

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**KETOZİSLİ İNEKLERDE TÜMÖR NEKROSİS
FAKTÖR-ALFA, KOLESTEROL, BHBA, NEFA VE
ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.01

YÜCEL YENİLMEZ

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.13



BALIKESİR
2022

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KETOZİSLİ İNEKLERDE TÜMÖR NEKROSİS FAKTÖR-ALFA,
KOLESTEROL, BHBA, NEFA VE ASETİLKOLİNESTERAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
YL-22.01

YÜCEL YENİLMEZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İSMAİL AYTEKİN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.13

BALIKESİR
2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veteriner İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Yücel YENİLMEZ tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan
**“Ketozisli İneklerde Tümör Nekrosis Faktör-Alfa, Kolesterol, BHBA, NEFA ve
Asetilkolinesteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi”**

başlıklı tez çalışması,

Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/12/2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Nuri MAMAK
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. İsmail AYTEKİN
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Erdoğan UZLU
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 21/01/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

29/12/2021

İmza

Yücel YENİLMEZ

İTHAF



Değerli Aileme / Eşim'e / Oğlum'a / Dedem'e...

TEŐEKKÜR

Tez alıőması dönemim boyunca emeğini, zamanını ve bilgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. İsmail AYTEKİN'e, Veteriner Fakóltesi dönemi ve tez çalıőmalarım boyunca beni büyük bir sabırla bekleyen, destekleyen eşim zlem YENİLMEZ ve oğlum Sina Kaan YENİLMEZ'e, manevi olarak her daim yanımda olan dedem Mehmet ZDURMAZ'a, hayatı farklı açılardan görmemi sağlayan ve her zaman destekçim olan Sayın Kazım ÖZDEMİR'e, sevgili annem, babam ve kardeőime teőekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Süt Sığırlarında Geçiş Dönemi	3
2.2. Periparturient Dönemde Görülen Metabolik Değişiklikler	4
2.3. Süt İneklerinde Peripartal Dönemde Görülen Değişiklikler	6
2.3.1. Glikoz Metabolizmasındaki Değişiklikler	6
2.3.2. Lipid Metabolizmasındaki Değişiklikler.....	7
2.4. Geçiş Dönemi Hastalıkları.....	8
2.4.1. Abomasum Deplasmanı	8
2.4.2. Karaciğer Yağlanması (Fatty Liver, Hepatik Lipidozis, Fat Cow).....	9
2.4.3. Ketozis (Asetonemi, Ketonemi, Ketonüri)	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hayvan Materyali	30
3.2. Ketozisli İneklerin Belirlenmesi	31
3.3. Sağlıklı İneklerin Belirlenmesi	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	56
EKLER	57
EK-1: T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvurusu Değerlendirme Formu	57

ÖZET

KETOZİSLİ İNEKLERDE TÜMÖR NEKROSİS FAKTÖR-ALFA, KOLESTEROL, BHBA, NEFA VE ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu araştırmada ketozisli ineklerde serum tümör nekroz faktör- α , asetilkolinesteraz, beta hidroksi bütirik asit, nonesterifie fatty acids, glikoz, total protein, kolesterol ve trigliserit düzeyleri araştırıldı.

Araştırmanın materyalini 3-7 yaş aralığında 10 adet ketozisli ve 10 adet sağlıklı olmak üzere toplam 20 adet holstein ırkı inek oluşturdu. Ketozisli ve sağlıklı gruptaki ineklerde serum beta hidroksi bütirik asit, nonesterifie fatty acids, aspartat aminotransferaz, tümör nekroz faktör- α , asetilkolinesteraz, glikoz, total protein, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ölçüldü. Ketozisli ineklerde glikoz, trigliserit, nonesterifie fatty acids, tümör nekroz faktör- α ve asetilkolinesteraz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli çıkmadığı, ketozisli ineklerde beta hidroksi bütirik asit ve aspartat aminotransferaz seviyeleri artarken total protein ve kolesterol düzeyleri sağlıklı ineklere göre düşük çıktığı belirlendi.

Sonuç olarak ketozisli ineklerde tümör nekroz faktör- α ve asetilkolinesteraz düzeylerinin araştırılması hastalığın biyokimyasal bulgularına faydalı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnek, ketosis, asetilkolinesteraz, beta hidroksi bütirik asit, tümör nekrosis faktör-alfa.

ABSTRACT

EVALUATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA, CHOLESTEROL, BHBA, NEFA AND ACETHYLCHOLINESTERASE LEVELS IN COWS WITH KETOSIS

In this study were investigated serum tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase, beta hydroxybutyric acid, nonesterified fatty acids, glucose, total protein, cholesterol and triglyceride in cows with ketosis

This study material consisted 10 control and 10 group with ketosis, total 20 holstein dairy cows at aged between 3-7 years. In this study serum concentration was measured beta hydroxybutyric acid, nonesterified fatty acids, tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase, aspartate aminotransferase, glucose, triglyceride, total protein, cholesterol in healthy group and cows with ketosis. Serum nonesterified fatty acids, glucose, triglyceride, tumor necrosis factor- α , acetylcholinesterase did not differ statistically significant between two groups, beta hydroxybutyric acid and aspartate aminotransferase increased statistic that total protein and cholesterol concentration decreased in ketosis cows compared with healthy cows

Consequently, tumor necrosis factor- α ve acetylcholinesterase concentration researched may prove beneficial biochemical findings in cows with ketosis.

Keywords: Cow, ketosis, acetylcholinesterase, beta hydroxybutyric acid, tumor necrosis factor-*alfa*.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACHE	: Asetilkolinesteraz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransaminaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BHBA	: Beta Hidroksi Bütirik Asit
BUN	: Blood Ürea Nitrogen (Kan Üre Nitrojen)
CK	: Kreatin Kinaz
GDH	: Glutamat Dehidrogenaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HNF4A	: Hepatosit Nükleer Faktör 4 Alfa
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)
IL-1	: Interlökin-1
IL-1 β	: Interlökin-1Beta
IL-6	: Interlökin-6
IL-8	: Interlökin-8
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici Hormon
NAD	: Nikotinamit Adenin Dinükleotit (Ko-enzim)
NADH	: Nikotinamit Adenin Dinükleotit Hidrit (Ko-enzim-1)
NADPH2	: Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat Dehidrogenaz
NEB	: Negative Energy Balance (Negatif Enerji Dengesi)
NEFA	: Nonesterifie Fatty Acids (Esterleşmemiş Yağ asitleri)
OCT	: Ornithine Carbamyl Transferase
PGF2 α	: Prostaglandin F2 alfa
pH	: Power of Hydrogen (Potansiyel Hidrojen)
PMN	: Polimorfnükleer Lökosit
PPAR α	: Peroxisome Proliferator-activated Receptor Alpha
ROS	: Reactive Oxygene Species (Reaktif Oksijen Türleri)

SAA	: Serum Amiloid A
SAA1	: Serum Amiloid A-1
Se	: Selenyum
SEREBF1	: Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor-1 (Sterol D�zenleyici Eleman Bağlayıcı Faktör)
STH	: Somatotrophic Hormon (Growth Hormon-Büyüme Hormonu)
TAG	: Triaçilgliserol
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
Zn	: Çinko



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Aşırı Miktarda Bütirik Asit İçeren Silajları Yiyen İneklerde Glikoz Metabolizması ve Keton Cisimciklerinin Oluşumu	12
Şekil 2.2. Tip 1 Ketozisde Glikoz Metabolizması ve Keton Cisimciklerinin Oluşumu.	13
Şekil 2.3. Tip 2 Ketozisde Glikoz Metabolizması ve Keton Cisimciklerinin Oluşumu.	14
Şekil 2.4. Normal Glikoz Metabolizması.	25



TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Ketozisli ve Sağlıklı İneklerde ACHE, TNF- α Değerleri.....	33
Tablo 4.2. Ketozisli ve Sağlıklı İneklerde Biyokimyasal Parametreler.	34



1. GİRİŞ

Süt inekleri üzerinde yakın zaman içerisinde uygulanan verim artırma çalışmalarlarıyla genetik yapılarında farklılıklar şekillendirilip istenilen süt verimine ulaşılmakla beraber, bakım ve besleme hatalarına bağlı olarak metabolizma yapısı bozulur, hastalıklar ortaya çıkar ve ineklerde yavru verimi azalır. Beslenme bozukluklarına bağlı şekillenen hastalıklar genellikle doğumun son ayı içerisinde, doğum zamanında veya doğum gerçekleştikten sonraki birkaç hafta içerisinde görülür (LeBlanc, 2010).

Geçiş dönemi olarak adlandırılan bu süreç içerisinde ineklerin hücrelerinde gerçekleşen fiziksel ve kimyasal olaylar, hormonal yapıda önemli farklılıklar oluşturmaktadır. Bunun gelişimiyle ortaya çıkan sorunlar ilerleyen dönem içerisinde önemli verim kayıplarına neden olabilmektedir (De Frain vd., 2005; Ingvarstsen ve Andersen, 2000). Geçiş dönemi içerisinde enerji metabolizmasına bağlı olarak şekillenen hastalıklar arasında rumen asidozu, hepatik lipidozis, ketozis hastalığı, mastitis, rahim yangısı, yavru zarlarının atılamaması ve hipokalsemi gibi hastalıklar görülebilir (Alaçam, 2011; Drackley, 1999; Grummer, 1995; Houe vd., 2001).

Ketozis, erken süt verimi döneminde ortaya çıkan kan, idrar ve sütte yüksek miktarda keton cisimleri (beta hidroksi bitürat, asetoasetat ve aseton) ile seyreden ineklerin metabolik bir hastalığıdır. Ketonların kaynağı dış kaynaklı besleme ya da iç kaynaklı yağ dokusu olabilir (Zhang ve Ametaj, 2020).

Geçiş döneminde bulunan bir ineğin, doğurmasına bir gün kala gerekli olan enerji ihtiyacı ile doğum sonrası ilk gün arasında göreceli bir farklılık gözlenir. Bir gün içerisinde gelişen bu değişiklikler sonrasında enerji ihtiyacı 2 katına yükselmektedir. Bu nedenledir ki yavrunun doğumu gerçekleştikten sonra eksik olan ihtiyaçların yemle karşılanması zorlaşmaktadır (Darckley, 2011). Bunun sonucunda canlı gerekli olan enerjiyi vücut rezervlerini harcayarak sağlayacaktır. Bunun

oluşmasıyla beraber bu değişiklik için organizmada metabolik olarak bir uyum şekillenmektedir. Bu uyumun şekillenmesi için somatotropin hormon miktarı fazlaşmakta, lipid dokularında ise nöradrenalin sinyaller sonucu yağların parçalanması hızlanmaktadır (Grum vd., 1996). Böylece lipid dokuda NEFA artarak gerekli olan enerji miktarının karşılanması amacıyla karaciğerde keton cisimlerine çevrilir (Darckley, 2011). Esterleşmemiş yağ asitlerinin hareketlenmesi sonucu glikoz, eksik olan enerjiyi tamamlamaya çalışır. Fakat organizma, glikozu saklamak için NEFA'ları asetil-CoA ve sonrasında keton cisimlerine dönüştürerek tepki verir (Zhang ve Ametaj, 2020). İneklerde beyin tamamen glikoza bağımlı bir yapıdadır. Geviş getirenlerde, keton cisimciklerinin artması durumunda çevresel dokunun bunları harcaması eser miktarda olduğundan keton cisimcikleri kanda fazlaşmaya başlar. Süt ve idrar içerisinde de keton cisimleri görülür. Keton cisimlerinin kanda yükselmesiyle beraber kan pH'sının düşmesine, yeme ve içmenin azalmasına, bağışıklık sisteminin baskılanmasına sebep olur (Reece, 2008). Ketozis oluştuğunda organizmadaki yağ depoları, glikoz eksikliğine bağlı olarak çözülmeye başlar ve böylece NEFA yükselir (Goff ve Horst, 1997; Grummer, 1995).

Metabolik hastalıkların, özellikle ketozis hastalığının yangısal oluşumlarıyla ilgili bazı soruların yanıtlanması gerekmektedir. Bu soruların yanıtları, ketozis hastalığından önce yangısal bir yanıtın olup olmadığı, genel olarak yangının kaynağının ne olduğu olmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda ketozisli ineklerin TNF- α , Serum amiloid A, İnterlökin-6 ve laktat konsantrasyonlarının sağlıklı olanlara göre doğum öncesi 4-8 haftalık dönemde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Oetzel, 2004; Oetzel 2007; Tehrani vd., 2011; Zhang vd., 2016; Zhang ve Ametaj, 2020).

Bu araştırmada, ketozisli ve sağlıklı ineklerde BHBA, NEFA, TNF- α , ACHE, kolesterol, glikoz, total protein, trigliserit düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişki değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Süt Sığırlarında Geçiş Dönemi

Süt sığırlarında geçiş dönemi (peripartal dönem), doğumdan önceki ve doğumdan hemen sonraki üç haftalık zaman birimini belirtmektedir. Bu dönemi genel hatlarına ayırmak gerekirse buzağılama öncesindeki üç haftalık zaman dilimine prepartum dönem, buzağılama sonrasındaki üç haftalık zamana postpartum dönem ve ikisinin arasında kalan doğum öncesi ve sonrasındaki birkaç günlük döneme ise periparturient dönem denilmektedir (Arslan ve Tufan, 2010; Drackley vd., 2001; Grummer, 1995).

Sütçü ineklerde geçiş dönemi sorunları üç grupta ele alınabilir. İlk olarak enerji dönüşümüne bağlı şekillenen; akut veya subakut rumen asidozu, yağlı karaciğer sendromu ve ketozis, ikinci olarak mineral dönüşümüne bağlı şekillenen; meme ödemi, klinik veya subklinik hipokalsemi, üçüncü olarak bağışıklık sistem durumuna göre mastitis, metritis ve retensiyo sekundinaruma neden olmaktadır (Alaçam, 2011; Houe vd., 2001). Ketozis hastalığında enerji oranına bağlı olarak beslemede fazla miktarda tane yem verildiğinde abomasumun sola deplasmanı, fazla miktarda protein içerikli yem verilmesiyle de üreme sorunları ve verim kayıpları ortaya çıkabilmektedir (Curtis vd., 1983). Yine yapılan bazı araştırmalar sonucunda retensiyo sekundinarum oluşmuş ineklerde meme yangısı ve ketozis durumunun şekillenme olasılığının yüksek olduğu, ketozis oluşan ineklerde ise abomasum deplasmanı oluşma olasılığının 8-12 kat daha fazla görülebileceği belirtilerek, bu hastalıklardan herhangi birine karşı koruyucu önlem alındığı takdirde diğerinin ortaya çıkma olasılığının daha düşük olacağı bildirilmiştir (Curtis vd., 1985; Sevinç ve Başoğlu, 2011).

2.2. Periparturient Dönemde Görülen Metabolik Değişiklikler

İneklerde doğum sürecinin yaklaşmasıyla beraber progesteron hormonu düzeyi azalırken, östrojen hormonu ve glikokortikoidlerin miktarı yükselir veya artmaya devam eder. Bunun sonucunda vücutta bulunan yağ depolarından lipolizis şekillenmeye başlamaktadır. Bununla beraber artan östrojen hormonu etkisiyle kuru madde alımında azalma görülmektedir (Bobe vd., 2004; Geishauser vd., 2001; Goff, 1997; Le Blanc, 2010). İneklerde doğum öncesi dönemde kuru madde tüketimini olumsuz etkileyen bir başka faktör ise rumende gram negatif bakteriler tarafından salgılanan endotoksinlerdir. Endotoksinler TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını uyararak, kuru madde tüketiminde azalmaya yol açarlar. Ayrıca plasenta ve karaciğerde üretilen sitokinler, lipolizisi uyararak kan NEFA ve BHBA miktarını artırır (Semacan vd. 2015). Gebe ineklerde doğuma üç hafta kala anne karnındaki fetüsün gelişimi için besin maddesi gereksinimi fazla olmaktadır. Kuru maddenin azalmasına bağlı olarak da bu süreçte gelişen fetüsün rumen hacmini daraltması ve plasentadan salgılanan IL-8 ve IL-1 β da sorumlu olmaktadır. Bunun sonucunda TNF- α , SAA1 ve haptoglobulin salınımının karaciğerde artmasıyla gıda alımının düzenini sağlayan nörofizyolojik mekanizmayı olumsuz etkilemektedir. Ortaya çıkan bu sitokinler, lipolizis gelişmesi sonucu NEFA ve BHBA yükselmesine sebep olabilmektedir (Goff ve Horst 1997; Ingvarstsen, 2006; Lacetera vd., 2005; Sevinç ve Başoğlu, 2011). NEFA düzeyinin en çok arttığı dönem, doğumun gerçekleşmesine son üç gün kalan süre içerisinde olmaktadır. NEFA düzeyindeki bu artış, enerji yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkmasının yanında, bir kısmı da zorunlu ve hormonal farklılaşma sonucu ortaya çıkmaktadır (Bertics vd., 1992; Türkmen 2011).

Negatif enerji dengesinde insülin yoğunluğu azalır ve yağ dokulardan esterleşmemiş yağ asitleri yoğunluğu artar, periferal dokularda ise oksijen yoğunluğu azalır. Negatif enerji dengesi oluşumu ile NEFA konsantrasyonu artar, karaciğerde triaçilgliserol (TAG) birikir, BHBA ve asetoasetat gibi keton cisimcikleri miktarı artarak ketonemi şekillenir. Oluşan keton cisimcikleri, suda eriyebilir enerji kaynağı olarak glikoza alternatif olarak kullanılırlar ve bu şekilde süt salgılanabilmesi için glikoz korunmuş olur (Cheng vd., 2007; Herdt, 2000). NEFA'nın kan dolaşımında yüksek seviyede bulunması sonucunda, karaciğer vasıtasıyla tüm dokulara yayılarak süt veriminin ilk döneminde meme bezlerinde yoğunlaşarak sütün yağ yapısına

katılır. Böylece süt yağındaki yoğunluğun artması ya da süt yağı/protein miktarının yükselmesi, sütçü ineklerde ketozisin göstergesi olarak kabul edilebilir (Herdt, 2000).

Geçiş dönemi içerisinde kalpten çıkan kanın 1/3'lük olan kısmı karaciğere gelir ve NEFA'nın kanda yüksek miktarda bulunmasından dolayı NEFA burada birikime uğrar. Dolaşım sistemindeki NEFA, yağ asitlerinin yükseltgenmesi, ketogenesis ve glikoneogeneziste önemli rol alan genlerin aktive olmasını sağlayan peroksizom proliferatör-activated receptor alpha (PPAR α) ve hepatosit nükleer faktör 4 alfa (HNF4A) için olası endojen bileşiklerdir. Karaciğer hepatositlerinde birikmiş olan NEFA, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için oksidasyona uğrayarak karbondioksite ya da kısmi okside olup, keton cisimciklerinden olan BHBA ve asetoasetata dönüşür. Bunlardan arta kalan NEFA ise trigliseritlere esterleştirilerek sitozolde biriktirilir (Herdt, 2000).

Süt ırkı ineklerin büyük bir çoğunluğunda periparturient dönem içerisinde farklı seviyelerde immunsupresyon şekillenmektedir (Goff ve Horst, 1997; Hopster vd., 1998; Mallard vd., 1998). Stres faktörünün bu dönem içerisinde bazı hastalıkların oluşumunda öncü rol oynadığı düşünülmektedir (Drackley vd., 2005).

Doğum sonrasında immun sistemin zayıflamasıyla mastitis ve metritis hastalığının ortaya çıkma olasılığının fazla olduğu bildirilmektedir. Yine kondisyon skoru fazla ve hepatic lipidoz şekillenmiş olan hayvanlarda immunsupresyonun çok daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Bobe vd., 2004; Lacetera vd., 2005). Karaciğerde aşırı miktarda yağ birikmesi sonucu humoral immun faktörlerin üretim yapısının bozulmasıyla birlikte polimorf nükleer lökositlerin (PMN) fonksiyon miktarı azalır. Ketozis ve yağlı karaciğer sendromu gelişen ineklerde PMN'lerin bakteriler üzerindeki fagositoz özelliğinin azaldığı belirlenmiştir (Rhodes vd., 2003; Roche vd., 2000). İmmunsupresyonun oluşumunda çevre koşulları ve bakım faktörünün etkisi sonucu kortizol miktarındaki artış da önem arz etmektedir. Bununla beraber bakım eksikliği ve kötü çevre şartlarının etkisiyle inekler, enfeksiyöz hastalıklara karşı daha duyarlı hale gelirler. Ketozisli ineklerde, kortizol yoğunluk miktarının düşük ve kan glikoz düzeyinin normal sınırlarda olması durumunda

hastalığın tedavisinde glikokortikoid uygulanmasının desteklendiği bildirilmektedir (Forslund vd., 2010).

2.3. Süt İneklerinde Peripartal Dönemde Görülen Değişiklikler

2.3.1. Glikoz Metabolizmasındaki Değişiklikler

Glikoz, ruminantlar için yaşama payı ve süt sentezinin gerçekleşmesi amacıyla önemlidir. Gebe ineklerde gebeliğin sonlarında fetüsteki hızlı büyüme, meme bezlerinin olgunlaşması ve laktoz sentezlenmesi için glikoza gereksinim artmaktadır (Reynolds vd., 2003).

Prepartum dönem içerisinde süt sığırlarında plazma glikoz oranı değişmeyebilir veya çok az bir artış görülebilir. Glikoz oranının doğum ile hızla artmasına müteakip doğumdan sonra aynı düzeyde yoğunluğu azalmaktadır (Vazquez-Añon vd., 1994). Karaciğerdeki glikojen depolarının tüketilmesi için uyarımda bulunan glukagon ve glukokortikoid yoğunluğundaki artış sonucunda, doğum zamanındaki glikoz miktarı geçici olarak artmaktadır (Grummer, 1995). Doğumdan 21 gün önceye göre doğum sonrası 21. günde glikoza ve metabolik enerjiye 2-3 kat daha fazla gereksinim duyulmaktadır (Drackley vd., 2001). Glikozun laktasyon sentezini oluşturabilmesi için karaciğerde glikoneogenezisin yeterli miktarda artması ve perifer dokularda glikoz yükseltgenmesinin azaltılmasıyla olmaktadır. Bunun sonucunda meme bezlerinde glikoz dolaysız olarak süt şekerinin oluşumu için yönlendirilmiş olacaktır (Reynolds vd., 2003). Süt sığırlarında karaciğerde glikozun yeniden yapılması amacıyla enzimlerin tekrar işlenebilmesi için; ruminal fermantasyon sonucu propiyonat oluşup vücutta kasların fazla çalışması sonucu anaerobik olarak glikozun yıkımlanması ve laktik asitin karaciğere gelmesi, sonrasında protein katabolizmasıyla ortaya çıkan glikojenik aminoasitlerin intestinal yoldan emilimiyle vena porta aracılığıyla glikoz ve yağ dokuların erimesi sonucu ortaya çıkan gliserolun şekillenmesi gereklidir (Overton vd., 1998). Peripartal dönem içerisinde karaciğerden salınan glikozun %50-60'ı propiyonattan, %15-20'si laktattan, %20-30'u glikojenik amino asitlerden, %2-4'ü gliserolden salgılandığı yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Reynolds vd., 2003).

2.3.2. Lipid Metabolizmasındaki Değişiklikler

Süt sığırlarında gebeliğin son dönemlerine yaklaşıldığında endokrin sistemdeki değişim ve yeterli düzeyde besin alınmaması sonucunda metabolizmanın bu döngüden etkilenmesiyle negatif enerji dengesi meydana gelmektedir. Bunun giderilmesi için karaciğerde glikojen yükseltgenmesi oluşurken, vücutta da depo yağlar serbest hale gelmektedir (Drackley, 1999). Bu mobilizasyon sonucunda kanda NEFA düzeyi yükselecek ve serbest yağ asitleri vücutta enerji sağlamak amacıyla ve süt yağının sentez edilmesi içinde meme bezinde kullanılacaktır. Plazma NEFA düzeyi doğum öncesi 2-3 haftalık dönemde ve doğumdan 2-3 gün sonraki günlerde normalde bulunması gereken seviyenin iki katı ya da bazı durumlarda daha fazla artmaktadır (Grum vd., 1996; Overton vd., 1999; Vazquez-Añon vd., 1994). NEFA'nın karaciğer tarafından okside edilmesiyle eksik kalan enerji sağlanmaya çalışılır veya keton cisimciklerine dönüşerek geride kalan yağ asitleri de TAG ve fosfolipidlere dönüşmektedir. Karaciğerde serbest kalan yağlar lipoproteinlerin sentezlenmesi sonucu düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'lerle kan dolaşımına karışmaktadır (Drackley, 1999).

Negatif enerji dengesi artıkça yağ dokulardaki mobilizasyon düzeyi daha fazlalaşacak ve sonuçta NEFA düzeyinin artması, bu negatif enerji dengesinin derecesini belirleyerek, bu dönemin biyolojik açıdan anlaşılmasında bir faktör olacaktır. Bunun nedeni açıklanacak olursa, serbest yağ asitlerinin çeşitli doku ve organlarda enerji kaynağı olarak kullanılmalariyla beraber bir takım patolojik etki yaratarak kas ve karaciğer hücrelerinde yağ birikmesine neden olarak yağlı karaciğer sendromu ve ketozis hastalıkları oluşmaktadır (Drackley vd., 2001; Grummer, 1995). Karaciğerde olması gerekenden fazla miktarda yağ depolanması sonucu azotlu bileşiklerin ve amonyağın üreye dönüşümüne müdahale edilmiş olunur. Amonyanın artmasıyla da glukoneogenesis engellendiğinden negatif enerji dengesinin daha da artacağı yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Bu nedenle peripartal dönem içerisinde karaciğer sağlığının en üst düzeyde tutulması için gerekli bakım ve beslenme kurallarına uygulaması gerekmektedir (Goff ve Horst, 1997; Strang vd., 1998; Darckley, 1999).

2.4. Geçiş Dönemi Hastalıkları

Süt sığırlarında geçiş döneminde ortaya çıkan hastalıkların meydana gelmesinde kuru dönemde oluşmaya başlayan karaciğer yağlanması büyük bir katkısı bulunmaktadır (Kato, 2002). Karaciğer yağlanması ile başlayan bu süreçte süt verimi iyi olan ineklerde; ketozis, hipokalsemi, metritis, mastitis, abomasum deplasmanı, retensio sekundarium, enfeksiyöz ve reproduktif hastalıkların ortaya çıkma olasılığı yükselmektedir (Aslan vd., 1997; Cameron vd., 1998; Itoh vd., 1997; Mazur vd., 1989).

2.4.1. Abomasum Deplasmanı

Hastalık tüm dünyadaki sütçü sığırlarda yaşın ilerlemesiyle artan ve özellikle 4-7 yaş arasındaki sığırlarda görülen bir hastalıktır. Abomasum deplasmanı doğum sonrası ilk 4 haftalık dönemde ve nadir olarak da doğum öncesinde şekillenir. Hastalığın şekillenmesinde genetik yatkınlık, yaş, stres, mevsim, beslenme, periparturient dönem ve negatif enerji dengesi, yönetim hataları birer faktördür (Constable vd., 1992; Doll vd., 2009). Kış aylarında ve bahar aylarında hastalığın daha fazla görülüyor olması, bu mevsimlerdeki kaba yem kalitesi ve yem yemenin azalması olarak düşünölmektedir (Constable vd., 1992; Doll vd., 2009; Van Winden ve Kuiper, 2003). Yüksek vücut kondisyon skoru derecesi, kuru dönem içerisinde yapılan beslemenin yüksek enerjili yemlerle olması ve dengesiz besleme sonucunda abomasum deplasmanına neden olabileceği bildirilmiştir (Cameron vd., 1998). Gebeliğin son dönemlerinde ve süt veriminin ilk günlerinde konsantre yem miktarının çok olması ve kaba yem miktarının düşük olması hastalığın oluşması için risk oluşturmaktadır. Bu riskin giderilmesi için doğum öncesi 2-3 haftalık dönemde yem rasyonu iyi düzenlenmeli ve süt verimi döneminde hazırlanan rasyona hayvanın adaptasyonunun sağlanması gerekmektedir (Doll vd., 2009; Ingvarsten, 2006).

Periparturient dönem içerisinde meydana gelen negatif enerji dengesiyle abomasum deplasmanı gelişmesi arasında bağlantı olduğuyla ilgili çalışmalar vardır (Breukink, 1991; Erb ve Grohn, 1988; Doll vd., 2009; Ingvarsten, 2006; Shaver,

1997). Yapılan başka bir çalışmada ketozis hastalığı ile abomasum deplasmanı arasında bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. (Herdt, 2000; Itoh vd., 1998; Van Winden vd., 2003). İnsüline direncin hastalığın oluşmasında rol oynadığı çalışmalar vardır. Yüksek insülin yoğunluğunun oluşmasıyla kan glikoz miktarından bağımsız olarak abomazal boşalmanın geciktirdiğini bildirmişlerdir (Doll vd., 2009). Primer ketozis şekillenmiş olan inekler ile abomasum deplasmanlı sığırların biyokimyasal olarak yapılan testlerinde çıkan sonuçlar karşılaştırılarak abomazum deplasmanı olan sığırların glikoz yoğunluk miktarını önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır (Itoh vd., 1998).

2.4.2. Karaciğer Yağlanması (Fatty Liver, Hepatik Lipidozis, Fat Cow)

Süt sığırlarında özellikle kuru dönem veya doğum gerçekleştikten sonraki iki ay içerisinde meydana gelen, subklinik formda görülen, bazı ineklerde orta ya da yüksek derecede görülebilen önemli metabolik bir hastalıktır (Bobe vd., 2004; Cebra vd., 1997; Gaal vd., 1983; Ingvarsten, 2006).

Hastalığın meydana gelmesinde negatif enerji dengesinin şekillenmesi sonucunda ineklerin yağ dokularından mobilize olan esterleşmemiş yağ asitlerinin karaciğer tarafına aşırı derecede geçmesi sonucu bunların tiriasilgliserol olarak depo edilmesiyle karaciğerin fonksiyonel olarak işlevinde bozulmalara sebep olmaktadır (Bobe vd., 2004). Laktasyon dönemi başlangıcında süt sığırlarında gerekli olan enerjinin depo yağlar tarafından karşılanmasıyla fazla miktarda yağ serbest şekle geçer ve bu olaya fat cow syndrom=lipomobilizasyon denmektedir (Bobe vd., 2004; Herdt, 1988). Kuru dönem içerisinde ve doğum zamanı yaklaşmış olduğu dönemde gereğinden fazla miktarda besin alınmasıyla şekillenen obezite de karaciğer yağlanmasını oluşturacak faktörlerdendir (Bobe vd., 2004; Grummer, 2008). Rasyon içerisindeki enerji konsantrasyonundan ayrı olarak protein miktarı düşük olan yemlerinde yenmesiyle karaciğer yağlanması gelişebileceği olası faktörler arasındadır (Ingvarsten, 2006; Mulligan, 2008).

Hepatik lipidozisin şekillenmesi yüksek NEFA yoğunluğu, yağ asitlerinin karaciğerde bulunan mitokondri ve peroksizomlardaki metabolizması, lipoprotein

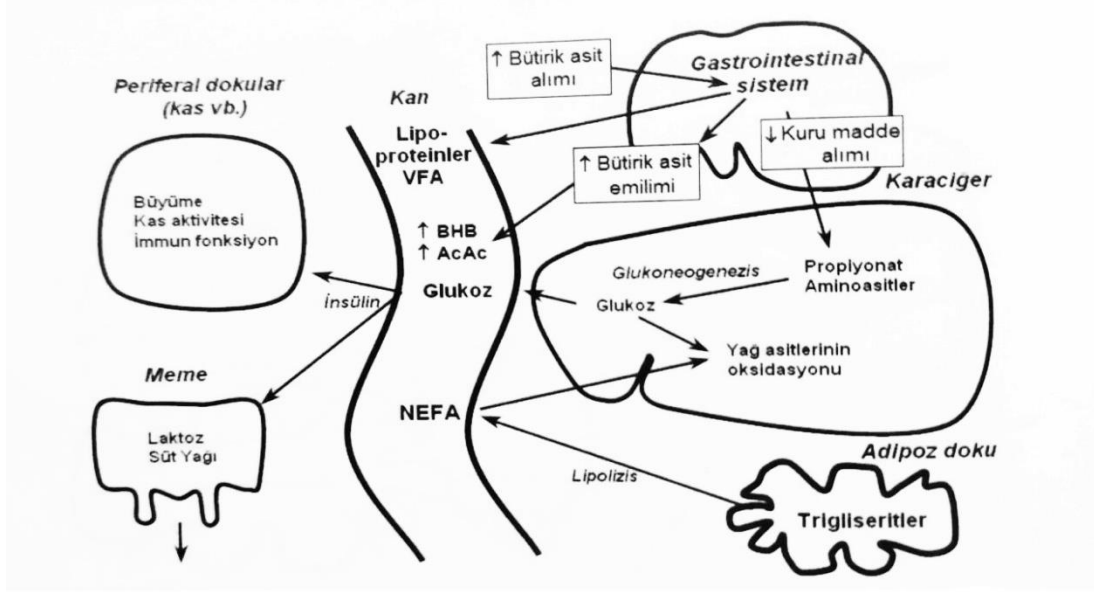
salınımı ve keton cisimcikleri vasıtasıyla olmaktadır. Periparturient dönemde yüksek miktarda NEFA oluşması, ineklerin laktasyon dönemine girmesindeki hazırlığın sonucudur (Drackley, 1999). Endokrin sistem, yağ doku mobilizasyonunun kontrolünü sağlar. İnsülin düşüklüğü, yağ dokudan NEFA salınımını artırarak yağ asitlerinin karaciğerde fazla miktarda birikmesine neden olur. Süt veriminin ilk dönemlerinde karaciğere gelen kan miktarı kuru döneme göre fazlaşmıştır. Böylece karaciğerin emmiş olduğu NEFA oranı da artmış olur. Negatif enerji dengesinde bulunan bir inekte karaciğer, yağ metabolizması için anahtar bir yapıya sahiptir. Karaciğerde üretilen trigliseridler, karaciğer dışına düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile taşınır. Lipoproteinler, karaciğer yağlanması gelişmesinde büyük önem arz ettiği gibi, bunlar genel olarak yağ transportları olarak işlev görürler de endotoksinleri bağlama ve nötralize etme özelliklerine de sahiptirler. Bunun sonucunda endotoksin, serum amiloid ve lipoprotein karmaşı şekillenir. Bu yapılar karaciğer tarafından kanın içerisinden temizlenmiş olurlar ve bunun sonucunda bağışıklık hücrelerini aktif ederek karaciğerde yağ birikimine sebep olurlar. Karaciğerde yağ birikimi sonucunda, karaciğerin amonyağı üreye çeviren biyo etkinsizleşme mekanizması bozularak, endotoksemik şok ve ölüm şekillenebilmektedir. Periparturient dönemde bulunan ineklerde karaciğerde VLDL sekresyonu azalır ve bunun sebebi bilinmemektedir. Hastalığın genel olarak iyileşme olanağı vardır ve VLDL miktarı normale dönmesiyle hastada normale dönmektedir. Uzun seyirli olan hastalıkta ise karaciğer işlevinin azalmasına öncülük ederek, diğer şekillenebilecek hastalıkların oluşumu için ortam hazırlanmış olunur. Karaciğer yetmezliği şekillenmiş olan ineklerde amino asit normalitesi bozulur ve plazma ile serebrospinal sıvıda amonyak yoğunluğu artarak hepatoensefolapati sendromu şekillenir. Böylece inekte anoreksi, ataksi, yere yatma ve koma belirtileri görülür (Ametaj, 2005; Bobe vd., 2004; Drackley, 1999; Geishauser vd., 2001; Grummer, 1993; Herdt, 2000; Ingvarstsen, 2006; Oetzel, 2003).

2.4.3. Ketozis (Asetonomi, Ketonomi, Ketonüri)

Ketozis hastalığı, özellikle süt verimi yüksek olan ineklerde süt veriminin başlangıcı itibariyle 1-2. aylarında negatif enerjisi dengesi sonucu kan glikoz miktarının düşmesi, karaciğerde depolanmış olarak bulunan glikojen ve glikoz

miktarının tükenmesi ve karaciğerde yağ dejenerasyonu şekillenmesi sonucunda kan, idrar ve sütte keton cisimciklerinin oluşumu ve solunum havasında aseton kokusunun oluşumu ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Bremmer, 2021). Hastalık klinik veya subklinik olarak bütün dünyada görülebilmektedir. Hastalık genel olarak sürü bazlı, laktasyon döneminin ilk iki ayı içerisinde şekillenmekte, diğer geçen zaman içerisinde ise nadir olarak görülmekte ve sürü içerisindeki görülme sıklığı ise %70'lere kadar ulaşabilmektedir (Ingvarstsen, 2006; Oetzel, 2007).

Kuru dönem bakım ve besleme yanlışlıkları bu hastalığın oluşumundaki temel nedenlerdendir. Daha önceleri ineklerin kuru dönemlerinde besin ihtiyacının az olduğu ve yaşama payına yetecek kadar besin verilmesi önerisinde bulunulurdu. Ancak fetal gelişmenin hızlanması kuru dönemin bitmesine yakın bir sürece denk gelmesi ve süt yapımının başlamasından dolayı enerji ihtiyacı kuru döneme göre 2,7 kat artacağından beslemede enerji içeriği fazlaştırılmalıdır. Bununla beraber kuruya alınma döneminin sonlarında %20-30 civarında kuru madde tüketiminde azalma meydana gelir ve süt salgılanmasıyla gerekli olan miktar karşılanamayacağı için vücut bu açıklığı kapatmak amacıyla diğer enerji kaynaklarını kullanarak canlı ağırlık ve vücut kondisyon kaybı oluşmasıyla negatif enerji dengesi şekillenir. NED, özellikle laktasyonun en yüksek olduğu dönemlerde daha da artmaktadır. Artan bu enerji açığı oluşumu sonucunda depo yağ dokudan uzun zincirli yağ asitlerinin mobilizasyonu ile kanda esterize olmayan yağ asitlerinin miktarı artar ve bunların bir bölümü enerji amacıyla kullanılırken, diğer bir kısmı karaciğerde kalarak burada keton cisimcikleri üretir. Keton cisimcikleri dokular tarafından enerji olarak, NEFA ise süt yağı oluşumunda kullanılır. Karaciğerde biriken NEFA ise okside olarak karbondioksite, BHBA'e ve asetoasetik asit adı verilen keton cisimciklerine dönüştürülür (Carrier vd., 2004; Goff, 2008; LeBlanc, 2010; Littledike vd., 1981; Oetzel, 2003; Oetzel, 2007).



Şekil 2.1. Aşırı miktarda bütirik asit içeren silajları yiyen ineklerde glukoz metabolizması ve keton cisimciklerinin oluşumu.

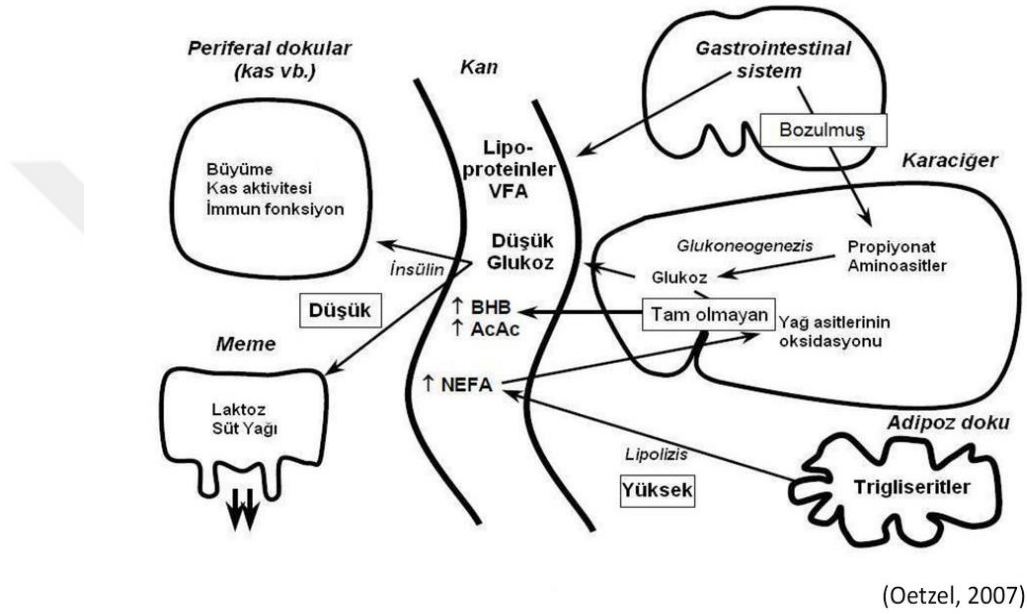
(Oetzel, 2007; Semacan vd., 2015)

Ketozis Hastalığında Sınıflandırma

Ketozis hastalığının gelişmesindeki yapıları bakılıp sınıflandırıldığında primer ketozis, sekonder ketozis, butirik asit ketozisi ve yetersiz beslenmeye bağlı ketozis olarak sınıflandırma yapılmaktadır. Son zamanlarda ise bu sınıflandırma yerine Tip-1 ketozis ve Tip-2 ketozis isimleri de kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada kullanılan tiplendirmenin de hastalık yapıcı nedenleri farklı olmasından dolayı önem arz etmektedir. Sağmal ineklerde bu tiplerin ikisinin beraber bulunmasıyla da hastalık şekillenebilmektedir (Herdt, 2000; Ingvarstsen, 2006; Oetzel, 2007; Radostits vd., 2006).

Tip-1 ketozis kendiliğinden, herhangi bir dış etki olmaksızın veya beslenmedeki eksiklikler sonucu ortaya çıkan ketozis olarak bilinmektedir. Doğum sonrası 3-6 haftalık dönemlerde ortaya çıkar ve klasik ketozisin görülme şeklidir. Tip-1 ketozis olarak isimlendirilmesindeki bir başka neden tip-1 diabetes mellitus hastalığına benzemesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki hastalığın oluşum mekanizmaları ve sebepleri değişiklik gösterse de kan insülin miktarlarındaki düşüklük benzerdir. Tip-1 diabetes mellitusda pankreas kökenli insülin yoğunluğu

düşükken, tip-1 ketozisinde ise glikoz sentezlenebilmesi için gerekli olan öncül moleküllerin (propiyonat ve aminoasitler) eksikliğine bağlı düşüklük görülmektedir. Tip-1 ketozisinde glikoz yapımı için kullanılan propiyonat ve amino asitlerden çok az miktarda glikoz sentezi olur. Bundan dolayı da keton cisimcikleri miktarı fazla, glikoz yoğunluğu ise düşük miktardadır. Tip-1 ketozis hastalığında tedavi genellikle başarılıdır. Hastalıktan korunmak içinde süt veriminin ilk dönemi içerisinde konsantre yem miktarını iyi ayarlamak gerekmektedir (Herdt, 2000; Oetzel, 2007).

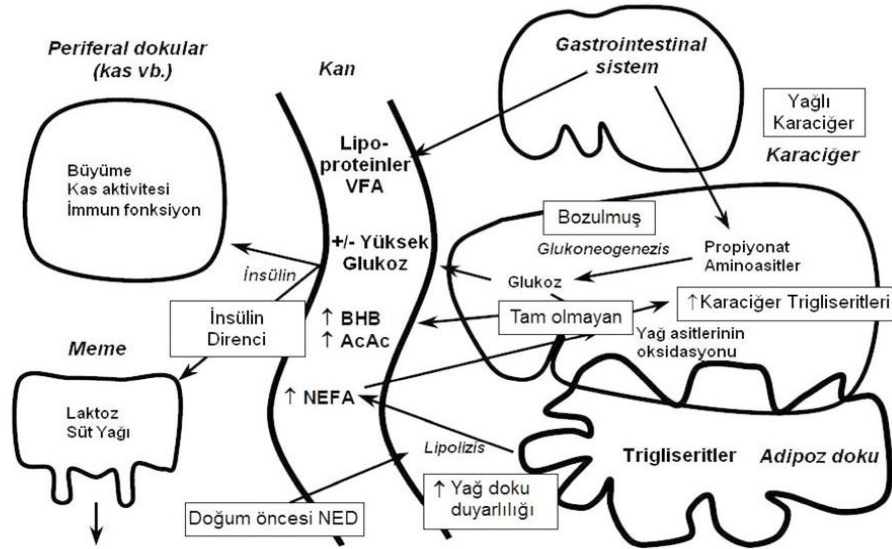


Şekil 2.2. Tip 1 ketozisinde glikoz metabolizması ve keton cisimciklerinin oluşumu.

(Oetzel, 2007; Semacan vd., 2015)

Tip-2 ketozis hastalığı, metabolik oluşum açısından tip-2 diabetes mellitus hastalığına benzediğinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Her iki hastalıkta da kan insülin ve glikoz yoğunlukları fazladır ve insüline karşı direnç vardır. İnsülin direnci özellikle süt veriminin en yüksek olduğu dönemde önemli derecede enerji eksikliğine sebep olmaktadır. Tip-2 ketozis, kuru dönem boyunca aşırı derecede kuru madde verilmiş ve yağlanan sığırlarda görülür. Bunun yanı sıra zayıf yapıli ineklerde de beslenme problemlerine bağlı olarak şekillenebilir. Aşırı kilolu olan ineklerin negatif enerji dengesine girmeleriyle depo yağlar hızlı bir şekilde mobilize olması sonucu karaciğerde yağ birikmesi, keton cisimlerinin artması ve iştahın deprese olduğu görülmektedir. Bu şekildeki aşırı yağlı ineklerin doğum sonrasında metabolik durumları kötüleşerek, ölüm oranının yükselmesine neden olabilmektedir. Düvelerde

aşırı kilo ve tip-2 ketozis oluşumu sonucunda eski sağlık durumlarına dönmeleri daha güçleşeceği gibi metritis, retensiyo sekundinarum ve güç doğum gelişme ihtimali yaşlı ineklere göre fazla olup, mortalite oranı da fazladır. Tip-2 ketoziste, tip-1 ketozise göre kan keton cisim yoğunluğu daha azdır ve tedaviye gelişen cevap daha düşüktür. Ayrıca karaciğer yağlanma oranı daha fazla ve karaciğerin glukojenik kapasitesi daha azdır. Karaciğerin yağlanması sonucunda glikojenik yapının bozulmasıyla hepatositlerdeki bağışıklık fonksiyonları etkilenerek immunsupresyon sonucu retensiyo sekundinarum, abomazum deplasmanı, pnömoni, metritis ve mastitis gibi savunma sistemine bağlı şekillenen hastalıkların ortaya çıkma riski de artmaktadır. Hastalığın önlenmesi amacıyla kuru dönem içerisinde hayvanların yağlandırılmaması ve gerekli bakım ve beslemenin iyi bir şekilde uygulanması gerekmektedir (Gerloff, 2000; Herdt, 2000; Oetzel, 2007).



Şekil 2.3. Tip 2 ketoziste glukoz metabolizması ve keton cisimciklerinin oluşumu.

(Oetzel, 2007; Semacan vd., 2015)

Ketozis Hastalığında Patogenez

İneklerin beslenmeleri sırasında almış oldukları besin maddeleri vücutta büyüme, üreme ve hayatta kalmak için kullanılmasının yanı sıra süt veriminin oluşumu için de kullanılır. Sığırların vücutlarında enerji dengesinin sağlanması insülin, glukagon ve diğer hormonların kontrolü altında olmaktadır. Kortikosteroid, katekolamin, leptin ve büyüme hormonunun kuru dönemin son zamanlarında ve süt veriminin ilk döneminde enerji metabolizması düzenlenmesinde önemli rolleri

vardır. Sığırlarda keton cisimcikleri, enerji metabolizmasının bir parçası olup, negatif enerji dengesi dönemine girildiğinde enerji sağlayan bir özellik göstermektedirler (Horst vd., 1997; Smith, 2009).

İneklerde rumen, karbonhidrat ve lipitlerin metabolize edildikleri başlıca yerdir. Karbonhidratların rumende fermantasyona uğramasıyla ilk olarak monosakkaritlere parçalanarak pirüvata, daha sonra ise uçucu yağ asitleri ve başta metan olmak üzere diğer gazların şekillenmesi için parçalanırlar. Oksijen bulunan ortamda pirüvat, asetil KoA'ya çevrildikten sonra krebs döngüsüne katılır. Uçucu yağ asitleri, ineğin gerekli olan enerji miktarının %80'ini karşılamaktadırlar. Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonunda elektron verici ajan olarak propiyonat üretiminde NAD oluşurken (kesif yemler), asetat üretiminde NADH (kaba yemler) meydana gelir. Bundan dolayı kaba yem beslemesi sonrasında asetat oranının fazlalaşmasıyla birlikte metanojenezin de fazlalaşması, enerji üretimi ve kullanımını azaltmaktadır. Uçucu yağ asitleri portal dolaşımına katılırlar (Sehested vd., 1999). Rumen mukozasından emilen butirat direk olarak β -hidroksi-bütirata (BHB) dönüşür ve sistemik dolaşıma katılır (Herd, 2005). Oluşan bu ketozis durumu patolojik değildir. Meme bezi tarafından da butiratın bir miktarı alınarak süt yağının sentezlenmesi için kullanılır. Rumende şekillenen propiyonat %70'i karaciğere, %30'u rumen duvarından emilip laktik aside dönüşerek sistemik dolaşıma katılır. Glukoneojenez yoluyla laktat ve propiyonat karaciğer ve böbreklerde glikoza dönüştürülebilir. Perifer dokularda da lipojenez için asetat karaciğerde bir değişikliğe uğramadan gönderilir ve sütte bulunan yağ asitlerinin sentezine katılır (Hood vd., 1972; Prior ve Scott, 1980). Nöroendokrin sistem tarafından hayvanın anabolik/katabolik durumuna göre yağ dokuda şekillenen lipojenez ve lipolizisin denetimi yapılmaktadır. Anabolik durumda insülin, lipoprotein lipazı aktif hale getirerek yağ asitleri ile gliserol ve trigliserit oluşumunu sağlamak amacıyla esterleşmesini gerçekleştirmiş olur. Lipojenez genel olarak adipoz dokuda olmaktadır. Glikoz sığırlarda direk yollardan lipojeneze girmeyip, asetattan trigliserit oluşumu sağlanabilmesi için NADPH₂'nin oluşturulmasında bulunur. Ayrıca adipoz dokudan IL-6, TNF- α , adinopektin ve leptin salgılanmaktadır (Brockman ve Laarveld, 1986; Hood vd., 1972; Lacetera vd., 2005; Smith, 2009). Katabolik durumda ise trigliseritlerin yağ asitleri ve gliserole hidrolize olurlar. Ortaya çıkan gliserol, glikoz yapımı için karaciğere gönderilir (Hayırlı vd., 2012). Karaciğerde enerji üretilmek

üzere ilk olarak yağ dokuda lipoliz gerçekleşir ve ortaya çıkan NEFA karaciğere gelerek orada mitokondride β -oksidasyona ve keton üretmek (BHB, asetoasetat, aseton) için tam olmayan β -oksidasyona uğrar. Adipoz dokuda gerçekleşen lipoliz ne kadar çok olursa o ölçüde karaciğerde birikecek NEFA miktarı da artar. Karaciğerde biriken trigliseritler ve kolesterol, fosfolipitler yoluyla atılırlar. Ancak bu süreç ruminantlarda yavaş işlemeden dolayı açlık ve negatif enerji dengesinde bulunan ineklerde trigliserit birikimi patolojik bir hal alır (Sato vd., 2004). Kan şeker miktarının düşmesiyle beraber ketonlar sistemik dolaşıma katılarak perifer dokular için enerji kaynağı olurlar (Adewuyi vd., 2005; Guo vd., 2008). Karaciğerde tikiyofaraz bulunmadığından oluşan keton maddelerini enerji kaynağı olarak kullanmaz. Karaciğerde lipoliz sonucu oluşan NEFA lardan asetil KoA şekillenmesiyle hepatik ketojenez fazlaşır. Böylece dokular tarafından tüketilen keton miktarı daha az, kan keton düzeyi ise yüksek olur. Sonrasında yüksek miktarda asetil KoA meydana çıkmasıyla NAD birikimleri biter ve NADH deposu ise artar. β -hidroksi bütirik asit ve asetoasetat normal şartlarda rumendeki uçucu yağ asitlerinden daha asidik bir formda bulunurlar. Dolaşım sisteminde keton maddelerinin proton kaybetmesi sonucu kan pH sınırın düşmesiyle metabolik asidozun indüklenmesini sağlar. Sonuçta tip-1 diabetes mellitustaki gibi ketanüri, dehidrasyon ve ketoasidoz şekillenmiş olur (Hayırlı vd., 2012).

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda kanda lipit ve keton miktarının artmasıyla bağışıklık sisteminin düşmesine, akut faz proteinlerden de TNF- α , amiloid A ve haptoglobulin gibi maddelerin artmasına neden olduğu görülmüştür (Ametaj vd., 2005; Uchida vd., 1993). Karaciğer yağlanmasıyla haptoglobulin miktarının artması yüksek plazma NEFA oluşumuna (Huzzey vd., 2011; Kaneene vd., 1997), hepatositlerde ise protein kinaz C aktivitesinin azalmasıyla beraber endojen protein fosforilasyonunun azalmasına (Yoshino vd., 1993) ve yeterli olmayan apolipoprotein sentezi ile düşük lesitin kolesterol asiltransferaz aktivitesine (Katoh, 2002) bağlanmıştır. Kan şekerinin düşmesi ve keton maddelerinin artmış olması polimorf mononükleer lökositlerin, oksidatif stresteki yapısını önler (Hoeben vd., 1997; Hoeben vd., 2000).

Ketozis Hastalığında Genel Klinik Bulgular

Klinik ketozis formunda genel olarak sindirim ve sinir sistemiyle ilgili klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Sindirim sisteminde oluşan belirtiler; iştahsızlık, rumen hareketlerinde yavaşlama, ruminasyon şekillenmemesi, dışkı yapımında azalma ve yapısının sertleşmesi, süt veriminde azalma, ilerleyen dönemde ise sallantılı yürüyüş, hızlı gelişen zayıflama görülür. Sinirsel belirtiler ise; bilinç dışı davranışlar, duvara ve yemliğe çıkma, saldırganlık, ayakları yere vurma, kendi etrafında dönme, yerinde duramama, ön ayaklarını çapraz bir şekle getirme, başını bir yere dayama isteği ve bazı durumlarda geçici körlük şekillenir. Bu semptomların haricinde boşa çiğneme, diş gıcırdatma, salivasyon ve yem niteliğinde olmayan maddeleri yediği görülür. Sinirsel belirtilerin artmasıyla hastanın zaptı raptı zorlaşır ve ilerleyen zamanla birlikte yerden kalkamayarak koma sonucu ölüm görülür (Akgül, 2014; Civelek, 2011; Çatık, 2015; Radostits vd., 2006; Sevinc ve Başoğlu, 2011, Oetzel, 2007).

Ketozisli ineklerde iştahsızlık, süt veriminde azalma, yem tüketiminde azalma, depresyon, konsantre yeme karşı isteksizlik, kaba yem tüketiminde artış, kondisyon kaybı, dışkıda kuruma, solunum havasında aseton kokusu, abomasum deplasmanı, mastitis, verim düşüklüğü, metritis ve infertilite gibi sekonder hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedir (Akgül, 2014; Civelek, 2011; Çatık, 2015; Radostits vd., 2006; Sevinc ve Başoğlu, 2011, Oetzel, 2007). Klinik ketozisli ineklerdeki tipik semptomlar; solunum havasında aseton kokusu varlığı, iştahsızlık, dışkılamanın azalması, kabızlık, sol paralumbar fossa bölgesinde boşluk, süt veriminde düşme, canlı ağırlık kaybı ve kısmı su kaybı görülmektedir (Andersson ve Emanuelson, 1985; Gustafsson vd., 1993; Rajala vd., 1999; Reist vd., 2003; Steen vd., 1996).

Subklinik ketozis vakaları, klinik ketozis vakalarına göre daha çok görülmekte ve genel olarak doğum sonrası 2-7. haftalarda ortaya çıkmaktadır. Daha önce ketozis hastalığı geçiren ineklerde ve vücut kondisyon skoru fazla olanlar da bir sonraki süt verimi döneminde hastalığın tekrar görülme olasılığı yükselmektedir. Uzun süren negatif enerji dengesi sonucunda subklinik ketozis ortaya çıkarak kan, idrar ve sütte yoğun miktarda keton cisimcikleri bulunur, fakat herhangi bir klinik

bulguya rastlanılmamaktadır. (Bobe vd., 2004; Herdt, 2000; Miller, 1998; Oetzel, 2003; Oetzel, 2007).

Ketozisli İneklerde Teşhis ve Laboratuvar Bulguları

Ketozis hastalığının tanısı klinik ve laboratuvar bulguları, kanda BHBA artışı ve idrarda ketonüriyi tespit eden stripler vasıtasıyla olmaktadır (Akgül, 2014; Civelek, 2011; Çatık, 2015; Radostits vd., 2006; Sevinc ve Başoğlu, 2011).

Klinik ketozisli ineklerdeki tipik semptomlar; solunum havasında aseton kokusu varlığı, iştahsızlık, dışkılamanın azalması, kabızlık, sol paralumbar fossa bölgesinde boşluk, süt veriminde düşme, canlı ağırlık kaybı ve kısmı su kaybı görülmesidir (Andersson ve Emanuelson, 1985; Gustafsson vd., 1993; Rajala vd., 1999; Reist vd., 2003; Steen vd., 1996). Solunum havasında bulunan aseton miktarı, plazma BHB ($r= 0.81$) ve süt asetoasetat + aseton ($r=0.70$) düzeyleri ile uyumluluk göstermektedir (Plym Forshell vd., 1991).

Hastalıkta genel olarak katabolik şeklin görüldüğü; glikoz, insülin leptin ve IGF-1 in düşük olması, NEFA, BHBA ve glukagon miktarının yüksek olması ile belirlenmektedir (Ballard vd., 1968; Sato vd., 1999; Vennhuizen vd., 1991). Trigliserit ve glikojen oranının yükselmesi karaciğer fonksiyonlarında azalma olduğunun göstergesidir (Drackley vd., 1992; Strang vd., 1998; Zhu vd., 2000). Karaciğerde meydana gelen değişikliklerin vücutta yapmış olduğu farklılaşmaları görmek amacıyla karaciğer, kan, süt ve idrar parametrelerine bakılmalıdır (Martin ve Sauvant, 2007; Peter vd., 2008).

Ketozisli İneklerde Sağaltım

Hastalığın tedavi süreci ineğin genel durumu ve hastalığın şiddetine bakılarak belirlenmelidir. Genel olarak tüm olgularda ilk olarak enerji eksikliği tamamlanmalı ve glukoplastik uygulamalar yapılmalıdır. Sonrasında antilipolitik, karaciğerden yağ sekresyonunu hızlandıran, kan dolaşımını uyaran ilaçlar, antioksidatif ve antiendotoksemik uygulamalar yapılmalıdır (Şahal vd., 2011).

Ketozis'in tedavisinde kan glikoz düzeyini yükseltmek ve karaciğeri takviye etmek için % 20' lik glikoz damar içi uygulanabilir. Sodyum propionat, propilen glikol ve kalsiyum propionat, rumende propionat sentezini arttırmak için verilir. Glikoneogenezi düzenlemek amacıyla kortikosteroid kas içi uygulanabilir. Ketozisli sığırlarda kan glikoz düzeyinin normal ve kortizol konsantrasyonunun düşük olduğu zaman ketozis tedavisinde glukokortikoid kullanılabileceği bildirilmiştir (Forslund ve ark). Ketozisli ineklerde sinirsel bulgu gösteren hastalarda klinik bulguları yatıştırmak ve rumende propionat sentezini arttırmak için kloral hidrat sulandırılıp rumen sondasıyla içirilebilir. Karaciğeri korumak amacıyla günde 5 gram methionin uygulanabilir. İneklerde enerji kaybını düşürmek için bir süre sağıım azaltılabilir (Blood ve Radostits, 1989; Fleming, 2009; Forslund vd., 2010).

Yağlı karaciğer hastalığından korunmak için hayvanların yem rasyonlarında yeteri kadar enerji ve lif bulunmalı, kuru dönemde bakılan hayvanların aşırı yağlanması önlenmeli, erken laktasyon döneminde kaliteli kuru ot rasyonda bulunmalı, genel bakım ve besleme koşulları düzeltilmeli ve stresten uzak tutulması gerekmektedir. Propilen glikol, gliserol, sodyum ya da kalsiyum propiyonat verilmeli, yem rasyonlarının içerisine antioksidatif maddeler katılmalıdır. Aşırı yağlı olan ineklere monensin verilebilmektedir (Bobe vd., 2004; Drackley, 1999; Geishauser vd., 2001; Oetzel, 2003).

NEFA ve Ketonlar

Vücuttaki enerji açığını kapatmak için sığırlar kendi vücut yağlarını kullanarak enerji elde etmeye çalışırlar. Erken laktasyon döneminde yağ dokusundan mobilize olan NEFA, kan dolaşımında çok miktarda bulunmasıyla çeşitli dokularda ve karaciğerde birikime uğrar (Ingvarsen, 2006; Oetzel, 2007). Periparturient dönemde yüksek miktarda NEFA oluşması, ineklerin laktasyon dönemine girmesindeki hazırlığın sonucudur (Drackley, 1999). Endokrin sistem yağ doku mobilizasyonunun kontrolünü sağlar. İnsülin düşüklüğü, yağ dokudan NEFA salınımını artırarak yağ asitlerinin karaciğerde fazla miktarda birikmesine neden olur. Süt veriminin ilk dönemlerinde karaciğere gelen kan miktarı kuru döneme göre fazlalaşır. Böylece karaciğerin emmiş olduğu NEFA oranı da artmış olur. Negatif enerji dengesinde bulunan bir inekte karaciğer, yağ metabolizması için anahtar bir

yapıya sahiptir. Karaciğerde üretilen trigliseridler, karaciğer dışına düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile taşınır. Karaciğerde aşırı miktarda yağ birikimi karaciğerin normal fonksiyonunu engelleyerek hiperketonemiye yol açar (Herdt, 2000).

Yapılan çalışmalarda doğum sonrası postpartum dönemde daha çok hastalığın görüldüğü NEFA düzeyinin 0.70 ile 1.0 mEq/L arasında değiştiği belirtilmiştir. Ketozisli ineklerde serum NEFA düzeyinin genellikle 0.7 mEq/L'nin üzerinde bulunmasına rağmen daha düşük düzeylerde de ketozis olabileceğini bildirmişlerdir (Chapinal vd., 2011; LeBlanc, 2010; Ospina vd., 2010b). Klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeylerinin sağlıklı ineklere göre daha yüksek çıktığını (Li vd., 2016), ketozisli ineklerde NEFA düzeylerinin sağlıklı ineklere göre arttığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Cao vd., 2017; Sun vd., 2015; Xia vd., 2012).

Ketozis hastalığı bulunan ineklerde katabolik yapının üstün olması sebebiyle serum insülin ve glikojen düzeyleri az, NEFA, BHB, serum glukagon ve trigliserit düzeyleri fazladır (Holtenius vd., 1993; Peter vd., 2008; Sakai vd., 1996). NEFA'nın değerlendirilmesi iki şekilde olmaktadır; adipoz dokunun lipolizisi sonucunda oluşan kanda NEFA'nın yükselmesi hepatik lipidozun, NEFA'nın tam okside olamamasına bağlı artan kan BHBA ise karaciğerde ketojenizin belirleyicisi olmaktadır. Ketozisin değerlendirilmesi amacıyla kan BHBA düzeyine bakılması gereken en iyi zaman doğum sonrası 2-3. haftalar içerisinde olmalıdır (Leblanc, 2010; Oetzel, 2004; Ospina vd., 2010a). Kan serum BHBA miktarının kuru dönemde bulunan ineklerde 0.6 mmol/l, laktasyonda olanlarda ise 1 mmol/l 'nin altında bir seviyede olması istenir (Kennerman, 2011). BHB düzeyi yükselmiş olan silaj ve ketojenik yemlerin ineklere verilmesi sonrasında da alimenter ketozis şekillenerek plazma BHBA düzeyinde artış görülmektedir (Littledike vd., 1981; Mulligan vd., 2006; Tveit vd., 1992).

Ketoziste tanı amaçlı olarak kandaki glikoz için eşik değer <55 mg/dl (Whitaker vd., 1993), BHB değeri ise >1200-1400 µmol/l'dir (Duffield vd., 1998; Sakha vd., 2007). Yapılan bir başka çalışmada ise ketozis tanısı için plazma NEFA miktarının (eşik sınır> 0.26 mmol/l) plazma glikoz miktarından (eşik sınır <2.26 mmol/l) daha iyi bir belirteç olduğu ve plazma NEFA miktarının sensitivite oranı %83, spesifitesi %82, plazma glikoz düzeyinin ise sensitivitesi %44, spesifitesi ise

%78 olduğu bildirilmiştir (Asl vd., 2011). Süt veriminin ilk haftasında plazma NEFA miktarı ≥ 1.0 mmol/l olan ineklerin ketozis olma ihtimali 6.3 kat, plazma BHB miktarı ise ≥ 1200 μ mol/l olan ineklerde ise 4.7 kat artmıştır (Seifi vd., 2011).

İdrar ve Sütte Bulunan Ketonlar

Klinik ketozis oluşması durumunda idrar ve sütte keton miktarı artar (Hamann ve Kromker, 1997; Larsen ve Nielsen, 2005; Mulligan vd., 2006). İdrarda bulunan keton miktarı, süt keton miktarı ile karşılaştırıldığında her zaman yüksek ve değişken bir miktarda bulunur. Klinik ketozisin teşhisinde süt keton miktarı, subklinik ketoziste ise idrar keton miktarına bakılması tercih edilir (Dirksen ve Breitner, 1993; Herdt, 2005). Kan plazma BHBA miktarı ölçü olarak alındığında idrar keton testinin sensitivitesi %100 ve spesifitesi <%67 olduğu, süt keton testinin sensitivitesi %90 ve spesifitesi %96 olduğu bildirilmiştir (Nielen vd., 1994).

Normal sütte aseton miktarı 0.2 mmol/l'dir. Aseton düzeyinin <0.7 mmol/l olması ineğin sağlıklı, 0.7-1.4 mmol/l subklinik ketozis, >1.4 mmol/l olması ise klinik ketozis olduğunun belirtisidir (Kirst, 2008; Mottram vd., 2002). Sürü sağlık programlarında bakılan sütteki aseton miktarı, subklinik ketozis hastalığının tanısı ve enerji denge durumunu gösteren bir parametredir (Clark vd., 2005; Mottram vd., 2002; Reist vd., 2002).

Sütte bulunan aseton düzeyi, süt yağı ve üre azotu miktarı ile olumlu, süt laktoz ve protein miktarı ile olumsuz bir yapıdadır (Miettinen, 1994). Obez ineklerde sütte aseton miktarının artmasıyla istenilen süt verimi alınamamıştır (Miettinen ve Setälä, 1993). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada ise süt aseton miktarındaki her 0.01 mmol artışın gerçekleşmesiyle tohumlama zamanında 1 günlük gecikmeye sebep olduğu görülmüştür. Yine süt asetoasetat miktarında da artış görülmesiyle reproduktif problemlerin meydana geldiği görülmüştür (Halse ve Tveit, 1994; Wenninger ve Distl, 1994).

Karaciğer Enzimleri

Karaciğer hepatositlerinde birikmiş olan trigliseritler, sitoplazmaya ve mitokondriye basınç yapması sonucunda karaciğer fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır (Johannsen vd., 1992; Stengarde vd., 2008). Karaciğer fonksiyon testleri üzerine yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlar uyumluluk göstermemektedir (Grummer, 2005; Saleh, 2004). Ketozis oluşan ineklerde karaciğer fonksiyon testlerinden AST, OCT, CK, GGT, GDH, alkalin fosfataz, sorbitol dehidrojenaz, total bilirubin, NEFA: kolesterol oranında fazlalaşma olduğu, ancak total safra asidi miktarında herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Kalaitzakis vd., 2006; Sevinc vd., 2001). Bununla beraber ketozis hastalığının başka hastalıklarla beraber seyrettiği durumlarda safra asidi miktarında yükselme olduğu bildirilmiştir (Rehage vd., 1999). Başka yapılan bir çalışmada da AST, ALT ve GGT seviyelerinde bir değişiklik görülmemiştir (Sevinç vd., 1998).

Yapılan bir çalışmada birden çok karaciğer fonksiyon parametrelerine bakıldıktan sonra OCT ve AST düzeyleri ile total bilirubin miktarının hepatik trigliserit ile yakın ilişkili parametreler olduğu anlaşılmıştır (Kalaitzakis vd., 2007). AST, karaciğer enzimleri arasında ketozisin teşhisinde kan glikoz miktarı ile olumsuz, kan NEFA ve BHB düzeyleri ile olumlu bir yapı göstermesinden dolayı en güvenilir parametreler arasında yer almaktadır (Gonzalez vd., 2011; Gueorguieva ve Gueorguieva, 1995). Bununla beraber ketozisin tanımlanması amacıyla AST aktivitesi, bilirübine göre %83 sensitivite, %62 spesifiteye sahiptir (Cebra vd., 1997).

Hayvanlarda karaciğer hastalıkları, subklinik ketozis, klinik ketozis, hepatobiliyer hastalıklar, akut ve kronik hepatitis, karaciğer hasarları, hepatik lipidozis, safra kanalı ve kesesi hastalıkları, kas dokusu hasarlarında AST enzim düzeylerinde artış olabileceğini bildirmişlerdir (Civelek, 2011; Sevinç vd., 1999; Steen, 2001; Zhanga vd., 2018). Karaciğerde yağlanma sonucu AST düzeyinin yükseldiğini (Bogin vd., 1988; Cebra vd., 1997), karaciğer hasarlarında AST ve GGT seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Civelek, 2011; Sevinç vd., 1999; Steen, 2001). Klinik ketozisli ineklerde AST, GGT, ALP, ALT düzeylerinin yüksek çıktığını (Zhanga vd., 2018), subklinik ketozis ve klinik ketozisli ineklerde AST

enzim düzeyinin arttığını (Li vd., 2016), ketozisli ineklerde AST değerlerinin sağlıklı gruba göre yükseldiğini bildirmişlerdir (Cao vd., 2017).

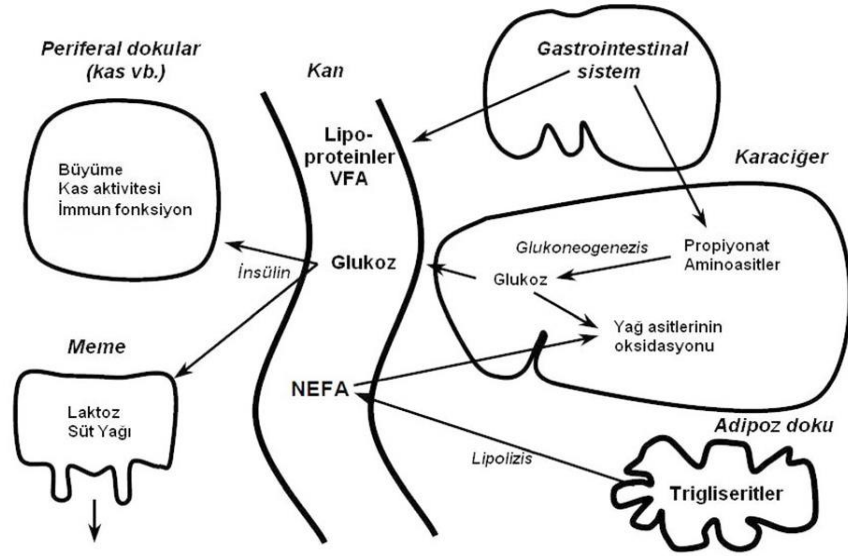
Total Protein

Proteinler vücutta yapı taşı olarak kullanılır, birçok fizyolojik mekanizmada önemli görevlerde rol oynar, çeşitli enzimlerin ve hormonların yapısına katılması nedeniyle vücutta önemli görevlerde bulunur (Kennerman, 2011; Turgut, 2000; Quiroz-Rocha vd., 2009). Hayvanlarda karaciğerde hasar sonucunda albümin seviyesinin azaldığını (West, 1990), ineklerde karaciğer yağlanması total protein düzeyinin düştüğünü (Radostits vd., 2006; Turgut, 2000), ketozisli ineklerde serum albümin düzeyinin vücut rezervlerinin kullanılması sonucunda azaldığını bildirmişlerdir (Austin ve Wilde, 1985). Doğum sonrası dönemdeki ineklerde üre düzeyinin azaldığını bu dönemdeki yağ infiltrasyonu sebebiyle protein anabolizmasındaki azalmaya bağlı olabileceğini, ketozisli ineklerde total protein düzeyinin düşük çıkmasını karaciğerde meydana gelebilecek hasara ve protein anabolizmasındaki düşüşe bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Elitok vd., 2006). Klinik ketozisli ve subklinik ketozisli ineklerde albumin ve BUN değerlerinin normal çıktığını (Akgül vd., 2018), subklinik ve klinik ketozisli ineklerde albumin düzeylerinin normal çıktığını tespit etmişlerdir (Akgül vd., 2018). Sağlıklı ineklere göre subklinik ve klinik ketozisli ineklerde total protein değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Subklinik ketozis ve klinik ketozisli ineklerde total protein düzeyleri sağlıklı gruba göre önemli çıkmamıştır (Li vd., 2016).

Glikoz

Glikoz sığırlarda et ve süt verimi, yaşama payı için önemli bir enerji kaynağıdır. Glikoz eksikliği sığırlarda negatif enerji dengesinin ortaya çıkmasına neden olur (Reynolds vd., 2003). Bununla beraber ruminantlar için yaşama payı ve süt sentezinin gerçekleşmesi amacıyla önemlidir. Gebe ineklerde gebeliğin sonlarında fetüsteki hızlı büyüme, meme bezlerinin olgunlaşması ve laktoz sentezlenmesi için glikoza gereksinimi artırmaktadır (Reynolds vd., 2003; Lean vd.,

1992). Primer ketozis de kandaki glikoz düzeyinin düşmesi, vücuttaki yağların mobilizasyonuna neden olur. Negatif enerji dengesine karşı yüksek süt verimli inekler öncelikle glikoz, daha sonra NEFA ve keton cisimcikleriyle enerji dengesini düzenlemeye çalışırlar (Reynolds vd., 2003; Lean vd., 1992; Turgut, 2000). İneklerde erken laktasyon döneminde insülin üretimi azaldığından dolayı yağ ve kas dokusunda glikozdan yararlanma azalır, glikoz üretimi için alternatif enerji kaynaklarına ihtiyaç duyar, öncelikli olarak vücut yağları mobilize olur ve bunun sonucunda NEFA düzeyi yükselir (Drackley, 1999). Kan glikozu gün içerisinde birçok çevresel ve hormonal nedenlere bağlı olarak dalgalanma gösterdiği için ketozis tanısında yalnız başına güvenilir bir parametre değildir. Postpartum dönemindeki ineklerde kan glikoz düzeyinin düşük olması negatif enerji dengesi ya da ketozis olasılığını göstermektedir (Le Blanc, 2010). İneklerde klinik ketozis hastalığının teşhis edilmesinde glikoz düzeyi belirlenmesinin önemli olduğunu bildirmişlerdir (Kelly, 1977). Büyükbaş hayvanlarda karbonhidratlar rumendeki bakteriler tarafından kullanıldığı için glikozun çoğu karaciğerde sentezlenir, primer ketozis ve karaciğer yağlanması olan ineklerde hipoglisemi meydana gelir (Turgut, 2000). Ketozisli hayvanlarda BHBA düzeyinin arttığı dönemde glikoz seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Andre vd., 1987). İneklerde doğum sonrası ketozisin teşhisinde glikoz seviyesinin BHBA seviyesine göre daha az önemli olduğunu bildirmişlerdir (Herdt vd., 1981). Ketozis ve karaciğer yağlanması bulunan hayvanlarda glikoz seviyesi azalır (Gilbert vd., 1998; Katoh, 2002; LeBlanc, 2010). Hem subklinik ketozis hem de klinik ketozisli ineklerde glikoz düzeyleri sağlıklı ineklere göre düşük çıkmıştır (Li vd., 2016). Klinik ketozis grubuyla sağlıklı grup arasında glikoz düzeylerinde önemli bir farkın çıkmadığı tespit edilmiştir (Akgül vd., 2018). Subklinik ketozis ve sağlıklı ineklerde serum glikoz düzeyleri arasında önemli bir farkın gözlenmediğini bildirmişlerdir (Çatık, 2015).



Şekil 2.4. Normal glikoz metabolizması.

(Oetzel, 2007; Semacan vd., 2015)

BHBA

Keton cisimcikleri yağ oksidasyonunun ara ürünleridir, BHBA düzeyi daha stabil olmasından dolayı asetoasetat ve asetona göre daha çok tercih edilir, BHBA ketozis tanısında çok önemli bir standarttır (Duffield, 2000; Herdth, 2000; Ospina vd., 2010). Klinik ketozis oluşması durumunda idrar ve sütte keton miktarı artar (Haman ve Kromker, 1997; Larsen ve Nielsen, 2004; Mulligan vd., 2006). İdrarda bulunan keton miktarı, süt keton miktarı ile karşılaştırıldığında her zaman yüksek ve değişken bir miktarda bulunur. Klinik ketozisin teşhisinde süt keton miktarı, subklinik ketozis de ise idrar keton miktarına bakılması tercih edilir (Dirksen ve Breitner, 1993; Herdt, 2005). Kan plazma BHB miktarı ölçü olarak alındığında idrar keton testinin sensitivitesi %100 ve spesifitesi <math>< 67\%</math> olduğu, süt keton testinin sensitivitesi %90 ve spesifitesi %96 olduğu bildirilmiştir (Nielen vd., 1994). Walsh vd. (2007) bir araştırmada BHBA düzeyi $1 \leq 1.4$ mmol/L arasını subklinik ketozis şeklinde değerlendirmiş, (Duffield, 2000) ise $1.2 \leq 1.4$ mmol/L arasında kabul etmiştir. Klinik ketozisli hayvanların BHBA düzeyini $1.4 \leq$ mmol/L aldığını, ketozisli gruplar oluşturulurken BHBA düzeyi, klinik bulgular ve idrarda ketonüri bulunup bulunmamasına göre grupları oluşturduğunu bildirmişlerdir (Akgül, 2014). Klinik ketozisli ineklerde BHBA düzeyi subklinik ketozis ve sağlıklı ineklerle

karşılaştırıldığında, klinik ketozisli ineklerin BHBA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Subklinik ketozisli ineklerin BHBA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek çıkmıştır (Akgül, 2014). Sağlıklı ineklere göre klinik ketozisli ve subklinik ketozisli ineklerde BHBA değerleri karşılaştırıldığında arttığı, klinik ketozisli ineklerde BHBA düzeylerinin sağlıklı ve subklinik ketozisli ineklere göre daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklı gruba göre arttığı belirlenmiştir (Sun vd., 2015; Xia vd., 2012). Hem subklinik ketozis hem de klinik ketoziste BHBA düzeyleri sağlıklı ineklere göre artmıştır (Li vd., 2016). Ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklı gruba göre yükseldiğini (Cao vd., 2017), ketozisli ineklerde BHBA düzeylerinin sağlıklı gruba göre arttığını (Zhang vd., 2012), ketozisli ineklerde BHBA seviyelerinin sağlıklı gruba göre yükseldiğini (El Deep vd., 2017), sağlıklı gruba göre BHBA düzeylerinin hem tip 1 ketozisli hem de tip 2 ketozisli ineklerde arttığını bildirmişlerdir (Shen vd., 2020).

Trigliserit

Trigliseritler gastrointestinal sistemde rasyonla alınan yağların sindirilmesiyle ve karaciğerde diğer yağlardan sentezlenmektedir. Trigliceritler kanda VLDL'lere bağlanarak dolaşırlar. Sığırlarda şiddetli karaciğer yağlanmasında lipoprotein (VLDL) oluşumu ve yağların mobilizasyonu bozulduğu için trigliserit düzeyi düşmektedir (Katoh, 2002; Turgut, 2000). Negatif enerji dengesindeki sığırlarda kan dolaşımında serbest yağ asitleri artar ve karaciğerde trigliserit düzeyinin artmasına neden olur. Trigliceritlerin bir kısmı karaciğerde depolanırken bir kısmı da VLDL'lere bağlanarak taşınır. Karaciğerde trigliserit sentezi VLDL sentezinden daha çoksa biriken trigliseritler karaciğer yağlanmasına yol açar (Kennerman, 2011). Karaciğer yağlanması sonucunda ketozis ve abomasum deplasmanı görülebilir. Bundan dolayı ketozis hastalığında genellikle trigliserit düzeyi azalır (Katoh, 2002; Kennerman, 2011; Quiroz-Rocha vd., 2009). Doğumdan sonra ilk 1 haftada trigliserit düzeyinin önemli düzeyde düşük olduğunu, postpartum birinci haftadan sonra trigliserit düzeyinin yükseldiğini bildirilmiştir (Kessler vd., 2014). Klinik ve subklinik ketozis gruplarındaki ineklerde genellikle laktasyonun birinci haftasından daha ileriki dönemlerde serum trigliserit ortalamalarının yüksek çıkabileceği belirtilmiştir (Turgut, 2000). Ketozisli ineklerde trigliserit düzeyini sağlıklı ineklere

göre yüksek bulmuşlardır (Simonov ve Vlizlo, 2015). Sağlıklı ineklere göre subklinik ve klinik ketozisli ineklerde trigliserit değerlerinin normal sınırlar içerisinde çıktığını gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Trigliserit düzeyleri hem subklinik hem de klinik ketozisli ineklerde sağlıklı gruba göre önemli çıkmamıştır (Li vd., 2016).

Kolesterol

Kolesterol, kronik karaciğer yetmezlikleri, siroz, diabetes mellitus, kuru madde tüketiminin aşırı miktarda azaldığı durumlar, karaciğer yağlanması, hepatositlerle ilişkili patolojinin şekillendiği hastalıklarda serum kolesterol düzeyinin düştüğü, kolestazis durumlarında ise safra yolu ile atılmadığından yükseldiği görülür (Nakagava ve Katoh, 1998; Quiroz-Rocha vd., 2009; Turgut, 2000). Stres ve sürekli kortikosteroid uygulanan hayvanlarda serum kolesterol düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Quiroz-Rocha vd., 2009; Turgut, 2000). Ketozisli ineklerde total kolesterol düzeyini sağlıklı ineklere göre yüksek bulmuşlardır (Simonov ve Vlizlo, 2015). Negatif enerji dengesi gelişen sığırlarda karaciğer yağlanmasına bağlı olarak kolesterol düzeyi düşmesi beklenirken subklinik ketozis grubunda normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durumun subklinik ketozis sırasında artan metabolik stres ve kortizol ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Nakagava ve Katoh, 1998; Quiroz-Rocha vd., 2009; Turgut, 2000). İneklerde yapılan çalışmada kolesterol düzeyinin tüm gruplarda normal referans aralıklarında olmasıyla birlikte subklinik ketozisli ineklerde kontrol grubuna göre kolesterol düzeyi artarken klinik ketozisli ineklerde önemli çıkmadığını, klinik ketozisli ineklerde kolesterol düzeylerini subklinik ketozis grubuna göre düşük çıktığını bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Klinik ketozisli hayvanlarda sağlıklı gruba göre serum kolesterol düzeyinin düştüğünü belirtmişlerdir (Nakagava ve Katoh, 1998). Total kolesterol düzeyleri hem subklinik ketozis hem de klinik ketozisli ineklerde sağlıklı gruba göre azaldığı bildirilmiştir (Li vd., 2016).

Tümör Nekrosis Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), tümör ve normal hücrelerde, bakteriler, virüsler, parazitler, sitokinler olmak üzere çok çeşitli stimuluslarla üretilirler. Farklı

hücre ve dokularda biyolojik aktiviteye sahiptir. Kaşeksi ve neoplastik doku yıkımlanması olmak üzere tümöre bağlı sistemik ve lokal etkilerden sorumludur (Çömez, 2006). İneklerde doğum öncesi dönemde kuru madde tüketimini olumsuz yönde etkileyen rumende gram negatif bakteriler tarafından salgılanan endotoksinler ortaya çıkar. TNF- α , IL-1, IL-6 gibi stokinleri uyararak hayvanlarda kuru madde tüketilmesini azaltır. Gebe ineklerde doğuma üç hafta kala anne karnındaki fetüsün gelişimi için besin maddesi gereksinimi artar. Kuru maddenin azalmasına bağlı olarak da bu süreçte gelişen fetüsün rumen hacmini daraltması ve plasentadan salgılanan IL-8 ve IL-1 β da sorumlu olmaktadır. Bunun sonucunda TNF- α , SAA1 ve haptoglobulin salınımının karaciğerde artmasıyla gıda alımının düzenini sağlayan nörofizyolojik mekanizmayı olumsuz etkilemektedir. Ortaya çıkan bu sitokinler, lipolizis gelişmesi sonucu NEFA ve BHBA yükselmesine sebep olabilmektedir (Goff ve Horst 1997; Ingvarsten, 2006; Lacetera vd., 2005; Sevinç ve Başoğlu, 2011).

Laktasyon döneminde bulunan ineklerde proinflamatuvar sitokinler, normal seyrinde olan metabolik dengeyi bozarak, karaciğerde akut faz cevap, kas dokusunda zayıflama ve karaciğer yağlanmasında artışa neden olmaktadır. Bununla birlikte proinflamatuvar sitokinler; fibrinojen, globülinler, haptoglobulin, seruloplasmin, serum amyloid A, c reaktif protein, kalsitonin-gen ilişkili peptid ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein sentezini artırırken, plazmadaki kolesterol, albumin, retinol bağlayan protein ve apolipoproteinlerin sentezi azaltmaktadırlar. Ayrıca proinflamatuvar stokinler (TNF- α ve IL-1) ve lipopolisakkaritlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan makrofajlar, merkezi sinir sistemini etkileyerek ateşli reaksiyonlara neden olarak, mastitis hastalığının sistemik semptomları olan ateş, durgunluk, iştah kaybı görülebileceği gibi katabolik değişiklikler, protein ve mineral metabolizmasındaki farklılaşmalarda anahtar role sahiptir. Oluşan bu değişimlerle beraber hayvanın genel sağlık ve verim durumunda negatif yönde farklılıklar gelişecektir (Ametaj, 2005; Carrier vd., 2004).

Asetilkolinesteraz

Kolinesteraz memelilerde 2 farklı formda bulunur, bunlar asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazdır. Asetilkolinesteraz karaciğerde üretilir, karaciğer hastalıkları ve karaciğer dejenerasyonlarında kanda seviyesi azalmaktadır (Stojevic vd., 2005).

Psödokolinesteraz çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve serumda bulunur, fizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (Kaplay, 1976). İnsanlarda psödokolinesterazın insülin direnci, serum lipid profili ve obezite ile direkt ilişkili olduğu belirlenmiştir (Iwasaki vd., 2007). İnsanlarda karaciğer hastalıklarında serum psödokolinesteraz düzeyinin düştüğü, iyileşme sürecinde karaciğer psödokolinesterazın yükseldiği tespit edilmiş, düşük psödokolinesteraz seviyelerinin sebebini ise karaciğer fonksiyonlarının azalmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Ogunkeye ve Roluga, 2006). Diabetik ketoasidozis vücutta oksidatif strese neden olur. Diabetik ketoasidozis olan insanlarda ise serum psödokolinesteraz düzeylerinin düşük çıktığı belirtilmiştir (Omu vd., 2010). Obez köpeklerde yapılan çalışmalar sonucunda psödokolinesteraz, HDL ve LDL arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Şiddetli lipid mobilizasyonunda karaciğer tepki olarak daha yüksek dozda psödokolinesteraz salgıladığı ortaya konmuştur (Cuauianu vd., 2002). Sığır, keçi, koyun ve deve plazmalarında üç farklı çeşit kolinesteraz ölçüldüğünde en yüksek kolinesteraz düzeyinin keçilerde, en düşük ise develerde olduğu bildirilmiştir. (Qarawi ve Ali, 2003). Klinik ketozisli ineklerde asetilkolinesteraz düzeylerini kontrol grubuna göre düşük çıktığını (Simonov ve Vlizlo, 2015), ketozisli ineklerde yapılan çalışmada kolinesteraz seviyelerinin sağlıklı gruba göre azaldığını bildirmişler (Sun vd., 2015). Xia vd., (2012) ve klinik ketozisli ineklerde kolinesteraz düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını tespit etmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın yapılması amacıyla Balıkesir ili, Bigadiç ilçesinde bulunan 70 başlık süt sığırı işletmesinde laktasyonun ilk 4 haftasında bulunan 3-7 yaş aralığındaki 10 adet klinik ketozis hastalığı teşhis edilen ve 10 adet sağlıklı ineğin kontrol grubuna alınmasıyla toplam 20 adet holstein ırkı süt ineği araştırma grubuna dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki hayvanların tamamı işletmenin erken laktasyon grubunda aynı besleme, bakım ve çevre şartlarında barındırıldılar. Hayvanların sağlıklı ve hasta grupları, yaş ortalamaları birbirine yakın olan ve doğum sonrası 1-4 hafta arasında bulunan inekler çalışmaya alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen ketozisli ve sağlıklı ineklerin klinik muayeneleri ayrıntılı şekilde yapılmıştır. İşletmede erken laktasyon döneminde karşılaşılan süt humması, mastitis, abomasum deplasmanı, metritis, RPT ve retensiyon sekondinarum veya benzeri hastalıkları bulunan ineklerde sekonder ketozis gelişebileceği ihtimaline karşı hasta olan inekler çalışmaya alınmadı. Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2021/8-5).

Tablo 3.1. Çalışma yapılan işletmede erken laktasyon grubunda hayvan başına kullanılan rasyon

Mısır silajı	10 kg
Kuru yonca	4 kg
Konsantre yem	7 kg
Buğday samanı	2 kg

3.2. Ketozisli İneklerin Belirlenmesi

İşletmede doğumdan sonraki ilk 4 haftada vücut kondisyon skoru 0.5 den daha fazla düşen ineklerin süt verimleri ölçüldü ve takibe alındı. İneklerde doğumu takiben süt veriminde ani azalma ve iştahsızlık görülenlerin klinik muayeneleri yapıldıktan sonra idrar stripleriyle ketonüri kontrolü yapıldı ve daha sonra kan alınıp BHBA düzeyleri ölçüldü. BHBA düzeyi 1.5 mmol/L'den daha yüksek ve idrarda pozitif ketonüri olan inekler ketozisli hasta kabul edilerek çalışmaya alındı.

3.3. Sağlıklı İneklerin Belirlenmesi

İşletmede yem tüketimi ve süt verimi iyi olan, vücut kondisyon skoru 0.5 ten fazla düşmeyen, genel klinik muayenelerde hastalığı olmayan sağlıklı inekler çalışmaya alındı. Klinik muayeneleri yapıldıktan sonra ineklerde BHBA değerleri ölçüldü; 1.0 mmol/L'nin altında çıkan inekler sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi.

3.4. Kan Alım Zamanları ve Numunelerin Saklanması

Hayvanların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra sabah yemleme yapılmadan önce NEFA analizi ve yemlemeden 4 saat sonra BHBA analizi için steril, tek kullanımlık iğnelerle vena jugularisten 10 ml'lik vakumlu tüplere kan alındı. Kan numuneleri bir süre bekletildikten sonra 5000 devir/dakika hızda 5 dakika santrifüj yapıldı ve serumlar çıkartıldı. Elde edilen her bir serumdan üç örnek alınıp ependorf tüplere konuldu ve -20 °C de analiz yapılacak zamana kadar muhafaza edildi.

3.5. Biyokimyasal Parametreler

Serum örnekleri biyokimyasal analizler için özel bir laboratuvarında otomatik analiz cihazı Randox ile ölçüldü. Analiz sonucunda Tablo 4.1 ve 4.2'deki serum biyokimyasal parametreler elde edilmiştir.

3.6. Serum Biyokimyasal Testleri

TNF- α , ACHE düzeyleri (TNF- α , ACHE SunRed ELISA Kit kat. No: E90440, Eastbiopharm, China) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür.

Biyokimyasal çalışmalar Randox marka Daytona modeli cihaz (United Kingdom) ile tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında Randox marka kitler kullanılmıştır ve bu parametreler içerisinde BHBA, AST, Total Kolesterol, Glikoz, NEFA, Total Protein, Trigliserid yer almaktadır. Bu parametrelerden BHBA (Kat. No: RB1007) enzimatik kinetik metod yöntemiyle, AST (Kat. No: AS3804) UV metod yöntemiyle, Total kolesterol (Kat No: CH3810) enzimatik endpoint metod yöntemiyle, Glikoz (Kat. No: GL 3815) ve NEFA (Kat. No: FA115) kolorimetrik metod yöntemiyle, Total Protein (Kat. No: TP38669) Biuret Reagent endpoint yöntemiyle, Trigliserid (Kat. No: TR3823) lipase/GPO-PAP metod yöntemiyle tespit edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki serum biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki, istatistik analizler Windows SPSS 20 programı kullanılarak, t testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Ketozisli İneklerin Bulguları

Çalışmaya alınan klinik ketozisli hayvanların beden sıcaklığı, kalp frekansı, solunum sayıları ortalama değerlerde olduğu belirlendi. Ketozisli ineklerde iştahsızlık, süt veriminde azalma, depresyon, konstipasyon, dış gıcırdatma, sert dışkı yapısı, konsantre yeme karşı isteksizlik, yem tüketiminde azalma, bazı ineklerde solunum havasında aseton kokusu ve kondisyon kaybı gözlenmiştir.

4.2. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan ketozisli ve sağlıklı ineklerden elde edilen kan serum örnekleri üzerinde yapılan serum biyokimyasal analizleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

Araştırmada serum örneklerinde yapılan analizler sonucunda ketozisli ineklerde TNF- α ve ACHE düzeyleri sağlıklı ineklere göre önemli çıkmadığı tespit edildi.

Tablo 4.1. Ketozisli ve sağlıklı ineklerde ACHE, TNF- α değerleri.

Parametreler	Sağlıklı İnekler(n=10)	Ketozisli İnekler (n=10)	P Değeri
TNF- α $\mu\text{g/ml}$	31.50 \pm 17.47	33.76 \pm 12.58	NS
ACHE ng/ml	6.33 \pm 5.73	7.06 \pm 3.67	NS

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, NS- Not Significant

Çalışmada serum örneklerinden yapılan analizler sonucunda ketozisli ineklerde BHBA düzeylerinin sağlıklı ineklere göre yüksek çıktığı tespit edilmiştir (P<0.001). Araştırmada ketozisli ineklerde serum glikoz düzeyi düşük çıkmasına rağmen kontrol grubuna göre önemli çıkmamıştır. Çalışmada ketozisli ineklerde serum AST düzeyleri kontrol grubundaki ineklere göre yüksek çıktığı belirlenmiştir (P<0.05). Araştırmada ketozis grubundaki ineklerde serum kolesterol düzeyinin sağlıklı ineklere göre daha düşük çıktığı tespit edildi (P<0.01). Çalışmada sağlıklı ve ketozisli gruplar arasındaki serumlarda NEFA ve trigliserit düzeylerinde önemli bir farkın olmadığı görüldü.

Tablo 4.2. Ketozisli ve sağlıklı ineklerde biyokimyasal parametreler.

Parametreler	Sağlıklı İnekler (n=10)	Ketozisli İnekler (n=10)	P Değeri
BHBA mmol/L	0.77±0.41	2.54±0.61	P<0.001
Glikoz mg/dL	35.3±11.61	28.20±11.42	NS
Kolesterol mg/dL	61.80±13.51	44.80±8.57	P<0.01
Trigliserit mg/dL	12.10±7.63	11.50±5.21	NS
NEFA mmol/L	0.98±0.78	0.88±0.25	NS
Total protein g/dL	6.87±0.50	5.68±0.75	P<0.001
AST U/L	109.70±8.87	167.20±72.34	P<0.05

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, NS- Not Significant

5. TARTIŞMA

Ketozis hastalığı, yüksek süt verimi olan ineklerde kan glikoz düzeyinin düşmesi, karaciğer glikojen ve glikoz rezervlerinin azalması, karaciğerde yağ dejenerasyonun artması, uçucu yağ asit ve karbonhidrat metabolizmasının bozulması ve keton cisimciklerinin artışıyla karakterize ülkemizde çok görülen bir metabolizma hastalığıdır (Akgül, 2014; Civelek, 2011; Çatık, 2015; Sevinc ve Başoğlu, 2011; Turgut, 2000).

Süt ineklerinde doğum öncesi ve sonrası metabolik, hormonal, beslenmeyle ilgili çok önemli değişiklikler meydana gelir. Doğumdan önce ve doğumdan sonraki dört hafta geçiş dönemi için önemli olup bu süreçte metabolik ve hormonlarda değişiklikler meydana gelmesiyle, yeme karşı isteksizlik ve yem tüketiminin azaldığı görülür. Bununla beraber geçiş dönemi ve doğum sonrası ineklerde farklı şekilde negatif enerji dengesi meydana gelir. Hayvanlarda beslemenin yetersiz olduğu durumlarda negatif enerji dengesi artar ve bunun sonucunda subklinik ketozis ya da klinik ketozis bulguları görülür (Goff ve Horst, 1997). İneklerin geçiş döneminde meydana gelen negatif enerji dengesi subklinik ve klinik ketozis, karaciğer yağlanması, abomasum deplasmanı, hipokalsemi, infertilite, ayak hastalıkları, retensio sekundinarum, döl tutmama, metritis ve mastitis gibi hastalıklara neden olabilir (Drackley, 1999; Grummer, 1995).

Ketozis hastalığı ineklerde, abomasum deplasmanı, mastitis, metritis ve infertilite gibi sekonder hastalıklara yatkınlığa neden olur (Akgül, 2014; Civelek, 2011; Çatık, 2015; Radostits vd., 2006; Sevinc ve Başoğlu, 2011). Ketozis hastalığının tanısı klinik ve laboratuvar bulguları, kanda BHBA artışı, idrarda ketonüriyi tespit eden striplerle yapılmaktadır. İneklerde klinik ketoziste iştahsızlık, süt veriminde azalma, depresyon, yem tüketiminde azalma, konsantre yeme karşı isteksizlik, kaba yem tüketiminde artış, dışkıda kuruma, rumen hareketlerinde azalma, solunum havasında aseton kokusu ve kondisyon kaybı görülür (Herdt, 2000;

Herd, 2005; Oetzel, 2007). Bu araştırmaya katılan inekler muayene edilerek, sekonder ketozisin neden olduğu hasta inekler çalışmadan çıkarılmış ve doğum sonrası ilk 4 hafta içerisinde olan ketozisli inekler çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde iştahsızlık, süt veriminde azalma, depresyon, konstipasyon, diş gıcırdatma, sert dişkı yapısı, depresyon, konsantre yeme karşı isteksizlik, yem tkretiminde azalma, bazı ineklerde solunum havasında aseton kokusu ve kondisyon kaybı gözlenmiştir.

Hayvanlarda karaciğer hastalıkları, subklinik ketozis, klinik ketozis, hepatobiliyer hastalıklar, akut ve kronik hepatitis, karaciğer hasarları, hepatik lipidozis, safra hastalıkları ve kas dokusu hasarlarında AST enzim düzeylerinde artış olabilir (Civelek, 2011; Sevinc ve Başoğlu, 2011; Steen, 2001; Zhanga vd., 2018). Karaciğerde yağlanma sonucu AST düzeyinin yükseldiğini (Bogin vd., 1988; Cebra vd., 1997), karaciğer hasarlarında AST ve GGT seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Civelek, 2011; Sevinc ve Başoğlu, 2011; Steen, 2001). Klinik ketozisli ineklerde AST, GGT, ALP, ALT düzeylerinin yüksek çıktığını (Zhanga vd., 2018), subklinik ketozis ve klinik ketozisli ineklerde AST enzim düzeyinin arttığını (Li vd., 2016), ketozisli ineklerde AST değerlerinin sağlıklı gruba göre yükseldiğini bildirmişlerdir (Cao vd., 2017). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde AST düzeyleri sağlıklı ineklere göre yüksek çıkmıştır.

Proteinler vücutta yapı taşı olarak kullanılır, birçok fizyolojik mekanizmada önemli görevlerde rol oynarlar. Çeşitli enzimlerin ve hormonların yapısına katılması nedeniyle vücutta önemli görevlerde bulunurlar (Kennerman, 2011; Quiroz-Rocha vd., 2009; Turgut, 2000). Hayvanlarda karaciğer hasarı sonucunda albumin seviyesinin azaldığını (West, 1990), ineklerde karaciğer yağlanmasında total protein düzeyinin düştüğünü (Radostits vd., 2006; Turgut, 2000), ketozisli ineklerde serum albumin düzeyinin vücut rezervlerinin kullanılması sonucunda azaldığını bildirmişlerdir (Austin ve Wilde, 1985). Doğum sonrası dönemdeki ineklerde üre düzeyinin azaldığını, bu dönemdeki yağ infiltrasyonu sebebiyle protein anabolizmasındaki azalmaya bağlı olabileceğini, ketozisli ineklerde total protein düzeyinin düşük çıkmasını karaciğerde meydana gelebilecek hasara ve protein anabolizmasındaki düşüşe bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Elitok vd., 2006). Klinik ketozisli ve subklinik ketozisli ineklerde albumin ve BUN değerlerinin normal

çıkıldığını, subklinik ve klinik ketozisli ineklerde albumin düzeylerinin normal çıktığını tespit etmişlerdir (Akgül vd., 2018). Sağlıklı ineklere göre subklinik ve klinik ketozisli ineklerde total protein değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Subklinik ketozis ve klinik ketozisli ineklerde total protein düzeyleri sağlıklı gruba göre önemli çıkmamıştır (Li vd., 2016). Bu çalışmada ketozisli ineklerde total protein değerleri sağlıklı ineklere göre biraz düşük çıkmasına rağmen önemli bulunmamıştır.

Glikoz, sığırlarda et ve süt verimi, yaşama payı için önemli bir enerji kaynağıdır. Glikoz eksikliği sığırlarda negatif enerji dengesinin ortaya çıkmasına neden olur (Lean vd., 1992; Reynolds vd., 2003). Primer ketoziste kandaki glikoz seviyesinin düşmesi, vücuttaki yağ rezervlerinin mobilizasyonuna neden olur. Negatif enerji dengesine karşı yüksek süt verimli inekler öncelikle glikoz, daha sonra NEFA ve keton cisimciklerinden enerji dengesini düzenlemeye çalışırlar (Lean vd., 1992; Reynolds vd., 2003; Turgut, 2000). İneklerde erken laktasyon döneminde insülin üretimi azaldığından dolayı yağ ve kas dokusunda glikozdan yararlanma azalır ve glikoz üretimi için alternatif enerji kaynaklarına ihtiyaç duyulur. Öncelikli olarak vücut yağları mobilize olur ve bunun sonucunda NEFA düzeyi yükselir (Drackley, 1999). Kan glikozu gün içerisinde birçok çevresel ve hormonal nedenlere bağlı olarak dalgalanma gösterdiği için ketozis tanısında yalnız başına güvenilir bir parametre değildir. Postpartum dönemdeki ineklerde kan glikoz düzeyinin düşük olması negatif enerji dengesi ya da ketozis olasılığını göstermektedir (LeBlanc, 2010). İneklerde klinik ketozis hastalığının teşhis edilmesinde glikoz düzeyi belirlenmesinin önemli olduğu bildirilmiştir (Kelly, 1977). Büyükbaş hayvanlarda karbonhidratlar rumendeki bakteriler tarafından kullanıldığı için glikozun çoğu karaciğerden sentezlenir. Primer ketozis ve karaciğer yağlanması olan ineklerde hipoglisemi meydana gelir (Turgut, 2000). Ketozisli hayvanlarda BHBA düzeyinin arttığı dönemde glikoz seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Andre vd., 1987). İneklerde doğum sonrası dönemde ketozisin teşhisinde glikoz seviyesinin BHBA seviyesine göre daha az önemli olduğunu bildirmişlerdir (Herdt vd., 1981). Karaciğer yağlanması bulunan sığırlarda kan glikoz düzeyinin düştüğünü (Gilbert vd., 1998; Katoh, 2002), ketozis ve karaciğer yağlanması bulunan hayvanlarda glikoz seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Gilbert vd., 1998; Katoh, 2002; LeBlanc,

2010). Hem subklinik ketozis hem de klinik ketozisli ineklerde glikoz düzeyleri sağlıklı ineklere göre düşük çıkmıştır (Li vd., 2016). Klinik ketozis grubuyla sağlıklı grup arasında glikoz düzeylerinde önemli bir farkın çıkmadığı tespit edilmiştir (Akgül vd., 2018). Subklinik ketozis ve sağlıklı ineklerde serum glikoz düzeyleri arasında önemli bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (Çatık, 2015). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde kan glikoz düzeyi düşmesine rağmen sağlıklı grup ile arasında önemli bir farkın olmadığı belirlendi.

Keton cisimcikleri yağ oksidasyonunun ara ürünleridir. BHBA düzeyi daha stabil olmasından dolayı asetoasetat ve asetona göre daha çok tercih edilir. BHBA ketozisin tanısında çok önemli bir standarttır (Herdth 2005; Herdth, 2009; Duffield, 2000; Ospina vd., 2010b). Walsh vd. (2007) nin yapmış olduğu bir araştırmada BHBA düzeyi $1 \leq 1.4$ mmol/L arası subklinik ketozis olarak değerlendirmiş, (Duffield, 2000) ise bu aralığı $1.2 \leq 1.4$ mmol/L arasında kabul etmiştir. Klinik ketozisli hayvanların BHBA düzeyini $1.4 \leq$ mmol/L aldığını, ketozisli gruplar oluşturulurken BHBA düzeyi, klinik bulgular ve idrarda ketonüri bulunup bulunmamasına göre grupları oluşturduğunu bildirmişlerdir (Akgül, 2014). Klinik ketozisli ineklerde BHBA düzeyi subklinik ketozis ve sağlıklı ineklerle karşılaştırıldığında, klinik ketozisli ineklerin BHBA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Subklinik ketozisli ineklerin BHBA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek çıkmıştır (Akgül, 2014). Sağlıklı ineklere göre klinik ketozisli ve subklinik ketozisli ineklerde BHBA değerleri karşılaştırıldığında arttığı, klinik ketozisli ineklerde BHBA düzeylerinin sağlıklı ve subklinik ketozisli ineklere göre daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklı gruba göre arttığı belirlenmiştir (Sun vd., 2015, Xia vd., 2012). Hem subklinik ketozis hem de klinik ketoziste BHBA düzeyleri sağlıklı ineklere göre artmıştır (Li vd., 2016). Ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklı gruba göre yükseldiğini (Cao vd., 2017), ketozisli ineklerde BHBA düzeylerinin sağlıklı gruba göre arttığını (Zhang vd., 2012), ketozisli ineklerde BHBA seviyelerinin sağlıklı gruba göre yükseldiğini (El Deep vd., 2017), sağlıklı gruba göre BHBA düzeylerinin hem tip 1 ketozisli hem de tip 2 ketozisli ineklerde arttığını bildirmişlerdir (Shen vd., 2020). Bu araştırmada ketozis grubuna primer ketozis bulguları gösteren ve idrarda ketonüri pozitif olanlar ve BHBA aralığı $1.5 \leq$ mmol/ L üzerinde olan inekler

çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde BHBA düzeyleri sağlıklı gruptaki ineklere göre daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir.

Vücuttaki enerji açığını kapatmak için sığırlar kendi vücut yağlarını kullanarak enerji elde etmeye çalışırlar. Erken laktasyon döneminde yağ dokusundan mobilize olan NEFA kan dolaşımında çok miktarda bulunur, çeşitli dokularda ve karaciğerde birikir (Ingvarsen, 2006; Oetzel, 2007). Karaciğerde aşırı miktarda yağ birikimi karaciğerin normal fonksiyonunu engelleyerek hiperketonemiye yol açar (Herdt, 1988). Yapılan çalışmalarda doğum sonrası postpartum dönemde daha çok hastalığın görüldüğü NEFA düzeyinin 0.70 ile 1.0 mEq/L arasında değiştiği belirtilmiştir. Ketozisli ineklerde serum NEFA düzeyinin genellikle 0.7 mEq/L'nin üzerinde bulunmasına rağmen daha düşük düzeylerde de ketozis olabileceğini bildirmişlerdir (Chapinal vd., 2011; LeBlanc, 2010; Ospina vd., 2010b). Klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeylerini sağlıklı ineklere göre daha yüksek çıktığını (Li vd., 2016), ketozisli ineklerde NEFA düzeylerinin sağlıklı ineklere göre arttığı belirlenmiştir (Cao vd., 2017; Sun vd., 2015; Xia vd., 2012). Zhang vd. (2012) yaptıkları çalışmada subklinik ketozisli hayvanlarda NEFA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek çıktığını bildirmişlerdir. NEFA düzeyleri hem subklinik ketozis hem de klinik ketozisli ineklerde sağlıklı gruba göre artmıştır (Li vd., 2016). Tip 1 ketozisli ve Tip 2 ketozisli ineklerle NEFA düzeyleri karşılaştırdığında tip 2 ketozisli ineklerde NEFA değerleri tip1 ketozisli ineklere göre hafif düştüğü ancak önemli çıkmadığını belirlemişlerdir (Shen vd., 2020). Subklinik ketozis grubunda NEFA ortalamasının sağlıklı hayvanlardan daha yüksek olduğunu, klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeylerinin subklinik ketozis grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Akgül vd., 2018). Subklinik ketozis ve klinik ketozis grubundaki ineklerde NEFA ortalamasının sağlıklı ineklere göre daha yüksek çıktığını, klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeylerinin subklinik ketozis grubuna göre biraz düşük çıkmasına rağmen arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Klinik ketozis grubunda NEFA'nın subklinik ketozis grubuna göre daha düşük olması NEFA'nın uzun süre enerji eksikliği bulunan durumlarda TCA siklusunda enerji kaynağı olarak kullanılması olabileceğini bildirmişlerdir (Adewuyi vd., 2005; Çatık, 2015; Mohri vd., 1992; Van Den Top vd., 2005). Subklinik ketozis ve klinik ketozisli inekler arasında herhangi bir istatistiksel farkın bulunmaması ketozisli ineklerde

karaciğerin yağlanmaya başlamadığını gösterebileceği ya da NEFA ve trigliseridin özellikle karaciğer yağlanması vakalarında patolojik artışların olması, karaciğer yağlanmasının bulunmadığı subklinik ve klinik ketozis vakalarında ise NEFA' dan daha çok BHBA düzeyi artışlarının önemli olmasıyla açıklanabileceğini bildirmişlerdir (Akgül vd., 2018, Akgül, 2014). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde NEFA düzeyleri sağlıklı ineklere göre önemli çıkmadığı belirlendi.

Kolesterol, kronik karaciğer yetmezlikleri, siroz, diabetes mellitus, kuru madde tüketiminin aşırı miktarda azaldığı durumlar, karaciğer yağlanması ve hepatositlerle ilişkili patolojinin şekillendiği hastalıklarda serum kolesterol düzeyinin düştüğü, kolestazis durumlarında ise safra yolu ile atılmadığından yükseldiği görülür (Turgut, 2000; Quiroz-Rocha vd., 2009, Nakagava ve Katoh, 1998). Stres ve sürekli kortikosteroid uygulanan hayvanlarda serum kolesterol düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Turgut, 2000; Quiroz-Rocha vd., 2009). Ketozisli ineklerde total kolesterol düzeyini sağlıklı ineklere göre yüksek bulmuşlardır (Simonov ve Vlizlo, 2015). Negatif enerji dengesi gelişen sığırlarda karaciğer yağlanmasına bağlı olarak kolesterol düzeyi düşmesi beklenirken subklinik ketozis grubunda normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durumun subklinik ketozis sırasında artan metabolik stres ve kortizol ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Turgut, 2000; Quiroz-Rocha vd., 2009, Nakagava ve Katoh, 1998). İneklerde yapılan çalışmada kolesterol düzeyinin tüm gruplarda normal referans aralıklarda olmasıyla birlikte subklinik ketozisli ineklerde kontrol grubuna göre kolesterol düzeyi artarken klinik ketozisli ineklerde önemli çıkmadığını, klinik ketozisli ineklerde kolesterol düzeyleri subklinik ketozis grubuna göre düşük çıktığını bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Klinik ketozisli hayvanlarda sağlıklı gruba göre serum kolesterol düzeyinin düştüğünü belirtmişlerdir (Nakagava ve Katoh, 1998). Total kolesterol düzeyleri hem subklinik ketozis hem de klinik ketozisli ineklerde sağlıklı gruba göre azalmıştır (Li vd., 2016). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde kolesterol düzeyleri sağlıklı gruptaki ineklere göre düşük çıktığı belirlendi.

Trigliseritler, gastrointestinal sistemde rasyonla alınan yağların sindirilmesiyle ve karaciğerdeki diğer yağlardan sentezlenirler. Trigliseritler kanda VLDL'lere bağlanarak dolaşırlar. Sığırlarda şiddetli karaciğer yağlanmasında lipoprotein (VLDL) oluşumu ve yağların mobilizasyonu bozulduğu için trigliserit

düzeyi düşmektedir (Turgut, 2000; Katoh, 2002). Negatif enerji dengesindeki sığırlarda kan dolaşımında serbest yağ asitleri artar ve karaciğerde trigliserit düzeyinin artmasına neden olur. Trigliseritlerin birazı karaciğerde depolanırken bir kısmı da VLDL'lere bağlanarak taşınır. Karaciğerde trigliserit sentezi VLDL sentezinden daha çoksa biriken trigliseritler karaciğer yağlanmasına yol açar (Kennerman, 2011). Karaciğer yağlanması ketozis ve abomasum deplasmanlarına neden olabilir. Bundan dolayı ketozis hastalığında genellikle trigliserit düzeyi azalır (Katoh, 2002; Kennerman, 2011; Quiroz-Rocha vd., 2009). Doğumdan sonra ilk 1 haftada trigliserit düzeyinin önemli düzeyde düşük olduğunu, postpartum birinci haftadan sonra trigliserit düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir (Kessler vd., 2014). Klinik ve subklinik ketozis gruplarındaki ineklerde genellikle laktasyonun birinci haftasından daha ileriki dönemlerde serum trigliserit ortalamalarının yüksek çıkabileceğini belirtmişlerdir (Turgut, 2000). Ketozisli ineklerde trigliserit düzeyini sağlıklı ineklere göre yüksek bulmuşlardır (Simonov ve Vlizo, 2015). Sağlıklı ineklere göre subklinik ve klinik ketozisli ineklerde trigliserit değerlerinin normal sınırlar içerisinde çıktığını gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir (Çatık, 2015). Trigliserit düzeyleri hem subklinik hem de klinik ketozisli ineklerde sağlıklı gruba göre önemli çıkmamıştır (Li vd., 2016). Bu araştırmada klinik ketozisli ineklerde trigliserit düzeyleri sağlıklı gruptaki ineklere göre önemli çıkmadığı tespit edilmiştir.

Kolinesteraz memelilerde 2 farklı formda bulunur, bunlar asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazdır. Asetilkolinesteraz karaciğerde üretilir. Karaciğer hastalıkları ve karaciğer dejenerasyonlarında kanda seviyesinin azaldığı bildirilmektedir (Stojevic vd., 2005). Psödokolinesteraz çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve serumda bulunur, fizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (Kaplay, 1976). İnsanlarda psödokolinesterazın insülin direnci, serum lipid profili ve obezite ile direkt ilişkili olduğu belirlenmiştir (Iwasaki vd., 2007). İnsanlarda karaciğer hastalıklarında serum psödokolinesteraz düzeyinin düştüğü, iyileşme sürecinde karaciğer psödokolinesterazın yükseldiği tespit edilmiş, düşük psödokolinesteraz seviyelerinin sebebini ise karaciğer fonksiyonlarının azalmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Ogunkeye ve Roluga, 2006). Diabetik ketoasidozis vücutta artmış ise oksidatif strese neden olduğu, diabetik ketoasidozis olan insanlarda ise serum psödokolinesteraz düzeyleri düşük çıkmıştır (Omu vd., 2010). Obez köpeklerde

yapılan çalışmalar sonucunda psödokolinesteraz, HDL ve LDL arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Şiddetli lipid mobilizasyonunda karaciğer tepki olarak daha yüksek dozda psödokolinesteraz salgıladığı ortaya konmuştur (Cuauianu vd., 2002). Kırk adet Nubian keçisinde psödokolinesteraz düzeyleri belirlendikten sonra topikal olarak fenthion uygulandığında psödokolinesteraz düzeylerinin düştüğü saptanmıştır (Fuentes ve Fuentes vd., 2006). Sığır, keçi, koyun ve deve plazmalarında üç farklı çeşit kolinesteraz ölçüldüğünde en yüksek kolinesteraz düzeyinin keçilerde, en düşük ise develerde olduğu bildirilmiştir (Qarawi ve Ali, 2003). Klinik ketozisli ineklerde asetilkolinesteraz düzeylerini kontrol grubuna göre düşük çıktığını (Simonov ve Vlizo, 2015), ketozisli ineklerde yapılan çalışmada kolinesteraz seviyelerini sağlıklı gruba göre düşük bulmuşlardır (Sun vd., 2015). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde asetilkolinesteraz düzeyleri sağlıklı gruptaki hayvanlara göre önemli çıkmadığı tespit edilmiştir.

Tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), birçok tümör ve normal hücrelerde, bakteriler, virüsler, parazitler, sitokinler olmak üzere çok çeşitli stimuluslarla üretilir, farklı hücre ve dokularda biyolojik aktiviteye sahiptirler. Kaşeksi ve neoplastik doku yıkımlanması olmak üzere tümöre bağlı sistemik ve lokal etkilerden sorumludur (Çömez, 2006). Kuru madde tüketiminin azalmasına bağlı olarak, rumendeki gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan, hastalığın gelişmesine bağlı bakterinin gelişmesi ve parçalanması sırasında ortaya çıkan, konak için zehirli nitelikteki bir lipopolisakkarit olan iç zehir, yangısal prosesleri uyarak sitokinlerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) ortaya çıkmasıyla kuru madde tüketiminde azalma meydana gelir. Gebe ineklerde doğuma üç hafta kala anne karnındaki fetüsün gelişimi için besin maddesi gereksinimi fazla olmaktadır. Kuru maddenin azalmasına bağlı olarak da bu süreçte gelişen fetüsün rumen hacmini daraltması ve plasentadan salgılanan IL-8 ve IL-1 β da sorumlu olmaktadır. Bunun sonucunda TNF- α , SAA1 ve haptoglobulin salınımının karaciğerde fazlalaşmasıyla gıda alımının düzenini sağlayan nörofizyolojik mekanizmayı olumsuz etkilemektedir. Ortaya çıkan bu sitokinler, lipolizis gelişmesi sonucu NEFA ve BHBA yükselmesine sebep olabilmektedir (Goff ve Horst 1997; Ingvarsten, 2006; Lacetera vd., 2005; Sevinç ve Başoğlu, 2011). Yapılan bazı çalışmalarda ketozisli ineklerin TNF- α , SAA, IL-6 ve laktat konsantrasyonlarının sağlıklı olanlara göre doğum öncesi 4-8 haftalık dönemde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Oetzel,

2004; Oetzel 2007; Tehrani vd., 2011; Zhang vd., 2016; Zhang ve Ametaj 2020). Ketozisli ineklerde TNF- α değerlerini sağlıklı hayvanlara göre yüksek bulmuşlardır (El-Deep ve El-Bahr, 2017). Klinik ketozisli ineklerde TNF- α düzeylerini sağlıklı gruba göre arttığını tespit etmişlerdir (Zhanga vd., 2018). Sağlıklı hayvanlara göre subklinik ketozisli ineklerde TNF- α düzeylerinin arttığını, klinik ketozisli hayvanlarda ise TNF- α düzeylerinin normal çıktığını bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada subklinik ketozisli hayvanlarda TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre normal çıktığını belirtmişlerdir (Brodzki vd., 2021; Zhang vd., 2012). Bu çalışmada klinik ketozisli ineklerde TNF- α düzeyleri hafif yükselmesine rağmen sağlıklı gruptakilere göre önemli çıkmadığı tespit edilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada ketozisli ve sağlıklı ineklerde beta hidroksi bütirik asit, nonesterified fatty acids, aspartat aminotransferaz, tümör nekrosis faktör-alfa, asetilkolinesteraz, glikoz, total protein, trigliserit, kolesterol düzeyleri belirlendiğinden dolayı hastalığın biyokimyasal tanısına katkı sağlamıştır. Ketozis hastalığı teşhis edilen ineklerde, yapılan araştırmalarda kolinesteraz enzimleri ve tümör nekrosis faktör-alfa arasındaki ilişki çok sınırlı olduğundan dolayı daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Adewuyi, A.A., Gruys, E. and Van Eerdenburg F. J. C. M. (2005). Nonesterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle: A review. *Veterinary Quarterly*, 27(3), 117-126.
- Akgül, G. (2014). Subklinik ve klinik ketozisli ineklerde adiponektin düzeyinin ölçülmesi, NEFA, BHBA ve adiponektin düzeyleri aralarındaki ilişkinin belirlenmesi. <http://hdl.handle.net/11452/2264>
- Akgül, G., Mecitoglu, Z., Küçükşen, D. U. and Şentürk, S. (2018), Comparison of adiponectin levels and some metabolic parameters in dairy cows with subclinical and clinical ketosis. *Medycyna Weterynaryjna*, 74 (3), 182-186.
- Alaşam, E. (2011). Sütçü ineklerde geçiş dönemi ve önemli sorunları. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2(2), 85-95.
- Ametaj, B.N. (2005). A New Understanding of the Causes of Fatty Liver in Dairy Cows. *Advances in Dairy Technology*, 17, 97-112.
- Ametaj, B. N., Bradford, B. J., Bobe, G., Nafikov, R. A., Lu, Y., Young, J. W. and Beitz, D.C. (2005). Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science*, 85(2), 165-175.
- Andersson, L. ve Emanuelson, U. (1985). An epidemiological study of hyperketonaemia in Swedish dairy cows, determinants and the relation to fertility. *Preventive Veterinary Medicine*, 3(5), 449-462.
- Andre, E., Bazin, S. and Siliart, B. (1987). Interest and limits of blood chemistry in high producing cows. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 43, 110- 116.
- Asl, A.N., Nazifi, S., Ghasrodashti, A.R. and Olyae, 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(1), 38-43.
- Arslan, C. ve Tufan, T. (2010). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi. Bu dönemde görülen fizyolojik, hormonal, metabolik ve immünolojik değişiklikler ile beslenme ihtiyaçları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 151-158.
- Aslan, V., Ok, M., Boydak, M., Şen, İ., Birdane, F. M. and Alkan, F. (1997). Süt ineklerinde abomasum deplasmanlarının yağlı karaciğer sendromu ile ilgisi. *Veteriner Bilim Dergisi*, 13(2), 77-82.
- Austin, A. R. and Wilde, R. M. (1985). The effect of Sodium Monensin on Pregnant Ewes. *British Veterinary Journal*, 141, 628- 634.
- Ballard, F.J., Hanson, R.W., Kronfeld, D.S. and Raggi, F. (1968). Metabolic changes in liver associated with spontaneous ketosis and starvation in cows. *The Journal of Nutrition*, 95(2), 160-172.
- Bertics, S.J., Grummer, R.R., Cardoniga-Valino, C. and Stoddard, E.E. (1992). Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early Lactation. *Journal of Dairy Science*, 75, 1914-1922.
- Blood, D. C. and Radostits, O.M. (1989). *Veterinary medicine*. 7th Ed, Philadelphia: Bailliere Tindall.
- Bobe, G., Young, W. and Beitz, D.C. (2004). Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87,3105-3124.
- Bogin, E., Avidar, Y., Merom, M., Sobacks, S. and Brenner, G. (1988). Biochemical changes associated with the fatty liver syndrome in cows. *Journal of Comparative Pathology*, 98(3), 337-347.
- Bremmer, D. (2021). Monitoring subclinical ketosis in transition dairy cows. <https://www.heberex.nl/docs/product/attachments/Bremmer> (Erişim tarihi 18/10/2021).

- Breukink, H.J. (1991). Abomasal displacement, etiology, pathogenesis, treatment and prevention. *The Bovine Practitioner*, 26, 148-153.
- Brockman, R.P. and Laarveld, B. (1986). Hormonal regulation of metabolism in ruminants: a review. *Livestock Production Science*, 14(4), 3313- 3334.
- Brodzki, P., Marczuk, J., Lisiecka, U., Szczubia, M., Brodzki, A., Gorzkos, H. and Kulpa, K. (2021). Comparative evaluation of cytokine and acute-phase protein concentrations in sera of dairy cows with subclinical and clinical ketosis as a different view of the causes of the disease. *Veterinary World*, 14(6), 1572-1578.
- Cameron, R.E., Dyk, P.B., Herdt, T.H., Kaneene, J.B., Miller, R., Bucholtz, H.F. and Emery, R.S. (1998). Dry cow diet, management and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 81, 132-139.
- Cao, Y., Zhang, J., Yang, W., Xia, C., Zhang, H. Y., Wang, Y. H. and Xu, C. (2017). Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, 61(1), 6191-6195.
- Carrier, J., Stewart, S., Godden, S., Fetrow, J. and Rapnicki, P. (2004). Evaluation and Use of three cowside tests for detection of subclinical ketosis in early postpartum cows. *Journal of Dairy Science*, 87, 3725-3735.
- Cebra, C. K., Garry, F. B., Getzy, D. M and Fettman, J. (1997). Hepatic lipidosis in anorectic, lactating holstein cattle: A retrospective study of serum biochemical abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 231-237.
- Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T.F., Capel, M., Godden, S., Overton, M. ve Leblanc, S.J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science*, 94, 4897-4903.
- Cheng, X., Zhe, W., Yan-Fei, L., Shu-Ling, N., Chuang, X. and Cai, Z. (2007). Effect on hypoglycemia on performances, metabolites and hormones in periparturient dairy cows. *Agricultural Sciences in China*, 6, 505-512.
- Civelek, T. (2011). Süt sığırlarında periparturient dönem hastalıklar ve karaciğer fonksiyonu üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2, 131-139.
- Clark, C.E.F., Fulkerson, W.J., Nandra, K.S., Barchia, I. and Macmillan, K.L. (2005). The use of indicators to assess the degree of mobilisation of body reserves in dairy cows in early lactation on a pasturebased diet. *Livestock Production Science*, 94(3), 199-211.
- Constable, P.D., Miller, G. Y., Hoffsis, G.F., Hull, B. L. and Rings, D. M. (1992). Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 53(7), 1184-1192.
- Cuauianu, M., Nistor, T., Hancu, N., Orbai, P., Muscurel, C. and Stoian, I. (2002). Serum cholinesterase activity is correlates with serum insulin, C- peptide and free fatty acids levels in patients in with type 2 diabetes. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 40, 43-51.
- Curtis, C.R., Erb H.N., Sniffen C.J., Smith R.D., Powers P.A., Smith M.C. and Pearson E.J. (1983). Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(5), 559-561.
- Curtis, C.R., Erb H.N., Sniffen. C.J., Smith. R.D. and Kronfeld. D.S. (1985). Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders and mastitis in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 68(9), 2347-2360.

Çatık, S. (2015). *Negatif enerji dengesindeki süt sığırlarında serum osteokalsin düzeyinin değerlendirilmesi; serum esterleşmemiş yağ asiti (NEFA), beta hidroksibütirik asit (BHBA), glukoz ve osteokalsin düzeyleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi*. Yayınlanmamış doktora tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi.

Çömez, Y. İ. (2006) *Prostat adeno kanseri tanısı ile takip edilen hastalarda TNF-alfa-308 A/G polimorfizm sıklığının belirlenmesi ve belirli parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi*. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği.

DeFrain, J. M., Hippen, A. R., Kalscheur, K. F. and Patton, R. S. (2005). Effects of feeding propionate and calcium salts of long-chain fatty acids on transition dairy cow performance. *Journal of Dairy Science*, 88, 983-993.

Dirksen, G. and Breitner, W. (1993). A new quick test for semiquantitative determination of beta hydroxybutyric acid in bovine milk. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 40(9-10), 779-784.

Doll, K., Sickinger, M. and Seeger, T. (2009). New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement. *Veterinary Journal*, 181(2), 90-96.

Drackley, J.K., Richard, M.J., Beitz, D.C. and 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.

Drackley, J.K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *Journal of Dairy Science*, 82, 2259-2273.

Drackley, J.K., Overton, T. R. and Douglas, G.N. (2001). Adaptations of glucose and longchain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 84, 100-112.

Drackley, J.K., Dann, M. H., Douglas, N.G., Guretzky, N.A.J., Litherland, B.N., Underwood P.J. and Lor, J.J. (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian Journal Animal Science*, 4, 323-344.

Drackley, J. K. (2011). *Physiological adaptations in transition dairy cows*. University of minnesota college of veterinary medicine veterinary continuing education 74-87. <https://conservancy.umn.edu/bitstream/handle/11299/109091/1/Drackley2.pdf> erişildi. PDF oluşturma tarihi 2011.

Duffield, T.F., Sandals, D., Leslie, K.E., Lissemore, K.D., McBride, B.W., Lumsden, J. H. and Bogg, R. (1998). Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 81(11), 2866-2873.

Duffield, T.F. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics North, America Food Animal Practice*, 16, 231- 253.

Elitok, B., Kabu, M. and Elitok O. M. (2006). Evaluation of liver function test in cows during periparturient period. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20, 205- 209.

El-Deeb, W. M. and El-Bahr, S. M. (2017). Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. *Veterinarski Arhiv*, 87(4), 431-440.

Erb, H. N. and Grohn, Y. T. (1988) Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 71(9), 2557-2571.

Fleming, S. A. (2009). *Large animal internal medicine*. Fourth edition, Mosby Elsevier.

Forslund, K.B., Ljungvall, Ö.A. and Jones, B.V. (2010). Low cortisol levels in blood from dairy cows with ketosis: a field study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(31), 1-6.

- Fuentes, V.O. and Fuentes, P.I. 2006. Butyrylcholinesterase levels in nubian and saanen goats in the highlands of Mexico: Effect of organophosphate fenthion after topical application. *Journal of Veterinary and Animal Advances*, 11, 278-881.
- Gaal, T., Reid, I. M., Collins, R. A., Roberts, C. J. and Pike, B. V. (1983). Comparison of biochemical and histological methods of estimating fat content of liver of dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 34(2), 245-248.
- Geishauser, T., Leslie, K., Kelton, D. and Duffield, T. (2001). Monitoring for Subclinical Ketosis in Dairy Herds. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 23, 65-71.
- Gerloff, J.B. (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.
- Gilbert, O.R., Gyles, C.L. and Perry, T.W. (1998). Metabolic disorders, 8th edition, The Veterinary Merck Manual, USA, page 723-747.
- Goff, J. P. and Horst R.L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science* 80, 1260-1268.
- Goff, J.P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Veterinary Journal*, 176(1), 50-57.
- Gonzalez, F.D., Muino, R., Pereira, V., Campos, R. and 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.
- Grum, D.E., Drackley, J. K., Younker, R. S., LaCount D. W. and Veenhuizen J. J. (1996). Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 79, 1850-1864.
- Grummer, R.R. (1993). Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76(12), 3882-3896.
- Grummer, R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science*, 73, 2820-2833.
- Grummer, R.R. (2005). Hepatic lipodosis. The Merck Veterinary Manual. 9 th edition. NJ: Merck & Co Inc., Whitehouse Station; 2005, 824-827.
- Grummer, R.R. (2008). Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 176, 10-20.
- Gueorguieva, T.M. and Gueorguieva I.P. (1995). Ketone bodies and serum transaminase activities in relationship to milk yield, cortisol, glucose and non-esterified fatty acids in dairy cows. *Revue de Medecine Veterinaire*, 146(6), 407-412.
- Guo, J., Peters, R.R. and Kohn, R.A. (2008). Modeling nutrient fluxes and plasma ketone bodies in periparturient cows. *Journal of Dairy Science*, 91(11), 4282-4292.
- Gustafsson, A. H., Andersson, L. and Emanuelson, U. (1993). Effect of hyperketonemia, feeding frequency and intake of concentrate and energy on milk yield in dairy cows. *Animal Production*, 56(1), 51-56.
- Halse, K. and Tveit, B. (1994). Prefeeding plasma acetoacetate and glucose in healthy, lactating heifers. Variations related to milk yield, metabolic balances and stage of lactation. *Acta Vet Scand*, 35(3), 243-255.
- Hamann, J. and Kromker, V. (1997). Potential of specific milk composition variables for cow health management. *Livestock Production Science*, 48(3), 201-208.

- Hayırlı, A., Kaynar, Ö. ve Serbestler, U. (2012). Hepatik lipidoz ve ketozis. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri* 3(1), 38-69.
- Herdt, H.T., Steven, B.J., Olson, G.W. and Larson V. (1981). Blood concentration of β hydroxybutyrate in clinical normal holstein freisian herds and in those with a high prevalence of clinical ketosis. *American Journal of Veterinary Research*, 42, 503- 506.
- Herdt, H. T. (1988). Fatty liver in dairy cows. *The Veterinary clinics of North America. Food Animal Practice*, 4, 269-287.
- Herdt, H.T. (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), 215-229.
- Herdt, H. T. (2005). *Ketosis in cattle. The merck veterinary manual*. 9 th. Edition. NJ: Merck & Co Inc., Whitehouse Station, 830-832.
- Herdt, H. T. and Gerloff J. B. (2009). *Food animal practice*. Missouri: Saunders Elsevier.
- Hoeben, D., Heyneman, R. and Burvenich, C. (1997). Elevated levels of beta-hydroxybutyric acid in periparturient cows and in vitro effect on respiratory burst activity of bovine neutrophils. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 58(2), 165-170.
- Hoeben, D., Monfardini, E., Opsomer, G., Burvenich, C., Dosogne, H., De Kruif A. and Beckers, J. F. (2000). Chemiluminescence of bovine polymorphonuclear leucocytes during the periparturient period and relation with metabolic markers and bovine pregnancy-associated glycoprotein. *Journal of Dairy Research*, 67(2), 249-259.
- Holtenius. P., Olsson, G. and Björkman, C. (1993). Periparturient concentrations of insulin glucagon and ketone bodies in dairy cows fed two different levels of nutrition and varying concentrate/roughage ratios. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 40(2), 118-127.
- Hood, R. L., Thompson, E. H and Allen, C.E. (1972). The role of acetate, propionate, and glucose as substrates for lipogenesis in bovine tissues. *International Journal of Biochemistry* 3(17), 598-606.
- Hopster, H., Joop T.N., Werf, V.D. and Blokhuis, H.J. (1998). Stress enhanced reduction in peripheral blood lymphocyte numbers in dairy cows during endotoxin-induced mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 66(1), 83-97.
- Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A. and Buxton, D.R. (1997). Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 80,1269-1280.
- Houe, H., Østergaard, S., Thilsing-Hansen T., Jørgensen, R. J., Larsen, T., Sørensen, J. T... Blom, J. Y. (2001). Milk Fever and Subclinical Hypocalcaemia- An evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42, 1-29.
- Huzzey, J. M., Nydam, D. V., Grant, R. J. and 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.
- Ingvarsen, K. L. and Andersen, J. B. (2000). Integration of Metabolism and Intake Regulation: A Review Focusing on Periparturient Animals. *Journal of Dairy Science*, 83, 1573-1597.
- Ingvarsen, 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.
- Itoh, H., Tamura, K., Motoi, Y. and Kawawa F. (1997). Serum apolipoprotein B-100 concentrations in healthy and diseased cattle. *Journal of Veterinary Medicine*, 59(7), 587-591.

Itoh, N., Koiwa, M., Hatsugaya, A., Yokota, H., Taniyama, H., Okada, H. and Kudo, K. (1998). Comparative analysis of blood chemical values in primary ketosis and abomasal displacement in cows. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 45(5), 293-298.

Iwasaki, T., Yoneda, M., Nakajima, A. and Terauchi, Y. (2007). Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. *Internal Medicine*, 46, 1633-1639.

Johannsen, U., Menger, S., Staufenbiel, R. and Rossow, N. (1992). Experimental studies into fatty degeneration of the liver in dairy-cow kept on restricted diet-ultrastructure and function of hepatocytes. *Monatshfte für Veterinarmedizin*, 47(11), 567-577.

Kalaitzakis, E., Roubies, N., Panousis, N., Pourliotis, K., Kaldrymidou, E. and Karatzias, H. (2006). Evaluation of ornithine carbamoyl transferase and other serum and liver-derived analytes in diagnosis of fatty liver and postsurgical outcome of left-displaced abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(9), 1463-1471.

Kalaitzakis, E., Roubies, N., Panousis, N., Pourliotis, K., Kaldrymidou, E. and Karatzias, H. (2007). Clinicopathologic evaluation of hepatic lipidosis in periparturient dairy cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(4), 835-845.

Kaneene, J.B., Miller, R., Herdt, T.H. and Gardiner, J.C. (1997). The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 31(1-2), 59-72.

Kaplay, S.S. (1976). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase of developing human brain. *Biology of the Neonate*, 28, 65-73.

Katoh, N. (2002). Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver related peripartum diseases in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64, 293-307.

Kelly, J. M. (1977). Changes in serum β hydroxybutyrate concentration in dairy cows kept under commercial farm conditions. *Veterinary Record*, 101, 409- 502.

Kennerman, E. (2011). Süt sığırlarında metabolik profil test. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Science*, 2, 96-101.

Kessler, C., Gross, J. J., Bruckmaier, R. M. and Albrecht, C. (2014). Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *Journal of Dairy Science*, 97, 5481-5490.

Kirst, E. (2008). Investigations of the acetone content in the raw milk. *Praktische Tierarzt*, 89(11), 938-947.

Lacetera, N., Scalia, D., Bernabucci, U., Ronchi, B., Pirazzi, D. and Nardone, A. (2005). Lymphocyte Functions in Overconditioned Cows Around Parturition. *Journal of Dairy Science*, 88, 2010-2016.

Larsen, T. and Nielsen N. I. (2005). Fluorometric determination of beta-hydroxybutyrate in milk and blood plasma. *Journal of Dairy Science*, 88(6), 2004-2009.

Lean, I.J., Bruss, M.L., Baldwin, R.L. and Trout H.F. (1992). Bovine ketosis: A review II. Biochemistry and prevention. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 62, 1-13.

LeBlanc, S.J. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 29-35.

LeBlanc, S.J., Leslie, K. E. and Duffield, T. F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 88, 159-170.

- Li, Y., Ding, H.Y., Wang, X.C., Feng, S.B., Li, X.B., Wang, Z... Li, X.W. (2016). An association between the level of oxidative stress and the concentrations of NEFA and BHBA in the plasma of ketotic dairy cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100, 844–851.
- Littledike, E.T., Young, J.W. and Beitz, D.C. (1981). Common metabolic diseases of cattle: ketosis, milk fever, grass tetany and downer cow complex. *Journal of Dairy Science*, 64, 1465-1482.
- Mallard, B. A., Dekkers, J. C., Ireland, M. J., Leslie, K. E., Sharif, S., Vankampen, C. and Wilkie, B. (1998). Alteration in Immune Responsiveness during the Peripartum Period and Its Ramification on Dairy Cow and Calf Health. *Journal of Dairy Science*, 81, 585-595.
- Martin, O. and Sauvant, D. (2007). Dynamic model of the lactating dairy cow metabolism. *The Animal Consortium*, 1(8), 1143-1166.
- Mazur, A., Marcos, E and Rayssiguier, Y. (1989). Plasma lipoproteins in dairy cows with naturally occurring severe fatty liver: Evidence of alteration in the distribution of apo A-I containing lipoproteins. *Lipids*, 24(9), 805-811.
- Miettinen, P.V.A. (1994). Relationship between milk acetone and milk yield in individual cows. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 41(2), 102-109.
- Miettinen, P.V.A. and Setälä J.J. (1993). Relationships between subclinical ketosis, milk production and fertility in Finnish dairy cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 17(1-2), 1-8.
- Miller, G. (1998). *Acetonaemia (ketosis) of dairy cows*. Agriculture notes. ISSN 1329-8062 https://www.vgls.vic.gov.au/client/en_AU/search/asset/1280923 (Erişim tarihi 12.11.2021).
- Mohri, S., Farquhar, C.F., Somerville, R.A., Jeffrey, M., Foster, J. and Hope, J. (1992). Immunodetection of a disease specific PrP fraction in Scrapie affected sheep and BSEaffected cattle. *Veterinary Record*, 131, 537- 539.
- Mottram, T., Velasco-Garcia, M., Berry, P., Richards, P., Ghesquiere, J. and Masson, L. (2002). Automatic on-line analysis of milk constituents (Urea, ketones, enzymes and hormones) using biosensors. *Comparative Clinical Pathology*, 11(1), 50-58.
- Mulligan, F.J., O’Grady, L., Rice, D.A. and Doherty, M.L. (2006). A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow. *Animal Reproduction Science*, 96(3-4), 331-353.
- Mulligan, F.J. and Doherty, M.L. (2008). Production diseases of the transition cow. *Veterinary Journal*, 176(1), 3-9.
- Nakagava, H. and Katoh, N. (1998). Reduced activity of lecithin: cholesterol acyltransferase in the serum of cows with ketosis and left displacement of the abomasum. *Veterinary Research Communication*, 22, 517-524.
- Nielen, M., Aarts, M. G., Jonkers, A. G., Wensing, T. and Schukken, Y. H. (1994). Evaluation of two cowside tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal*, 35(4), 229-232.
- Oetzel, G. R. (2003). Ketosis and hepatic lipidosis in dairy herds. *In Annual Conference American Association of Bovine Practitioners*, 36, 1-19.
- Oetzel, G.R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics Food Animal Practice*, 20, 651-671.
- Oetzel, G.R. (2007). *Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors*. American Association of Bovine Practitioners. In Proceedings of the 40th Canada: Annual Conference, Vancouver, BC.

- Ogunkeye, O. O. and Roluga, A. I. (2006). Serum cholinesterase activity helps to distinguish between liver and non liver disease aberration in liver function tests. *Pathophysiology*, 13, 91-93.
- Omu, A.E., Al-Azemi, M.K., Omu, F.E., Fatinikun, T., Abraham, S., George, S. and Mahnazhath, N. (2010). Butyrylcholinesterase activity in women with diabetes mellitus in pregnancy: Correlation with antioxidant activity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30, 122–126.
- Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T. and Overton, T.R. (2010 a). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science*, 93(8), 3595-3601.
- Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T. and Overton, T.R. (2010 b). Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science*, 93, 546- 554.
- Overton, T.R., Drackley, J.K., Douglas, G.N., Emmert, L.S., and Clark, J.H. (1998). Hepatic gluconeogenesis and whole-body protein metabolism of periparturient dairy cows as affected by source of energy and intake of the prepartum diet. *Journal of Dairy Science*, 81(1), 295.
- Overton, T.R., Drackley, J.K., Ottemann-Abbamonte, C.J., Beaulieu, A.D., Emmert, L.S. and Clark, J. H., (1999). Substrate utilization for hepatic gluconeogenesis is altered by increased glucose demand in ruminants. *Journal of Animal Science*, 77, 1940-1951.
- Peter, E., Roland, K., Newbold, J., Tibor, G., Laszlo, W. and Ferenc, H. (2008). Relationship between blood parameters and lipid content of liver in dairy cows of high performance. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 130(6), 323-327.
- Plym Forshell, K., Andersson, L. and Pehrson, B. (1991). The relationships between the fertility of dairy cows and clinical and biochemical measurements, with special reference to plasma glucose and milk acetone. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 38(8), 608-616.
- Prior, R. L. and Scott, R.A. (1980). Effects of intravenous infusions of glucose, lactate, propionate or acetate on the induction of lipogenesis in bovine adipose tissue. *Journal of Nutrition*, 110 (10), 2011-2019.
- Qarawi, A. A. and Ali, B. H. (2003). Variation in the normal activity of esterases in plasma and liver of camels (*Camelus dromedarius*), Cattle (*Bos indicus*), Sheep (*Ovis aries*) and Goats (*Capra hircus*). *Journal of Veterinary Medicine A*, 50, 201-203.
- Quiroz-Rocha, G.F., LeBlanc, S.J., Duffield, T., Wood, D., Leslie, K.E. and Jacobs, R.M. (2009). Evaluation of prepartum serum cholesterol and fatty acids concentrations as predictors of postpartum retention of the placenta in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234, 790-793.
- Rajala-Schultz, P. J., Grohn, Y. T. and McCulloch, C. E. (1999). Effects of milk fever, ketosis, and lameness on milk yield in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 82(2), 288-294.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W. and Constable, P.D. (2006) *Veterinary medicine a textbook of the diseases of cattle, sheep, goats*. London: Pigs and Horses. Saunders Ltd. 1661-1668.
- Reece, W.O. (2008). *Dukes veteriner fizyoloji*. (S. Yıldız, Çev.). Malatya: Medipress.
- Rehage, J., Qualmann, K., Meier, C., Stockhofe-Zurwieden, N., Hoeltershinken, M. and Pohlenz, J. (1999). Total serum bile acid concentrations in dairy cows with fatty liver and liver failure. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 106(1), 26-29.
- Reist, M., Erdin, D., von Euw, D., Tschuemperlin, K., Leuenberger, H., Chilliard, Y. and Blum, J. W. (2002). Estimation of energy balance at the individual and herd level using blood and milk traits in high-yielding dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85(12), 3314-3327.

- Reist, M., Erdin D. K., Von Euw, D., Tschumperlin, K. M., Leuenberger, H., Hammon, H. M. and Blum, J. W. (2003). Use of threshold serum and milk ketone concentrations to identify risk for ketosis and endometritis in high-yielding dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 64(2),188-189.
- Reynolds, C.K., Aikman, P.C., Lupoli, B., Humphries, D.J. and Beever, D. E. (2003). Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*, 86, 1201-1217.
- Rhodes, F.M., McDougall, S., Burke, C.R., Verkerk, G.A. and Macmillan, K.L. (2003). Invited review: Treatment of cows with an extended postpartum anestrous interval. *Journal of Dairy Science*, 86, 1876-1894.
- Roche, J. F., MacKey, D. and Diskin, M. D. (2000). Reproductive management of postpartum cows. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 703-712.
- Sakai, T., Hamakawa, M. and Kubo, S. (1996). Glucose and xylitol tolerance tests for ketotic and healthy dairy cows. *Journal of Dairy*, 79(3), 372-377.
- Sakha, M., Ameri, M., Sharifi, H. and Taheri, I. (2007). Bovine subclinical ketosis in dairy herds in Iran. *Veterinary Research Communications*, 31(6), 673- 679.
- Saleh, I. A. (2004). Fat cow syndrome in a Holstein dairy herd: clinical, biochemical and hematological studies. *Veterinary Medical Journal Giza*, 52(1), 29-39.
- Sato, H., Matsumoto, M. and Hanasaka, S. (1999). Relations between plasma acetate, 3-hydroxybutyrate, ffa, glucose levels and energy nutrition in lactating dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine*, 61(5), 447-451.
- Sato, H., Mohamed, T., Goto, A., Oikawa, S. and Kurosawa, T. (2004). Fatty acid profiles in relation to triglyceride level in the liver of dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(1), 85-87.
- Sehested, j., Diernæs, L., Møller, P. D. and Skadhauge, E. (1999). Transport of butyrate across the isolated bovine rumen epithelium- Interaction with sodium, chloride and bicarbonate. *Comparative Biochemistry and Physiology- A Molecular and Integrative Physiology*, 123(4), 399-408.
- Seifi, H. A., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E. and Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 188(2), 216-220.
- Semacan, A., Kaymaz, M., Findik, M., Rişvanlı, A. ve Köker A. (2015). *Çiflik hayvanlarında doğum ve jinekoloji*. Malatya: Medipres Matbaacılık.
- Sevinc, M., Basoglu, A., Birdane, F. M. and Boydak, M. (2001) Liver function in dairy cows with fatty liver. *Revue de Medecine Veterinaire*, 152(4), 297-300.
- Sevinc, M. ve Başoğlu, A. (2011). Sütçü sığırlarda ketozis ve karaciğer yağlanması etiyopatogenezi ve abomazum deplasmanları ile ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2, 123-130.
- Sevinç, M., Başoğlu, A., Öztürk, İ., Sandıkçı, M. and Birdane, F. (1998). The clinical-chemical parameters, serum lipoproteins and fatty infiltration of the liver in ketotic cows. *Tr Journal of Veterinary Animal Science*, 22(5), 444-447.
- Sevinç, M., Başoğlu, A., Birdane, F., Gökçen, M. ve Küçükfindık, M. (1999). Sütçü sığırlarda kuru dönem doğum ve doğum sonrası metabolik profildeki değişiklikler. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 23, 475-478.
- Shaver, R. D. (1997). Nutritional risk factors in the etiology of left displaced abomasum in dairy cows: A review. *Journal of Dairy Science*, 80(10), 2449-2453.

- Shen, L., Zhu, Y., Xiao, J., Qian, B., You, L., Zhang, Y...Cao, S. (2020). Serum adipokines play different roles in type I and II ketosis. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 33(12), 1930-1939.
- Simonov, M. and Vlizlo, V. (2015). Some blood markers of the functional state of liver in dairy cows with clinical ketosis. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 18(1), 74-82.
- Smith, B. P. (2009). *Large animal internal medicine*. 4th Edition. St. Louis, M.O. Mosby Elsevier. 1364-1369.
- Steen, A., Osteras, O. and Gronstol, H. (1996). Evaluation of additional acetone and urea analyses, and of the fat-lactose-quotient in cow milk samples in the herd recording system in Norway. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 43(3), 181-189.
- Steen, A. (2001). Field Study of Dairy Cows with Reduced Appetite in Early Lactation: Clinical Examinations, Blood and Rumen Fluid Analyses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42, 219-228.
- Stengarde, L., Traven, M., Emanuelson, U., Holtenius, K., Hultgren, J. and Niskanen, R. (2008). Metabolic profiles in five high-producing Swedish dairy herds with a history of abomasal displacement and ketosis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(31), 1-11.
- Stojević, Z., Piršljin, J., Milinković-Tur, S., Zdelar-Tuk, M. and Ljubić, B. (2005). Clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period. *Veterinarski Arhiv*, 75, 67-73.
- Strang, B. D., Bertics, S. J., Grummer, R. R. and Armentano, L. E. (1998). Effect of Long-Chain Fatty Acids on Triglyceride Accumulation, Gluconeogenesis, and Ureagenesis in Bovine Hepatocytes. *Journal of Dairy Science*, 81, 728-739.
- Sun, Y., Wang, B., Shu, S., Zhang, H., Xu, C., Wu, L. and Zia, C. (2015). Critical thresholds of liver functions parameter for prediction in dairy cows using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Veterinary Quarterly*, 35(3), 159-164.
- Şahal, M., Çolakoğlu, E. Ç. ve Alihosseini, H. (2011). Ketozis ve yağlı karaciğer sendromunun tedavisinde güncel yaklaşımlar ve tedavideki başarısızlığın nedenleri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2, 140-150.
- Şentürk, S. (2013). *Sığırlar için pratik klinik laboratuvar kitabı*. Bursa: Özsan Matbaacılık Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi.
- Tehrani S. M., Hadadi, M., Noughabi, H.H., Mohammadi, A., Rostami, F. and Sharifi, H. (2011). Bovine subclinical ketosis in dairy herds in Nishaboer, Iran. *Comp. Clin Pathol.*, 21, 1637-1641.
- Turgut, K. (2000) *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, 2. baskı, Bahçıvanlar Basım Sanayi Anonim Şirketi, Konya, sayfa 339-350.
- Türkmen, İ. İ. (2011). Süt sığırlarında geçiş döneminde görülen metabolizma hastalıklarının önlenmesine yönelik besleme stratejileri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2, 171-176.
- Tveit, B., Lingaas, F., Svendsen, M. and Sjaastad, O. V. (1992). Etiology of acetonemia in Norwegian cattle. 1. Effect of ketogenic silage, season, energy level, and genetic factors. *Journal of Dairy Science*, 75(9), 2421-2432.
- Uchida, E., Katoh, N. and Takahashi, K. (1993). Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *Journal of Veterinary Medical Science*, 55(5), 893-894.
- Van Den Top, A., Van Tol, A., Jansen, H., Geelen, M. and Beynen, A. (2005). Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. *Journal of Dairy Research*, 72, 129-137.

- Van Winden, S. C. and Kuiper, R. (2003). Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Veterinary Research*, 34(1), 47-56.
- Vazquez-Añon, M., Bertics, S., Luck, M., Grummer, R.R. and Pinheiro, J. (1994). Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 77, 1521-1528.
- Veenhuizen, J. J., Drackley, J. K., Richard, M. J., Sanderson, T. P, Miller, L. D. and Young, J.W. (1991). Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *Journal of Dairy Science*, 74(12), 4238-4253.
- Walsh, R. B., Walton, J. S., Kelton, D. F., Leblanc, S. J., Leslie, K. E. and Duffield, T. F. (2007). The effect of sub-clinical ketosis in early lactation on reproductive performance of post-partum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90, 2788–2796.
- Wenninger, A. and Distl, O. (1994). Urea and acetone in milk as indicators for nutritional fertility disorders of dairy-cattle. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 101(4), 152-157.
- West, H. (1990). Effect on liver function of acetonemia and the fat cow syndrome cattle. *Research in Veterinary Science*, 48, 221- 227.
- Whitaker, D.A., Smith, E. J., da Rosa, G. O. and Kelly, J. M. (1993). Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle. *The Veterinary Record*, 133(3), 61-64.
- Yoshino, K., Katoh, N., Takahashi, K. and Yuasa, A. (1993). Possible involvement of protein kinase C with induction of haptoglobin in cows by treatment with dexamethasone and by starvation. *American Journal of Veterinary Research*, 54(5), 689-694.
- Xia, C., Wang, Z., Xu, C. and Zhang, H. Y. (2012). Concentrations of Plasma Metabolites, Hormones, and mRNA Abundance of Adipose Leptin and Hormone-Sensitive Lipase in Ketotic and Nonketotic Dairy Cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 415–417.
- Zhang, G. and Ametaj, B. N. (2020). Ketosis an old story under a new approach. *Dairy 2*, 1, 42–60.
- Zhang, G., Hailemariam, D., Dervishi, E., Deng, Q., Goldansaz, S.A., Dunn, S.M. and Ametaj, B.N. (2016). Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum. *Research in Veterinary Science*, 107, 246–256.
- Zhang, Z. G., Xue, J. D., Gao, R. F., Liu, J. Y., Wang, J. G., Yao, C. Y... Wang, Z. (2012). Evaluation of the Difference of L-selectin, Tumor Necrosis Factor- α and Sialic Acid Concentration in Dairy Cows with Subclinical Ketosis and without Subclinical Ketosis. *Pakistan Veterinary Journal*, 33(2), 225-228.
- Zhanga, Y., Lia, X., Zhang, H., Zhaoa, Z., Penga, Z., Wang, Z... Lia, X. (2018). Non Esterified Fatty Acids Over-Activate the TLR2/4-NF-K β Signaling Pathway to Increase Inflammatory Cytokine Synthesis in Neutrophils from Ketotic Cows. *Cell Physiol Biochem*, 48, 827-837.
- Zhu, L. H., Armentano, L. E., Bremmer, D. R., Grummer, R. R. and Bertics, S. J. (2000). Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving and their relation to liver triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. *Journal of Dairy Science*, 83(4), 734-740.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Yücel YENİLMEZ
Eğitim	
Lise	Selimiye Veteriner Sağlık Meslek Lisesi (2002)
Ön Lisans	Anadolu Üniversitesi Laborant ve Veteriner Sağlık (2006) Anadolu Üniversitesi Adalet (2013)
Lisans	Hitit Üniversitesi Biyoloji Bölümü (2010-Terk) Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2013-2018)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2022)
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
Almanca	Başlangıç Seviyesi
İngilizce	Başlangıç Seviyesi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	-

EKLER

EK-1: T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvurusu Değerlendirme Formu

T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Çalış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Ketozisli İneklerde Tümör Nekrosis Faktör-alfa, Kolesterol, BHBA, NEFA ve Asetilkolinesteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi"		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. İsmail AYTEKİN BAÜN Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD.		
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Veteriner Hekim Yücel YENİLMEZ Tavşanlı İlçe Tar. ve Or. Müd.		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans		
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/10/2021 – 01/01/2022		
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	SIĞIR – 20 ADET		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı HADYEK BAŞVURU FORMU	Tarihi 22/09/2021		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2021/8-5 Tarih : 30.09.2021			
	Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Doç. Dr. Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UGÜN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılarından birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılmaz.				



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

