (IL-1 ve IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığı ile ilişkilidir. Bu sitokinler, haptoglobin ve seruloplazmin gibi pozitif akut faz proteinlerinin (pAPP) karaciğerde sentezini stimüle ederler (Chan ve ark., 2004; Huzzey ve ark., 2011). Sitokinler, bazıları normal karaciğer fonksiyonu için önemli olmasına rağmen negatif akut faz proteinlerinin (nAPP) sentezini de bozarlar (Esposito, Irons, Webb, & Chapwanya, 2014).

İleri gebelikte, doğum ve laktasyonun başlaması ile beraber oluşan metabolik ihtiyacın reaktif oksijen partiküllerini (ROS) artırdığı bilinmektedir (Esposito ve ark., 2014; Sordillo, 2005). ROS, lipid peroksidasyonunu başlatıp dokularda hücrel hasara neden olabilir. Bu durum genel anlamda oksidatif stres olarak bilinir. Bağışıklık hücreleri oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Hücre membranlarında peroksidasyona duyarlı, yüksek konsantrasyonlarda çoklu doymamış yağ asitleri bulunmaktadır. Bu hücreler oksidatif stres varlığında uyarıldıklarında büyük miktarlarda reaktif oksijen partikülü üretirler (Spears, & Weiss, 2008). Geçiş döneminin zorlu şartları, doğum sonrası şekillenen negatif enerji dengesi ile birleştiğinde süt ineklerinin antioksidan kapasitesinin azaldığı bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2014).



Şekil 3. Geçiş dönemindeki süt ineklerinde immün, endokrin ve metabolik sistemler arasındaki etkileşimler. Postpartum inflamasyon ve artmış hücrel metabolizma kuru madde tüketiminin azalması durumunda enerji gereksinimlerini artırır. (+) ve (-) biyomoleküllerdeki artış veya azalışı simgeler. NEFA, esterleşmemiş yağ asitleri; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü 1; TNF- α , Tümör nekroz faktör alfa; IL-1 ve IL-6, interlökin 1 ve 6; nAPP ve pAPP, negatif ve pozitif akut faz proteinleri (Esposito ve ark., 2014).

2.2. Negatif Enerji Dengesi

Süt sığırlarında enerji dengesi (ED), rasyonla alınan enerji ile yaşama, gebelik ve laktasyon için harcanan enerji arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır [$ED = E_{Tüketilen} - (E_{Yaşama\ Payı} + E_{Gebelik} + E_{Laktasyon})$] (Grummer, 2008; Serbester, Çınar, & Hayırlı, 2012). Enerji dengesi yönünün negatif olması vücut rezervlerinin enerji kaynağı olarak kullanıldığını, pozitif olması ise rezervlerin yenilendiğini ifade etmektedir (Grummer, & Rastani, 2004). Süt verimi için gerekli olan enerji düzeyi, yaşama payı ve gebelik için gerekenden çok daha yüksektir. Bu nedenle süt verimi ve kuru madde tüketimi enerji dengesini belirleyen en önemli iki parametredir (Grummer, & Rastani, 2003).

Yüksek süt verimli ineklerde negatif enerji dengesi, geçiş döneminde ve sonrasında önemli problemlere neden olmaktadır (Duffield, Lissemore, McBride, & Leslie, 2009). NED'nin ineklerde şiddetinin ve süresinin, genetik kapasite, doğum öncesi vücut kondisyon skoru, süt verim düzeyi, yem tüketimi ve rasyona göre çeşitlilik gösterdiği bildirilmiştir (Gross, & Bruckmaier, 2019).

NED'in esas nedeni kuru madde tüketimiyle, verimliliği destekleyebilecek enerji düzeyinin karşılanamamasıdır (Drackley ve ark., 2005). Doğumdan önceki dönemde kuru madde tüketimi %30-40 oranında azalmaktadır. Doğum sonrası dönemde ise kuru madde tüketimi süt verimine kıyasla daha yavaş artmaktadır. Kuru madde tüketimi ile kıyaslandığında süt verimindeki artışın negatif enerji dengesi üzerine etkisinin çok daha az olduğu bildirilmektedir (Gross, & Bruckmaier, 2019).

Erken laktasyon döneminde NED çeşitli metabolizma ve üreme bozukluklarına neden olsa da (Butler, 2000; Drackley, 1999), süt verimi üzerine etkisi net değildir (Wankhade ve ark., 2017). Erken laktasyonda süt verimi artarken, yem tüketimi ve enerji dengesi azalma eğilimindedir. Özellikle bu durum doğum sonrası 1-10. günler arasında daha belirgindir ve postpartum 6-8 hafta boyunca devam eder (Wankhade ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada süt ineklerinin pozitif enerji dengesine dönmesinin ortalama 4 haftayı bulduğu bildirilmiştir (Mcguire, Theurer, & Vicini, 2004). Bir başka çalışmada bu sürenin 4-5 hafta sürebileceği belirtilirken (Moallem, Folman, & Sklan, 2000), Heuer ve ark. (2001) bu periyodun 6-8 haftaya kadar uzayabileceğini rapor etmişlerdir.

Süt ineklerinde laktasyon başında süt üretimi için meme dokusuna gereken enerji, toplam enerji yükünün yaklaşık dört katına eşittir (Block ve ark., 2001). Bu dönemde yem tüketimindeki azalma, enerji açığının daha da artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla oluşan enerji açığı, yağ dokudan lipid mobilizasyonu gibi çeşitli yollarla giderilmeye çalışılır (Imhasly ve ark., 2014).

Enerji açığının şiddeti bakımından hayvanlar arasında büyük farklılıklar vardır ve bu farklılıklar fertilité açısından oldukça önemlidir (Beam, & Butler, 1998; De Vries, Van Der Beek, Kaal-Lansbergen, Ouweltjes, & Wilmink, 1999; Senatore, Butler, & Oltenacu, 1996). İneklerin enerji dengesi durumunu yansıtan, potansiyel sorunların tanımlanmasına ve bu sorunların çözümüne yönelik fayda sağlayan değişkenler kullanılmaktadır (de Vries, & Veerkamp, 2000).

NEFA ve β -hidroksibütirik asit (BHBA), geçiş döneminde NED'in indikatörü olarak kullanılan önemli metabolitlerdir (Duffield ve ark., 2009). Özellikle yüksek verimli süt ineklerinde gebelikten laktasyona geçiş sürecinde NEFA ve BHBA'nın değerlendirilmesi metabolik açıdan çok değerlidir (Bell, 1995). NEFA'nın kana salınması dokulara enerji sağlar, ancak sığır karaciğeri NEFA'yı trigliseridlere metabolize etmede sınırlı bir kapasiteye sahiptir. Sınır aşıldığı zaman trigliseridler karaciğerde birikmeye başlar ve yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan asetil CoA, trikarboksilik asit siklusunda kullanılmadan aseton, asetoasetat ve β -hidroksibütirik asit gibi keton cisimciklerine çevrilir (White, 2015). Trigliseridlerin karaciğerde çok fazla birikmesi sonucu karaciğer normal fonksiyonunu yapamaz hale gelir (Heuer ve ark., 2001). Karaciğerde trigliseridlerin sentezi ve birikimi, kandaki NEFA konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, lipoliz gelişen inekler, karaciğer yağlanması ve ketozis açısından yüksek risk taşımaktadırlar (Goff, & Horst, 1997).

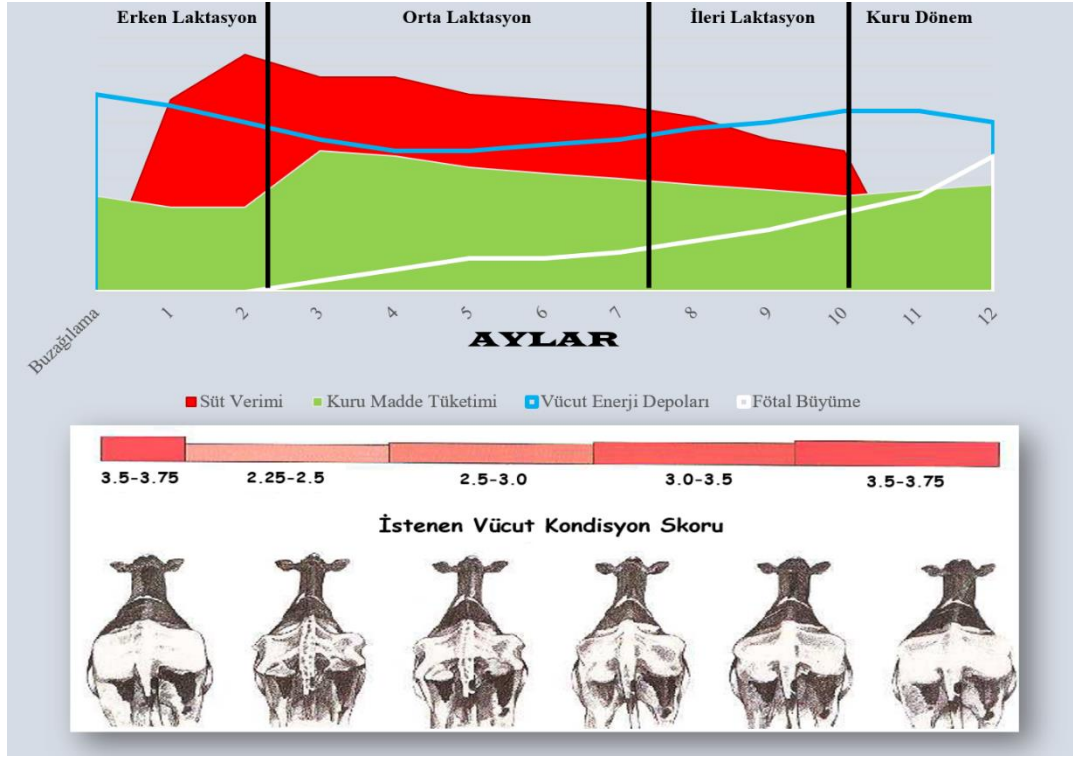
Ketozis ve yağlı karaciğer sendromu, NED ile ilişkili hastalıklardır. Süt ineklerinde laktasyonun ilk birkaç haftasında NED genel bir problemdir. Buna rağmen bu ineklerinin büyük bir kısmında ketozis veya yağlı karaciğer sendromu gelişmemektedir. Çoğu inek karmaşık bir metabolik adaptasyon mekanizması yoluyla NED ile başa çıkar. Ketozis ve karaciğer yağlanması gibi metabolik hastalıkların, negatif enerji dengesi nedeniyle değil, bu adaptif mekanizmaların yetersiz kalması nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmektedir (Herdt, 2000).

Bir ineğin enerji profili, süt üretimi ve canlı ağırlığındaki değişimlerle yakından ilişkilidir (Banos, Coffey, & Brotherstone, 2005). Artan üretim stresine periparturient dönemde oluşan metabolik bozukluklar ile birlikte bulaşıcı hastalıklar da eşlik eder (Morrow, 1976). Doğumda ineklerde mevcut olan kondisyon skoru veya vücut yağ derecesi, metabolik bozuklukların oluşumunu etkilediği rapor edilmiştir (Wildman ve ark., 1982).

Enerji dengesinin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer indikatör de vücut kondüsyon skorudur (VKS) (Edmonson, Lean, Weaver, Farver, & Webster, 1989). VKS laktasyon dönemi boyunca sığırların enerji metabolizmasını gösteren ve aynı zamanda yem tüketimi ile süt verimi arasındaki ilişkiyi belirten iyi bir göstergedir. Canlı ağırlık, büyüme ve gebelik durumu ile ilişkiliyken, VKS metabolize edilebilir lipid rezervleri ile ilişkilidir (Banos ve ark., 2005).

Vücut kondisyonunu değerlendirmek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiştir (Kadarmideen, 2004). Ultrason eşliğinde VKS'nin değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar vermektedir, ancak bu yöntem pahalı olması ve deneyim gerektirmesinden dolayı pratikte daha az kullanılmaktadır (Domecq, Skidmore, Lloyd, & Kaneene, 1995). Sübjektif bir yöntem olmasına rağmen, görsel olarak yapılan VKS ölçümü çok daha kolay uygulanabilmektedir ve aynı cins hayvanlar arasındaki vücut yağ rezervlerinin metabolizasyon oranını belirlemek için daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Enevoldsen, & Kristensen, 1997). Bu nedenle sübjektif VKS ölçümü ‘‘International Committee for Animal Recording’’ tarafından 2004 yılında onaylanıp, kabul edilmiştir (ICAR, 2004).

Kondisyon skoru ölçümleri hem düvelerde hem de ineklerde uygulanabilmekle birlikte laktasyonadaki süt ineklerinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Qiao ve ark., 2021). VKS bir süt ineğindeki yağlanma miktarının göstergesidir ve ineğin çeşitli iskelet kısımlarındaki yağ miktarına bir puan verilerek gerçekleştirilir (Kadarmideen, 2004). Vücut kondisyon skorlamasında kullanılan çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı 1,0-5,0 skor aralığında, 0,1 veya 0,25 birim artış miktarı olanıdır. Burada bir puan yükselen kondisyon skoru ortalama 60 kg vücut ağırlığını simgelemektedir (Kellogg, 2010).



Şekil 4. Süt ineklerinde laktasyon dönemlerinde hedeflenen vücut kondisyon skorlamaları (McClary, Kube, & Spike, 1997)

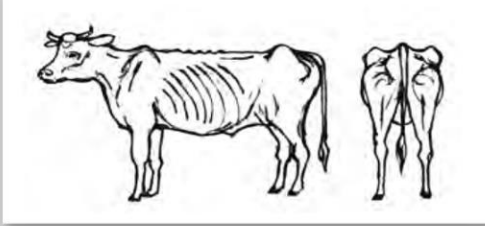
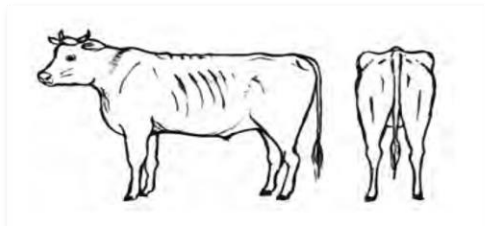
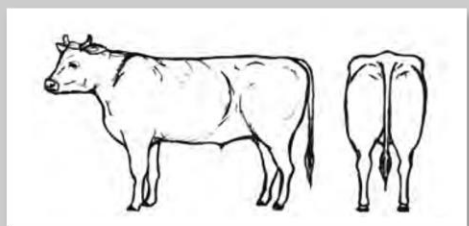
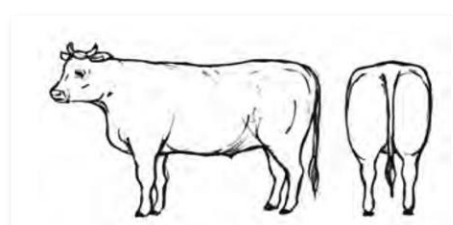
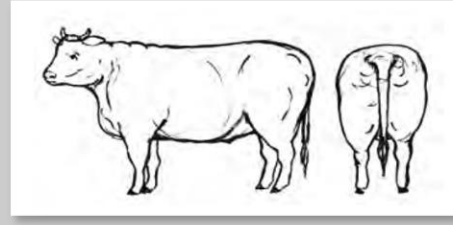
Süt ineğinin vücut kondüsyonu maksimum verim ve hızlı adaptasyon için laktasyon döngüsünün her aşamasında belli sınırlar içinde kalmalıdır (Şekil 4). Beş puanlık sisteme göre kuru dönemdeki inekler için en ideal VKS nin 3,5 olması gerektiği bildirilmiştir (Kellogg, 2010). Bir sonraki laktasyon döneminde en iyi sağlık ve performans düzeyini sağlayabilmek için kuru dönemdeki skor aralığı en az 3,0 en fazla 4,0 olmalıdır. Bu skor aralığını korumak için kuru dönem rasyonu dikkatlice düzenlenmelidir (Edmonson ve ark., 1989). Beş puanlık sisteme göre süt ineklerinin kondisyon skorlarının doğum zamanında en uygun 3,0 ile 3,75 arasında olması gerektiği bildirilmiştir (Ferguson, Galligan, & Thomsen, 1994; Garnsworthy, & Topps, 1982). Doğuma bu skorlamanın altında giren hayvanlarda reproduktif problemler, üzerinde girenlerde ise yağlı karaciğer sendromu ve insülin direnci gibi metabolik sorunlar olduğu belirtilmektedir (Qiao ve ark., 2021).

Erken laktasyon dönemi, ineğin sağlık durumu, verimi ve reproduksiyonu açısından en hassas dönemdir. VKS 4,0'dan fazla olan aşırı yağlanmış inekler, güç

doğum, retensiyon sekondinarum, metritis, mastitis, süt humması, abomazum deplasmanları, ketozis ve fat cow sendromu gibi sağlık problemleri açısından büyük risk altındadır (Stengärde, 2010). Diğer yandan doğuma 3,0'dan düşük VKS ile giren ineklerde döl tutmama, anöstrus, uterus involüsyonunda gecikme ve lüteal aktivitenin geç başlaması gibi reproduktif problemler gözlemlenmektedir (Okur, & Polat, 2019). Laktasyon dönemine 2,5 kondisyon skorundan düşük başlayan inekler yeterli enerji rezervlerinden yoksundur ve bu hayvanlar laktasyon pikini daha düşük bir seviyede yaparlar. Doğuma 3,5 VKS ile giren bir ineğin laktasyon döneminde ilk 60 ila 80 gün boyunca günde yarım kilo ile bir kilo arasında kilo kaybetmesi beklenen bir durumdur (Rathbun ve ark., 2017). Wildman ve ark., (1982) iyi bir üreme verimliliği için 2,5 ile 3,5 kondisyon skoru aralığının yeterli olduğunu bildirmiştir. Yüksek verimli inekler laktasyonun dördüncü ayına kadar günde 1,5 kg kaybedip yaklaşık 2,5 puan skora kadar düşebilmektedir. Bu durumda kızgınlık ve fertilitate baskılanarak gebe kalma gecikebilir. Erken laktasyonda çok az kondisyon kaybeden inekler büyük olasılıkla yemi çok iyi enerjiye dönüştürebilme kapasitesine sahiptir. Bu aşamada kondisyon kaybı yaşamayıp aksine VKS'si artan inekler ise muhtemelen düşük verimli ineklerdir (Qiao ve ark., 2021).

Orta laktasyon dönemindeki ineklerde erken laktasyonda kaybettikleri vücut yağ rezervlerinin yenilenip yenilenmediğini belirlemek amacıyla VKS değerlendirilmelidir. Laktasyonun bu aşamasında sürüdeki en yüksek verimli inekler için kondisyon puanı 3,0'e yaklaşmalı, orta verimli inekler için ise 3,0-3,5 arasında olmalıdır (Qiao ve ark., 2021). Ortalamanın altında verim düzeyine sahip ineklerin kondisyon skoru 3,5 puanın üstünde olabilir. Bu hayvanların uygun şekilde beslenmesi ve daha fazla yağlanmamaları gerekmektedir (Ferguson ve ark., 1994). İleri laktasyon döneminde ise VKS hedefi ortalama bir inek için 3,5 puana yaklaşmalıdır (Qiao ve ark., 2021).

Tablo 2. Süt ineklerinde vücut kondisyon skoru (Burrow, 2019)

Vücut Kondisyon Skoru	
<p>Skor 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Omurga belirgin• Kalça ve omuz kemikleri belirgin• Kaburgalar açıkça görülebilir• Kuyruk başı bölgesi girintili• İskelet vücut görüntüsü	
<p>Skor 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Omurga görünür• Kalça ve omuz kemikleri görünür• Kaburgalar hafifçe görünür• Kuyruk başı bölgesi hafifçe girintili• Vücut görüntüsü kemikli	
<p>Skor 3</p> <ul style="list-style-type: none">• Kalça kemikleri belli belirsiz görünür• Kaburgalar genellikle görünmez• Kuyruk başı bölgesi girintili değil• Vücut hatları neredeyse pürüzsüz	
<p>Skor 4</p> <ul style="list-style-type: none">• Kalça kemikleri görünmez• Kaburgalar iyi kaplanmış• Kuyruk başı bölgesi hafif dışa bombeli• Gövde ana hatları yuvarlatılmış	
<p>Skor 5</p> <ul style="list-style-type: none">• Yağ birikimini gösteren kalça kemikleri• Kaburgalar çok iyi kaplanmış• Kuyruk başı bölgesi çok bombeli• Vücut hatları yağ nedeniyle şişkin	

2.2.1. Negatif Enerji Dengesinde Vücut Rezervlerinin Dağılımı ve Korunması

Vücut rezervleri karbonhidratlar, amino asitler ve yağlardan oluşmaktadır. Bu rezervlerin kullanımı ve korunmasındaki fizyolojik etkileşimler NED'e adaptasyon sürecinde büyük önem taşımaktadır (Esposito ve ark., 2014). Sığırlarda pozitif enerji dengesi süresince ilk kullanılan kaynaklar karbonhidratlardır (Herdt, 2000). Karbonhidratların vücutta depolanması sınırlıdır. Yemlerle karbonhidrat alımı hayvanın enerji ihtiyacını karşılamadığında, gerekli olan karbonhidrat ya diğer kaynaklardan sentezlenmeli ya da alternatif bir enerji kaynağı kullanılmalıdır (Wankhade ve ark., 2017). Karbonhidratlar proteinlerden sentezlenebilir ancak yağlardan sentezlenemez. NED dönemlerinde enerji kaynağı olarak karbonhidratların kullanılması vücut proteinlerinin de tüketilmesine neden olmaktadır. Bu durum potansiyel olarak önemli yapısal ve enzim proteinlerinin tüketilmesine yol açmaktadır (Herdt, 2000). Karbonhidrat sentezi sırasında vücut proteinlerinin korunması için yağ dokudan yedek enerjinin mobilizasyonunu düzenleyen adaptif mekanizmalar mevcuttur. Bu adaptasyon mekanizmalarıyla karbonhidratlar da korunmaktadır. Negatif enerji dengesinde vücut rezervlerinin dağılımı ve korunması metabolik ve endokrin kontroller ile düzenlenmektedir (Esposito ve ark., 2014; Herdt, 2000).

Ruminantlarda karbonhidratlar rumende sindirim sırasında fermentatif olarak yıkılırlar ve bu da bağırsaklardan karbonhidrat emiliminin azalmasına neden olur. Bu sınırlı karbonhidrat emilimi, erken laktasyondaki çoğu süt ineği için özel bir önem taşımaktadır (Herdt, 2000). Süt üretimi süresince laktoz sentezi için büyük miktarda karbonhidrat gereklidir. Ruminantlarda laktasyon döneminde karbonhidrat gereksinimi, glukoneogenesis aracılığıyla glukoz sentezi ile karşılanmaktadır (Senatore ve ark., 1996).

Ruminantlarda rumen fermentasyonu sonucu oluşan propiyonik asit, glukoneogenesis için önemli bir uçucu yağ asididir. Vücut yağ dokusundan gelen uzun zincirli yağ asitleri de dahil olmak üzere başka hiçbir yağ asidi glukoneogenesis için kullanılamamaktadır (Herdt, 2000). Rumen fermentasyonu sonucu oluşan propiyonik asit verimli bir şekilde glukozla dönüştürülse de negatif enerji dengesinde olan ineklerde yeterli olmamaktadır. Bunun nedeni propiyonik asidin fermente edilmiş karbonhidrattan elde edilen toplam enerjinin yaklaşık üçte birinden az olması, geri

kalanın ise asetik ve butirik aside dönüştürülmesidir. Asetik asit ve butirik asit glukoneogenesis için kullanılamamaktadır (Herdt, 2000). Ruminant metabolizmasının glukoneogenesis aracılığı ile glukoz sentezi ve karbonhidratların korunması gibi özelliklerinin olması, laktasyondaki ineklerde negatif enerji dengesine adaptasyonun önemli ve kritik bir aşamasını oluşturmaktadır. Bu metabolik adaptasyonları düzenlemek için doku, organ ve hormonlar tarafından yönetilen bir kontrol sistemi mevcuttur (Esposito ve ark., 2014).

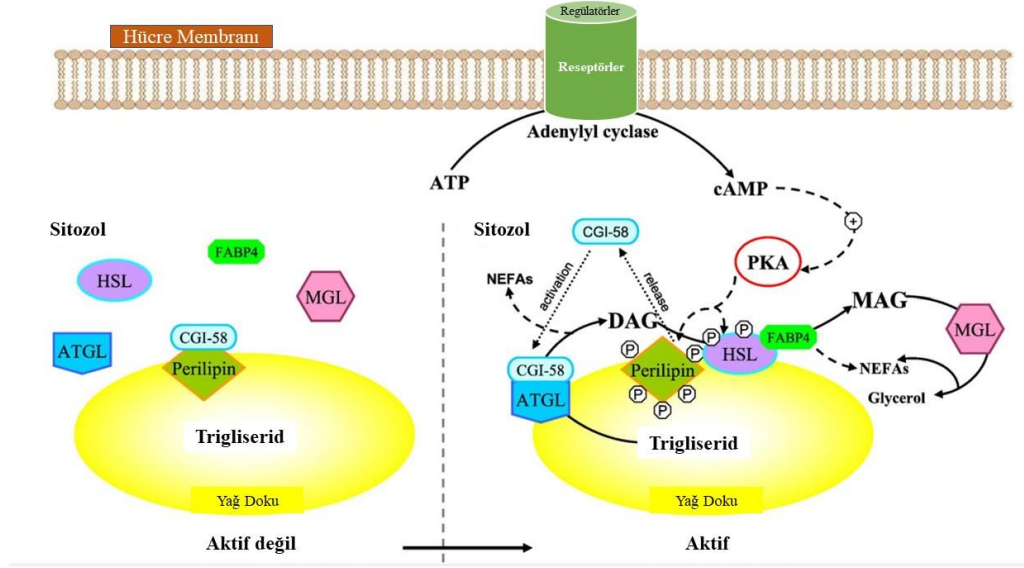
2.2.2. Negatif Enerji Dengesinde Doku ve Organların Rolü

Negatif enerji dengesine metabolik adaptasyonların çoğu organ düzeyinde gerçekleşir. Yağ dokusu ve karaciğer, metabolik adaptasyon sürecinde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, bu süreçte iskelet kasları ve meme dokusunun da önemli etkileri bulunmaktadır (Leroy, Vanholder, Van Kneysel, Garcia-Isperto, & Bols, 2008).

Yağ dokusu vücudun depolanmış enerji rezervini temsil eder ve adiposit olarak bilinen, trigliserid içeren hücreleri barındırır (Dole, 1956). Trigliseridler, bir gliserol molekülü ile esterleşmiş, üç uzun zincirli yağ asidinden oluşmaktadır (Grummer, 1993). Yağ hücrelerinde trigliseridler sürekli olarak parçalanır ve yeniden sentezlenir. Trigliseridler ester bağının bölünmesi ile parçalanır ve esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) oluşur (Herdt, 2000). Trigliseridlerinin parçalanması lipoliz olarak tanımlanmaktadır (Herdt, 1988). Trigliserid sentezi lipogenezis olarak adlandırılır ancak bu terim aynı zamanda yağ asitlerinin sentezini tanımlamak için de kullanılır (Dole, 1956). NEFA salınımının artması, lipolizinin artması veya lipogenezisin azalması anlamına gelir. Bu süreçler hormonal kontroller altında gerçekleşmektedir (Herdt, 2000).

Negatif enerji dengesindeki süt inekleri enerji gereksinimlerini ilk olarak yağ dokudan karşılamaktadır. Negatif enerji dengesi periyodu boyunca yağ dokudan trigliseridler mobilize edilir (Dole, 1956). Lipolizin düzenlenmesinde hormona duyarlı lipazın, protein kinaz A aracılığı ile aktivasyonu kritik bir rol oynamaktadır. Lipolitik düzenleme ile ilgili başka proteinler de mevcuttur. Bunlardan biri, lipid damlacıklarını hormona duyarlı lipaz ilişkili lipolizden koruyan, fosfoprotein yapısındaki perilipin'dir. Perilipin'in fosforilasyonu, laktasyona geçiş döneminde önemli bir rol oynamaktadır (Koltjes, & Spurlock, 2011; Locher ve ark., 2011). Protein kinaz A

tarafından perilipin fosforilasyonu, perilipin yapısında değişikliğe neden olarak hormona duyarlı lipazın lipid damlacığına erişimini ve etkileşimi kolaylaştırmaktadır (Şekil 5) (Miyoshi ve ark., 2006). Trigliceridin, NEFA ve gliserole hidrolize olması bu biyokimyasal mekanizma ile açıklanmaktadır (Koltés, & Spurlock, 2011).



Şekil 5. Protein Kinaz A (PKA) ilişkili Hormona Duyarlı Lipaz (HSL) aktivasyonu ve Perilipin Fosforilasyonu (Lampidonis, Rogdakis, Voutsinas, & Stravopodis, 2011)

Kas metabolizması, negatif enerji dengesindeki ineklerde alternatif bir enerji kaynağını oluşturmaktadır (Herdt, 2000). Kaslar NED dönemlerinde NEFA ve keton cisimcikleri dahil olmak üzere yağdan türetilen enerji ürünlerini kullanırlar. Bu şekilde glukozun meme dokusu için saklanması ya da diğer bir ifade ile tasarrufu sağlanmış olur (Herdt, 1988). Kas dokusu, vücuttaki ana protein deposudur. NED sırasında glukoneogenesis ile proteinlerden glukoz elde etmek için iskelet kası proteinleri mobilize edilebilir fakat ruminantlar gelişen adaptasyon mekanizmaları ile kas proteinlerinin kullanımını sınırlamışlardır (Herdt, 2000).

Negatif enerji dengesindeki ineklerde meme dokusu ve fetal-plasental bölgenin adaptasyon süreci üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Bu dokular diğer birçok dokudan farklı olarak enerji ihtiyaçlarını bağımsız olarak sağlayabilmektedir (Herdt, 2000). Glukoz ve amino asitler, gelişmekte olan fötusun ana ve zorunlu enerji kaynağını oluşturur. Laktoz sentezi için meme bezi glukozu, süt protein sentezi için

amino asitlere ihtiyaç duyar. Bu nedenle meme bezinin ve plasentanın, vücudun enerji dağılımını ve dağıtımını düzenleyen insülin etkisine bağlı kalmaksızın enerji kullanımlarını sınırlanmadığı ve bu dokuların insülin direncinden etkilenmediği bildirilmiştir (Bell, 1995).

Karaciğer, negatif enerji dengesine uyum sağlamada ve vücut enerji rezervlerinin korunmasında kilit bir rol oynar. Kandaki enerji konsantrasyonlarındaki dalgalanmaları tamponlayarak dokuların sabit bir enerji ile beslenmesini sağlar (Herdt, 2000). Bunu yapabilmek için enerji kaynaklarının birbirine dönüştürülmesi gerekir. Karaciğer metabolizması, glukoz, amino asitler, propiyonik asit, butirik asit, NEFA, laktik asit ve keton cisimcikleri dahil olmak üzere tüm vücut rezervlerinin dağılımını ve paylaşımını değiştirebilmektedir (Watt, Miotto, De Nardo, & Montgomery, 2019).

Karaciğerin ayrıca enerji metabolizmasında kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesi ve dokulara glukoz sağlanması gibi önemli görevleri bulunmaktadır (White, 2015). Fazla glukoz karaciğerde glukojen olarak depolanmaktadır (Pethick ve ark., 2000). Yüksek glukoz ihtiyacı oluşan dönemlerde karaciğer, vücut gereksinimlerini desteklemek için glukojen depolarından glukozu dolaşıma verir. Karaciğerde depolanan glukojen miktarı, ineğin metabolik gereksinimlerine kıyasla nispeten azdır. Bu nedenle karaciğer glukojen rezervlerinin negatif enerji dengesine adaptasyon sürecine etkisi zayıf kalmaktadır (Herdt, 1988). Glukojen rezervleri ineklerin karbonhidrat statülerini yansıttığından dolayı önemlidir. Özellikle artan karaciğer trigliserid konsantrasyonu ile bağlantılı olarak glukojen rezervlerinin tükenmesinin klinik ketozis riskini artırdığı bildirilmektedir (Grummer, 1993).

Karaciğer özellikle negatif enerji dengesi periyodu boyunca yağ ve yağdan türetilen enerji kaynaklarının metabolizmasında da görev alır (Herdt, 2000). NED süresince karaciğer, enerji dağılımının ve kan NEFA düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Esposito ve ark., 2014). NED döneminde olan süt ineklerinde yağ dokudan büyük miktarda NEFA salınmaktadır. NEFA'lar kan dolaşımına geçer ve çoğu organ tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır, fakat NEFA'ların büyük bir kısmı karaciğere tekrar geri dönmektedir (Herdt, 1988; Leroy ve ark., 2008).

NEFA'lar karaciğerde keton cisimciklerine metabolize olabilir veya tekrar trigliserid formuna dönüştürülebilir (Madreseh-Ghahfarokhi, Dehghani-Samani, & Dehghani-Samani, 2018). Karaciğerdeki NEFA'ların ketogenezis veya trigliserid sentezine dağılımı, ineklerin NED'e adaptasyonunda çok önemli bir yol ayrımıdır. Oksidasyon veya keton cisimciklerine dönüşüm için mitokondriye girmeyen NEFA'lar, trigliseritleri oluşturmak üzere yeniden esterlenir (Esposito ve ark., 2014). Yoğun lipid mobilizasyonu ve yüksek kan NEFA konsantrasyonlarının olduğu dönemlerde karaciğerde büyük miktarlarda trigliserid sentezlenebilir. Bu trigliseridlerin karaciğerden uzaklaştırılması, kandaki trigliseridlerin ana taşıyıcıları olan çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) sentezini ve salgılanmasını gerektirir. VLDL ile taşınan trigliseridler çeşitli dokular tarafından enerji kaynağı olarak veya meme bezinde süt yağının sentezi için kullanılabilir (Gruffat, Durand, Graulet, & Bauchart, 1996).

2.3. Metabolik İnflamasyon

Karaciğer enerji metabolizmasını düzenlerken aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin de yönetildiği bir merkez konumundadır (Loor ve ark., 2007). Süt inekleri, geçiş döneminde inflamatuvar yanıtları arttıran ve bağışıklık sistemini baskılayan metabolik stres, doğum stresi ve çevresel stres faktörleri ile karşı karşıyadır. Bu sürecin metabolik adaptasyon yoluyla minimum kayıpla atlatılması verimlilik açısından oldukça önemlidir. İneklerde metabolik adaptasyonların çok önce başladığı ve bu adaptasyon mekanizmalarının hormonlardan ziyade periparturient dönem hepatik inflamatuvar yanıtlarla düzenlendiği belirtilmektedir (Trevisi, Amadori, Archetti, Lacetera, & Bertoni, 2011). Sitokinler, akut faz proteinleri ve NEFA'nın periparturient dönem metabolizmasında anahtar bir rol oynadığı bildirilmektedir (Grummer ve ark., 2004). Loor ve ark., (2005) sığırlarda serum NEFA düzeyi ile Serum Amiloid A mRNA ekspresyonu arasında pozitif ilişki olduğunu, serum BHBA düzeyi ile acyl-Coa transkript seviyeleri, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-alfa (PPAR α) ve AP2 alfa 6 transkripsiyon faktörü arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır.

Karaciğer ilişkili metabolik hastalıklarda plasentadan sentezlenen interleukin-8 (IL-8) ve interleukin-1 β (IL-1 β)'nın direkt olarak karaciğerden Serum Amiloid A1 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ekspresyonunu başlattığı bildirilmektedir (Loor

ve ark., 2005). Bu sitokinler ve akut faz proteinleri'nin beyinde tokluk merkezi üzerine negatif etki yaparak negatif enerji dengesindeki ineklerde hipoinsülinemi ve hipoglisemiye neden olduğu, aynı zamanda gıda alımını baskılayarak yağ doku lipolizini tetiklediği belirtilmiştir (Wankhade ve ark., 2017). Plasenta ve/veya karaciğerdeki immün moleküllerin lipolizi uyarabileceği, dolaşımdaki NEFA ve BHBA düzeylerini yükseltebileceği rapor edilmiştir (Loor ve ark., 2005). Dolaşımdaki NEFA'nın, PPAR α ve hepatosit nükleer faktör-4A için endojen ligand görevi görerek karaciğerde glukoz sentezini arttırdığı bildirilmektedir. Böylece yağ asidi oksidasyonu, ketogenezis ve glukoneogenez ile ilgili genlerin aktivasyonu yoluyla süt sentezi için gerekli glukoz ve amino asitler tedarik edilebilmektedir (Loor ve ark., 2005; Wankhade ve ark., 2017).

NEFA, sitokinler ile birlikte sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1'i aktive ederek daha yüksek düzeyde karaciğer trigliserid birikimine neden olmaktadır (Wankhade ve ark., 2017). Hipoinsülinemi ve sınırlı aminoasitler (leucine, isoleucine ve valine), ATPase 2 düzeyini düşürerek hepatik protein sentezi, dolaşımda kan IGF-I düzeyi ve karaciğer glikojen seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır (Loor ve ark., 2005). Glutathione S-transferazlar, antioksidan etki gösteren ve hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan enzim ailesidir. Artan NEFA konsantrasyonlarından olumsuz etkilenerek enzim düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Wei, Tian, & Xie, 2014). Glutathione S-transferaz M5 düzeyinin ve ekspresyonunun azalmasından dolayı antioksidan kapasitenin düşmesi, karaciğerde lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Genel anlamda, karaciğerde serbest radikal detoksifikasyonunun azalması ve fazla miktarda trigliserid birikimi, periparturient dönemde karaciğer problemleri için önemli risk faktörleridir (Duffield ve ark., 2009; Loor ve ark., 2007; Wankhade ve ark., 2017).

2.4. Geçiş Dönemindeki Süt İneklerinde Ketozis ve Yağlı Karaciğer Sendromu

Sığırlarda geçiş dönemindeki beslenme problemlerinin üçte ikisinin enerji dengesizliğine bağlı şekillendiği bildirilmektedir (Andrews, 1998). Bu dönemdeki kuru madde tüketimi, süt verimi ve yaşama payı için gereken enerjiyi karşılayamayacak düzeyde yetersiz kalması nedeniyle süt ineklerinin çoğunluğu erken laktasyon döneminde negatif enerji dengesine girer (de Vries, & Veerkamp, 2000). Hayvanların tümü aynı rasyonla beslenmesine rağmen sürüdeki inekler arasında negatif enerji dengesinin şiddeti bakımından büyük farklılıklar bulunabilmektedir. Enerji dengesindeki bu bireysel farklılıklar bir çok yaşamsal problem ile ilişkili olduğundan dolayı oldukça önemlidir (Drackley, Richard, Beitz, & Young, 1992).

Enerji eksikliğinin neden olduğ u problemler hem süt hem de besi sığırlarında ortaya çıkmaktadır. Fakat bu durum laktasyondaki süt ineklerinde daha şiddetlidir (Andrews, 1998). Süt ineklerinin erken laktasyon dönemindeki enerji ihtiyaçları gebe hayvanlara göre oldukça yüksektir (Benedet, Manuelian, Zidi, Penasa, & De Marchi, 2019). Süt ineklerinde enerji ihtiyacı buzağılamadan dört ile yedi hafta sonra, yem tüketimi ise doğumdan yaklaşık sekiz ila on iki hafta sonra pik yapmaktadır (Andrews, 1998). Süt ineklerindeki yüksek süt üretiminin büyük bir enerji talebi oluşturması, ineği negatif enerji dengesine zorlamaktadır (Drackley, 1999; Herdt, 2000). Bununla birlikte negatif enerji dengesi tüm süt ineklerinde mutlaka ketozis veya yağlı karaciğer sendromuna neden olmaz. Bu hastalıkların oluşumu, ineklerin negatif enerji dengesine metabolik adaptasyonu ile ilişkilidir. Negatif enerji dengesine metabolik adaptasyon sağlayamayan ineklerde hastalıklar daha yaygın olarak görölmektedir. (Ha ve ark., 2022).

2.4.1. Ketozis

Ketozis negatif enerji dengesindeki yüksek süt verimli ineklerde hipoglisemi, kanda, idrarda ve sütte keton cisimciklerinin görölmesi ile karakterize, klinik ve subklinik seyirli bir metabolizma hastalığıdır. Laktasyondaki ineklerde ketozisin görölme sıklığının %1,1-10 arasında olduğ u bildirilmiştir (Ingvartsen, Dewhurst, & Friggens, 2003). Ketozis genellikle yüksek verimli süt ineklerinin olduğ u işletmelerde ekonomik kayba neden olan önemli hastalıklardan biridir (Mann, McArt, & Abuelo, 2019).

Geçiş dönemindeki süt ineklerinde, ileri gebelikten erken laktasyon dönemine kadar olan süreçte önemli fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Süt ineklerinin laktasyon dönemine adaptasyon sürecine adapte olamamaları ketozis ve ilişkili hastalıkların görülme riskini artırmaktadır (Herdt, 2000). Tedavinin çok güç olması ve iyileşen hayvanların o laktasyon döneminde bir daha eski verim düzeyine çıkamamaları sebebiyle önemli ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır (Ha ve ark., 2022).

2.4.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Doğumdan sonra yüksek verimli süt ineklerinde negatif enerji dengesi ile birlikte bir dizi metabolik düzensizlik oluşmaktadır. Laktasyondaki ineklerde süt sentezi için gerekli olan glukoz gereksiniminin karşılanamaması sonucu yağ mobilizasyonunun oluşması hastalığın gelişiminde en önemli faktördür (Ha ve ark., 2022). Gebeliğin son haftalarında değişen hormonal faktörler ile birlikte azalan rumen kapasitesi, kuru madde tüketimini azaltarak yağ dokuda lipolizin artmasına neden olur (Rasmussent, Nielsen, Pryce, Mottram, & Veerkamp, 1999). Doğumdan sonra negatif enerji dengesi devam ederken süt verimi başlamaktadır. Süt üretiminin hacmi ve laktoz sentezi, enerji için baskın bir talep oluşturmasının yanında süt yağı sentezi için lipid gereksinimi de artmaktadır (Vanholder, Papen, Bemers, Vertenten, & Berge, 2015).

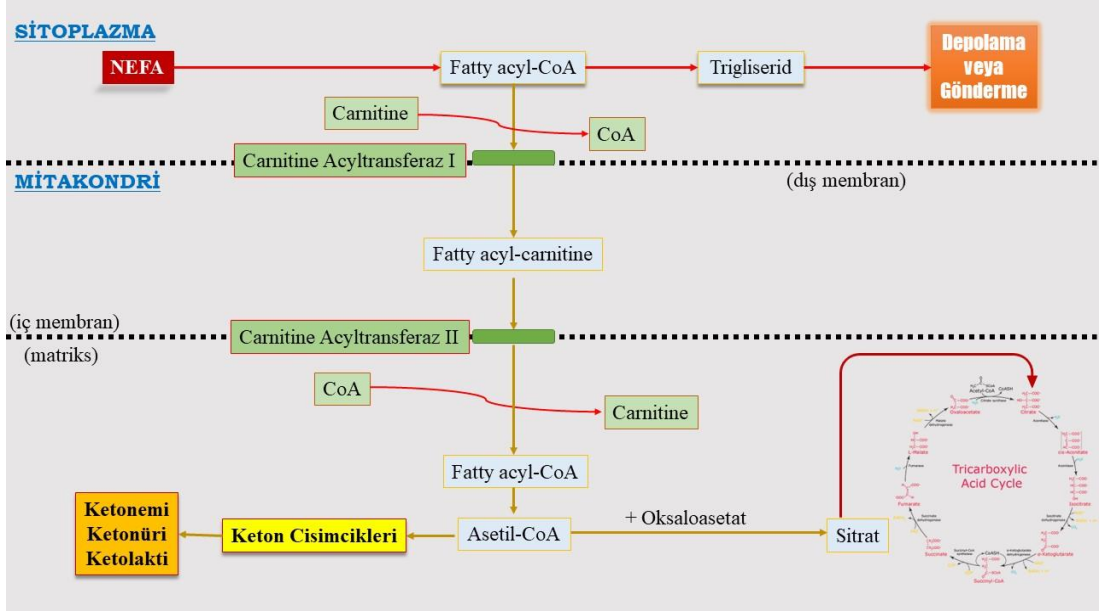
Erken laktasyondaki tüm süt inekleri ketozis açısından risk altındadır. Hastalığın en çok laktasyonun 2-7. haftaları arasında görüldüğü bildirilmekle birlikte laktasyon sayısı arttıkça risk de artmaktadır (Benedet ve ark., 2019). Daha önceki yıllarda ketozisin genetik yatkınlık ile ilişkili olmadığı düşünülmesine rağmen son yıllarda orta dereceli kalıtsallığı düşündüren yeni veriler mevcuttur (Yan ve ark., 2020). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile birleştirilmiş gen ekspresyon çalışmalarının, süt sığırlarında negatif enerji dengesi, subklinik ve klinik ketozisin genetik açıdan incelenmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Soares ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda klinik ketozis için 0,02 ile 0,16 arasında, subklinik ketozis için ise 0,04 ile 0,17 arasında kalıtım düzeyi tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2016; Pryce ve ark., 2016).

Buzağılama sırasında vücut kondisyon skoru yüksek olan yağlı ineklerin (5 puanlık ölçekte VKS puanı $\geq 3,75$ olan), daha düşük VKS puanına sahip olanlara göre ketozis açısından daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir (Edmonson ve ark., 1989; Qiao

ve ark., 2021). Ketozisli ineklerde ilk tohumlamada gebe kalma oranı azalmakla birlikte erken laktasyonda sürü dışı edilme riski de artmaktadır (Rasmussent ve ark., 1999). Ketozis ayrıca reproduktif problemlerle birlikte abomazum deplasmanları gibi diğer metabolizma hastalıkları için de büyük bir risk oluşturmaktadır (Stengärde, 2010). Bu nedenle ketozis'in erken laktasyonda önlenmesi, diğer oluşabilecek problemlerin de önüne geçerek verimliliğin devamı açısından büyük bir önem arz etmektedir.

Sığırlarda ketozisin birçok formu bulunmaktadır ve çoğu benzer patofizyolojiye sahiptir. Bu anlamda ketozisin patofizyolojisi, enerji gereksinimi sonucu oluşan yağ doku lipolizi, lipoliz sonucu yağ dokudan aşırı NEFA salınımı, kanda artan NEFA düzeyinin yetersiz hepatik oksidasyonu (yetersiz oksidasyon sonucu keton cisimcikleri oluşumu), karaciğerde triasilgliserol olarak yağ asitlerinin depolanması ve bazı ineklerin yetersiz düzeyde VLDL yapısına sahip olmaları gibi basamaklardan oluşmaktadır (Madreseh-Ghahfarokhi ve ark., 2018). Bu inekler genetik olarak primer ketozis ile yağlı karaciğer sendromuna yatkındırlar ve trigliserid formasyonlarını karaciğerden uzaklaştıramadıkları için bu hastalıklara predispoze olmaktadır (Ha ve ark., 2022).

NEFA yağ dokudan serbest kaldıktan sonra, enerji üretimi ve yağ sentezi için anne ve fetusun birçok dokusunda metabolize edilip enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Dolaşımda bulunan NEFA, doğum sonrası meme bezinde süt yağı sentezinde görev alır ve süt yağı sentezinin yaklaşık yarısı NEFA ile karşılanır (White, 2015). Pozitif veya nötral enerji dengesinde NEFA minimal düzeyde süt yağı sentezine katkıda bulunabilmektedir. Karaciğer tarafından plazmadan NEFA alımı, plazma NEFA konsantrasyonu ve kan akış hızı ile orantılıdır (Lomax, & Baird, 1983; Vanholder ve ark., 2015; White, 2015). Reynolds ve ark., (2003) periparturient dönemde süt ineklerinde karaciğere NEFA girişinin on üç kat arttığını saptamışlardır. Bu durumun postpartum dönemdeki süt ineklerinde karaciğer tarafından NEFA alım düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmektedir (Emery, Liesman, & Herdt, 1992; Reynolds ve ark., 2003).



Şekil 6. Karaciğerde NEFA'nın metabolizasyonu (Baird, 1982)

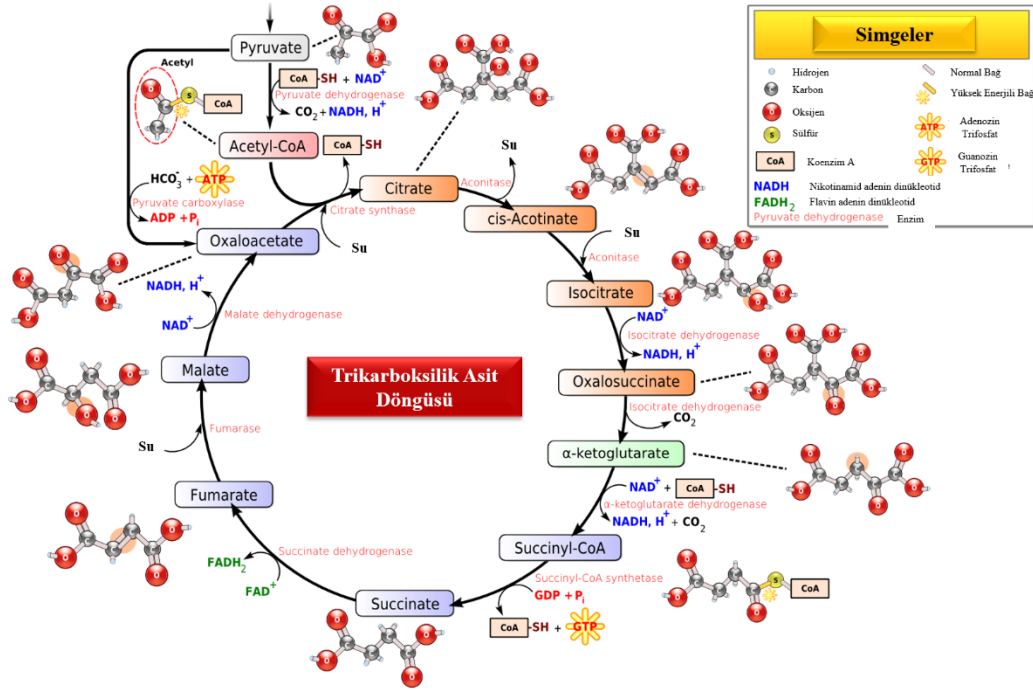
Karaciğere ulaşan esterleşmemiş yağ asitleri β -oksidasyon ile asetil-CoA'ya dönüştükten sonra enerji metabolizmasında aşağıda belirtildiği gibi dört farklı şekilde kullanılmaktadır:

- Asetil-CoA'nın TCA siklusu boyunca tam oksidasyonu,
- Asetil-CoA'nın ketogenezis yoluyla eksik/tamamlanmamış oksidasyonu,
- Trigliserid sentezi ve bu trigliseridlerin karaciğerden uzaklaştırmak için VLDL ile taşınması,
- VLDL ile karaciğerden uzaklaştırılamayan lipidlerin karaciğerde trigliserid olarak birikmesi (Grummer, 1993).

Ruminantlarda TCA siklusu, enerji üretimi için asetil-CoA'yı oksitleme işlevi ile birlikte glukoneogenezis ve yağ asidi sentezi gibi diğer biyolojik yollara ara ürünler sağlama işlevi görmektedir (White, 2015). TCA siklusunda karbonhidratlardan ve yağlarda elde edilen asetil-CoA'nın asetil kısmından iki karbon molekülü uzaklaştırılarak ATP üretilmektedir (Felix, Cox, & Hartig, 2021). Açığa çıkan metabolik enerji yaşam ve verim fonksiyonlarında kullanılmaktadır (White, 2015). Döngü oksaloasetatın asetil-CoA ile birleşmesiyle oluşan sitrat molekülü ile başlar ve döngüden tekrar geçebilen bir oksaloasetat (OAA) molekülünün oluşumuyla biter.

Moleküller yapılarına bağlı olarak döngüye farklı noktalardan girebilmektedir (Wei, Schultz, Bazilevsky, Vogt, & Marmorstein, 2020). Örneğin, propiyonat, süksinat yoluyla TCA döngüsüne girerken, amino asitler ve laktat, piruvatın oksaloasetata (OAA) veya asetil-CoA'ya dönüşümü yoluyla TCA döngüsüne girmektedir (Aschenbach, Kristensen, Donkin, Hammon, & Penner, 2010). Bu substratların mitokondri yapısına giriş noktaları da farklıdır ve bu süreç fosfoenolpiruvat karboksikinaz enziminin (PEPCK) farklı izoformları tarafından kontrol edilmektedir. Buna göre laktatın girişi mitokondriyal form (PEPCK-M) tarafından, amino asitler ve propiyonatın girişi ise sitozolik form (PEPCK-C) tarafından kontrol edilmektedir (Aschenbach ve ark., 2010).

OAA, rumende oluşan uçucu yağ asitlerinden biri olan propiyonik asitten köken almaktadır (den Boer, & den Boer, 2021). Asetil-CoA'nın oksidasyonunun tam olarak gerçekleşebilmesi için TCA siklusunda OAA'nın yeterli düzeyde bulunması gerekmektedir (White, 2015). TCA döngüsünün asetil-CoA birimlerini tamamen oksitleme kapasitesi, mitokondri içinde OAA ve asetil-CoA arasındaki 1:1'lik bir oranın sürdürülmesine bağlıdır. (Vanholder ve ark., 2015; White, 2015). Karbonhidrat metabolizmasının kilit molekülü durumunda olan OAA'nın eksikliği, asetil-CoA ve piruvatların TCA siklusuna girip aerobik yolla parçalanamamasına neden olmaktadır. Asetil-CoA'lar OAA eksikliğinde serbest kalamadıklarından dolayı iki molekül asetil-CoA kondanse olarak asetoasetik aside dönüşmektedir (Lu ve ark., 2019). Asetoasetik asidin redüksiyonu ile betahidroksibütirik asit, dekarboksilasyonu ile de aseton ve isopropanol meydana gelmektedir (Tadesse, Bekelle, & Singh, 2012). İsoopropanol enerji açığının çok şiddetli olduğu durumlarda oluşur ve ketozisin sinirsel formunun oluşum mekanizmasında önemli bir etkisi bulunmaktadır (Duffield, 2000). Bu oluşan dört maddeye keton cisimcikleri, oluşum mekanizmasına da ketogenezis denmektedir (Andrews, 1998). Ketogenezis normal şartlar altında sağlıklı ineklerde düşük seviyelerde devam edebilmektedir (Duffield, 2000). Karaciğerde TCA siklusunun kapasitesi aşıldığında keton cisimciklerinin üretimi ve trigliserid birikiminin artması ketozis ve karaciğer yağlanması ile sonuçlanmaktadır. Dolaşımdaki keton cisimcikleri kalp, beyin, karaciğer ve meme dokusu tarafından bir dereceye kadar enerji kaynağı olarak kullanılabilirken, aşırı kan keton düzeyi hayvan sağlığı ve verimliliği üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Drackley ve ark., 2005).



Şekil 7. TCA döngüsü ("Krebs Döngüsü", 16 Nisan 2022)

Ketozisin sınıflandırılmasında çeşitli yöntemler belirtilmiştir. Bunlardan etiyoloji ve hiperketonemi zamanını baz alan sınıflandırma çeşidine göre Tip I, Tip II ve bütirik asit silajlarının yenmesiyle gelişen ketozis formu olan tip III ketozis olarak adlandırılan ketozis formları ortaya çıkmıştır. Buna göre doğumdan hemen sonraki dönemde meydana gelen ketozis olgularının patogenezinin, süt üretiminin pik yaptığı zamana yakın dönemde görülen olgulardan biraz farklı olduğu düşünülmektedir (Lei, & Simões, 2021). Süt üretiminin pik yaptığı döneme yakın (doğumdan yaklaşık 6-8 hafta sonra) meydana gelen ketozis olguları "Tip I" ketozis olarak tanımlanmaktadır (Zhang, & Ametaj, 2020). Bu zaman aralığında oluşan ketozis olgularının, aşırı yağ mobilizasyonundan daha çok NED sonucu gelişen hipoglisemi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Cuiyu, Chang, Jiang, Cheng, & You, 2019). Doğumdan hemen sonraki dönemde görülen ketozis olguları ise "Tip II" ketozis olarak tanımlanmaktadır (Zhang, & Ametaj, 2020). Çok erken laktasyon döneminde oluşan (doğumdan 1-2 hafta içinde) bu tür ketozis olgularının genellikle yağlı karaciğer sendromu ile ilişkili olduğu ve kuru dönemde VKS'si çok yüksek olan aşırı yağlı ineklerde şekillendiği bildirilmektedir (Herdt, 2000). Tip II ketozis metabolik açıdan insanlardaki Tip II diabet hastalığıyla benzerlik göstermektedir (Duffield, 2000; Herdt, 2000). Her iki hastalıkta da kan glukoz ve insülin seviyeleri yüksektir. Her iki

hastalıkta da insülin direnci gelişmiştir (Cuiyu ve ark., 2019). İnsülin direncinin gelişimindeki en önemli sebeplerden biri de ineklerin vücudundaki fazla miktardaki yağ birikimidir (Pascottini, Leroy, & Opsomer, 2020). Erken laktasyon dönemindeki ineklerde çok fazla glukoz gereksinimi olmasına rağmen dokularda insülin direncinin gelişmesi enerji eksikliğini daha da şiddetlendirmektedir (Watt ve ark., 2019). Tip II ketoziste, ineklerde kan keton düzeyi Tip I ketozise göre daha düşük seviyede olsa bile, tedavisi Tip I ketozisten çok daha zordur. Tip II ketozisli ineklerde karaciğer yağlanması da olmaktadır. Hepatik yağlanmadan dolayı karaciğerde glukoz sentezleme kapasitesi düşmüştür. Bağışıklık siteminin baskılanması da Tip II ketozisin komplikasyonlarından biridir (Cuiyu ve ark., 2019).

Ayrıca ketozis primer ve sekonder ketozis olarak da sınıflandırılmaktadır. Primer ketozis, klinik ve subklinik form olarak ikiye ayrılmaktadır. Olguların bir kısmı klinik ketozis olarak ortaya çıkarken, bir kısmı da klinik bulgu göstermeksizin kanda keton cisimciklerinin bulunduğu subklinik ketozis olarak görülmektedir (Issi, Gül, & Başbuğ, 2016). Klinik ketozisin insidansı % 0,2-10 arasındayken subklinik formun insidansının % 40'a ulaşabileceği bildirilmektedir (Mellado ve ark., 2018).

Subklinik ketozis, laktasyon döneminde herhangi bir klinik bulgu göstermeden gizli ilerleyen ve tanısı konmazsa ciddi ekonomik kayıplara neden olan ketozis formudur. Klinik bulgu göstermeden BHBA düzeyi 1,2 mmol/L'den yüksek olan ketozis olguları subklinik ketozis olarak nitelendirilmektedir (Benedet ve ark., 2019). Subklinik ketozisli ineklerde günlük 1-2 litre süt verimi kaybı olduğu rapor edilmektedir (Walsh ve ark., 2007). Duffield, (2000) subklinik ketoziste süt veriminin %17 oranında azaldığını bildirmiştir. Bazı ırklarda subklinik ketozis erken laktasyonda yaklaşık %30-50 civarında görülebilmektedir (Suthar, Canelas-Raposo, Deniz, & Heuwieser, 2013).

Sekonder ketozis, plazma beta-hidroksibutirik asit (BHBA) seviyelerinde geçici bir artışa sebep olan ve kuru madde tüketimini azaltan, abomazum deplasmanları, retiküloperitonitis travmatika, mastitis, metritis gibi başka hastalıklar kaynaklı gelişebilmektedir (Lei, & Simões, 2021). Geçiş döneminde bulunan ineklerde negatif enerji dengesi oluşumunun abomazum deplasmanları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ingvarsen ve ark., 2003). Ayrıca abomazum deplasmanlarının

etiolojisinde ketozisin oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (Djokovic ve ark., 2019). Abomazum deplasmanları ve ketozis arasında iki yönlü bir ilişki bulunmaktadır (Correa ve ark., 1990). Ketozis olguları negatif enerji dengesine bağlı olarak abomazum deplasmanlarına neden olabilir. Aynı zamanda abomazum deplasmanı olgularında yem tüketimindeki düşüklüğe bağlı olarak sekonder ketozis gelişebilmektedir (Cuiyu ve ark., 2019). İneklerde erken laktasyon dönemine gelişen şiddetli NED (Constable, Miller, Hoffsis, Hull, & Rings, 1992), yüksek laktasyon sayısı (Rasmussent ve ark., 1999; Rukkwamsuk, Kruij, Meijer, & Wensing, 1999), doğum esnasında yüksek VKS (Correa ve ark., 1990) ve periparturient dönemde oluşabilecek diğer hastalıklar, ketozis ve abomazum deplasmanları için predispozisyon oluşturmaktadır (Stengärde, 2010). Kuru dönemde yağlanan ve vücut kondisyon skoru yükselen inekler abomazum deplasmanları ve ketozis yönünden risk taşımaktadır (Vanholder ve ark., 2015). Mevsimsel faktörler de her iki hastalığa etki etmektedir.

Alimenter ketozis (sindirim formu), rasyonda ketojenik özellikte yem maddelerinin bulunması sonucu oluşmaktadır (Grummer, 1993). Bu formdaki ketozis olgularının bütirik asit miktarı fazla olan silajların tüketilmesi nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (Vicente ve ark., 2014). Fazla miktarda bütirik asit silajın lezzetini bozar, bu yüzden kuru madde tüketiminde azalmaya neden olur (Vicente ve ark., 2014; Zhang, & Ametaj, 2020). Ayrıca, yağlı tohum küspeleri gibi lipojenik karakterdeki yemlerin rasyonda fazla miktarda bulunması ve protein değeri yüksek, selüloz değeri düşük karakterdeki rasyonların tüketilmesi de alimenter ketozise neden olmaktadır (Lingaas, & Tveit, 1992). Laktasyonun ilk üç ayında bu tip besleme yapılan işletmelerde hastalığın daha çok görüldüğü bildirilmektedir (Vicente ve ark., 2014).

Rasyonda kobalt ve fosfor eksikliği TCA siklusunda propiyonik asidin metabolizasyonunda yetersizliğe neden olması sebebiyle ketozis olguları gözlemlendiği belirtilmiştir (Cardoso, Kalscheur, & Drackley, 2020). Ayrıca klinik ketozis olgularında kobalt ve fosfor ile birlikte bakır ve manganez düzeylerinin de sağlıklı ineklere göre düşük olduğu tespit edilmiştir (Kaya, Özkan, Kozat, Akgül, & Özbek, 2016).

Tablo 3. Süt ineklerinde BHBA konsantrasyonunun subklinik ketozis ve klinik ketozis için eşik değerini belirten literatürler

Referans	Subklinik ketozis	Klinik ketozis
(Walsh ve ark., 2007)	$\geq 1,0 - 1,4$	-
(Van Haelst, Beeckman, Van Knegsel, & Fievez, 2008)	$\geq 1,2$	-
(Duffield ve ark., 2009)	$\geq 1,4$	-
(Ospina, Nydam, Stokol, & Overton, 2009)	$\geq 1,0$	-
(Seifi, LeBlanc, Leslie, & Duffield, 2011)	-	$\geq 1,2$
(Chapinal ve ark., 2012)	$\geq 1,4$	-
(Weigel ve ark., 2017)	1,2 – 2,9	$\geq 3,0$
(van der Drift, Jorritsma, Schonewille, Knijn, & Stegeman, 2012)	$\geq 1,2$	-
(Suthar ve ark., 2013)	$\geq 1,2$	$\geq 1,1$
(Vanholder ve ark., 2015)	1,2 – 2,9	$\geq 3,0$
(Kaufman, LeBlanc, McBride, Duffield, & DeVries, 2016)	$\geq 1,2$	-
(Ruoff, Borchardt, & Heuwieser, 2017)	$\geq 1,2$	-
(Rutherford, Oikonomou, & Smith, 2016)	1,2 – 2,9	$\geq 3,0$
(Song ve ark., 2016)	1,2 – 1,5	$\geq 1,5$
(Belay, Svendsen, Kowalski, & Ådnøy, 2017)	$\geq 1,2$	-
(Chandler ve ark., 2017)	$\geq 1,2$	-

2.4.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

İneklerde ketozisin primer ve sekonder olmak üzere iki önemli formu bulunmaktadır (Grummer, 1993). Primer ketozis, postpartum dönemde negatif enerji dengesi ile birlikte hipoglisemi oluşması sonucu şekillenmektedir (Baird, 1982). Primer ketozis, klinik ve subklinik seyirli olabilir. Klinik ketoziste iştah kaybı ve süt veriminde azalma gibi klinik belirtiler ani bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Lor ve ark., 2007). Etkilenen hayvanların vücut kondisyon skorları hızlı bir şekilde düşmektedir. Hiperketonemi ile birlikte hipoglisemi belirgindir ve bu ineklerin kan BHBA düzeyinin 3 mmol/L'den yüksek olduğu bildirilmiştir (Weigel ve ark., 2017). Kanda NEFA, karaciğer enzimleri ve haptoglobin gibi pozitif akut faz proteinlerinin düzeylerinde artış dikkati çekmektedir (Stengärde, 2010). Ketozis olgularında hepatositlerdeki hasar ile ilişkili olarak Glutamat dehidrojenaz (GLDH), Sorbitol dehidrojenaz (SDH), Ornitin dekarboksilaz (OCT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) enzim düzeyleri yükselebilmektedir. AST karaciğer yağlanması ve ketozis olgularında anlamlı değerler veren bir enzim olmasına rağmen kas doku dejenerasyonlarında da artış gösterdiğinden tanıda tek başına yeterli değildir (Bombik, Sokól, & Pietrzkiwicz, 2020). AST enziminin karaciğerde trigliserid birikimi ile artış gösterdiği ancak diğer enzimlerin karaciğer yağlanmasıyla böyle bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (Kalaitzakis ve ark., 2007). Klinik ketozis olgularında inekler öncelikle konsantre yemleri, daha sonra da silaj partiküllerini yememe eğilimi gösterirken, saman tüketimi hala devam etmektedir (Drackley ve ark., 1992). Kuru madde tüketimi tamamen ortadan kalkabilir ve çok hızlı bir şekilde kilo verirler (Lor ve ark., 2007). Solunum frekansı, nabız ve vücut sıcaklıkları genellikle referans değerler arasındadır. Sütte ve idrarda da keton cisimciklerinin düzeyi artmıştır (Gross, & Bruckmaier, 2019). Rumen hareketleri sayısı çoğu olguda normal sınırlar içerisindeyken bazı olgularda hafif bir düşüş saptanabilir (Duffield, 2000; Herdt, 2000; Wankhade ve ark., 2017). İneklerde ketozis olgularında solunum havasında ve sütte aseton kokusunun olması tipik bir bulgudur (Tadesse ve ark., 2012). Ölüm oranı düşüktür fakat tedavi edilmezse süt verimi düşer ve ketozis ilişkili hastalıklar ile birlikte çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Süt verimi tedavi sonrası asla tam olarak geri kazanılamamaktadır (Vanholder ve ark., 2015). Primer ketozisli inekler total miks rasyon (TMR) ile besleniyorsa yem tüketimini azaltırlar veya konsantre yem harici

kaba yemleri seçme eğilimi gösterirler (Schingoethe, 2017). TMR ile beslenen ineklerde rumen, kapasitesi azalmış, kontraksiyon frekansı düşmüş ve yapısal olarak küçük bir hal almıştır (Caixeta, & Omontese, 2021). İdrarda asetoasetat düzeyinin ölçülmesi pratik ve ekonomik olması açısından sık kullanılmaktadır. Fakat asetoasetat düzeyi, ineğin hidrasyon durumu ve idrarın konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden dolayı bu testler güvenilir değildir (Lei, & Simões, 2021). Ketozisli hayvanların dışkıları, sürüde laktasyonun aynı aşamasında bulunan diğer hayvanlara göre daha kuru bir kıvamda olmasına rağmen konstipasyon gelişmez. Etkilenen ineklerin tüyleri kuru, dikleşmiş ve donuk görünümündedir. Bazı hayvanlarda şiddetli metabolik asidoz tablosu da gelişebilmektedir (LeBlanc, 2010; Lei, & Simões, 2021). Ketozis ile ilişkili sinirsel semptomlar gelişebilir ve genellikle dairesel yürüme, körlük, agresyon, boş çiğneme hareketleri gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Hafif ve orta dereceli tremor ve tetani bulguları da görülebilmektedir. Sinirsel formdaki olgularda hayvanlar kendilerini yaralayabilmekte ve çevreye zarar verebilmektedir (Madreseh-Ghahfarokhi ve ark., 2018).

Subklinik ketoziste klinik bulgular çok hafif olmasına rağmen kan BHBA düzeyi 1,2 mmol/L'den yüksek seyretmektedir (**Tablo 3**) (Benedet ve ark., 2019; Djokovic ve ark., 2019). Subklinik ketozis olgularının yüksek insidanslı bölgelerde, laktasyonun ilk 2-3 haftasında ortaya çıktığı bildirilmektedir (Duffield, 2000). İşletmelerde subklinik ketozis, süt ve döl verimi kaybı ile abomazum deplasmanları gibi birçok ekonomik problemin altında yatmaktadır (Geishauser, Leslie, Duffield, & Edge, 1997). Klinik ketozis formuna göre subklinik form daha fazla ekonomik kayba neden olur çünkü işletmelerde ciddi bir klinik bulgu vermediğinden dolayı sıklıkla gözden kaçmaktadır (Djokovic ve ark., 2019). Kan BHBA değeri 1,2 mmol/L'den yüksek olan subklinik ketozis olguları abomazum deplasmanları ve klinik ketozis komplikasyonları için risk taşımaktadır. Duffield, (2000) kan BHBA düzeyi 2 mmol/L'yi aştığında süt veriminde azalma şekillendiğini bildirmiştir.

Klinik belirtiler ile birlikte ketozisin tanısı, süt, kan ve idrar gibi vücut sıvılarında keton cisimciklerinin düzeylerinin ölçülmesi ile yapılmaktadır (Lei, & Simões, 2021). Testler, yarı kantitatif olarak idrar ve süt dipstik çubukları kullanılarak veya ölçüm cihazları kullanılan laboratuvarlarda kantitatif olarak yapılabilmektedir (Zhang, & Ametaj, 2020). Keton cisimcikleri en çok idrarda yoğunlaşırken en az sütte

yoğunlaşmaktadır (Guliński, 2021). Bu nedenle ketozis tanısı için eşik değerler test edilen sıvıya göre değişmektedir. Vücut sıvıları arasındaki farklılıklara ek olarak eşik değer, testi yapan kişinin seçimine göre de farklılık gösterebilir (Lei, & Simões, 2021; Mann ve ark., 2019). Genel olarak, belirli bir test için daha düşük eşik değer baz alındığında (Örneğin; BHBA tam kan için 1,0 mmol/L) etkilenen hayvanların mümkün olduğunca çoğunu tespit etme yeteneği artacak (yüksek sensitivite) fakat aynı zamanda etkilenmemiş hayvanların hatalı olarak hastalıklı olarak sınıflandırma oranı da artacaktır (azalan spesifite). Diğer yandan daha yüksek bir eşik değer seçildiğinde (Örneğin; BHBA tam kan için 1,4 mmol/L) etkilenen hayvan tespiti sınırlanacak ancak sağlıklı hayvanların yanlışlıkla ketotik olarak değerlendirilmesi olasılığı azaltılacaktır (Mann ve ark., 2019). Ketozisin tanısında en çok kullanılan keton cisimciği BHBA'dır ve altın standart test olarak nitelendirilmiştir (Lei, & Simões, 2021). Ketozis tanısında altın standart laboratuvar yöntemi olan BHBA ölçümünün en yüksek sensitivite ve spesifite eşik değer noktasının 1,2 mmol/L olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (**Tablo 3**) (Bach, Heuwieser, & McArt, 2016; van der Drift ve ark., 2012).

Laktasyonun başında negatif enerji dengesindeki ineklerde süt yağı artma, süt proteini azalma eğilimindedir. Bu nedenle süt yağı:süt proteini oranı (F:P) enerji açığının potansiyel bir indikatörü olarak nitelendirilmektedir (Gross, van Dorland, Bruckmaier, & Schwarz, 2011). F:P oranındaki artışın negatif enerji dengesindeki ineklerde lipid rezervlerinin mobilizasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Süt yağı:süt proteini oranındaki düşüşün ise rumende üretilen uçucu yağ asitlerinden özellikle bütirat ve asetat oluşumundaki azalmadan dolayı olduğu bildirilmektedir (Gross, & Bruckmaier, 2019). Bu iki uçucu yağ asidi, meme dokusunda süt yağı sentezinde önemli rol oynamaktadır (Drackley ve ark., 2005). F:P oranının eşik değerinin 1,5 olduğu ve bu değer üzerindeki sonuçlarda ketozis gelişme riskinin 3,5 kat arttığı bildirilmektedir (Cejna, & Chládek, 2005).

2.4.1.3. Tedavi ve Koruma Yöntemleri

Ketozisin tedavisinde, düşük olan glukoz düzeyinin yükseltilmesi ve serum keton düzeyinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle süt ineklerinde ketozisin tedavi seçenekleri, intravenöz glukoz infüzyonu, propilen glikol gibi glukoneojenik prekürsörlerin oral takviyesi, B vitaminleri, kolin ve glikokortikoidler gibi destekleyici ilaçların kombinasyonunu içermelidir (Mann ve ark., 2019).

Oral propilen glikol uygulaması süt işletmelerinde ketozis profilaksisinde önemli bir yer tutmaktadır. Propilen glikol yağ dokudan yağ asidi mobilizasyonunu azalttığından dolayı ketozis ve yağlı karaciğer sendromu açısından koruyucu etki göstermektedir (McArt, Nydam, Ospina, & Oetzel, 2011). Oral yolla günde 300 ml propilen glikol verilen ineklerin, laktasyonun ilk 30 gününde bir ineğin sağım başına 0,23 kg daha fazla süt verdiği ve üç sağımda günde toplam 0,69 kg fark olduğu bildirilmektedir. Propilen glikol uygulanan ineklerde subklinik ketozisin görülme olasılığının 1,5 kat, klinik ketozis gelişme olasılığının da 0,54 kat azaldığı belirtilmiştir (Grummer, 2008).

Ketozisli ineklerde kan glukoz konsantrasyonu sürüdeki diğer ineklerden daha düşüktür (Mann ve ark., 2019). Oral yolla propilen glikol verilmesi ile kombine olarak intravenöz glukoz uygulamalarının tedavinin gücünü artırdığı ve süresini kısalttığı rapor edilmiştir (Mann, Yepes, Behling-Kelly, & McArt, 2017). Tedavide 500 ml %50 dekstroz solüsyonunun intravenöz (iv) yolla uygulanması önerilmektedir. Bu solüsyon çok fazla hiperozmotik olduğu için perivasküler alana sızması durumunda şiddetli doku harabiyeti ve irritasyona neden olabileceği için mutlaka iv olarak uygulanmalıdır (Mann ve ark., 2019). Glukoz uygulaması özellikle laktasyon piki çevresinde oluşan ‘‘Tip I’’ ketozis olgularında hızlı yanıt vermektedir. Ancak bu etki çoğunlukla geçici olup kan glukoz düzeyi tekrar düşebilmektedir (Madreseh-Ghahfarokhi ve ark., 2018). Tedaviye deksametazon veya izoflupredon gibi glukokortikoidlerin 5-20 mg dozda intramuskuler (im) olarak eklenmesi, glukozun tek başına uygulanmasına göre daha uzun bir etki sağlayabilmektedir. Gerekli durumlarda glukoz ve glukokortikoid uygulamaları günlük olarak tekrarlanmalıdır (Tatone ve ark., 2016).

Buzağılama sonrası ilk 1-2 hafta içinde meydana gelen ketozis olguları (Tip II), laktasyon pikine yakın meydana gelen (Tip I) olgulara göre tedaviye daha

dirençlidir (Cuiyu ve ark., 2019). Bu olgularda 150-200 IU/gün im yolla uygulanan uzun etkili insülin preparatları faydalı olabilmektedir. İnsülin hem yağ mobilizasyonunu hem de ketogenezi baskılar ancak hipoglisemiye önlemek için glukoz veya bir glukokortikoid ile birlikte kullanılmalıdır (Bobe, Ametaj, Young, & Beitz, 2003). Doğum sonrası ilk haftalarda şekillenen ketozis olgularının prognozu insülin direncinin de olması nedeni ile daha elverişsizdir (Cuiyu ve ark., 2019).

Ketozisin önlenmesi, ineklerin yeterli beslenmesi, vücut kondisyonunun yönetimi, aynı zamanda kuru ve laktasyon döneminde belirli yem katkı maddelerinin kullanımı ile ilişkilidir (Madreseh-Ghahfarokhi ve ark., 2018). Kuru madde tüketimi, lif sindirilebilirliği, partikül büyüklüğü dağılımı, enerji yoğunluğu, erken laktasyon rasyonlarına yağ katımı, protein içeriği, besleme sistemleri ve rumen kapasitesi süt sığırlarında en iyi rasyonu hazırlarken göz önünde bulundurulması gereken önemli konulardır (Cardoso ve ark., 2020).

Süt işletmelerinde ketozis profilksisinde doğum sonrası dönemde sodyum propiyonat kullanılmaktadır. Sodyum propiyonat sığırlarda kan glukoz seviyelerini yükselterek keton cisimciği konsantrasyonlarını düşürmektedir. Aynı zamanda ineklerde süt verimi üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır (Schultz, 1958).

Süt ineklerinde rasyonlara kolin eklenmesinin ketozis ve/veya yağlı karaciğer sendromunda dengesiz enerji seviyelerine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Grummer, 2008). Ancak kolin rumende çok kolay yıkılanmaktadır. Süt ineklerinde rasyonlara rumenden korunmuş kolin (RKK) ilaveleri yapılabilmektedir ve bu sayede kolin'in rumen mikroorganizmaları tarafından yıkılanmasının önüne geçilmiş olur (Meral, & Kara, 2013). Kolinin karaciğerde VLDL kapasitesini arttırdığı belirtilmektedir (Grummer, 2008). Rasyolara RKK eklenmesinin VLDL kapasitesini artırmasının yanında plazma NEFA ve karaciğer trigliserid düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (Bobe, Young, & Beitz, 2004). Ayrıca kuru dönemdeki ineklerde ve düvelerde monensin takviyesinin subklinik ketozis prevalansını ve insidansını önemli ölçüde azalttığı (%50) rapor edilmiştir (Kasap ve ark., 2020). Buna ek olarak monensinin süt keton düzeyini de azalttığı belirtilmiştir (Grummer, 2008).

2.4.2. Yağlı Karaciğer Sendromu

Yağlı karaciğer sendromu (YKS), yuıksek süt verimli ineklerde geçiş döneminde meydana gelen, hepatositler içinde aşırı miktarlarda trigliserid formunda lipid birikimi ile karakterize metabolik bir problemdir (Fry ve ark., 2017; Gerspach ve ark., 2017). Yağlı karaciğer veya yağlı inek sendromu olarak da bilinir. Süt ineklerinde yağlı karaciğer sendromu genellikle buzağılama sonrası ilk dört hafta içerisinde görülmektedir (Bobe ve ark., 2004).

YKS, ineklerin sağlık durumunun, refahının, verimliliğinin ve üreme performansının azalmasıyla ilişkili bir hastalıktır. Bu nedenle YYS'nin, buzağılama aralığının uzaması, süt veriminin düşmesi ve ineğin ortalama yaşam süresinin kısılması gibi olumsuz sonuçlara sebep olduğu bildirilmiştir (Wankhade ve ark., 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde YYS kaynaklı yıllık ekonomik kaybın tahmini olarak 60 milyon \$ olduğu belirtilmiştir (Bobe ve ark., 2004; McArt ve ark., 2012).

2.4.2.1. Etiyoloji

Gebeliğin son dönemlerinde aşırı beslenme, doğuma yakın dönemde yem alımının azalması ve laktasyonun başlamasına bağlı negatif enerji dengesinin gelişmesi yağlı karaciğer sendromuna neden olur c. Etkilenen sütçü ineklerin tedaviye duyarlılıklarının zayıf olduğu ve mortalite oranının %50 olduğu bildirilmiştir (Adewuyi, Gruysi, & Eerdenburg, 2005).

Periparturient dönemdeki yuıksek verimli süt ineklerinde oluşan şiddetli negatif enerji dengesi yağ dokudan fazla miktarda NEFA salınımına neden olmaktadır. YYS yuıksek olan ineklerde ihtiyaç duyulandan daha fazla miktarlarda mobilize edilen NEFA'lar karaciğere daha yoğun olarak taşınmaktadır. (McNamara, 2000). Doğum sırasında oluşan hormonal değişiklikler ve enfeksiyonlar da yağ dokudan NEFA mobilizasyonunu arttırmaktadır (Goff, & Horst, 1997). Yuıksek NEFA düzeyi YYS için büyük bir risk faktörüdür ve aynı zamanda nötrofil fonksiyonları üzerinde direkt etki yaptığı bildirilmiştir (Scalia ve ark., 2006).

Trigliseridlerin karaciğerde birikme oranı, VLDL aracılığıyla lipidlerin karaciğerden uzaklaştırılmasını veya trigliseridlerin karaciğerde hidrolizini aşması durumunda karaciğer yağlanması oluşmaktadır (van Dorland, Sadri, Morel, &

Bruckmaier, 2012). Buna ek olarak YKS'li süt ineklerinin sağlıklı ineklere göre daha düşük düzeyde hepatik VLDL potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Bobe ve ark., 2004). Ayrıca ruminantların diğer türlere oranla karaciğerlerinden VLDL sekresyonunun çok sınırlı olduğu ve bu durumun hepatositlerde daha fazla lipid depolanmasını tetiklediği rapor edilmiştir (Geelen, & Wensing, 2006; Ingvarsen, 2006). Karaciğerde fazla miktarda biriken lipid, triacylglycerol (TAG) olarak depolanmaktadır. Depolanan TAG'ın karaciğerin metabolik fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (Drackley, 1999; Grummer, 1993).

Bazı yem maddeleri, hormonlar veya toksinler rasyonla tüketildikleri zaman karaciğer metabolizmasını değiştirebildiklerinden veya yağ doku lipolizini arttırabildiklerinden dolayı nutrisyonel risk faktörleri olarak nitelendirilmektedir. Nutrisyonel risk faktörleri obeziteye neden olarak yağlı karaciğer sendromunun gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Herdt, 2000). Özellikle peripartal dönemde bulunan obez ineklerde (VKS ≥ 4), normal kondisyon skoruna sahip ineklere göre daha fazla yağ doku lipolizi şekillendiği bildirilmektedir (Rukkwamsuk ve ark., 1999). Obez inekler bu durumlarda yem tüketimini büyük oranda azaltarak daha şiddetli bir negatif enerji dengesine girerler (Cebra, Garry, Getzy, & Fettman, 1997).

Ani yem değişiklikleri ve yüksek konsantre yem içeren rasyonların verilmesi rumen asidozu ile bakteriyel endotoksemi riskini arttırmaktadır (Goff, & Horst, 1997). Doğum sonrası verilen rasyonda protein bileşiklerinin fazla olması da yağlı karaciğer için nutrisyonel risk faktörlerinden biridir. Rasyonda fazla olan proteinler şiddetli negatif enerji dengesine sebep olur. Aynı zamanda protein bileşikleri, yüksek konsantrasyonlarda toksik bir madde olan kan amonyak düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır (Bobe ve ark., 2004; Murondoti, Tivapasi, Geelen, Wensing, & Beynen, 2002).

Peripartal dönemde yağlı ineklerde kuru madde tüketiminin daha fazla baskılanması, daha şiddetli negatif enerji dengesi oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum, artan yağ kütlesinin glukokortikoidlere duyarlılığını artırması ile birlikte insüline duyarlılığını azaltması ile ilişkilidir. (Rukkwamsuk ve ark., 1999). Sığır adipositlerinin leptin gibi hormon benzeri bileşikler (Chelikani ve ark., 2003) ile

proinflamatuvar bir bileşik olan TNF α sentezi yaptığı bildirilmiştir (Ohtsuka ve ark., 2001). Her iki bileşik de insülin duyarlılığını ve kuru madde tüketimini baskılar, aynı zamanda da hepatik lipogenezisi, katabolizmayı ve inflamasyonu artırır (Drackley, 1999).

Yüksek verimli süt ineklerinde doğum öncesi veya sonrası dönemde deneysel olarak 4-6 gün süreli % 30-50 arası gıda kısıtlamasının yağlı karaciğer sendromuna neden olduğu bildirilmiştir (Drackley ve ark., 1992). Yem kısıtlaması ile yağlı karaciğer sendromunun oluşması, ineklerde şekillenen negatif enerji dengesinin şiddetine bağlıdır (Drackley, 1999). YKS, karaciğerdeki metabolizmayı değiştiren spesifik yem maddeleri, hormonlar veya toksinlerden dolayı oluşabilmektedir (Herdt, 2000). Drackley ve ark. (1992) ineklerde yem kısıtlaması ile 1,3-bütandiol kullanımının plazma BHBA düzeylerinde artışlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Deneysel çalışmalarda, 4-6 gün boyunca gıda kısıtlaması ile birlikte östrojen ya da deksametazon enjeksiyonunun veya bir metiyonin analogu olan etiyonin uygulanmasının, laktasyon zamanına bağlı kalmaksızın ineklerde yağlı karaciğere neden olduğu belirtilmiştir (Grummer, 1993). Yem kısıtlaması ve deksametazon uygulamasının yağ doku lipolizini, östrojenin ise hepatik lipogenezisi artırdığı rapor edilmiştir (Kato ve ark., 2002).

Sürü sağlığı yönetimi ve beslenme ile ilgili yönetim faktörleri de yağlı karaciğer insidansını etkilemektedir. Örneğin, fazla miktarda bütirik asit içeren silajlarla beslenen ineklerde kan BHBA düzeyi yükselerek yem alımı baskılanmaktadır ve bu durum ineklerde yağlı karaciğere predispozisyon oluşturur (Bobe ve ark., 2004). Ani yem değişiklikleri veya yüksek miktarda konsantrasyonlu yem ile besleme, ineklerde rumen asidozuna neden olabilir (Goff, & Horst, 1997). Rumen asidozu ketogenezisi uyarır ve endotoksin konsantrasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu tetikler (Bobe ve ark., 2004). Karaciğer yağlanması yaşlı ineklerde gençlere oranla daha fazla görülür. Bu durumun yağlı karaciğer etiolojisindeki risk faktörlerinden bağımsız olarak, yaşlı ineklerin düşük antioksidan kapasitelerinin olması, bağışıklık sistemlerinin zayıflaması, buzağılama aralıklarının uzaması, yüksek süt verimi ya da doğumda vücut kondisyon skorlarının yüksek olması

ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004; Ingvarstsen, 2006; Lain, & Catalano, 2007).

Yetersiz gezinme alanı ve egzersiz eksikliği periparturient dönemdeki süt ineklerinde yağlı karaciğer sendromu için risk yaratan diğer faktörlerdir (Gerloff, 2000). Bunun yanında kötü sağlık koşulları, yüksek çevre sıcaklığı, yüksek nem ve zayıf hava sirkülasyonu gibi faktörler de hastalığa predispozisyon yaratmaktadır. Tüm bu koşullar, yağ dokudan NEFA mobilizasyonuna neden olan ve kuru madde tüketimini baskılayan kateşolaminlerin salınımına yol açar ve süt ineklerini diğer hastalıklara daha duyarlı hale getirir (Goff, & Horst, 1997). Bir hastalığın karaciğer yağlanması ile ilişkisinin gücü, hastalığın neden olduğu negatif enerji dengesinin derecesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Herdt, 2000).

Erken laktasyon döneminde süt ineklerinin %65'den fazlasının yağlı karaciğer sendromundan orta (triacylglycerol [TAG] 50-100 mg/g ıslak ağırlık) ya da şiddetli (TAG \geq 100 mg/g ıslak ağırlık) olarak etkilendiği bildirilmektedir (Jorritsma ve ark., 2000). Bobe ve ark. (2004) yağlı karaciğer sendromunu, karaciğerdeki triacylglycerol düzeyini histopatolojik olarak değerlendirilip, normal (<%1), hafif (%1-5), orta (%5-10) ve şiddetli (> %10) olarak sınıflandırmışlardır.

2.4.2.2. Klinik Bulgular

Karaciğer yağlanması klinik bulguları, hafif ketozis bulguları ile şiddetli karaciğer koması bulguları arasında değişiklik göstermektedir. Hastalıkta, kuru madde tüketiminde ve süt veriminde azalma gibi spesifik olmayan ketozis bulguları görülmektedir. Klinik bulguların ortaya çıkmasında karaciğer TAG düzeyinin önemli olduğu belirtilmektedir. Karaciğer TAG düzeyinin 100 mg/kg (ıslak ağırlık) seviyelerine yaklaştığı durumlarda hafif klinik bulgular gözlenirken, TAG düzeyinin 300 mg/kg seviyelerini aştığı durumlarda ise karaciğer koması bulguları ortaya çıkmaktadır (Bobe ve ark., 2004).

Karaciğer yağlanmasında kan NEFA düzeyinin yükselmesi, bağışıklık sisteminin de bozulmasına neden olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı, klinik mastitis, metritis ve diğer periparturient enfeksiyöz hastalıkların insidansının da yükseldiğinin göstergesidir (Geelen, & Wensing, 2006; Ingvarstsen, 2006).

Karaciğerde TAG birikiminin metabolik etkileri glukoneogenez'in, üreogenez'in, hormon klirensinin ve hormon duyarlılığının azalması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunların sonucunda ise karaciğer yağlanmasında klinik bulgulara hipoglisemi, amonyak düzeyinin yükselmesi ve bozulan endokrin mekanizmalar eşlik etmektedir (Kato ve ark., 2002).

Karaciğer yağlanması, metritis, mastitis, abomazum deplasmanları veya hipokalsemi gibi hastalıklarla yakından ilişkilidir. Klinik bulgularla çoğunlukla doğum zamanında veya hemen doğumdan sonraki dönemde karşılaşılmaktadır. Yağlı karaciğer genel olarak obez ineklerde ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla yatalak inek sendromuna neden olmaktadır (Kirovski & Sladojevic, 2017). Vücut kondisyonu yüksek olan ineklerde doğumdan önce veya doğumdan hemen sonra kuru madde tüketimi normal kondisyondaki ineklere göre daha şiddetli baskılanmakta ve bu hayvanlar karaciğer yağlanmasına daha duyarlı olmaktadır (Bobe ve ark., 2004).

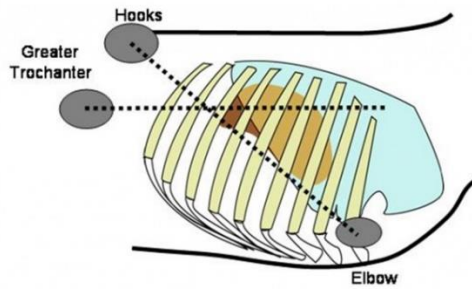
İneklerde doğum sonrası erken dönemde şekillenen karaciğer yağlanması olguları, reproduktif performansın azalmasına neden olmaktadır. Yağlı karaciğer sendromu olan ineklerde doğum sonrası uterus involüsyonunda gecikme ve yetersiz foliküler gelişim şekillenmektedir. Geciken uterus involüsyonu, uterusun savunma mekanizmasını bozarak immun yanıtın azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda YKS şekillenen ineklerde endometritis insidansının, süresinin ve şiddetinin arttığı bildirilmektedir (Okur, & Polat, 2019). Karaciğer yağlanması olan ineklerde ovaryum aktivitesinin geç başlamasının, progesteron ve lüteinleştirici hormon sentezinin azalması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Akbar ve ark., 2014).

Gecikmiş ovaryum aktivitesinin bir diğer sebebinin de şiddetli negatif enerji dengesi olduğu, ayrıca, IGF-I, insülin ve lipoproteinlerin azalan konsantrasyonları ile amonyak, NEFA ve üre düzeylerinin yükselmesinin normal ovaryum aktivitesini bozduğu rapor edilmiştir (Emery, & Herdt, 1991). YKS'de erken embriyonik gelişme sürecinde hayatta kalan oosit sayısındaki azalma, aynı zamanda gebelik oranında azalmaya neden olmaktadır. Karaciğer yağlanması olan ineklerin laktasyon ortasına kadar olan süreçte üreme performansında düşüş olduğu bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004).

Şiddetli yağlı karaciğerin sendromunu incelerken bu formu ikiye ayırmak gerekir. Bunlardan birincisi ensefalopatik olmayan şiddetli yağlı karaciğer, ikincisi ise hepatik ensefalopati ile birlikte seyreden şiddetli yağlı karaciğer sendromudur. Ensefalopatik olmayan şiddetli yağlı karaciğer sendromu genellikle düşük yem tüketimi ve yükselen idrar keton düzeyi ile karakterizedir. Daha ağır bir form olan hepatik ensefalopati gelişen şiddetli yağlı karaciğer sendromunda ise diğer bulgulara ek olarak bilinç geriliği, ataksi, uyku hali ve koma bulguları ortaya çıkmaktadır ve genellikle mortalitesi yüksektir. Ensefalik olmayan şiddetli yağlı karaciğer sendromu çoğunlukla öldürücü değildir fakat inekler hiçbir zaman üretim kabiliyetlerini tam anlamıyla geri kazanamazlar. Tekrar gebe kalsalar bile takip eden laktasyonda yine şiddetli yağlı karaciğer sendromu gelişebilir.

2.4.2.3. Tanı

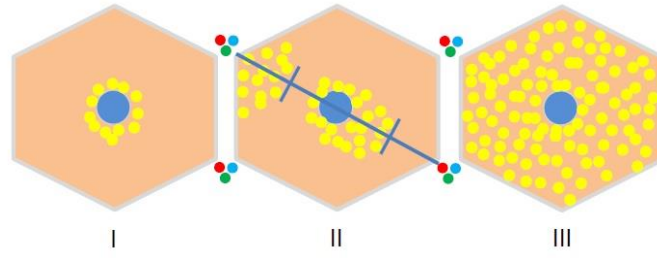
Günümüzde ineklerde yağlı karaciğer sendromuna ilişkin doğru, hızlı ve güvenilir biyokimyasal tanı testleri bulunmamaktadır. Hepatik trigliserid içeriği, canlı hayvanlardan alınan karaciğer biyopsilerinden yağ ekstraksiyonu, histopatolojik analiz (**Şekil 10**) veya yüzdürme işlemleri yapılarak belirlenebilir. Fakat karaciğer biyopsileri invaziv yöntemlerle yapılmaktadır ve biyopsi işlemi sonrası kanama, enfeksiyon ve adezyon riskleri mevcuttur. Sığırlarda yağlı karaciğerin tanısında ince iğne aspirasyon sitolojisinin kullanımı (**Şekil 11**) klinik pratiğine daha uygundur. Biyopsi ile kıyaslandığında daha ucuz, daha az invaziv ve sonuç bakımından daha hızlı bir yöntem olduğu belirtilmektedir (Melendez ve ark., 2018).



Şekil 8. Süt sığırlarında 11. intercostal aralıkta karaciğer biyopsisi alma bölgesi (“Liver Biopsy Procedure in Cattle.”, 9 Nisan 2022)

Karaciğer biyopsileri yağlı karaciğer sendromunun tanısında altın standart test olarak kabul görmüş ve özellikle yağlanmanın şiddetini belirlemek için güvenilir bir test olduğu bildirilmiştir (Kirovski & Sladojevic, 2017). Šamanc ve ark., (2010) süt ineklerinde biyopsi yerinin sağ 11. intercostal aralıktan ve tuber coxae'dan geçen yatay çizginin yaklaşık 2 cm altında olduğunu tanımlamışlardır (**Şekil 8**). Biyopsi kanülü (6 mm dış çap, 4 mm iç çap, 20,5 cm uzunluk) tarif edilen bölgeden sol omuz yönünde kas ve peritondan geçirilerek karaciğere yerleştirilir. Biyopsi işlemi gerçekleştirildikten sonra numune temiz bir yere alınarak kandan arındırılır ve saklama şişelerine konular (Šamanc ve ark., 2010). Karaciğer biyopsisi ile alınan örneklerden hepatik yağ içeriğinin histopatolojik ölçümleri yapılır. Biyopsi örneklerinden ayrıca glikojen ölçümü de yapılabilir ve karaciğer trigliserid:glikojen oranı belirlenebilir. Bu oranın biyopsi numunelerinden sadece trigliserid seviyesinin ölçülmesine göre karaciğer yağlanmasında tanısal indikatör olarak daha değerli olduğu kabul edilmektedir (Björn Kuhla, Albrecht, Kuhla, & Metges, 2009). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntemdir ve uygulanması zaman almaktadır. Ayrıca süt ineklerinin yaşam kalitesine ve sağlığına olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Melendez ve ark., 2018)

YKS olan ineklerde belirlenen histopatolojik bulgular karaciğer paranziminde yağ kistleri, hepatositlerde hacim artışı, mitokondriyal hasar, hepatosit çekirdeğinin hacminin azalması ve basınç altında kalması, endoplazmik retikulum, sinüzoid ve diğer organellerin yapısının bozulmasıdır (Fry ve ark., 2017; Marcos, Mazur, Cardot, & Rayssiguier, 1990). Hafif derecede karaciğer yağlanması olan ineklerde trigliserid birikimi, karaciğerin hepatik vene yakın sentrilobuler bölümü ile sınırlıdır ancak orta ve şiddetli yağlı karaciğerde birikim midzonal bölüme uzanır ve daha sonra periportal bölümlere yayılır (**Şekil 9**). Mikroskobik değişiklikler hepatositlerin hücresel bütünlüğünü ve işlevini bozar, özellikle şiddetli karaciğer yağlanması olan ineklerde nekroza ve hücresel sızıntılara neden olur (Bobe ve ark., 2004).



Şekil 9. Yağlı karaciğerin şiddetine göre hepatik lobüllerde yağ infiltrasyonunun yayılımı. I = 1. Derece (Sentral ven çevresinde); II = 2. Derece (Periportalden midzonal alana yaygın); III = 3. Derece (Periportal, panlobular) (Fry ve ark., 2017)

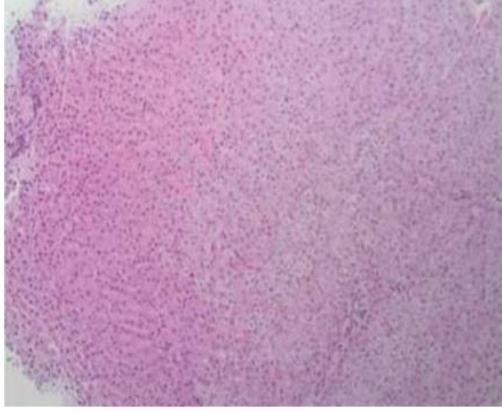
Süt ineklerinde hepatik lipidosis olgularında plazma karaciğer enzimleri (AST, GGT ve GLDH) artan doku hasarına bağlı olarak yükselmektedir (González ve ark., 2011). Karaciğer hücrelerinde mitokondri disfonksiyonuna neden olan lipid birikimi sonucu plazma Ornitin karbanoiltransferaz (OCT) aktivitesinin yükseldiği ve farklı derecelerdeki karaciğer yağlanması tanısında önemli olduğu belirtilmiştir (Kirovski, & Sladojevic, 2017). Ayrıca OCT ile AST aktivitesi arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Johannsen, & Ravussin, 2009). Karaciğerde yağlanma miktarının artması ile serum GLDH aktivitesi de artmaktadır. Artan GLDH düzeyi, orta ve şiddetli karaciğer yağlanmasını, hafif olgulardan ve sağlıklı ineklerden ayırır da, orta ve şiddetli düzeydeki karaciğer yağlanmalarını birbirinden ayıramamaktadır (Kirovski, & Sladojevic, 2017). Artan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi, birçok araştırmacıya göre karaciğer yağlanması tanısında spesifik değildir ve bu nedenle daha az güvenilirdir (Bobe ve ark., 2004)

Trigliserid formundaki lipidlerin karaciğere fazla miktarda infiltrasyonu, makroskobik ve mikroskobik düzeyde değişimlere neden olmaktadır (Fry ve ark., 2017). Makroskobik olarak karaciğer genişler ve şişer, kenarları yuvarlak bir hal alır ve yağ infiltrasyonundan dolayı soluk sarı bir görünüme sahiptir (Bobe ve ark., 2004). Adrenal bezler, böbrekler, kalp ve iskelet kasları da fazla miktarda trigliserid infiltrasyonuna maruz kalabilmektedir. Şiddetli yağlı karaciğer sendromu olan ineklerde, beraberinde miyokarditis, böbrekte, ovaryumlarda, kaslarda ve uterusunda nekroz, hipofiz bezinde nekroz ve involusyon, pankreas ve lenfatik sistemde involusyon, gastrointestinal sistemde nekroz, inflamasyon ve ülserasyon gibi başka büyük patolojiler de gelişebilmektedir (Reid, Roberts, Treacher, & Williams, 1986).

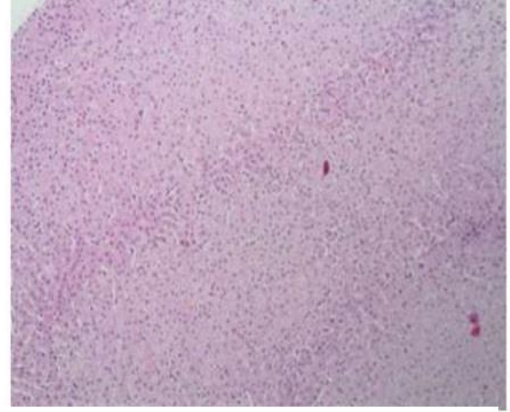
Plazma safra bileşenlerinin (bilirubin, safra asitleri ve kolik asit) artan konsantrasyonları, YKS olan ineklerde safra akışının azaldığının bir göstergesidir. Yüksek konsantrasyonlarda safra toksiktir ve karaciğerde inflamasyon ile birlikte doku hasarına neden olabilen serbest radikallerin üretimini artırır. Sığırlarda yüksek konsantrasyonlarda safranin pankreas epitel hücre kültüründe hasara neden olduğu bildirilmiştir (Mudron, Rehage, Qualmann, Sallmann, & Scholz, 1999).

Karaciğer yağlanmasında dokularda değişen hormon duyarlılığı ile birlikte hormonların kendi konsantrasyonlarında da değişiklikler olmaktadır (Beam, & Butler, 1998). Lipid metabolizmasında rol oynayan hormon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, karaciğer yağlanmasının tanısız göstergeleri olarak kullanılabilir. Karaciğerde ve diğer organlardaki yağlanmaya bağlı olarak, IGF-I, glukokortikoidler, glukagon, insülin, tiroksin ve triiyodotironin sentezinin azaldığı bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004).

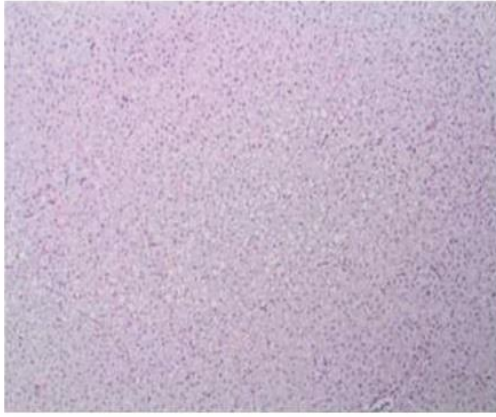
YKS'nin tanısı, karaciğer biyopsisi ile alınan numunelerinin biyokimyasal ya da histopatolojik analizleri ile yapılırsa da günümüzde karaciğerin ultrasonografik görüntülerinin dijital olarak analiz edilmesine yönelik bilgisayar destekli yazılımlar, metabolomik, proteomik ve lipidomik analizler gibi biyopsi yöntemine göre daha az invaziv olan metotlar da tanıda kullanılabilir (Shabani, Robaj, Xhemollari, Belegu, & Boçi, 2017).



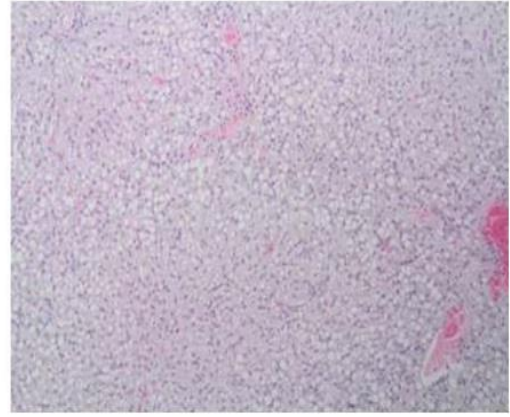
Skor 0



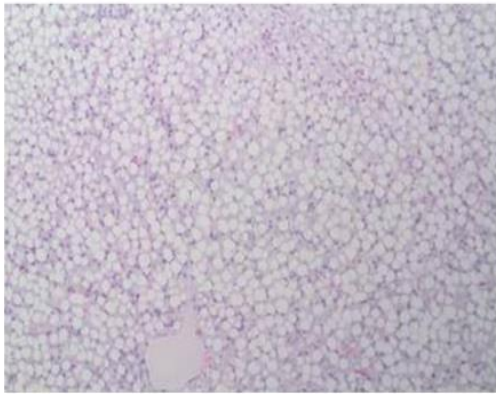
Skor 1



Skor 2

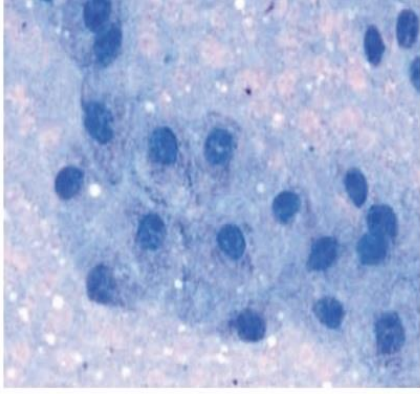


Skor 3

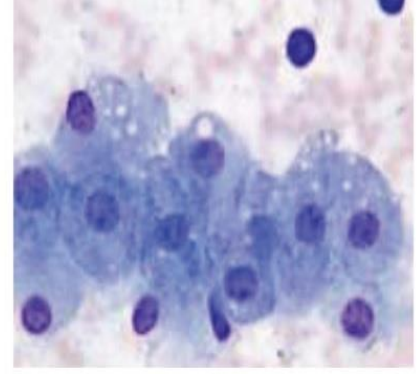


Skor 4

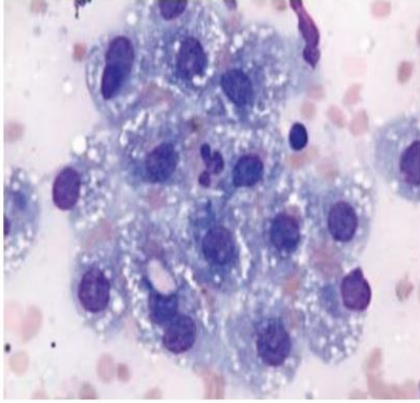
Şekil 10. Yağlı karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi. 0 ve 1 skor değeri normal, 2, 3 ve 4 skor değerleri ise anormal olarak nitelendirilmiştir (Melendez ve ark., 2018)



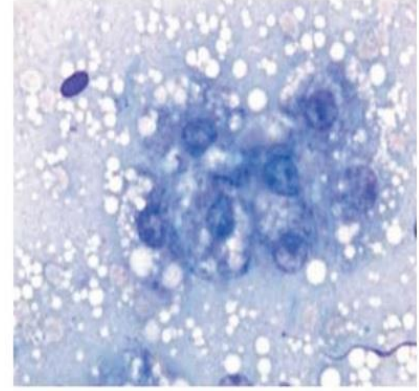
Skor 0



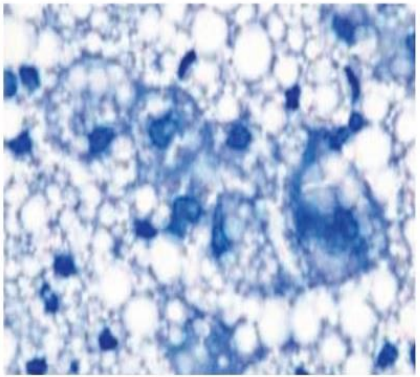
Skor 1



Skor 2



Skor 3



Skor 4

Şekil 11. Yağlı karaciğer ince iğne aspirasyonu sitolojisi. 0 ve 1 skor değeri normal, 2, 3 ve 4 skor değerleri ise anormal olarak nitelendirilmiştir (Melendez ve ark., 2018)

2.4.2.4. Tedavi

Süt ineklerinde karaciğer yağlanması etiyolojisi ve karaciğer lipid infiltrasyonunun derecesi tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir. Hafif ve orta şiddetteki yağlanma olguları tedaviye yanıt verebilirken, şiddetli olgularda prognoz zayıftır (Bobe ve ark., 2004). Ayrıca hafif ve orta şiddetteki karaciğer yağlanmaları tedavi edilse bile nöksler görülebilmektedir, hastalık daha da şiddetlenebilir ya da komplikasyonlar gelişebilir. Genellikle hafif ve orta şiddetteki olgular iyileşse bile bir sonraki laktasyonda tekrar problem oluşturabilmektedir (Bobe ve ark., 2003). Bu nedenle, karaciğer ve diğer organların metabolik fonksiyonlarında zayıflama, süt veriminde düşme, sağlık problemleri ve üreme performansında bozulma gibi olumsuzlukların önlenmesi için hafif ve orta şiddetteki karaciğer yağlanması olguları vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir (Mann ve ark., 2017). Şiddetli yağlı karaciğer sendromu olan ineklerin tedavisi agresif ve uzun süreli olmalıdır. İyileşme periyodu birkaç hafta sürebilir, çünkü bu ineklerde nöks ve kolayca iştahsızlık eğilimi oluşmaktadır.

Erken tedavi oluşacak ekonomik kayıpların önlenmesi için oldukça önemlidir. Tedavide glukoneogenezisi uyarmak, plazma glukoz düzeyini artırmak ve lipolizi azaltmak amaçlanmaktadır (Bobe ve ark., 2003). Plazma glukoz düzeyini artırmak ve lipolizi azaltmak amacıyla oral yolla gliserol, propilen glikol ve sodyum propiyonat gibi glukoz prekürsörleri verilmelidir. Bu prekürsörlerden gliserol, glukoz konsantrasyonlarını uzun süre arttırmada en etkili olanıdır ancak uygulama sonrasında glukoz konsantrasyonları daha yavaş artar ve plazma glukoz düzeylerinde benzer artışlar elde etmek için daha büyük miktarlarda gliserol verilmesi gerekir. Propilen glikolün plazma glukoz düzeyini arttırmada gliserole göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (Piantoni, & Allen, 2015). Piantoni, & Allen, (2015) 300 ml propilen glikolün 600 ml gliserolün etkisine eşit olduğunu belirtmişlerdir. Propilen glikol rumende propiyonat prekürsörüdür ve oral olarak uygulandığında hızlıca emilip karaciğerde glukoneogenezisde kullanılmaktadır. Rasyonda propilen glikol kullanımının plazma glukoz düzeyine ek olarak insülin düzeyini de arttırdığı bildirilmiştir (Ferraro, Mendoza, Miranda, & Gutiérrez, 2009). Sodyum propiyonat ile gliserol veya propilen glikol kombinasyonları tek kullanımlarına göre daha etkilidir çünkü sodyum propiyonat diğer ikisine göre kan glukoz düzeyini yükseltmede daha hızlı sonuçlar

vermektedir. Pehrson, (1972) hafif ve orta dereceli karaciğer yağlanması tedavisindeki en iyi kombinasyonun 75 gr sodyum propiyonat, 125 gr gliserol ve 100 gr propilen glikol olduğunu bildirmiştir.

Süt ineklerinde enerji eksikliğini kısa sürede gidermek amacıyla intravenöz olarak uygulanan glukoz prekürsörleri ve çoklu glukokortikoid enjeksiyonları veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanmaktadır (Bobe ve ark., 2003). Damar içi glukoz uygulamasının karaciğer yağlanması ve ketozis tedavisindeki etkinliğinin, glukokortikoidler, gliserol ve sodyum propiyonata göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Bobe ve ark., 2004). Bunun nedeni, infüzyon kesildikten sonra kan glukozunun sadece 80 ila 100 dakika süresince yüksek kalmasıdır. Ayrıca, yağlı karaciğer sendromu olan hayvanların büyük çoğunluğu glukoz infüzyonlarına tepki göstermez, bu da glukoz infüzyonlarının pankreatik insülin sekresyonunu aktive etmediği veya ineklerin insülin direnci geliştirdiğini göstermektedir (Cuiyu ve ark., 2019). Glukoz yerine fruktoz, glukoz ve fruktoz karışımları veya ksilitol gibi karbonhidratlar iv uygulanabilir. Ksilitol, glukozla göre insülin düzeyini daha fazla yükseltip, keton düzeyini daha güçlü baskıladığından dolayı başarılı tedavi için umut verici bir karbonhidrattır. İntravenöz infüzyonların en büyük dezavantajı ise çiftlikte kullanım için pratik olmamalarıdır (Bobe ve ark., 2004).

Yağlı karaciğer tedavisinde karaciğerde glukoneogenezisi uyarmak amacıyla glukokortikoidler, ACTH ve glukagon kullanılmaktadır. Glukokortikoidler glukoz infüzyonları ile birlikte kullanıldığında kan glukoz düzeyi daha uzun süre yüksek kalır. Beş gün boyunca 200 mg prednisolon im enjeksiyonunun karaciğer trigliserid konsantrasyonlarını azalttığı saptanmıştır (Bobe ve ark., 2004). Glukagon, glukokortikoidler ve ACTH ile karşılaştırıldığında daha az lipolitiktir ve daha çok glukojenolitik, glukoneojenik ve insülinotropik etkiye sahiptir (Bassett, 1971; Bobe ve ark., 2004). Bobe ve ark., (2003) 3,5 yaşından büyük ineklerde 14 gün boyunca günde 15 mg glukagon subkutan enjeksiyonunun karaciğer trigliserid birikimini azalttığını bildirmişlerdir. Hepatik ensefalopati tedavisi için glukokortikoid enjeksiyonları ile birlikte intravenöz glukoz uygulamaları özellikle birkaç gün uygulanmalıdır fakat prognoz oldukça zayıftır (Mudron ve ark., 1999). Ensefalik olmayan şiddetli yağlı karaciğer sendromu tedavisinde 14 gün boyunca iv glukagon uygulanması etkili bulunmuştur (Hippen ve ark., 1999). Uzun süreli iv glukagon uygulaması çiftlik

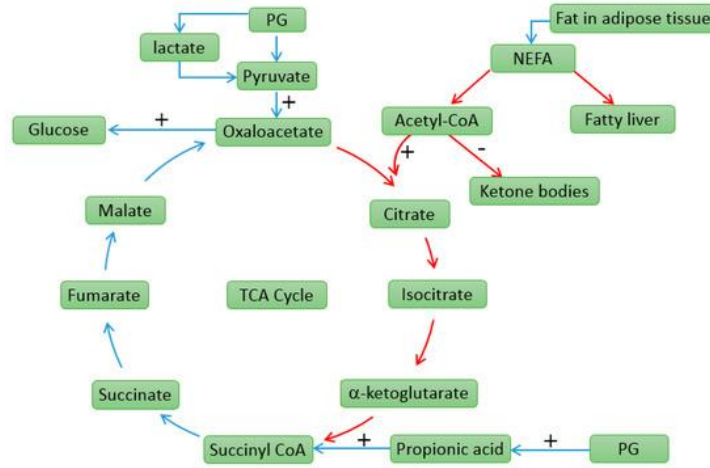
şartlarında pratik olmamakla birlikte laktasyondaki ineklerde önerilmemektedir (Bobe ve ark., 2004; Hippen ve ark., 1999).

2.4.2.5. Koruma

Karaciğer yağlanması profilaksisinde potansiyel risk faktörlerinin eliminasyonu veya azaltılması hedeflenmektedir. Karaciğerde TAG birikim düzeyi ile plazma NEFA düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Dolayısıyla prepartum dönemde plazma NEFA düzeyini düşürmeye yönelik uygulamalar karaciğer yağlanması profilaksisinde etkili bulunmuştur. Kuru madde tüketimindeki düşüşün önüne geçilmesi, negatif enerji dengesinde şekillenen enerji açığının azaltılması ve karaciğerde glikogenezin artırılması veya korunmasının yağ mobilizasyonunu azalttığı bildirilmektedir (Bombik ve ark., 2020). Karaciğer yağlanmasını önlemek için ketozis, abomazum deplasmanları, retensiyo sekundinarum, mastitis, hipokalsemi ve yatalak inek sendromu gibi hastalıkların erken tedavi edilmesi ve kuru dönem periyodu boyunca ineklerin vücut kondisyon skorlarının 2,75-3,5 aralığında tutularak yağlanmanın engellenmesi gerekmektedir. Ayrıca profilakside karaciğeri oksidatif veya sitotoksik hasara karşı korumak da önemlidir (Kirovski, & Sladojevic, 2017).

Sütçü sürülerde negatif enerji dengesinin kontrolünde propilen glikol yaygın olarak kullanılmaktadır. İneklerde ketozis ve yağlı karaciğer sendromunun koruma ve kontrolünde etkili sonuçlar veren propilen glikol uygulamaları, kuru dönemdeki ineklerde yağ mobilizasyonunu azaltarak kan BHBA ve NEFA düzeylerini düşürmektedir (Mecitoğlu, Çetin Kasap, Özdüven, Özder, & Kennerman, 2017). Propilen glikol TCA döngüsünde oksaloasetat konsantrasyonunu yükseltmektedir (**Şekil 12**). Dolayısıyla propilen glikol, oksaloasetat eksikliğinde oluşan ketogenezi engellediği için antiketojenik olarak nitelendirilmektedir (Nielsen, & Ingvarsen, 2004). Ayrıca propilen glikol uygulamalarının ineklerde süt verimini de yükseltebileceği bildirilmektedir (Lien, Chang, Horng, & Wu, 2010). Juchem ve ark., (2004) doğumdan önce 21 gün boyunca ineklere günlük 300 ml propilen glikol içirilmesinin serum BHBA ve NEFA düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir. Doğuma 10 gün kala oral yolla günlük 1 litre propilen glikol uygulamasının kan glukoz ve insülin konsantrasyonlarını yükselttiği ve plazma BHBA konsantrasyonu ile NEFA

konsantrasyonlarını düşürdüğü rapor edilmiştir (Duffield, 2000; McArt ve ark., 2011). Propilen glikolün süt ineklerinde karaciğer yağlanmasında oluşan insülin direnci üzerine de olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Chalmeh, Pourjafar, Badiei, Jalali, & Sebdani, 2020). Bu nedenle süt ineklerinde karaciğer yağlanması ve ketozis profilaksisinde propilen glikolün kullanımı çok önemli bulunmuştur (Caixeta, & Omontese, 2021).



Şekil 12. Süt ineklerinde propilen glikolün (PG) antiketojenik kullanım yolları (Zhang ve ark., 2020)

Yapılan az sayıda çalışma olsa da, toksik olmayan dozlarda sodyum borat kullanımının ineklerde karaciğer yağlanmasının korunmasında önemli olduğu bildirilmektedir (Basoglu, Sevinç, Birdane, & Boydak, 2002). Sodyum borat'ın, hematolojik değerlere bakıldığında karaciğer yağlanmasında bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirdiği ve dolayısıyla enfeksiyonları azalttığı rapor edilmiştir (Basoglu ve ark., 2002; Bobe ve ark., 2004).

Niasin'in (Vitamin B3) ileri gebelik ve erken laktasyon dönemlerinde ketozis ve karaciğer yağlanmasının profilaksisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Grummer ve ark., 2004). Erken laktasyon döneminde rasyona niasin eklenmesinin yağ mobilizasyonunu azalttığı, glukoz konsantrasyonunu artırarak keton düzeyini düşürdüğü rapor edilmektedir (Zeitz ve ark., 2018). Ayrıca niasin katkısının rumen sıvısında propiyonat konsantrasyonunu arttırdığı, bütirat konsantrasyonunu azaltıldığı belirtilmektedir (Panda ve ark., 2017). Pires ve ark., (2007) nikotinic asitin süt ineklerinde plazma NEFA düzeyini azalttığını ve insülin duyarlılığını arttırdığını saptamışlardır. Diğer yandan farklı çalışmalarda karaciğer yağlanması ve ketozis'in

korunmasında niasin ve nikotinik asidin oral yolla verilmesinin başarısız sonuçlar verdiği belirtilmektedir (Minor, Trower, Strang, Shaver, & Grummer, 1998).

Memelilerde kolin ve metiyonin'in çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli görevlerinin olduğu bilinmektedir (Grummer, 2008). İneklerde mevcut olan kolinin %6'sı metiyonin'den üretilmektedir. Bu şekilde vücuttaki metiyoninin %28'i kolin sentezi için kullanılmaktadır (Civelek, Birdane, Kabu, Cingi, & Acar, 2013). Metiyonin esansiyel bir aminoasittir ve süt ineklerinde süt proteini sentezi için kullanılan en önemli iki aminoasitten biridir (Jordan, & Fourdraine, 1993). Rasyonlara rumende korunan kolin ilavesi yapıldığında metiyoninin vücutta kolin sentezlemek yerine süt proteini sentezi için kullanılmasının önü açılır. Rasyonlara metiyonin ilavesinin süt verimini arttırdığı belirtilmektedir (Cetin, Turkmen, Kara, Orman, & Sen, 2018). Ordway ve ark., (2009) rumende korunan metiyonin uygulamasının daha faydalı olduğunu bildirmişlerdir.

Süt ineklerinde karaciğer yağlanması profilaksisinde gliserol ve propiyonat tuzları gibi monensin ve glukoz prekürsörlerinin kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir. Periparturient dönemde oral yolla amonyum ve kalsiyum propiyonat verilmesi ve rasyona günde 1 kg gliserol eklenmesi plazma BHBA ve NEFA konsantrasyonlarını azaltmıştır (DeFrain, Hippen, Kalscheur, & Jardon, 2004; Goff, Horst, Jardon, Borelli, & Wedam, 1996). Ketozis profilaksisinde doğuma son bir ay kala rasyona monensin ilave edilmesi etkili sonuçlar vermiştir (Duffield ve ark., 2010; Kasap ve ark., 2020; Kennerman, Şentürk, & Biricik, 2006). Bir iyonofor antibiyotik olan monensin'in vücut kondisyonu yüksek olan yağlı ineklerde ketozisi önlemede daha etkili olduğu belirtilmiştir (Duffield, 2000). Monensin'in ilk etkisi rumen fermentasyonunu ve uçucu yağ asidi üretimini propiyonat lehine değiştirerek ineklere gereken glukozu sağlamasıdır (Kennerman ve ark., 2006). Gliserol, propiyonat tuzları ve propilen glikol gibi monensin ve glukoz prekürsörlerinin rasyonla kullanılmasının, oral yolla propilen glikolün verilmesi ve glukokortikoid enjeksiyonlarına göre zaman ve maliyet açısından çok daha etkili olduğu bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004).

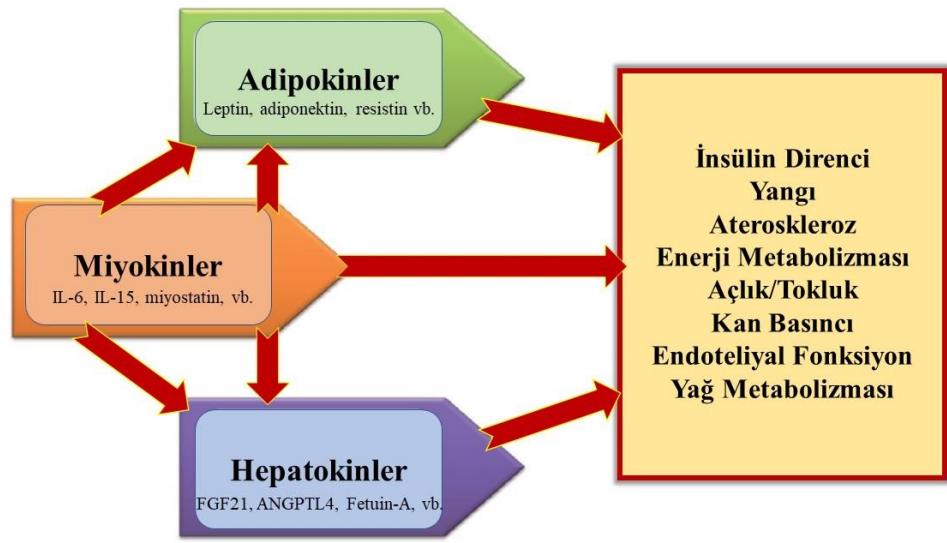
Kan glukoz düzeyi, glukagon, insülin, ACTH, glukokortikoidler ve GH gibi hormon enjeksiyonları ile artırılabilir. Glukagon'un deri altı yolla 14 gün boyunca günde 15 mg dozda uygulanması (Nafikov ve ark., 2006) ve im yolla 200 mg

prednizolon uygulanması (Fürl, Kirbach, & Knobloch, 1993), karaciğer yağlanmasının korunmasında başarılı sonuçlar vermiştir. Glukokortikoidler, ACTH ve glukagon uygulamalarının karaciğerde glukoneogenezisi arttırarak kan glukoz düzeyini yükselttikleri bildirilmektedir (Bobe ve ark., 2004). Karaciğerde trigliserid birikiminden korunmada yavaş salınlı insülin 0,14 IU/kg dozunda uygulandığında etkili sonuçlar elde edilmiştir fakat insülinin 0,29 ve 0,43 IU/kg gibi yüksek dozlarının hipoglisemik şoka neden olduğu bildirilmiştir (Hayirli, Bertics, & Grummer, 2002).

Karaciğer yağlanmasından korunmada erken laktasyon döneminde yüksek riskli olan aşırı yağlı inekler ($VKS \geq 4,0$), iyi beslenmeyen, güç doğum veya ikiz doğum yapan, metabolik veya bulaşıcı hastalıkları olan ve hızlı kilo veren inekler ilk öncelik verilmesi gereken hayvanlardır. Geçiş dönemindeki süt ineklerinde rasyon ve grup değişikliklerinin sıklığı, yeterli gezinme alanlarının sağlanması, inekler ve düveler arasındaki sosyal etkileşimler, ahırda optimal sıcaklığın sağlanması, yeterli yatak alanı, hastalıkların efektif kontrolünün yapılması gibi yönetim stratejilerinin yağlı karaciğer sendromunun profilaksisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Grummer, 2008).

2.5. Hepatokinler

Adipokinler, miyokinler ve hepatokinler genel olarak organokinler olarak tanımlanmaktadır (Şekil 13). Organokinler ağırlıklı olarak kendi dokuları tarafından üretilip salgılanarak otokrin, parakrin ve endokrin aktiviteleri aracılığıyla tüm vücut metabolizmasını etkilemektedir. Yağ dokudan adipokinler, iskelet kaslarından miyokinler ve karaciğerden hepatokinler salgılanarak çeşitli biyolojik süreçleri düzenlerler ve hedef organlarla iletişim kurarlar (Choi, 2016).



Şekil 13. Organokinlerin (Adipokinler, miyokinler ve hepatokinler) kardiyometabolik bozukluklar üzerine rolleri (Choi, 2016)

Karaciğer endokrin bir organ olarak da görevler üstlenmektedir (Watt ve ark., 2019). İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) karaciğerden sentezlenen bir endokrin faktör olarak bilinmektedir. Bununla birlikte Fetuin-A, Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21), Selenoprotein-P ve Angiopoietin benzeri protein (ANGPTL)'ler gibi karaciğerden sentezlenen yeni proteinler ortaya çıkmış ve bunlar hepatokinler olarak tanımlanmıştır (Choi, 2016). Hepatokinlerin sistemik glukoz metabolizmasını, lipid metabolizmasını ve insülin sinyallerini düzenlediği bildirilmiştir. Ayrıca, karaciğerin kendi beslenme metabolizması durumuna göre endokrin sinyaller vererek sistemik metabolizmayı düzenledikleri düşünülmektedir (Roh, 2021).

2.5.1. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)

FGF21, büyük çoğunlukta karaciğerde sentezlenen, protein yapısında bir hormondur (Xu ve ark., 2009). Aynı zamanda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görev alan yeni bir metabolik düzenleyici olduğu kabul edilmektedir (Kharitononkov ve ark., 2005). FGF21, insanlarda, kemirgenlerde ve insan olmayan primatlar dahil olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde tanımlanmıştır. Ancak FGF21'in fonksiyonlarını araştırmak için yapılan çalışmaların çoğu kemirgenlerde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, FGF21'in enerji eksikliklerine bir yanıt olarak lipoliz, glukoneogenez ve ketogenez gibi metabolik yolları uyardığı ve enerji mobilizasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Inagaki ve ark., 2007; Potthoff ve ark., 2009). Ayrıca çevresel stres, beslenme stresi veya egzersiz gibi çeşitli stres koşulları altında FGF21 düzeyinin arttığı bildirilmektedir. (Kim, & Lee, 2014).

FGF21 ilk olarak Nishimura ve ark. (2000) tarafından tanımlanmıştır. Amino asit dizisinin diğer fibroblast büyüme faktörlerinininkiyle yüksek benzerliği nedeniyle FGF21, 22 üyeden oluşan FGF ailesinin yeni bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır (Oulion, Bertrand, & Escriva, 2012). FGF21, % 30-35 amino asit dizisi içeren FGF19 ve FGF23 ile yakın benzerlik taşımaktadır (Itoh, & Ornitz, 2004). FGF19 alt ailesi, FGF19, FGF21 ve FGF23'ü içermektedir. Yu, & White, (2005) FGF19, FGF21 ve FGF23'ün glukoz, lipid, safra asidi ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan yeni metabolik hormonlar olduklarını bildirmişlerdir.

FGF21 glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri olan merkezi bir metabolik düzenleyicidir (Bae, Kim, & Park, 2014). FGF21'in açlık sırasında, nükleer bir reseptör olan peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör α (PPAR α) tarafından kontrol edildiği rapor edilmiştir (Badman ve ark., 2007). Hayvan deneylerinde FGF21 uygulamasının vücut ağırlığını, kan glukozunu, lipid düzeylerini azalttığı ve insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir (Yoo, & Choi, 2015). Dushay ve ark. (2010) insanlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında dolaşımdaki FGF21 düzeylerinin ve karaciğer ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

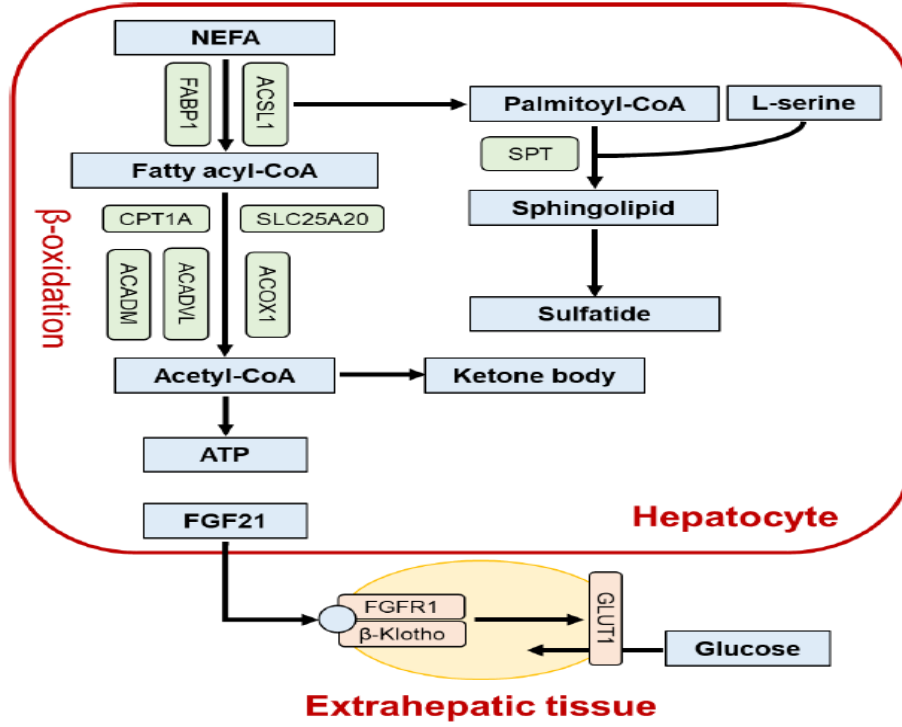
Inagaki ve ark. (2007) kemirgenlerde FGF21 sentezinin açlık sırasında belirgin bir şekilde arttığını ve yeniden besleme ile hızla baskılandığını göstermişlerdir. Badman ve ark. (2007)'da FGF21'in açlık sırasında vücuda yeterli düzeyde enerji ve

glukoz sağlamak için hepatik lipid oksidasyonunu, ketogenezisi ve glukoneogenezisi uyardığını belirtmişlerdir.

FGF21, tercihen FGFR1c ve FGFR3c alt reseptör tiplerine bağlanır. FGFR1c, FGF21'in aktivasyonuna aracılık eden tek FGF reseptör alt tipidir. Bu durum, farelerde FGFR1'in genetik çıkarımı sonucu FGF21 aktivitesinde tam bir kayba neden olması ile kanıtlanmıştır (Foltz ve ark., 2012). FGF21'in FGFR'lere bağlanması için bir transmembran proteini olan koaktivatör β -klotho'nun varlığı gereklidir. FGF21, N-terminali ile FGFR'lere, C-terminali ile de β -klotho'ya bağlanmaktadır (Yie ve ark., 2009).

Farelerde, enerji eksikliğinde primer karaciğer olmak üzere, beyaz yağ dokusu ve iskelet kasları gibi dokulardan salgılanan FGF21 konsantrasyonunun birkaç saat içinde belirgin bir şekilde artış gösterdiği belirlenmiştir (Inagaki ve ark., 2007). İnsanlarda kan FGF21 düzeylerindeki artışın, farelerin aksine yaklaşık 7 gün gibi daha uzun bir açlık periyodu gerektirdiği ve bu durumun farelere kıyasla insanlarda daha düşük bir metabolik aktivite varlığı ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (Gälman ve ark., 2008).

Enerji eksikliğinde kan NEFA düzeyinin artması sonucunda PPAR α 'nın aktivasyonu ile FGF21'in uyarıldığı kanıtlanmıştır (Badman ve ark., 2007). PPAR α , açlığa karşı metabolik adaptasyon sürecinde gereklidir. PPAR α , yağ asidi taşınması ve oksidasyonunda görev alan çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenlemek için retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer olarak DNA yanıt elemanlarına bağlanır. Karaciğerde doğrudan PPAR α tarafından düzenlenen genler arasında, yağ asitlerinin peroksizomal β -oksidasyonunda yer alan acyl-CoA oksidaz, yağ asitlerini dış mitokondriyal membran boyunca taşıyan karnitin palmitoil transferaz 1a ve keton cisimciklerinin sentezinde önemli bir adımı katalize eden hidroksimetilglutaril-CoA sentaz 2 olduğu bildirilmektedir (**Şekil 14**) (Badman ve ark., 2007; Foltz ve ark., 2012).



Şekil 14. PPAR α 'nın karaciğer lipid metabolizmasındaki rolü. PPAR α aracılığı ile aktive olan enzimler/proteinler yeşil kutucuklara alınmıştır. ACADM, orta zincirli acyl-coenzyme A (CoA) dehidrojenaz; ACADVL, çok uzun zincirli acyl-CoA dehidrojenaz; ACOX1, acyl-CoA oksidaz 1; ACSL1, acyl-CoA sentetaz 1; CPT1A, carnitine palmitoyltransferase 1; FABP1, yağ asidi bağlayıcı protein; GLUT1, glukoz transporter 1; SPT, serine palmitoyltransferase (Wang, Nakajima, Gonzalez, & Tanaka, 2020)

Kim, & Lee, (2014) FGF21'in sadece enerji eksikliğinde değil, aynı zamanda çeşitli stres uyarılarına yanıt olarak da sentezlendiğini bildirmişlerdir. Beslenmede yapılan protein eksikliği, yüksek karbonhidrat veya yüksek yağ (ketotik) içerikleri gibi hataların karaciğerde FGF21 sentezini arttırdığı bildirilmiştir (Martínez-Garza ve ark., 2019). FGF21 üretiminin beyaz yağ dokusunda soğuğa yanıt olarak (Klein Hazebroek, & Keipert, 2020) ve iskelet kasında egzersiz sırasında da sentezlendiği belirtilmiştir (Kim ve ark., 2013). Bunların dışında, endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondrial stres gibi hücrel stresin karaciğer ve/veya iskelet kasından FGF21 sentezine neden olduğu rapor edilmiştir (Kim ve ark., 2015). Obezite, tip 2 diyabet ve yağlı karaciğer sendromu olan insanlarda kandaki yüksek NEFA düzeylerinin ve karaciğerde oluşan ER stresinin kan FGF21 düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir (Mraz ve ark., 2009). Farklı stres türlerine yanıt olarak yükselen FGF21 düzeyleri, yağ asidi oksidasyonunun uyarılması, glukoneogenezis ve yağ asidi sentezinin inhibisyonu gibi farklı metabolik

tepkilere neden olmaktadır. Bu metabolik tepkiler, vücudun enerji substratlarını arttıran stres durumuyla savaşmasını sağlayan adaptif mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (Kim, & Lee, 2014).

Şimdiye kadar insanlarda ve diğer memelilerde FGF21 ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, süt ineklerinde bu konu ile ilgili çok az çalışma mevcuttur (Xu ve ark., 2016). İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında FGF21'in bağımsız bir biyo-belirteç olarak hastalığın erken tanısı ve tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (Kralisch, & Fasshauer, 2011; Osorio ve ark., 2013). FGF21'in süt ineklerinde enerji metabolizması ile ilişkisinin tam aydınlatılamaması ve tanısal değerlerinde açıklığa kavuşturulması gereken bazı temel bilimsel problemlerin olması konuyu hala güncel tutmaktadır (Xu ve ark., 2016).

Süt ineklerinde ketozisin metabolik etkileri hipoglisemi, hiperlipidemi, yüksek kan keton ve glukagon seviyeleridir. Negatif enerji dengesinde bulunan ineklerdeki metabolik özellikler ile FGF21 düzeyleri arasındaki ilişki henüz net değildir. İnsanlarda serum FGF21 düzeyinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı için prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (Dushay ve ark., 2010). Diğer yandan süt ineklerinde FGF21'in bireysel veya sürü bazında metabolik hastalıklar yönünden bir tanı parametresi olup olmayacağı henüz doğrulanmamıştır.

2.5.1.1. Süt İneklerinde FGF21

Çiftlik hayvanlarında FGF21'in işlevi hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte (Eder, Gessner, & Ringseis, 2021) geçiş dönemindeki süt ineklerinde yapılan son çalışmalar, özellikle yüksek süt verimli ineklerde NED ve erken laktasyon döneminde gelişen çeşitli stres koşulları altında, FGF21'in metabolik düzenlemede önemli bir rol oynayabileceğini bildirmektedir (Bradford, Yuan, Farney, Mamedova, & Carpenter, 2015; Cardoso ve ark., 2020).

Süt ineklerinde FGF21 ekspresyonu ilk defa Carriquiry ve ark., (2009) tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, ileri gebelikten erken laktasyon dönemine geçiş sürecinde karaciğerde FGF21 ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir (Carriquiry ve ark., 2009). Buna ek olarak, süt ineklerinde buzağılama sürecinde plazma FGF21 düzeylerinde güçlü bir artış olduğu belirtilmektedir (Schoenberg ve

ark., 2011). Schoenberg ve ark., (2011) ineklerde ileri gebelikte plazma FGF21 düzeyinin yaklaşık 75 pg/mL'den buzağılama sürecinde 1600 pg/mL'ye yükseldiğini, daha sonra yavaş yavaş azaldığını ve doğumdan sonraki 56. güne kadar gebeliğin son dönemine kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. İleri gebelikte, beyaz yağ dokusu ve meme bezindeki FGF21 ekspresyon düzeyleri sırasıyla karaciğerdekinin %4 ve %14'ü iken, iskelet kasında FGF21 ekspresyonu bulunamamıştır (Eder ve ark., 2021). FGF21'in erken laktasyon döneminde hepatik ekspresyonu ileri gebelik dönemine göre 12 kat daha yüksek saptanmışken, beyaz yağ dokusunda FGF21 ekspresyon düzeyinin çok az arttığı ve hatta meme bezinde azaldığı bildirilmiştir. Bu veriler süt ineklerinde plazma FGF21 konsantrasyonundaki güçlü artışın karaciğerdeki FGF21 sentezinden kaynaklandığını göstermektedir. Bu nedenle, fareler ve insanlarda olduğu gibi süt ineklerinde de karaciğerin, FGF21 sentezinin primer bölgesi olduğu belirtilmektedir (Eder ve ark., 2021).

Sığırlarda FGF21'in hedef organlarını tanımlamak amacıyla FGF21'in koaktivatörü olan β -klotho ekspresyonu farklı dokularda analiz edilmiştir. Bu analizler neticesinde β -klotho'nun en yüksek ekspresyonu beyaz yağ dokusunda tespit edilmiş ve ekspresyon düzeyleri beyaz yağ dokusu lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık göstermiştir. β -klotho ekspresyonu en çok perirenal beyaz yağ dokusunda mevcutken, omental beyaz yağ dokusu, meme beyaz yağ dokusu ve deri altı beyaz yağ dokusunda da azalan miktarlarda bulunmaktadır (Schoenberg ve ark., 2011). Krumm ve ark., (2019) süt ineklerinde β -klotho ekspresyonunun erken laktasyon döneminde karaciğerde deri altı beyaz yağ dokusundan 2,5 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Fakat FGF21 reseptörü olan FGFR1c, karaciğerde hemen hemen hiç bulunmamaktadır. Bu nedenle, erken laktasyondaki süt ineklerinin karaciğer dokusunda FGF21 aktivitesi, bağlanacak reseptörü olmadığı için düşük bulunmuştur (Krumm ve ark., 2019). Ayrıca beyaz yağ dokusunda β -klotho ekspresyon düzeyleri karaciğere kıyasla daha yüksektir. Bu yüzden sığırlarda FGF21'in ana hedefinin beyaz yağ dokusu olduğu belirtilmektedir (Eder ve ark., 2021).

NEFA, süt ineklerinde erken laktasyon döneminde hepatik PPAR α aktivasyonunu sağlayan güçlü bir aktivatördür (Schlegel ve ark., 2012). Bu nedenle, süt ineklerinde FGF21 stimülasyonu, artan plazma NEFA seviyelerinin aktive ettiği PPAR α ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Caixeta, & Omontese, 2021). Varady

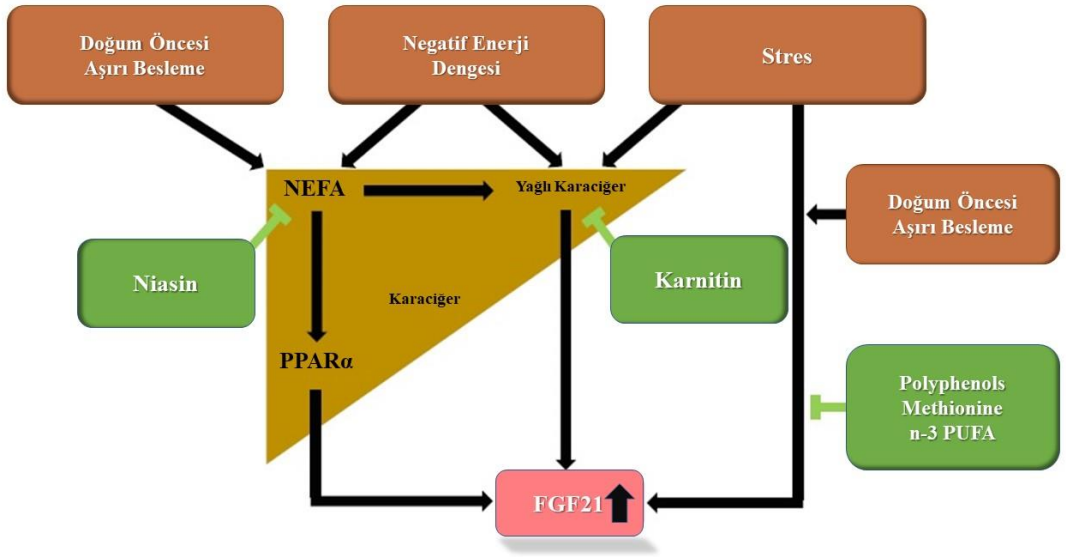
ve ark., (2012) domuzlarda yaptıkları bir çalışmada, hepatik PPAR α aktivasyonu ile birlikte karaciğer FGF21 ekspresyonunda da bir artış saptamışlardır. Bu durum, PPAR α 'nın sadece kemirgenlerde değil, aynı zamanda farklı hayvan türlerinde de FGF21 ekspresyonunun düzenleyicisi olduğunu açıkça göstermektedir (Eder ve ark., 2021). Süt ineklerinde hepatik FGF21 sentezi, PPAR α 'nın aktivasyonunun yanı sıra ortaya çıkan hücresel strese de kaynaklanmaktadır. Süt ineklerinde erken laktasyon döneminde karaciğerde endoplazmik retikulum stresi meydana gelir, bu da yüksek NEFA düzeyleri, oksidatif stres ve inflamasyonun varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Gessner, Schlegel, Ringseis, Schwarz, & Eder, 2014).

2.5.1.2. Süt İneklerinde Metabolik Hastalıklarda FGF21'in Rolü

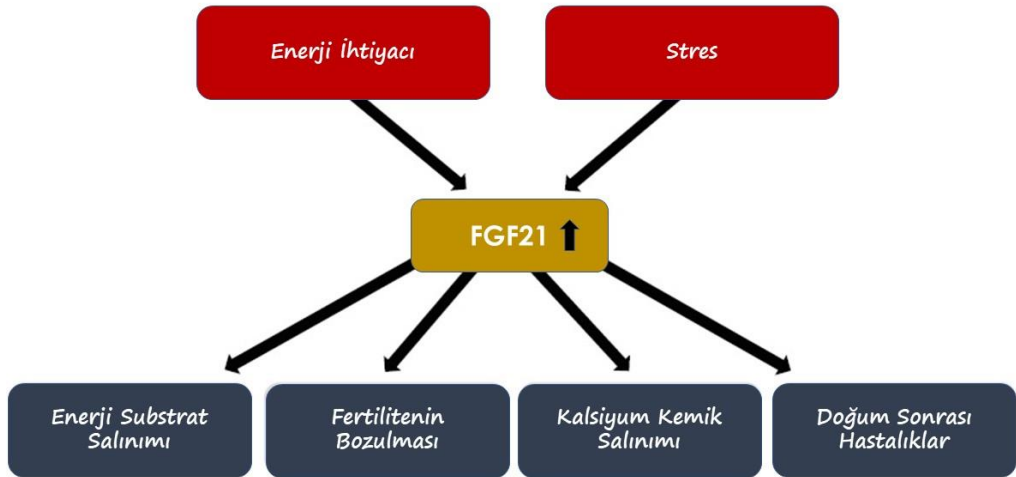
Süt ineklerinde ketozis ve yağlı karaciğer sendromu gibi metabolik hastalıklar ile FGF21 arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Eder ve ark., 2021). Erken laktasyon döneminde karaciğer yağlanması olan ineklerde, hepatik FGF21 ekspresyonunun ve kan FGF21 düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca süt ineklerinde karaciğer trigliserid düzeyleri ile plazma FGF21 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir (Schlegel ve ark., 2012; Shen, Chen, Yang, & Wang, 2018).

Erken laktasyon dönemindeki süt ineklerinde NED durumunda artan plazma NEFA düzeyleri, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve inflamasyon gibi patofizyolojik faktörler, yağlı karaciğer sendromuna yol açarak karaciğerde FGF21 ekspresyonunun artmasına neden olabileceği bildirilmektedir (Gessner ve ark., 2014). Erken laktasyon döneminde süt ineklerinin karaciğerinde artan FGF21 üretiminin, hepatik lipid birikimine karşı koruyucu etki gösterebileceği belirtilmektedir (Byun ve ark., 2020; Eder ve ark., 2021).

Süt ineklerinde FGF21'in artan hepatik ekspresyonu ve plazma düzeyleri ile klinik ketozis arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Akbar ve ark., 2015; Wang ve ark., 2018). Doğum öncesi dönemde fazla besleme gibi yapılan yanlışlar, doğum sonrası ketozis ve yağlı karaciğer riskini artırarak, hepatik FGF21 ekspresyonunun da artmasına sebep olmaktadır (Khan ve ark., 2014). Bunun aksine, laktasyon sırasında plazma BHBA konsantrasyonunun azalmasına neden olan rumen korumalı niasin takviyesi, ineklerin karaciğerinde FGF21 ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Zeitz ve ark., 2018).



Şekil 15. FGF21'in ekspresyonunun yukarı regülasyonuna etki eden süreçler (Eder ve ark., 2021).



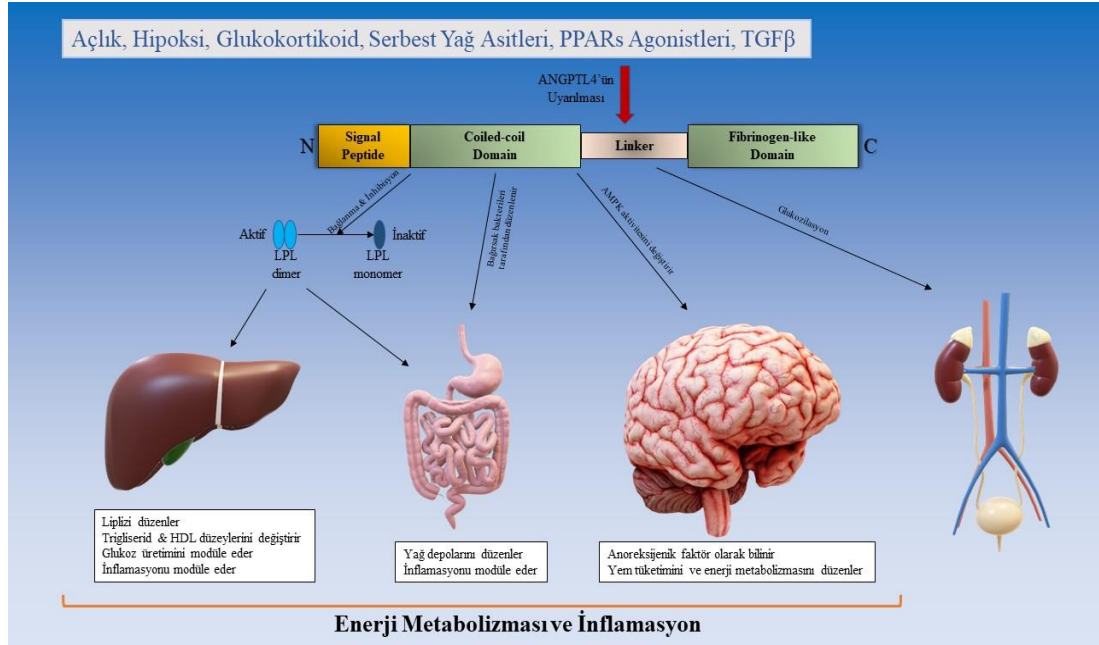
Şekil 16. Süt ineklerinde FGF21'in varsayımsal modeli (Eder ve ark., 2021).

2.5.2. Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4)

Angiopoietinler, vasküler gelişim ve anjiyogenezde önemli rolleri olan proteinlerdir (Ward, & Dumont, 2002). Angiopoietin benzeri proteinler (ANGPTL) ise yapısal olarak angiopoietinlere benzeyen ancak angiopoietin reseptörlerine bağlanmayan proteinlerdir (Santulli, 2014). Günümüze kadar sekiz adet ANGPTL (ANGPTL1-8) bildirilmiştir (Yang ve ark., 2022). ANGPTL'ler bir amino-terminal coiled-coil bölgesi, bir bağlayıcı bölge ve bir karboksi-terminal fibrinojen benzeri bölgesinden oluşmaktadır (**Şekil 17**), fakat ANGPTL8, fibrinojen benzeri bölgesi olmadığı için ailenin istisnası durumundadır (Luo, & Peng, 2018).

Angiopoietin benzeri proteinler, angiopoietinler tarafından hedeflenen reseptörlere bağlanmadıkları için genellikle yetim ligandlar olarak kabul edilirler (Ward, & Dumont, 2002). Angiopoietinler ve ANGPTL'ler arasındaki temel farkı oluşturan bu durum, ANGPTL'lerin fonksiyonel mekanizmasının angiopoietinlerinkinden farklı olabileceğini göstermektedir (Oike, Yasunaga, & Suda, 2004). Fakat yapılan çalışmalar ANGPTL'lerin angiogenezisi ve farklı birçok sistemi güçlü bir şekilde düzenleyebildiğini bildirmişlerdir (Le Jan ve ark., 2003; Oike ve ark., 2004).

Son yıllarda birbirinden bağımsız üç bilimsel çalışma gurubu tarafından angiopoietin ailesinin üyelerine benzeyen yeni bir protein tanımlanmıştır (Kersten ve ark., 2000; Kim ve ark., 2000; Yoon ve ark., 2000) ve HUGO gen adlandırma komitesi bu proteine angiopoietin benzeri protein 4 (ANGPTL4) ismini vermiştir (Zhu, Goh, Chin, Kersten, & Tan, 2012). ANGPTL4'ün yağ dokuda ve karaciğerde baskın olan ekspresyonu nedeniyle bir adipokin olduğu ve bu nedenle lipid metabolizmasında yer aldığı bildirilmiştir (Xu ve ark., 2005). Ancak Zhu ve ark., (2012) bu proteinin lipid metabolizmasının dışında birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol üstlendiğini belirtmişlerdir. Günümüzde açlıkla uyarılmış yağ faktörü olarak nitelendirilen ANGPTL4, hepatokinler sınıfında yer almaktadır (Esfahani, Baranchi, & Goodarzi, 2019). Ayrıca enerji metabolizması, lipoprotein metabolizması, yara onarımı, tumorgenezis, anjiyogenezis ve redoks düzenlemeleri gibi birçok alanda görev üstlenmektedir (Gutgsell, Ghodge, Bowers, & Neher, 2019; Zhu ve ark., 2012).



Şekil 17. Enerji homeostazında ANGPTL4'ün rolü (Zhu ve ark., 2012)

Angiopietin-benzeri proteinlerden ANGPTL3, ANGPTL4 ve ANGPTL8'in ortak özellikleri lipoprotein metabolizmasına katılmalarıdır. ANGPTL3, ANGPTL4 ve ANGPTL8'in plazma lipid düzeyleri üzerinde belirgin etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Dijk, & Kersten, 2016). ANGPTL4'ün açlık, soğuğa maruz kalma ve egzersiz gibi fizyolojik koşullar altında plazma trigliserid metabolizmasının ana düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir (Dijk, & Kersten, 2014). Ayrıca ANGPTL4'ün lipid metabolizmasında, lipoproteinler ve lipoprotein lipaz üzerinde önemli etkilerinin olduğu saptanmıştır (Gutgsell ve ark., 2019).

Lipoproteinler, hem lipid hem de proteinlerden oluşan biyokimyasal bileşimlerdir (Mead, Irvine, & Ramji, 2002). Kan plazmasında bulunan lipoproteinler, suda çözünürlükleri düşük olan lipid moleküllerini dolaşım sistemi ile vücut içinde taşırlar. Bu taşıyıcı özelliklerinin yanı sıra, lipid metabolizmasında yer alan birçok enzimin, taşınan lipidleri birbirine dönüştürdüğü kimyasal reaksiyon merkezleri olarak da işlev görürler (Mandard ve ark., 2006). Lipoproteinlerin üzerinde yer alan apolipoproteinlerin, bu reaksiyonlarda yapısal veya katalitik işlevlerinin olduğu düşünülmektedir. Bir lipoprotein üzerinde bulunan apolipoproteinlerin birbirleriyle, başka proteinlerle ve hücre membranlarında bulunan reseptörlerle etkileşimi, belli bir

lipid türünün bu lipoproteine eklenmesini veya ondan ayrılmasını belirlemektedir (Gutgsell ve ark., 2019).

Lipoprotein lipaz (LPL), şilomikron ve VLDL ile taşınan trigliseridleri, bir monoasilgliserol molekülü ve serbest yağ asitlerine hidrolize eden, lipaz türü bir enzimdir (Gutgsell ve ark., 2019). LPL ilk olarak kalp, iskelet kası ve yağ doku paraneşim hücrelerinde sentezlenmektedir. LPL daha sonra damar lümeninin duvarlarına, sabitlendiği vasküler endotelyuma doğru salgılanır ve taşınır. Burada LPL, katabolizma için oksidatif dokularda veya depolama için yağ dokuda serbest yağ asitlerinin kesin dağılımını sağlayan aktivatörler ve inhibitörler tarafından düzenlenir (Mead ve ark., 2002). Enzim reaksiyonu sonucu oluşan yağ asitleri hücreye girdikten sonra ya yakılırlar ya da tekrar trigliserid formuna dönüştürülürler.

ANGPTL4'ün şilomikronlar ve VLDL aracılığı ile taşınan trigliseridleri hidrolize eden lipoprotein lipaz enziminin bir inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Jonker ve ark., 2013). Bu inhibisyon işlemi beslenme durumuna göre düzenlenmektedir. ANGPTL8 sentezinin gıda alımından sonra arttığı ve oksidatif dokularda LPL'yi ANGPTL3 ile iş birliği yaparak inhibe ettiği belirlenmiştir (Dijk, & Kersten, 2014; Gutgsell ve ark., 2019). Oksidatif dokularda LPL inhibisyonu şekillendiğinde yağ dokuda LPL aktif kalmakta ve yağ dokuda serbest yağ asitlerinin depolanmasını sağlamaktadır. Diğer yandan açlık durumunda yağ dokuda LPL'yi inhibe etmek için ANGPTL4 düzeyi artar. Yağ dokuda LPL inhibisyonu, aynı anda LPL'yi oksidatif dokularda aktif bırakarak serbest yağ asitlerini katabolizma için bu dokulara yönlendirmektedir (Dijk, & Kersten, 2016).

ANGPTL4'ün insanlarda dislipidemi ile ilişkili olan tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Jonker ve ark., 2013). ANGPTL4'ün farelerde kan glukozunu düşürdüğü ve glukoz intoleransını iyileştirdiği fakat hiperlipidemi ve karaciğer yağlanmasına neden olduğu rapor edilmiştir (Xu ve ark., 2005). Ayrıca farelere intraserebroventriküler ANGPTL4 uygulamasının, hipotalamik AMPK aktivitelerinin baskılanması yoluyla gıda alımını ve vücut ağırlığı artışını baskıladığı bildirilmiştir (Kim ve ark., 2010).

ANGPTL4 ve ANGPTL3 birçok ortak özelliği paylaşırlar. Bununla birlikte ANGPTL4 birkaç farklı dokuda sentezlenirken, ANGPTL3 neredeyse sadece

karaciğerde sentezlenir (Jonker ve ark., 2013). Ayrıca, ANGPTL3, LPL aktivitesini öncelikle tokluk durumunda inhibe ederken, ANGPTL4 hem toklukta hem de açlıkta inhibisyon yapar (Santulli, 2014). ANGPTL4, lipoproteinden türetilen yağ asitlerinin dokuya özgü dağılımlarını düzenler.

ANGPTL4'ün PPAR'lar tarafından düzenlendiğinin kanıtlanması, lipid metabolizmasında önemli olduğunun göstergesidir. Xu ve ark., (2005) ANGPTL4'ün lipoprotein partiküllerinde trigliseridleri hidrolize eden bir enzim olan LPL'yi inhibe ederek, dolaşımdaki trigliseridlerin kleransını baskıladığını bildirmişlerdir. Buna göre ANGPTL4'ün eksikliği dolaşımdaki trigliserid konsantrasyonunun düşmesine neden olurken, ANGPTL4'ün aşırı sekresyonu trigliserid düzeyinde bir artışa neden olmaktadır (Xu ve ark., 2005). ANGPTL4'ün ayrıca karaciğerde bir trigliserid hidrolaz enzimi olan hepatik lipazı inhibe ettiği de belirtilmektedir (Zhu ve ark., 2012).

Fare deneylerinde ANGPTL4 sekresyonu, bazal glukoz düzeyini baskılayarak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz konsantrasyonunu belirgin bir şekilde azaltmaktadır (McCabe ve ark., 2012). ANGPTL4'ün hepatik glukoz üretimi üzerindeki inhibitör etkisi, farklı biyokimyasal yollardan hareket etmelerine rağmen adiponektine benzemektedir (Xu ve ark., 2005). ANGPTL4'ün insülin sekresyonunun düzenlenmesi üzerine de kritik bir role sahip olduğu rapor edilmiştir (Kim ve ark., 2017).

ANGPTL4'ün çeşitli hücre tiplerinde üretimi, yağ asidi stimülasyonuna son derece duyarlıdır. Hücrelerde ANGPTL4 sentezinin amacı, hücre dışı trigliserid hidrolizini engelleyerek hücreye yağ asidi girişini azaltmak ve hücreyi lipid birikimine karşı korumaktır. Kardiyomiyositlerde bu mekanizma lipotoksisite ve oksidatif stresi önlerken, makrofajlarda lipid kaynaklı makrofaj aktivasyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Birlikte ele alındığında ANGPTL4, lipid ve glukoz metabolizması üzerine yararlı etkileri olan, on yılı aşkın bir süredir üzerine çalışmaları devam eden protein yapısında bir hepatokin olarak değerlendirilmektedir (Seo ve ark., 2021; Wang ve ark., 2018).

2.5.2.1. Süt İneklerinde ANGPTL4

ANGPTL4, sığırlarda ağırlıklı olarak karaciğerde üretilen bir hepatokindir ve açlık durumlarında üretimi artmaktadır. Periparturient dönemdeki süt ineklerinde yetersiz kuru madde alımı negatif enerji dengesine neden olarak, ANGPTL4 düzeylerini şiddetli bir şekilde uyarmaktadır (Bobe ve ark., 2004; Kong ve ark., 2020). İneklerde NED, yağ doku lipolizine neden olarak çok sayıda NEFA'nın kana salınmasına neden olabilir (Greenfield, Cecava, Johnson, & Donkin, 2000). Karaciğer tarafından NEFA alımı sonucu yeniden esterleşme ile trigliseridler meydana gelir ve daha sonra bu trigliseridler karaciğerden VLDL şeklinde diğer dokulara taşınır (Li ve ark., 2012).

VLDL'nin sentez ve salgılanma mekanizmasının birçok faktörden etkilendiği bildirilmektedir (Gruffat ve ark., 1996). VLDL'nin ana yapısal proteini Apolipoprotein B100 (ApoB100)'dür. Diğer yapısal proteinler arasında Apolipoprotein E (ApoE) ve mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTTP) bulunmaktadır (Mason, 1998). Ancak ineklerde genel apolipoprotein eksikliği nedeniyle, karaciğerin VLDL üretme kapasitesi sınırlı kalır (Gruffat ve ark., 1996). Erken laktasyon döneminde şiddetli NED durumlarında karaciğere büyük miktarda NEFA girdiğinde kapasite aşılır ve karaciğerde VLDL yetersizliği nedeniyle aşırı miktarda trigliserid birikmeye başlar. Bu durum özellikle yüksek verimli süt ineklerinde ketozis, karaciğer yağlanması gibi metabolik hastalıklara predispozisyon yaratmaktadır (Liu ve ark., 2014).

Geçiş dönemindeki sağlıklı ineklerde serum ANGPTL4 düzeyleri ile NEFA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2018). Üstelik ANGPTL4'ün plazma konsantrasyonu, yağlı karaciğerli ve ketozisli ineklerde sağlıklı ineklere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Wang ve ark., 2018). Negatif enerji dengesinin önemli bir göstergesi olan yüksek NEFA konsantrasyonlarının, in vitro olarak sığır hepatositlerinde ANGPTL4 salgılanmasını uyardığı rapor edilmiştir (Loor ve ark., 2007; Wang ve ark., 2014). Kong ve ark., (2020) laboratuvar ortamında sığır hepatositlerini farklı konsantrasyonlarda (0, 4, 12 ve 24 ng/ml) ANGPTL4 ile muamele ederek, lipid birikimi ve ekstraselüler VLDL sekresyon düzeyini ölçmüşler ve 24 ng/ml konsantrasyonda ANGPTL4'ün

hepatositlerden VLDL sekresyonunu uyararak lipidlerin VLDL aracılığı ile taşınmasına katkı sağladığını bildirmişlerdir.

Sığırlarda ANGPTL4 sekresyonu en fazla karaciğerde, daha az olmakla birlikte deri altı yağ dokusundadır. Sağlıklı ineklerde doğum sonrası negatif enerji dengesine yol açan kuru madde tüketimindeki azalmanın bir sonucu olarak ANGPTL4'ün arttığı rapor edilmiştir. Loo ve ark. (2007) yem alımı kısıtlanan süt ineklerinde, karaciğer ANGPTL4 mRNA ekspresyonunun sağlıklı ineklerden daha yüksek olduğu bildirmişlerdir (Loo ve ark., 2007). ANGPTL4'ün enerji metabolizmasının adaptasyon sürecinde önemli bir rolü olmasına rağmen, bu hepatokinin süt ineklerinde peripartal dönemde enerji metabolizması bozukluklarının patolojik süreçlerinde yer alabileceği belirtilmektedir (Wang ve ark., 2018).

2.6. Paraoksonase 1 (PON1)

PON1, yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) bulunan apolipoprotein A-1 ile ilişkili kalsiyum bağımlı bir esteraz bileşenidir. HDL stimülasyonunun karaciğerden PON1 sekresyonunu artırdığı belirtilmektedir (Aviram, & Rosenblat, 2005). Karaciğerden sentezlenerek organofosfatları ve arilesterleri hidrolize ettiği bilinmektedir (Simone ve ark., 2016). Sığırlarda (Miyamoto, Takahashi, Oohashi, Sato, & Oikawa, 2005), köpeklerde (Motta, Letellier, Ropert, Motta, & Thiébault, 2009), kedilerde (Tvarijonaviciute ve ark., 2012) ve atlarda (Richter, Jarvik, & Furlong, 2009) plazma PON1 düzeylerinin diyabet, hiperlipidemi ve yüksek kolesterol ile ilişkili hastalıkların tanısında bir biyomarker olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. PON1'in transkripsiyonu, spesifiklik proteini 1 (Sp1), protein kinaz C ve PPARs tarafından düzenlenmektedir (Arii ve ark., 2010; Tan, & Khachigian, 2009).

Paraoksonaz enzim ailesi PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 üyeden oluşmaktadır (Primo-Parmo, Sorenson, Teiber, & La Du, 1996). PON2 ve PON3 çeşitli dokulardan salgılansa da PON1'in yalnızca karaciğerden salgılandığı ve antioksidan sistemde rol aldığı bildirilmiştir (Rozenberg, Rosenblat, Coleman, Shih, & Aviram, 2003; Sorenson ve ark., 1999). PON1'in spesifik okside lipidleri hidrolize ederek (Aviram, & Rosenblat, 2005), serum lipoproteinlerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olduğu belirtilmektedir (Rozenberg ve ark., 2003). Dolaşımdaki PON1 düzeyindeki ve

aktivitesindeki değişiklikler, oksidatif stres kaynaklı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Aslan, Horoz, Sabuncu, Celik, & Selek, 2011).

Oksidatif stres, geçiş dönemindeki süt ineklerinde üreme bozukluklarının görülmesine ve bazı enfeksiyonların oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (Allison, & Laven, 2000). Oksidatif stresin gelişmesindeki ana etken, çoğu zaman ileri gebelik ve erken laktasyon döneminde ortaya çıkan negatif enerji dengesidir (Roche, Mackey, & Diskin, 2000). İleri gebe ineklerde, antioksidan kapasite düzeyi zayıfladığı için serbest oksijen radikallerinin artması sonucunda oksidatif hasar şekillenmektedir (Mudron ve ark., 1999). İnekleri oksidatif hasardan korumak için birçok mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar, oksidatif hasarın giderilmesi ve onarımı ile ilgili çeşitli enzimlerin aktivitelerine bağlıdır (Wisse, Pacifici, & Davies, 1995).

PON1'in oksidatif strese karşı koruyucu bir özellik taşıdığı bildirilmiştir (Karabina, Lehner, Frank, Parthasarathy, & Santanam, 2005). Bu nedenle reaktif oksijen partiküllerinin (ROS) oluşumuna neden olan birçok hastalık ve metabolik değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Paraoksonaz aktivitesinin, insanlarda aterosklerozda, diyabette ve ailesel hiperkolesterolemide değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (El-Lebedy ve ark., 2014). Bu enzimin, aterosklerozda intravasküler duvar plak gelişimi esnasında oluşan oksidasyona karşı LDL lipoproteinlerini koruduğu belirtilmiştir (Ferretti, Bacchetti, Busni, Rabini, & Curatola, 2004).

İnsan ve hayvan deneylerinde elde edilen önemli bilgilerle karşılaştırıldığında ineklerde PON1 hakkında çok az şey bilinmektedir (Turk ve ark., 2008). PON1 sentezinde karaciğer kilit bir rol oynamaktadır, bu yüzden süt ineklerinde ketozis ve yağlı karaciğer gelişimi sırasında serum PON1 aktivitesi ile karaciğer bozukluğu arasında bir ilişki olduğu düşünölmektedir (Farid ve ark., 2013).

HDL ilişkili bir enzim olan PON1, oksidatif olaylar sırasında LDL'lerde üretilen lipid hidroperoksitlerin hidrolizinin yanı sıra lipid peroksidasyon ürünlerinin LDL'ye bağlanmasının azaltılmasına dayanan bir antioksidan etkiye sahiptir (Sangvanich, Mackness, Gaskell, Durrington, & Mackness, 2003). HDL, PON1'in karaciğerden salgılanmasını kolaylaştırmasının yanında PON1'in substratları ile etkileşimi için de gereklidir (Sorenson ve ark., 1999). PON1, plazmanın ana lipoproteinlerinden biri olan LDL yapısına bağlanmaz. Bununla birlikte PON1,

plazmada bulunan diğerk başlıca lipoprotein alt fraksiyonu olan şilomikronlarda ve VLDL’de bulunur, ancak HDL ile karşılaştırıldığında bu çok küçük bir orandır (James, & Deakin, 2004).

Yüksek süt verimli ineklerde geçiş döneminde tanısı zor olan yağlı karaciğerk sendromu için invaziv olmayan bir tanı yöntemi geliştirmek çok önemlidir. Farid ve ark., (2013) PON1 ölçümünün veteriner hekimlik alanındaki pratik gelişmeye daha yakın olduğunu bildirmişler ve serum PON1 (paraoksonazlar, laktonaz ve arilesteraz) aktivitesinin yağlı karaciğerkli ineklerde önemli ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır. Serum PON1 aktivitesindeki azalma, ineklerde yağlı karaciğerk sendromunda hepatik orijinli serum TNF- α düzeyinin artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Feingold, Memon, Moser, & Grunfeld, 1998; Kumon, Suehiro, Ikeda, & Hashimoto, 2003; Ohtsuka ve ark., 2001). Ayrıca, yağlı karaciğerk sendromunda serum PON1 aktivitesindeki azalmanın lesitin-kolesterol asiltransferaz (LCAT) aktivitesinde azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Nakagawa-Ueta, & Katoh, 2000). PON1 ve LCAT, HDL ile ilişkili enzimlerdir ve serum PON1 ile LCAT aktivitelerindeki azalmanın, karaciğerk yağlanması’nın neden olabileceği HDL yapısı ve konsantrasyonundaki değışikliklere aracılık ettiği belirtilmektedir (Sabesin, Hawkins, Kuiken, & Ragland, 1977).

Süt ineklerinde süt veriminin pik yaptığı zamanda serum PON1 aktivitesinin azalması, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kulka, Kołodziejka-Lesisz, & Kluciński, 2016). Ayrıca sütte ve kanda PON1 aktivitesinin, somatik hücre miktarı, LDL kolesterol ve oksidatif stres ile güçlü bir korelasyon meydana getirdiği için subklinik mastitis olgularında bir biyomarker olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Nedić, Vakanjac, Samardžija, & Borozan, 2019).

Süt ineklerinde yağlı karaciğerk ve ketozis gibi metabolik ve aynı zamanda işletme açısından ekonomik problemlerin erken tanısında PON1 düzeylerinin değıerlendirilmesi üzerine yapılan güncel çalışmalar mevcuttur. Zhao ve ark., (2021) monoklonal ve poliklonal antikör metodu kullanılarak ELISA yöntemi ile karaciğerk yağlanması olan ineklerde PON1 düzeylerini ölçmüş ve PON1 seviyesinin yağlı karaciğerk sendromu olan ineklerde anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Ayrıca bu hastalık için PON1 düzeyinin alarm seviyesinin 61.87 mmol/L (2097.34 ng/mL) olduğunu literatüre kazandırmışlardır (Zhao ve ark., 2021).

PON1, inflamasyon süreci sırasında konsantrasyonu azalan negatif bir akut faz proteini olarak da nitelendirilmiştir (Kulka ve ark., 2016). Ayrıca lipid peroksidasyonu ile akut faz proteinleri arasında bir korelasyon olduğu rapor edilmektedir (Gurdoğan, Balıkçı, & Yıldız, 2014). İnsanlarda diabetes mellitus’da PON1 aktivitesi düşükken lipid hidroperoksit konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (Ferretti ve ark., 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Çalışma materyalini kuru dönemde bulunan, doğumuna yaklaşık 3 hafta kalan sağlıklı 20 adet *Holstein-Friesian* ırkı süt ineği oluşturdu. Çalışmada kullanılan ineklerin rasyonlarının (**Tablo 4**) ve barınma koşullarının bir örnek olması sağlandı. Çalışmaya dahil edilecek hayvanlardan yaşları minimum 3, laktasyon sayısı ise minimum 2 olanlar seçildi. Çalışmaya alınacak olan hayvanların klinik muayeneleri (pulzasyon ve respirasyon sayısı, beden sıcaklığı, kapillar dolun zamanı, mukoz membranların muayenesi, lenf yumrusu muayenesi, akciğer oskültasyonu ve perküsyonu, trakeal palpasyon, rumen hareketi) ayrıntılı olarak yapıldı. Çiftlikteki ineklerin yapılan testler neticesinde tüberküloz ve paratüberküloz yönünden negatif olduğu saptandı. Çalışmada örneklerin toplandığı haftalarda yapılan klinik muayeneler sırasında klinik ketozis, abomasum deplasmanı, RPT, mastitis, metritis, retensiyo sekundinarum ve ortopedik problemler vb. hastalık bulgusu gösteren inekler çalışmadan çıkartıldı.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan ineklerin rasyonları

Yem Maddeleri (kg)	Rasyon (Laktasyon Dönemi)	Rasyon (İleri Gebe)
Mısır Silajı, %30-35 KM	20,00	
Yulaf Kuru Otu	6,00	
Yulaf Silajı		10,00
Buğday Samanı		6,00
Süt Yemi, 19 HP, 2700 ME		1,50
Süt Yemi, 21 HP, 2750 ME	6,50	
Soya Küspesi, %44 HP	1,50	
Ayçiçek Küspesi, %32 HP		1,50
Premiks Toz	1,00	
Toplam	35,00	19,00

3.2. Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan doğum öncesi 3. haftada ve doğum sonrası 1, 2, 4, 6 ve 8. haftalarda, toplamda altı defa kan örnekleri alındı. Belirtilen haftalarda hayvanların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra akşam yemleme yapılmadan önce vena jugularis'ten vacutainer iğneler kullanılarak antikoagülanlı kuru tüplere kan

örnekleri alınıp, kısa sürede santrifüj cihazında 5000 rpm/5 dakika devirde santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. ANGPTL4, FGF21 ve PON1 analizleri için serum örnekleri kapaklı cryotüplerde analiz gününe kadar -80°C’de saklandı. NEFA analizi için serum örnekleri ependorf tüplere konularak analiz gününe dek -80°C’de muhafaza edildi. Kan BHBA düzeyleri yemlemeden 4 saat sonra vena jugularisten alınan tam kan örneğinden hayvan başında portatif bir cihazla (TaiDoc® TD-4235E) ölçüldü (**Şekil 18**). İneklerin vücut kondisyon skorları 0.25’lik artışın olduğu 5 puanlık ölçek kullanılarak belirtilen haftalarda kan numuneleri alınmadan önce değerlendirildi.



Şekil 18. Kan BHBA düzeyinin ölçülmesi

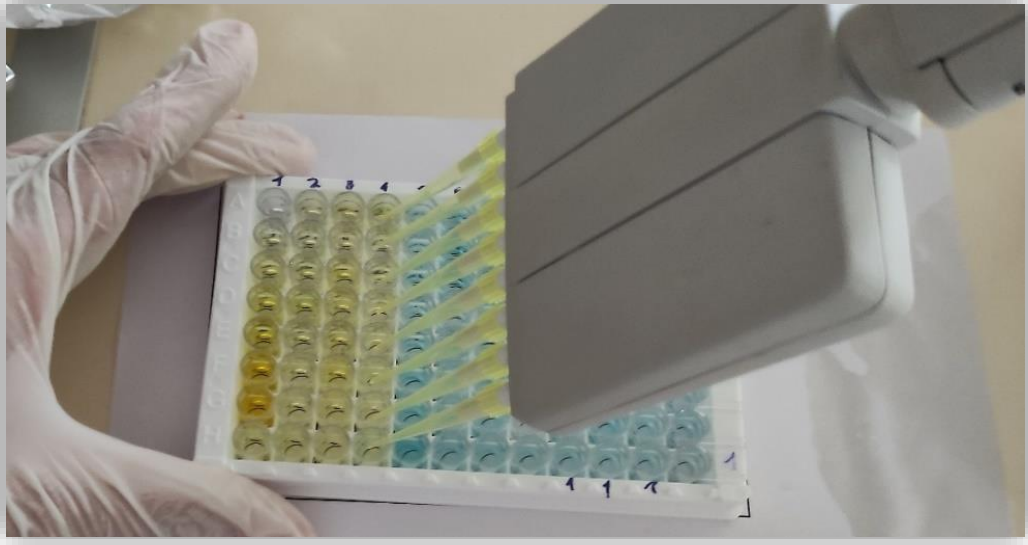
3.3. Laboratuvar Analizleri

Serum ANGPTL4 ve FGF21 düzeyleri, ticari ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü (**Şekil 19**). ELISA kitleri analiz gününe kadar +4 °C’de muhafaza edildi ve kullanımdan 30 dakika önce dışarı alınıp kitin tüm bileşenlerinin oda ısısına gelmesi sağlandı. Analizler Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda yapıldı. -80°C’de saklanan serum örnekleri analizden önce +4°C’de çözündürüldü.

ANGPTL4 konsantrasyonları sığır türü spesifik ticari ELISA kiti (201-04-2916 katalog numaralı Bovine ANGPTL4, Shangai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin) kullanılarak ölçüldü. Laboratuvarında serum numuneleri kit prosedürü doğrultusunda, double-antikor sandviç ELISA tekniği ile çalışıldı ve stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi. ANGPTL4 ölçümlerinde test kiti prosedürlerine göre standart konsantrasyon aralığının en yükseği 320 ng/ml; en düşüğü ise 5 ng/ml olduğu kaydedildi (320, 160, 80, 40, 20, 10 ve 5 ng/ml). ANGPTL4 analizlerinde standart grafiğinin R² değeri %100 (çalışmanın % olarak doğruluğu) olarak bulundu.

FGF21 konsantrasyonlarının düzeyleri de sığır türü spesifik ticari ELISA kitleri (201-04-3155 katalog numaralı Bovine FGF21, Shangai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin) kullanılarak ölçüldü. Laboratuvarında serum numuneleri kit prosedürü doğrultusunda, double-antikor sandviç ELISA tekniği ile çalışıldı ve stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda Biotek Epoch® marka plate reader ile ölçümler gerçekleştirildi. FGF21 ölçümlerinde test kiti prosedürlerine göre standart konsantrasyon aralığının en yükseği 1280 mg/L; en düşüğü ise 20 mg/L olduğu kaydedildi (1280, 640, 320, 160, 80, 40, 20). FGF21 analizlerinde standart grafiğinin R² değeri %99 olarak bulundu.

Kan serumunda PON1 aktivite ölçümü, Rel Assay Diagnostics (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen bir biyokimyasal analiz kiti kullanılarak “tam otomatik” olarak çalışıldı. PON1 çalışılırken 96’lı steril boş ELISA plate’leri kullanıldı. Bu metoda göre, farklı iki adet reaktiften oluşan biyokimyasal kit, ilk önce oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra boş platelere bırakılan 300 µL birinci reaktif üzerine 15 µL serum eklendi. Serum örnekleri bırakıldıktan sonra substrat solüsyonu 15 µL seviyesinde eklendi ve çalışma tamamlandıktan sonra PON1 düzeyi 412 nm dalga boyunda kinetik metotla spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Çıkan sonuçlar kitin içerisinde bulunan kalibrasyon faktörü ile genişletilip çalışmamıza yansıtıldı.



Şekil 19. FGF21 ve ANGPTL4 konsantrasyonlarının ELISA yöntemi ile çalışılması

Serum NEFA analizleri özel bir laboratuvaradan hizmet alımı şeklinde ELISA yöntemi ile çalışılarak yapıldı (Sistem Veteriner Teşhis Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye). Serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C 'de saklandı ve analizin yapılacağı gün örnekler dondurucudan alınıp soğuk zincir çantasında kısa sürede çözünmeden laboratuvara ulaştırıldı.

Kan BHBA düzeyi çalışmaya dahil edilen hayvanlarda, yemlemeden 4 saat sonra vena jugularisten alınan antikoagulan eklenmemiş kan örneğinden hayvan başında portatif bir cihazla (TaiDoc® TD-4235E) ölçüldü.

3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk yöntemi ile analiz edildi. Verilerin betimleyici istatistiksel çıktıları normal dağılan veriler için $\text{mean} \pm \text{SE}$ olarak verilirken normal dağılmayan veriler için median (min-max) olarak verildi. Tekrarlı analizlerin normal dağılması durumunda tek yönlü tekrarlı ölçüm ANOVA testi yapıldı. Verilerin normal dağılmaması durumunda tekrarlı ölçümler için Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koyan parametrelerin kıyaslanması için post hoc testlerinden Tukey ve Dunn yöntemleri uygulandı. Ayrıca tüm parametreler arasındaki ilişkilerin ortaya konması için Pearson korelasyon ve Spearman rank korelasyon testleri yapıldı.

Bu alışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneylei Yerele Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 2019-10/05 karar numarası ile 05.11.2019 tarihinde onaylanmıştır. Ayrıca bu alışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje birimi'nin (BAP) DDP(V) – 2020/17 sayılı projesi ile desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Parametreler

Çalışmaya dahil olan ineklerin hepsinin çalışma başlamadan genel klinik muayeneleri yapıldı ve vücut sıcaklığı, kalp frekansı, solunum frekansı ile kapillar dolun süreleri kayıt altına alındı. Ayrıca kan örneklerinin alındığı haftalarda (-3, 1, 2, 4, 6 ve 8) klinik muayeneler tekrar edildi. Belirtilen klinik parametrelerin ölçümlerinin haftaları bazında ortalama değerleri **Tablo 5**'de sunuldu. Yapılan istatistiki değerlendirmeler sonucunda hiçbir parametre açısından haftalar arasında istatistiki fark saptanmadı. Klinik muayenede ineklerin mukoz membranları, rumen hareketleri, lenf yumruları, akciğer oskültasyon-perkusyon sesleri ve trakeal palpasyon bulguları da normal sınırlar içerisinde bulundu.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hayvanların vücut sıcaklığı, nabız frekansı, solunum frekansı ve kapillar dolun süresi ortalamaları (mean \pm SE/min-max)

Ölçüm Haftaları	Parametre (Ortalamalar (mean \pm SE/min-max))			
	Vücut Sıcaklığı (T) (°C)	Nabız (P) (dk)	Solunum (R) (dk)	Kapillar Dolun Süresi (sn)
-3	38,28 (37,0-39,5)	74,75 \pm 2,09	29,85 (17-39)	2,20 (1-3)
1	38,47 (36,9-39,5)	78,10 \pm 1,74	26,55 (15-38)	1,90 (1-3)
2	38,36 (37,0-39,6)	77,60 \pm 2,01	29,65 (16-39)	2,05 (1-3)
4	38,26 (37,0-39,6)	74,15 \pm 1,83	28,40 (16-38)	2,05 (1-3)
6	38,46 (37,0-39,7)	72,85 \pm 1,98	27,95 (16-38)	2,25 (1-3)
8	38,35 (37,2-39,6)	72,35 \pm 1,47	27,70 (13-40)	2,10 (1-3)

Çalışmaya dahil olan hayvanların vücut kondisyon skorlamaları (VKS) belirtilen haftalarda yapıldı ve ortalamaları **Tablo 6**'de verildi (mean (min-max)). Yapılan ANOVA testi neticesinde VKS açısından ölçüm haftaları arasında istatistiki fark tespit edildi ($p<0,001$). Elde edilen istatistiki farkın hangi ikili kıyaslamalardan kaynaklandığının tespiti için post-hoc testleri yapıldı. Buna göre -3. hafta ortalama VKS ile 1. ($p<0,001$) ve 2. ($p<0,001$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama VKS ile 4. ($p<0,01$), 6. ($p<0,005$) ve 8. ($p<0,05$) haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (**Tablo 9**).

Tablo 6. Çalışmaya alınan hayvanların vücut kondisyon skorlamaları (Ortalama (min-max))

Ölçüm Haftaları	VKS
-3	2,92 (1,75-3,75)
1	2,53 (1,75-3,50)
2	2,46 (1,75-3,25)
4	2,68 (1,75-3,75)
6	2,73 (1,75-3,50)
8	2,68 (1,50-3,50)

Haftalar arasında önemli farklılıklar gösteren serum NEFA düzeyi, doğum öncesi -3. haftada sadece 1 hayvanda 0,5 mmol/L'den yüksek olarak belirlendi. Laktasyon döneminde ise doğum sonrası birinci haftada 6 inekte, ikinci haftada 6 inekte, dördüncü haftada ise 1 inekte 0,7 mmol/L'den yüksek serum NEFA düzeyleri tespit edildi. Diğer haftalarda bu değerlerin altında kaldığı saptandı. Yapılan ANOVA testi neticesinde NEFA ölçüm haftaları arasında istatistiki fark belirlendi ($p < 0,001$) ve post-hoc testleri yapılarak bu farkın hangi ikili kıyaslamalardan kaynaklandığı **Tablo 10**'da verildi. Buna göre -3. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 1. ($p < 0,001$), 2. ($p < 0,001$), 4. ($p < 0,01$), ve 6. ($p < 0,05$) haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Aynı zamanda 1. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 4. ($p < 0,001$), 6. ($p < 0,001$) ve 8. ($p < 0,001$) haftalarda, 2. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 4. ($p < 0,001$), 6. ($p < 0,001$) ve 8. ($p < 0,001$) haftalarda, 4. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 8. ($p < 0,01$) hafta arasında istatistiksel fark tespit edildi.

Çalışmaya dahil olan hayvanlarda BHBA ölçümü, yemlemeden 4 saat sonra alınan kan numunelerinden hayvan başında portatif bir cihaz ile yapıldı. Çalışmamızda çalışma grubunu oluşturan sağlıklı 20 inekten 16 adetinde belirtilen haftalarda tekrarlanan ölçümlerde en az bir kere kan BHBA düzeyi 1,2 mmol/L'nin üzerinde bulundu. Yapılan ANOVA testi neticesinde kan BHBA düzeyleri açısından haftalar arasında istatistiki fark tespit edildi ($p < 0,001$). Post-hoc testleri neticesinde bu farkın hangi ikili kıyaslamalardan kaynaklandığı **Tablo 11**'de verildi. **Tablo 11**'de görüldüğü gibi -3. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 1. ($p < 0,001$), 2. ($p < 0,001$), 4. ($p < 0,05$) ve 8. ($p < 0,05$) haftalar arasında, 1. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 2. ($p < 0,05$), 4. ($p < 0,05$), 6. ($p < 0,005$) ve 8. ($p < 0,05$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 4. ($p < 0,001$), 6. ($p < 0,001$) ve 8. ($p < 0,001$) haftalar arasında, 4. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 6. ($p < 0,05$) haftalar arasında istatistiksel fark tespit edildi.

FGF21 düzeyleri, belirtilen haftalarda alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum FGF21 düzeylerinin ortalamaları ($\text{mean} \pm \text{SE}$) **Tablo 7**'de verildi. Serum FGF21 düzeyleri açısından yapılan ANOVA testi neticesinde haftalar arasında istatistiksel fark tespit edildi ($p < 0,001$). Post-hoc analizler neticesinde ise bu farkın hangi ikililer arasında olduğu belirlendi (**Tablo 12**). **Tablo 12**'de görüldüğü gibi -3. hafta ortalama serum FGF21 düzeyi ile 1. ($p < 0,001$),

2. ($p<0,001$) ve 4. ($p<0,01$) haftalar arasında, 1. hafta ortalama serum FGF21 düzeyi ile 2. ($p<0,001$), 4. ($p<0,001$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama serum FGF21 düzeyi ile 4. ($p<0,001$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 4. hafta ortalama serum FGF21 düzeyi ile 6. ($p<0,001$) haftalar arasında istatistiksel fark tespit edildi.

Çalışmamızda hepatokinler sınıfında incelenen bir başka parametre olan ve ELISA yöntemi ile ölçülen ANGPTL4 düzeylerinin ortalamaları **Tablo 7'**de verildi. Serum ANGPTL4 düzeyleri açısından yapılan ANOVA testi neticesinde haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Post-hoc testler neticesinde bu farkın hangi ikililer arasında olduğu belirlendi (**Tablo 13**). **Tablo 13'**de görüldüğü gibi -3. hafta ortalama serum ANGPTL4 düzeyi ile 1. ($p<0,05$) ve 2. ($p<0,001$) haftalar arasında, 1. hafta ortalama serum ANGPTL4 düzeyi ile 2. ($p<0,001$), 6. ($p<0,05$) ve 8. ($p<0,05$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama serum ANGPTL4 düzeyi ile 4. ($p<0,001$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 4. hafta ortalama serum ANGPTL4 düzeyi ile 8. ($p<0,05$) haftalar arasında istatistiksel fark tespit edildi.

Serum PON1 düzeyi, belirtilen haftalarda alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan tam otomatik biyokimyasal test kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle kinetik metotla ölçüldü. Serum PON1 düzeylerinin ortalamaları **Tablo 7'**de sunuldu. Serum PON1 düzeyleri açısından yapılan ANOVA testi neticesinde haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Post-hoc testler neticesinde bu farkın hangi ikililer arasında olduğu tespit edildi (**Tablo 14**). **Tablo 14'**de görüldüğü gibi -3. hafta ortalama serum PON1 düzeyi ile 1. ($p<0,01$) ve 2. ($p<0,001$) haftalar arasında, 1. hafta ortalama serum PON1 düzeyi ile 6. ($p<0,005$) ve 8. ($p<0,05$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama serum PON1 düzeyi ile 4. ($p<0,005$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında istatistiksel fark tespit edildi.

NEFA, BHBA, FGF21, ANGPTL4, PON1 ve VKS değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Aralarında korelasyon belirlenen parametreler **Tablo 8'**de sunuldu. Tabloya yazılmayan parametreler arasında önemli bir korelasyon gözlenmedi. **Tablo 8'**de görüldüğü gibi, -3. hafta serum FGF21 düzeyi ile NEFA arasında korelasyon olduğu belirlendi ($p<0,005$). 1. hafta serum FGF21 düzeyi ile kan

BHBA düzeyi arasında pozitif yönlü ($p<0,01$), serum PON1 düzeyi ile arasında negatif yönlü ($p<0,05$) bir korelasyon olduğu belirlendi. 2. hafta serum FGF21 düzeyi ile serum ANGPTL4 düzeyi arasında korelasyon saptandı ($p<0,05$). 4. hafta FGF21 düzeyi ile kan BHBA ($p<0,05$) ve serum ANGPTL4 düzeyi ($p<0,05$) arasında korelasyon bulundu. 6. hafta serum FGF21 düzeyi ile serum ANGPTL4 arasında korelasyon saptandı ($p<0,01$). 2. hafta serum PON1 düzeyi ile kan BHBA düzeyi arasında negatif bir korelasyonun mevcut olduğu belirlendi ($p<0,001$). Yine benzer şekilde 4. hafta serum PON1 düzeyi ile kan BHBA düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ($p<0,001$). Doğum sonrası 2. hafta vücut kondisyon skoru ile BHBA arasında negatif yönlü ($p<0,001$), PON1 ($p<0,01$) düzeyleri arasında ise pozitif yönlü korelasyon belirlendi. Doğum sonrası 4. hafta VKS düzeyi ile PON1 arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi ($p<0,01$).

Tablo 7. Çalışmada incelenen NEFA, BHBA, FGF21, ANGPTL4 ve PON1 düzeyleri

Ölçüm Haftaları	Parametre (Ortalamalar (mean \pm SE/min-max))				
	NEFA (mmol/L)	BHBA (mmol/L)	FGF21 (mg/L)	ANGPTL4 (ng/ml)	PON1 (U/L)
-3	0,12 (0,05-0,60)	0,66 (0,30-0,90)	56,41 \pm 5,04	9,08 (4,26-16,02)	137,44 (34,45-310,05)
1	0,63 (0,06-2,24)	1,22 (0,60-2,60)	107,75 \pm 8,90	11,97 (3,99-20,95)	96,06 (10,34-151,58)
2	0,68 (0,09-2,18)	1,73 (0,60-2,90)	153,60 \pm 11,17	17,22 (4,00-41,28)	69,66 (16,26-213,60)
4	0,24 (0,05-0,96)	0,96 (0,30-1,90)	79,35 \pm 5,61	10,57 (4,73-18,72)	127,36 (34,45-292,83)
6	0,15 (0,06-0,41)	0,74 (0,10-1,10)	60,05 \pm 3,79	9,69 (5,17-17,93)	151,87 (62,01-320,39)
8	0,12 (0,07-0,28)	0,86 (0,50-1,20)	66,49 \pm 5,13	8,88 (5,91-14,35)	153,77 (34,45-454,74)

Tablo 8. Çalışmada incelenen parametrelerin korelasyon katsayısı ve p değerleri (Yalnızca korelasyon gözlenen değerler yazılmıştır)

	NEFA (-3)	BHBA (1)	BHBA (2)	BHBA (4)	PON1 (1)	ANGPTL4 (2)	ANGPTL4 (4)	ANGPTL4 (6)	VKS (2)	VKS (4)
FGF21 (-3)	0,631 ****									
FGF21 (1)		0,528*			-0,489**					
FGF21 (2)						0,484**				
FGF21 (4)				0,488**			0,502**			
FGF21 (6)								0,559*		
PON1 (2)			-0,657***						0,558*	
PON1 (4)				-0,581***						0,579*
VKS (2)			-0,703***							

*P<0,01, **P<0,05, ***P<0,001, ****P<0,005

Tablo 9. Vücut kondisyon skoru ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

VKS Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
VKS (-3) ^a	VKS (1) ^b	39,50	4,72	< 0,001
	VKS (2) ^b	46,50	5,55	< 0,001
	VKS (4) ^a	22,00	2,63	0,078
	VKS (6) ^a	15,50	1,85	0,190
	VKS (8) ^a	23,50	2,80	0,105
VKS (1) ^a	VKS (2) ^a	7,00	0,83	0,400
	VKS (4) ^a	17,50	2,09	0,110
	VKS (6) ^a	24,00	2,86	0,068
	VKS (8) ^a	16,00	1,91	0,186
VKS (2) ^a	VKS (4) ^b	24,50	2,92	0,009
	VKS (6) ^b	31,00	3,70	0,004
	VKS (8) ^b	23,00	2,74	0,020
VKS (4) ^a	VKS (6) ^a	6,50	0,77	0,426
	VKS (8) ^a	1,50	0,17	0,922
VKS (6) ^a	VKS (8) ^a	8,00	0,95	0,156

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 10. NEFA konsantrasyonlarının ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

NEFA Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
NEFA (-3) ^a	NEFA (1) ^b	64,50	7,70	< 0,001
	NEFA (2) ^b	67,50	8,06	< 0,001
	NEFA (4) ^b	39,00	4,66	0,008
	NEFA (6) ^b	19,50	2,33	0,040
	NEFA (8) ^a	16,50	1,97	0,275
NEFA (1) ^a	NEFA (2) ^a	3,00	0,35	0,898
	NEFA (4) ^b	25,50	3,04	< 0,001
	NEFA (6) ^b	45,00	5,37	< 0,001
	NEFA (8) ^b	48,00	5,73	< 0,001
NEFA (2) ^a	NEFA (4) ^b	28,50	3,40	< 0,001
	NEFA (6) ^b	48,00	5,73	< 0,001
	NEFA (8) ^b	51,00	6,09	< 0,001
NEFA (4) ^a	NEFA (6) ^a	19,50	2,33	0,053
	NEFA (8) ^b	22,50	2,68	0,009
NEFA (6) ^a	NEFA (8) ^a	3,00	0,35	0,184

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 11. BHBA konsantrasyonlarının ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

BHBA Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
BHBA (-3) ^a	BHBA (1) ^b	47,00	5,61	< 0,001
	BHBA (2) ^b	71,00	8,48	< 0,001
	BHBA (4) ^b	26,50	3,16	0,011
	BHBA (6) ^a	15,00	1,79	0,293
	BHBA (8) ^b	23,50	2,80	0,010
BHBA (1) ^a	BHBA (2) ^b	24,00	2,86	0,010
	BHBA (4) ^b	20,50	2,45	0,022
	BHBA (6) ^b	32,00	3,82	0,002
	BHBA (8) ^b	23,50	2,80	0,027
BHBA (2) ^a	BHBA (4) ^b	44,50	5,31	< 0,001
	BHBA (6) ^b	56,00	6,69	< 0,001
	BHBA (8) ^b	47,50	5,67	< 0,001
BHBA (4) ^a	BHBA (6) ^b	11,50	1,37	< 0,05
	BHBA (8) ^a	3,00	0,35	0,308
BHBA (6) ^a	BHBA (8) ^a	8,50	1,01	0,095

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 12. FGF21 konsantrasyonlarının ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

FGF21 Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
FGF21 (-3) ^a	FGF21 (1) ^b	52,00	6,21	< 0,001
	FGF21 (2) ^b	78,00	9,32	< 0,001
	FGF21 (4) ^b	26,00	3,10	0,008
	FGF21 (6) ^a	4,00	0,47	0,575
	FGF21 (8) ^a	14,00	1,67	0,100
FGF21 (1) ^a	FGF21 (2) ^b	26,00	3,10	< 0,001
	FGF21 (4) ^b	26,00	3,10	0,001
	FGF21 (6) ^b	48,00	5,73	< 0,001
	FGF21 (8) ^b	38,00	4,54	< 0,001
FGF21 (2) ^a	FGF21 (4) ^b	52,00	6,21	< 0,001
	FGF21 (6) ^b	74,00	8,84	< 0,001
	FGF21 (8) ^b	64,00	7,64	< 0,001
FGF21 (4) ^a	FGF21 (6) ^b	22,00	2,63	< 0,001
	FGF21 (8) ^a	12,00	1,43	0,068
FGF21 (6) ^a	FGF21 (8) ^a	10,00	1,19	0,259

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 13. ANGPTL4 konsantrasyonlarının ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

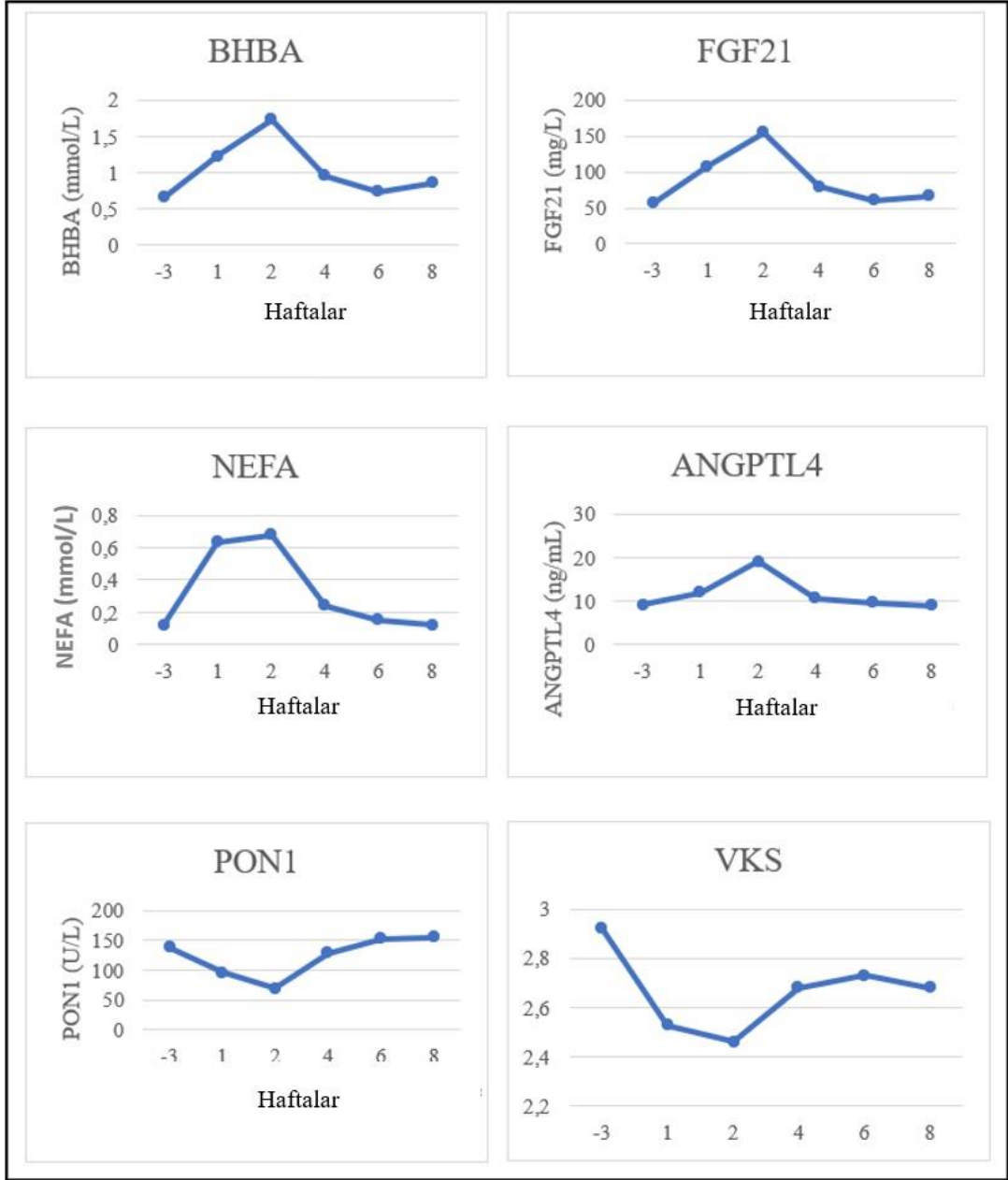
ANGPTL4 Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
ANGPTL4 (-3) ^a	ANGPTL4 (1) ^b	22,00	2,63	0,011
	ANGPTL4 (2) ^b	53,00	6,33	< 0,001
	ANGPTL4 (4) ^a	16,00	1,91	0,053
	ANGPTL4 (6) ^a	8,00	0,95	0,450
	ANGPTL4 (8) ^a	3,00	0,35	0,776
ANGPTL4 (1) ^a	ANGPTL4 (2) ^b	31,00	3,70	< 0,001
	ANGPTL4 (4) ^a	6,00	0,71	0,083
	ANGPTL4 (6) ^b	14,00	1,67	0,010
	ANGPTL4 (8) ^b	25,00	2,98	0,016
ANGPTL4 (2) ^a	ANGPTL4 (4) ^b	37,00	4,42	< 0,001
	ANGPTL4 (6) ^b	45,00	5,37	< 0,001
	ANGPTL4 (8) ^b	56,00	6,69	< 0,001
ANGPTL4 (4) ^a	ANGPTL4 (6) ^a	8,00	0,95	0,085
	ANGPTL4 (8) ^b	19,00	2,27	0,05
ANGPTL4 (6) ^a	ANGPTL4 (8) ^a	11,00	1,31	0,270

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 14. PON1 konsantrasyonlarının ölçümleri ile haftalar arasında yapılan post-hoc testleri. Ortalama farklar, standart hatalar ve p değerleri sunulmuştur.

PON1 Düzeyinin Haftalar Arası Kıyaslaması (Post-Hoc)		Ortalama Fark	Standart Hata (SE)	P
PON1 (-3) ^a	PON1 (1) ^b	27,50	3,28	0,006
	PON1 (2) ^b	46,50	5,55	0,001
	PON1 (4) ^a	5,00	0,59	0,632
	PON1 (6) ^a	8,00	0,95	0,402
	PON1 (8) ^a	4,00	0,47	0,452
PON1 (1) ^a	PON1 (2) ^a	19,00	2,27	0,071
	PON1 (4) ^a	22,50	2,68	0,051
	PON1 (6) ^b	35,50	4,24	0,002
	PON1 (8) ^b	23,50	2,80	0,011
PON1 (2) ^a	PON1 (4) ^b	41,50	4,96	0,003
	PON1 (6) ^b	54,50	6,51	< 0,001
	PON1 (8) ^b	42,50	5,08	< 0,001
PON1 (4) ^a	PON1 (6) ^a	13,00	1,55	0,126
	PON1 (8) ^a	1,00	0,12	0,595
PON1 (6) ^a	PON1 (8) ^a	12,00	1,43	0,475

^{a, b}: Aynı satırda yer alan ve farklı harflerle gösterilen haftalar arasında istatistiksel fark vardır. Aynı harflerle gösterilen haftalar arasında anlamlı fark yoktur.



Şekil 20. Çalışmada saptanan BHBA, NEFA, FGF21, ANGPTL4, PON1 düzeylerinin ve vücut kondisyon skorlarının haftalara göre değişimi (n=20)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada tarım ve hayvancılık endüstrileşerek bir üretim sistemi haline gelmiştir. Süt işletmelerinde kârlılığın sürdürülebilir olması için ineklerin sağlıklı olmaları gerekmektedir. Sağlık problemleri olan ve stresli koşullarda yetiştirilen ineklerden hedeflenen verimin alınması mümkün değildir (Mostert, Bokkers, van Middelaar, Hogeveen, & de Boer, 2018). Bir işletmede hayvanların sağlık durumlarının iyi olması aynı zamanda o işletmenin ekonomisini de etkilemektedir. Subklinik hastalıkların buzağı fenomenine benzetilerek fark edilmeden işletmelerde büyük kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Siagian, & Amidjaya, 2022). Mostert ve ark. (2018) süt ineklerinde klinik bulgu göstermeden süt verimi kaybına, uzayan buzağılama aralığına ve ineklerin sürü dışı edilmesine neden olan subklinik ketozis olgularının hayvan başına yıllık ortalama 130€ kayba neden olduğunu bildirmişlerdir. İşletmelerde ortaya çıkan subklinik hastalıklar ülkemiz ve dünya hayvancılığı için de önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu hastalıkların önlenmesi, doğum öncesi ve sonrası dönemlerin bilinçli yönetilmesi ile gerçekleşmektedir (Mostert ve ark., 2018). Süt ineklerinde ileri gebelik ve erken laktasyon dönemlerinin metabolik açıdan iyi şekilde yönetilebilmesi için ineklerin sağlık durumlarının korunması gerekmektedir. Ayrıca bu dönemlerde süt ineklerinin iyi takip edilmesi ve performanstaki değişikliklerin izlenmesi önemlidir (Lei, & Simões, 2021). Sunulan çalışma süt ineklerinde doğum öncesi ve doğum sonrası kritik dönemlerin irdelendiği sağlıklı hayvanlarda yapıldı. Çalışmaya alınan hayvanlar arasında hastalık belirtisi gösterenler çalışma kapsamından çıkarıldığı için vücut sıcaklığı, nabız frekansı, solunum sayısı ve kapillar dolum süresinin normal sınırlar içerisinde olduğu saptandı. Vücut sıcaklığı, nabız frekansı, solunum sayısı ve kapillar dolum süresinin normal sınırlar içerisinde olması çalışma kapsamında klinik bulgu gösteren ineklerin çalışmadan çıkarılarak çalışmanın sadece sağlıklı inekler ile yürütülmesinin bir göstergesi olduğu düşüncesindeyiz.

Süt ineklerinde gebeliğin son üç haftası ile laktasyon döneminin ilk üç haftasını içine alan dönem geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır (Drackley, 1999). Geçiş dönemi, metabolik ve enfeksiyöz hastalıkların daha yoğun görüldüğü bir dönem olması nedeniyle oldukça kritik bir dönemdir. İneklerin bu dönemi herhangi bir hastalık görülmeden geçirmesi verimlilik ve reproduktif performans açısından büyük önem taşımaktadır (LeBlanc, 2010). Sağlık, süt verimi ve reproduktif performansın

değerlendirilmesinde kabul görmüş en basit ve ekonomik yöntem ineklerin belirli periyotlarla vücut kondisyon skorlarının ölçülmesidir (Qiao ve ark., 2021). Vücut kondisyon skoru ineklerde bulunan deri altı vücut yağının veya enerji rezervinin sübjektif olarak miktarını ifade etmektedir (Roche ve ark., 2015). Wildman ve ark., (1982) ineklerde deri altı yağ miktarını ölçebilmek için 5 puanlık skora sistemini (1-5) geliştirmişlerdir. Süt ineklerinde en çok kullanılan VKS sistemi 0,25 puanlık artış veya azalışla belirlenen, 5 puanlık skora sistemidir. Doğum zamanında yüksek kondisyonlu olan ineklerde (VKS > 4,0) sıklıkla kuru madde tüketiminde azalma ve peripartum problemlerin insidansında artış şekillendiği bildirilmiştir (Rathbun ve ark., 2017). Doğum zamanında düşük kondisyonlu olan ineklerde (VKS < 3,0) tüm laktasyon boyunca süt veriminin düşük kaldığı belirtilmiştir (Qiao ve ark., 2021). İneklerin erken laktasyon döneminde 1,0 kondisyon skorundan fazlasını kaybetmemesi gerektiği bildirilmiştir (Ferguson ve ark., 1994). Erken laktasyon döneminde aşırı vücut kondisyon kaybının üreme verimliliğini azalttığı gösterilmiştir (Lei, & Simões, 2021). Sunulan çalışmada VKS ortalamaları doğumdan 3 hafta önce 2,92 (1,75-3,75), doğumdan sonra 1. haftada 2,53 (1,75-3,50), 2. haftada 2,46 (1,75-3,25), 4. haftada 2,68 (1,75-3,75), 6. haftada 2,73 (1,75-3,50) ve 8. haftada 2,68 (1,50-3,50) olarak belirlendi. Doğum öncesi 3. haftada ortalama VKS değerinin doğumdan sonra 1. ve 2. haftalarda belirgin olarak azaldığı ($p < 0,001$) saptandı. Barletta ve ark., (2017) doğumdan yaklaşık 3 hafta önce yüksek kondisyon skoruna sahip ($2,97 \pm 0,03$) olan ineklerin doğum sonrası 3. haftaya kadar kondisyon kaybettiğini ($2,54 \pm 0,03$), doğumdan yaklaşık 3 hafta önce orta seviye kondisyon skoruna sahip ($2,70 \pm 0,04$) olan ineklerin doğum sonrası 3. haftaya kadar kondisyon skorunu koruduğunu, doğumdan yaklaşık 3 hafta önce düşük kondisyon skoruna sahip ($2,57 \pm 0,03$) olan ineklerin doğum sonrası 3. haftaya kadar kondisyon kazandığını ($2,90 \pm 0,04$) bildirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde Wang ve ark., (2019) doğumdan 21 gün sonraki VKS değeri ile doğumdan 21 gün önceki VKS değeri arasındaki farka göre kondisyon skoru yükselen, değişmeyen ve azalan üç grup oluşturmuş ve bu grupların sırasıyla %15,96, %30,99 ve %53,05 oranında dağıldığını saptamışlardır. Çalışmamızda doğumdan üç hafta önce 2,92 (1,75-3,75) olan VKS ortalamasının yapılan çalışmalarda yüksek kondisyon olarak değerlendirildiği görülmektedir. Ayrıca çalışma grubunu oluşturan 20 inekten 10 tanesi (%50) doğum sonrası ikinci haftaya kadar kondisyon kaybetmiş,

8 tanesi kondisyonunu korumuş (%40), 2 tanesi de kondisyon kazanmıştır (%10). Bu bulgular Wang ve ark. (2019) ile Barletta ve ark. (2017)'nin yapmış oldukları çalışmalara benzerlik göstermektedir. Doğum sonrası kondisyon kaybının oluşması, ineklerde negatif enerji dengesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Pires, Delavaud, Faulconnier, Pomiès, & Chilliard, 2013). Ayrıca doğumdan önce yüksek kondisyonlu olan obez ineklerin ($VKS \geq 4$) doğum sonrasında daha şiddetli olarak kondisyon kaybettikleri ve bu ineklerin metabolik hastalıklara yakalanma olasılığının da yüksek olduğu belirtilmektedir (Grummer ve ark., 2004). Vücut kondisyonunun doğumdan belli bir süre sonra negatif enerji dengesinin pozitif yöne geçmesi ile artış gösterdiği bildirilmektedir (Grummer ve ark., 2004). Sunulan çalışmada VKS değerinde doğumdan sonra 2. hafta ile doğumdan sonra 4. ($p < 0,01$), 6. ($p < 0,005$) ve 8. ($p < 0,05$) haftalar arasında önemli artış gözlemlendi. Shin ve ark., (2015) doğum sonrası ikinci haftaya kadar olan sürede VKS'de olan azalmanın negatif enerji dengesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Schulz ve ark, (2014) doğumdan üç hafta önce VKS düzeyi $3,12 \pm 0,12$ olan ineklerin doğumdan sonra dördüncü haftaya kadar VKS düzeylerinin azaldığını ve daha sonra artışa geçtiğini, doğumdan üç hafta önce VKS düzeyi $2,75 \pm 0,25$ olan ineklerin ise doğumdan sonra VKS düzeylerinin ikinci haftaya kadar azaldığını ve daha sonra artışa geçtiğini saptamışlardır. Çalışma kapsamında doğum öncesi vücut kondisyon skoru yüksek olan süt ineklerinde doğum sonrası ikinci haftaya kadar kuru madde tüketiminin düşmesi sonucu daha fazla yağ mobilizasyonu şekillenerek vücut kondisyon skoru ortalamalarının azaldığı; ikinci haftadan sonra ise kuru madde tüketiminin artmasıyla vücut kondisyon skoru ortalamalarının yükseldiği düşüncesindeyiz.

İneklerin günümüzde daha fazla süt verimi için genetik kapasiteleri arttırılmıştır. Diğer yandan süt veriminin artmasıyla birlikte süt ineklerinin yaklaşık yarısının geçiş döneminde bir takım adaptasyon problemleri yaşadığı bilinmektedir (LeBlanc, 2010). Süt ineklerinde ileri gebelik ve erken laktasyon dönemlerinde fetal büyüme ve süt sentezi için besin gereksinimleri önemli ölçüde artmaktadır. Süt verimi için gerekli olan enerji, yaşama payı ve gebelik için gerekenden çok daha yüksektir. Artan enerji gereksinimlerine paralel olarak doğum sonrası dönemde kuru madde tüketimi de azalmaktadır. Doğum ile birlikte artan enerji ihtiyacının kuru madde tüketimi ile karşılanamaması sonucu ineklerde negatif enerji dengesi şekillenmektedir (Herd, 2010).

2000). Negatif enerji dengesinde inekler kendi vücut rezervlerinden enerji elde ederek yaşamsal faaliyetlerini sürdürmeye çalışırlar. İneklerde negatif enerji dengesinin şiddetinin doğum öncesi VKS, süt verimi, yem tüketimi ve genetik kapasiteye göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Gross, & Bruckmaier, 2019). Negatif enerji dengesinde yağ dokuda trigliseridlerin parçalanması sonucu açığa çıkan NEFA'lar kan dolaşımıyla karaciğere ulaşmaktadır. Özellikle yüksek verimli ve kondisyon skoru yüksek olan ineklerde bu durum daha da şiddetlidir (Cuiyu ve ark., 2019). Yüksek verimli süt ineklerinde yağ dokudan NEFA'ların salınımı gebelikten laktasyona geçiş sırasında metabolik bir gereksinim olmakla birlikte aşırı NEFA salınımının patolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir (Bell, 1995). Karaciğer, negatif enerji dengesi süresince yağ ve yağdan türetilen enerji kaynaklarının metabolizmasında görev almaktadır (Herdt, 2000). NEFA karaciğere ulaştığında asetil-CoA'lara dönüştürülerek farklı yollardan enerji elde etmek için kullanılabilir veya tekrar esterleştirilerek trigliserid formuna dönüştürülebilir. Trigliseridler, VLDL aracılığı ile çeşitli dokulara taşınabilir veya karaciğerde depolanabilir (Cooper, 2014). Yoğun lipid mobilizasyonu ve yüksek kan NEFA konsantrasyonlarının olduğu dönemlerde karaciğerin oksidasyon kapasitesi aşılarak ketozis ve karaciğer yağlanması gibi hastalıkların oluştuğu belirtilmiştir (Duffield, 2000). Ospina ve ark., (2010a) NEFA düzeyinin enerji dengesinin yönünü belirlemede daha efektif bir yöntem olduğunu ve doğum sonrası metabolizma hastalıkları ile verim düzeyinin değerlendirilmesi yönünden BHBA'ya göre çok daha duyarlı ve spesifik olduğunu bildirmişlerdir. Chapinal ve ark. (2011) NEFA düzeylerinin yalnızca doğum sonrası dönemde değil, doğum öncesi dönemde de negatif enerji dengesi ile ilgili BHBA'dan daha çok bilgi verebileceğini belirtmişlerdir. Leroy ve ark. (2011) ineklerde doğum öncesinde 0,5 mmol/L ve üzeri NEFA düzeylerinin doğum sonrası dönemde problemlere neden olduğunu saptamışlardır. Doğum sonrası dönemde ise problemlerin en çok görüldüğü 0,7 mmol/L NEFA düzeyi eşik değer olarak kabul edilmiştir (Chapinal ve ark., 2011; Leroy ve ark., 2011; Ospina ve ark., 2010a). Çalışmamızda doğumdan 3 hafta önce NEFA düzeylerinin ortalaması 0,12 (0,05-0,60) mmol/L, doğum sonrası 1. hafta NEFA ortalaması 0,63 (0,06-2,24) mmol/L, 2. hafta NEFA ortalaması 0,68 (0,09-2,18) mmol/L, 4. hafta NEFA ortalaması 0,24 (0,05-0,96) mmol/L, 6. hafta NEFA ortalaması 0,15 (0,06-0,41) mmol/L ve 8. hafta NEFA ortalaması 0,12 (0,07-0,28)

mmol/L olarak ölçüldü. Çalışmada doğum öncesi 3. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 1. ($p<0,001$), 2. ($p<0,001$), 4. ($p<0,01$) ve 6. ($p<0,05$) haftalar arasında istatistiksel fark saptandı. Doğum öncesi 3. haftaya göre NEFA düzeylerinin postpartum dönemde 1. ve 2. haftalarda arttığı tespit edildi. Doğumdan 2 hafta sonra NEFA düzeyi düşüşe geçse de 4. ve 6. haftalarda doğum öncesi 3. haftaya göre NEFA düzeyi istatistiki olarak yüksek bulundu. Doğum sonrası 1. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 4. ($p<0,001$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 2. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 4. ($p<0,001$), 6 ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 4. hafta ortalama NEFA düzeyi ile 8. ($p<0,01$) hafta arasında önemli azalma saptandı. Yüksek verimli süt ineklerinde kanda NEFA düzeylerinin yükselmesinin doğum sonrası kuru madde tüketiminin düşmesi ve süt veriminin hızla artması nedeniyle alternatif enerji kaynağı olarak NEFA'ların kullanımının artması ile ilişkili olduğu, ayrıca süt veriminin pik yapması gereken dönemde hala kuru madde tüketiminin pik yapmaması nedeniyle bu sürecin 6-8 haftaya kadar uzayabildiği düşüncesindeyiz. Murondoti ve ark., (2004) yüksek verimli ineklerde doğum öncesi birinci haftadan doğum sonrası birinci haftaya kadar NEFA düzeylerinin 0,6 mmol/L'den 1,8 mmol/L'ye 3 kat yükseldiğini ($p<0,001$) ve daha sonra 4. haftaya kadar azaldığını saptamışlardır. Murondoti ve ark. (2004)'nın çalışmalarına paralel olarak Barletta ve ark., (2017) doğumdan 21 gün önce yüksek kondisyonlu ineklerde doğumdan 7 gün sonra düşük kondisyonlu ineklere göre daha yüksek NEFA düzeylerinin ($0,51\pm 0,02$, $p<0,05$) oluştuğunu bildirmişlerdir. Leroy ve ark., (2011) ise süt ineklerinde doğum sonrası 11. gün NEFA düzeyinin $0,67\pm 0,14$ mmol/L'den, doğum sonrası 46. gün $0,20\pm 0,06$ mmol/L'ye düştüğünü saptamışlar ve bu durumun negatif enerji dengesinin normale dönmesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada postpartum NEFA düzeyinin 14. güne kadar yükselmesi Barletta ve ark., (2017) ile Murondoti ve ark. (2004)'nın yaptığı çalışmalarla uyumlu olduğu ve daha sonra NEFA düzeyinin 2. haftadan sonra 8. haftaya kadar azalmasının Leroy ve ark., (2011)'nin yaptığı çalışma ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Geçiş döneminde negatif enerji dengesine adaptasyon mekanizmalarının yetersiz kalması durumunda periparturient dönemde görülen hastalıklar artarak süt veriminde kayıp oluşmaktadır (Duffield, 2000). Geçiş döneminde kanda keton cisimciklerinin yükselmesi, laktasyon dönemine adaptasyonun zayıf olmasının bir göstergesi olarak

kabul edilmektedir (Herdt, 2000). Periparturient dönemdeki ineklerde kuru madde tüketimindeki azalmanın negatif enerji dengesini şiddetlendirdiği bilinmektedir (Doepel, Lapierre, & Kennelly, 2002). Negatif enerji dengesinin şiddetinin artması veya süresinin uzaması karaciğerde NEFA'ların β oksidasyon ya da peroksizomal oksidasyon yoluyla keton cisimciklerine dönüşümünü arttırmaktadır. Kanda keton cisimciklerinin %75'ini β -Hidroksibütirik asit, %10'unu asetoasetik asit ve %15'ini asetonun oluşturduğu bildirilmiştir (Enjalbert, Nicot, Bayourthe, & Moncoulon, 2001). Keton cisimciklerinin kanda yükselmesi negatif enerji dengesinde normal metabolik yanıtın bir parçası olsa da eşik değerin aşılması durumunda sağlık ve verim problemlerinin oluştuğu belirtilmektedir (Duffield ve ark., 2009). Sunulan çalışmada kan BHBA düzeyi ortalamalarının doğumdan 3 hafta önce 0,66 (0,30-0,90) mmol/L, doğumdan sonra 1. haftada 1,22 (0,60-2,60) mmol/L, 2. haftada 1,73 (0,60-2,90) mmol/L, 4. haftada 0,96 (0,30-1,90) mmol/L, 6. haftada 0,74 (0,10-1,10) mmol/L ve 8. haftada 0,86 (0,50-1,20) mmol/L olduğu saptandı. Doğumdan sonra problemlerin görülme riski açısından kan BHBA düzeyinin 0,9 mmol/L ile 1,6 mmol/L arasında değiştiği (Chapinal ve ark., 2011; McArt, Nydam, Oetzel, Overton, & Ospina, 2013) ve subklinik ketozis tanısında altın standart test olan BHBA ölçümünün en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine göre eşik noktasının 1,2 mmol/L olduğu bildirilmiştir (Bach ve ark., 2016; van der Drift ve ark., 2012). Çalışmamızda çalışma grubunu oluşturan sağlıklı 20 inekten 16 adetinde (%80) belirtilen haftalarda tekrarlanan ölçümlerde en az bir kere kan BHBA düzeyi 1,2 mmol/L'nin üzerinde bulundu. Asl ve ark. (2011) doğum sonrası 6. haftaya kadar çalışmada kullanılan ineklerin %97'sinin en az bir kere subklinik ketozis geçirdiğini belirtmişlerdir. Emery ve ark., (1992) erken laktasyondaki ineklerin %50'sinin subklinik ketozise yakalandığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda subklinik ketozis olgularının insidansının birbirinden farklı olmasının işletmelerde farklı besleme ve yönetim stratejilerinin uygulanması ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda elde edilen verilere göre kan BHBA düzeylerinde haftalar arasında istatistiki farklılıklar tespit edildi. Doğumdan 3 hafta önce ortalama kan BHBA düzeyi ile doğumdan sonra 1. (p<0,001), 2. (p<0,001), 4. (p<0,05) ve 8. (p<0,05) haftalar arasında önemli artış belirlendi. Doğumdan sonra 1. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 2. hafta arasında anlamlı yükseliş (p<0,05) görülürken, 4. (p<0,05), 6. (p<0,005) ve 8. (p<0,05) haftalar

arasında önemli düşüş saptandı. Doğumdan sonraki 2. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 4. ($p<0,001$), 6. ($p<0,001$) ve 8. ($p<0,001$) haftalar arasında, 4. hafta ortalama kan BHBA düzeyi ile 6. ($p<0,05$) haftalar arasında istatistiksel yönden önemli bir azalma belirlendi. McArt ve ark., (2011) laktasyon döneminde subklinik ketozis insidansının en yüksek olduğu dönemin doğumdan sonra 3 ile 16. günler arasında olduğunu saptamışlar, olguların doğum sonrası 5. günde pik yaptığını ve ikinci haftadan sonra azalmaya başladığını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada kan BHBA düzeyinin doğumdan sonra 14. güne kadar yükseldiği, daha sonra 6. haftaya kadar azaldığı tespit edilmiştir. Doğum sonrası ilk 2 haftada oluşan enerji açığı ve NEFA mobilizasyonunun karaciğerde keton cisimcikleri oluşumunu tetiklediği anlaşılmaktadır. Asl ve ark., (2011) doğum sonrası dönemde BHBA düzeyi ile NEFA düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Çalışmamızda BHBA ile NEFA arasında istatistiksel bir korelasyon görülmesi de aralarında pozitif bir denge olduğu görülmektedir. Sunulan çalışmada 6. haftadan sonra 8. haftaya kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kan BHBA düzeyinde hafif bir yükselme göze çarpmaktadır ($p=0,095$). Bu yükselmenin nedeninin süt verimi piki zamanında kuru madde tüketiminin tam olarak geri kazanılamaması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Asl ve ark., (2011) postpartum dönemde bulunan 100 adet sağlıklı süt ineğinde yaptıkları çalışmada kan BHBA düzeylerini ölçmüşler ve 2. hafta BHBA düzeyi ortalamasını $1,83\pm 0,05$ mmol/L (mean \pm SE), 4. hafta BHBA düzeyi ortalamasını $1,82\pm 0,05$ mmol/L ve 6. hafta BHBA düzeyi ortalamasını $1,82\pm 0,06$ mmol/L olarak saptamışlardır ($p<0,05$). Çalışmamızda 2. hafta BHBA düzeyi ortalaması $1,73$ ($0,60-2,90$) mmol/L olarak bulunmuştur ve Asl ve ark. (2011)'nin bulguları ile paralellik göstermektedir. Fakat çalışmamızda 4. hafta BHBA düzeyi ortalaması $0,96$ ($0,30-1,90$) mmol/L ve 6. hafta BHBA düzeyi ortalaması $0,86$ ($0,50-1,20$) mmol/L olarak düşüş eğilimi gösterirken Asl ve ark. (2011)'nin çalışmasında stabil kalmıştır. Bunun nedeni subklinik ketozisin etiyolojik ve epidemiyolojik faktörlerinde bulunan farklılıklar olabilir. Diğer yandan Celeska ve ark. (2015) sağlıklı 10 adet Holstein ırkı inekte yaptıkları çalışmada bizim verilerimizle uyumlu olarak BHBA düzeyini doğum sonrası 4. haftada $0,80\pm 0,24$ mmol/L, 8. haftada $0,66$ mmol/L olarak saptamışlar ($P<0,05$) ve bu azalmanın metabolik gereksinimlerin dengelenmesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda doğum sonrası 2. haftada ortalama BHBA

düzeyle VKS arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0,703$, $p<0,001$). Bernabucci ve ark. (2005) da doğum sonrası ineklerde VKS azalırken BHBA düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. VKS'nin sübjektif bir ölçüm aracı olarak vücut yağ rezervlerinin ve mobilizasyonun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (Roche ve ark., 2015). Rathbun ve ark., (2017) kuru dönemde kondisyon skoru düşük olan ineklere göre $VKS \geq 4,0$ olan ineklerin BHBA düzeyinin laktasyon döneminde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Duffield ve ark. (1998) da doğum öncesi kondisyon skoru 4,0 ve üzeri olan ineklerin postpartum dönemde BHBA düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Kuru dönemdeki ineklerde vücut kondisyon skorunun iyi yönetilmesi doğum sonrası oluşabilecek risklerin azaltılması açısından oldukça önemlidir. Erken laktasyon döneminde NEFA ve BHBA düzeylerinde oluşan artışın, doğum anındaki VKS ve doğum sonrası VKS düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Adrien ve ark., 2012; Roche ve ark., 2015). Çalışmamızda postpartum 2. haftada BHBA ile VKS arasındaki ilişki, negatif enerji dengesi sonucu yağ mobilizasyonunun ve ketogenezisin devam ettiğini düşündürmektedir.

Yağ dokunun adipokinler olarak isimlendirilen çeşitli peptitlerin üretildiği ve salgılandığı aktif bir endokrin organ olarak görev yaptığı bilinmektedir (Watt ve ark., 2019). Yağ dokunun yanı sıra iskelet kasları ve karaciğer tarafından da çeşitli peptitler üretilip salgılanmaktadır. İskelet kaslarından salgılanan bu peptitler miyokinler, karaciğerden salgılananlar hepatokinler, tümü ise organokinler olarak adlandırılmaktadır (Choi, 2016). Fetuin-A, Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), Selenoprotein-P ve Angiopoietin benzeri proteinler (ANGPTL) karaciğerden sentezlenen hepatokinler olarak adlandırılmaktadır (Stefan, & Häring, 2013). Endokrin, parakrin ve otokrin etkileri ile vücuttaki çeşitli dokularda inflamasyon, insülin direnci, enerji homeostazı ve metabolik hastalıklar üzerine etkileri olan hepatokinler, insanlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının tanısal sürecinde biyopsi yöntemine alternatif ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Choi, 2016). FGF21 ilk olarak Nishimura ve ark. (2000) tarafından tanımlanmıştır. Bae ve ark. (2014) FGF21'in glukoz ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğunu saptamışlardır. FGF21 sentezinin kemirgenlerde açlık ile belirgin olarak uyarıldığı, besleme ile hızla baskılandığı bildirilmiştir (Inagaki ve ark., 2007). Potthoff ve ark. (2009) rodentlerde FGF21'in enerji eksikliğine bir yanıt olarak salgılandığını,

lipoliz, glukoneogenesis ve ketogenesis süreçlerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında FGF21'in fonksiyonu giderek anlam kazansa da çiftlik hayvanlarındaki rolü hakkında bilgi sınırlıdır (Eder ve ark., 2021). FGF21 ekspresyonu süt ineklerinde ilk kez Carriquiry ve ark. (2009) tarafından tanımlanmıştır. Ayrıca FGF21'in geçiş döneminde metabolik sürece etki ettiğini ve düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır (Carriquiry ve ark., 2009). Süt ineklerinde FGF21 üretimi ve fonksiyonları ile ilgili az sayıda çalışma bulunmasına rağmen, FGF21'in süt ineklerinde fonksiyonlarının diğer türlerdeki gibi olduğu düşünülmektedir (Akbar, Batistel, Drackley, & Loo, 2015). Farelerde olduğu gibi ineklerde de karaciğerde FGF21 ekspresyonunun özellikle negatif enerji dengesi sırasında uyarıldığı belirtilmektedir (Wang ve ark., 2018). Cardoso ve ark., (2020) geçiş dönemindeki yüksek verimli süt ineklerinde oluşan enerji dengesi bozukluklarında FGF21'in önemli görevleri olduğunu bildirmişlerdir. Eder ve ark. (2021) süt ineklerinde ketozis ve karaciğer yağlanması gibi metabolik hastalıklar ile FGF21 arasında ilişki olduğunu ve şiddetli negatif enerji dengesinde bulunan yüksek süt verimli ineklerde FGF21 üretiminin arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada serum FGF21 düzeylerinin ortalamaları doğumdan 3 hafta önce $56,41 \pm 5,04$ mg/L, doğumdan sonra 1. haftada $107,75 \pm 8,90$ mg/L, 2. haftada $153,60 \pm 11,17$ mg/L, 4. haftada $79,35 \pm 5,61$ mg/L, 6. haftada $60,05 \pm 3,79$ mg/L ve 8. haftada $66,49 \pm 5,13$ mg/L olarak bulundu. Doğumdan 3 hafta önce serum FGF21 düzeyi ortalaması ile doğum sonrası 1. hafta ($p < 0,001$), 2. hafta ($p < 0,001$) ve 4. hafta ($p < 0,01$) arasında önemli artış belirlendi. Doğumdan sonra 1. hafta serum FGF21 düzeyi ortalaması ile 2. hafta ($p < 0,001$) arasında önemli artış görülürken, birinci hafta ile 4. hafta ($p < 0,001$), 6. hafta ($p < 0,001$) ve 8. hafta ($p < 0,001$) arasında önemli azalma belirlendi. Doğumdan sonra 2. hafta serum FGF21 düzeyi ortalaması ile 4. hafta ($p < 0,001$), 6. hafta ($p < 0,001$) ve 8. hafta ($p < 0,001$) arasında önemli azalma saptandı. Doğumdan sonra 4. hafta serum FGF21 düzeyi ortalaması ile 6. hafta ($p < 0,001$) arasında önemli azalma belirlendi. Ayrıca çalışmamızda serum FGF21 düzeyi ile doğumdan 3 hafta önce NEFA düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0,631$, $p < 0,005$). Wang ve ark. (2018) geçiş dönemindeki ineklerde doğum zamanında serum FGF21 düzeyinin ileri gebelik ve erken laktasyon dönemine göre en yüksek düzeyde olduğunu saptamışlar ($p < 0,01$) ve NEFA konsantrasyonu ile arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir

($r=0,848$, $p=0,004$). Schoenberg ve ark. (2011) da ineklerde ileri gebelik döneminde ortalama plazma FGF21 düzeyinin 75 pg/mL olduğunu, doğumda ise en yüksek seviyeye ulaşarak 1600 pg/mL 'ye ulaştığını ve postpartum 56. güne kadar yavaş yavaş azalsa da doğum öncesi döneme göre yüksek düzeyde kalmayı sürdürdüğünü saptamışlardır. Çalışmamızda Schoenberg ve ark. (2011) ile Wang ve ark. (2018)'nin yapmış oldukları çalışmalardaki verilerle uyumlu olarak postpartum 8. haftaya kadar FGF21 düzeyleri 2. haftadan itibaren yavaş yavaş azalsa da doğum öncesindeki seviyenin üzerinde kalmıştır. Enerji eksikliğinde NEFA düzeyinin artması sonucunda PPAR α 'nın aktivasyonu ile FGF21'in uyarıldığı kanıtlanmıştır (Badman ve ark., 2007). Bu nedenle çalışmamızda NEFA düzeylerinin yüksek olduğu haftalarda FGF21 düzeylerinin de yüksek olması bu ilişkiyi desteklemektedir. Çalışmamızda serum FGF21 düzeyi ile doğumdan sonra 1. hafta ($r=0,528$, $p<0,01$) ve 4. hafta ($r=0,488$, $p<0,05$) BHBA düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlendi. Douris ve ark., (2015) FGF21'in enerji ihtiyacının olduğu dönemlerde hepatik lipid oksidasyonu ve ketogenezin düzenlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda FGF21 düzeyi negatif enerji dengesinin yoğun olduğu postpartum ilk iki haftada artış göstererek 2. haftada en yüksek düzeye ($153,60 \pm 11,17 \text{ mg/L}$) ulaştığı saptanmıştır. Wang ve ark., (2018) karaciğer yağlanması ve klinik ketozis olan ineklerin FGF21 düzeyinin sağlıklı ineklerden daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Diğer yandan Chen ve ark., (2018) serum FGF21 düzeylerindeki artışın BHBA konsantrasyonlarında $1,6 \text{ mmol/L}$ 'ye kadar olan artışlarla yükseldiğini, $1,6 \text{ mmol/L}$ 'den yukarı olan düzeylerde FGF21 konsantrasyonlarının azaldığını saptamışlar ve özellikle subklinik ketozis olan ineklerde FGF21 ile BHBA arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ($r=0,647$, $p<0,01$). FGF21 ile BHBA arasında pozitif yönlü bir ilişkinin tanımlanması (Chen ve ark., 2018) çalışmamızın bulguları ile uyumludur. Kurtdede ve ark. (2022) subklinik ketozis olgularında serum FGF21 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda doğum öncesinde sağlıklı ineklere göre doğum sonrasında gelişen subklinik ketozis olgularında FGF21 düzeyi, Kurtdede ve ark. (2022)'nin bulguları ile paralellik göstererek yaklaşık üç kat artmıştır. Erken laktasyon dönemindeki ineklerde FGF21 düzeylerinde görülen artışın metabolik adaptasyonun bir parçası olduğu belirtilmiştir (Eder ve ark., 2021). Diğer yandan çalışmamızdaki verilerden farklı olarak Xu ve ark., (2016) BHBA düzeyinin

1,2 mmol/L'yi aştığı subklinik ketozis olgularında serum FGF21 düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Xu ve ark., (2016) ile Chen ve ark., (2018)'nin çalışmalarında BHBA düzeyi yükselirken FGF21 düzeyinin azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni kan BHBA düzeyi yüksekken NEFA düzeyinin normal seviyelere dönmüş olması ve dolayısıyla FGF21'in karaciğer ekspresyonunda kilit rol oynayan PPAR α 'nın öncelikli olarak NEFA tarafından düzenleniyor olmasının serum FGF21 düzeylerini etkileyebileceği olabilir (Potthoff ve ark., 2009; Wang, Guo, Kong, Dai, & Zhao, 2017).

Açlıkla uyarılan yağ faktörü olarak bilinen ANGPTL4'ün, "*Angiopoietin benzeri proteinler*" sınıfında yer aldığı ve karaciğerden sentezlenen bir hepatokin olduğu bildirilmektedir (Zhu ve ark., 2012). ANGPTL4 enerji metabolizması, lipoprotein metabolizması, yara onarımı, tümörögenезis, anjiyogenезis ve redoks düzenlemeleri gibi birçok farklı alanda görevler üstlenmektedir (Gutgsell ve ark., 2019; Zhu ve ark., 2012). Jonker ve ark., (2013) ANGPTL4'ün şilomikronlar ve VLDL aracılığı ile taşınan trigliseridleri hidrolize eden lipoprotein lipaz enziminin inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir. LPL dokulara serbest yağ asidi sağlamak için dolaşımdaki trigliseridleri hidrolize eden, damar endotellerinde bulunan bir enzimdir. Açlık durumunda ANGPTL4'ün yağ dokuda lipolizi uyardığı ve LPL aktivitesinin inhibisyonu yoluyla lipid metabolizmasını düzenlediği belirtilmiştir (Lafferty, Bradford, Erie, & Neher, 2013). Lichtenstein ve ark., (2007) ANGPTL4'ün hepatik lipaz enzimini de inhibe ederek plazma kolesterol düzeyini arttırdığını saptamışlardır. Farelerde ANGPTL4'ün aşırı ekspresyonunun LPL aktivitesinde bir azalmaya neden olarak dolaşımda trigliserid ve kolesterol düzeylerini yükselttiği, ANGPTL4 eksikliğinin ise LPL aktivitesinde artışa neden olarak plazma trigliserid konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Köster ve ark., 2005). Jonker ve ark. (2013) insanlarda tip 2 diabetes mellitus hastalığında ANGPTL4 düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır. Xu ve ark. (2005) ANGPTL4'ün farelerde kan glukoz düzeyini düşürdüğünü ve glukoz intoleransını iyileştirdiğini fakat hiperlipidemi ve karaciğer yağlanmasına neden olduğunu rapor etmişlerdir. ANGPTL4 çeşitli hücre tiplerinde hücre dışı trigliserid hidrolizini engelleyerek hücreye yağ asidi girişini azaltmakta ve hücreyi lipid birikimine karşı korumaktadır. Bu mekanizmanın kardiyomiyositlerde lipotoksisite ve oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir (Belanger ve ark., 2002). Kersten

ve ark., (2009) insanlarda uzun süreli enerji kısıtlaması sonucu kanda NEFA düzeylerinin yükselmesinin plazma ANGPTL4 düzeylerini de yükselttiğini saptamışlardır. İneklerde ANGPTL4 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Koltés, & Spurlock (2011) geçiş döneminde bulunan süt ineklerinde kuru madde tüketimindeki azalmanın ve growth hormon artışı ile gelişen lipoliz sürecinin karaciğerde ANGPTL4 ekspresyonunu başlattığını bildirmişlerdir. Negatif enerji dengesinin önemli bir göstergesi olan yüksek NEFA düzeylerinin, in vitro olarak sığır karaciğer hücrelerinde ANGPTL4 ekspresyonunu uyardığı belirtilmiştir (Loor ve ark., 2007; Wang ve ark., 2015). Negatif enerji dengesindeki ineklerde ANGPTL4, yağ doku hücrelerinin esterleştirme için yağ asidi alımını baskılayarak lipoliz sürecine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Kersten, 2005). Süt ineklerde trigliseridlerin karaciğerde birikerek karaciğer yağlanmasına neden olduğu bilinmektedir. Kong ve ark., (2020) laboratuvar ortamında sığır hepatositlerini farklı konsantrasyonlarda (0, 4, 12 ve 24 ng/ml) ANGPTL4 ile muamele ederek, lipid birikimi ve ekstraselüler VLDL sekresyon düzeyini ölçmüşlerdir. Aynı çalışmada 24 ng/ml konsantrasyonda ANGPTL4, hepatositlerden VLDL sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarılmış ve lipidlerin VLDL aracılığı ile taşınmasına katkı sağlamıştır (Kong ve ark., 2020). Sunulan çalışmada serum ANGPTL4 düzeylerinin ortalamaları doğumdan 3 hafta önce 9,08 (4,26-16,02) ng/ml, doğumdan sonra 1. haftada 11,97 (3,99-20,95) ng/ml, 2. haftada 17,22 (4,00-41,28) ng/ml, 4. haftada 10,57 (4,73-18,72) ng/ml, 6. haftada 9,69 (5,17-17,93) ng/ml ve 8. haftada 8,88 (5,91-14,35) ng/ml olarak saptandı. Doğumdan 3 hafta önce serum ANGPTL4 düzeyi ortalaması ile doğum sonrası 1. hafta ($p<0,05$) ve 2. hafta ($p<0,001$) arasında önemli artış belirlendi. Doğumdan sonra 1. hafta serum ANGPTL4 düzeyi ortalaması ile 2. hafta ($p<0,001$) arasında önemli artış görülürken, birinci hafta ile 6. hafta ($p<0,05$) ve 8. hafta ($p<0,05$) arasında önemli azalma belirlendi. Doğumdan sonra 2. hafta serum ANGPTL4 düzeyi ortalaması ile 4. hafta ($p<0,001$), 6. hafta ($p<0,001$) ve 8. hafta ($p<0,001$) arasında belirgin azalma saptandı. Doğumdan sonra 4. hafta serum ANGPTL4 düzeyi ortalaması ile 8. hafta ($p<0,05$) arasında önemli azalma belirlendi. Wang ve ark., (2018) negatif enerji dengesinde olan ineklerde plazma ANGPTL4 düzeyinin sağlıklı ineklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda BHBA ve NEFA düzeylerinin en yüksek görüldüğü haftalar doğum sonrası birinci ve ikinci haftalardır.

Negatif enerji dengesinin yoğun olduğu bu haftalarda ANGPTL4 düzeyinin Wang ve ark. (2018)'nin bulgularına benzer şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Kurtde ve ark., (2022) subklinik ketozisli süt ineklerinde ANGPTL4 düzeyleri ortalamasını $15,16 \pm 2,5$ ng/ml ($p < 0,001$) olarak saptamışlardır. Çalışmamızda negatif enerji dengesinin yoğun olarak görüldüğü ikinci haftada ANGPTL4 düzeyindeki artış Kurtde ve ark. (2022)'nin subklinik ketozisli ineklerde ANGPTL4 düzeyindeki saptadıkları artışa benzerlik göstermiştir. Wang ve ark., (2018) geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum BHBA düzeyi ile ANGPTL4 arasında ilişki olmadığını, BHBA doğum sonrası birinci haftada pik yaparken ANGPTL4'ün doğum zamanında pik yaptığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada ise BHBA düzeyleri doğum sonrası ikinci haftada pik yaparken ANGPTL4 düzeyleri de ikinci haftada pik yapmıştır. Bunun nedeni sunulan çalışmada NEFA düzeylerinin de doğum sonrası ikinci haftada pik yapması olabilir. Çünkü NEFA'nın in vitro sığır karaciğer hücrelerinde ANGPTL4 ekspresyonuna ve sekresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2015). Dolaşımdaki NEFA düzeylerinin hem ANGPTL4 hem de FGF21 üzerinde PPAR α aracılığı ile etkili olduğu rapor edilmiştir (Potthoff ve ark., 2009). Ayrıca Wang ve ark. (2018) geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum NEFA düzeyleri ile ANGPTL4 ve FGF21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Süt ineklerinde FGF21 ve ANGPTL4, enerji dengesi değişimlerinden etkilenen hepatokinler olarak bilinmektedir (Akbar ve ark., 2015; Koltés, & Spurlock, 2012). Çalışmamızda doğum sonrası 2. hafta ($r=0,484$, $p < 0,05$), 4. hafta ($r=0,502$, $p < 0,05$) ve 6. hafta ($r=0,559$, $p < 0,01$) ANGPTL4 düzeyleri ile FGF21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlendi. Ayrıca sunulan çalışmada FGF21 ve ANGPTL4 düzeyleri arasında bulunan ilişki 2., 4. ve 6. haftalarda NEFA düzeyleri ile benzerlik taşımaktadır. Bu durum, süt ineklerinde enerji dengesinin hepatokinler üzerinde düzenleyici bir rolü olması (Xu ve ark. 2015) ve periparturient dönemde süt ineklerinde NEFA konsantrasyonu değişimleri ile FGF21 ve ANGPTL4 düzeylerinin tutarlı bir şekilde değişmesi ile açıklanabilir (Wang ve ark., 2018).

Geçiş dönemindeki ineklerde meme dokusunun büyümesi ve süt sentezinin başlaması, enerji gereksinimi ile birlikte oksijen gereksiniminin artmasına neden olmaktadır. Artan oksijen gereksinimi reaktif oksijen partikülleri (ROS) denen oksijen reaktiflerinin üretimini arttırmaktadır (Allison, & Laven, 2000). Serbest radikallerin

aşırı üretimi ve buna eşlik eden doku hasarı hücrel antioksidan savunma sistemleri tarafından kontrol edilmektedir. Genel olarak antioksidanlar, bir hedef moleküle oksidatif hasarı geciktiren, önleyen veya ortadan kaldıran maddelerdir (Roche ve ark., 2000). Serbest radikallerin ve ROS'un üretiminin artmasının veya antioksidan sistemin zayıflamasının normal metabolizma üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu belirtilmektedir. ROS, antioksidan sistem tarafından nötralize edilebilecekleri düzeyden daha hızlı üretildiğinde oksidatif stres ortaya çıkmaktadır (Wisse ve ark., 1995). Pedernera ve ark. (2010) süt ineklerinde doğumdan sonra ilk iki haftada ROS düzeylerinde şekillenen artış ile birlikte antioksidan düzeylerinin azaldığını ve bu azalmanın kolostrum üretiminde antioksidanların kullanımından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Periparturient dönemdeki süt ineklerinde doğum zamanında artan ROS üretimi ve antioksidan sistemin zayıflaması çeşitli metabolik ve enfeksiyöz hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (Mudron ve ark., 1999). Paraoksonaz enzim ailesi PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyeden oluşmaktadır (Primo-Parmo ve ark., 1996). PON1'in antioksidan sistemde rol aldığı bildirilmiştir (Rozenberg ve ark., 2003). PON1'in lipid peroksidasyon sürecinde, serum lipoproteinlerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olduğu belirtilmektedir (Aviram, & Rosenblat, 2005). Ayrıca dolaşımda PON1 aktivitesinde oluşan değişiklikler oksidatif stres kaynaklı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Aslan ve ark., 2011). Karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan PON1'in, organofosfatlar ve arilesterler gibi birçok substrat üzerinde hidrolitik etki gösterdiği bildirilmektedir (Simone ve ark., 2016). PON1 aktivitesinin insanlarda aterosklerozda, diyabette, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında ve ailesel hiperkolesterolemide azaldığı rapor edilmiştir (El-Lebedy ve ark., 2014). İnsan ve hayvan deneylerinde elde edilen önemli bilgilerle karşılaştırıldığında ineklerde PON1 aktivitesi ile ilgili bilgi sınırlıdır (Turk ve ark., 2008). Turk ve ark., (2013) geçiş dönemindeki süt ineklerinde PON1'in doğumdan sonra önemli düşüş gösterdiğini saptayarak, oksidatif stres ve negatif enerji dengesi için diğer antioksidan kapasite belirteçlerine göre daha iyi bir parametre olabileceğini bildirmişleridir. Farid ve ark., (2013) postpartum dönemde karaciğer yağlanması olan süt ineklerinde PON1 düzeyinin kontrol grubuna oranla %53,14 düzeyinde azaldığını tespit ederek yağlı karaciğer sendromu için bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişler, Zhao

ve ark. (2021) da ineklerde karaciğer yağlanması için PON1 eşik değerinin 61,87 U/L olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda serum PON1 düzeylerinin ortalamaları doğumdan 3 hafta önce 137,44 (34,45-310,05) U/L, doğumdan sonra 1. haftada 96,06 (10,34-151,58) U/L, 2. haftada 69,66 (16,26-213,60) U/L, 4. haftada 127,36 (34,45-292,83) U/L, 6. haftada 151,87 (62,01-320,39) U/L ve 8. haftada 153,77 (34,45-454,74) U/L olarak saptandı. Doğumdan 3 hafta önce serum PON1 düzeyi ortalaması ile doğum sonrası 1. hafta ($p<0,01$) ve 2. hafta ($p<0,001$) arasında önemli bir azalma belirlendi. Doğumdan sonra 1. hafta serum PON1 düzeyi ortalaması ile 6. hafta ($p<0,005$) ve 8. hafta ($p<0,05$) arasında önemli bir artış belirlendi. Doğumdan sonra 2. hafta serum PON1 düzeyi ortalaması ile 4. hafta ($p<0,005$), 6. hafta ($p<0,001$) ve 8. hafta ($p<0,001$) arasında da belirgin bir artış saptandı. Fukumori ve ark., (2020) negatif enerji dengesinde olan ineklerde serum PON1 düzeyinin sağlıklı ineklere göre azaldığını tespit etmişlerdir. Kulka ve ark. (2016) da doğumdan sonra negatif enerji dengesinde olan ineklerde PON1 düzeylerinin azaldığını saptamışlardır. Çalışmamızda doğum sonrası ikinci haftada serum PON1 düzeyi ortalamasının doğum öncesi döneme göre düşük olduğu tespit edilmiş ($p<0,001$) ve bu araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermiştir. Turk ve ark. (2008) süt ineklerinde postpartum ilk bir ay içinde PON1 düzeyinin ileri laktasyon dönemi ve kuru döneme göre istatistiksel olarak düşük düzeyde olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda da ilk bir ay içinde PON1 düzeyinin kuru dönem ve ileri laktasyon dönemine göre düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Gugliucci ve ark., (2013) kuru dönemde vücut kondisyon skoru 3,25 üzeri ve laktasyon piki zamanında vücut kondisyon skoru 3,0 üzeri olan *Holstein-Friesian* ırkı süt ineklerinde PON1 aktivitesinde bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada ikinci haftada ($r=0,558$, $p<0,01$) ve dördüncü haftada ($r=0,579$, $p<0,01$) PON1 ile VKS arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Postpartum dönemde VKS kaybının yağ mobilizasyonunun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (Drackley ve ark., 2005). Negatif enerji dengesindeki ineklerde yoğun NEFA mobilizasyonunun karaciğerde oksidatif stres kaynaklı ROS oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2021). Çalışmamızda VKS ve PON1'in doğum sonrası ikinci haftada en düşük düzeyde oldukları görülmektedir. Bunun nedeni oksidatif stres varlığında karaciğerde oluşan reaktif oksijen partiküllerinin PON1 sentezini engellemesi olabilir (Farid ve ark., 2013). Ayrıca doğum sonrası PON1 aktivitesindeki

azalmanın vücutta antioksidan kapasitenin azalmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Kulka, Kołodziejska-Lesisz, & Kluciński, 2016). Diğer yandan Abbas ve ark, (2020) süt ineklerinde PON1 düzeyinde laktasyon dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Birçok çalışmada PON1 düzeyinin doğum sonrası erken laktasyon döneminde azaldığı belirtilmesine rağmen (Fukumori ve ark., 2020; Kulka ve ark., 2016; Turk ve ark., 2008), Abbas ve ark, (2020) bu durumun genetik ve bireysel faktörlerden oluşabileceğini belirtmişlerdir.

Geçiş dönemindeki ineklerde lipid mobilizasyonu ve oksidatif stresin negatif enerji dengesine metabolik adaptasyon sürecinin önemli aşamaları olduğu bilinmektedir (Turk ve ark., 2008). Süt ineklerinde doğum sonrası dönemde karaciğerde NEFA oksidasyonunun fazla olması, reaktif oksijen partikülleri oluşumunu ve oksidatif stres gelişimini arttırdığı rapor edilmiştir (Mudron ve ark., 1999). PON1 aktivitesinin lipid metabolizmasında önemli bir rolü olduğu ve negatif enerji dengesinden etkilendiği belirtilmiştir (Farid ve ark., 2013). Çalışmamızda PON1 ile BHBA arasında doğum sonrası ikinci haftada ($r=-0,657$, $p<0,001$) ve dördüncü haftada ($r=-0,581$, $p<0,001$) negatif korelasyon belirlendi. Turk ve ark. (2013) serum BHBA düzeylerinin doğumdan sonra dördüncü haftada pik yaptığını ve PON1 konsantrasyonu ile arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir ($r=-0,392$, $p<0,001$). Cao ve ark. (2017) da BHBA düzeyi ile plazma PON1 düzeyi arasında negatif korelasyon belirlemişler ($r=-0,595$, $p<0,01$) ve ayrıca ketozis için plazma PON1 eşik değerinin 46,79 nmol/L olduğunu saptamışlardır. Sunulan çalışmada tespit edilen PON1 ile BHBA düzeyleri arasındaki negatif korelasyon Turk ve ark., (2013) ve Cao ve ark., (2017)'nin bulguları ile benzerlik taşımaktadır. Ayrıca Farid ve ark., (2013) geçiş dönemindeki süt ineklerinde en önemli metabolizma hastalıklarından biri olan karaciğer yağlanması tanısı sürecinde PON1, BHBA ve NEFA düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin daha efektif olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda doğum sonrası birinci haftada PON1 ile FGF21 arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,489$, $p<0,05$). İneklerde PON1 ile FGF21 arasındaki ilişki net değildir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistem hastalıklarında FGF21'in miyokarda oksidatif stresin, inflamasyonun ve apoptozisin azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir (Xiao ve ark., 2021). Miyokard inflamasyonunun ve

oksidatif stresin azaltılmasında FGF21'in AMPK aracılığı ile PON1 düzeyine etki ettiği bildirilmiştir (Wu ve ark., 2017). İneklerde de enerji eksikliğine bir yanıt olarak salgılanan FGF21'in lipoliz sürecine etki ederek, oksidatif stresin azaltılmasında PON1 üzerinde Wu ve ark. (2017)'nın bulgularına benzer şekilde bir etki gösterdiği kanısındayız. Ayrıca NEFA'nın PPAR α aracılığı ile karaciğerde FGF21 ekspresyonunu uyarması, geçiş döneminde negatif enerji dengesinin şiddeti ile orantılı olarak oksidatif stres varlığında PON1 düzeylerinin değişimine neden olabilir. İneklerde FGF21 ile PON1 arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Sonuç olarak, geçiş dönemindeki ineklerde negatif enerji dengesinin önemli metabolitleri olan NEFA ve BHBA düzeyleri ile birlikte hepatokinler ve PON1 düzeylerinin de değişim gösterdiği ve aralarında güçlü korelasyonların oluştuğu belirlendi. Günümüzde beşeri hekimlikte çeşitli hastalıkların tanılma sürecinde yer edinen hepatokinlerin ve PON1'in süt ineklerinde de metabolik değişimlerden etkilendikleri saptandı. Ayrıca hepatokinler, PON1 ve VKS'de görülen değişimlerin oksidatif stres tarafından da değişim gösterdiği gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçlarının süt işletmelerinde kritik bir süreç olan geçiş döneminde metabolik profilin değerlendirilmesinde FGF21, ANGPTL4 ve PON1 düzeylerinin metabolik hastalıkların belirteçleri olabileceği, ayrıca elde edilen verilerin ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı ve sahada özellikle subklinik metabolik hastalıkların tanı ve koruma sürecinde kullanılabileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

- Abbas, S., Yousaf, M. S., Ahmad, I., Rehman, H., Mahmood, A. K., Ashraf, S., ... Nak, D. (2020). Evaluation of serum analytes in pregnant and non-pregnant dairy cows as indicators of pregnancy. *South African Journal of Animal Sciences*, 50(5), 766–772. doi:10.4314/SAJAS.V50I5.15
- Adewuyi, A. A., Gruysi, E., & Eerdenburg, F. J. C. M. V. (2005). Non esterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle. A review. *Veterinary Quarterly*, 27(3), 117–126. doi:10.1080/01652176.2005.9695192
- Adrien, M. L., Mattiauda, D. A., Artegoitia, V., Carriquiry, M., Motta, G., Bentancur, O., & Meikle, A. (2012). Nutritional regulation of body condition score at the initiation of the transition period in primiparous and multiparous dairy cows under grazing conditions: Milk production, resumption of post-partum ovarian cyclicity and metabolic parameters. *Animal*, 6(2), 292–299. doi:10.1017/S175173111100142X
- Akbar, H., Batistel, F., Drackley, J. K., & Loor, J. J. (2015). Alterations in hepatic FGF21, co-regulated genes, and upstream metabolic genes in response to nutrition, ketosis and inflammation in peripartal holstein cows. *PLOS ONE*, 10(10), 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0139963
- Akbar, H., Cardoso, F. C., Meier, S., Burke, C., McDougall, S., Mitchell, M., ... Loor, J. J. (2014). Postpartal subclinical endometritis alters transcriptome profiles in liver and adipose tissue of dairy cows. *Bioinformatics and Biology Insights*, 8, 45–63. doi:10.4137/BBIS13735
- Allen, M. S., Bradford, B. J., & Harvatine, K. J. (2005). The cow as a model to study food intake regulation. *Annual Review of Nutrition*, 25(1), 523–547. doi:10.1146/annurev.nutr.25.050304.092704
- Allison, R. D., & Laven, R. A. (2000). Effect of vitamin E supplementation on the health and fertility of dairy cows : a review. *Veterinary Record*, 147, 703–708.
- Andrews, T. (1998). Ketosis and fatty liver in cattle. *In Practice*, 20(9), 509–513. doi:10.1136/inpract.20.9.509
- Arii, K., Suehiro, T., Ikeda, Y., Kumon, Y., Inoue, M., Inada, S., ... Terada, Y. (2010). Role of protein kinase C in pitavastatin-induced human paraoxonase i expression in Huh7 cells. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59(9), 1287–1293. doi:10.1016/j.metabol.2009.12.003
- Aschenbach, J. R., Kristensen, N. B., Donkin, S. S., Hammon, H. M., & Penner, G. B. (2010). Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life*, 62(12), 869–877. doi:10.1002/iub.400
- Asl, A. N., Nazifi, S., Ghasrodashti, A. R., & Olyaei, A. (2011). Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. *Preventive Veterinary Medicine*, 100, 38–43. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.02.013

- Aslan, M., Horoz, M., Sabuncu, T., Celik, H., & Selek, S. (2011). Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, *121*(6), 181–186. doi:10.20452/pamw.1051
- Aviram, M., & Rosenblat, M. (2005). Paraoxonases and cardiovascular diseases: Pharmacological and nutritional influences. *Current Opinion in Lipidology*, *16*, 393–399. doi:10.1097/01.mol.0000174398.84185.0f
- Bach, K. D., Heuwieser, W., & McArt, J. A. A. (2016). Technical note: Comparison of 4 electronic handheld meters for diagnosing hyperketonemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *99*(11), 9136–9142. doi:10.3168/jds.2016-11077
- Badman, M. K., Pissios, P., Kennedy, A. R., Koukos, G., Flier, J. S., & Maratos-Flier, E. (2007). Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metabolism*, *5*(6), 426–437. doi:10.1016/j.cmet.2007.05.002
- Bae, K. H., Kim, J. G., & Park, K. G. (2014). Transcriptional regulation of fibroblast growth factor 21 expression. *Endocrinology and Metabolism*, *29*(2), 105–111. doi:10.3803/EnM.2014.29.2.105
- Baird, G. D. (1982). Primary Ketosis in the High-Producing Dairy Cow: Clinical and Subclinical Disorders, Treatment, Prevention, and Outlook. *Journal of Dairy Science*, *65*, 1–10. doi:10.3168/jds.S0022-0302(82)82146-2
- Banos, G., Coffey, M. P., & Brotherstone, S. (2005). Modeling Daily Energy Balance of Dairy Cows in The First Three Lactations. *Journal of Dairy Science*, *88*(6), 2226–2237. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72898-8
- Barletta, R. V., Maturana Filho, M., Carvalho, P. D., Del Valle, T. A., Netto, A. S., Rennó, F. P., ... Wiltbank, M. C. (2017). Association of changes among body condition score during the transition period with NEFA and BHBA concentrations, milk production, fertility, and health of Holstein cows. *Theriogenology*, *104*, 30–36. doi:10.1016/j.theriogenology.2017.07.030
- Basoglu, A., Sevinç, M., Birdane, F. M., & Boydak, M. (2002). Efficacy of Sodium Borate in the Prevention of Fatty Liver in Dairy Cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *16*, 732–735.
- Bassett, J. M. (1971). The Effects Of Glucagon On Plasma Concentrations Of Insulin, Growth Hormone, Glucose, And Free Fatty Acids In Sheep: Comparison With The Effects Of Catecholamines. *Australian Journal of Biological Sciences*, *24*, 311–320.
- Beam, S. W., & Butler, W. R. (1998). Energy Balance, Metabolic Hormones, and Early Postpartum Follicular Development in Dairy Cows Fed Prilled Lipid. *Journal of Dairy Science*, *81*(1), 121–131. doi:10.3168/jds.S0022-0302(98)75559-6
- Belanger, A. J., Lu, H., Date, T., Liu, L. X., Vincent, K. A., Akita, G. Y., ... Jiang, C. (2002). Hypoxia up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ angiopoietin-related gene (PGAR) in cardiomyocytes: Role of hypoxia inducible factor 1 α . *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *34*(7), 765–

774. doi:10.1006/jmcc.2002.2021

- Belay, T. K., Svendsen, M., Kowalski, Z. M., & Ådnøy, T. (2017). Genetic parameters of blood β -hydroxybutyrate predicted from milk infrared spectra and clinical ketosis, and their associations with milk production traits in Norwegian Red cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(8), 6298–6311. doi:10.3168/jds.2016-12458
- Bell, A. W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of animal science*, *73*(9), 2804–2819. doi:10.2527/1995.7392804x
- Benedet, A., Manuelian, C. L., Zidi, A., Penasa, M., & De Marchi, M. (2019). Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, *13*(8), 1676–1689. doi:10.1017/S175173111900034X
- Bernabucci, U., Ronchi, B., Lacetera, N., & Nardone, A. (2005). Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *88*(6), 2017–2026. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72878-2
- Block, S. S., Butler, W. R., Ehrhardt, R. A., Bell, A. W., Van Amburgh, M. E., & Boisclair, Y. R. (2001). Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *Journal of Endocrinology*, *171*(2), 339–348. doi:10.1677/joe.0.1710339
- Bobe, G., Ametaj, B. N., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2003). Potential treatment of fatty liver with 14-day subcutaneous injections of glucagon. *Journal of Dairy Science*, *86*(10), 3138–3147. doi:10.3168/jds.S0022-0302(03)73915-0
- Bobe, G., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2004). Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, *87*(10), 3105–3124. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73446-3
- Bombik, E., Sokół, J., & Pietrzekiewicz, K. (2020). Fatty liver disease in dairy cattle – risk factors, symptoms and prevention. *Roczniki Naukowe Polskiego Towarzystwa Zootechnicznego*, *16*(4), 51–58. doi:10.5604/01.3001.0014.6072
- Bradford, B. J., & Allen, M. S. (2008). Negative energy balance increases periprandial ghrelin and growth hormone concentrations in lactating dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*, *34*(2), 196–203. doi:10.1016/j.domaniend.2007.02.002
- Bradford, B. J., Yuan, K., Farney, J. K., Mamedova, L. K., & Carpenter, A. J. (2015). Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *Journal of Dairy Science*, *98*(10), 6631–6650. doi:10.3168/jds.2015-9683
- Burrow, H. (2019). Strategies for Increasing Beef Cattle Production under Dryland Farming Systems. *Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*, *29*, 161. doi:10.14334/wartazoa.v29i4.2452
- Butler, W. R. (2000). Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Animal Reproduction Science*, *60–61*, 449–457. doi:10.1016/S0378-

4320(00)00076-2

- Byun, S., Seok, S., Kim, Y. C., Zhang, Y., Yau, P., Iwamori, N., ... Kemper, J. K. (2020). Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nature Communications*, *11*(807), 1–15. doi:10.1038/s41467-020-14384-z
- Caixeta, L. S., & Omontese, B. O. (2021). Monitoring and improving the metabolic health of dairy cows during the transition period. *Animals*, *11*, 352. doi:10.3390/ani11020352
- Cao, Y., Zhang, J., Yang, W., Xia, C., Zhang, H. Y., Wang, Y. H., & Xu, C. (2017). Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, *61*, 91–95. doi:10.1515/jvetres-2017-0011
- Cardoso, F. C., Kalscheur, K. F., & Drackley, J. K. (2020). Symposium review: Nutrition strategies for improved health, production, and fertility during the transition period. *Journal of Dairy Science*, *103*(6), 5684–5693. doi:10.3168/jds.2019-17271
- Carriquiry, M., Weber, W. J., Fahrenkrug, S. C., & Crooker, B. A. (2009). Hepatic gene expression in multiparous Holstein cows treated with bovine somatotropin and fed n-3 fatty acids in early lactation. *Journal of Dairy Science*, *92*(10), 4889–4900. doi:10.3168/jds.2008-1676
- Cebra, C. K., Garry, F. B., Getzy, D. M., & Fettman, M. J. (1997). Hepatic lipidosis in anorectic, lactating holstein cattle: a retrospective study of serum biochemical abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *11*(4), 231–237. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00096.x
- Cejna, V., & Chládek, G. (2005). The importance of monitoring changes in milk fat to protein ratio in Holstein cows during lactation. *Journal of Central European Agriculture*, *6*(4), 539–546. Erişim adresi: <https://core.ac.uk/download/pdf/26948535.pdf>
- Celeska, I., Janevski, A., Dzadzovski, I., Ulchar, I., & Kirovski, D. (2015). The dynamics of biochemical parameters in blood of clinically healthy Holstein cows from day 5 before to day 60 after calving. *Macedonian Veterinary Review*, *38*(2), 189–193. doi:10.14432/j.macvetrev.2015.07.049
- Cetin, I., Turkmen, I. I., Kara, C., Orman, A., & Sen, E. (2018). Geçiş dönemindeki süt ineklerinde metiyonin veya korunmuş kolin ilavesinin laktasyon performansını geliştirmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *24*(2), 289–293. doi:10.9775/kvfd.2017.18854
- Chalmeh, A., Pourjafar, M., Badiiei, K., Jalali, M., & Sebdani, M. M. (2020). The comparative effects of dietary monensin and propylene glycol on insulin resistance of transition dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, *52*(4), 1573–1582. doi:10.1007/s11250-019-02160-1
- Chan, J. P. W., Chu, C. C., Fung, H. P., Chuang, S. T., Lin, Y. C., Chu, R. M., & Lee, S. L. (2004). Serum haptoglobin concentration in cattle. *Journal of Veterinary*

Medical Science, 66(1), 43–46. doi:10.1292/jvms.66.43

- Chandler, T. L., Pralle, R. S., Dórea, J. R. R., Poock, S. E., Oetzel, G. R., Fourdraine, R. H., & White, H. M. (2017). Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. *Journal of Dairy Science*, 101(3), 2476–2491. doi:10.3168/jds.2017-13209
- Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T. F., Capel, M., Godden, S., Overton, M., ... LeBlanc, S. J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science*, 94(10), 4897–4903. doi:10.3168/jds.2010-4075
- Chapinal, N., LeBlanc, S. J., Carson, M. E., Leslie, K. E., Godden, S., Capel, M., ... Duffield, T. F. (2012). Herd-level association of serum metabolites in the transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science*, 95(10), 5676–5682. doi:10.3168/jds.2011-5132
- Chelikani, P. K., Glimm, D. R., & Kennelly, J. J. (2003). Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *Journal of Dairy Science*, 86(7), 2369–2372. doi:10.3168/jds.S0022-0302(03)73830-2
- Chen, Y., Dong, Z., Li, R., & Xu, C. (2018). Changes in selected biochemical parameters (including FGF21) during subclinical and clinical ketosis in dairy cows. *Medycyna Weterynaryjna*, 74(11), 727–730. doi:10.21521/mw.6133
- Choi, K. M. (2016). The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology and Metabolism*, 31(1), 1–6. doi:10.3803/EnM.2016.31.1.1
- Civelek, T., Birdane, F., Kabu, M., Cingi, C. Ç., & Acar, A. (2013). Effects of methionine and lysine on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 19(3), 423–432. doi:10.9775/kvfd.2012.7968
- Constable, P. D., Miller, G. Y., Hoffsis, G. F., Hull, B. L., & Rings, D. M. (1992). Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American journal of veterinary research*, 53(7), 1184–1192. Erişim adresi: <http://europemc.org/abstract/MED/1497190>
- Cooper, R. (2014). Ketosis in Dairy Cattle. *Livestock*, 19(2), 74–82. doi:10.12968/live.2014.19.2.74
- Correa, M. T., Curtis, C. R., Erb, H. N., Scarlett, J. M., & Smith, R. D. (1990). An Ecological Analysis of Risk Factors for Postpartum Disorders of Holstein-Friesian Cows from Thirty-Two New York Farms, (13), 1515–1524. doi:10.3168/jds.S0022-0302(90)78819-4
- Cuiyu, Z., Chang, Z., Jiang, Z., Cheng, X., & You, Z. H. (2019). The Relationship Between Insulin Resistance And Type II Ketosis In Dairy Cows. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47, 1694. doi:10.22456/1679-9216.93425

- de Vries, M. J., Van Der Beek, S., Kaal-Lansbergen, L. M. T. E., Ouweltjes, W., & Wilmink, J. B. M. (1999). Modeling of energy balance in early lactation and the effect of energy deficits in early lactation on first detected estrus postpartum in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 82(9), 1927–1934. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75428-7
- de Vries, M. J., & Veerkamp, R. F. (2000). Energy balance of dairy cattle in relation to milk production variables and fertility. *Journal of Dairy Science*, 83(1), 62–69. doi:10.3168/jds.S0022-0302(00)74856-9
- DeFrain, J. M., Hippen, A. R., Kalscheur, K. F., & Jardon, P. W. (2004). Feeding glycerol to transition dairy cows: Effects on blood metabolites and lactation performance. *Journal of Dairy Science*, 87(12), 4195–4206. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73564-X
- den Boer, E., & den Boer, J. (2021). Chapter 6 - Production of volatile fatty acids in biorefineries. T. Bhaskar, S. Varjani, A. Pandey, & E. R. Rene (Eds.), *Waste Biorefinery* (pp. 159–179). Elsevier. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821879-2.00006-5
- Dijk, W., & Kersten, S. (2014). Regulation of lipoprotein lipase by Angptl4. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(3), 146–155. doi:10.1016/j.tem.2013.12.005
- Dijk, W., & Kersten, S. (2016). Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology*, 27(3), 249–256. doi:10.1097/MOL.0000000000000290
- Djokovic, R., Ilic, Z., Kurcubic, V., Petrovic, M., Cincovic, M., Petrovic, M., & Caro-Perovic, V. (2019). Diagnosis of subclinical ketosis in dairy cows. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 35(2), 111–125. doi:10.2298/bah1902111d
- Doepel, L., Lapierre, H., & Kennelly, J. J. (2002). Peripartum performance and metabolism of dairy cows in response to prepartum energy and protein intake. *Journal of Dairy Science*, 85(9), 2315–2334. doi:10.3168/jds.S0022-0302(02)74312-9
- Dole, V. P. (1956). A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *The Journal of Clinical Investigation*, 35(2), 150–154. doi:10.1172/JCI103259
- Domecq, J. J., Skidmore, A. L., Lloyd, J. W., & Kaneene, J. B. (1995). Validation of Body Condition Scores with Ultrasound Measurements of Subcutaneous Fat of Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 78(10), 2308–2313. doi:10.3168/jds.S0022-0302(95)76857-6
- Douris, N., Melman, T., Pecherer, J. M., Pissios, P., Flier, J. S., Cantley, L. C., ... Maratos-Flier, E. (2015). Adaptive changes in amino acid metabolism permit normal longevity in mice consuming a low-carbohydrate ketogenic diet. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852, 2056–2065. doi:10.1016/j.bbadis.2015.07.009
- Drackley, J. K., Richard, M. J., Beitz, D. C., & Young, J. W. (1992). Metabolic Changes in Dairy Cows with Ketonemia in Response to Feed Restriction and

- Dietary 1,3-Butanediol. *Journal of Dairy Science*, 75(6), 1622–1634. doi:10.3168/jds.S0022-0302(92)77919-3
- Drackley, J. K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *Journal of Dairy Science*, 82(11), 2259–2273. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75474-3
- Drackley, J. K., Dann, H. M., Douglas, N., Guretzky, N. A. J., Litherland, N. B., Underwood, J. P., & Loor, J. J. (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian Journal of Animal Science*, 4, 323–344. doi:10.4081/ijas.2005.323
- Duffield, T. F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 16(2), 231–253. doi:10.1016/S0749-0720(15)30103-1
- Duffield, T. F., LeBlanc, S., Bagg, R., Leslie, K., Ten Hag, J., & Dick, P. (2010). Effect of Parturition Administration of Monensin in a Controlled Release Capsule on Postpartum Energy Indicators in Lactating Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1171–1176. doi:10.3168/jds.s0022-0302(03)73700-x
- Duffield, T. F., Lissemore, K. D., McBride, B. W., & Leslie, K. E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 571–580. doi:10.3168/jds.2008-1507
- Duffield, T. F., Sandals, D., Leslie, K. E., Lissemore, K., McBride, B. W., Lumsden, J. H., ... Bagg, R. (1998). Effect of Parturition Administration of Monensin in a Controlled-release Capsule on Postpartum Energy Indicators in Lactating Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 81(9), 2354–2361. doi:10.3168/jds.s0022-0302(98)70126-2
- Dushay, J., Chui, P. C., Gopalakrishnan, G. S., Varela-Rey, M., Crawley, M., Fisher, F. M., ... Maratos-Flier, E. (2010). Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 139(2), 456–463. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.054
- Eder, K., Gessner, D. K., & Ringseis, R. (2021). Fibroblast growth factor 21 in dairy cows: current knowledge and potential relevance. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 12, 97. doi:10.1186/s40104-021-00621-y
- Edmonson, A. J., Lean, I. J., Weaver, L. D., Farver, T., & Webster, G. (1989). A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 72(1), 68–78. doi:10.3168/jds.S0022-0302(89)79081-0
- Ehrhardt, R., Slepatis, R., Siegal-Willott, J., Van Amburgh, M., Bell, A., & Boisclair, Y. (2000). Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *J. Endocrinol*, 166, 519–528.
- El-Lebedy, D., Kafoury, M., Abd-El Haleem, D., Ibrahim, A., Awadallah, E., & Ashmawy, I. (2014). Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 13(1), 125–131.

doi:10.1186/s40200-014-0125-y

- Emery, R. S., & Herdt, T. H. (1991). Lipid Nutrition. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 7(2), 341–352. doi:https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30799-4
- Emery, R. S., Liesman, J. S., & Herdt, T. H. (1992). Metabolism of Nitrogenous Compounds by Ruminant Liver I. *American Institute of Nutrition*, 122, 832–837.
- Enevoldsen, C., & Kristensen, T. (1997). Estimation of body weight from body size measurements and body condition scores in dairy cows. *Journal of dairy science*, 80(9), 1988–1995. doi:10.3168/jds.S0022-0302(97)76142-3
- Enjalbert, F., Nicot, M. C., Bayourthe, C., & Moncoulon, R. (2001). Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: Relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 84, 583–589. doi:10.3168/jds.S0022-0302(01)74511-0
- Esfahani, M., Baranchi, M., & Goodarzi, M. T. (2019). The implication of hepatokines in metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(4), 2477–2480. doi:10.1016/j.dsx.2019.06.027
- Esposito, G., Irons, P. C., Webb, E. C., & Chapwanya, A. (2014). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 144, 60–71. doi:10.1016/j.anireprosci.2013.11.007
- Etherton, T. D., & Bauman, D. E. (1998). Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiological Reviews*, 78(3), 745–761. doi:10.1152/physrev.1998.78.3.745
- Farid, A. S., Honkawa, K., Fath, E. M., Nonaka, N., & Horii, Y. (2013). Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 9, 73. doi:10.1186/1746-6148-9-73
- Feingold, K. R., Memon, R. A., Moser, A. H., & Grunfeld, C. (1998). Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis*, 139(2), 307–315. doi:10.1016/S0021-9150(98)00084-7
- Felix, J. B., Cox, A. R., & Hartig, S. M. (2021). Acetyl-CoA and Metabolite Fluxes Regulate White Adipose Tissue Expansion. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 32(5), 320–332. doi:10.1016/j.tem.2021.02.008
- Ferguson, J. D., Galligan, D. T., & Thomsen, N. (1994). Principal Descriptors of Body Condition Score in Holstein Cows. *Journal of Dairy Science*, 77(9), 2695–2703. doi:10.3168/jds.S0022-0302(94)77212-X
- Ferraro, S. M., Mendoza, G. D., Miranda, L. A., & Gutiérrez, C. G. (2009). In vitro gas production and ruminal fermentation of glycerol, propylene glycol and molasses. *Animal Feed Science and Technology*, 154, 112–118. doi:10.1016/j.anifeedsci.2009.07.009
- Ferretti, G., Bacchetti, T., Busni, D., Rabini, R. A., & Curatola, G. (2004). Protective

- effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: A comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2957–2962. doi:10.1210/jc.2003-031897
- Foltz, I. N., Hu, S., King, C., Wu, X., Yang, C., Wang, W., ... Li, Y. (2012). Treating diabetes and obesity with an FGF21-mimetic antibody activating the β Klotho/FGFR1c receptor complex. *Science Translational Medicine*, 4(162), 1–10. doi:10.1126/scitranslmed.3004690
- Fry, M. M., Yao, B., Ríos, C., Wong, C., Mann, S., McArt, J. A. A., ... Behling-Kelly, E. (2017). Diagnostic performance of cytology for assessment of hepatic lipid content in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(2), 1379–1387. doi:10.3168/jds.2017-12897
- Fukumori, R., Elsayed, H. K., Oba, M., Tachibana, Y., Nakada, K., & Oikawa, S. (2020). Serum paraoxonase-1 activity in tail and mammary veins of ketotic dairy cows. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 84(1), 79–81.
- Fürll, M., Kirbach, H., & Knobloch, B. (1993). The effects of glucocorticosteroids on lipolysis stimulated by fasting and liver function in cows. *Tierarztl Prax.*, 21(5), 399–403.
- Gälman, C., Lundåsen, T., Kharitonov, A., Bina, H. A., Eriksson, M., Hafström, I., ... Rudling, M. (2008). The Circulating Metabolic Regulator FGF21 Is Induced by Prolonged Fasting and PPAR α Activation in Man. *Cell Metabolism*, 8(2), 169–174. doi:10.1016/j.cmet.2008.06.014
- Garnsworthy, P. C., & Topps, J. H. (1982). The effect of body condition of dairy cows at calving on their food intake and performance when given complete diets. *Animal Production*, 35(1), 113–119. doi:10.1017/S0003356100000878
- Geelen, M. J. H., & Wensing, T. (2006). Studies on hepatic lipidosis and coinciding health and fertility problems of high-producing dairy cows using the “Utrecht fatty liver model of dairy cows”. A review. *Veterinary Quarterly*, 28(3), 90–104. doi:10.1080/01652176.2006.9695214
- Geishauser, T., Leslie, K., Duffield, T., & Edge, V. (1997). Evaluation of aspartate transaminase activity and beta-hydroxybutyrate concentration in blood as tests for prediction of left displaced abomasum in dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 58(11), 1216–1220.
- Gerloff, B. J. (2000). Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 16(2), 283–292. doi:10.1016/S0749-0720(15)30106-7
- Gerspach, C., Imhasly, S., Klingler, R., Hilbe, M., Hartnack, S., & Ruetten, M. (2017). Variation in fat content between liver lobes and comparison with histopathological scores in dairy cows with fatty liver. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 1–11. doi:10.1186/s12917-017-1004-9
- Gessner, D. K., Schlegel, G., Ringseis, R., Schwarz, F. J., & Eder, K. (2014). Up-regulation of endoplasmic reticulum stress induced genes of the unfolded protein

- response in the liver of periparturient dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 10, 1–9. doi:10.1186/1746-6148-10-46
- Goff, J. P., & Horst, R. L. (1997). Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. *Journal of Dairy Science*, 80(7), 1260–1268. doi:10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7
- Goff, J. P., Horst, R. L., Jardon, P. W., Borelli, C., & Wedam, J. (1996). Field Trials of an Oral Calcium Propionate Paste as an Aid to Prevent Milk Fever in Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 79(3), 378–383. doi:10.3168/jds.S0022-0302(96)76375-0
- González, F. D., Muiño, R., Pereira, V., Campos, R., & Benedito, J. L. (2011). Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science*, 12(3), 251–255. doi:10.4142/jvs.2011.12.3.251
- Greenfield, R. B., Cecava, M. J., Johnson, T. R., & Donkin, S. S. (2000). Impact of dietary protein amount and rumen undegradability on intake, peripartum liver triglyceride, plasma metabolites, and milk production in transition dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 83(4), 703–710. doi:10.3168/jds.S0022-0302(00)74932-0
- Gross, J. J., & Bruckmaier, R. M. (2019). Review: Metabolic challenges in lactating dairy cows and their assessment via established and novel indicators in milk. *Animal*, 13(S1), 75–81. doi:10.1017/S175173111800349X
- Gross, J., van Dorland, H. A., Bruckmaier, R. M., & Schwarz, F. J. (2011). Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance with subsequent realimentation. *Journal of Dairy Science*, 94(4), 1820–1830. doi:10.3168/jds.2010-3707
- Gruffat, D., Durand, D., Graulet, B., & Bauchart, D. (1996). Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reproduction Nutrition Development*, 36(4), 375–389. doi:10.1051/rnd:19960404
- Grummer, R. R., & Rastani, R. R. (2003). When Should Lactating Dairy Cows Reach Positive Energy Balance? *The Professional Animal Scientist*, 19, 197–203. doi:10.15232/S1080-7446(15)31405-4
- Grummer, R. R., & Rastani, R. R. (2004). Why reevaluate dry period length? *Journal of Dairy Science*, 87, 77–85. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)70063-6
- Grummer, R. R. (1993). Etiology of Lipid-Related Metabolic Disorders in Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 76(12), 3882–3896. doi:10.3168/jds.S0022-0302(93)77729-2
- Grummer, R. R. (2008). Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 176(1), 10–20. doi:10.1016/j.tvjl.2007.12.033
- Grummer, R. R., Mashek, D. G., & Hayirli, A. (2004). Dry matter intake and energy balance in the transition period. *Veterinary Clinics of North America - Food*

- Animal Practice*, 20, 447–470. doi:10.1016/j.cvfa.2004.06.013
- Gugliucci, A., Caccavello, R., Kotani, K., Sakane, N., & Kimura, S. (2013). Enzymatic assessment of paraoxonase 1 activity on HDL subclasses: A practical zymogram method to assess HDL function. *Clinica Chimica Acta*, 415, 162–168. doi:10.1016/j.cca.2012.10.044
- Guliński, P. (2021). Ketone bodies – Causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review. *Veterinary World*, 14(6), 1492–1503. doi:10.14202/vetworld.2021.1492-1503
- Gurdogan, F., Balıkçı, E., & Yıldız, A. (2014). Some acute phase proteins, oxidative stress biomarkers and antioxidant enzyme activities in ewes with pregnancy toxemia. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 15(3), 297–299.
- Gutgsell, A., Ghodge, S., Bowers, A., & Neher, S. (2019). Mapping the sites of the lipoprotein lipase (LPL)–angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) interaction provides mechanistic insight into LPL inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 294(8), 2678–2689. doi:10.1074/jbc.RA118.005932
- Ha, S., Kang, S., Han, M., Lee, J., Chung, H., Oh, S. I., ... Park, J. (2022). Predicting ketosis during the transition period in Holstein Friesian cows using hematological and serum biochemical parameters on the calving date. *Scientific Reports*, 12(1), 853–861. doi:10.1038/s41598-022-04893-w
- Hayashida, T., Murakami, K., Mogi, K., Nishihara, M., Nakazato, M., Mondal, M. S., ... Murakami, N. (2001). Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domestic Animal Endocrinology*, 21(1), 17–24. doi:10.1016/S0739-7240(01)00104-7
- Hayirli, A., Bertics, S. J., & Grummer, R. R. (2002). Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of holsteins in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 85(9), 2180–2191. doi:10.3168/jds.S0022-0302(02)74297-5
- Herd, T. H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 16(2), 215–230. doi:10.1016/S0749-0720(15)30102-X
- Herd, T. H. (1988). Fuel Homeostasis in the Ruminant. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 4(2), 213–231. doi:10.1016/S0749-0720(15)31045-8
- Heuer, C., Van Straalen, W. M., Schukken, Y. H., Dirkzwager, A., & Noordhuizen, J. P. T. M. (2001). Prediction of energy balance in high yielding dairy cows with test-day information. *Journal of Dairy Science*, 84(2), 471–481. doi:10.3168/jds.S0022-0302(01)74497-9
- Hippen, A. R., She, P., Young, J. W., Beitz, D. C., Lindberg, G. L., Richardson, L. F., & Tucker, R. W. (1999). Alleviation of fatty liver in dairy cows with 14-day intravenous infusions of glucagon. *Journal of Dairy Science*, 82(6), 1139–1152. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75337-3

- Huang, Z. G., Xiong, L., Liu, Z. S., Qiao, Y., Dai, R., Xie, Z., ... Liu, G. Q. (2006). The Tissue Distribution and Developmental Changes of ghrelin mRNA Expression in Sheep. *Acta Genetica Sinica*, 33(9), 808–813. doi:10.1016/S0379-4172(06)60114-5
- Huzzey, J. M., Nydam, D. V., Grant, R. J., & Overton, T. R. (2011). Associations of prepartum plasma cortisol , haptoglobin , fecal cortisol metabolites , and nonesterified fatty acids with postpartum health status in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 94(12), 5878–5889. doi:10.3168/jds.2010-3391
- ICAR. (2004). International Agreement of Recording Practices. *ICAR Recording Guidelines* içinde (s. 391).
- Imhasly, S., Naegeli, H., Baumann, S., von Bergen, M., Luch, A., Jungnickel, H., ... Gerspach, C. (2014). Metabolomic biomarkers correlating with hepatic lipidosis in dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 10, 122. doi:10.1186/1746-6148-10-122
- Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G., Ding, X., Gautron, L., Parameswara, V., ... Kliewer, S. A. (2007). Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR α -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metabolism*, 5(6), 415–425. doi:10.1016/j.cmet.2007.05.003
- Ingvarstsen, K. L. (2006). Feeding- and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Animal Feed Science and Technology*, 126, 175–213. doi:10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003
- Ingvarstsen, K. L., & Boisclair, Y. (2001). Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*, 21(4), 215–250. doi:10.1016/S0739-7240(02)00119-4
- Ingvarstsen, K. L., Dewhurst, R. J., & Friggens, N. C. (2003). On the relationship between lactational performance and health: Is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock Production Science*, 83, 277–308. doi:10.1016/S0301-6226(03)00110-6
- Issi, M., Gül, Y., & Başbuğ, O. (2016). Evaluation of renal and hepatic functions in cattle with subclinical and clinical ketosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 40, 47–52. doi:10.3906/vet-1505-16
- Itoh, N., & Ornitz, D. M. (2004). Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends in Genetics*, 20(11), 563–569. doi:10.1016/j.tig.2004.08.007
- James, R. W., & Deakin, S. P. (2004). The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(12), 1986–1994. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.012
- Johannsen, D. L., & Ravussin, E. (2009). The role of mitochondria in health and disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 780–786. doi:10.1016/j.coph.2009.09.002

- Jonker, J. T., Smit, J. W. A., Hammer, S., Snel, M., Van Der Meer, R. W., Lamb, H. J., ... Rensen, P. C. N. (2013). Dietary modulation of plasma angiopoietin-like protein 4 concentrations in healthy volunteers and in patients with type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(2), 255–260. doi:10.3945/ajcn.112.043687
- Jordan, E. R., & Fourdraine, R. H. (1993). Characterization of the Management Practices of the Top Milk Producing Herds In the Country. *Journal of Dairy Science*, 76(10), 3247–3256. doi:10.3168/jds.S0022-0302(93)77661-4
- Juchem, S. O., Santos, F. A. P., Imaizumi, H., Pires, A. V., & Barnabé, E. C. (2004). Production and Blood Parameters of Holstein Cows Treated Prepartum with Sodium Monensin or Propylene Glycol. *Journal of Dairy Science*, 87(3), 680–689. doi:10.3168/jds.s0022-0302(04)73211-7
- Kadarmideen, H. N. (2004). Genetic correlations among body condition score, somatic cell score, milk production, fertility and conformation traits in dairy cows. *Animal Science*, 79(2), 191–201. doi:DOI: 10.1017/S1357729800090056
- Kalaitzakis, E., Roubies, N., Panousis, N., Pourliotis, K., Kaldrymidou, E., & Karatzias, H. (2007). Clinicopathologic Evaluation of Hepatic Lipidosis in Periparturient Dairy Cattle. *The Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 835–845.
- Karabina, S. A. P., Lehner, A. N., Frank, E., Parthasarathy, S., & Santanam, N. (2005). Oxidative inactivation of paraoxonase - Implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1725(2), 213–221. doi:10.1016/j.bbagen.2005.07.005
- Kasap, S., Erturk, M., Mecitoglu, Z., Dulger, H., Babaeski, S., & Kennerman, E. (2020). Determination of the effect of a monensin capsule (continuous-release capsules) on metabolic parameters in transition dairy cows. *Medycyna Weterynaryjna*, 76(9), 512–516. doi:10.21521/mw.6435
- Katoh, N., Oikawa, S., Oohashi, T., Takahashi, Y., & Itoh, F. (2002). Decreases of apolipoprotein B-100 and A-I concentrations and induction of haptoglobin and serum amyloid A in nonfed calves. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 64(1), 51–55. doi:10.1292/jvms.64.51
- Kaufman, E. I., LeBlanc, S. J., McBride, B. W., Duffield, T. F., & DeVries, T. J. (2016). Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(7), 5604–5618. doi:10.3168/jds.2015-10509
- Kaya, A., Özkan, C., Kozat, S., Akgül, Y., & Özbek, M. (2016). Evaluation of Cobalt, Copper, Manganese, Magnesium and Phosphorus Levels in Cows with Clinical Ketosis. *Pakistan Veterinary Journal*, 36(2), 236–238. doi:10.1097/QCO.0b013e3283638104
- Kellogg, W. (2010). Body Condition Scoring With Dairy Cattle. *University of Arkansas Cooperative Extension Service*, 1–6. Erişim adresi: <https://www.uaex.edu/publications/PDF/FSA-4008.pdf>
- Kelton, D. F., Lissemore, K. D., & Martin, R. E. (1998). Recommendations for

- Recording and Calculating the Incidence of Selected Clinical Diseases of Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 81(9), 2502–2509. doi:10.3168/jds.S0022-0302(98)70142-0
- Kennerman, E., Şentürk, S., & Biricik, H. (2006). Effect of monensin controlled release capsules on blood metabolites in periparturient dairy cows. *Australian Veterinary Journal*, 84(8), 282–284. doi:10.1111/j.1751-0813.2006.00013.x
- Kersten, S. (2005). Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. *Biochemical Society Transactions*, 33(5), 1059–1062. doi:10.1042/BST20051059
- Kersten, Sander, Lichtenstein, L., Steenbergen, E., Mudde, K., Hendriks, H. F. J., Hesselink, M. K., ... Müller, M. (2009). Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6), 969–974. doi:10.1161/ATVBAHA.108.182147
- Kersten, Sander, Mandard, S., Tan, N. S., Escher, P., Metzger, D., Chambon, P., ... Wahli, W. (2000). Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *Journal of Biological Chemistry*, 275(37), 28488–28493. doi:10.1074/jbc.M004029200
- Khan, M. J., Jacometo, C. B., Graugnard, D. E., Corrêa, M. N., Schmitt, E., Cardoso, F., & Loor, J. J. (2014). Overfeeding dairy cattle during late-pregnancy alters hepatic ppara-regulated pathways including hepatokines: Impact on metabolism and peripheral insulin sensitivity. *Gene Regulation and Systems Biology*, 2014(8), 97–111. doi:10.4137/GRSB.S14116
- Kharitonov, A., Shiyanova, T. L., Koester, A., Ford, A. M., Micanovic, R., Galbreath, E. J., ... Shanafelt, A. B. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1627–1635. doi:10.1172/JCI23606
- Kim, H. K., Kwon, O., Park, K. H., Lee, K. J., Youn, B. S., Kim, S. W., & Kim, M. S. (2017). Angiopoietin-like peptide 4 regulates insulin secretion and islet morphology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 485(1), 113–118. doi:10.1016/j.bbrc.2017.02.031
- Kim, H. K., Youn, B. S., Shin, M. S., Namkoong, C., Park, K. H., Baik, J. H., ... Kim, M. S. (2010). Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes*, 59(11), 2772–2780. doi:10.2337/db10-0145
- Kim, I., Kim, H. G., Kim, H., Kim, H. H., Park, S. K., Uhm, C. S., ... Koh, G. Y. (2000). Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochemical Journal*, 346(3), 603–610. doi:10.1042/0264-6021:3460603
- Kim, K. H., Kim, S. H., Min, Y. K., Yang, H. M., Lee, J. B., & Lee, M. S. (2013). Acute Exercise Induces FGF21 Expression in Mice and in Healthy Humans. *PLoS ONE*, 8(5), 2–8. doi:10.1371/journal.pone.0063517
- Kim, K. H., & Lee, M. S. (2014). FGF21 as a stress hormone: The roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic disease. *Diabetes and Metabolism*

Journal, 38(4), 245–251. doi:10.4093/dmj.2014.38.4.245

- Kim, S. H., Kim, K. H., Kim, H. K., Kim, M. J., Back, S. H., Konishi, M., ... Lee, M. S. (2015). Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress. *Diabetologia*, 58(4), 809–818. doi:10.1007/s00125-014-3475-6
- Kirovski, D., & Sladojevic, Z. (2017). Prediction and Diagnosis of Fatty Liver in Dairy Cows. *SM J. of Gastroenterology and Hepatology*, 3(1), 1005.
- Klein Hazebroek, M., & Keipert, S. (2020). Adapting to the Cold: A Role for Endogenous Fibroblast Growth Factor 21 in Thermoregulation? *Frontiers in Endocrinology*, 11, 389. doi:10.3389/fendo.2020.00389
- Koltes, D. A., & Spurlock, D. M. (2011). Coordination of lipid droplet-associated proteins during the transition period of Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 94(4), 1839–1848. doi:10.3168/jds.2010-3769
- Koltes, D. A., & Spurlock, D. M. (2012). Adipose tissue angiopoietin-like protein 4 messenger RNA changes with altered energy balance in lactating Holstein cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 43, 307–316. doi:10.1016/j.domaniend.2012.05.004
- Kong, Y., Zhao, C., Yan, H., Liu, Y., Liu, S., Guo, Y., ... Wang, J. (2020). Angiopoietin-like protein 4 promotes very-low-density lipoprotein assembly and secretion in bovine hepatocytes in vitro. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 72, 2710–2721. doi:10.1002/iub.2403
- Köster, A., Chao, Y. B., Mosior, M., Ford, A., Gonzalez-DeWhitt, P. A., Hale, J. E., ... Eacho, P. (2005). Transgenic angiopoietin-like (Angptl)4 overexpression and targeted disruption of Angptl4 and Angptl3: Regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology*, 146(11), 4943–4950. doi:10.1210/en.2005-0476
- Kralisch, S., & Fasshauer, M. (2011). Fibroblast growth factor 21: Effects on carbohydrate and lipid metabolism in health and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(4), 354–359. doi:10.1097/MCO.0b013e328346a326
- Krebs Döngüsü. (2022, 16 Nisan). Erişim adresi: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cc/Citricacidcycle_ball2.png
- Krumm, C. S., Giesy, S. L., Caixeta, L. S., Perfield, J. W., Sauerwein, H., Moore, B. L., & Boisclair, Y. R. (2019). Fibroblast growth factor-21 (FGF21) administration to early-lactating dairy cows. I. Effects on signaling and indices of insulin action. *Journal of Dairy Science*, 102(12), 11586–11596. doi:10.3168/jds.2019-16695
- Kuhla, B., Albrecht, D., Kuhla, S., & Metges, C. C. (2009). Proteome analysis of fatty liver in feed-deprived dairy cows reveals interaction of fuel sensing, calcium, fatty acid, and glycogen metabolism. *Physiological Genomics*, 37, 88–98. doi:10.1152/physiolgenomics.90381.2008
- Kulka, M., Kołodziejska-Lesisz, J., & Kluciński, W. (2016). Serum paraoxonase 1

- (PON1) activity and lipid metabolism parameters changes in different production cycle periods of Holstein-Friesian, Polish Red and Norwegian breeds. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19(1), 165–173. doi:10.1515/pjvs-2016-0021
- Kumon, Y., Suehiro, T., Ikeda, Y., & Hashimoto, K. (2003). Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but is upregulated by interleukin-6. *Life Sciences*, 73(22), 2807–2815. doi:10.1016/S0024-3205(03)00704-5
- Kurtdede, E., Kurtdede, A., Öcal, N., & Kara, E. (2022). Serum ANGPTL4 and FGF2, Energy-related Blood Biochemicals, Cytokine Responses and Oxidative Stress in Dairy Cows with Subclinical Ketosis. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, XXX. doi:10.33988/auvfd.907076
- Lafferty, M. J., Bradford, K. C., Erie, D. A., & Neher, S. B. (2013). Angiotensin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: Evidence for reversible complex formation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(40), 28524–28534. doi:10.1074/jbc.M113.497602
- Lain, K. Y., & Catalano, P. M. (2007). Metabolic changes in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(4), 938–948. doi:10.1097/GRF.0b013e31815a5494
- Lampidonis, A. D., Rogdakis, E., Voutsinas, G. E., & Stravopodis, D. J. (2011). The resurgence of Hormone-Sensitive Lipase (HSL) in mammalian lipolysis. *Gene*, 477, 1–11. doi:10.1016/j.gene.2011.01.007
- Le Jan, S., Amy, C., Cazes, A., Monnot, C., Lamandé, N., Favier, J., ... Germain, S. (2003). Angiotensin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *American Journal of Pathology*, 162(5), 1521–1528. doi:10.1016/S0002-9440(10)64285-X
- LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *The Journal of Reproduction And Development*, 56, 29–35. doi:10.1262/jrd.1056S29
- Lee, S. H., Cho, K. H., Park, M. N., Choi, T. J., Kim, S. D., & Do, C. H. (2016). Genetic parameters of milk β -Hydroxybutyric acid and acetone and their genetic association with milk production traits of holstein cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 29(11), 1530–1540. doi:10.5713/ajas.16.0310
- Lei, M. A. C., & Simões, J. (2021). Invited Review: Ketosis Diagnosis and Monitoring in High-Producing Dairy Cows. *Dairy*, 2, 303–325. doi:10.3390/dairy2020025
- Leroy, J. L. M. R., Bossaert, P., Opsomer, G., & Bols, P. E. J. (2011). The effect of animal handling procedures on the blood non-esterified fatty acid and glucose concentrations of lactating dairy cows. *The Veterinary Journal*, 187, 81–84. doi:10.1016/j.tvjl.2009.10.003
- Leroy, J. L., Vanholder, T., Van Knegsel, A. T., Garcia-Ispierto, I., & Bols, P. E. (2008). Nutrient Prioritization in Dairy Cows Early Postpartum: Mismatch Between Metabolism and Fertility? *Reproduction in Domestic Animals*, 43(2), 96–103. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01148.x

- Li, P., Li, X. B., Fu, S. X., Wu, C. C., Wang, X. X., Yu, G. J., ... Liu, G. W. (2012). Alterations of fatty acid β -oxidation capability in the liver of ketotic cows. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1759–1766. doi:10.3168/jds.2011-4580
- Lichtenstein, L., Berbée, J. F. P., Van Dijk, S. J., Van Dijk, K. W., Bensadoun, A., Kema, I. P., ... Kersten, S. (2007). Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL- and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27, 2420–2427. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151894
- Lien, T. F., Chang, L. B., Horng, Y. M., & Wu, C. P. (2010). Effects of propylene glycol on milk production, serum metabolites and reproductive performance during the transition period of dairy cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 23(3), 372–378. doi:10.5713/ajas.2010.60620
- Lingaas, F., & Tveit, B. (1992). Etiology of Acetonemia in Norwegian Cattle. 2. Effect of Butyric Acid, Valeric Acid, and Putrescine. *Journal of Dairy Science*, 75(9), 2433–2439. doi:10.3168/jds.S0022-0302(92)78004-7
- Liu, L., Li, X., Li, Y., Guan, Y., Song, Y., Yin, L., ... Liu, G. (2014). Effects of nonesterified fatty acids on the synthesis and assembly of very low density lipoprotein in bovine hepatocytes in vitro. *Journal of Dairy Science*, 97(3), 1328–1335. doi:10.3168/jds.2013-6654
- Liver Biopsy Procedure in Cattle. (2022, Nisan 9). Erişim adresi: <https://cvm.msu.edu/vdl/laboratory-sections/nutrition/mineral-and-vitamin-testing-sample-collection-and-handling/liver-biopsy-procedure-in-cattle>
- Locher, L. F., Meyer, N., Weber, E. M., Rehage, J., Meyer, U., Dänicke, S., & Huber, K. (2011). Hormone-sensitive lipase protein expression and extent of phosphorylation in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in the periparturient dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 94(9), 4514–4523. doi:10.3168/jds.2011-4145
- Lomax, M. A., & Baird, G. D. (1983). Blood flow and nutrient exchange across the liver and gut of the dairy cow. Effects of lactation and fasting. *The British Journal of Nutrition*, 49(3), 481–496. doi:10.1079/bjn19830057
- Loor, J. J., Dann, H. M., Everts, R. E., Oliveira, R., Green, C. A., Janovick Guretzky, N. A., ... Drackley, J. K. (2005). Temporal gene expression profiling of liver from periparturient dairy cows reveals complex adaptive mechanisms in hepatic function. *Physiological Genomics*, 23(2), 217–226. doi:10.1152/physiolgenomics.00132.2005
- Loor, J. J., Everts, R. E., Bionaz, M., Dann, H. M., Morin, D. E., Oliveira, R., ... Lewin, H. A. (2007). Nutrition-induced ketosis alters metabolic and signaling gene networks in liver of periparturient dairy cows. *Physiological Genomics*, 32(1), 105–116. doi:10.1152/physiolgenomics.00188.2007
- Lu, X., Liu, Y., Yang, Y., Wang, S., Wang, Q., Wang, X., ... Jiang, H. (2019). Constructing a synthetic pathway for acetyl-coenzyme A from one-carbon through enzyme design. *Nature Communications*, 10, 1378. doi:10.1038/s41467-

- Lucy, M. C. (2016). Mechanisms Linking Postpartum Metabolism with Reproduction. *WCDS Advances in Dairy Technology*, 28, 259–269.
- Lucy, M. C., Jiang, H., & Kobayashi, Y. (2001). Changes in the Somatotrophic Axis Associated with the Initiation of Lactation. *Journal of Dairy Science*, 84(13), E113–E119. doi:10.3168/jds.s0022-0302(01)70205-6
- Luo, M., & Peng, D. (2018). ANGPTL8: An important regulator in metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 1–7. doi:10.3389/fendo.2018.00169
- Madreseh-Ghahfarokhi, S., Dehghani-Samani, A., & Dehghani-Samani, A. (2018). Ketosis (acetoaemia) in dairy cattle farms: practical guide based on importance, diagnosis, prevention and treatments. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 7(6), 299–302. doi:10.15406/jdvar.2018.07.00230
- Mandard, S., Zandbergen, F., Van Straten, E., Wahli, W., Kuipers, F., Müller, M., & Kersten, S. (2006). The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *Journal of Biological Chemistry*, 281(2), 934–944. doi:10.1074/jbc.M506519200
- Mann, S., Yepes, F. A. L., Behling-Kelly, E., & McArt, J. A. A. (2017). The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on blood β -hydroxybutyrate, plasma nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and glucagon in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 100(8), 6470–6482. doi:10.3168/jds.2016-12532
- Mann, Sabine, McArt, J., & Abuelo, A. (2019). Production-related metabolic disorders of cattle: Ketosis, milk fever and grass staggers. *In Practice*, 41(5), 205–219. doi:10.1136/inp.l3041
- Marcos, E., Mazur, A., Cardot, P., & Rayssiguier, Y. (1990). Serum apolipoproteins B and A-I and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids*, 25(9), 575–577. doi:10.1007/BF02537168
- Martínez-Garza, Ú., Torres-Oteros, D., Yarritu-Gallego, A., Marrero, P. F., Haro, D., & Relat, J. (2019). Fibroblast growth factor 21 and the adaptive response to nutritional challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 1–21. doi:10.3390/ijms20194692
- Mason, T. M. (1998). The role of factors that regulate the synthesis and secretion of very-low-density lipoprotein by hepatocytes. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 35(6), 461–487. doi:10.1080/10408369891234246
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Ospina, P. A., & Oetzel, G. R. (2011). A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 94(12), 6011–6020. doi:10.3168/jds.2011-4463
- McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Oetzel, G. R., Overton, T. R., & Ospina, P. A. (2013). Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association

- with transition dairy cow performance. *The Veterinary Journal*, 198(3), 560–570. doi:10.1016/j.tvjl.2013.08.011
- McCabe, M., Waters, S., Morris, D., Kenny, D., Lynn, D., & Creevey, C. (2012). RNA-seq analysis of differential gene expression in liver from lactating dairy cows divergent in negative energy balance. *BMC Genomics*, 13(193), 1–11. doi:10.1186/1471-2164-13-193
- McClary, D., Kube, J., & Spike, B. (1997). Body Condition Scoring in Dairy Cattle. *Elanco Animal Health*, 1, 49–52.
- Mcguire, M. A., Theurer, M., & Vicini, J. L. (2004). Controlling Lactation Energy Balance in Early. *Advance Dairy Technology*, 16, 241–252.
- Mead, J. R., Irvine, S. A., & Ramji, D. P. (2002). Lipoprotein lipase: Structure, function, regulation, and role in disease. *Journal of Molecular Medicine*, 80(12), 753–769. doi:10.1007/s00109-002-0384-9
- Mecitoğlu, Z., Çetin Kasap, S., Özdüven, M. L., Özder, M., & Kennerman, E. (2017). Effects of prepartum treatment with monensin or propylene glycol mixed with concentrate on milk yield and blood NEFA and BHBA levels in dairy cows. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 41(5), 667–671. doi:10.3906/vet-1702-9
- Melendez, P., Whitney, M., Williams, F., Pinedo, P., Manriquez, D., Moore, S. G., ... Poock, S. E. (2018). Technical note: Evaluation of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of fatty liver in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 4483–4490. doi:10.3168/jds.2017-13346
- Mellado, M., Dávila, A., Gaytán, L., Macías-Cruz, U., Avendaño-Reyes, L., & García, E. (2018). Risk factors for clinical ketosis and association with milk production and reproduction variables in dairy cows in a hot environment. *Tropical Animal Health and Production*, 50, 1611–1616. doi:10.1007/s11250-018-1602-y
- Meral, Y., & Kara, Ç. (2013). Fatty Liver and Importance of Choline During the Transition Period of Dairy Cattle. *Journal of Research in Veterinary Medicine*, 32(1), 39–45.
- Minor, D. J., Trower, S. L., Strang, B. D., Shaver, R. D., & Grummer, R. R. (1998). Effects of Nonfiber Carbohydrate and Niacin on Periparturient Metabolic Status and Lactation of Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 81(1), 189–200. doi:10.3168/jds.S0022-0302(98)75566-3
- Miyamoto, T., Takahashi, Y., Oohashi, T., Sato, K., & Oikawa, S. (2005). Bovine paraoxonase 1 activities in serum and distribution in lipoproteins. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(3), 243–248. doi:10.1292/jvms.67.243
- Miyoshi, H., Souza, S. C., Zhang, H., Strissel, K. J., Christoffolete, M. A., Kovsan, J., ... Greenberg, A. S. (2006). Perilipin Promotes Hormone-sensitive Lipase-mediated Adipocyte Lipolysis via Phosphorylation-dependent and -independent Mechanisms. *The Journal Of Biological Chemistry*, 281(23), 15837–15844. doi:10.1074/jbc.M601097200

- Moallem, U., Folman, Y., & Sklan, D. (2000). Effects of somatotropin and dietary calcium soaps of fatty acids in early lactation on milk production, dry matter intake, and energy balance of high-yielding dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 83(9), 2085–2094. doi:10.3168/jds.S0022-0302(00)75090-9
- Morrow, D. A. (1976). Fat Cow Syndrome. *Journal of Dairy Science*, 59(9), 1625–1629. doi:10.3168/jds.S0022-0302(76)84415-3
- Mostert, P. F., Bokkers, E. A. M., van Middelaar, C. E., Hogeveen, H., & de Boer, I. J. M. (2018). Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal*, 12(1), 145–154. doi:10.1017/S1751731117001306
- Motta, S., Letellier, C., Ropert, M., Motta, C., & Thiébault, J. J. (2009). Protecting effect of vitamin E supplementation on submaximal exercise-induced oxidative stress in sedentary dogs as assessed by erythrocyte membrane fluidity and paraoxonase-1 activity. *Veterinary Journal*, 181(3), 288–295. doi:10.1016/j.tvjl.2008.03.013
- Mraz, M., Bartlova, M., Lacinova, Z., Michalsky, D., Kasalicky, M., Haluzikova, D., ... Haluzik, M. (2009). Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical Endocrinology*, 71(3), 369–375. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03502.x
- Mudron, P., Rehage, J., Qualmann, K., Sallmann, H. P., & Scholz, H. (1999a). A study of lipid peroxidation and vitamin E in dairy cows with hepatic insufficiency. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 46, 219–224. doi:10.1046/j.1439-0442.1999.00206.x
- Murondoti, A., Jorritsma, R., Beynen, A. C., Wensing, T., & Geelen, M. J. H. (2004). Unrestricted feed intake during the dry period impairs the postpartum oxidation and synthesis of fatty acids in the liver of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87(3), 672–679. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73210-5
- Murondoti, Absolom, Tivapasi, M., Geelen, M. J. H., Wensing, T., & Beynen, A. (2002). The Effect of Postpartum Rumen Undegradable Protein Supplementation on Hepatic Gluconeogenic Enzyme Activities in Dairy Cows with Fatty Liver. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 72(5), 336–340. doi:10.1024/0300-9831.72.5.336
- Nafikov, R. A., Ametaj, B. N., Bobe, G., Koehler, K. J., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2006). Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of glucagon. *Journal of Dairy Science*, 89(5), 1533–1545. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72221-4
- Nakagawa-Ueta, H., & Katoh, N. (2000). Reduction in Serum Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Activity Prior to the Occurrence of Ketosis and Milk Fever in Cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(12), 1263–1267. doi:10.1292/jvms.62.1263
- Nedić, S., Vakanjac, S., Samardžija, M., & Borozan, S. (2019). Paraoxonase 1 in

- bovine milk and blood as marker of subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *Research in Veterinary Science*, 125, 323–332. doi:10.1016/j.rvsc.2019.07.016
- Nielsen, N. I., & Ingvarsten, K. L. (2004). Propylene glycol for dairy cows: A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology*, 115, 191–213. doi:10.1016/j.anifeedsci.2004.03.008
- Nishimura, T., Nakatake, Y., Konishi, M., & Itoh, N. (2000). Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1492(1), 203–206. doi:10.1016/S0167-4781(00)00067-1
- Ohtsuka, H., Koiwa, M., Hatsugaya, A., Kudo, K., Hoshi, F., Itoh, N., ... Kawamura, S. (2001). Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 63(9), 1021–1025. doi:10.1292/jvms.63.1021
- Oike, Y., Yasunaga, K., & Suda, T. (2004). Angiopoietin-related/angiopoietin-like proteins regulate angiogenesis. *International Journal of Hematology*, 80(1), 21–28. doi:10.1532/IJH97.04034
- Okur, D. T., & Polat, B. (2019). Anoestrus in cows: Causes and classification. *Ataturk Universitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(3), 354–361. doi:10.17094/ataunivbd.547777
- Ordway, R. S., Boucher, S. E., Whitehouse, N. L., Schwab, C. G., & Sloan, B. K. (2009). Effects of providing two forms of supplemental methionine to periparturient Holstein dairy cows on feed intake and lactational performance. *Journal of Dairy Science*, 92(10), 5154–5166. doi:10.3168/jds.2009-2259
- Osorio, J. S., Trevisi, E., Ballou, M. A., Bertoni, G., Drackley, J. K., & Loor, J. J. (2013). Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunometabolic markers, polymorphonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal holstein heifer calves. *Journal of Dairy Science*, 96(6), 3573–3587. doi:10.3168/jds.2012-5759
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010a). 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(2), 546–554. doi:10.3168/jds.2009-2277
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T., & Overton, T. R. (2010b). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science*, 93(8), 3595–3601. doi:10.3168/jds.2010-3074
- Otto, B., Spranger, J., Benoit, S. C., Clegg, D. J., & Tschöp, M. H. (2005). The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? *British Journal of Nutrition*, 93(6), 765–771. doi:10.1079/bjn20051446
- Oulion, S., Bertrand, S., & Escriva, H. (2012). Evolution of the FGF Gene Family.

- Panda, S., Panda, N., Panigrahy, K. K., Gupta, S. K., Mishra, S. P., & Laishram, M. (2017). Role of niacin supplementation in dairy cattle: A review. *Asian Journal of Dairy and Food Research*, 36(2), 93–99. doi:10.18805/ajdfr.v36i02.7949
- Pascottini, O. B., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2020). Metabolic stress in the transition period of dairy cows: Focusing on the prepartum period. *Animals*, 10(8), 1419. doi:10.3390/ani10081419
- Pedernera, M., Celi, P., García, S. C., Salvin, H. E., Barchia, I., & Fulkerson, W. J. (2010). Effect of diet, energy balance and milk production on oxidative stress in early-lactating dairy cows grazing pasture. *The Veterinary Journal*, 186, 352–357. doi:10.1016/j.tvjl.2009.09.003
- Pehrson, B. (1972). The effect of orally administered glycogenic substance to dairy cows. II. Single oral administration of large doses of Na propionate and glycerol to healthy, starved cows and to cows with ketosis. *Nordisk veterinærmedicin*, 24(9), 417–422.
- Pethick, D. W., Cummins, L., Gardner, G. E., Jacobs, R. H., Knee, B. W., McDowell, M., ... Warner, R. D. (2000). The regulation of glycogen level in the muscle of ruminants by nutrition. *Proceedings Of The New Zealand Society Of Animal Production*, 60, 94–98.
- Piantoni, P., & Allen, M. S. (2015). Evaluation of propylene glycol and glycerol infusions as treatments for ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(8), 5429–5439. doi:10.3168/jds.2015-9476
- Pires, J. A. A., Delavaud, C., Faulconnier, Y., Pomiès, D., & Chilliard, Y. (2013). Effects of body condition score at calving on indicators of fat and protein mobilization of periparturient Holstein-Friesian cows. *Journal of Dairy Science*, 96, 6423–6439. doi:10.3168/jds.2013-6801
- Pires, J. A. A., Pescara, J. B., & Grummer, R. R. (2007). Reduction of plasma NEFA concentration by nicotinic acid enhances the response to insulin in feed-restricted holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 90(10), 4635–4642. doi:10.3168/jds.2007-0146
- Potthoff, M. J., Inagaki, T., Satapati, S., Ding, X., He, T., Goetz, R., ... Burgess, S. C. (2009). FGF21 induces PGC-1 and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(26), 10853–10858. doi:10.1073/pnas.0904187106
- Primo-Parmo, S. L., Sorenson, R. C., Teiber, J., & La Du, B. N. (1996). The Human Serum Paraoxonase / Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family. *Genomics*, 33, 498–507.
- Pryce, J. E., Parker Gaddis, K. L., Koeck, A., Bastin, C., Abdelsayed, M., Gengler, N., ... Cole, J. B. (2016). Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. *Journal of Dairy Science*, 99(9), 6855–6873. doi:10.3168/jds.2016-10854

- Qiao, Y., Kong, H., Clark, C., Lomax, S., Su, D., Eiffert, S., & Sukkarieh, S. (2021). Intelligent perception for cattle monitoring: A review for cattle identification, body condition score evaluation, and weight estimation. *Computers and Electronics in Agriculture*, *185*, 106143. doi:10.1016/j.compag.2021.106143
- Rasmussen, L. K., Nielsen, B. L., Pryce, J. E., Mottram, T. T., & Veerkamp, R. F. (1999). Risk factors associated with the incidence of ketosis in dairy cows. *Animal Science*, *68*(3), 379–386. doi:10.1017/S1357729800050372
- Rathbun, F. M., Pralle, R. S., Bertics, S. J., Armentano, L. E., Cho, K., Do, C., ... White, H. M. (2017). Relationships between body condition score change, prior mid-lactation phenotypic residual feed intake, and hyperketonemia onset in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(5), 1–12. doi:10.3168/jds.2016-12085
- Reid, I. M., Roberts, C. J., Treacher, R. J., & Williams, L. A. (1986). Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows. *Animal Production*, *43*(1), 7–15. doi:10.1017/S0003356100018298
- Reynolds, C. K., Aikman, P. C., Lupoli, B., Humphries, D. J., & Beever, D. E. (2003). Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*, *86*(4), 1201–1217. doi:10.3168/jds.S0022-0302(03)73704-7
- Richter, R. J., Jarvik, G. P., & Furlong, C. E. (2009). Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *235*(1), 1–9. doi:10.1016/j.taap.2008.11.001
- Roche, J. F., Mackey, D., & Diskin, M. D. (2000). Reproductive management of postpartum cows. *Animal Reproduction Science*, *60*(61), 703–712.
- Roche, J. R., Meier, S., Heiser, A., Mitchell, M. D., Walker, C. G., Crookenden, M. A., ... Kay, J. K. (2015). Effects of precalving body condition score and prepartum feeding level on production, reproduction, and health parameters in pasture-based transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *98*, 1–19. doi:10.3168/jds.2014-9269
- Roh, S. (2021). Importance of Liver tissue as an Endocrine Organ in Ruminant. *Journal of Integrated Field Science*, *18*(3), 4–6. Erişim adresi: <http://hdl.handle.net/10097/00131374>
- Rozenberg, O., Rosenblat, M., Coleman, R., Shih, D. M., & Aviram, M. (2003). Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: Studies in PON1-knockout mice. *Free Radical Biology and Medicine*, *34*(6), 774–784. doi:10.1016/S0891-5849(02)01429-6
- Rukkwamsuk, T., Kruij, T. A. M., Meijer, G. A. L., & Wensing, T. (1999). Hepatic Fatty Acid Composition in Periparturient Dairy Cows with Fatty Liver Induced by Intake of a High Energy Diet in the Dry Period. *Journal of Dairy Science*, *82*(2), 280–287. doi:https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75234-3
- Ruoff, J., Borchardt, S., & Heuwieser, W. (2017). Short communication: Associations

- between blood glucose concentration, onset of hyperketonemia, and milk production in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(7), 5462–5467. doi:10.3168/jds.2016-12237
- Rutherford, A. J., Oikonomou, G., & Smith, R. F. (2016). The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, *99*(6), 4808–4815. doi:10.3168/jds.2015-10154
- Sabesin, S. M., Hawkins, H. L., Kuiken, L., & Ragland, J. B. (1977). Abnormal Plasma Lipoproteins and Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*, *72*(3), 510–518. doi:10.1016/S0016-5085(77)80267-9
- Šamanc, H., Stojić, V., Kirovski, D., Jovanović, M., Cernescu, H., & Vujanac, I. (2010). Thyroid hormones concentrations during the mid-dry period: An early indicator of fatty liver in Holstein-Friesian dairy cows. *Journal of Thyroid Research*, *2010*, 897602. doi:10.4061/2010/897602
- Sangvanich, P., Mackness, B., Gaskell, S. J., Durrington, P., & Mackness, M. (2003). The effect of high-density lipoproteins on the formation of lipid/protein conjugates during in vitro oxidation of low-density lipoprotein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *300*, 501–506.
- Santulli, G. (2014). Angiopoietin-like proteins: A comprehensive look. *Frontiers in Endocrinology*, *5*, 1–7. doi:10.3389/fendo.2014.00004
- Scalia, D., Lacetera, N., Bernabucci, U., Demeyere, K., Duchateau, L., & Burvenich, C. (2006). In Vitro Effects of Nonesterified Fatty Acids on Bovine Neutrophils Oxidative Burst and Viability. *Journal of Dairy Science*, *89*(1), 147–154. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72078-1
- Schingoethe, D. J. (2017). A 100-Year Review: Total mixed ration feeding of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *100*(12), 10143–10150. doi:10.3168/jds.2017-12967
- Schlegel, G., Keller, J., Hirche, F., Geißler, S., Schwarz, F. J., Ringseis, R., ... Eder, K. (2012). Expression of genes involved in hepatic carnitine synthesis and uptake in dairy cows in the transition period and at different stages of lactation. *BMC Veterinary Research*, *8*(28), 1–12. doi:10.3168/jds.2011-5221
- Schoenberg, K. M., Giesy, S. L., Harvatine, K. J., Waldron, M. R., Cheng, C., Kharitononkov, A., & Boisclair, Y. R. (2011). Plasma FGF21 is elevated by the intense lipid mobilization of lactation. *Endocrinology*, *152*(12), 4652–4661. doi:10.1210/en.2011-1425
- Schultz, L. H. (1958). Use of Sodium Propionate in the Prevention of Ketosis in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, *41*(1), 160–168. doi:10.3168/jds.S0022-0302(58)90879-8
- Schulz, K., Frahm, J., Meyer, U., Kersten, S., Reiche, D., Rehage, J., & Dänicke, S. (2014). Effects of prepartal body condition score and peripartal energy supply of dairy cows on postpartal lipolysis, energy balance and ketogenesis: An animal model to investigate subclinical ketosis. *Journal of Dairy Research*, *81*, 257–266.

doi:10.1017/S0022029914000107

- Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, *188*(2), 216–220. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.007
- Senatore, E. M., Butler, W. R., & Oltenacu, P. A. (1996). Relationships between energy balance and post-partum ovarian activity and fertility in first lactation dairy cows. *Animal Science*, *62*, 17–23. doi:10.1017/S1357729800014260
- Seo, D. Y., Park, S. H., Marquez, J., Kwak, H. B., Kim, T. N., Bae, J. H., ... Han, J. (2021). Hepatokines as a molecular transducer of exercise. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(3), 1–15. doi:10.3390/jcm10030385
- Serbester, U., Çınar, M., & Hayırlı, A. (2012). Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *18*(4), 705–711. doi:10.9775/kvfd.2012.6559
- Shabani, E., Robaj, A., Xhemollari, E., Belegu, K., & Boçi, R. (2017). Ultrasound findings of hepatic lipidosis in cows with high milk production. *Albanian Journal of Agricultural Sciences, Special Ed*, 625–632.
- Shen, Y., Chen, L., Yang, W., & Wang, Z. (2018). Exploration of serum sensitive biomarkers of fatty liver in dairy cows. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–7. doi:10.1038/s41598-018-31845-0
- Shin, E. K., Jeong, J. K., Choi, I. S., Kang, H. G., Hur, T. Y., Jung, Y. H., & Kim, I. H. (2015). Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology*, *84*, 252–260. doi:10.1016/j.theriogenology.2015.03.014
- Siagian, T. B., & Amidjaya, S. H. (2022). Correlation between teat length and lactation periods on the level of subclinical mastitis occurrence in Sappy Valley Farm. *E3S Web of Conferences*, *348*(00031), 1–5. doi:10.1051/e3sconf/202234800031
- Simone, V., D'Avenia, M., Argentiero, A., Felici, C., Rizzo, F. M., De Pergola, G., & Silvestris, F. (2016). Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. *The Oncologist*, *21*(4), 404–417. doi:10.1634/theoncologist.2015-0351
- Soares, R. A. N., Vargas, G., Muniz, M. M. M., Soares, M. A. M., Cánovas, A., Schenkel, F., & Squires, E. J. (2021). Differential gene expression in dairy cows under negative energy balance and ketosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, *104*(1), 602–615. doi:10.3168/jds.2020-18883
- Song, Y., Li, N., Gu, J., Fu, S., Peng, Z., Zhao, C., ... Liu, G. (2016). β -Hydroxybutyrate induces bovine hepatocyte apoptosis via an ROS-p38 signaling pathway. *Journal of Dairy Science*, *99*(11), 9184–9198. doi:10.3168/jds.2016-11219
- Sordillo, L. M. (2005). Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Livestock Production Science*, *98*(1), 89–99. doi:10.1016/J.LIVPRODSCI.2005.10.017

- Sorenson, R. C., Bisgaier, C. L., Aviram, M., Hsu, C., Billecke, S. ve La Du, B. N. (1999). Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: Apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *19*, 2214–2225. doi:10.1161/01.ATV.19.9.2214
- Spears, J. W., & Weiss, W. P. (2008). Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *The Veterinary Journal*, *176*(1), 70–76. doi:10.1016/J.TVJL.2007.12.015
- Stefan, N., & Häring, H. U. (2013). The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, *9*(3), 144–152. doi:10.1038/nrendo.2012.258
- Stengärde, L. (2010). Displaced Abomasum and Ketosis in Dairy Cows. Blood profiles and risk factors. *Acta Universitatis agriculturae Sueciae*, 1-76
- Sugino, T., Yamaura, J., Yamagishi, M., Ogura, A., Hayashi, R., Kurose, Y., ... Terashima, Y. (2002). A Transient Surge Of Ghrelin Secretion Before Feeding Is Modified By Different Feeding Regimens In Sheep. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *298*(5), 785–788. doi:10.1016/S0006-291X(02)02572-X
- Sun, L. W., Zhang, H. Y., Wu, L., Shu, S., Xia, C., Xu, C., & Zheng, J. S. (2014). H-Nuclear magnetic resonance-based plasma metabolic profiling of dairy cows with clinical and subclinical ketosis, *29*(2), 1552–1562. doi:10.3168/jds.2013-6757
- Suthar, V. S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., & Heuwieser, W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *96*(5), 2925–2938. doi:10.3168/jds.2012-6035
- Tadesse, G., Bekelle, D., & Singh, B. (2012). Prevalence and Clinico-Pathology of Ketosis in Dairy Cows in Tigray Region of Ethiopia. *Momona Ethiopian Journal of Science*, *4*(1), 115–120. doi:10.4314/mejs.v4i1.74061
- Takahashi, H., Kurose, Y., Kobayashi, S., Sugino, T., Kojima, M., Kangawa, K., ... Terashima, Y. (2006). Ghrelin enhances glucose-induced insulin secretion in scheduled meal-fed sheep. *Journal of Endocrinology*, *189*(1), 67–75. doi:10.1677/joe.1.06310
- Talia, C., Connolly, L., & Fowler, P. A. (2021). The insulin-like growth factor system: A target for endocrine disruptors? *Environment International*, *147*, 106311. doi:10.1016/j.envint.2020.106311
- Tan, N. Y., & Khachigian, L. M. (2009). Sp1 Phosphorylation and Its Regulation of Gene Transcription. *Molecular and Cellular Biology*, *29*(10), 2483–2488. doi:10.1128/mcb.01828-08
- Tatone, E. H., Duffield, T. F., Capel, M. B., DeVries, T. J., LeBlanc, S. J., & Gordon, J. L. (2016). A randomized controlled trial of dexamethasone as an adjunctive therapy to propylene glycol for treatment of hyperketonemia in postpartum dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, *99*(11), 8991–9000. doi:10.3168/jds.2016-11358
- Trevisi, E., Amadori, M., Archetti, I., Lacetera, N., & Bertoni, G. (2011).

- Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. *Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases*, 14, 355–373. doi:10.5772/20747
- Tschop, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Endocrine Research and BioResearch Technologies*, 407(6806), 908–913. doi:10.1038/35038090
- Turk, R., Juretić, D., Gereš, D., Svetina, A., Turk, N., & Flegar-Meštrić, Z. (2008). Influence of oxidative stress and metabolic adaptation on PON1 activity and MDA level in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 108, 98–106. doi:10.1016/j.anireprosci.2007.07.012
- Turk, R., Podpečan, O., Mrkun, J., Kosec, M., Flegar-Meštrić, Z., Perkov, S., ... Zrimšek, P. (2013). Lipid mobilisation and oxidative stress as metabolic adaptation processes in dairy heifers during transition period. *Animal Reproduction Science*, 141, 109–115. doi:10.1016/j.anireprosci.2013.07.014
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., Morris, P. J., Biourge, V., & German, A. J. (2012). Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology*, 42(3), 129–141. doi:10.1016/j.domaniend.2011.10.003
- van der Drift, S. G. A., Jorritsma, R., Schonewille, J. T., Knijn, H. M., & Stegeman, J. A. (2012). Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of β -hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information. *Journal of Dairy Science*, 95(9), 4886–4898. doi:10.3168/jds.2011-4417
- van Dorland, H. A., Sadri, H., Morel, I., & Bruckmaier, R. M. (2012). Coordinated gene expression in adipose tissue and liver differs between cows with high or low NEFA concentrations in early lactation. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96(1), 137–147. doi:10.1111/j.1439-0396.2011.01130.x
- Van Haelst, Y. N. T., Beeckman, A., Van Kneghel, A. T. M., & Fievez, V. (2008). Short communication: Elevated concentrations of oleic acid and long-chain fatty acids in milk fat of multiparous subclinical ketotic cows. *Journal of Dairy Science*, 91(12), 4683–4686. doi:10.3168/jds.2008-1375
- Vanholder, T., Papen, J., Bemers, R., Vertenten, G., & Berge, A. C. B. (2015). Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, 98(2), 880–888. doi:10.3168/jds.2014-8362
- Varady, J., Ringseis, R., & Eder, K. (2012). Dietary moderately oxidized oil induces expression of fibroblast growth factor 21 in the liver of pigs. *Lipids in Health and Disease*, 11(34), 1–6. doi:10.1186/1476-511X-11-34
- Vicente, F., Rodríguez, M. L., Martínez-Fernández, A., Soldado, A., Argamentería, A., Peláez, M., & De La Roza-Delgado, B. (2014). Subclinical ketosis on dairy cows in transition period in farms with contrasting butyric acid contents in silages. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–4. doi:10.1155/2014/279614

- Walsh, R. B., Walton, J. S., Kelton, D. F., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., & Duffield, T. F. (2007). The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *90*(6), 2788–2796. doi:10.3168/jds.2006-560
- Wang, J. G., Guo, Y. Z., Kong, Y. Z., Dai, S., & Zhao, B. Y. (2017). High non-esterified fatty acid concentrations promote expression and secretion of fibroblast growth factor 21 in calf hepatocytes cultured in vitro. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, *102*(1), e476–e481. doi:10.1111/jpn.12699
- Wang, J., Zhu, X., She, G., Kong, Y., Guo, Y., Wang, Z., ... Zhao, B. (2018). Serum hepatokines in dairy cows: Periparturient variation and changes in energy-related metabolic disorders. *BMC Veterinary Research*, *14*(1), 1–9. doi:10.1186/s12917-018-1560-7
- Wang, J., Zhu, X., Wang, Z., Yao, J., Zhao, B., & Liu, G. (2015). Non-esterified fatty acids promote expression and secretion of angiopoietin-like protein 4 in calf hepatocytes cultured in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *401*, 141–146. doi:10.1007/s11010-014-2301-2
- Wang, Yaping, Nakajima, T., Gonzalez, F. J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*, 2061. doi:10.3390/ijms21062061
- Wang, Yujie, Huo, P., Sun, Y., & Zhang, Y. (2019). Effects of body condition score changes during peripartum on the postpartum health and production performance of primiparous dairy cows. *Animals*, *9*(12), 1159. doi:10.3390/ani9121159
- Wankhade, P. R., Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Ramesha, K. P., Sejian, V., ... Varghese, M. R. (2017). Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary World*, *10*, 1367–1377. doi:10.14202/vetworld.2017.
- Ward, N. L., & Dumont, D. J. (2002). The angiopoietins and Tie2/Tek: Adding to the complexity of cardiovascular development. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *13*(1), 19–27. doi:10.1006/scdb.2001.0288
- Wathes, D. C., Fenwick, M., Cheng, Z., Bourne, N., Llewellyn, S., Morris, D. G., ... Fitzpatrick, R. (2007). Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology*, *68*, 232–241. doi:10.1016/j.theriogenology.2007.04.006
- Wathes, D. Claire, Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M. A., Fitzpatrick, R., Morris, D. G., ... Murphy, J. J. (2009). Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. *Physiological Genomics*, *39*(1), 1–13. doi:10.1152/physiolgenomics.00064.2009
- Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W., & Montgomery, M. K. (2019). The Liver as an Endocrine Organ - Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*, *40*(5), 1367–1393. doi:10.1210/er.2019-00034
- Wei, T., Tian, W., & Xie, G. (2014). Non-esterified fatty acids induce apoptosis via a

- ROS-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in bovine abomasal smooth muscle cells. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 116(11), 1477–1484. doi:10.1002/ejlt.201400137
- Wei, X., Schultz, K., Bazilevsky, G. A., Vogt, A., & Marmorstein, R. (2020). Molecular basis for acetyl-CoA production by ATP-citrate lyase. *Nature Structural and Molecular Biology*, 27, 33–41. doi:10.1038/s41594-019-0351-6
- Weigel, K. A., Pralle, R. S., Adams, H., Cho, K., Do, C., & White, H. M. (2017). Prediction of whole-genome risk for selection and management of hyperketonemia in Holstein dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(3), 275–285. doi:10.1111/jbg.12259
- Wertz-Lutz, A. E., Knight, T. J., Pritchard, R. H., Daniel, J. A., Clapper, J. A., Smart, A. J., ... Beitz, D. C. (2006). Circulating ghrelin concentrations fluctuate relative to nutritional status and influence feeding behavior in cattle. *Journal of Animal Science*, 84(12), 3285–3300. doi:10.2527/jas.2006-053
- White, H. M. (2015). The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals*, 5(3), 793–802. doi:10.3390/ani5030384
- Wildman, E. E., Jones, G. M., Wagner, P. E., Boman, R. L., Troutt, H. F., & Lesch, T. N. (1982). A Dairy Cow Body Condition Scoring System and Its Relationship to Selected Production Characteristics. *Journal of Dairy Science*, 65(3), 495–501. doi:10.3168/jds.S0022-0302(82)82223-6
- Wisse, A. G., Pacifici, R. E., & Davies, K. J. A. (1995). Transient Adaptation to Oxidative Stress in Mammalian Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 318(1), 231–240.
- Wu, F., Wang, B., Zhang, S., Shi, L., Wang, Y., Xiong, R., ... Lin, Z. (2017). FGF21 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the AMPK-paraoxonase 1 signaling axis in mice. *Clinical Science*, 131(15), 1877–1893. doi:10.1042/CS20170271
- Xiao, M., Tang, Y., Wang, S., Wang, J., Wang, J., Guo, Y., ... Gu, J. (2021). The Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Diabetic Cardiovascular Complications and Related Epigenetic Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 598008. doi:10.3389/fendo.2021.598008
- Xu, A., Lam, M. C., Chan, K. W., Wang, Y., Zhang, J., Hoo, R. L. C., ... Lam, K. S. L. (2005). Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *PNAS*, 102(17), 6086–6091. doi:10.1073/pnas.0408452102
- Xu, C., Xu, Q., Chen, Y., Yang, W., Xia, C., Yu, H., ... Zhang, Z. (2015). The relationship between Fibroblast Growth Factor-21 and characteristic parameters related to energy balance in dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 11, 271. doi:10.1186/s12917-015-0585-4
- Xu, C., Xu, Q., Chen, Y., Yang, W., Xia, C., Yu, H., ... Zhang, Z. (2016). FGF-21: promising biomarker for detecting ketosis in dairy cows. *Veterinary Research Communications*, 40(1), 49–54. doi:10.1007/s11259-015-9650-5

- Xu, J., Lloyd, D. J., Hale, C., Stanislaus, S., Chen, M., Sivits, G., ... Veniant, M. M. (2009). Fibroblast Growth Factor 21 Reverses Hepatic Steatosis, Increases Energy Expenditure and Improves Insulin Sensitivity in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*, 58, 250–259. doi:10.2337/db08-0392.
- Yan, Z., Huang, H., Freebern, E., Santos, D. J. A., Dai, D., Si, J., ... Zhang, Y. (2020). Integrating RNA-Seq with GWAS reveals novel insights into the molecular mechanism underpinning ketosis in cattle. *BMC Genomics*, 21(1), 1–12. doi:10.1186/s12864-020-06909-z
- Yang, J., Song, Q., Niu, S., Chen, H., Petersen, R. B., Zhang, Y., & Huang, K. (2022). Emerging roles of angiopoietin-like proteins in inflammation: Mechanisms and potential as pharmacological targets. *Journal of Cellular Physiology*, 237(1), 98–117. doi:10.1002/jcp.30534
- Yie, J., Hecht, R., Patel, J., Stevens, J., Wang, W., Hawkins, N., ... Xu, J. (2009). FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Letters*, 583(1), 19–24. doi:10.1016/j.febslet.2008.11.023
- Yoo, H. J., & Choi, K. M. (2015). Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diabetes and Metabolism Journal*, 39(1), 10–15. doi:10.4093/dmj.2015.39.1.10
- Yoon, J. C., Chickering, T. W., Rosen, E. D., Dussault, B., Qin, Y., Soukas, A., ... Spiegelman, B. M. (2000). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Target Gene Encoding a Novel Angiopoietin-Related Protein Associated with Adipose Differentiation. *Molecular and Cellular Biology*, 20(14), 5343–5349. doi:10.1128/mcb.20.14.5343-5349.2000
- Yu, X., & White, K. E. (2005). FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 16, 221–232. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.01.002
- Zeitz, J. O., Weber, A., Most, E., Windisch, W., Bolduan, C., Geyer, J., ... Eder, K. (2018). Effects of supplementing rumen-protected niacin on fiber composition and metabolism of skeletal muscle in dairy cows during early lactation. *Journal of Dairy Science*, 101(9), 8004–8020. doi:10.3168/jds.2018-14490
- Zhang, F., Nan, X., Wang, H., Zhao, Y., Guo, Y., & Xiong, B. (2020). Effects of propylene glycol on negative energy balance of postpartum dairy cows. *Animals*, 10, 1526. doi:10.3390/ani10091526
- Zhang, G., & Ametaj, B. N. (2020). Ketosis an Old Story Under a New Approach. *Dairy*, 1(1), 42–60. doi:10.3390/dairy1010005
- Zhao, C., Bai, Y., Wang, D., & Xia, C. (2021). Establishment of a sandwich ELISA for bovine plasma PON-1 and its predictive capabilities for dairy cows with fatty liver. *Veterinarski Arhiv*, 91(5), 503–512. doi:10.24099/VET.ARHIV.1047
- Zhu, P., Goh, Y. Y., Chin, H. F. A., Kersten, S., & Tan, N. S. (2012). Angiopoietin-like 4: A decade of research. *Bioscience Reports*, 32(3), 211–219. doi:10.1042/BSR20110102

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ANGPTL4: Angiopoietin-like protein 4
- BHBA: β -Hidroksibütirik asit
- ED: Enerji dengesi
- FGF21: Fibroblast Growth Factor 21
- GH: Growth Hormone
- HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- HP: Ham protein
- HSL: Hormona duyarlı lipaz
- IGF-I: Insulin-like growth factor I
- IL-1: Interlökin 1
- IL-6: Interlökin 6
- LPL: Lipoprotein lipaz
- max: En çok
- ME: Metabolik enerji
- mg/L: Miligram/litre
- min: En az
- mmol/L: Milimol/litre
- nAPP: Negatif akut faz proteini
- NED: Negatif enerji dengesi
- NEFA: Esterleşmemiş yağ asitleri
- ng/ml: Nanogram/mililitre
- OAA: Oksaloasetat
- pAPP: Pozitif akut faz proteini
- PKA: Protein kinaz A
- PON1: Paraoksonase 1
- PPAR α : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa
- RKK: Rumenden korunmuş kolin
- ROS: Reaktif oksijen partikülleri
- SE: Standart hata
- TAG: Triacylglicerol

TCA: Trikarboksilik asit

TNF α : Tumor nekroz faktörü alfa

U/L: Ünite/litre

VKS: Vücut kondisyon skoru

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

YKS: Yağlı karaciğer sendromu

8. EKLER

EK-1

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum FGF21, ANGPTL4 ve PONI düzeylerinin değerlendirilmesi
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ	Prof. Dr. Engin KENNERMAN
	KURUMU	BUÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doktora Öğrencisi Hüseyin DÜLGER
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Hüseyin DÜLGER'in Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Temmuz 2020 – Aralık 2021
KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	20 Adet Dişi Sığır	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	01.11.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019 - 10 / 05	Tarih : 05.11.2019
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye Işıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
HAYVAN SAĞLIĞI VE HAYVANSAL ÜRETİM
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ

ÇİFTLİK ÜRETİM VE SAĞLIK KURULU KARARI

Oturum Tarihi : 08.11.2019
Oturum Sayısı : 2019 – 07

Karar No: (4)

Fakültemiz Klinik Bilimler Bölüm Başkanlığının 05.11.2019 tarih ve 10550 sayılı Prof. Dr. Engin KENNERMAN ve Dokt. Öğr. Hüseyin DÜLGER tarafından yürütülmesi planlanan "Geçiş dönemindeki süt ineklerinde serum FGF21, ANGPTL4 VE PON1 düzeylerinin değerlendirilmesi" isimli çalışmanın Fakültemiz Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmasına oy birliği ile karar verildi.

İMZASI

Kurul Üyeleri

BAŞKAN : Figen ÇETİNKAYA
ÜYE : Prof. Dr. Ş.Şule CENGİZ
ÜYE : Doç. Dr. Göksen AYALP
ÜYE : Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ
ÜYE : Doç. Dr. Gülnaz MECİTOĞLU
ÜYE : Doç. Dr. Çağdaş KARA
ÜYE : Doç. Dr. Selim ALÇAY
ÜYE : Doç. Dr. Zafer MECİTOĞLU
ÜYE : Doç. Dr. Artun YIBAR
ÜYE : Doç. Dr. Esra K. BÜYÜKCANGAZ
RAPORTÖR : Doç. Dr. Hakan ÜSTÜNER
Merkez Yöneticisi

9. TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca tüm desteği ve bilgi birikimi ile hep yanımda olan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Engin KENNERMAN'a, akademik gelişimime ve mesleki yeterliliğime desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm saygıdeğer hocalarıma, tezin laboratuvar sürecinde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Duygu UDUM'a, her zaman desteğini ve dostluğunu hissettiğim Vet. Hek. Dr. Adil Ömer KARAKUŞ'a, eğitim hayatımın en başından beri maddi ve manevi destekleri ile bugünlere ulaşmamı sağlayan anneme ve babama, doktora sürecimin neredeyse en başından beri bana yoldaşlık eden sevgili eşim Vet. Hek. Burcu DÜLGER'e çok teşekkür ederim. Ayrıca bu tez çalışmasına maddi kaynak sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Birimine teşekkürlerimi sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimimi Canlı 60. Yıl İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Tire Şehit Albay İbrahim Karaođlanođlu Lisesinde tamamladım. Lisans öğrenimimi ise 2010-2016 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakóltesinde tamamlayarak Veteriner Hekim unvanı kazandım. Doktora eğitimi sürecine eş zamanlı olarak Bursa'da Alya Veteriner Muayenehanesinde Veteriner Hekim olarak görev yaptım. Doktora sürecinde başta çiftlik hayvanları olmak üzere çeşitli hayvan türlerini kapsayan akademik çalışmalarda bulundum.